HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	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
Author(s)	福原, 彊
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	乙第4420号
Issue Date	1993-12-24
DOI	https://doi.org/10.11501/3076740
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/32670
Type	doctoral thesis
File Information	4420.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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

平成　５年　７月

福原　彊

目　　次

第１章．　序論　……1

１．１　はじめに　……1

１．２　フッ化水素を用いる有機フッ素化合物の合成　……3

１．２．１　フッ素（Ｆ）　……3

１．２．２　有機フッ素化合物　……4

１．２．３　無水フッ化水素（ＡＨＦ）　……6

１．２．４　無水フッ化水素－有機塩基　……8

１．２．５　ＨＦ－有機塩基を用いる有機化合物のフッ素化反応　……13

１．２．６　参考文献　……16

第２章．　ＨＦ－塩基試薬を用いるオレフィンのヒドロフッ素化
およびアルコールの脱ヒドロキシルフッ素化反応　‥18

２．１　はじめに　……18

２．２　ＨＦ－有機塩基溶液によるオレフィンの Hydrofluorination　‥‥19

２．２．１　シクロヘキセンの Hydrofluorination　……19

２．２．２　Hydrofluorination におけるＨＦ-ピリジンと
ＨＦ-メラミン試薬の比較　……21

２．２．３　ＨＦ－トリアジン系化合物溶液による Hydrofluorination　‥23

２．２．４　ＨＦ－有機塩基溶液のフッ素化活性に及ぼす水分の影響　‥‥25

２．２．５　種々のオレフィンのヒドロフッ素化反応　……26

２．２．６　ＨＦ－有機塩基溶液の繰り返し使用　……28

２．３　アルコール類のＨＦ-メラミン試薬を用いる
Dehydroxyfluorination　……30

２．４　実験　……32
２．４．１　試薬　……32
２．４．２　ＨＦ－有機塩基溶液の調製　……32
２．４．３　オレフィンまたはアルコールのフッ素化反応　……32
２．５　まとめ　……34
２．５　参考文献　……35

第３章　ＨＦをフッ素源とするハロゲン交換
フッ素化試薬の開発と反応　……36

３．１　ハロゲン交換フッ素化反応　……36
３．２　ＨＦ-Cu_2O-有機塩基溶液を用いるシクロおよび
第３級アルキルハライドのハロゲン交換フッ素化反応　……38
実験　……41
３．３　Ｉb族金属フッ化物（CuF様化合物,AgF）を用いる
ハロゲン化アルキル類のハロゲン交換フッ素化反応　……42
３．３．１　ＡＨＦとCu_2Oの反応によるCuF様化合物の生成　……42
３．３．２　ハロゲン交換フッ素化試薬としての
ＣｕＦ様化合物およびＡｇＦ　……43
３．３．３　Ｉb族金属フッ化物（CuF様化合物,AgF）を用いる
ハロ複素環芳香族類のハロゲン交換フッ素化反応　……50
３．４　まとめ　……52
３．５　参考文献　……53

第４章．ＨＦ-有機塩基溶液を用いる芳香族アミン類($ArNH_2$)の
脱アミノーフッ素化反応 ····54

４．１ 緒言 ·····54

４．２ $ArNH_2$の脱アミノーフッ素化反応の進歩 ·····57

４．２．１ はじめに ·····57
４．２．２ Baltz-Schiemann 反応 ·····58
４．２．３ 極性置換基を持つArN_2X塩の脱ジアゾフッ素化反応 ·····59
４．２．４ 複素環芳香族化合物のアミノ基の脱アミノーフッ素化反応 ··62
４．２．５ トリアゼン類のＨＦ中での分解による ArF合成 ·····63
４．２．６ 光脱ジアゾフッ素化反応 ·····65
４．２．７ ＨＦを用いる一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応 ····67

４．３ 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 ·····69

４．３．１ はじめに ·····69
４．３．２ 無水フッ化水素 を用いる $ArNH_2$ の
一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応 ·····70
４．３．３ 無水ＨＦ中での $ArNH_2$ の一段法／ジアゾ化－
脱ジアゾフッ素化反応中間体のＮＭＲ ·····75
４．３．４ 強酸中での$ArNH_2$ のジアゾ化機構 ·····81
４．３．５ ＨＦ－塩基を用いる $ArNH_2$ の一段法／
ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応 ·····90
４．３．５．１ ＨＦ－塩基溶液による反応 ·····90

４．３．５．２　ＨＦ－ピリジン溶液を用いる$PhNH_2$の反応　……92
４．３．５．３　ＨＦ－ピリジン溶液による$ArNH_2$の反応　……93
４．３．５．４　ＨＦ－ピリジン溶液－クロロベンゼン（液－液二相）
系を用いる $PhNH_2$ の反応.
－ＨＦ－ピリジン溶液の繰り返し使用－　……96

４．４　ＨＦ－有機塩基を用いるアニリン類の一段法／
ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応における紫外線照射効果　……98

４．４．１　はじめに　……98
４．４．２　o-アニシジンのジアゾ化－光脱ジアゾフッ素化反応　……99
４．４．２．１　ＨＦ－ピリジン 中での一段法／
ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応　……99
４．４．２．２　ＨＦ－ピリジン中での o-アニシジン類の一段法／
ジアゾ化－脱ジアゾ分解反応における紫外線照射の効果　…101
４．４．３　アニリン類のＨＦ－ピリジン溶液中での一段法／
ジアゾ化－光照射脱ジアゾフッ素化反応　……105
４．４．４ 実験　……107

４．５　極性官能基をもつアミノベンゼン類の一段法／
ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応　……108

４．５．１ はじめに　……108
４．５．２ ＨＦ-（有機塩基）を用いるアミノフェノール類の反応　……110
４．５．２．１ はじめに　……110
４．５．２．２　HBF_4－CuF 様溶液を用いる
p-アミノフェノールのジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応　…113

4.5.2.3　HF－ピリジン溶液による p-アミノフェノールの
一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応　··114
4.5.2.3.1　HF－ピリジン溶液組成の影響　···············114
4.5.2.3.2　ジアゾ化温度の影響　························116
4.5.2.4　p-アミノクレゾールの反応　························118
4.5.2.5　p-アミノカルボキシルフェノールの反応　·············119
4.5.2.6　HF－ピリジン溶液中における
p-アミノフェノール類のジアゾ化機構　··121
4.5.3　光照射脱ジアゾフッ素化反応による
p-フルオロフェノール類の合成　···············125
4.5.4　一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応による
m-およびo-フルオロフェノール類の合成　····127
4.5.4.1　はじめに　·····································127
4.5.4.2　m-アミノフェノール反応　··························128
4.5.4.3　o-および m-アミノフェノール類の一段法／
ジアゾ化－熱 または 光照射脱ジアゾフッ素化反応　···129
4.5.5　アミノチオフェノール類のジアゾ化－
脱ジアゾ化・フッ素化反応　·············131
4.5.5.1　はじめに　·····································131
4.5.5.2　アミノチオフェノール類のジアゾ化－
熱脱ジアゾフッ素化反応　······132
4.5.5.3　アミノチオフェノール類の
ジアゾ化－光脱ジアゾフッ素化反応　········136

4.6　芳香族ジアゾニウム塩（ArN_2X）のHFおよび
HF－塩基溶液を用いる脱ジアゾフッ素化反応　··138

4.6.1　はじめに　·····································138
4.6.2　ArN_2X（X: BF_4, Cl）の合成　························140

４．６．３　PhN_2X塩のＨＦ（－塩基）を用いる脱ジアゾフッ素化反応　‥143
４．６．４　p-アミノフェノール類からのジアゾニウム塩の合成および
その脱ジアゾフッ素化反応によるp-フルオロフェノール類の合成 ‥145
４．６．４．１　ジアゾニウムBF_4塩のＨＦ－ピリジン溶液を
用いる脱ジアゾフッ素化反応 ……145
４．６．４．２　ジアゾニウム Cl 塩のＨＦ－ピリジン溶液
を用いる脱ジアゾフッ素化反応 ……147
４．６．５　p-キノンジアザイド BF_4塩の合成とその分解反応 ……149
４．６．５．１ はじめに ……149
４．６．５．２　p-キノンジアザイド二量体BF_4塩の合成 ……151
４．６．５．３　ＨＦ-ピリジン溶液中での
p-キノンジアザイド二量体BF_4塩の脱ジアゾフッ素化反応 ‥151
４．６．６　実験 ……152
４．６．６．２　ジアゾニウムテトラフルオロボレートの合成 ……152
４．６．６．３　ジアゾニウムテトラフルオロボレート塩の
熱分解（Balz-Schiemann）反応 ……153
４．６．６．４　ジアゾニウム塩のＨＦ－ピリジン溶液中での
脱ジアゾフッ素化反応 ……153
４．６．７　光照射下での脱ジアゾフッ素化反応による
p-フルオロフェノール類の合成 ……154
４．６．８　o-およびm-ヒドロキシル基を持つArN_2X塩の
脱ジアゾフッ素化反応 ……157
４．６．８．２　o-およびm-ヒドロキシル芳香族ジアゾニウム塩の
脱ジアゾフッ素化反応 ‥158

４．７　芳香族ジアゾニウム塩のＨＦ（－塩基）溶液中における
脱ジアゾ化分解速度 ‥160

４．７．１　はじめに ……160

４．７．２　ArN_2BF_4塩の種々の溶媒中での脱ジアゾ化反応　……161
４．７．３　ＨＦ－ピリジン溶液中でのPhN_2BF_4塩の脱ジアゾ化速度　……163
４．７．４　PhN_2BF_4塩の脱ジアゾ化速度におよぼす
ＨＦモル分率（X_{HF}）の影響　……164
４．７．５　ArN_2BF_4塩の脱ジアゾ化速度におよぼす置換基効果　……166
４．７．６　ＨＦ－ピリジン溶液中におけるArN_2BF_4塩の
脱ジアゾフッ素化速度比のハメット式への適用　……170
４．７．７　ＨＦ－ピリジン溶液中におけるArN_2BF_4の熱分解による
脱ジアゾフッ素化速度の２元置換基パラメータ式への適用　173
４．７．８　紫外線照射下での ArN_2X 塩の
脱ジアゾフッ素化速度と置換基効果　……182

４．８　アミノ複素環芳香族のＨＦおよびＨＦ－ピリジン溶液を
用いる一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応　……187

４．８．１　はじめに　……187
４．８．２　アミノピリジン類からフルオロピリジン類の合成　……188
４．８．３　アミノピリジン類の脱ジアゾ化速度とSnAr型反応機構　……193

４．９　まとめ　……196

４．１０　参考文献　……197

第５章　総括　……204

謝　辞　……212

第１章．　序論

１．１　はじめに

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もつスペシャリティケミカル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となるの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いえる情報産業や宇宙産業におけるエレクトロニクス機器などに用いられる材料に，また，後者は生理活性効果が高くかつ高選択的に作用する医薬・農薬に代表される。

このような観点からフッ素化学，なかんずく有機フッ素化学を概観すると，天然には存在しない全く人工的に合成される含フッ素有機化合物は非常にユニークな特性を有しており，今日さまざまな工業分野・産業分野で最も関心を集めているものの一つである。

フッ素はハロゲン（Ｘ）同族体の一つに過ぎないが，Ｃ－Ｆ結合の強さ，フッ素原子（Ｆ）の立体的な小ささや高い電気陰性度等の効果によりＣ－Ｆ結合を有する有機化合物は他の元素では得られない特異な物性や機能を持つようになり，フッ素系新素材やフッ素系生理活性物質として高く評価されている[1]。

フッ素系材料としてはテフロンの名前で汎用されているポリ（テトラフルオロエテン）やフッ素ゴムのような固体ばかりでなくフロンガスやイナートリキッドのような気体，液体の材料が，例えばエレクトロニクス産業において重要な役割を果たしている。これらフッ素系材料の物性の一般的特徴として耐熱性，耐化学薬品性が優れているが，そのため分子中に含まれるフッ素含有量は一般に高く，テフロンでは76％にも達する。

また，我々の身近なところにもフッ素化学を利用したスペシャリティケミカルとしての新素材が浸透してきており，冷蔵庫・空調の冷媒としてフロン[2]，焦げ付か

ないフライパン・ホットプレートや東京ドームの防水シートおよび雨具等に含フッ素ポリマー（商標，テフロン）が利用されている。また機器部品の一部や液晶および染料等日常我々の気づかない分野でフッ素系化成品が新素材として多方面での応用かつ利用されている。

一方，フッ素系生理活性物質は分子中の特定の位置に１ないし数個のフッ素原子，あるいはトリフルオロメチル基を置換させることで生理活性が著しく向上し，他の元素では発現できない効果をもたせることが可能である。特に，抗菌・制癌剤として新医薬や，極微少量で選択性の高い殺虫殺菌効果や除草効果をもつ新農薬等ファインケミカルズの分野で含フッ素有機化合物への期待が高まっている。

ここ数十年の含フッ素化合物の合成や技術開発の進歩が著しく，数多くの炭素－フッ素（Ｃ－Ｆ）結合生成試薬が開発されているが，フッ素化学工業のキーマテリアルであるフッ化水素（ＨＦ）やその電解で得られるフッ素ガスの毒性や反応性が激しく，それ自身をフッ素化試薬として直接利用できる有機フッ素化合物合成反応は非常に少ない。比較的温和で効率的なフッ素化試薬の多くが複雑な構造を持ち，そのために非常に高価につくことが有機フッ素化合物合成にさいしてのデメリットとなっている[3]。すなわち，フッ素自身が高価な元素であるのではなく，フッ素源としてのフッ化水素（ＨＦ）や フッ素ガス（F_2）が極めて毒性の強い危険な化合物であること，また，これらをフッ素化剤として用いるとき有機化合物の望む位置に望む数だけＦを導入する方法が容易でないことが原因となっている。従って，ＨＦや F_2の活性を制御して取扱の容易な経済性のあるフッ素化試薬を開発することはフッ素化学工業発展のための大きな課題の一つと言える。

本論文は，以上の視点に立って，経済性の高いＨＦをフッ素源として有効利用するために，ＨＦ－塩基溶液を用いる有機化合物のフッ素化反応に関して筆者が1982年来行ってきた成果をまとめたものである。

１．２　フッ化水素を用いる有機フッ素化合物の合成

１．２．１　フッ素（Ｆ）

フッ素の地球上に存在する全含量は予想外に多く，統計によれば地殻構成元素の存在比を表すクラーク数から地球上のフッ素は（650 ppm，１２位）と　炭素（200 ppm，１６位），硫黄（260 ppm，１５位）や 塩素（130 ppm，１９位）より上位に属している[4]。　しかし，資源として利用できるフッ素はきわめて少なく，様々な鉱物の形で地球上に散在しているので，結果的にはフッ素化合物が他の元素より高価なものとなっている。フッ素資源としては 現在ホタル石（CaF_2）が用いられているが，わが国ではほとんど産出せず輸入に頼っている。

1886 年にフランスの化学者 Moissan によってはじめて単体のフッ素が単離された。単体のフッ素はそれ自身の毒性は勿論であるが，きわめて激しい反応性をもつためにほとんど全ての元素と化合し安定な化合物を作る。従来，化合物を作らないと考えられていたキセノンやクリプトンのような不活性ガスさえ酸化するという非常に反応性に富んだユニークな元素である。単体フッ素が高い反応性をもつ理由の一つはＦ－Ｆ間結合（38 kcal/mol）が弱く，　原子状フッ素（フッ素ラジカル）になり易いことに起因している。

フッ素は周期律表の第二周期ハロゲン族に属する元素であるが，他のハロゲンと性質が著しく異なっている。フッ素原子の最外殻電子軌道は 2s,2pオービタルにあるのに対して，　塩素原子では3s,3pにあり，更に3dの空オービタルをもっている。従って，　Fの結合電子はClの場合より原子核に接近しており，結合の分極率は小さく，しかも Fの電気陰性度はあらゆる元素中最も高いことになる。それだけにF^+を生成するためのイオン化エネルギーも高い値を示し，Clよりも 100Kcal以上大きい(403Kcal)。このことは，例えば有機化合物のハロゲン化の際に Cl_2 ではイオン的に解離したCl^+が攻撃種となりうるが，　F_2ではむしろ F・によるラジカル攻撃が起こり易いことを意味する。

１．２．２　有機フッ素化合物

有機フッ素化合物は天然に殆ど存在しない化合物で，その合成は1920年代に行われはじめ，第二次世界大戦中に濃縮ウラン製造過程で著しく進展し，戦後急速に普及してきた非常に興味深い物質である。有機フッ素化合物はそのユニークな特性から医薬，農薬，電子技術関連化学分野ばかりでなく，有機化学，有機合成化学研究分野においても高い関心がもたれる有用な物質であり，今後ますます広範囲な分野でのフッ素化学の重要性が増大するものと考えられる。　フッ素を含む有機化合物は大別して二つに分けられる。一つは通常のハイドロカーボン化合物のＨの一個ないし少数個をＦで置換した，部分フッ素化合物であり，他の一つはハイドロカーボン化合物のＨの全てをＦで置換したペルおよびポリフッ素化合物である。もちろん，両者の区別は確然とした物ではなく，理論的にはハイドロカーボン化合物とフルオロカーボン化合物との間に極めて多種類のハイドロフルオロカーボン化合物が連続的に存在し得る。

このようなことは他のハロゲン元素では見られない現象で，Ｆは幾つでもＨと置き換わりうる唯一の元素である。その理由は，一つには Ｆの van der Waals 半径(1.35 Å)が小さくて，　Ｈのそれ（1.1 Å)と大差が無いこと（Cl（1.8 Å)はこの時点で失格である），　また他の一つはＣ-Ｆ間の結合エネルギー(116Kcal/mol）が他のＣ－Ｘ間のそれと比べて著しく大きく（C-Clは78 Kcal/mol)，結合が安定であることに起因している。

部分フッ素化合物の物理的あるいは化学的性質はフッ化ビニルやフルオロベンゼンにみられるように，エチレンやベンゼンと比べてそれほど大差ない。しかし，生体内における代謝ではしばしば大きな差を示し，これが生理活性物質として部分フッ素化合物が重要性を持つ理由となっている。

以下に，フッ素化合物の生理活性作用に関するＦの置換基としての効果を記述する。

ａ）高い電気陰性度.

フッ素原子の高い電子陰性度により，フッ素原子に直結している炭素および近傍の炭素の電子密度を下げ，分子の化学的反応性を変化させ，酵素による酸

化などの求電子攻撃を抑える。

b）ミミック効果.

フッ素原子は水素原子についで小さな原子であり，生理活性有機化合物の水素原子をフッ素に置換しても，生体はそのことを立体的に識別できないことが多い。この現象を，フッ素が水素のふりをして生体をだます効果と解釈して，ミミック効果と呼ぶ。

c）ブロック効果.

C-F bondの結合エネルギー(116 Kcal/mol)は，C-H bondのそれ(99.5 Kcal/mol)よりも大きく，安定であるので，酵素による切断反応などを受けにくいという効果がある。これをブロック効果という。

d）疎水性性の高さ.

化合物の疎水性を増し，生体内での吸収，輸送を促進する。特にCF_3-基は高い疎水性を有する。

この様な効果を期待し，有機化合物にフッ素原子を導入してその生理活性を向上させる試みは多数の研究者によってなされている[3)-8)]。

１．２．３　フッ化水素（ＨＦ）

フッ化水素（ＨＦ）はフッ素化学の根幹を成す重要な化合物であり，現在製造されているフッ素化合物のフッ素源は無機・有機を問わずフッ化水素に頼っている。ＨＦの製法は CaF_2 の硫酸による分解によって 行われ（Scheme 1.2-1），この反応を完全に進行させるには 非常に厳しくコントロールされた条件が 必要とされており，200～250℃の高温で反応が行われるため反応装置の腐食が問題点の一つである。

フッ化水素（ＨＦ）は以下の物性をもっている。

$$CaF_2 + H_2SO_4 \xrightarrow[30\sim60\ min]{200\sim250\ ^\circ C} CaSO_4 + 2\,HF$$

Scheme 1.2-1

ＨＦ　ＭＷ；	２０．００６３	ｂｐ；	１９．５１ ℃
ｍｐ；	－８３．３７ ℃	ｐＫａ；	３．２
d^{20}；	０．９５７６	H_0；	～－１１[7]

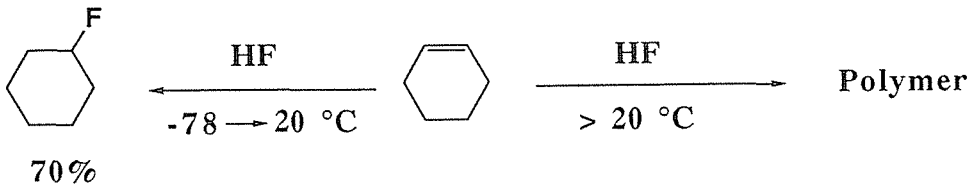
ＨＦは 19.5 ℃以下では無色の液体で存在するが，それ以上の室温では刺激臭のある気体である。ＨＦは水との親和性が高く，常温では直ちに蒸発し大気中の水分によって発煙し，水と任意の濃度の水溶液をつくる。また，ＨＦは多くの無機物あるいは有機物を溶かし均一な溶液をつくる。ＨＦ分子は他のハロゲン化水素が常温ですべて気体であるのに対して，その分子量から予想されるよりはるかに高い沸点を有しており，H_2O のように水素結合を通して会合しており，Ｈ－Ｆ－Ｈの角度１８０度のジグザグ状直線分子であると考えられている。ＨＦのハメットの酸度関数H_0は ～-11 で硫酸（H_0 = ～-12）[7] に匹敵する強酸であり，窒素や酸素原子

を含む弱い有機塩基を容易にプロトン化しＨＦ－塩基溶液をつくる。また，五フッ化アンチモンやフルオロ硫酸とのコンプレックスは$H_0 > -18 \sim -20$ の超強酸溶液を形成する[7]。しかし水溶液はハロゲン化水素の中では最も弱くギ酸と同程度の酸である。このようにＨＦ－添加物溶液はＨＦに添加する化合物によって超強酸から弱酸まで幅広い酸強度の溶液をつくる興味深い酸系である。

１．２．４　フッ化水素－有機塩基

含フッ素有機化合物は非常に興味ある化合物ではあるが，いくつかの問題点がある。その一つとしてフッ素自身は特に高価な元素ではないが，有機フッ素化合物合成試薬が一般に高価であることが挙げられる。また他の問題点として合成試薬としてのフッ化水素（ＨＦ）や フッ素ガス（F_2）がきわめて毒性の強い危険な物質であり，またこれらをフッ素化反応試薬として直接用いるときには，副反応をともなうことが多く，反応基質の望む位置に希望する数だけフルオロ基を導入することが困難であることがあげられる。従って，効果的にフッ素化を行うためにはジエチルアミノサルファトリフルオリド（ＤＡＳＴ）のような比較的複雑な構造のおだやかなフッ素化試薬を用いざるを得ないところにフッ素化学工業の難点がある[8]。

