

学位論文題名

HF-有機塩基溶液をフッ素化試薬とする

有機フッ素化合物の合成に関する研究

学位論文内容の要旨

安価な素材の大量供給に大きな役割を果たした石油化学工業を有機化学工業の主流とした時代から変遷し、エレクトロニクス工業やメデイカル工業などの異分野の産業で要求される新しい物性や機能を持つスペシャリティあるいはハイテクケミカルの開発や供給がわが国のような先進国の化学工業のあり方として求められている。

当面目標となるスペシャリティケミカルの対象は新素材と生理活性物質であって、前者は20世紀後半最大の技術進歩と言える情報産業や宇宙産業などの分野に用いられる特殊材料に、また、後者は生命の健全な維持に不可欠な高活性・高選択的に作用する医薬・農業に代表される。ところで天然には存在しない有機フッ素化合物は非常にユニークな特性を有しており、今日様々な工業・産業分野で最も関心を集めているスペシャルリケミカルの一つである。本研究はこのような観点から経済性の高い無水フッ化水素(AHF)を基剤とした試薬を用いる高収率・高選択的有機フッ素化合物合成法を開発することを目的として行ったものである。

本論文は5章から構成されている。

第1章の序論では、有機化学工業における有機フッ素化合物のスペシャリティケミカルとしての位置付けと重要性を明確にし、フッ素化試薬としてのAHFならびにHF-有機塩基溶液の性質と特徴、およびこれらを用いる有機フッ素化合物合成反応の研究の進歩を概観し、本研究の目的を述べた。

第2章では、オレフィン類のヒドロフッ素化およびアルコール類の脱ヒドロキシルフッ素化反応をAHFにアミン等の有機塩基を共存させた溶液を用いて行い、反応に及ぼす有機塩基の影響について述べた。その結果、HF-メラミン溶液が水による活性劣化が他のHF-有機塩基溶液に比較して小さく、第2級および第3級フルオロアルキルを簡便かつ効果的に与えるフッ素化試薬となることを明らかにした。また、反応を不均一相を形成する四塩化炭素やペンタンを共存させて行うことによりHF-メラミン溶液の反復使用が可能であることを明らかにした。

第3章では、ハロゲン交換フッ素化試薬として汎用されるKFなどを用いると脱離反応が優先するハロゲン化脂環式アルキルや第3級ハロゲン化アルキルに対し、HF-Cu₂O-エーテル溶液が定量的かつ位置選択的にハロゲン交換フッ素化を行うことを見い出した。一方、Cu₂OをAHFによって処理して得られる赤紫色結晶を80~150℃で焼成して得られる化合物はCuF・1/2H₂Oの組成をもつ室温で安定な新規化合物(CuF様化合物)と考えられ、ピピリジンのような塩基を配位させることによって第1級ハロゲン化アルキルから第1級フルオロアルキル合成の為の優れた試薬となり、また、AgFに対しても同様のフッ素化活性を認めた。

第4章では、AHFまたはHF-有機塩基溶液を用いる芳香族アミン類(ArNH₂)の脱アミノフッ素化(一段法/ジアゾ化-脱ジアゾフッ素化)反応ならびに芳香族ジアゾニウム塩(ArN₂X)の脱ジアゾフッ素化反応による芳香族フッ素化合物(ArF)の合成について述べている。

第4章1節では、ArFのファインケミカル合成中間体としての重用性と既知の芳香核へのフッ素導入反応法について概説した。

第4章2節では、 ArNH_2 の脱アミノフッ素化反応の進歩について述べ、本反応の特徴や問題点について論じた。

第4章3節では、アニリン(PhNH_2)の反応生成物組成と HF/PhNH_2 比(N)との関係を明らかにし、反応溶液の $^1\text{H-NMR}$ 観察から、N値の小さい溶液中では基質の NH_2 基が NO^+ の反応を受けてN-ニトロソアミノベンゼンを経て PhN_2^+ を与え、その熱的な脱ジアゾフッ素化反応によって PhF を与えるが、N値の大きい条件下では基質はプロトン化されて NO^+ と反応出来ないが、昇温することによって HF が一部気化して反応溶液組成が変化(N値の減少)し、非プロトン化状態の基質が生じることでニトロソ化が可能となりニトロソアニリニウムイオンを与える。このような条件下ではこの中間体は容易に NO を脱離してジフルオロピフェニルやジアミノピフェニル、タール様化合物の前駆体であるアニリニウムカチオンラジカルとなるものと結論した。この知見に基づいてピリジンのような有機塩基を別途に AHF に共存させた溶液を用いて本反応を行った結果、*o*-位または *p*-位に極性基が置換する若干の ArNH_2 を除くほとんどの ArNH_2 から、 ArF 合成法として著名な Baltz-Schiemann反応より一段と優れた収率で対応する ArF を与えることを見出した。また、 HF -ピリジン溶液にクロルベンゼンのような不均一相を形成する有機溶剤を共存させて反応を行うことにより、生成物を連続して有機層から抽出させることができ、 HF -ピリジン溶液の繰り返し使用が可能であることを見出した。

