芳香族フッ素化合物の合成

——ハロゲン交換フッ素化法において、フッ化カリウムの
反応性を高める手段——

木 村 芳 —*

Synthesis of Aromatic Fluorides.

——Enhancement of Reactivity of Potassium Fluoride on the
Halogen-Exchange Fluorination Reactions.——

Yoshikazu KIMURA*

The title reactions have been widely utilized in a laboratory and an industrial use for the preparation of aromatic fluoride derivatives. The advantage is a simple and convenient procedure which is avoidable the use of dangerous hydrogen fluoride. However, owing to poor solubilities of metal fluorides (mainly potassium fluoride) in organic solvents, the halogen-exchange fluorination with these reagents often requires elevated temperatures in polar solvents, which are accompanied by the decomposition of the starting substrates and/or products. In this article, numerous devotions will be reviewed to enhance the activity of potassium fluoride from the literature published since 1980.

1. はじめに

含フッ素芳香族化合物が農薬・医薬・材料科学等の分野において特異な機能を発現するに及んで、それらの合成研究が活発化している¹⁾。なかでも、危険な無水フッ化水素酸を使わないハロゲン交換フッ素化法は、a) 危険が少なく特別な装置を必要としない、b) 反応操作が簡便である、c) 原料が入手しやすく安価である、等の点から工業的に魅力がある方法と言える。しかしながら、通常フッ素源として用いられるフッ化カリウムは、有機溶媒に難溶であり反応性に今一步の感がある。ハロゲン交換フッ素化法は、活性化された芳香族核塩素化合物(臭素化物)とフッ化カリウム(KF)を、反応が進行しやすい場合にはアセトニトリル中で、通常ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルホルムアミド(DMF)、スルホラン等の非プロトン性極性溶媒中で加熱して行われる。置換さ

れる塩素原子の活性化の度合いが弱く、十分な反応速度が得られない場合には高温・長時間の反応が行われることになるが、同時に原料および生成物の分解を伴うことになり、結局、目的物を収率良く得ることが出来なくなる。ここにこの方法の限界がある。そこでKFの反応性を高める工夫が種々行われている。

CAS ON LINEで“KF” “fluorination”というキーワードを入れて検索すると、1967年から1988年8月の21年間で442件がヒットするが、期間を1980年以後に絞ると248件、更に1985年以後の3年半で138件がヒットされることから、この分野における近年の過熱ぶりがうかがわれる。

本稿では、ハロゲン交換法を用いる含フッ素芳香族化合物の合成に的を絞り、主にフッ化カリウムの反応性を増大するために行われている手段について、近年の研究をまとめてみる。古くは、石川・北爪によって書かれたすぐれた総説²⁾があるので合わせて参照していただきたい。

* イハラケミカル工業(株)研究所 ()

* Ihara Chemical Industry Co., Ltd. ()

2. フッ化カリウムの形状変化による活性化

工業用または試薬として入手しうるフッ化カリウム (KF) は、通常、粒子径が 200~300 μm 、比表面積が 0.1 m^2/g 程度の大きさである。これを微粒子化することにより、反応性を高めようとする試みが種々行われている。それらを概観しよう。

2.1. KF の粉碎処理 工業用 KF を乳鉢で細かくすりつぶして使用する試みは古くから行われてきたが、最近アトマイザーにより乾式粉碎した KF が提案されている³⁾。この KF を用い、4-クロロニトロベンゼン (1) のフッ素化反応を DMSO 中で還流下 5 時間行くと、80 % の 4-フルオロニトロベンゼン (2) が得られる (式 1)。