ＨＦはそれ自体は安価であり[8]，強力なフッ素化能を有し工業的にも冷媒あるいはエアゾール用プロペラントとしてのクロロフルオロカーボン製造用に多量に用いられている[10]。 しかし，他のハロゲン化水素と異なって Scheme 1.2-2 に示すような不飽和結合への付加反応（ヒドロフッ素化）に直接用いた場合は，注意深く反応条件を制御しても基質の重合を避けることが難しく，そのため目的とするフッ素化合物選択性が著しく低い[11]。また，高い揮発性（沸点 19.5 °C）あるいは 生体に対する薬傷がきわめて激しいことから，実験室規模で用いる場合にも取扱上の難点が多い。



Scheme 1.2-2

このようなＨＦの毒性・揮発性を抑制し，取扱容易で実用性の高い，しかも高活性・高選択的フッ素化試薬の開発が早急に望まれている。これらの ＨＦ のもつ難点の解決法の一つとしてヘテロ有機化合物を塩基として共存させて，蒸気圧およびF^-の求核性を高めたＨＦ－塩基溶液[12]が用いられており，特にＨＦ－ピリジン溶

液は後述するように広範なフッ素化反応試薬として知られている。

すなわち，本来的に高いフッ素化能を有するフッ化水素にプロトン受容体として窒素や酸素原子をもつ有機塩基を加えて揮発性を低めて取り扱い易くし，ＨＦの酸性質を抑えながらも活性なフッ化物イオンを十分に発生させて，高活性，高選択性のあるフッ素化試薬の開発は古くから行われている。

ＨＦとピリジンやトリエチルアミンを混合すると激しく発熱し，ときには激しい音を伴う場合さえあるが，その混合物は種々の濃度の安定な溶液を作る。ＨＦ－有機塩基（ピリジン，トリエチルアミン，メラミン）溶液の安定組成の温度依存性の関係を Fig. 1.2-1 に示す。ＨＦ－有機塩基中の安定に存在できるＨＦの割合は温度および塩基の種類に大きく依存しており，これらのＨＦ－塩基溶液のＨＦ／塩基モル比が 9～10 当量のものは 60 °C でも安定でありＨＦを殆ど放出しない。この溶液をさらに高温にするとＨＦが徐々に蒸発して ＨＦ／塩基 モル比が減少し，100 °C でピリジンやトリエチルアミンに対しＨＦが約 6当量共存する溶液となる。

一方，メラミンは固体であるが，前述のピリジンやトリエチルアミンがＨＦと混合させるさい激しい発熱を伴うのに対して比較的発熱が少なく穏やかにＨＦ－メラミン溶液を調製することができる。86％ＨＦ－14％メラミン（wt/wt）は 大気圧下，60 °C で安定な溶液であり，通常の条件下で長期間保存が可能である。 しかし，ＨＦ－メラミン は他の ＨＦ－ピリジン やＨＦ－トリエチルアミン 溶液に比べて 80 °C 以上の温度でＨＦの発散が著しく110 °Cで２ＨＦ・メラミンの組成の白色結晶が得られる。同一条件下でＨＦ－ピリジン，ＨＦ－トリエチルアミンの場合はほぼ５ＨＦ・アミンの組成の溶液が得られた。

さらに温度を上昇すると，それらの溶液から ＨＦの発散が 次第に減少し，160～170 °C で ＨＦ－アミン溶液それ自身の還流が認められ，この時のＨＦ－塩基溶液はピリジンおよびトリエチルアミンに対しＨＦが３分子共存する組成であった。この様な３ＨＦ・アミンはもはや ホウケイ酸ガラス（Pyrex）を侵すことなく通常のガラス容器で蒸留が可能である[13]。

また，テトラアルキルアンモニウムフルオリド・３ＨＦがR_4NX（X:Cl,Br,I）とＨＦを20 °Cで加え，160 °Cで 6 時間保持し，P_2O_5で 1 mmHg 下 20 時間乾燥することで調製することができる[14]。

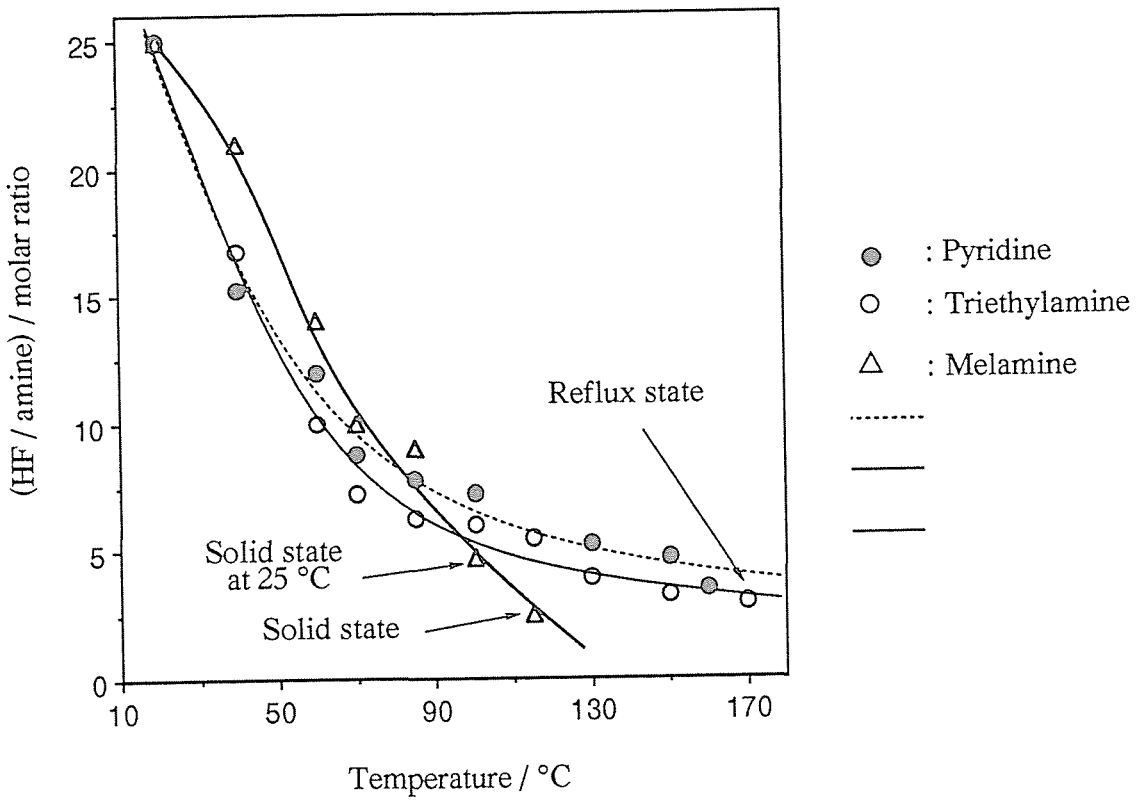
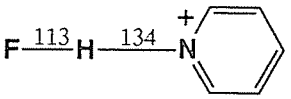


Fig. 1.2-1 The amount of HF to combine with amines to form stable HF-amine solutions at various temperatures

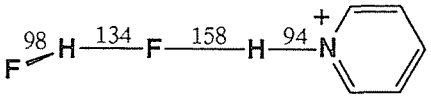
ＨＦ－ピリジン錯体は他のピリジニウムハライド類と異なりモル比１：１の塩を作らない。ピリジンとＨＦを反応させると必ず２分子またはそれ以上のＨＦとの錯体を形成する。Boenigk[1e] らは ＨＦ－ピリジン（ＨＦ／ピリジンモル比=1～8）のＸ線構造解析をおこないその構造を明らかにした。その構造を Scheme 1.2-3 に示す。それによると，ＨＦ－ピリジン（モル比＝１：１）塩 *[1.2-1]* は ＨＦ原子がピリジンのＮ原子からはなれてＦ原子の方により近づきピリジンのプロトン化を弱める挙動を示した。しかし，２ＨＦ－ピリジン塩 *[1.2-2]* は ＨＦのプロトンがピリジンのＮ原子に配位し，Ｆ側鎖がピリジンＮ原子に配位したＨ原子から直線状に延びている構造をとっている。３ＨＦ－ピリジン塩 *[1.2-3]* はピリジンの Ｎ原子に配位したＨＦ分子のＦ原子のところで分岐した構造をしており，４分子以上のＨＦを有するものの結晶構造は ピリジニウムカチオンと $H_{n-1}F_n^-$ アニオン錯体 *[1.2-4, 1.2-5]* から 構成されていることが見い出されており，Scheme 1.2-3 に示した錯体は その錯体間の平衡により少量の遊離ＨＦの存在が示唆される。また，

Olahらによりピリジン・９ＨＦ溶液の -60 °C における ^{19}F-nmr のシグナルが５重線で観測されたことからこの溶液は等価な４個のＨがＦを取り囲んでいることが明らかにされた[15]。 一方，著者らは ^{1}H-nmr でピリジン・９ＨＦを観測したところ NH^{+} のシグナルがδ11.5～13.2(t,t, 1H, J_{HH}=136 Hz, J_{HNCH}=12 Hz) のカップリングシグナルを観測した（Fig. 1.2-2）[17]。 これはピリジニウムイオンのＨとＨＦとの間にプロトン交換が起こらないか非常に遅いことを示している。これらピリジン・ｎＨＦのＸ線解析やnmr の結果はアミン・ＨＦおよびアンモニウムフルオリド・ＨＦの構造と密接に関係しているものと考えられたいへん興味深い。



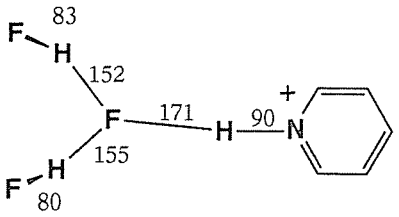
1.2-1

a) Pyridine-HF



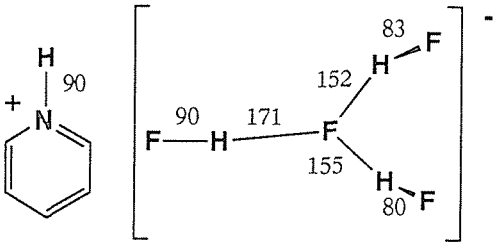
1.2-2

b) Pyridine-2HF



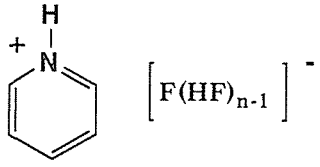
1.2-3

c) Pyridine-3HF



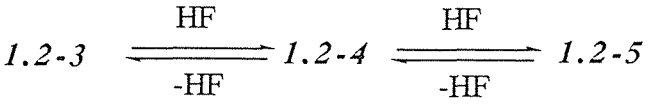
1.2-4

d) Pyridine-4HF



1.2-5

e) Pyridine-nHF



f)

Scheme 1.2-3 The structure of pyridine-nHF solution
(unit : pico meters)

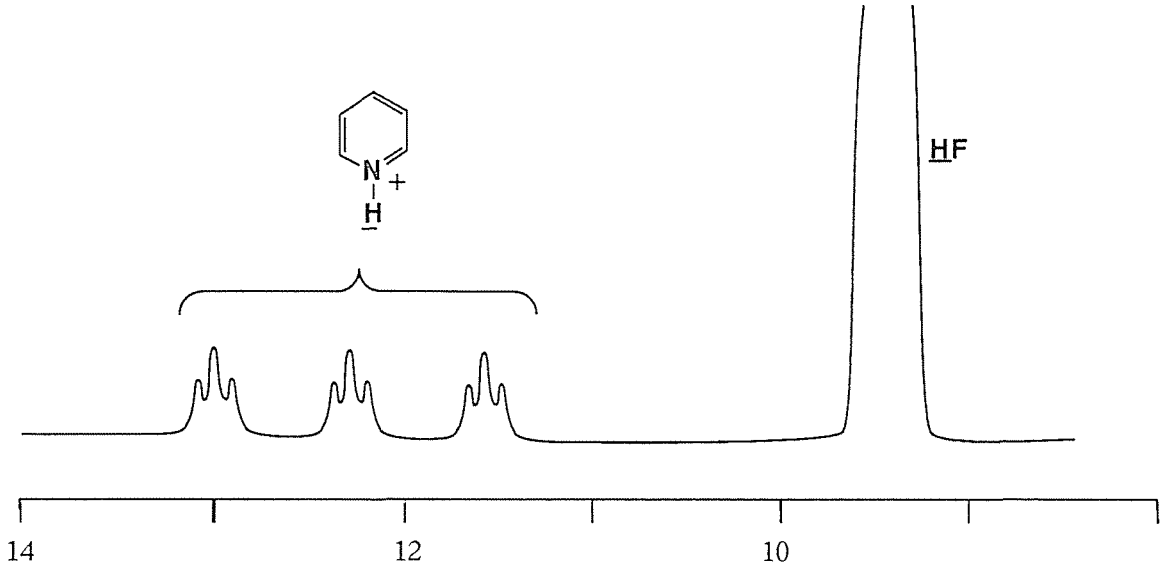


Fig. 1.2-2 The ^{1}H-nmr of 30% pyridine-HF

ＨＦ－塩基は他のＨＸ－塩基とは大きく異なり 1:1 の安定な塩を作らない。F^-はイオン半径が非常に小さく，原子核の外側の狭い範囲に８電子を押し込めているため非常に強い塩基である。従ってF^-はどんな塩基より強い塩基であると考えられるため 1:1 の塩ではプロトンは塩基より F^- に引き付けられている。またＨＦ量が塩基よりも多いＨＦ－塩基溶液の場合は，塩基がＨＦのプロトンを捕捉することによって生成した F^- は複数のＨＦ分子と比較的強く会合し，高温においてもＨＦを遊離させない。言い換えるとＨＦ－塩基は一般的に $(Base)H^+(H_{n-1}F_n)^-$で表され，n の増加とともに遊離のＨＦが増大し酸強度が強くなり，逆に塩基強度はアニオンが非極在化するため弱くなる。また有機塩基との錯体は幅広い温度範囲で液体であることから，これらの酸強度および塩基強度を適度に調製して副反応を抑制し種々のフッ素化反応に利用することが可能である。

１．２．５　ＨＦ－有機塩基を用いる有機化合物のフッ素化反応[32]

Henne らはアセトン同族体とフッ化水素の反応を，適量のエーテルやアセトンを加えて一部安定なこれらのオキソニウムイオンを形成させたフッ化水素水溶液中で行い，通常副生するタール様物質の生成を著しく制御させてgem-ジフッ素化合物を良好な収率で得ている[18]。一方，9α-位への水素をハロゲン交換したコルチゾン類，とくにフルオロコルチゾンが糖質コルチロイド活性を顕著に示すことから，関連ステロイドの 9α-位へのフッ素化が注目され，9β,11β-エポキシステロイドの開環によるヒドロキシルフッ素化がフッ化水素－有機塩基により行われた[19]。

その後，テトラヒドロフランの共存が著しく目的フッ素化合物の収率を向上させることが見い出され[20]，さらに，Bergstrom らは9α-または11β-ヒドロキシルあるいは 9(11)-デヒドロステロイド類を，フッ化水素中 30 wt% のピリジンを含む溶液（以下，有機塩基－フッ化水素溶液中の塩基濃度は 30% ピリジン－フッ化水素溶液のように略記する。）で処理することにより，ヒドロキシル基や二重結合へのフッ素化が良好に行われることを見い出した[21]。この報告ではこの溶液のフッ化水素濃度が70%以下のものは室温で安定であり数カ月の保存が可能であるが，70%程度のフッ化水素を含む溶液は発煙性が強いことが述べられている。この様にプロトン需要体としての複素環有機化合物を共存させて生ずると考えられるフッ化物イオンは，オレフィンとN-ブロモ（またはヨード）アセトアミドとの反応により生ずるハロニウムイオンと反応してブロモフッ素化物またはヨードフッ素化物を約70% の収率で与える[22]。このvic-ブロモ（あるいはヨード）フルオロアルカンはジメチルスルホキシド中 20～25 ℃またはエチレングリコール中 150 ℃ で水酸化カリウムと反応しフッ化ビニルを与える[23]。一方，第２級または第３級アミンに 1～3 当量のフッ化水素を配位させたものはエポキシスチレン類の開環ヒドロフッ素化に有効で，95～130 ℃ で 33～70%のフルオロアルコールを与えるがこの場合配位しているフッ化水素分子数の高いものほど良好な結果を与える[24]。

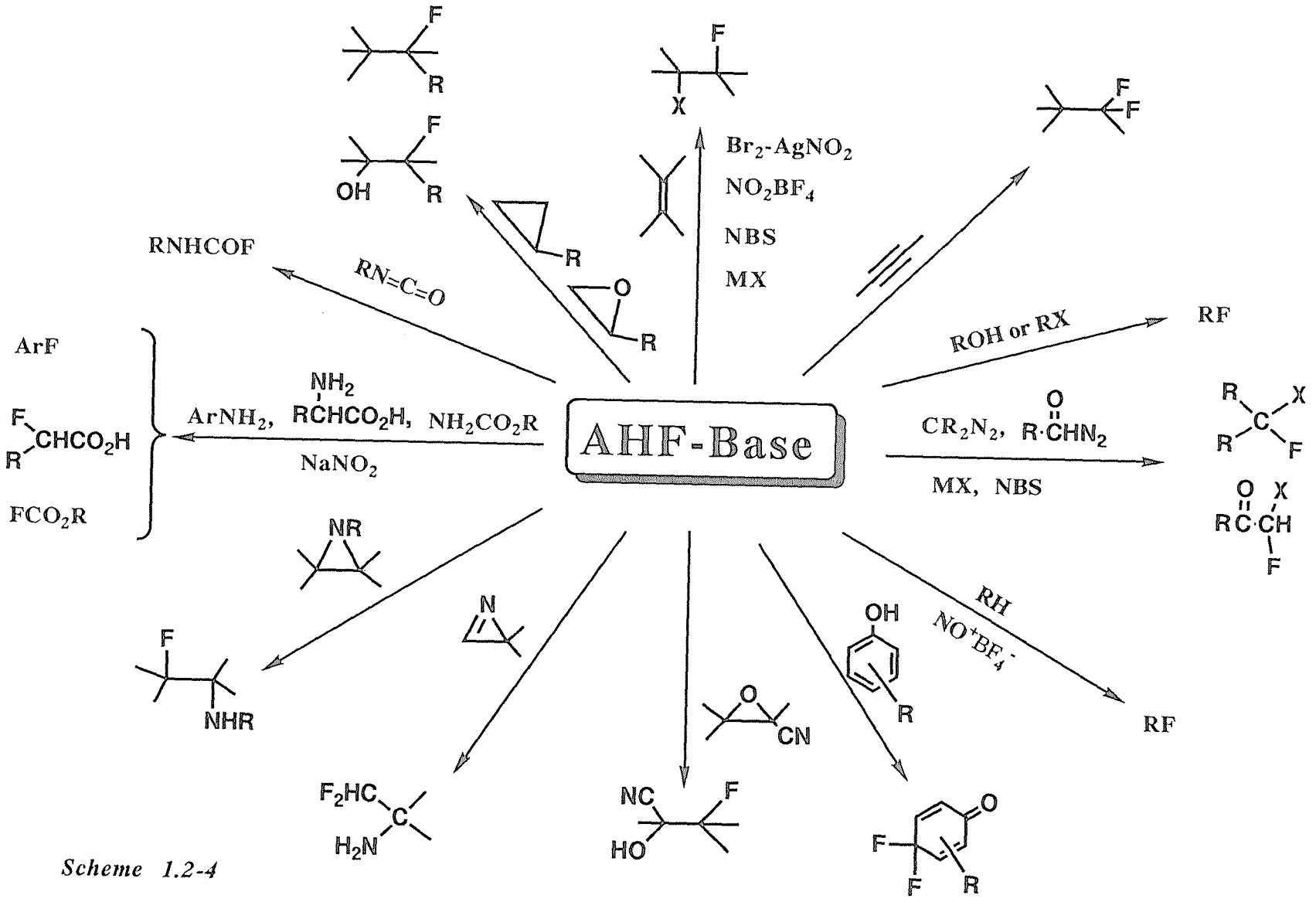
最近になって，第３級アミンに３分子のフッ化水素の配位した $R_3N \cdot 3HF$ の組成のものは減圧蒸留が可能であり，ホウケイ酸ガラスを侵食せず，薬傷等の危険も少ないことが見い出され，ハロゲン化アセトン，シアヌル酸塩化物，ホスゲン，二塩化硫黄，二塩化オキザリル等と反応して対応するフッ素化合物を与えることが

明らかにされた[28]。

Bergstromら[21]によって有効なフッ素化試薬であることが見い出された30％ピリジンーフッ化水素溶液は，その後，Olahらにより，ポリメリックに配位し，各フッ素原子が４個の水素に囲まれていることがその nmrにより明らかにされ，このフルオロピリジニウム塩が少量の遊離のフッ化水素分子と平衡状態で共存した状態にあると考えられている[28]。 Olah らはこの組成のピリジンーフッ化水素溶液が非常に安定であり，第２級および第３級アルコールのフッ素化，二重結合や三重結合へのヒドロフッ素化反応に対し，温和な条件下で用いられる試薬として，また，N-ハロスクシンイミドや臭素あるいはヨウ素と硝酸銀などを併用することによるハロフッ素化反応，ニトロニウムテトラフルオロボラートとの併用によるニトロフッ素化反応あるいはイソシアネートのカルバモイルフッ素化反応の試薬として有用であることを示した[27]。 さらに，亜硝酸ナトリウムを共用することにより，α－アミノ酸，カルバミン酸エステル，芳香族アミンなどの脱アミノフッ素化反応を良好に行えること，ジアゾアルカンやジアゾケトン類もこの溶液によりフッ素化が進行し，また，N-ハロスクシンイミドを共存させることによりα－フルオロケトンやgem-ジフッ素化合物が得られること，また，酸ハロゲン化合物や酸無水物から対応する酸フッ化物もこの溶液により得られることなども報告されている[27]。

このようにOlahらの精力的な研究により30％ピリジンーフッ化水素溶液はOlah試薬と呼ばれ，近年，この試薬を用いてアジリジン[29] や1-アジリン[29] から高収率，高選択的に対応する β,β-ジフルオロアミノ酸が合成されている。 また，グリシドニトリルの開環ヒドロフッ素化により，β-フルオロ,-α-アミノニトリルが[30]，さらにフッ素交換反応に不活性とされている第３級ハロゲン化アダマンタン類の炭素－ハロゲン結合やアダマンタンの第３級炭素－水素結合をニトロソテトラフルオロボラートで処理してかつハロゲンまたは脱ヒドリドを行って生ずるアダマンチルカチオンへ，Olah試薬によるフッ化物イオンを反応させることにより1-フルオロアダマンタンが高収率で得られている[31]。

この他，ＨＦ－塩基溶液を用いる種々のフッ素化反応の開発は筆者を含む多くの研究者によって進められ，Scheme 1.2-4[32] のようにまとめられる。


AHF-Base
Br2-AgNO2
NO2BF4
NBS
MX
RNHCOF
RN=C=O
ROH or RX
RF
ArF
FCO2R
ArNH2, RCHCO2H, NH2CO2R
NaNO2
CR2N2, R·CHN2
MX, NBS
RH
NO+BF4-
RF

Scheme 1.2-4

１．２．６　参考文献

1) 石川延男編，"90年代のフッ素系生理活性物質"，シーエムシー（1981）．
渡辺信淳，"フッ素化学と工業"，化学工業社（1973）．

2) 塩素や臭素を含んだフロンのオゾン層破壊や温室効果による地球環境問題等が新たな問題として生じてきており，フロンの代替品として別の含フッ素炭化水素の開発が急がれている。

3) 石川延男編，"フッ素化合物の最先端技術"，シーエムシー（1981）．

4) M.Fleischer and W.O.Robinson, "Studies in Analytical Geochemistry", 58(1963);
S.R.Taylor, Geochim.Cosmochim.Acta, 28, 1273(1946).