第4章4節では、 HF -有機塩基溶液を用いる ArNH_2 の一段法/ジアゾ化-脱ジアゾフッ素化反応を紫外線照射下で行った結果、前節の反応方法では良好な ArF 収率の得られなかった基質も含めて高収率で ArF が得られることを明らかにし、より複雑な置換基をもつ ArNH_2 からの高選択的な ArF 合成の可能性を示唆した。

第4章5節では以上の知見を基にして、医薬品合成中間体として有用なフルオロ(チオ)フェノール類の合成を目的として、アミノ(チオ)フェノール類を基質とする HF -ピリジン溶液中での脱アミノフッ素化反応を検討した。その結果、ベンゾキノ、キノンジアザイド、フェニルピリジン類等が副生すること、およびこれらの生成機構と反応条件(HF モル分率(X_{HF}), ジアゾ化温度, 脱ジアゾ化温度, 紫外線照射効果, 基質内置換基)との関連を明らかにし、従来の報告例に比較して優れて良好な収率で対応する ArF が得られることを見出した。

第4章6節では、従来脱アミノフッ素化反応を効率良く行うことが困難であった極性基を持つ ArNH_2 からの無水条件下で行うことによる効率的な ArN_2X の合成法と、その脱ジアゾフッ素化反応を HF (-塩基)溶液中で熱または紫外線照射下で行うことによる、高収率 ArF 合成法について述べた。

第4章7節では、 HF または HF -塩基溶液中における ArN_2X 塩の脱ジアゾフッ素化反応速度に及ぼす基質の置換基の影響とその脱ジアゾ化機構について検討し、得られた速度論的データからアリルカチオンを中間体とする $\text{S}_{\text{N}}1$ 反応によって進行していることの示唆を得た。また、速度定数(k)は*p*-位置換の電子供与基および求引基いずれの場合も小さくなることが認められハメット式が適用できないが、SwainやTaftの提唱する二元置換基パラメータを含む式に対しては*m*-および*p*-置換の基質とも比較的良い相関がこれらの速度定数に関して得られた。

第4章8節では、アミノ複素環芳香族化合物の AHF および HF -ピリジン溶液を用いる脱アミノフッ素化反応によって、既知の反応では合成の困難な4-フルオロピリジンはじめ対応する複素環フルオロ芳香族を高収率で得られることを見出し、また、その脱ジアゾ化速度が PhrN_2^+ のそれより $\sim 10^3$ 倍以上も速いことから、この場合の脱ジアゾフッ素化は前節で述べた ArN_2^+ の分解フッ素化反応機構($\text{S}_{\text{N}}1$ 反応)と異なる $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 型の遷移状態を経る機構で進行するものと考察された。

第5章では本論文の総括を行っている。

学位論文審査の要旨

主査 教授 米田 徳彦
副査 教授 鈴木 章
副査 教授 杉野目 浩
副査 教授 横田 和明
副査 教授 小林 宏

(九州大学大学院総合理工学研究科)

学位論文題名

H F - 有機塩基溶液をフッ素化試薬とする有機フッ素化合物の合成に関する研究

今日、わが国のような先進国の化学工業のあり方としてエレクトロニクス工業やメディカル工業などの異分野の産業で要求される新しい物性や機能を持つスペシャリティあるいはハイテクケミカルの開発や供給が求められている。

当面目標となるスペシャリティケミカルの対象は新素材と生理活性物質であって、前者は20世紀後半最大の技術進歩と言える情報産業や宇宙産業などの分野に用いられる特殊材料に、また、後者は生命の健全な維持に不可欠な高活性・高選択的に作用する医薬・農業に代表される。ところで天然には殆ど存在しない有機フッ素化合物は非常にユニークな特性を有しており、今日様々な工業・産業分野で最も関心を集めているスペシャルリケミカルの一つである。本研究はこのような観点から経済性の高いフッ化水素(HF)を基剤とした試薬を用いる高収率・高選択的有機フッ素化合物合成法を開発することを目的として行われたものである。

第1章の序論では、有機化学工業における有機フッ素化合物のスペシャリティケミカルとしての位置付けと重要性を明確にし、フッ素化試薬としてのHFならびにHF-有機塩基溶液の性質と特徴、およびこれらを用いる有機フッ素化合物合成反応の研究の進歩を概観し、本研究の目的を述べている。

第2章では、オレフィン類のヒドロフッ素化およびアルコール類の脱ヒドロキシルフッ素化反応をHFにアミン等の有機塩基を共存させた溶液を用いて行い、反応に及ぼす有機塩基の影響について述べ、HF-メラミン溶液は他のHF-有機塩基溶液に比較して水による活性劣化が小さく、第2級および第3級フルオロアルキルを簡便かつ効率良く与えるフッ素化試薬となることを明らかにしている。