同様の条件下、乳鉢で粉碎した KF を用いると 60 % の 2 が得られるに過ぎない。通常、物理的な粉碎では 50 μm 以下の KF 粒子は得られないと言われてきたが、アトマイザーによる粉碎では、それが可能となった結果、反応性が増大したと考えられる。しかしながら、細かく粉碎したフッ化カリウムは吸湿しやすく、工業的に大量に扱うには問題があるため、KF を不活性溶媒中で湿式粉碎し、得られた KF のスラリーに基質を加え反応しようとする試みも報告されている^{4,5)}。KF を DMSO 中湿式粉碎したのち、(式 1) と同様の条件下で反応を行うと、80 % の 2 が得られるという⁴⁾。また、KF を熱メタノールに溶解した液にスルホランとトルエンの混合物を加えたのち、トルエンとメタノールを常圧 110°C、続いて 160°C/200 mmHg の減圧下で留去すると KF のスラリーが得られる。これに 1 と触媒としての 4-(*N,N*-ジメチルアミノ)ピリジニウム塩 (3) (後述 3.1. 項参照) を加え、210-215°C で 5 時間反応すると 2 が 92.7 % 得られる (式 2)⁵⁾。

2.2. カリウム塩から KF のスラリーを調製する 市販の KF を処理するのではなく、反応系で粒子の細かい KF を作り、直ちに反応に供する試みも行われている。

無水炭酸カリウムを 350°C に加熱した中へ、無水フッ化水素酸をゆっくり作用させると、比表面積が 0.4 m^2/g の KF が得られる。これを、*N,N*-ジメチルアセトアミド中、1 のフッ素化反応に供すると 215°C、6 時間で 65 % の蒸留収率で 2 が得られる⁶⁾。また、水酸化カリウム水溶液にフッ化アンモニウム水溶液を加え、70-100°C でアンモニアガスを追い出し、続いて溶媒として 1-メチルピロリドンを加える。加熱脱水し KF のスラリーを得る。これにベンタクロロピリジンを加え反応すると、2,4,6-トリフルオロ-3,5-ジクロロピリジンが得られている⁷⁾。

2.3. スプレードライ KF KF の形状変化による活性化の中でも、スプレードライ KF (SD-KF) の発明は注目している。KF の濃厚溶液 (30%) をスプレードライヤーの中へ高温 (300-500°C) で噴霧すると粒子径が 10-50 μm 、比表面積が 1.3 m^2/g というかさ高い粒子が得られる。この KF を用いて DMSO 中、1 のフッ素化を行うと 3 時間で 80 % を越える 2 が得られる。工業用 KF を焙焼したカルシンドライ KF (CD-KF) では、同条件で 47 % しか 2 が得られない (式 3)⁸⁾。現在では国内

外の多数のメーカーから SD-KF が容易に入手できるようになった。しかし、実際に使ってみるとそれらの反応性にはかなりの差があり、スプレードライにかけられる条件の微妙な変化が、生成した SD-KF の反応性に大きな影響を与え、そのことが各メーカーのノウハウとなっているようである。

最近、スプレードライに供する KF 水溶液に少量の界面活性剤を加え SD-KF を作ると、更に比表面積が大きく粒子の小さい KF が得られることが報告された⁹⁾。特にフッ素系界面活性剤の添加が良い結果を与える。41 % KF 水溶液にパーフルオロオクタン酸を 500 ppm 加え 450°C でスプレードライすると比表面積が 2.79 m^2/g 、粒子径が 1 μm という KF が得られている。これを用いて塩化ベンゾイルとの反応を行うと (式 4) のような結果

Table 1 The physical properties of Freeze-Dried potassium fluorides.

	Calcine-dried KF	Freeze-dried KF (Concn of aqueous soln/%)				
		1	5	10	20	40
Particle size(μm) ^{a)}	200–300 ^{c)}	31.9	37.6	34.7	56.6	58.0
Specific surface ^{b)} area (m^2/g)	0.1 ^{c)} 0.13	0.78	0.72	0.62	0.39	0.39
Bulk density (g/ml)	1.14	0.13	0.24	0.39	0.85	1.00

a) Average value of particle size distributions determined by Coulter Counter TA-II.

b) By Micrometrics Flow Sorb II 2300 (Shimazu). c) Ref. 8.

Fig. 1 Fluorination of 4-chloronitrobenzene (1) in DMSO: reflux.

Fig. 2 Fluorination of 4-chloronitrobenzene (1) in sulfolane in the presence of Ph_4PBr (5 mol%): 180°C .