5) J.T.Welch, Tetrahedron, 43, 3123(1986).

6) T.Kitazume, K.Murata, T.Ikeya, J.Fluorine Chem., 32, 233(1981).

7) G.A.Olah, G.K.Prakash, J.Sommer, "Superacids", Jon Wiley & Sons(1985).

8) N.Ishikawa, R&D Report No16, 13(1981).

9) "1984 の化学商品"，化学工業日報社（1984）p. 126.

10) 石川延男，小林義郎，"フッ素の化合物"，講談社サイエンスティフィック 162(1979)

11) M.Hudilicky, "Chemistry of Organic Fluorine Compounds", Pergamon Press, Oxford (1961) p. 65.

12) N.Yoneda, T.Abe, T.Fukuhara, S.Nagata, A.Suzuki, Chem. Lett., 1983, 1135;
N.Yoneda, S.Nagata, T.Fukuhara, A.Suzuki, ibid., 1984, 1241.

13) R.Franz, J.Fluorine Chem., 15, 423(1980).

14) I.N.Rozhkov and I.Y.Alyev, Tetrahedron 31, 977(1975).

15) D.Boenigk, D.Mootz, J.Am.Chem.Soc., 110, 2135(1988).

16) G.A.Olah, J.T.Welch, Y.D.Vankar, M.Nojima, I.Kerekes, J.A.Olah, J.Org.Chem., 44, 3872(1979).

17) T.Fukuhara, N.Yoneda, Unpublished data.

18) A.L.Henne, E.P.Plueddemann, J.Am.Chem.Soc., 65, 587(1943).

19) J.Fried, E.F.Sabo, J.Am.Chem.Soc., 76, 1455(1954).

20) R.F.Hirschmann, R.Miller, J.Wood, R.R.Jones, ibid., 78, 4956(1956).

21) C.C.Bergstrom, R.T.Nicholson, R.M.Dodson, J.Org.Chem., 28, 2633(1963).

22) A.Bwers, L.C.Ibanez, E.Denot, R.Becerra, J.Am.Chem.Soc.,82,4001(1960); A.Bwers, E.Denot, R.Becerra, ibid., 82, 4007(1960).

23) L.Eckes, M.Hanack, Synthesis, 1978, 217.

24) G.Aranda, J.Jullien, J.A.Martin, Bull.Soc.Chim.Fr., 1965, 890; G.Aranda, J.Jullien, J.A.Martin, Bull.Soc.Chim.Fr., 1966, 2856.

25) R.Franz, J.Fluorine Chem., 15, 423(1980).

26) G.A.Olah, M.Nojima, I.Kerekes, Synthsis, 1973, 779.

27) G.A.Olah, J.T.Welch, Y.D.Vankar, M.Nojima, I.Kerekes, J.A.Olah, J.Org.Chem., 44, 3872(1979).

28) T.N.Wade, J.Org.Chem., 45, 5328(1980); G.M.Albernhe, C.M.Ennakoua, S.M.Lacombe, A.J.Laurent, J.Org.Chem., 46, 4938(1981).

29) A.I.Ayi, R.Guedj, J.Chem.Soc.Perken trans. 1, 1983, 2045; G.Alvernhe, S.Lacombe, A.Laurent, Tetrahedron Lett., 21, 1437(1980).

30) A.I.Ayi, M.Remli, R.Guedj, Tetrahedron Lett., 22, 1505(1981).

31) G.A.Olah, J.G.Singh, B.G.B.Gupta, Synthesis, 1983, 713; G.A.Olah, J.G.Singh, B.G.B.Gupta, J.Org.Chem., 48, 3356(1983).

32) N.Yoneda, Tetrahedron, 47, 5329(1991).

第２章．　ＨＦ－塩基試薬を用いるオレフィンのヒドロフッ素化およびアルコールの脱ヒドロキシルフッ素化反応[1]

２．１　はじめに

本来的に高いフッ素化能を有するフッ化水素（ＨＦ）にプロトン受容体として窒素や酸素原子をもつ有機塩基を加えて揮発性を低めて取り扱い易くし，ＨＦの酸性質を抑えながらも活性なフッ化物イオンを十分に発生させて，高活性，高選択性のある フッ素化試薬が得られることは ＨＦ－ピリジン溶液（70 wt% ＨＦ－30 Wt% Pyridine； Olah 試薬）の例でも明かであるが，さらに有効に作用する有機塩基を見い出すことは，ＨＦをフッ素化試薬として有効利用する点からも意義あることと考えられる。

本章ではＨＦによるアルケン類の ヒドロフッ素化(Hydrofluorination)およびアルコール類の 脱ヒドロキシルフッ素化(Fluorodehydroxylation)反応に対する種々の有機塩基の共存効果を検討し，その結果有機塩基としてメラミンを溶解させたＨＦ溶液がピリジンを溶解したＨＦ溶液（Olah 試薬）よりも これらの反応に対して優れたフッ素化試薬となることを述べる。

２．２　ＨＦ－有機塩基溶液によるオレフィンの ヒドロフッ素化反応

２．２．１　シクロヘキセンの ヒドロフッ素化反応

溶媒として四塩化炭素またはテトラヒドロフランを用いて，種々のＨＦ－アミン溶液によるシクロヘキセンのヒドロフッ素化反応を行った結果をTable 2.2-1 に示した。

有機塩基の共存させないＨＦを用いる反応では[23]，無溶媒あるいは無極性の溶媒である四塩化炭素を用いた場合，シクロヘキセンの転化率は高いがヒドロフッ素化生成物であるフルオロシクロヘキサン生成率（選択率）は著しく低く多量の重合物が生成した。

一方，基質の溶媒としてテトラヒドロフランを用いた場合，選択率が向上した。他方，有機塩基を共存させたフッ化水素溶液を用いた場合，基質の転化率が若干低下する場合もあるが，一般に基質の重合を抑制し高選択率でヒドロフッ素化生成物を与えた。

特にメラミンを有機塩基として用いた場合に高いヒドロフッ素化生成物収率を示し，ＨＦ－（14～23％）メラミン溶液は Olah 試薬として知られているＨＦ－30％ピリジン溶液よりも高いフッ素化収率を示した。

また，ＨＦ－メラミン溶液を用いた場合の利点として，反応後の処理のさい，氷水によるクエンチングによりメラミンが固体として析出するために生成物の分離を単純な濾過により容易に行えることが挙げられる。このことから，本反応は実験室規模の反応に対し簡便なアルケン類のヒドロフッ素化と言える。

Table 2.2-1 Hydrofluorination of cyclohexene using hydrogen fluoride-amine solutions[a)]

Amine[b)]	Conversion of cyclohexene (%) in		Yield of fluoride (%) in		Hydrofluorination selectivity (%)[c)] in	
	CCl_4	THF	CCl_4	THF	CCl_4	THF
Without amine[d)]	100	99	1	88	1	89
Butylamine (25%)	—	37	—	37	—	100
Hexylamine (36%)	96	29	99	29	100	100
Dibutylamine (42%)	69	33	69	33	100	100
Triethylamine(51%)	16	12	16	12	100	100
Piperidine (32%)	—	9	—	9	—	100
Aniline (34%)	97	50	97	50	100	100
N,N-Dimethylaniline (41%)	—	62	—	62	—	100
m-Phenylenediamine (19%)	—	11	—	11	—	100
Pyridine (30%)	70	28	70	28	100	100
Pyridine (30%)[f)]	—	80	—	80	—	100
Melamine (3%)[g,o)]	—	95	—	89	—	94
Melamine (9%)[h,o)]	—	77	—	75	—	97
Melamine (11%)[i)]	99	—	80	—	81	—
Melamine (14%)[j)]	99	88	99	88	100	100
Melamine (19%)[k)]	99	89	99	89	100	100
Melamine (23%)[l)]	99	—	99	—	100	—
Melamine (23%[l,o)]	—	40	—	40	—	100
Melamine (25%)[m)]	97	—	97	—	100	—

a) Reaction conditions: Unless otherwise stated, anhydrous HF (150 mmol), amin (16.8 mmol) and Cyclohexene (5 mmol) in 3 ml of co-solvent (CCl_4 or THF) were used.Reaction temperature; 0 °C. Reaction time;10 min.

b) Weight % of amine in hydrogen fluoride-amine solutions are designated in parentheses.

c) Based on cyclohexene reacted.

d) Because of intensively exothermic reaction, the reproducibility of the data are invariably poor.

e) Amount of amine; 8.4 mmol

f) Reaction time; 5 min.

g)~m) Amounts of melamine; 0.8, 4.2, 3.0, 4.0, 5.6,7.1 and 7.9 mmol, respectively.

o) Reaction time; 5 min

２．２．２　Hydrofluorination におけるＨＦ-ピリジンと ＨＦ-メラミン試薬の比較

Table 2.2-2 に フッ化水素（ＨＦ），ＨＦ－30％ ピリジン溶液 およびＨＦ－19％メラミン溶液をそれぞれ用い，反応基質のシクロヘキセンに対する溶媒を種々変えてヒドロフッ素化反応を行った結果を示す。

ＨＦを用いる反応では，無溶媒あるいは極性の低いペンタン，クロロホルムおよび塩化メチレンを用いた場合，Table 2.2-1 に示される四塩化炭素を溶媒として用いた場合と同様に重合物の生成が著しく，フルオロシクロヘキサンの選択率は低い。また，ＴＨＦを溶媒として用いる場合には溶媒自身がＨＦ中で塩基として作用するためフッ素化選択率の向上が認められるものの，重合反応を完全には抑制できない。

一方，ＨＦ－30％ピリジンおよびＨＦ－19％メラミンを用いる場合にはペンタンやクロロホルム等の溶媒を用いることにより完全に重合物の生成を抑制することができ，フッ素化物の収率や選択率が著しく向上した。フッ素化試薬としての反応性は前者より後者の方が高く，特に ＨＦ－19％メラミン溶液と基質の溶媒として無極性および低極性溶媒を組み合わせて用いた場合にはほぼ定量的にフルオロシクロヘキサンが得られた。

Table 2.2-2 Hydrofluorination[a] of cyclohexene with HF, 30%-pyridine-HF[b] or 19%-melamine-HF[c]

Solvent	HF[d]		30%-pyridine-HF		19%-melamine-HF	
	Yield[e] %	Selectivity[f] %	Yield[e] %	Selectivity[f] %	Yield[e] %	Selectivity[f] %
None	2	2	76	79	50	50
THF	88	89	29	100	89	100
Pentane	0	0	71	100	99	100
CCl_4	1	1	70	100	99	100
$CHCl_3$	16	16	47	100	99	100
CH_2Cl_2	9	9	55	100	99	100

a) Reaction conditions: Cyclohexene, 5 mmol; HF, 150 mmol;Reaction temperature, 0 °C; Reaction time, 10 min; Amount of solvent, 3ml. b) Pyridine; 16.8 mmol.

c) Melamine; 5.6 mmol.

d) Because of intensively exothermic reaction, the reproducibility of the data are invariably poor.

e) Yield of fluorocyclohexane. f) Based on cyclohexene reacted.

２．２．３　ＨＦ－トリアジン系化合物溶液による Hydrofluorination

このように優れた性質をもつメラミンは1,3,5-トリアジン誘導体の一つであることから，種々のトリアジン類を有機塩基とするＨＦ－有機塩基溶液によるシクロヘキセンのヒドロフッ素化反応を行った。結果をTable 2.2-3 に示す。

メラミンおよびトリアジンを有機塩基として用いた場合には高収率，高選択的にフッ素化反応生成物を与えたが，シアヌル酸および塩化シアヌル酸を用いた場合には選択率が低く，重合物が副生する。特に塩化シアヌルを用いた場合には副反応生成物として多量のクロロシクロヘキサンが副生するが，これは Scheme 2.2-1 示すようにＨＦによるハロゲン交換フッ素化反応が容易に起きてフッ化シアヌルが生成し，そのさい発生する塩化水素がシクロヘキセンと反応したものと考えられる。また，ＨＦ－2,4,6-トリフェニル-1,3,5-トリアジン溶液の場合には選択率は100％であるが転化率が9％とフッ素化収率は低かった。

Table 2.2-3 Hydrofluorination of cyclohexene using hydrogen fluoride-amine[a)]

Amine[b)]	Conversion of cyclohexene (%) in		Yield of fluoride (%) in		Hydrofluorination selectivity (%)[c)] in	
	CCl_4	THF	CCl_4	THF	CCl_4	THF
1,3,5-Triazine (13%)[d)]	99	—	99	—	100	—
Cyanuric acid (19%)[d)]	99	—	2	—	2	—
Cyanuric chloride (26%)[d)]	99	—	35	—	35[e)]	—
2,4,6-Triphenyl-1,3,5-triazine (37%)[d)]	9	—	9	—	100	—

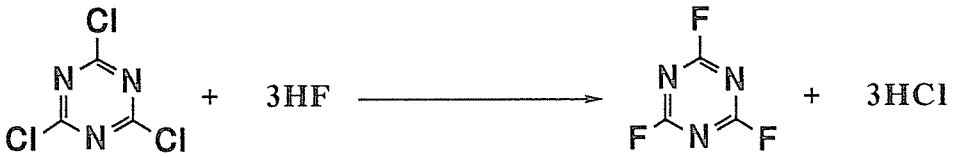
a) Reaction conditions: Unless otherwise stated, anhydrous HF (150 mmol), amin (16.8 mmol) and cyclohexene (5 mmol) in 3 ml of co-solvent (CCl_4 or THF) were used. Reaction temperature; 0 °C. Reaction time;10 min.

b) Weight % of amine in HF-amine solutions are designated in parentheses.

c) Based on cyclohexene reacted.

d) Amount of amine; 5.6 mmol

e) Others are cyclohexyl chloride (24%) and polymeric products.



Scheme 2.2-1

２．２．４　ＨＦ－有機塩基溶液のフッ素化活性に及ぼす水分の影響

ＨＦは吸湿性が高いため，ＨＦ－有機塩基溶液のフッ素化活性は水分の影響を受けやすく，Olah試薬もそのフッ素化能を高く維持するためには空気中の水分に十分注意して貯蔵する必要がある。フッ素化能におよぼす水分の影響をＨＦ－メラミン溶液およびＨＦ－ピリジン溶液について検討した結果をTable 2.2-4 に示す。

Table 2.2-4 The effect of water on hydrofluorination of cyclohexene using organic HF-base solutions[a)]

Amount of water (g)	Concentration of HF in HF-H_2O (wt%)	Yield of fluorocyclohexane	
		30%-pyridine-HF[b)] (%)	19%-melamine-HF[c)] (%)
0	100	70	99
0.03	99	31	98
0.09	97	16	96
0.15	95	0	81

a) Reaction conditions: Cyclohexene, 5 mmol; HF, 150 mmol; Reaction temperature, 0 °C;Reaction time, 10 min.
b) Pyridine; 16.8 mmol.
c) Melamine; 5.6 mmol.

ＨＦ－30％ピリジン溶液では 1％相当分の添加によってそのフッ素化活性が顕著に低下した。

これに対し，ＨＦ－19％メラミン 溶液では 1 ％相当分の水分を加えてもそのフッ素化活性に対しほとんど影響を受けず，5 ％の水分が混入させてもなお良好な収率でフッ素化生成物を与えた。すなわち，ＨＦ－メラミン溶液は他のＨＦ－有機塩基溶液よりも調製し易く，熱的にも比較的安定で十分な量のフッ化水素を含有することができ，また，水分による活性劣化もきわめて受け難く，オレフィンに対し高いヒドロフッ素化能を持つ優れた試薬といえる。

２．２．５　種々のオレフィンのヒドロフッ素化反応

Table 2.2-5 に種々のオレフィン類に対するＨＦ－30％ピリジンとＨＦ－14％メラミン溶液によるフッ素化反応についての結果を示した。

Table 2.2-5 Hydrofluorination of alkenes with HF-organic base solutions

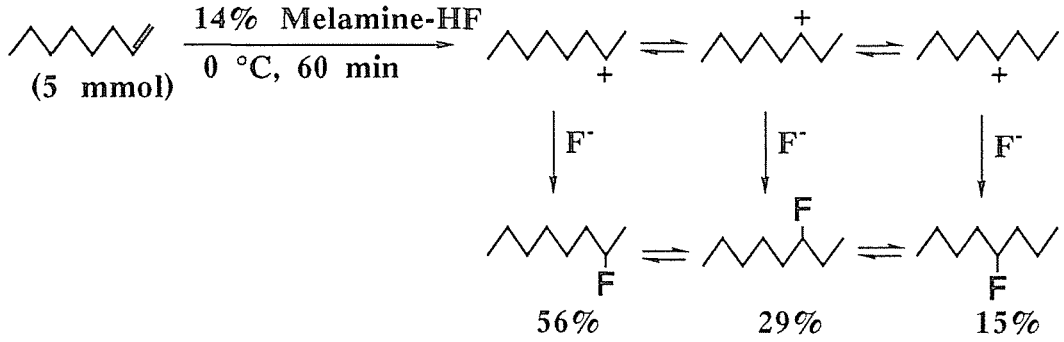
Alkene[a]	React. temp. (°C)	React. time (min)	Yield of alkyl fluoride (%) 30%-pyridine-HF[b]	14%-melamine-HF[c]
Cyclopentene	0	60	65[d]	90
Cyclohexene	0	10	18	88
"	0	60	80	98
2,3-Dimethyl-1-butene	0	60	82	85
"	0	10	25	83
1-Hexene	0	60	50	80
1-Octene	0	60	0	79
1-Decene	0	60	0	30
2,4,4-Trimethyl-1-pentene	-40	60	—	73
"	0	10	—	76[e]
"	0	60	70	29

a) 5.0 mmol of alkene dissolved in 3 ml of THF.
b) Pyridine, 16.8 mmol; HF, 150 mmol.
c) Melamine; 4.0 mmol; HF, 150 mmol.
d) See reference 6).
e) 25%-Melamine-hydrogen fluoride solution; Melamine (7.9 mmol), HF (150 mmol).

ＨＦ－メラミン溶液はＨＦ－ピリジン溶液より短時間で高いフッ素化活性を有し，ＨＦ－ピリジン溶液では反応しない 1-オクテン や 1-デセン に対しても十分反応した。　しかし，2,4,4,-トリメチル-1-ペンテンのように酸性条件下で重合や解重合を起こしやすいオレフィン[3]は，ＨＦ－メラミン溶液を用いる場合であっても副

反応を抑制するために反応時間を大幅に短くするか，またはより低温で反応を行う必要がある。

シクロペンテン，シクロヘキセン，イソオクテン，2,3-ジメチル-1-ブテンなどのオレフィンは Markovnikov則にしたがってそれぞれ対応する第２級および第３級フッ素化合物を生成するが，直鎖のα－オレフィンは第２級フッ素化合物の混合物を与えた。これは Scheme 2.2-2 で示すように本反応が中間体としてアルキルカチオンを経由しているためと解釈できる。



Scheme 2.2-2

２．２．６　ＨＦ－有機塩基溶液の繰り返し使用

ＨＦ－有機塩基溶液を用いたアルケン類のフッ素化反応において，基質の溶媒としてテトラヒドロフランやエーテルを用いると反応は均一系で進行する。したがって，反応終了後に反応系全体に氷水を加えて反応系をクエンチングする必要があり，かつ多量の水酸化ナトリウムなどの無機強塩基により反応液の中和を行わなければ目的のフッ素化生成物を分離することができない。

一方，溶媒として四塩化炭素やペンタンなど無極性溶媒を用いると反応系は液－液不均一混合系となり，反応終了後，氷水による反応停止をしなくてもＨＦ－有機塩基層とフッ素化生成物を含む溶媒（四塩化炭素またはペンタン）層とを分離することが可能であり，ＨＦ－有機塩基層は再びフッ素化反応試薬として用いることができる。この場合，溶媒層中にはフッ化水素は全く分配されない[4]。

Table 6 に溶媒として四塩化炭素，ペンタンあるいはクロロホルムを用いたシクロヘキセンのフッ素化反応についてＨＦ－19％メラミン溶液とＨＦ－30％ピリジン溶液の繰り返し再使用した場合の実験結果を示す[5]。

ＨＦ－ピリジン溶液ではフッ素化収率が１回目の70％から繰り返し再使用３回目には39％へと顕著に低下するが，ＨＦ－メラミン溶液を用いた場合には繰り返し再使用４回後も高活性を維持している[5]。なお，クロロホルム溶媒はＨＦ－メラミン溶液をフッ素化試薬とするとき乳濁状態となり，試薬の繰り返し再使用を行うことが困難であった。

Table 2.2-6 に一回あたりの使用 シクロヘキセン量を 25 mmol，四塩化炭素量 15 mlと Table 2.2-6 の場合よりもそれぞれ 5倍に増加してフッ素化試薬の繰り返し使用実験を行った結果を Table 2.2-7 に示した。

１回目は高収率を示しているが，ＨＦ消費量が大きいため２回目時には著しく活性低下を招いている。しかし，新たにＨＦ 50 mmol を再使用 ＨＦ－メラミン溶液に加えたところ，反応性が顕著に回復し，副反応を伴うことなく初回とほぼ同じ収率でフッ素化生成物が得られた。

Table 2.2-6 Repeated use of the agents in the reaction of cyclohexene[a] (1)

Agent	Number of repeated expt.	Yield of fluorohexane (%) in		
		CCl_4	Pentane	CH_3Cl
19%-Melamine-HF[c]	1	98	99	—[b]
	2	97	95	
	3	99	97	
	4	94		
30%-Pyridine-HF[d]	1	70	71	47
	2	48	55	35
	3	39	40	24

a) Reaction conditions: Amounts of cyclohexene and co-solvent are 5 mmol and 3 ml, respectively, in each run. Amount of HF is 150 mmol; Reaction temperature, 0 °C; Reaction time, 10 min in each run.

b) Operation for repeated use of the agent is difficult because of the emulsion state in the reaction system.

c) Melamine; 5.6 mmol. d) Pyridine; 16.8 mmol.

Table 2.2-7 Repeated use of the agents in the reaction of cyclohexene[a] (2)

Number of repeated expt.	Yield of fluorohexane (%)	
	30%-Pyridine-HF[d]	19%-Melamine-HF[c]
1	25	99
2	11	53
3[b]	—	97

a) Reaction conditions: Amounts of cyclohexene and CCl_4 are 25 mmol and 3 ml, respectively, in each run. Initial amount of HF is 15 ml; Reaction temperature, 0 °C; Reaction time, 10 min in each run.

b) Another 50 mmol of HF was added.

c) Melamine; 5.6 mmol.

d) Pyridine; 16.8 mmol.