また、四塩化炭素やペンタンを共存させて反応を液-液2相系で行うことによりHF-メラミン溶液の反復使用が可能であることを明らかにした。

第3章では、ハロゲン化脂環式アルキルや第3級ハロゲン化アルキルがHF-Cu₂O-エーテル溶液により定量的かつ位置選択的にハロゲン交換フッ素化を行うことを見出した。一方、Cu₂OをHFによって処理して得られる赤紫色結晶を80~150°Cで焼成して得られる化合物はCuF・1/2H₂Oの組成をもつ室温で安定な新規化合物(CuF様化合物)と考えられ、ピピリジンのような塩基を配位させることによって第1級ハロゲン化アルキルを第1級フルオロアルキルに変換させる優れた試薬となることを認めている。

第4章では、HFまたはHF-有機塩基溶液を用いる芳香族アミン類(ArNH₂)の脱アミノ

フッ素化（ジアゾ化-脱ジアゾフッ素化）反応ならびに芳香族ジアゾニウム塩 (ArN_2X) の脱ジアゾフッ素化反応による芳香族フッ素化合物 (ArF) の合成について述べている。

すなわち、 HF を用いるアニリン (PhNH_2) の反応の生成物組成と HF/PhNH_2 比 (N) との関係、ならびに、反応溶液の $^1\text{H-NMR}$ 観察から、 N 値の小さい溶液中では基質の NH_2 基が容易に NO^+ の反応を受けて PhN_2^+ を与え、その熱分解（脱ジアゾフッ素化反応）によって PhF を与え、 N 値の大きい条件下では基質はプロトン化されて NO^+ と反応出来ないが、昇温によって HF が一部気化して反応溶液組成が変化 (N 値の減少) し、非プロトン化状態の基質が生じることでニトロソ化が可能となりニトロソアニリニウムイオンを与えることを明らかにした。このような条件下ではこの中間体は容易に NO を脱離してジフルオロピフェニルやジアミノピフェニル、タール様化合物の前駆体であるアニリニウムカチオンラジカルとなるものと結論した。この知見に基づいてピリジンのような有機塩基を別途に HF に共存させた溶液を用いて反応を行い、 o -位または p -位に極性基が置換する若干の ArNH_2 を除くほとんどの ArNH_2 から、優れた収率で対応する ArF を与えることを見出した。また、 HF -ピリジン溶液にクロルベンゼンのような有機溶剤を共存させて液-液 2 相系で反応を行うことにより生成物を連続して有機溶剤層に抽出させることを可能にし、 HF -ピリジン溶液の繰り返し使用を行い得る工業的に有用なプロセスを提示している。

一方、 HF -有機塩基溶液を用いる ArNH_2 の一段法/ジアゾ化-脱ジアゾフッ素化反応を紫外線照射下で行うことにより、常法では良好な ArF 収率の得られなかった基質も含めて高収率で ArF が得られることを明らかにし、より複雑な置換基をもつ ArNH_2 からの高選択的な ArF 合成の可能性を示唆した。

これらの知見を基にして、医農薬合成中間体として有用なフルオロフェノールおよびチオフェノール類の合成を目的として、アミノフェノールおよびアミノチオフェノール類を基質とする脱アミノフッ素化反応を検討し、ベンゾキノン、キノンジアザイド、フェニルピリジン類等が副生すること、及びこれらの生成機構と反応条件 (HF モル分率 (X_{HF})、ジアゾ化温度、脱ジアゾ化温度、紫外線照射効果、基質内置換基) との関連を明かにし、従来法に比較して優れて良好な収率で対応する ArF が得られることを見出している。さらに、 HF (-塩基) 溶液中における ArN_2X 塩の脱ジアゾフッ素化反応速度に及ぼす基質置換基の影響を検討し、従来不明な点の多い脱ジアゾ分解反応を良く説明できるアリルカチオンを中間体とする $\text{S}_{\text{N}}1$ 反応機構を提出している。また速度定数 (k) は p -位置換の電子供与基および求引性基いずれの場合も小さくなり、ハメット式の適用はできないが Swain や Taft の提唱する二元置換基パラメータを含む式に対しては m -および p -置換の基質とも比較的良い相関がこれらの k に関して得られることなどを明らかにした。

また、アミノ複素環芳香族化合物の HF および HF -ピリジン溶液を用いる脱アミノフッ素化反応を行うことによって、既知の反応では合成の困難な 4-フルオロピリジンはじめ対応する複素環フルオロ芳香族を高収率で得られることを見出し、その脱ジアゾ化速度が PhrN_2^+ のそれより $\sim 10^3$ 倍以上も速いことから、この場合の脱ジアゾフッ素化は前節で述べた ArN_2^+ の分解フッ素化反応機構 ($\text{S}_{\text{N}}1$ 反応) と異なる $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 型の遷移状態を経る機構で進行するとする重要な知見を得ている。

これを要するに、著者はスペシャリティケミカルとしての重要性に益々高い評価を得ている有機フッ素化合物の合成を経済性の高いフッ化水素を用いて高選択的・高収率に合成することを可能にし、さらに有機反応論的にも未解明であったジアゾニウム塩の分解機構にも重要な知見を与えるなど、有機フッ素化学のみならず有機工業化学分野の今後の進展に寄与するところ大である。

よって著者は、北海道大学博士 (工学) の学位を授与される資格あるものと認める。