であった。

2.4. フリーズドライ KF KF の希薄溶液を凍結乾燥すると比表面積が大きく、粒子の小さい KF が得られると期待される。しかしながら、フリーズドライ KF (FD-KF) は強力な塩基性を示すが、フッ素化の能力はないと報告されている¹⁰⁾。その後、FD-KF のフッ素化能について再検討した報告はない。筆者らは種々の濃度の KF 水溶液を調製し、凍結乾燥処理することにより得た FD-KF のフッ素化能を詳しく調べた。その結果、意外なことに FD-KF は SD-KF に匹敵する優れたフッ素化能力を有することが判明した。更に、フリーズドライに供する KF 水溶液の濃度が低い程、比表面積の大きな、粒子の細かい KF が得られ、1 のフッ素化反応において反応性が高いことが明らかとなった¹¹⁾。それらの結果を表 1, 図 1, 2 にまとめて示した。

3. 相間移動触媒による活性化

第 4 アンモニウム塩、ホスホニウム塩が固液相間移動触媒として有効であることは、今や常識となっている。本節はこれを F^- の活性化に応用しようとしたものである。ただし、オニウム塩が見かけ上、KF の活性化に寄与している現象をとらえて相間移動触媒としたが、真にアニオン交換反応による相間移動触媒機構で反応が進行しているかどうかは定かではない。

3.1. 第 4 アンモニウム塩 当初, Aliquat 336^{12,13)}, $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{NMe}_3\text{Br}^{14)}$, $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NMe}_3\text{Br}^{15)}$, 等の第 4 アンモニウム塩が検討された。しかしながら、KF は一方では強力な塩基であり、アンモニウム塩は高温の反応条件下では直ちにホフマン分解してしまうため、その触媒としての機能は維持できない。何度もアンモニウム塩を添加し反応率を上げている¹²⁾。比較的良好な結果を得ている例として(式 5)を上げておく。次に、 β 水素を持たずホフマン分解しない形のテトラメチルアンモニウムクロリドが検討された^{16,17)}。触媒活性は長鎖のアルキル鎖を持つ

アンモニウム塩より幾分良いようである(式6)。

塩基性相間移動条件下で分解しにくい形にデザインされた4-(*N,N*-ジアルキルアミノ)ピリジニウム塩¹⁸⁾をフッ素反応の触媒に応用する報告がある¹⁹⁾。3, 4等の構造を持つピリジニウム塩で、アルキル鎖が分解を受けにくいように立体的にかさ高くなっている。反応例として

(式7)を挙げる。4はβ水素を持たない形になっているためか3より触媒としての機能が低い。

3.2. 第4ホスホニウム塩 近年、耐熱性フッ素化触媒として注目を集めているものにテトラフェニルホスホニウム塩、 $\text{Ph}_4\text{P}^+\text{Br}^-$ 、 $\text{Ph}_4\text{P}^+\text{Cl}^-$ がある^{20,21)}。(式8)に示すようにオートクレープ中、比較的不活性な基質(5)を用いて、1-クロロ-2,3-ジフルオロベンゼン(6)を40～

50%の収率で得ている。Clarkらは種々の基質と溶媒についてテトラフェニルホスホニウム＝プロミドを加えた場合(*k*)と加えない場合(*k'*)の反応速度定数の比を求めた。アセトニトリル中では*k/k'*=114～200になるのに対し、スルホラン中では*k/k'*=2.8～6.3にしかならないと報告している²¹⁾。

最近、筆者らは Ph_4PBr -18-クラウン-6、または Ph_4PBr -PEG 300 Me₂の組み合わせが、4-クロロベンズアルデヒド(7)のフッ素化反応において Ph_4PBr 単独よりさらに触媒として有効であることを報告した(式9)²²⁾。

塩基性条件下で不安定と予想されるホルミル基を有する基質であるにもかかわらず、収率良く4-フルオロベンズアルデヒド(8)が得られる。8は種々の官能基変換が容易なホルミル基を含む化合物として多方面への応用が期待できるが、今まで工業的規模で実施できる合成法がなかったため、あまり利用されていない。今後の展開に期待できる。

3.3. ポリエーテル類 相間移動触媒としてオニウム塩タイプでないポリエチレングリコール²³⁾やクラウンエーテル^{24,25)}も検討されている。フッ素系ノニオン界面