２．３　アルコール類のＨＦ-メラミン試薬を用いる Dehydroxyfluorination

Table 2.3-1 に種々のアルコールに対するＨＦ－30％ピリジン溶液ならびにＨＦ－14％メラミン溶液によるフッ素化反応（Dehydroxyfluorination）の結果を示した。

Table 2.3-1 Fluorination of alcohols with HF-organic base solutions

Alcohol[a)]	React. temp. (°C)	React. time (min)	Yield of alkyl fluoride (%)	
			30%-Pyridine-HF[b)]	14%-Melamine-HF[c)]
2-Pentanol	50	180	30	—
〃	20	60	—	81
2-Butanol	20	180	70	—
〃	0	60	—	70
2-Methyl-2-propanol	0	60	50	—
〃	0	15	—	39
Cyclopentanol	0	60	32	—
〃	-20	60	—	55
Cyclohexanol	20	60	40	—
〃	-20	120	—	90
2,3-Dimethyl-2-butanol	0	60	10	—
〃	-20	60	—	69
3-Ethyl-3-butanol	0	60	94	94

a) 5.0 mmol of alcohol dissolved in 3 ml of THF.
b) Pyridine, 16.8 mmol; HF, 150 mmol. c) Melamine; 4.0 mmol; HF, 150 mmol.

第２級，第３級のアルコールはこれらの脱水により生ずるアルキルカチオン中間体を経て対応するフッ化アルキルが生成する。したがって，アルコールのフッ素化反応はオレフィンを出発原料にした場合に比べ，副生する水分により試薬のフッ素化活性が大きく影響され，一般に収率が低い。

しかし，ＨＦ－ピリジン溶液と比較してＨＦ－メラミン溶液は反応性が高く，低

温かつ短時間で対応するフッ素化合物を比較的高収率で与えた。

これは前に述べたようにＨＦ－メラミン溶液の方がＨＦ－ピリジン溶液よりもフッ素化活性に対して水分の影響を受けにくいことが起因しているためと考えられる。

一方，第１級アルコールに対しては反応が困難でありフッ素化生成物はほとんど得られなかった。しかし，Olah らは ＨＦ－ピリジン溶液系によりＳ$_N$2反応的に直鎖アルキルフルオリドを生成することを報告しており[7]，この点については次章でさらに検討を加える。

２．４　実験

２．４．１　試薬

無フッ化水素（ＨＦ）は市販（９９％以上，橋本化成製）のものを蒸留して用いた。非常に毒性が強く薬傷にも十分気を付ける必要があるため，ＨＦの取扱はすべてドラフト中で，常に防護面およびポリ（塩化ビニル）手袋を着用して行った。また，反応容器などはポリエチレン，またはフッ素樹脂（ＰＴＦＥ，ＦＥＰおよびＰＦＡ）製のものを使用した。

有機試薬類は市販の特級品を再精製することなく用いたが，ピリジンやトリエチルアミンなど吸湿性の高い試薬は水酸化ナトリウムあるいはモレキュラシーブ４Ａによって乾燥後使用した。

２．４．２　ＨＦ－有機塩基溶液の調製

100 mlのＦＥＰ製容器に所定量の有機塩基を入れ-78 ℃に冷却したのち，これに-78 ℃に冷却した所定量のＨＦを注意深く加えて調製した。

一般にピリジンなどのアミン類とＨＦとの混合は，-78 ℃のような低温下においても破裂音を伴うほどに激しい発熱があり，十分な注意が必要であるが，メラミンの場合は比較的温和であって，0 ℃においてさえ容易に調製できた。またＨＦ－メラミン溶液は密栓して冷蔵庫に保管すれば長期間そのフッ素化活性を十分に維持した状態で保存可能であるが，他のＨＦ－有機塩基溶液と同様吸湿性であるので取り扱いには注意を要する。

２．４．３　オレフィンまたはアルコールのフッ素化反応

試料注入口と乾燥管（塩化カルシウム）の付いた100 mlのＦＥＰ製反応容器にあらかじめ調製した所定量の組成のＨＦ－有機塩基溶液 3.1～4.7 g を入れ，0 ℃で保つ。ついで十分かき混ぜながらテトラヒドロフラン，四塩化炭素あるいはペンタ

ン（いずれも3 ml）に溶解させたオレフィン（5～25 mmol）またはアルコール（5 mmol）を注入口からシリンジにより約 2 分間で滴下し，その後所定温度で 10～60 分間反応させた。

反応終了後，反応容器を -78 ℃に急冷し，内容物を氷水に注いで反応を停止した。この溶液からエーテル抽出によりフッ素化生成物を得ることができるが，同時にピリジンなどの有機塩基もＨＦと錯体を形成して抽出されてくるので，さらに炭酸水素ナトリウムなどによる中和を行ったのち，蒸留により生成物と有機塩基との分離を行う必要がある。

一方，メラミンを有機塩基として用いる場合は，反応内容物の氷水による反応停止のさい，固化して析出するメラミンを濾過により容易に分離できるので，生成物をエーテルで抽出後，必要に応じて炭酸水素ナトリウムなどにより中和したのち，エーテルを除去するだけで目的のフッ素化生成物を得ることができる。

エーテルの代わりに四塩化炭素またはペンタンを基質の溶媒および生成物の抽出溶媒として用いるときは，抽出液中にＨＦ－有機塩基錯体がほとんど混入してこない。したがって少量の炭酸ナトリウムにより抽出液中に物理的に混入したＨＦを中和後，無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥することによりこれらの溶液としてフッ素化物を得ることができる。

生成物の定性ならびに定量は GLC，IR，^{1}H-nmr および MSを用いて行った。なおフッ素化試薬の反復実験にはＨＦを溶解しない四塩化炭素またはペンタンを基質の溶媒として用いた。

２．５　まとめ

本章では，ＨＦ－有機塩基をフッ素化試薬とするオレフィン類およびアルコール類のフッ素化反応について検討した結果を述べた。

フッ化水素（ＨＦ）を用いてオレフィン類のヒドロフッ素化およびアルコール類のデヒドロキシルフッ素化反応すると，重合および解重合等の副反応が併発しフッ素化生成物が収率良く得られないが，ＨＦ－有機塩基を用いることにより副反応を抑制し，効率よくフッ素化生成物を得ることができた。

ＨＦと種々の有機塩基を用いてシクロヘキセンのヒドロフッ素化反応について検討した結果，ＨＦ－（14％～23％）メラミン試薬とオレフィンの溶媒として無極性あるいは低極性溶媒を用いると，他のＨＦ－有機塩基，例えばOlah試薬のＨＦ－ピリジン系試薬を用いる場合よりも室温下，短時間で対応するフルオロシクロヘキサンが定量的な収率で得られ，他のオレフィン類やアルコール類に対しても高いフッ素化能を示すことが明らかになった。

また，ＨＦ－メラミン溶液は空気中の水分による試薬の活性劣化も殆どなく，第２級および第３級アルキルフルオリドの簡便かつ効果的なフッ素化試薬となることを明らかにした。

さらに，ＨＦ－メラミン系と不均一な四塩化炭素やペンタンを共存させることによりＨＦ－メラミン溶液の繰り返し再使用が可能となり，フッ素化試薬（ＨＦ－メラミン溶液）を効率的に使用する反復利用についても明らかにした。

一方，第１級アルコールに対しては反応が困難でありフッ素化生成物はほとんど得られなかったが，第２級，第３級のアルコールはこれらの脱水により生ずるアルキルカチオン中間体を経て対応するフッ化アルキルが生成する。

２．６　参考文献

1) 福原　彊，米田徳彦，阿部崇文，永田聖司，鈴木　章，日本化学会誌，1985,1951.

2) この場合，試薬に基質を添加するさい激しい反応熱が生ずるため，反応温度の制御が困難であり，再現性あるフッ素化生成率（選択率）は得難かった。

3) 米田徳彦，鈴木勝彦，青村和夫，大塚博，工学部研究報告，No.45，67(1967)；J.T.Kelly, J.R.King, H.M.Knight, Ind.Eng.Chem., 54, 293(1962).

4) 通常は溶媒層中に炭酸水素ナトリウムを加えても二酸化炭素の発生は認められないが，実験操作上，微量のフッ化水素が溶媒中に物理的に混入した場合は少量の炭酸水素ナトリウムによって容易に中和できる。

5) この場合，四塩化炭素，ペンタンいずれも同様の結果を与えたが，四塩化炭素を用いる場合は反応液の下層に生成物を含む有機溶媒がくるため実験室的にはフッ化水素溶液との分液操作が容易である。

6) Table 2.2-1 に示したように，ＨＦ－メラミン溶液のメラミン濃度が14～23%までの範囲内で高い活性を示すことから，Table 2.2-2 に示すＨＦ－19%メラミン溶液を繰り返し使用した場合，反応によるフッ化水素消費量からは理論上，繰り返し使用５回目でも十分な活性を持っているはずである。しかし，５回目時点でのフッ素化物収率は四塩化炭素を溶媒とした場合70～80%と再現性が余りなく，また，この様な活性低下は実験操作のさいの液－液分離の不完全性や空気中の水分の混入などが影響したためと考えられる。

7) G.A.Olah, J.T.Welch, Y.D.Vankar, M.Nojima, I. Kerekes, J.A.Olah, J.Org.Chem., 44, 3872(1979).

第３章　ＨＦをフッ素源とするハロゲン交換フッ素化試薬の開発と反応

３．１　ハロゲン交換フッ素化反応

脂肪族フッ素化合物(RF)を合成する方法の一つとして対応する脂肪族ハロゲン化合物（RX）のハロゲン交換フッ素化反応があるが，反応基質の入手の容易さから有用な方法であり，古くから研究が行われている。フッ素化試薬としては一般にフッ化アルカリ金属（Ｉａ族）塩が用いられるが[1]，その他にＨＦ，ＨＦ－アミン，KHF_2，AgF，R_4NFおよび R_nPF_{5-n} 等が知られている。用いるフッ素化試薬の目的生成物選択性やフッ素化活性に一長一短があり，今日も新規なフッ素化試薬の開発や合成法に関する研究が盛んに行われている[2]。

アルカリ金属塩のフッ素化活性は CsF > RbF > KF >> NaF >LiF の順に高く[3]，CsF が最も高い活性を示すが，高価な試薬のため比較的安価で適度な活性を持つKFが最もよく用いられる。しかし，KFは有機溶媒への溶解度が低いために，フッ素化試薬として用いる場合には極性の高い溶媒を用いて一般に高温・長時間反応を要する。これらのフッ化アルカリ金属塩をフッ素化試薬として用い，基質として一級アルキルハライド(RX)を用いる場合は目的の第１級のフッ素化生成物を好収率で与えるが，反応がS_N2的に進行するために基質はＨＸの脱離反応や反応溶媒等の求核置換反応を受け易い。環状脂肪族ハライド，第２級 および 第３級アルキルハライドを基質として用いる場合は脱HXによるアルケン類の生成が優先し，目的のフッ素化合物がほとんど得られない[4]。また溶媒としてエチレングリコール等のジオール類を用いると目的のRFの他にオレフィン類や溶媒と反応したエーテル誘導体が副生する[5]。

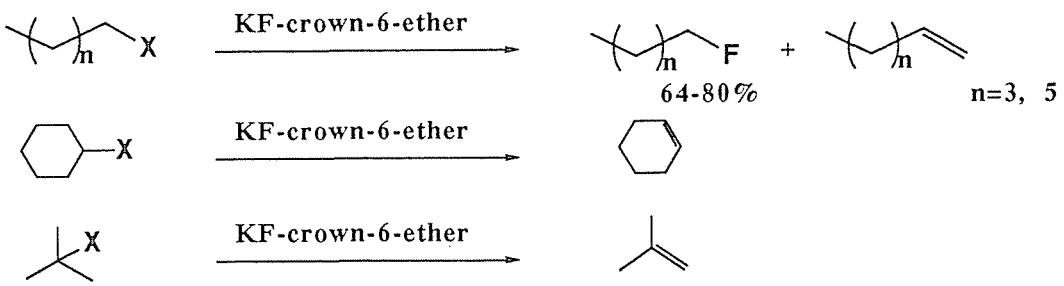
これらの解決法としてKFの表面積を増大させたSpray-dried KF[6]や CaF-KF[7],[8]を用いる反応が開発された。また，相間移動触媒として18-クラウン-6-エーテル存在下水溶性KFを用いることにより，第１級ハライドから好収率でフッ素化生成物が得られる[9]。しかし，これらのフッ素化試薬を用いても反応基質が第３級および環

状アルキルハライドを用いる場合には Scheme 3.1-1 に示すようにフッ素化物は主生成物とはならずアルケンが優先的に生成する[9]。

Bu_4NF(TABF) 等の第４級アルキルアンモニウムフルオリドやその一種であるアニオン交換樹脂[10] もハロゲン交換フッ素化試薬として利用され，第１級アルキルハライドの良好なフッ素化試薬となるが，この場合もKFの場合と同様に環状および第３級アルキルハライドからは脱離反応が主反応となり目的のフッ素化生成物を得ることはできない。

Ｉb族金属のフッ素化合物であるフッ化銀（AgF）はアルキル塩化物や臭化物のハロゲン交換フッ素化反応試薬として活性が高いことが知られている。特に AgFを用いる場合はKFを用いる場合より脱離生成物が少ないことが特徴である。一方，Ｉb族金属元素である銅とフッ素の同化合物はCuF_2が市販されているが，フッ素の一価銅塩（CuF）はその存在が明かでない[11]。しかし，ビピリジンを配位子として用いた二価銅塩（CuF_2）のアセトニトリル溶液がハロゲン交換フッ素化反応に有効である[12]。

一方，ＨＦはフッ素化学工業において根幹をなすフッ素源であり，ハロゲン交換フッ素化試薬としても古くから研究されている[13]。ＨＦと ペルクロルアルカン類やペルクロルアルキル芳香族等のペルクロル化合物からペルクロルフルオロアルカンやペルフルオロアルキル芳香族類合成する方法は工業的に利用されている。この場合，五フッ化アンチモンや五塩化アンチモンおよび三フッ化ホウ素が触媒として用いられる[14]。 しかし，特定の位置にフッ素を導入するモノフルオロアルカン類合成にはこの方法は利用されていない。



Scheme 3.1-1

３．２　ＨＦ-Cu_2O-有機塩基溶液を用いるシクロおよび第３級アルキルハライドのハロゲン交換フッ素化反応

酸化第一銅（Cu_2O）は硫酸やBF_3-H_2O 等の強酸にはほとんど溶解しないが，COのような配位子が存在する雰囲気下で，微量に溶解したCu^+ がCOと錯イオンを形成し，Cu^+を安定化するためこれらの溶媒中にCu_2O溶解することが知られている[15]。従って，ＨＦとCu_2Oを混合することによりＨＦ溶液中の 溶解 Cu^+ イオンがアルキルハライドのハロゲン引き抜きを促進しハロゲン交換フッ素化反応に有効に作用するものと期待される。

本節では，フッ化水素（ＨＦ）－有機塩基－Cu_2O溶液を用いてハロゲン交換反応を行い，本反応溶液のフッ素化能について検討するとともに，KF等従来のハロゲン交換試薬では反応の困難なシクロアルキルおよび第３級アルキルハライドの高収率・高選択的ハロゲン交換フッ素化反応を行った結果について述べる。

Table 3.2-1 にクロロ（ブロモ）シクロヘキサンのハロゲン交換フッ素化反応の結果を従来法およびＨＦ-Cu_2O-THF 溶液系の反応と比較して示した。

Table 3.2-1 Halogen-exchange fluorination of cyclohexyl halides

Method	Substrate[a] ⬡-X X;	Reaction temp. ℃	Reaction time h	Product Yield / % R-F	Alkene
Anion-Exchange resins[b]	Cl	35	30	—	50
Aq-KF phase transfer cat.[c]	Cl	125	70	—	100
HF-Cu_2O-THF	Cl	50	2	74	10
HF -THF	Cl	50	2	0	0
HF-Cu_2O-THF	Br	20	1	91	4
HF-THF	Br	20	1	0	0

a) Reaction condts.: Substrare; 5 mmol, HF; 150 mmol, Cu_2O; 7 mmol, Oganic-base; THF 3 ml, Solvent; CCl_4 3 ml.

b) Ref. 10. c) Ref. 9.

アニオン交換樹脂およびKF水溶液－相間移動触媒系を用いる反応ではクロロシクロヘキサンを基質とする場合，原料の転化に高温・長時間必要とし，目的のフッ素化生成物は得られずアルケン類のみが得られる[9),12)]。

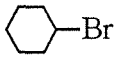
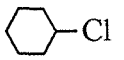
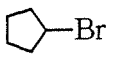
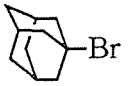
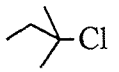
一方，Table 3.2-2 に示すようにクロロシクロヘキサンを反応基質としてＨＦ－THF およびＨＦ－Cu_2O溶液を用いてハロゲン交換反応を試みたところ，Cu^+ イオンのない前者の溶液系では反応が進行せず原料のみが回収され，酸性の強い後者の反応系ではCu^+ によりハロゲンの脱離は起きるが同時に副反応が進行し，アルケン類のオリゴマー由来の生成物が多量に生成した。さらに，ＨＦ-Cu_2O-THF 溶液を用いて反応溶液の酸性度を適度に抑制することにより，温和な条件下（50 °C，2 時間）でクロロシクロヘキサンから74％収率で目的のフルオロシクロヘキサンが得られ，シクロヘキセンの副生は10％であった。また，ブロモシクロヘキサンを基質とした場合は，20 °C，1 時間の条件で目的のフッ素化合物が 91％の高収率で得られ，シクロヘキセン生成量はわずか4％であった。

第３級 アルキルハライドを 基質とし，ＨＦ－Cu_2O－有機塩基溶液を用いた場合もTable 3.2-2 に示すように，0～25 °Cの温和な条件下でアルケン類を生成することなく目的の第３級アルキルフルオリドが高収率・選択的に生成した。第３級ブロモアダマンタンも溶媒としてCCl_4を用いることにより，ＨＦ－Cu_2O－THF 溶液中温和な条件下で反応し，対応する第３級アダマンタンを定量的に与えた。

本反応の特徴はＨＦの酸性を有機塩基を用いることにより抑え，F^-の求核性が強められた条件下でRXがCu^+によってCuXと発生期のカチオンR^+が生成しF^-と反応したものと考えられ，従来のハロゲン交換フッ素化法では脱離反応が優先するようなシクロおよび第３級アルキルハライドを基質とする場合も温和な条件下・短時間で高収率・高選択的に ハロゲン交換フッ素化反応が行われることにある。

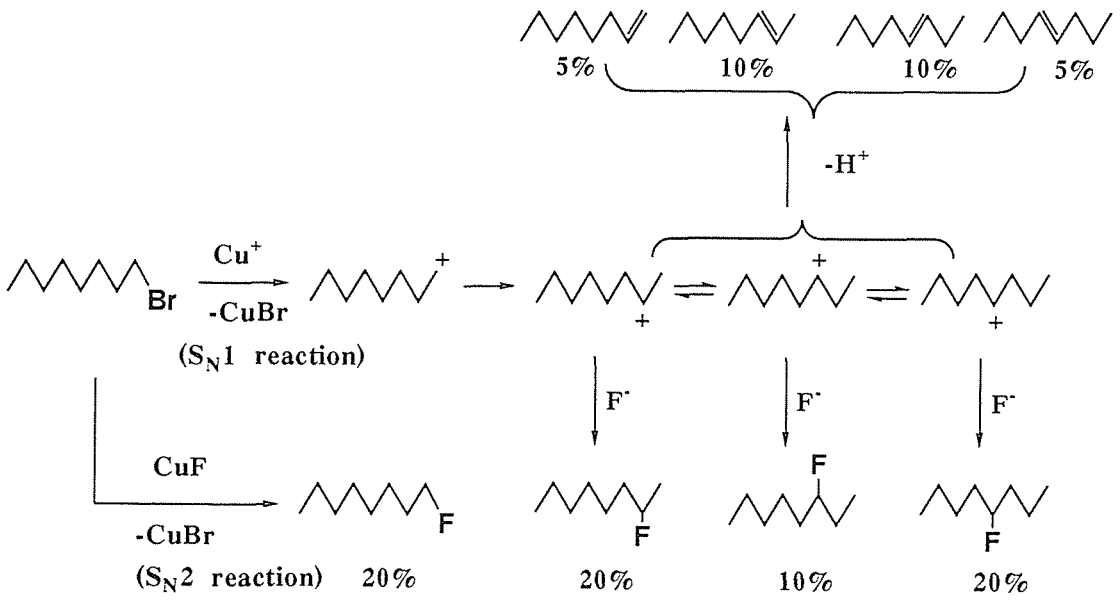
しかし，第３級ブロモアダマンタンの反応では，アダマンチル構造の故に基質が第３級カルボカチオンとなることが困難と考えられることから得られた結果は興味深い。

Table 3.2-2 Halogen-exchange fluorination of cyclo or tertiary halides using HF-Cu_2O-base

Substrate	Organic-Base	Solvent	Reaction temp. ℃	Reaction time h	Product Yield / %	
					R-F	Alkene
	THF	CCl_4	20	1	91	4
	THF	CCl_4	50	2	74	10
	Et_2O	CCl_4	20	1.5	80	7
	THF	CCl_4	25	0.25	100	0
	THF	$CHCl_3$	20	0.5	97	0

Reaction condts.: Substrate; 5 mmol, HF; 150 mmol, Cu_2O; 7 mmol, Oganic-base; 3 ml, Sovent; 3 ml.