活性剤の触媒としての使用も報告がある(式11)²⁶⁾。

ポリエチレングリコール、クラウンエーテルとも高温での単独使用ではあまり触媒効果が発揮できないようである。それをカバーするために、よく考えられたクラウンエーテルの使用法を紹介する。KF-NaFをフッ素源とし、18-クラウン-6を触媒として用いる(式12)²⁷⁾。1の

Fig. 3

フッ素化反応においてKF-18-crown-6系だと25時間後に28.6%の反応率であるのに対し、KF-NaF-18-crown-6系では17時間で85.7%の反応率を示す。反応機構の推定として、18-クラウン-6はNa⁺よりK⁺をより選択的に錯化するから、第(i)段のハロゲン交換反応で生じたKClを錯化して(ii)、NaFとハロゲン交換しここで生じたNaClを反応系外へ除去してしまう(iii)。しかし、NaFが存在しない系だと錯化したKFとKClが共存状態となり(i)式の平衡反応が成立してしまうため2の収量は増大しないと説明されている(図3)。

3.4. その他の触媒 フッ素化剤としてフッ化カリウムよりフッ化セシウム、フッ化ルビジウムの方が高い反応性を示すことが判っているが、それらは非常に高価であり工業的使用に適さないことが問題である。そこでKFに少量のCsFを混ぜて使用し、CsFでフッ素化反応を行ったのち、反応したCsClをKFで再びCsFに再生するという手段がある。3,4-ジクロロニトロベンゼンのフッ素化でKFだけで行くと、3-クロロ-4-フルオロニトロベンゼンが圧倒的に生成するが、CsFを30%加えた系では、3,4-ジフルオロ体が主生成物となる(式13)²⁸⁾。また、1,3-ジメチルイミダゾリジオン-2(DMI)

KF, 270 °C, 30 h	Y: 90.1%	1.2%
KF-CsF(0.3 eq.), 300 °C, 26 h	19.0	64.7

の中で7をハロゲン交換して8を得る特許が公開されている(式14)²⁹⁾。この反応は溶媒の選択が大切で、スル

ホラン中で(式14)の反応を行っても8は殆んど得られない³⁰⁾。

4. KFを無機物に担持させる活性化方法

アルミナ、シリカ、クレイ、ゼオライト等の担体にKFを担持した試薬はKFの塩基性を増大させるが、フッ素化の能力はなくなる。花房³¹⁾、Clark³²⁾らは担持体を種々検討し、フッ化カルシウムがKFのフッ素化能力を増大させることを見出した(式15, 16)。X線分析の結

果から、CaF₂とKFの間には化学的相互作用はなく、物理的作用でKFの反応性を増大していると推定している³¹⁾。

また、担持体としてグラファイトを用いる報告もある(式17)³⁴⁾。

5. 溶媒と圧力

フッ素化反応の速度を大きく変える因子として反応溶媒がある。芳香族核フッ素化反応は通常、非プロトン性極性溶媒中、200°C近い高温で行うことが多く溶媒との反応あるいは溶媒の分解によって反応が大へんきたなく

なることが多々ある。筆者らは、合成中間体として有用と期待される4-フルオロベンズアルデヒドの合成研究の過程でこの問題に直面した。4-クロロベンズアルデヒドとスプレードライ KF をスルホラン中で加熱すると目的物は殆ど得られず分解物が次第に増えてくる。3.2.項で述べたように無溶媒中で Ph_4PBr -ポリエーテル触媒系による反応を見出したが、工業的实施においては適当な溶媒の使用が好ましい。そこで、種々の溶媒を検討し、芳香族系炭化水素溶媒、特に1-クロロナフタレン、3,4-ジクロロトルエン等を用いると、反応がきれいに進行することを見出した(式18)³⁵⁾。