一方，Scheme 3.2-1 に示されるように ＨＦ－Cu_2O－エーテル系を用いて第１級RXである1-ブロモオクタンの反応を行った場合には 50～60 °Cで，目的の第１級RFを約20％収率で与えるものの，その他に オレフィン類を含む 種々の化合物を与えた。ＨＦ－Cu_2O－THF 系で1-ブロモオクタンは反応系内の Cu^+によってS_N1反応中間体としての第１級オクチルカチオンを先ず与えるが，このカチオンは非常に不安定であって直ちに異性化して安定な第２級カチオン類に転位し，F^-が攻撃して種々の第２級フルオロオクタン類が生成する。また反応条件が激しい場合には第２級カルボカチオンからプロトンが脱離して種々のオクチン類も同時に生成する。しかし，この様なS_N1機構では説明することのできない 1-フルオロオクタンの 生成（20％収率）は 1-ブロモオクタンが反応系内で Cu_2OとＨＦによって生成していると考えられるCuFによってS_N2的な反応を受けたものと推測される。



Scheme 3.2-1

実験

実験手順は以下に従って行った。

まず，100 mlのFEP製反応容器に 7 mmolのCu_2Oを入れ，-78 °Cで十分撹拌しながらＨＦ（150 mmol）と有機塩基（主として THFまたはEt_2O; 3 ml）を注意深く加えることにより，一部溶解しない沈澱として赤茶色のCu_2Oと紫ないし赤紫色の固－液不均一溶液が得られた。この$HF-Cu_2O$-有機塩基溶液に，3 mlの CCl_4 に溶解した反応基質（5 mmol）を十分撹拌しながら滴下し，所定の温度（20～50 °C），および時間で反応を行った。不均一混合溶液は反応時間の経過と共に次第に赤紫色から白または灰色に変化した。反応後氷水でクエンチングし，CCl_4で抽出した。常法によるスペクトル分析により同定を行った。

３．３　Ｉｂ金属フッ化物（CuF様化合物,AgF）を用いる
ハロゲン化アルキル類のハロゲン交換フッ素化反応

前節で述べたように，第１級アルキルハライドを基質として用いたＨＦ-Cu_2O-有機塩基溶液中でのハロゲン交換フッ素化反応において，大部分の生成物はS_N1的に反応した第２級アルキルフルオリドであるが，一部S_N2的反応によって生成したと考えられる第１級アルキルフルオリドが得られた。このことは反応系内で生成したと思われる CuFのような化学種が第１級ハライドに対してS_N2型の置換フッ素化反応試薬として作用したものと推測される。

そこで，ＨＦとCu_2Oを反応させて得られる銅（Ｉ価）のフッ素化合物について検討するとともに，この化合物およびAgF等のＩb族金属フッ化物を用いて第１級アルキルハライドのハロゲン交換フッ素化による第１級アルキルフルオリドの合成を行った。

３．３．１　ＨＦとCu_2Oの反応によるCuF様化合物の生成

100 ml の FEP製反応容器に Cu_2O（20 g; mmol）を入れ，-78 °Cで撹拌しながらＨＦ（20 ml; 1 mol）を少量ずつ加える。Cu_2O とＨＦの反応は 発熱的であってＨＦが著しく気化し反応系外に放出される。ＨＦを加え終えた段階では，Cu_2Oは赤褐色の沈澱として未反応の状態にあるが，アルゴン気流下で 徐々に温度を 0 °Cまで上昇することにより，ＨＦの蒸発と共に赤褐色の沈澱が徐々に赤紫色に変化した。0 °C で 30 分，さらに室温まで昇温して30 分間 静置したのち，50 °Cに温度を上げて反応容器中の大部分のＨＦを蒸発させた。得られた赤紫色化合物を所定の温度・所定時間100～130 °C で熱処理すると，安定な準結晶物質が得られ，この赤紫色の結晶は粉砕してデシケータで保管した。なお，100～130 °C で熱処理後のこの物質の元素分析による結晶組成値は$CuF \cdot 1/2H_2O$であった。また，このCuF様化合物は微量ＨＦを含むため酸性を示したが，さらにアルゴン雰囲気下で熱処理（150 °C, 3 時間）を行いCuF様物質としてハロゲン交換フッ素化試薬に供した。

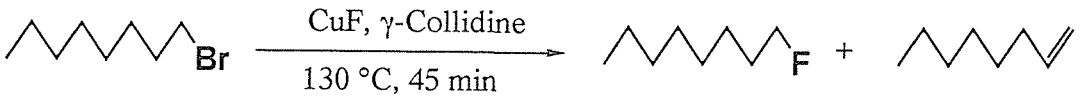
３．３．２　ハロゲン交換フッ素化試薬としての
ＣｕＦ様化合物およびＡｇＦ

この CuF様物質はp-キシレン，アセトニトリルおよびベンゾニトリル等の溶媒にはほとんど溶解せず，ハロアルカン類に対して100 °Cでハロゲン交換フッ素化反応を行っても目的のフルオロアルカン類は生成しなかった。そこで，銅イオンの配位子としてピリジン誘導体を用い CuFの溶解度を高めてハロゲン交換反応を試みた。

反応は還流冷却器付き100 mlのナス型フラスコを用いて，CuF（13 mmol），配位子（ピリジン類；1.3-26 mmol）と反応基質の 1-ブロモオクタン（5 mmol）を入れ130 °Cで45 分間反応を行った。

1-ブロモオクタンを基質とし，配位子としてγ－コリジン（2,4,6-トリメチルピリジン）を用い，コリジン量のフッ素化収率におよぼす影響について検討した結果をTable 3.3-1 に示す。

Table 3.3-1 Effect of the molar ratio of CuF / γ-collidine



Substrate / CuF[a] / γ-Collidine (mola ratio)			Yield of R-F / %	Yield of Alkene / %
1	2	2	75	2
1	2	4	59	1
1	2	8	39	0
1	2	10	4	0

a) Prepared by the treatment of Cu_2O with HF at 100 °C

Table 3.3-1 から明らかなように，CuF 様化合物に対してコリジンを１当量用いた場合，75％収率で1-フルオロオクタンを与えるた。しかし，２当量では59％収率，４当量では39％収率に低下し，用いる配位子の量は少ないほど反応性が高いことが認められた。また，配位子１当量では反応系が固化して撹拌が困難となるため，取

扱いの容易さからは約２当量以上のγ－コリジンが必要である。

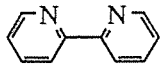
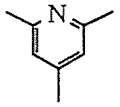
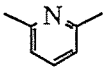
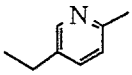
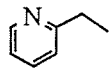
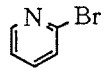
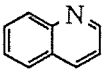
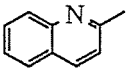
次に，種々のピリジン誘導体を用いて配位子の1-フルオロオクタン収率に及ぼす影響を検討した。結果をTable 3.3-2 に示す。

2,2'-ビピリジンを配位子として用いた場合に CuF 様物質のフッ素化能は最も高く，1-フルオロオクタンを84% 収率で与え，基質の脱離反応生成物である 1-オクテンは僅か 7%であった。また，2位および 6位に アルキル基を持つピリジン類も CuF 様物質に対し高いハロゲン交換フッ素化能を与え，アルケン等が副生を抑制してフッ素化物を 40～60% 収率で与えた。しかし，置換基を持たないピリジンを配位子として用いた場合は原料転化率は 10%であるが目的の 1-フルオロオクタン収率は5%と低く，N-オクチルピリジニウム塩の生成がnmrにより認められた。一方，トリブチルアミンやＤＭＦ，エチレングリコールおよびベンゾニトリル等の化合物は配位子としての効果を殆ど示さなかった。 また，クロルピリジンや ブロモピリジンを用いた場合にはフッ素化合物を数%与えるが Scheme 3.3-1 に示すようにN-オクチルピリドンを 45～50% 収率で与えた。 ピリドンの生成は 用いた CuF様化合物（CuF·1/2 H_2O：後述）に含まれる水分によるものと推測される。

次に，種々の条件下で熱処理した CuF様化合物を用いてその組成とハロゲン交換フッ素化活性について検討した。結果を Table 3.3-3 に示す。

大気中 80 °Cで 3 h処理した場合には 1-フルオロオクタン収率は28%と低いが，アルゴン気流下，同一条件で処理した場合は50%収率で1-フルオロオクタンを与えた。このフッ素化試薬の組成は元素分析値から CuF·1/2H_2O であるが，アルゴン気流下で熱処理温度を上昇させるにしたがって CuF様化合物の水分は減少し，200 °C，3 時間処理した場合には完全に脱水して CuとFが１：１の組成の化合物を与えた。しかし，この化合物を用いて反応を行った場合には1-フルオロオクタン収率は18%と低下した。フッ素化生成物収率 48～56%の高いフッ素化能を有するCuF様化合物は熱処理温度が 80～150 °C の範囲で得られる CuF·1/4～1/2 H_2O の組成の結晶水を含むフッ素化銅と考えられる。この結晶水とアルキルピリジン等の配位子が交換することにより，アルキルピリジン配位した銅が錯イオンとして溶解し，ハロゲン交換フッ素化能を示すものと考えられる。しかし，結晶水の含まない高温処理した CuF 様化合物の場合は配位子が入り込むための間隙がなく，銅とピリジンの錯イオンを形成することが困難なためにフッ素化活性が低いものと考えられる。

Table 3.3-2 The halogen-exchange fluorination of 1-bromooctane using CuF with pyridine derivatives[a,b]

Pyridine derivative	Solvent	Conversion / %	Product Yield / %[c] R-F[d]	Alkenes
	—	99[e]	91	7
	—	56	48	1
	—	97[f]	91	2
	Benzonitrile	57	37	1
	Benzophenone	21	10	0
	Acetophenone	57	33	1
	Decane	13	7	0
	—	99	48	2
	—	44	34	1
	—	99	48	7
	—	99	5	0
	—	99	41	0
	—	99	65	1
	—	99	trace[g]	0
	—	99	22	1
	—	30	8	0

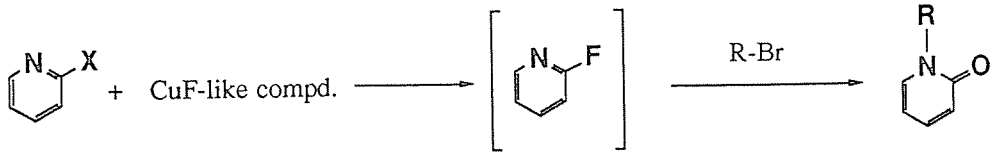
a) Prepared by the treatment of Cu_2O with HF. Calcined at 130 °C.

b) Reaction Conditions: React.time 45 min; React. temp. 130 °C; 1-Bromooctane 5 mmol; Solvent 3-10 ml; CuF-like compound 13 mmol; CuF/Pyridine derivative=1/2 molar ratio.

c) Based on the substrate. d) 1-Fluorooctane. e) CuF/Bipyridine=1/1 molar ratio.

f) CuF-like compound calcined at 100 °C.

g) N-Octyl pyridone was formed(See Scheme 3.3-1).



$CuF\circ(H_2O)_{0.50}$
CuF_2-Cu_2O

X=Br, R=Octyl 51%
X=Cl R=Octyl 45%

Schrme 3.3-1

Table 3.3-3 Effect of CuF calcined temperature

Calcind temp. for CuF / °C	Replaced gas	Composition of CuF-like compound	RF yield %
25	Ar	—	39
80	Ar	$CuF\circ(H_2O)_{0.50}\circ(HF)_{0.10}$	50
100	Ar	$CuF\circ(H_2O)_{0.49}\circ(HF)_{0.05}$	28
〃	air	—	56
130	Ar	—	49
150	Ar	$CuF\circ(H_2O)_{0.20}$	43
200	Ar	$CuF\circ(H_2O)_{0.05}$	23
300	Ar	CuF	18

Reaction condts.: React. time 45 min; React . temp. 130 °C; Substrare, n-Octyl-Br 5 mn CuF 13 mmol; Ligand γ-Collidine 10 mmol; Solvent PhCN 3ml.

一方，Table 3.3-4 に示すように CuF様化合物のX線解析を行った結果，この銅とフッ素の化合物は従来から知られている $Cu_aF_bH_cO_d$の化合物の回折線とは異なり新規の化合物の可能性がある。

この場合，CuF様化合物（Cuの平均電荷数＝1価）のCuFは不均化してCu（0価）と CuF_2 の混合物として存在し，２価のフッ化銅（CuF_2）が フッ素化反応の活性種として作用している可能性もある。そこで，γ－コリジンを配位子として CuF様化合

物，CuF_2または $Cu+CuF_2$混合物による1-ブロモオクタンのハロゲン交換フッ素化反応を検討した。実験結果を Table 3.3-5 に示す。

Table 3.3-4 X-Ray Index of various copper fluorides

Substrate	Spacing / Å			Intensity			File No.
CuF like compound	4.84	3.26	2.74	100	60	52	——
CuF_2	3.22	2.66	2.82	100	35	23	9-136
CuF_2-$2H_2O$	4.78	2.71	3.71	100	85	70	6-0143
$CuOHFCuF_2$	4.22	3.54	3.54	100	40	35	6-0170
CuOHF	4.68	2.55	1.97				7-306
$Cu_7(OH)_{10}F_4$	4.65	2.34	2.70				16-736
$Cu(OH)_3F$	4.65	2.27	2.47				16-763

Ttable 3.3-5 Halogen-exchange fluorination of octylbromide

Reagent	Substrate / CuF[a] / γ-Collidine (molar ratio)			Product yield of R-F / %
CuF like compound[a]	1	2.6	4.5	48
CuF_2[b]	1	2.6	4.5	4
CuF_2-Cu	1	2.6	5.2	19

Reaction condts.: React. time 45 min; React . temp. 130 °C; Substrate, n-Octyl-Br 5 mmol; Reagent 13 mmol; Ligand γ-Collidine 10 mmol.

a) Prepared by the treatment of Cu_2O with HF . b) CuF_2 is purchased

2価のフッ化銅（CuF_2）をハロゲン交換フッ素化試薬として用いた場合には 1-フルオロオクタン収率は 4% と低いが，CuF 様化合物を用いた場合の収率は 48%に上昇した。一方，CuF_2 に0価のCu粉末を混合し，これを 試薬として反応を行ったところ 1-フルオロオクタン収率は19%であって，CuF_2 による反応の場合よりも高

活性を示した。以上の結果から，CuF_2のハロゲン交換フッ素化活性に比較してアルキルピリジンが配位した CuF様化合物は高い活性を持つことが明かとなった。すなわち，２価の銅と０価の銅を混合することにより不均化により１価の銅が in situ で生成し，フッ素化活性が向上したものと考えられる。CuF 様化合物が固体状態で単一物質としての結晶構造を持つかどうかは明かではないが，フッ素化反応に関与する活性種は２配位の１価銅錯イオンとして作用していると結論される。

CuF様化合物を用いる 1-および 2-ハロオクタン類の ハロゲン交換フッ素化結果を報告されているフッ素化試薬による場合と比較して Table 3.3-6 に示す。

アニオン交換樹脂，CuF_2 および 改良型 KF をフッ素化試薬として用いる場合1-ブロモオクタンからの 1-フルオロオクタン の生成率は高いが，一般に長時間の反応を必要とし，アルケン類の副生を伴い易い。またこれらの試薬を用いる2-ブロモオクタンの反応では，2-フルオロオクタン収率は低くアルケン類が顕著に生成した。これに対し，CuF 様化合物をフッ素化試薬として用いた場合には，より短時間の反応で 1-および 2-ブロモオクタンのいずれの基質に対してもアルケン類の副生を著しく抑制して対応するフルオロオクタン類を良好な収率で与えた。反応基質として1-トシルオクタンを用いた場合には，アルケン類の副生が 全くなく目的の 1-フルオロオクタンが高収率で得られた。また 1,10-ジブロモデカンを用いた場合もアルケン類の生成は認められず，良好な収率で 対応するフッ素化生成物である 1-フルオロ-10-ブロモオクタンおよび1,10-ジフルオロオクタンが得られた。

一方，AgF はフッ化試薬として古くから知られているが，配位子としてビピリジンを用いた場合には，報告されているフッ素化試薬のみならず CuF様化合物よりも高いフッ素化能を示し，1-ハロおよびトシルオクタンから同一の反応条件でほぼ定量的に目的の1-フルオロオクタンが得られた。AgF による反応に γ－コリジン や 2,2'-ビピリジンを配位子として用いた反応例は これまで知られておらず，これらの組み合わせを換えることにより脂肪族ハロゲン化物のハロゲン交換フッ素化試薬となることは興味深い。

Table 3.3-6 The halogen-exchange fluorination of haloalkanes

Reagent	Substrate	Rreaction		Product Yield / %[a]	
		Time / h	Temp./ °C	R-F [b]	By-Products
Anion-exchange resins[c,l]	1-Bromooctane	20	86	82	Alkenes(12)
	2-Bromooctane	25	86	20	Alkenes(73)
Aq-KF with phase-transfer catalyst[d]	1-Bromooctane	3.5	160	64	Alkenes(15), Alcohols(8)
	2-Bromooctane	5	86	–	Alkenes(14), Alcohols(8)
18-Crown-6-Complex-KF [e,m]	1-Bromooctane	230	83	92	1-Octene(8)
	2-Bromooctane	150	83	32	Octanes(12)
Calcine-dry KF [f,k]	1-Bromooctane	23	135	48	Ethers and Alkenes
Spray-dry KF [g,m]	1-Bromooctane	10	82	65[p]	
CuF_2 [h,m,q]	1-Bromooctane	128	82	88	Octanes(2)
KF-CaF_2 [n,i]	1-Bromododecane	5	160	84	Dodec-1-ene(16)
" [o,j]	1-Bromooctane	48	100	40	Oct-1-ene(2)
CuF [r,s]	1-Bromooctane	0.75	130	83	Octenes(2)
	1-Chlorooctane	3	160	64	Octanes(1)
	1-Tosyloctane	0.75	130	77	None of others
	2-Bromooctane	0.75	130	51	Octanes(32)
	1,10-Dibromodecane	3	130	66	
	"	1	130	45	1-Bromo-10-fluorodecane(22)
Cu+CuF_2 [s]	1-Bromooctane	0.75	130	75	Octanes(8)
AgF [s]	1-Bromooctane	0.75	130	99	Octenes(1)
	1-Chlorooctane	0.75	130	86	Octanes(1)
	1-Tosyloctane	0.75	130	97	None of others
	2-Bromooctane	0.5	130	55	Octanes(29)
	1,10-Dibromodecane	1	130	90	None of others

a) Based on the substrate. b) The corresponding fluoroalkane to the substrate. c) Ref. 10.
d) Ref. 9. e) Ref. 16. f) Ref. 17. g) Ref. 6. h) Ref. 12. i) Ref. 7. j) Ref. 8.
k) Solvent, Diethylene glycohol. l) Solvent; Hexane. m) Solvent; Acetonitrile.
n) Solvent; Sulfolane. o) Solvent; tetraglyme. p) No description about the by-product.
q) With 2,2-bipyridine. r) Prepared from Cu_2O and HF, and calcined at 100 °C.
s) Substrate/reagent=1/5; reagent/γ-collidine=1/2 molar ratio respectively.

３．３．３　Ｉb族金属フッ化物（CuF様化合物,AgF）を用いる
ハロ複素環芳香族類のハロゲン交換フッ素化反応

１級ハロゲン化脂肪族炭化水素のハロゲン交換フッ素化反応では AgFが CuF様化合物より高活性を示した。この試薬を用いて，一般にフルオロ交換が困難とされているハロ複素環芳香族類のハロゲン交換反応を試みた。Table 3.3-7 に2-ブロモピリジンとの反応結果を既存のフッ素化試薬であるSbF_3，KFと比較して示した。

Table 3.3-7 Fluorination of 2-bromopyridine[a)]

Fluorinating agent	Solvent or ligand	Reaction		Yield of 2-Fluoro-pyridine/ %[b)]
		time / h	temp. / °C	
SbF_3(1 eq.)	—	0.5	185	3
KF(2 eq.)	DMSO	2	180	4
CuF(4 eq.)	Bipyridine	1	150	2
AgF(2 eq)	Collidine	2	185	10
AgF(4 eq.)	Bipyridine	1	150	74

a) Substrate 5 mmol. b) G.C. yield.

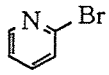
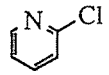
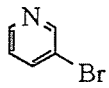
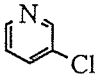
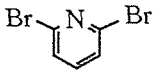
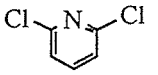
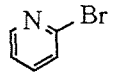
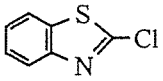
AgF-ビピリジンを用いると，2-フルオロピリジン収率が他の場合に比べて著しく高収率で得られた。ここで，この反応におけるピリジン誘導体の配位子としての効果の序列はハロ脂肪族化合物の反応の場合と異なる。ピリジン環に置換するハロゲン交換フッ素化反応においては，用いる配位子はビピリジンでなければ良好な結果を与えない。SbF_3，KF[15]および CuF 様化合物をハロゲン化ピリジンのハロゲン交換フッ素化試薬として用いると対応するフッ素化物は低収率でしか得られない。

Table 3.3-7 で示した試薬のうち最も高いフッ素化活性を示すAgF-ビピリジン系を用いて，ハロピリジン類や2-ハロベンゾチアゾール等のハロゲン交換フッ素化反応を試みた結果を Table 3.3-8 に示す。

ここでピリジン環2-位のハロゲン基はフッ素交換され易いが，3-位のハロゲンは

ほとんどフッ素化されなかった。一方，2-ブロモピリミジンは 82 °C，2 時間の穏和な条件下で，また，2-クロロベンゾチアゾールは150 °C，1 時間で容易にフルオロ交換された。

Table 3.3-8 Fluorination of Ar-X using a AgF-bipyridine[a)]

Substrate[b)]	Reaction		Yield of ArF / %[c)]
	time / h	temp. / °C	
	1	150	74
	"	"	62
	"	"	3
	"	"	0
	"	"	61
	"	"	84
	2	82	71
	1	150	54

a) AgF 20 mmol, 2,2'-bipyridine 20 mmol. b) Substrate 5 mmol. c) G.C. yield.

３．４　まとめ

汎用されているＫＦ等を用いるハロゲン交換フッ素化反応において，脂環式および第３級アルキルハライド（Ｘ＝Ｃｌ，Ｂｒ，Ｉ）のＨＸの脱離反応が優先するため対応するアルキルフルオリドの合成は困難である。しかし，ＨＦ-Cu_2O-THF 溶液を用いることにより，アルケン類の生成を抑制して，脂環式および第３級アルキルフルオリドが室温下，短時間の反応で高収率で合成された。

HF-Cu_2O-THF 溶液を用いる 1-ブロモオクタン の ハロゲン交換フッ素化反応は，Br^- が脱離して第１級アルキルカチオンが生成した後第２級アルキルカチオンに異性化し，これらがF^-イオンとS_N1的に反応した第２級アルキルフルオリド類が得られた。しかし，この生成物中にこのようなS_N1反応では説明できない第１級アルキルフルオリドの生成が認められた。これは反応系内で in suitに生成したと考えられるCuF様化合物によるS_N2的置換反応で生成したものと考えられる。

そこで，ＨＦと酸化第一銅とから CuF様化合物を合成し，第１級ハロアルカン類に対するハロゲン交換能の検討を試みた。CuF様化合物は ＨＦとCu_2Oとを-78 °Cで混合した後，アルゴン雰囲気下で徐々に加温し過剰の ＨＦを除去し，80～300 °Cに加熱することによって得られ，80～150 °Cで熱処理した CuF様化合物の組成はほぼCuF·1/2 H_2O であった。この化合物そのものは反応基質に対してハロゲン交換フッ素化能をもたないが，γ－コリジンやビピリジンを配位子としてに用ると第１級アルキルハライドから対応する第１級アルキルフルオリドを短時間の反応で高収率に与えた。 CuF様化合物が新規な化合物であるかどうかは明確ではないが，ハロゲン交換フッ素化試薬としての有用性を明らかにすることができた。

一方，CuF 様化合物と同様に AgFもγ－コリジンやビピリジンを配位子として用いることにより高いフッ素化能を示した。特に，AgF-ビピリジンはピリジン，ピリミジンおよびベンゾチアゾール等の２位のハロゲンに対してKFやSbF_3より高活性なフッ素化試薬となることが明らかになった。

以上のように，Ｉｂ 族１価金属のフッ素化合物はハロゲン交換フッ素化能が高く，ピリジン誘導体を配位子として用いることにより，良好なハロゲン交換フッ素化試薬となることを明らかにした。

３．５　参考文献

1) I.Vogel, J.Leicester, W.A.T.Macey, Org.Synth., Coll.Vol., IV, 525(1963).