これらの溶媒を用いると、タール分が少なくなり生成物の選択性が向上するうえ、高価なテトラフェニルホスホニウム塩を回収することが出来る。

一方、Clark ら³⁶⁾は反応基質と溶媒の関係を詳しく調べ、基質が芳香族核塩素化物である場合は、KF の DMSO への溶解度が非常に小さいにもかかわらず、DMSO が常に良い溶媒であることを認めている。2-クロロ-6-ニトロベンズニトリルを 82°C で KF と反応した時の、反応速度と溶媒の関係は $\text{DMSO} > \text{TMSO} > \text{DMAC} > \text{NMP} > \text{TMSO}_2 > \text{CH}_3\text{CN}$, DME の順となり、KF の溶解度と一致しない。一方、脂肪族が基質である時は、KF の溶解度と反応速度はよく一致すると述べている。窒素を含む極性溶媒と硫黄を含む極性溶媒の混合溶媒中で反応すると良いとの特許もある³⁷⁾。

圧力をかけると反応速度が増大するのは通常の反応と同じである。 N,N -ジメチルアセトアミド中、4-6 kg/cm², 212-218°C で 1 と KF の反応を行うと、2 が 92.2 % 生成する³⁸⁾。

6. その他

最後に、オニウム塩を触媒ではなくフッ素化剤として使っている例を紹介する。これも裸の F^- を作り出して求核性を上げようとする考え方である。Bosch らはアンバーライト IRA 410 を $\text{NH}_4^+\text{HF}_2^-$ 水溶液で処理し HF_2^- を担持したポリマーとし、次に $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ の水溶液を流して、 $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HF}_2^-$ とした。このものをよく乾燥し 1 の反応に供している³⁹⁾。Clark らは上と同様の操作により $\text{Ph}_4\text{P}^+\text{HF}_2^-$ を合成しいろいろな芳香族化合物のフッ素化

反応を調べている⁴⁰⁾。この試薬は脱ニトロフッ素化反応に選択性があるようで、2-クロロ-6-ニトロベンズニトリルの DMSO 中での反応は、選択的に 6-フルオロ体を与える。

本稿では主に芳香族核塩素化物を核フッ素化物に変換することに焦点を絞ってきた。脱離基はハロゲン原子に限らず、脱ニトロフッ素化反応も最近注目を集めているが紙面の都合で割愛する^{41), 42)}。

7. おわりに

以上、簡単に概観してきたように、フッ化カリウムの反応性を増大するために種々の工夫が提案されている。筆者は化学工業の生産現場において、いかに経済的に収率・純度の良い芳香族核フッ素化物を得るかという問題に直面し、その問題解決の方法を模索し続けている。含フッ素化合物の化学的挙動は、時として過去の積み上げられた化学の常識を逸脱することがあり、右往左往するが、そこに工夫の余地があり発見がある。はじめに提起した問題に関しては、まだまだ決定的な解決策はなく、今後とも知識の積み上げが必要であると思う。こうして得た化合物が有能な機能を発揮し、役立ってくれることを願っている。

(昭和 63 年 10 月 14 日受理)

文 献

- 1a) F.A. Smith, *Chemtech*, 1973, 422
- b) 石川延男, 化学の領域, 35, 441 (1981)
- c) 内島克夫, ファインケミカル, 11, 35 (1982)
- d) 浦 康一, 化学工業, 35, 176 (1987)
- 2a) 石川延男, 有合化, 25, 808 (1967)
- b) 石川延男, 北爪智哉, 有合化, 34, 173 (1976)
- 3) 鈴木嘉一郎, 桧山 進, 大橋雅夫, 日特開 昭 63-10737 (1988)
- 4) 柳沼 豊, 大橋雅夫, 桧山 進, 日特開 昭 61-50945 (1986)
- 5) G.L. Cantrell, *USP* 4642398 (1987)
- 6) 大塚三千夫, 上田洋史, 日特開 昭 58-199715 (1983)
- 7) K.D. Campbell, L.J. Dietsche, L.B. Crampton, K.D. Hovda, G.K. Tyson, C.A. Wilson, *USP* 4713231 (1987)
- 8) N. Ishikawa, T. Kitazume, T. Yamazaki, Y. Mochida, T. Tatsuno, *Chem. Lett.*, 1981, 761
- 9) 三木正博, 藤本和之, 日特開 昭 63-89417 (1988)
- 10) N. Ishikawa, T. Kitazume, M. Nakabayashi, *Chem. Lett.*, 1980, 1089
- 11) Y. Kimura, H. Suzuki, *Tetrahedron. Lett.*, 印刷中
- 12) C.R. White, *USP* 4418229 (1983)