2) A.L.Henne, J.B.Hinkamp, J.Am.Chem.Soc., 67, 1197(1945).
F.Swarts, Bull.Classe Sci.,Acad.Roy.Belg., 563(1911).

3) G.G.Yakobson, Synthesis, 1983, 169.

4) S.Roxen, M.Erand, JOC., 46, 733(1981).

5) T.Kitano K.Fukui, Kogyo Kagaku Zasshi, 60, 272(1957);
F.W.Hoffmann, J.Am.Chem.Soc., 70, 2596(1948);
A.Olah, Acta Chim.Acad.Sci.Hung., 3, 199(1953).

6) N.Ishikawa, T.Kitazume, T.Yamazaki, Y.Mochida, and T.Tatsuno, Chem.Let t., 1981, 761.

7) J.H.Clark, A.J.Hyde, D.K.Smith, J.Chem.Soc.Chem.Commun., 1986, 791;

8) J.Ichihara, T.Matsuo, T.Hanafusa, ibid., 1986, 793.

9) D.Landini. F.Montanari and Rolla, Synthesis, 428(1974).

10) G.Cainelit, F.Manescalchi, Synthesis, 472(1976).

11) "Encyclopedia of Chemical Technology", 3rd ed, ed by D.T.Meshri, Ozark-Manhoning Co., The Interscience Encyclopedia Inc., New York (1980),10, pp. 719-720 Japanese Reprint Ed., Maruzen Co. Ltd.,Tokyo.

12) H.Sonoda, T.Sonoda, H.Kobayashi, Chem.Lett., 1985, 233.

13) A.K.Barbour, L.J.Belf, M.W.Buxton, "Advance in Fluorine Chemistry", Vol, 1, 180, Butterworths, London (1960).

14) R.G.Shair, W.F.Schurig, Ind.Eng.Chem., 43, 1624(1947).

15) N.Yoneda, T.Fukuhara, A.Suzuki, Chem.Lett., 607(1974);
N.Yoneda, T.Fukuhara, Y.Takahashi, A.Suzuki, Bull.Chem.Soc.Jpn., 51, 2347(1978).

16) C.L.Liottand and F.Manescalchi, Synthesis, 1974, 428.

17) F.L.M.Pattison and J.J.Norman, J.Am.Chem.Soc., 79, 2311(1957).

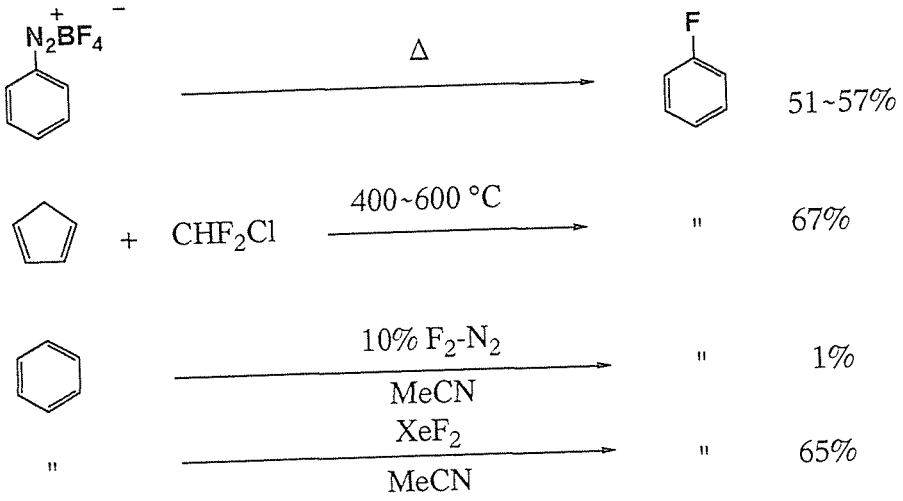
18) E.T.McBee, O.R.Pierce, R.O.Bolt, Ind.Eng.Chem., 39, 391(1947).

第４章．ＨＦ-有機塩基溶液を用いる芳香族アミン類($ArNH_2$)の脱アミノーフッ素化反応

４．１　緒言

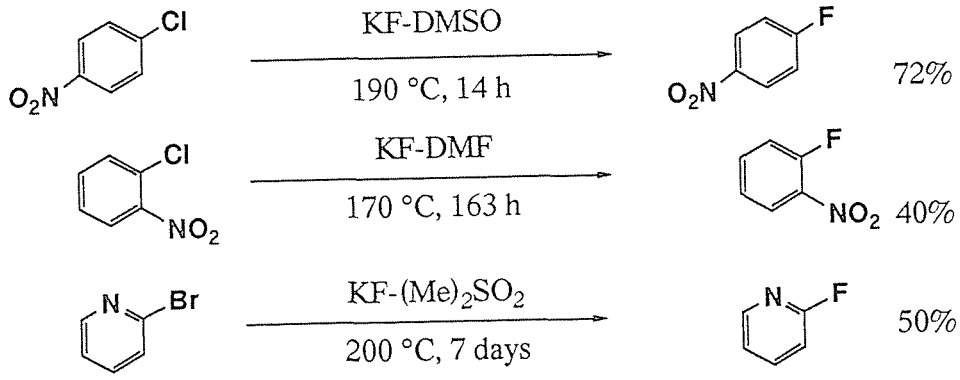
フルオロ芳香族化合物（ArF）は 耐熱ポリマーである ＰＥＫ をはじめ強誘電性液晶など高分子および電子関連分野で，また，医薬・農薬の合成中間体として合成化学分野でも非常に重要な化合物である[1]。芳香核へのフッ素の導入は これまで Baltz-Schiemann 法，ハロゲン交換法，および ユニークな直接フッ素化法 等の親電子的フッ素化反応が開発され，これらに関しては成書や総説[1,2] に概説されている。

フルオロベンゼンそのものを合成する方法も Scheme 4.1-1 に示されるように，例えばアニリンをジアゾ化して得られるフェニルジアゾニウムテトラフルオロボラート の熱分解（Baltz-Scheiemann）反応によって 51～57％ 収率（単離）で[2,3]，ジシクロペンタジエンと ジフルオロクロロメタンを 400～600 °C で反応させることにより 67％収率で[4]，アセトニトリル中（-32 °C）の ベンゼンの分子状フッ素による直接フッ素化では～1％収率[5]，あるいはXeF_2により65％ 収率で得られるなどの報告[6]がある。



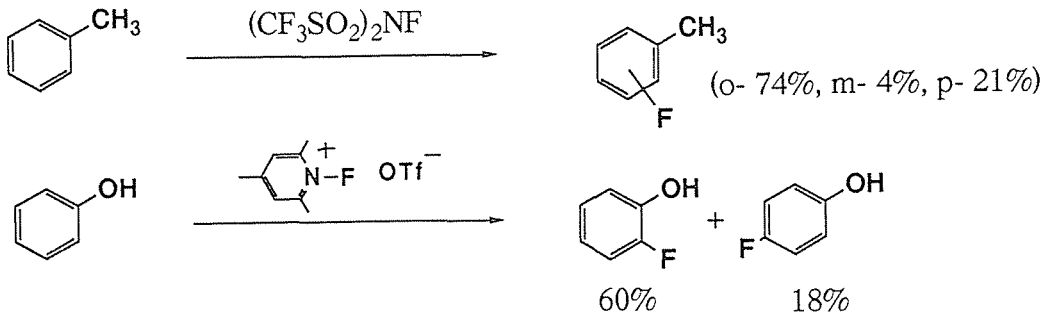
Scheme 4.1-1

ニトロクロロベンゼンなど強い電子求引基を持つハロ芳香族は求核攻撃を受け易く，DMSOやDMF のような極性溶媒中でＫＦと高温で長時間反応させることによりハロゲン交換－フッ素化反応を起こし対応する ArFを与える[7]（Scheme 4.1-2）。



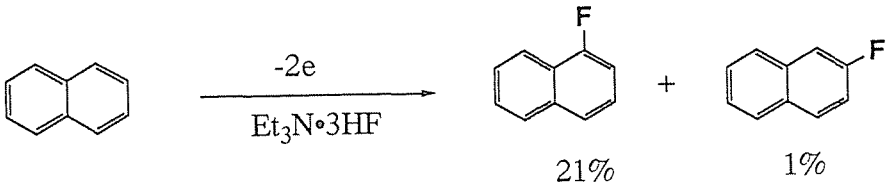
Scheme 4.1-2

親電子的フッ素化試薬としては窒素やヘリウムガスで希釈したフッ素（F_2）[5]の他，CF_3OF[8]，XeF_2[9]，$CsSO_4F$[10]，CH_3CO_2F[11] 等 F_2よりも温和にフッ素化が行い得るものも開発されている。また，N-F結合を持った安定な $(CF_3SO_2)_2NF$[12]やフルオロ ピリジニウム塩[13]も芳香族炭化水素のフッ素化試薬として有効であり，とくにo-位が優先的にフッ素化される。（Scheme 4.1-3）



Scheme 4.1-3

また，ＨＦ－トリエチルアミン（$Et_3N \cdot 3HF$）を用いた ArHの電解フッ素化によるフッ素法も報告されているが[14]，電流効率が悪く目的生成物と未反応原料や 副生物との分離に今後の課題が残されている。（Scheme 4.1-4）



Scheme 4.1-4

これらの他にも種々のフッ素化試薬や反応が多数報告[15]されているが，いずれも一長一短があり，その多くが高価なフッ素化試薬を用いるものである。従って，芳香核への工業的なフッ素導入法としてはアニリン類をジアゾ化－脱ジアゾフッ素化（脱アミノ－フッ素化反応）するGries反応[16]および Baltz-Sheimann 反応，あるいは ハロゲン化芳香族類（ArX）のハロゲン交換－フッ素化反応等に限定されており，これらも非常に限られた反応基質に対してのみ適用されている。従って，複雑な置換基をもつ ArFの多くは構造の簡単なフルオロ芳香族をさらに修飾・誘導して合成される。ここで，アニリン類のジアゾ化によって得られた芳香族ジアゾニウム塩の脱ジアゾフッ素化反応は位置選択的にフッ素化ができること，およびアニリン類の入手の容易さ等から最も重要な反応である。しかし，一般に反応の再現性に乏しく，収率も低い場合が多い。本章ではＨＦおよびＨＦ－塩基溶液を用いてアニリン類の脱アミノ－フッ素化反応によるフルオロベンゼン類合成について検討した結果を述べる。

４．２　$ArNH_2$の脱アミノーフッ素化反応の進歩

４．２．１ はじめに

アニリン類（$ArNH_2$）をジアゾ化して得られる 芳香族ジアゾニウムテトラフルオロボラート塩（ArN_2BF_4）の分解（Baltz-Shiemann 反応[17]）による フルオロ芳香族化合物（ArF）合成はその集大成[18]もあり，工業的 ArF合成法としての評価も高い[19]。

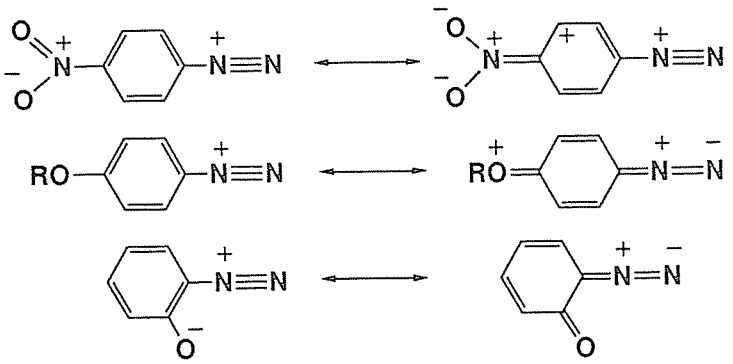
しかし，生理活性物質など複雑な構造を持つArF の合成に際しては，一般に不安定なArN_2X 塩の合成及びその精製の煩雑さ，固体塩の熱分解に伴う反応の温度制御や実験の再現性の困難さ，溶媒や基質$ArNH_2$ の置換基の反応に及ぼす影響等，未解明な部分が多く，汎用性の優れた ArF 合成法とする為には解決すべき諸問題が残されている[20]。本節では 以上の視点から，$ArNH_2$の脱アミノーフッ素化（ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化）反応の進歩を概説する。

4.2.2 Baltz-Schiemann 反応

ArN_2BF_4 塩は$ArNH_2$塩酸塩を$NaNO_2$等の無機亜硝酸塩によりジアゾ化し，得られたArN_2Cl塩の氷水溶液にホウ酸と60％ＨＦ酸（1対4モル比）から調製したホウフッ酸（HBF_4）を加え，析出する結晶性固体を水，アルコール，エーテル等で洗浄し，再結晶して合成する。乾燥後，小炎で結晶表面を加熱分解し ArF を得るが[21]，発熱を伴うため注意を要する。発生BF_3 は容易に回収でき，分子中の複数のジアゾニオ基も共に脱ジアゾフッ素化される。ArF[18)22)]収率はArN_2BF_4塩の熱分解法に左右され，砂，アルカリ金属塩等の固形希釈剤やキシレン，デカリン，石油エーテル，流パラ等の有機溶媒中で窒素或は減圧下の反応も検討されている。ArN_2X 塩のイオン的な性質の故に水や HBr，HCl，濃硫酸等の無機酸や酢酸，DMF，アルコール，スルフォラン等の極性有機溶媒或は求電子置換反応に対してメタ配向性置換基を持つベンゼン類も反応溶媒となりうるが，溶媒との反応生成物が 主となる[23]。ジアゾニウム塩に関する研究は数あるが[24]，反応に伴うTar様物質生成機構等未解明の部分も多い。また，AsF_6，SbF_6,$(ArN_2)_2SiF_6$ や PF_6塩等の ArN_2X 塩の脱ジアゾフッ素化による ArF 合成は一般には重要性は低く[25]，より有用なものとする為の今後の研究の進展が望まれる。

４．２．３　極性置換基を持つArN_2X塩の脱ジアゾフッ素化反応

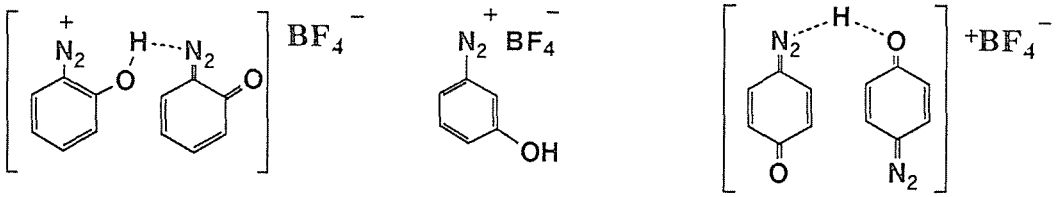
ArN_2X 塩の o-や p-位水酸基，ニトロ基等はジアゾニオ基との間で共鳴の寄与があり（Scheme 4.2-1），脱ジアゾフッ素化 を困難にし[25]，脱アミノ化や求核反応を受け易い置換基がある場合は Pschorr 反応等の副反応を併発する[27]。



Scheme 4.2-1

酸化され易く，酸に対して 溶解性の低い アミノフェノール類は常法ではジアゾ化が困難であり，有機溶媒中での NOxや濃硫酸中でのニトロシル硫酸，亜硝酸誘導体等が用いられる[28]。また，これらのBF_4塩はエーテルや水への溶解度が高くその単離が難しい上に，o-および p-体では異常な熱分解反応を伴う。弱酸 PF_5 を用いると低溶解性の PF_6 塩を収率良く得られるが，熱分解効率は低い[29]。一方高濃度HBF_4を用いてジアゾ化すると，o- 体は対応する ArN_2^+ の OH 基とジアゾ化後に誘導されて生ずるキノンジアザイドとが水素結合した *[4.2-1]* を，m- 体は対応する ArN_2BF_4 塩 *[4.2-2]* を，また p- 体はキノンジアザイド 2 分子が水素結合した *[4.2-3]* を与える[30]（Scheme 4.2-2）。

4.2-1, *4.2-2* および *4.2-3* の化合物の 熱分解で m-，o- および p-フルオロフェノールをそれぞれ収率 24%，18% および 32% ($ArNH_2$ 基準)与える[30]。アセトン（-水）中，銅粉や銅塩の存在下 ArN_2BF_4塩は 室温～100 ℃ で対応 ArF を収率良く与えるが[31]（Table 4.2-1），p-アミノフェノールの場合は ArF(29%) と共に ArCl(27%) と ArH(1%)も生成する[32]。



4.2-1 *4.2-2* *4.2-3*

Scheme 4.2-2

Table 4.2-1 Dediazoniation[a] of $RC_6H_4N_2BF_4$ in the presence of Cu or Cu(I) salt.

R	ArF yield[b]/%
p-N_2BF_4	38[c]
m-N_2BF_4	28[c]
o-NO_2	52
m-NO_2	47
p-NO_2	61
o-COOH	48
p-COOH	43
p-CH_3CO	24
4-(4'-$C_6H_4N_2BF_4$)	72[c]
p-OH[d]	71
o-OH[d]	40
p-$NHCOCH_3$	55

a) Acetone-H_2O sol., 60~100°C.
b) Based on $ArNH_2$.
c) Difluoride. d) Not isolated.

Table 4.2-2 Synthesis of ArF as the precursor of enoxacin

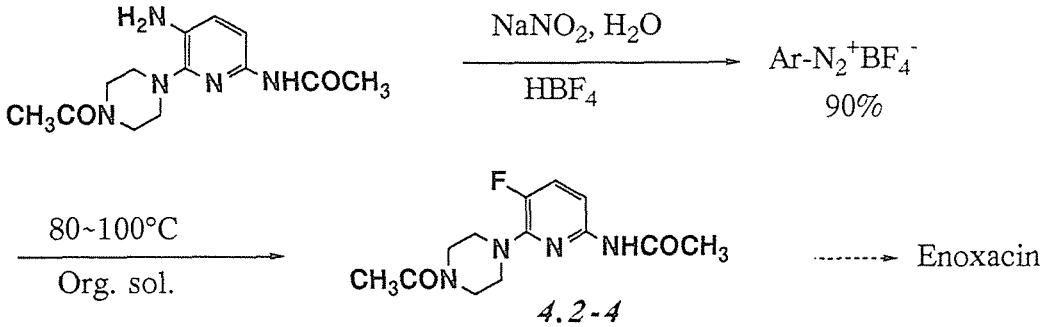
3-または4-アミノ安息香酸からのArN_2BF_4塩も通常法でArFを与え難いが，THF存在下で調製した後キシレン中で分解すると60ー70%の収率で対応するフルオロ安息香酸を与える[33]。また爆発的な分解でTarを与えるニトロ-1-ナフチルアミンからのArN_2BF_4塩もこの改良法で調製すると分解温度（160℃）より若干低温で対応ArFを収率15%で与える[34]。o-ニトロアニリンからのArN_2X塩をHMPA中で分解すると対応ArFを収率70%で与えると報告されているが[35]，HMPAのα水素によるArH生成の懸念がある。2-フルオロベンゼンN_2BF_4塩の分解にシリコンオイルを共存さ

せると 80％（通常30％）収率で[36]，また2,4-ジメトキシベンゼンN_2BF_4 塩は種々条件下（20 Torr，200 ℃，DMF またはキシレン還流或は 150～200 ℃，ダウサム）で分解しても Tarしか生成しないが，そのままゆっくり 150から200 ℃に熱すると10％（単離収率）で対応ArFが得られる[37]。

４．２．４　複素環芳香族化合物のアミノ基の脱アミノ－フッ素化反応

複素環 アミノ基の ジアゾ化－脱ジアゾ 分解によるフッ素化は 一般に対応する ArN_2BF_4 塩が非常に不安定で単離が難しく，また，4-フルオロピリジンは生成しても容易に ピリジルピリドンに変換するため合成が困難である[38]。 2-及び 3-アミノピリジンは対応する ArF をそれぞれ 収率 34% および 50%[38]，またこれらの ArN_2SiF_6塩はＨＦ中 85℃で処理後，アミンを加えて減圧蒸留してArFを収率38%及び13%与える[42]。2,6-置換-3-アミノピリジン類は 対応する ArN_2PF_6塩の 有機溶媒中での分解により エノキサシン合成中間体となる ArF *[4.2-4]* が得られる[41]（Table 4.2-2）。 一方，2-アミノピリミジンの ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化 は HBF_4中，$NaNO_2$ による常法で ArFを収率 10%で与え[42]，2-フルオロチアゾールも対応アミノチアゾールのArN_2X塩熱分解で低収率ながら合成される[43]。

Table 4.2-2 Synthesis of ArF as the precursor of enoxacin

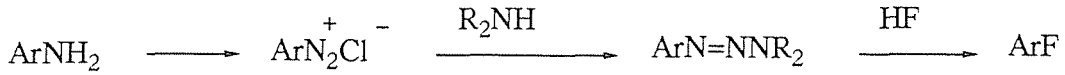


4.2-4

Org. sol.	React. temp. (°C)	React. time (hr)	Yield of *4.2-4* (%)
Petroleum Benzine	50~90	10.5	62
CCl_4	77	18.0	67
CH_3CO_2Et	77	10.5	75
Cyclohexane	81	3.5	81
$CH_3CO_2{}^iPr$	89	3.0	40
n-Hexane	98	0.5	64
Toluene	111	0.3	65

４．２．５　トリアゼン類のＨＦ中での分解による ArF合成

トリアゼン類は ArN_2X 塩と２級アミンから好収率で得られ，ＨＦ により分解(18～60℃)し，ArN_2^+，Ar^+を経て収率20～97％でArFを与える（Scheme 4.2-3）[44]。



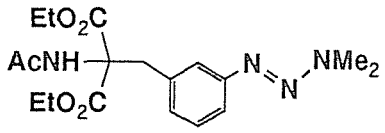
Scheme 4.2-3

4-フルオロメトキシベンゼンは収率良く合成されるが，o-メトキシ，p-ニトロやp-クロロアニリン類からのトリアゼン類はArFを与えない[45]。

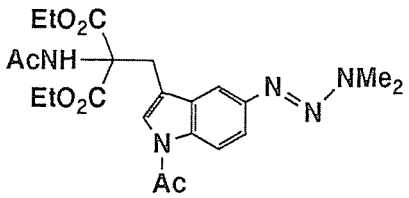
しかし興味深いことに，Scheme 4.2-4 に示される複雑な置換基（Scheme 4.2-4）を持つトリアゼン類 *[4.2-5]*，*[4.2-6]* および *[4.2-7]* からは それぞれ 対応するArF を 76％，20％，85％ 与える。　また，^{18}F-CsF と　水素から得られる$H^{18}F$により分解すると放射性の^{18}F-ArF が合成される[45]。

Table 4.2-3 Reaction of aryl triazene($X\text{-}C_6H_4\text{-}N{=}N\text{-}NR_2$) with HF

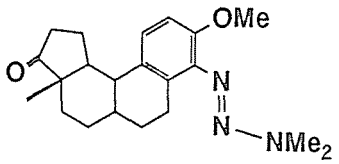
X	R_2	HF-solutions	Co-solvent	Temp. / °C	Time. / h	Yield of ArF / %
H	$-(CH_2)_5-$	HF-70%Pyr	AcOH	18	1/4	97
4-MeO-	〃	〃	〃	〃	1	89
3-CO_2H-	〃	〃	—	〃	〃	96
4-CO_2H-	〃	〃	—	45	1/2	95
3-CO_2Et-	〃	〃	AcOH-EtOH	18	1/3	90
2,4,6-Me	〃	〃	—	30	1	97
2-MeO-	〃	〃	AcOH	18	1/4	0
4-Cl-	〃	〃	—	50	1	35
2-CO_2H-	Me_2	〃	—	18	〃	75
2-TsO-	〃	〃	—	〃	〃	79
4-NO_2-	〃	〃	—	〃	〃	0
4-Me-	$-(CH_2)_5-$	48% aqueous HF	—	〃	1/2	27
4-Me$(CH_2)_3$-	〃	〃	—	〃	〃	16
4-^{i}Pr-	〃	HF-pyr / Benzene	—	〃	〃	19
2-MeO, 5-Ph-	〃	〃	—	〃	〃	0
2-MeO, 5-Me-	〃	〃	—	〃	〃	0



4.2-5



4.2-6



4.2-7

Scheme 4.2-4

４．２．６　光脱ジアゾフッ素化反応

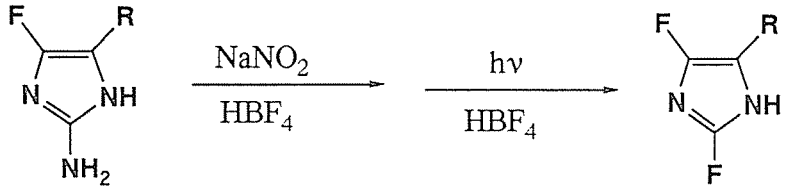
ArN_2X 塩の 脱ジアゾフッ素化は 光で促進され，BF_4 や PF_6 塩が優れている（Table 4.2-4）[47]。電子供与性置換基，特に N 原子置換する4-アミノジフェニルア

Table 4.2-4 Photolysis[a] of $RC_6H_4N_2X$

R	X	Time / h	ArF yield / %
H	BF_4	2	34
4-Et_2N	PF_6	4.5~49	53~55
4-Et_2N	BF_4	4	72
4-Et_2N	PF_6	94	74
4-Me_2N	BF_4	17	55
4-MeO	BF_4	19	69
4-PhNH	BF_4	24	37
3-Ph	BF_4	2	29
4-Cl	BF_4	8	10

a) 3500 Å, High pressure Hg-lamp.