- 13) D.E.M. Wotton, *GB* 2058067 (1981)
- 14) ロバート・アーサー・ノース, 日特開 昭55-89249
- 15) E.G. Scovell, D.J. Watson, *EP* 63872 (1982)
- 16) C.R. White, *USP* 4642399 (1987)
- 17) P.A.M. Grotenhuis, P.E. Prillwitz, *EP* 192287 (1986)
- 18) D.J. Brunell, D.A. Singleton, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3383 (1984)
- 19) G.L. Cantrell, *WO* 87-4148, 4149, 4150 (1987)
- 20) 熊井清作, 古川 豊, 笹部幹雄, 松尾 仁, 第11回フッ素化学討論会予稿集, 2E07 (1986)
- 21) J.H. Clark, D.J. Macquarrie, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 111 (1987)
- 22) Y. Yoshida, Y. Kimura, *Chem. Lett.*, **1988**, 1355.
- 23) T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.*, **1978**, 283
- 24) C.L. Liotta, H.P. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2250 (1974)
- 25) J. Cuomo, R.A. Olofson, *J. Org. Chem.*, **44**, 1016 (1979)
- 26) Y. Lin, Q. Chen, J. Ji, *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu CN* 85100467 (1985); *Chem. Abstr.*, **107**, 115372 (1987)
- 27) 八木正二, 日特開 昭57-197226 (1982)
- 28) 海江田修, 広田幸逸, 伊東秀記, 富永信雄, 中村 智明, 日特開 昭61-44831 (1986)
- 29) ハンス・ヨアヒム・メッツ, ウラウス・ウアルニグ, 日特開 昭63-122648 (1988)
- 30) H. Suzuki, Y. Kimura, 未発表
- 31) J. Ichihara, T. Matsuo, T. Hanafusa, T. Ando, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 793
- 32) J.H. Clark, A.J. Hyde, D.K. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 791
- 33) 武元一樹, 市原潤子, 花房昭静, 安藤喬志, 日特開 昭62-114939 (1987)
- 34) V.V. Aksenov, V.M. Vlasov, V.I. Danikin, O.Y. Naumova, P.P. Rodonov, V.S. Chertok, G.N. Shnitko, G.G. Yakobson, *Izv. Akad. Nauk, SSSR, Ser. Khim.*, **1984**, 2158; *Chem. Abstr.*, **102**, 78686 (1985)
- 35) Y. Yoshida, Y. Kimura, *J. Fluorine Chem.*, 印刷中
- 36) J.H. Clark, D. Macquarrie, *J. Fluorine Chem.*, **35**, 591 (1987)
- 37) 能登好文, 松本京一, 内山美恵子, 日特開 昭57-38726 (1982)
- 38) 三崎 進, 岡本光弘, 平田昌明, 日特公 昭55-10573 (1980)
- 39) P. Bosch, F. Camps, E. Chamorro, V. Gasol, A. GUerrero, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4733 (1987)
- 40) J. Brown, J.H. Clark, *J. Fluorine Chem.*, **30**, 251 (1985)
- 41) S. Kumai, R. Seki, Y. Fukawa, M. Matsuo, *Reports Res. Lab. Asahi Glass Co., Ltd.*, **35**, 251 (1985)
- 42) F. Effenberger, W. Streicher, *DE* 3400418 (1985)

会費ご送金方お願い

本年度も会務が円滑に行えますように会費を早期にご納入下さいます様をお願い申し上げます。会則で「会員は会費を前納すること」となっております。

平成元年度 (1月～12月) 会費

正 会 員	9,000 円/年
学生会員	4,000 円/年

◎ご送金は・現金書留

- ・振替口座 (東京 0-157690 番 用紙は昨年 12 月号綴込をご利用頂くか、郵便局の窓口でご請求下さい。)
- ・銀行振込 (第一勧業銀行飯倉支店普通預金口座 No. 058-1000014)

◎お願い ・銀行振込みをご利用の方は事前に会員番号、氏名、所属等をお知らせ下さい。