ミン類からのArN_2BF_4 塩は 熱分解では炭化状物しか与えないが，350 nm の光照射(30 ℃)を行うと 37％の収率で ArFを与える。生成 ArFに電子求引性基がある場合は光により分解することがあるため光照射装置から減圧蒸留等で速やかに分離する必要がある。2-アミノ-4-イミダゾール からの ArN_2X 塩は熱分解により 2-アジドイミダゾールとなるが，HBF_4溶液中で光照射すると ArF（収率30％）を与える[48]。この反応で 4-位にアミノ基のある基質は 不安定で分解し易い為，出発原料にイミダゾール-4-カルボニルアジドを用いて Curutius転移させて生ずるアミノ化合物を in situ でジアゾ化し光照射する。また，フッ素化ヒスタミンやヒスチジン類の合成がアミノイミダゾール類から対応する ArN_2BF_4 塩の光照射により 行われている（Scheme 4.2-5）[49]。



R: CO_2Et 53%

: $CONH_2$ 28%

Scheme 4.2-5

４．２．７　ＨＦを用いる一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応

ＨＦ水溶液および無水ＨＦ（ＡＨＦ）を用いるアニリン類のジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応は古くから行われ，ＨＦ水溶液を用いる反応は Gries反応と呼ばれている。この反応によるフルオロベンゼン類は45～50％収率であって，副反応生成物としてフェノールが多量に生成する[52]。

アニリン($PhNH_2$) のジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応をＡＨＦ中で一段階操作で行うと，PhFが88％収率で得られるという報告がある[51]が，この方法はトルイジンなど簡単な アニリン類($ArNH_2$)のみに限られている[52]。

その後 o-位に極性基のない $ArNH_2$が KFを共存するＨＦ中でジアゾ化した後，熱分解，氷水クエンチング，水蒸気蒸留によりフルオロベンゼン類(ArF)を57-98％与えることや[53] NOCl(F) や $NaNO_2$ 等を溶解した ＨＦを用いてジアゾ化効率を改善した報告があ[54]。

ＡＨＦは 安価で強力なフッ素化能を持つが，生体への薬傷が 激しく高い揮発性（沸点19.5℃）など取扱上の難点が多い。　その為ヘテロ有機化合物を塩基として共存させ，蒸気圧及び F^- の求核性を高めて フッ素化剤として用いられ[55]，特にＨＦ－ピリジン溶液は広範なフッ素化反応試薬として知られる（２．５節 参照）。

Table 4.2-5 に示すように $PhNH_2$ をこの試薬中 $NaNO_2$ でジアゾ化し，ステンレス製オ-トクレ-ブ中で 85℃で１時間加熱すると PhF を収率70％で得られ，その他のArFも収率30-90％得られる。しかしフッ素化が非位置選択的に起きることもあり興味深いが実用面で問題である[56]。

Scheme 4.2-6 に示されるように，ピリジン以外の塩基も収率向上や Tar の副生を抑制する等有効に作用することが特許等で報告[57] されている。共存塩基としてトリアルキルアミンや DMSO 等ピリジン以外の塩基も収率向上や Tarの副生を抑制するなど有効に作用するという報告例もあるが，用いられている基質がo-トルイジン，m-フェニレンジアミンのみでその反応収率も満足すべきものではない[57]。

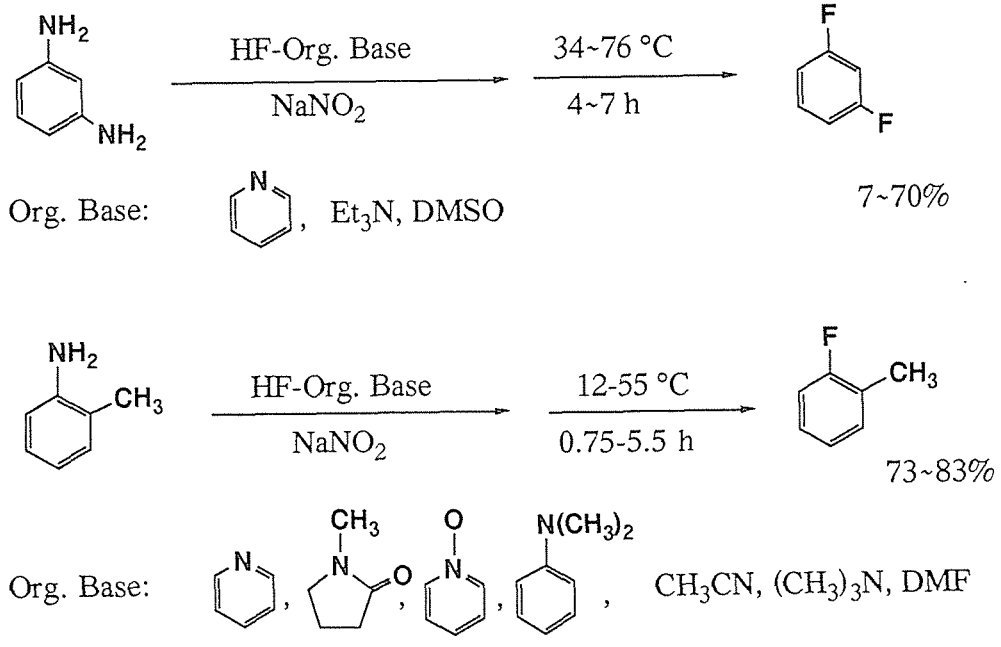
この様に ＡＨＦに塩基を共存させると $ArNH_2$ の一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応による ArF 合成を効率的に進行させるが，水，NaF，グライム等を加えても脱ジアゾ化分解温度が80 ℃以上のときはTar生成が顕著であると報告されている[58]。

Table 4.2-5 Diazotization[a] and dediazoniation[b] of $RC_6H_4NH_2$ using 30%Pyr.-HF in autoclave.

R:	ArF yield	Isomer distribution/%		
	%	ortho	meta	para
H	70	-	-	-
o-CH_3	63	100	0	0
m-CH_3	86	0	100	0
p-CH_3	90	0	0	100
o-NO_2	30	0	100	0
m-NO_2	35	0	73	27
p-NO_2	45	0	65	34
o-CF_3	50	8	91	1
p-CF_3	46	0	53	47

a) Temp. & time; r.t. & 1h.

b) Temp. & time; 85°C & 1h.



Scheme 4.2-6

４．３　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

４．３．１ はじめに

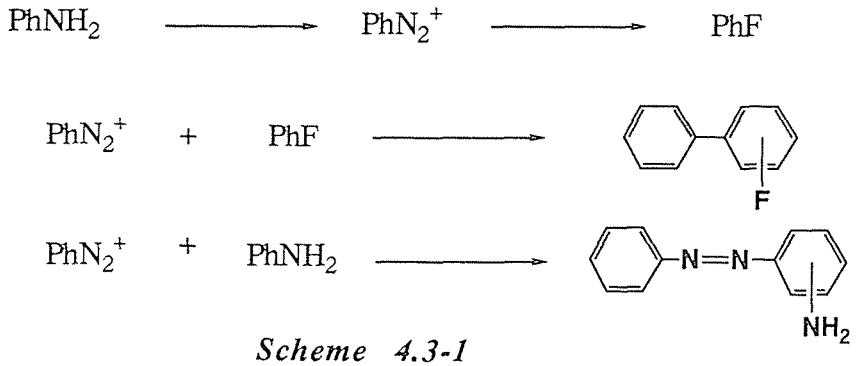
本章では，$ArNH_2$のジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応をＨＦ中あるいはＨＦ－塩基溶液中で一段で行うこと（脱アミノ-フッ素化反応）による ArF 合成に関して，ArF 収率に およぼす反応溶液の酸強度や反応基質 $ArNH_2$ の置換基の影響あるいは Tar 等の副生成物の生成機構について検討し，未解明な問題が多々あるこれら強酸中での$ArNH_2$ のジアゾ化およびジアゾニウム塩の脱ジアゾフッ素化反応機構について考察し，本法を汎用性の高いかつ効率良い ArF合成法とする為の基礎的知見を得ることを目的として実験を行った結果を述べる。

４．３．２　フッ化水素 を用いる $ArNH_2$ の
一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応

ＨＦ中のアニリン（$PhNH_2$）に-30～-20 ℃で $NaNO_2$ を加え，撹拌下室温で 20分間反応させ（ジアゾ化），ＨＦ溶液中に生成する ジアゾニウム塩（$PhN_2^+F^-$）を単離することなく in situ で50～60 ℃に昇温するとその分解が顕著に起こり（脱ジアゾフッ素化），フルオロベンゼン（PhF）ならびに 副生成物としての Tar様物質やアゾ化合物，モノフルオロビフェニル類，ジフルオロビフェニル類とジアミノビフェニル類が得られた。

Fig. 4.3-1 に，分解を 60 ℃，１時間で行った場合の PhF や副生成物収率に及ぼす $HF/PhNH_2$ モル比（Ｎ）の影響を示す。また，Fig. 4.3-2 に，そのとき生成したモノとジフルオロビフェニル類の生成比を示す。

Fig. 4.3-1 に示すように，Ｎ値によってPhF収率および副反応生成物収率が大きく影響される。 Ｎ 値が小さい条件（ＨＦに対して基質濃度が高い）下では PhFが高収率（Ｎ＝20 で 90％）で得られるが，Ｎ値の増加と共に PhF収率は減少（Ｎ＝40 で 40％；Ｎ＝60で 35％）し，未反応 $PhNH_2$ と共に Tar様物質が顕著に生成した。同時に，Scheme 4.3-1 に示されるようにジアゾニウムイオンと PhF や未反応 $PhNH_2$ との反応による生成物であるアゾ化合物やモノフルオロビフェニル類の他，ジフルオロビフェニルやジアミノビフェニル等が副生成物として少量得られた。



Scheme 4.3-1

Fig. 4.3-2に示すように，フルオロビフェニル中のモノフルオロ体とジフルオロ体の生成比もN値により影響を受け，モノフルオロビフェニルはN値が増加するにしたがって減少した。この傾向はフルオロベンゼン収率に及ぼすN値の影響に類似しており，N値の高い条件下ではScheme 4.3-1 に示す反応が 併発していることを示唆している。これに反して ジフルオロビフェニルは N値の増加とともに増大し，未反応アニリンの回収率や Tar生成率と同様の傾向を示した。さらに，ジフルオロビフェニルや Tar生成量が多い条件下での（N値が大きい）反応後の溶液の中和によって未反応アニリンとともに 微量のジアミノビフェニルが確認（GC-MSによる）された。

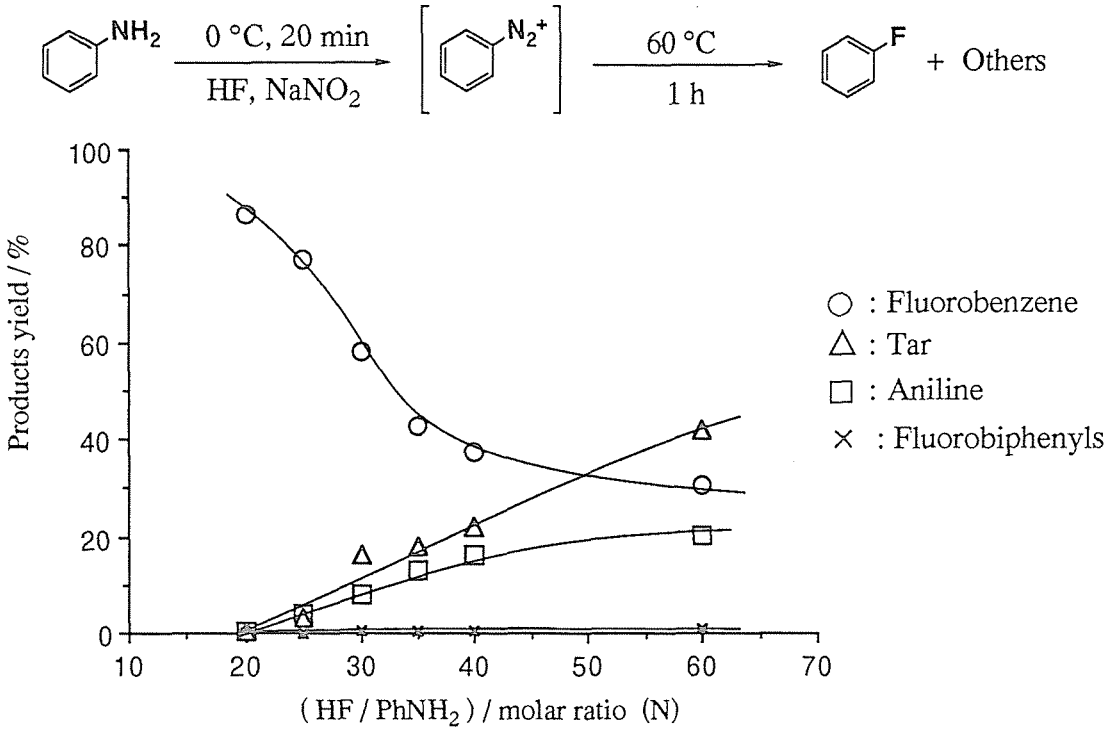
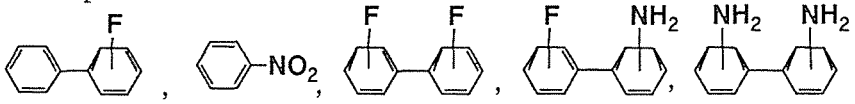


Fig. 4.3-1 Diazotization and dediazo-fluorination of aniline in HF

Composition of Tar: $C_6H_{4\cdot3}N_{0\cdot7}F_{0\cdot1}$ (Polyaniline $C_6H_{4\cdot5\sim5}N$).

Other products:



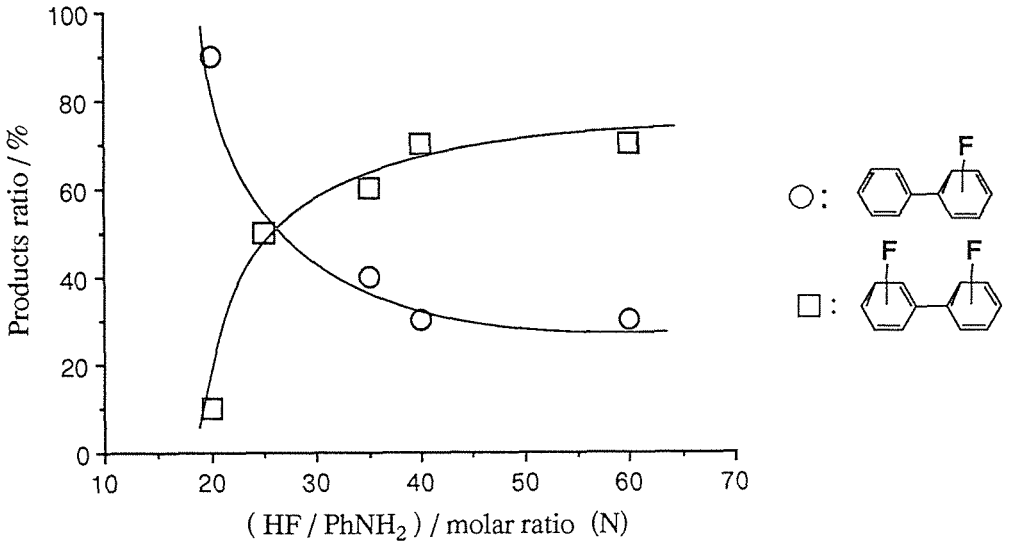


Fig. 4.3-2 Effect of HF/$PhNH_2$ on the products (monofluorobiphenyls and difluorobiphenyls)

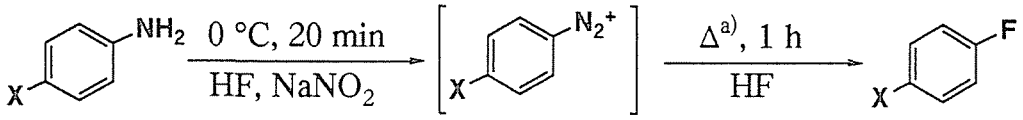
また，Scheme 4.3-1 でその生成経路の説明の出来ない ジフルオロビフェニル類やジアミノビフェニル類も生成し，これらが認められる反応条件下ではNOの発生が見られた。タール様物質は塩化メチレンや酸性の水溶液に不溶で，アニリンの酸化反応で得られるポリアニリン($C_6H_{4.4-5}N$) と類似の元素分析値($C_6H_{4.3}N_{0.7}F_{0.1}$)の組成を示した。ジフルオロビフェニル類やジアミノビフェニル類が多く生成するN値の大きい系でタールが多量に副生することからこれら化合物とタールの生成機構が関連しているものと示唆される。なお，N＜20の範囲の条件下ではＨＦ溶液にジ

アゾ化剤である $NaNO_2$が均一に溶解せず，反応の進行に伴って局部的な発熱（脱ジアゾフッ素化）が起こり，反応温度の制御が困難であった。

Fig. 4.3-3 に p-置換アニリン類の反応におよぼすＮ値の影響を示す。

p-トルイジンを基質として用いた場合，対応する ArFを与えるための脱ジアゾ化温度 は $PhNH_2$ の場合よりも高温を（90 ℃）要したが，対応する ArF 収率とＮ値の関係は $PhNH_2$ の場合とほぼ同様の傾向を示した。 これに対してp-クロルアニリン（分解温度；90 ℃）の場合は Ｎ値の増加とともに対応 ArF収率は穏やかに減少し，Ｎ＝60 においても p-フルオロクロルベンゼンは58％と好収率で得られ，p-ニトロアニリン（分解温度110 ℃）の場合の対応する ArF 収率は Ｎ値によらずほぼ一定（約60％）であった。この場合，赤褐色タール様物質の副生が常に認められた。一方，p-アミノフェノールを基質として用いた反応（分解温度140 ℃）の場合，対応するArF（p-フルオロフェノール）は Ｎ値によらずほとんど得られず，多量のタール様物質が生成した。

このようにＨＦ中の反応基質 $ArNH_2$ 濃度によって ArF 収率が大きく影響を受けることが明かとなったが，ＨＦ中で基質自身が塩基として作用して反応系の酸強度を左右し，その酸強度が$ArNH_2$ のジアゾ化反応または脱ジアゾフッ素化反応速度に影響をおよぼすためと説明される。



X=H, CH_3, NO_2,Cl

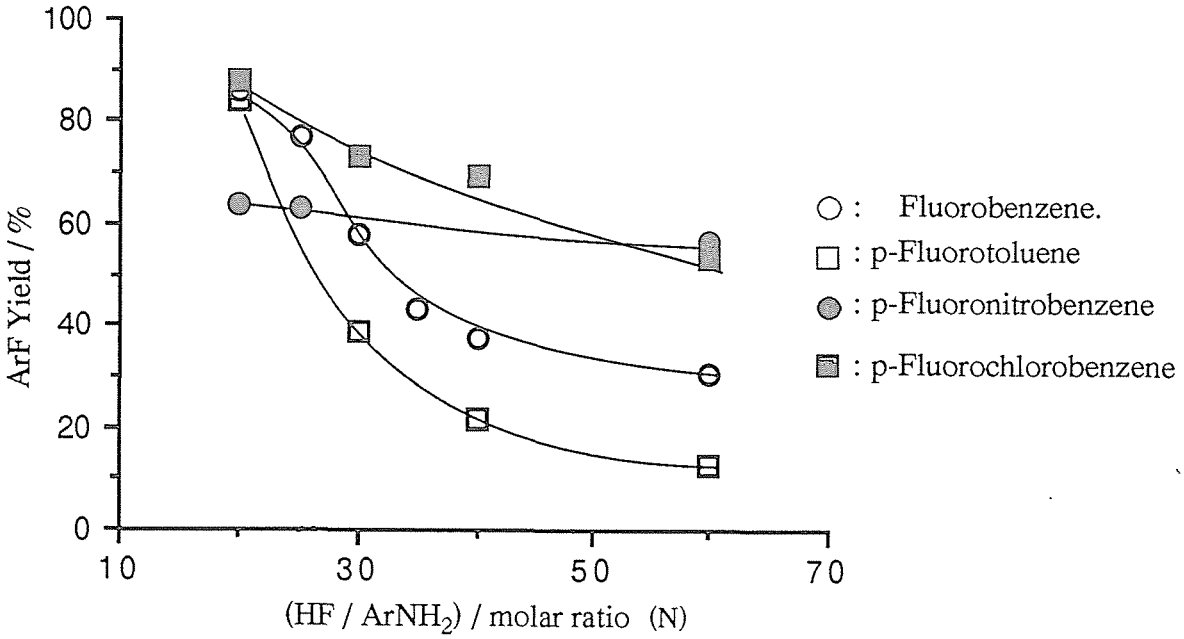


Fig. 4.3-3 Diazotization and dediazo-fluorination of $ArNH_2$ in HF

a) Dediazoniation condts:

○ ; 60 °C for 1 h. □ ; 70 °C for 1h.

● ; 110 °C for 1 h ■ ; 90 °C for 1 h

４．３．３　無水ＨＦ中での $ArNH_2$ の一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応中間体のＮＭＲ

Table 4.3-1 に nmr により観測されたＨＦ中における p-トルイジンのジアゾ化率におよぼすＨＦ／p-トルイジン／$NaNO_2$ 組成の影響を示す。

ＨＦ溶液はガラス製品を侵食するため，nmr スペクトルの測定は反応溶液を 3.5 mmφフッ素樹脂製管に入れたものを5 mmφのガラス製nmr 試料管に挿入して行った。

p-トルイジンのジアゾ化収率はＨＦ／p-トルイジンのモル比（Ｎ），ジアゾ化温度およびジアゾ化時間に依存し，Ｎ値が増大するほどジアゾ化が進行し難い。Ｎ＞60 の条件下では 0-20 ℃，５時間でもジアゾ化は全く進行せず トルイジンのNH_2-基がプロトン化した p-メチルアニリニウムイオンのみが観測された。Ｎ＝25 では 5 ℃でジアゾ化率が経時とともに増加し，２時間で 87% となったが，7.5% のプロトン化トルイジンも同時に観測された。一方，反応温度を上昇させたり反応溶液に水を添加することによりジアゾ化率が向上した。また，Ｎ＝60の条件下では，反応温度を30 ℃に上昇させると ＨＦの蒸発とともにNOの発生が観測され，ジアゾ化が20% 進行した段階で15% の副反応生成物と思われる複雑なシグナルが nmrスペクトルに新たに出現し，反応温度をさらに上昇させるとジアゾニウムイオンの脱ジアゾ分解が生じて p-フルオロトルイジンのシグナルが観測された。

Table 4.3-1 Products in the diazotization of p-toluidine in HF

Entry	HF / p-Tol.	Standing Condition		Product composition / %[d]		
		/ °C	/ min	$PhNH_3^+$	PhN_2^+	Others
1[a]	5	0	0	29.5	70	0.5
2[a]	10	0	120	18	80	2
3	20	0	0	7.5	87	5.5
4	20	0	60	6	89	5
5	20	60	60	0	3	97
6	25	0	0	85	15	0
7	25	0	20	70	28	2
8	25	0	60	48	48	4
9	25	0	120	46	49	5
10	25	20	20	34	57	9
11	25	20	60	15	77	8
12	40	20	0	100	0	0
13	40	0	60	96	3.3	1.7
14	40	40	60	37	14	51
15[b]	40	0	0	0	91	9
16	60	0	120	100	0	0
17[c]	60	30	30	65	20	15

a) $NaNO_2$ did not completely solve in HF .

b) Water (100 mmol) was added to this solution.

c) HF and NO_x were boiling off.

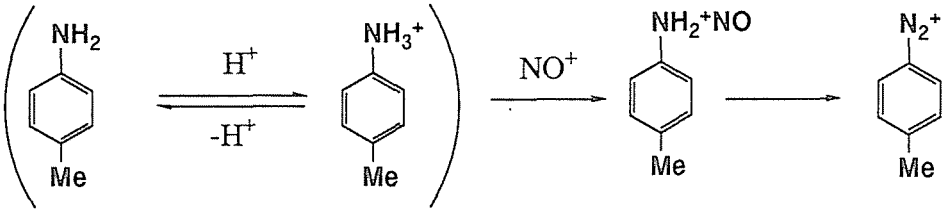
d) Nmr yield

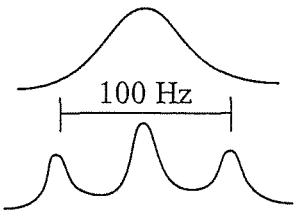
一方，Table 4.3-2 に示すようにジアゾ化が90％以上進行する N＝20～25 の反応系と，ジアゾ化が全く進行しないN＞60-90 の系でそれぞれのプロトン化トルイジンのNH_3^+のシグナルには大きな差異が認められた。NH_3^+のシグナルはδ＝８付近で積分強度としてはどちらも3Hであるが，前者はブロードな一重線，後者は^{14}Nと^1H との カップリングによりブロードな三重線（J_{NH}=～50 Hz）になる。この現象は反応系におけるＨＦの酸強度がＮ値により変化し，トルイジンのアミノ基へのプロトン化能に影響を与えるために生じたものと考えられる。すなわち，反応溶液の酸強度が強い場合にはＮ原子がnmr 観測時間内（10～20 min）に十分プロトン化されて存在し，$^{14}N-^1H$ 間のカップリングが認められるが，Ｎ値の小さい反応系ではトルイジンのプロトン化したアミノ基と非プロトン化アミノ基との間に速い平衡が存在し $^{14}N-^1H$の間のカップリングは現れない。従って，p-トルイジン量が多い（Ｎ値が小さい）系では平衡により微量存在する非プロトン化状態のアミノ基がジアゾ化種であるNO^+ の攻撃を受けることによってジアゾ化を開始する。一方，Ｎ値が大きいより強酸系の 反応溶液中ではアミノ基は NH_3^+のプロトンか状態で存在し，NO^+ の反応を受けることができないためジアゾ化が進行しないものと考えられる。

次に nmr により観測される p-置換アニリン類の ジアゾ化率に対する ＨＦ／基質の モル比の影響を Fig. 4.3-4 に示す。ＨＦ中の反応基質に $NaNO_2$ を加えて0℃，20 分間撹拌を行った後，-20 ℃ で ^1H－nmr 分析を行うといずれの基質の場合もＮ＝20でほぼ定量的に ArN_2^+が生成した。しかし，Ｎ値の増加と共に ArN_2^+生成率は減少し，未反応$ArNH_2$がプロトン化した $ArNH_3^+$量が増加した。アニリンおよび p-トルイジンの場合はＮ値の増加に伴う ArN_2^+ 生成率の減少傾向は顕著であって，Ｎ＞40 の反応溶液を熱分解しても ArF は殆ど生成しなかった。p-クロロアニリンやp-ニトロアニリンの場合はジアゾ化率におよぼすＮ値の影響は小さいが，Ｎ＞60の条件ではジアゾ化が生起しなかった。

一方，Fig. 4.3-5 に示すように p-アミノフェノールの場合はN値によらず反応溶液に $NaNO_2$ を添加することにより約 80～90%程度のNOの発生が認められ，溶液中にはこの NOに相当する量の 1,4-ベンゾキノンモノイミニウムイオン（δ = 10.75，2H，J_{NH}=53Hz）がnmr により観察された。この溶液を水によりクエンチングすると 80%収率で p-ベンゾキノンが得られ，Scheme 4.3-2 に示した加水分解反応が起こったものと考えられる。N = 20では8～10% のジアゾニウムイオンが生成するが，N > 25 では痕跡量しか生成せず，10～20% 収率で未反応のプロトン化p-OH-アニリニウムイオンの存在が確認された。

Table 4.3-2 Nmr spectra[a] of diazotization[b] and solution of p-toluidine in HF and HF solution of p-toluidine



HF /toluidine molar ratio	yield of diazotization product %	N-H coupling pattern of unreacted toluidine
20	>90	
60	0	

a) By Brukar MSL 400 nmr, Measurment temp. -20 °C for 10 min.

b) Diazotization at 0 °C for 30 min.

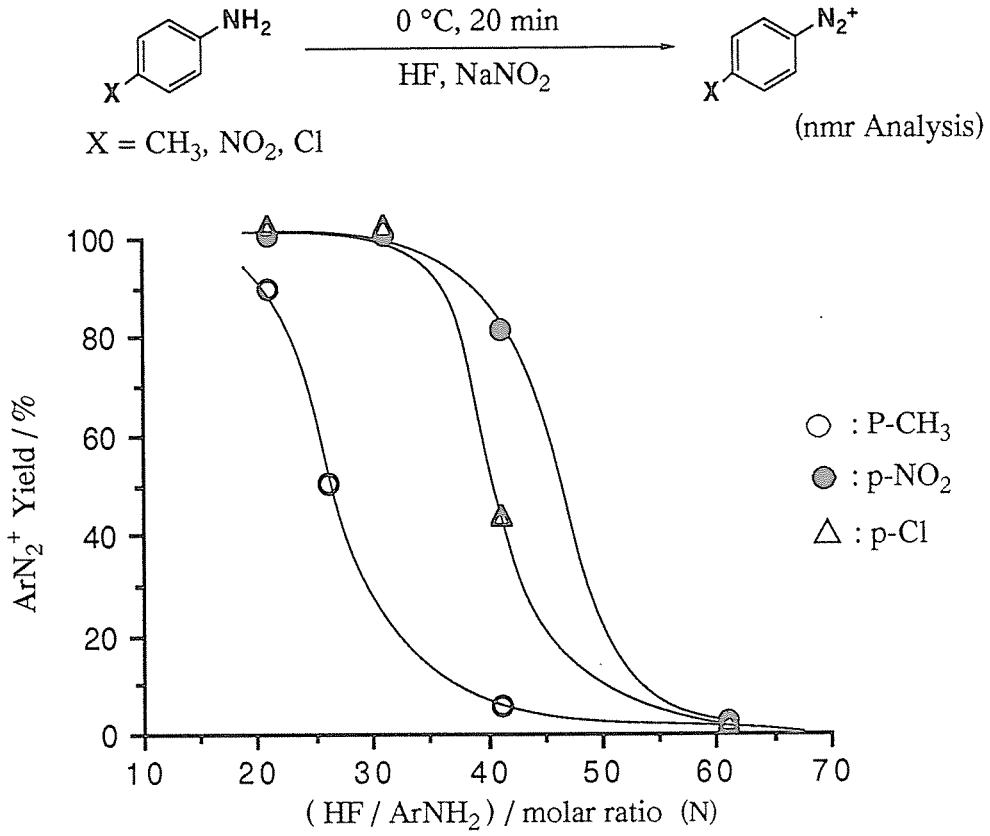
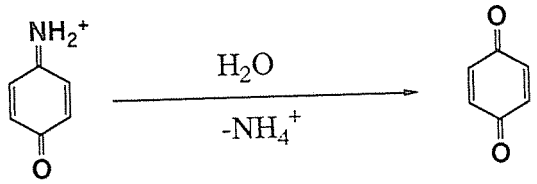


Fig. 4.3-4 Diazotization of p-$XArNH_2$ in HF



Scheme 4.3-2

これまでＨＦ中での $ArNH_2$の一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応のさいのタール等の副生には脱ジアゾ化段階が関与し，ジアゾ化反応段階は関係していないものと考えられてきた[59]。しかし，ＨＦ中での $ArNH_2$ のジアゾ化条件下におけ

る反応系の^{1}H-nmrスペクトルから，ＨＦ－反応基質－$NaNO_2$ 系の酸強度が強いほど基質のジアゾ化反応が進行し難く，基質はプロトン化された状態のままで存在することが明かとなった。

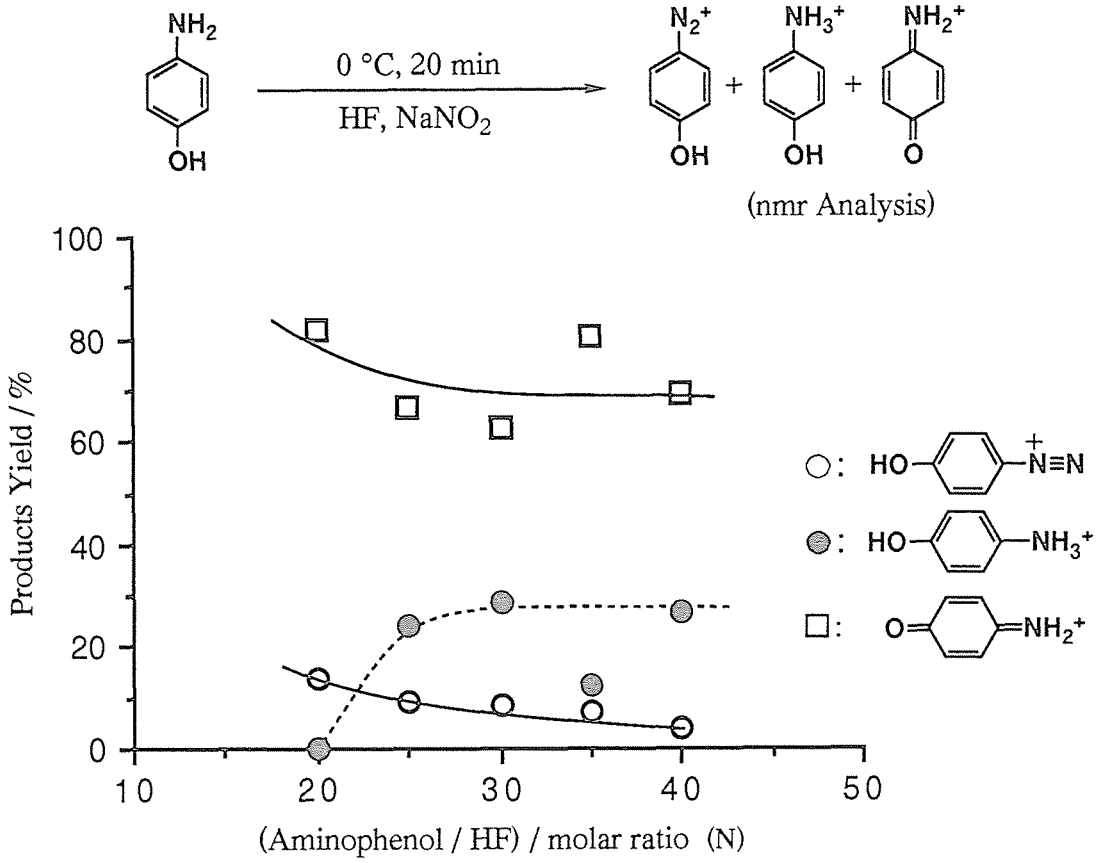


Fig. 4.3-5 Diazotization of p-aminophenol in HF

４．３．４　強酸中での$ArNH_2$のジアゾ化機構

ＨＦ－ピリジン等の強酸中で行われる$ArNH_2$のジアゾ化反応に関する研究は少なく反応機構も明かでない。，本節では，ＨＦ－ピリジンを用いて$ArNH_2$のジアゾ化機構についての考察を行う。

反応系の酸強度（H_0）がジアゾ化反応に及ぼす影響については，Ridd らの研究がある[83]。 Ridd らによると用いる酸のH_0と反応速度定数との関係からジアゾ化反応がH_0のａ，ｂおよびｃの３領域で異なった機構で進行すると考察している。（Fig. 4.3-6）

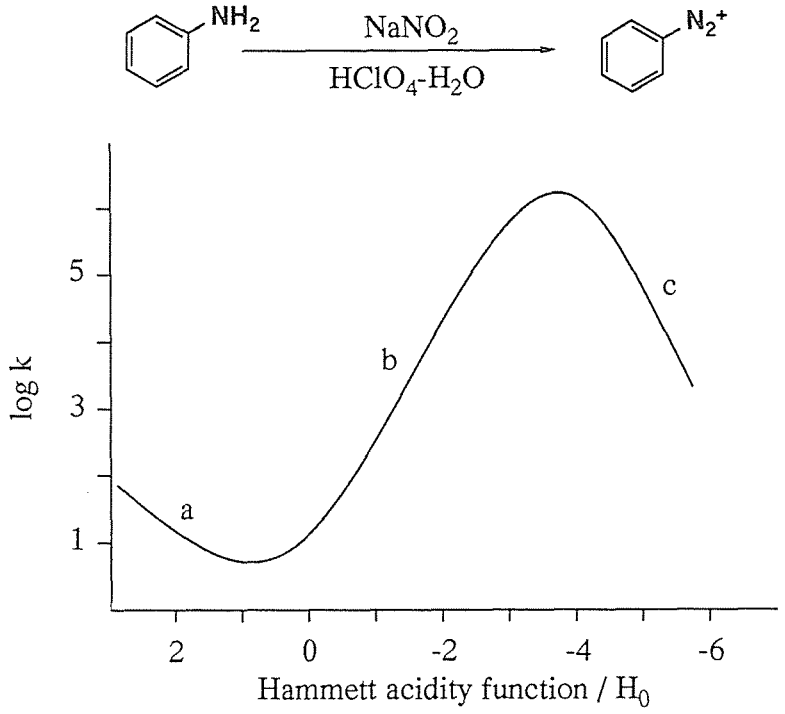


Fig. 4.3-6　　Rate of diazotization of $PhNH_2$ in acidic solvent

a

$$ArNH_3^+ \rightleftharpoons ArNH_2 + H^+$$

$$2HNO_2 \rightleftharpoons N_2O_3 + H_2O$$

$$N_2O_3 + ArNH_2 \xrightarrow{slow} ArN^+H_2NO + NO_2^-$$

$$ArN^+H_2NO \longrightarrow ArNHNO + H^+$$

$$ArNHNO \longrightarrow ArN_2^+ + OH^-$$

b

$$HNO_2 + H^+ \rightleftharpoons NO^+ + H_2O$$

$$NO^+ + ArNH_3^+ \xrightarrow{slow} ArN^+H_2NO + H^+$$

$$ArN^+H_2NO \longrightarrow ArNHNO + H^+$$

$$ArNHNO \longrightarrow ArN_2^+ + OH^-$$

c

$$NO^+ + ArNH_3^+ \longrightarrow ArN^+H_2NO + H^+$$

$$ArN^+H_2NO \xrightarrow{slow} ArNHNO + H^+$$

$$ArNHNO \longrightarrow ArN_2^+ + OH^-$$

Scheme 4.3-3

H_0値が 3 から 1 のａ領域では，酸強度が増加すると共にジアゾ化反応速度は遅くなる。

しかし，H_0が 3 から -3.5 のｂ領域では，酸強度が増加すると共に反応速度は急激に大きくなっていく。

ｃ領域はｂ領域よりさらに強い酸系で，H_0値 とともに反応速度は大きくなり，最大値を通過し再び小さくなり下降線を描く。

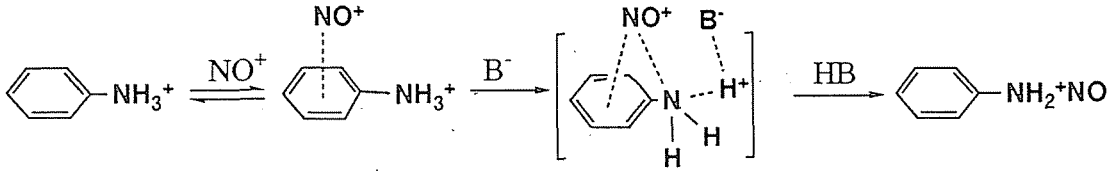
通常の水溶液または極性溶媒中で行われるジアゾ化は一般にａ領域かそれより弱い酸系が用いられるが，この場合のジアゾ化反応剤はHNO_2または$HNO_2$２分子から脱水して生じるN_2O_3であるとされている。 Scheme 4.3-3 に示されるようにａ領域の反応系では反応基質のアニリンはプロトン化したアニリンと平衡状態で共存しており，アニリンとHNO_2またはN_2O_3とからN-ニトロソアニリニウムイオンが生じる反応が律速段階となっている。従って，酸強度の増加とともにプロトン化アニリン側に

平衡が移るため見かけ上アニリン濃度が減少し，ジアゾ化速度が遅くなる。

ａよりも強酸系であるｂおよびｃ領域におけるジアゾ化反応機構についてはいくつかの種々の興味深い研究がある。 Ridd らはこの様な反応系ではアニリンはプロトン化アニリンの状態でNO^+ の攻撃を受けるというカチオン同士の反応機構を提唱している（Scheme 4.3-4）[51]。 すなわち，プロトン化アニリンのπ電子雲に対アニオンを伴ったNO^+ イオンが求電子的に攻撃してπ錯体を形成し，ついで π 錯体上の NO^+ イオンがNH_3^+ 基の窒素原子上に転移する。ここにジアゾ化速度がNO^+の対アニオンであるB^-により影響を受けることから，このNO^+ 転移段階でNO^+ の対アニオンB^-の関与することが 証明されたとし，この転移段階がジアゾ化の律速段階考え，NO^+ イオンのプロトン化アミノ基のＮ原子への転移とNH_3^+からのH^+の脱離が協奏的に進行すると説明している。

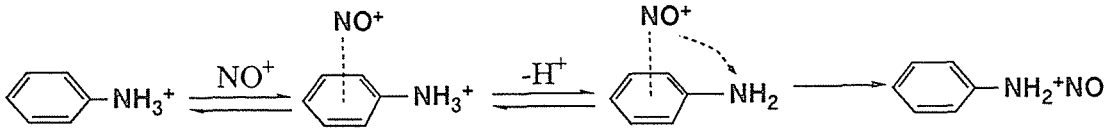
また，ｃ領域で反応速度が最大値を示した後低下する現象に対して，酸強度の増加とともにプロトン化アニリンとNO^+ とのπ錯体からの脱プロトン化が進行し難くなるためと説明している。

一方，Iglesiasらは1-ナフチルアミンのジアゾ化速度の研究を行い，律速段階はN-ニトロソアニリニウムイオンからの脱プロトン化段階であるとしている[52]。



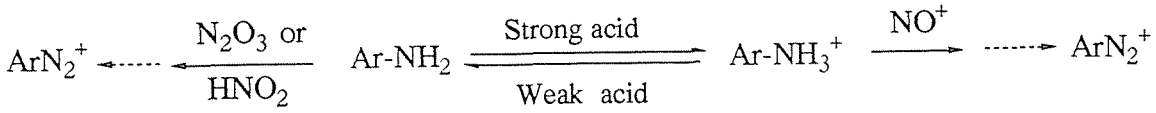
Scheme 4.3-4

最近，Zollinger らは高濃度硫酸中でのジアゾ化反応機構に関して，酸中でプロトン化したアニリンのpka がNO^+ 配位したπ錯体のpka に比べ非常に大きいことから，アニリニウムイオンからの脱プロトン化は困難であるが，N-ニトロソアニリニウムイオンの生成する過程においてジカチオンからの脱プロトン化は容易に進行して，次いでNO^+ のアミノ基への転位を逐次的に進行させていると報告している[53]。（Scheme 4.3-5）



Scheme 4.3-5

以上述べてきた強酸系における ジアゾ化反応研究をまとめると，Scheme 4.3-6のようになる。ここでｂ，ｃ領域でのジアゾ化剤は求電子性の高いNO^+ である。この場合ｂ領域での反応の律速段階はプロトン化アニリンとNO^+との反応であり，NO^+濃度は酸強度の増加とともに増加することから反応速度も上昇する。この領域よりもさらに酸強度が強い反応系ではアニリンは全てプロトン化したアニリニウムイオンとなっており，NO^+ のアミノ基への攻撃ができなくなる。ジアゾ化が進行するためには，まずNO^+ は芳香核のπ電子を攻撃してπ錯体を形成し，ついでこのπ錯体からNO^+ がアミノ基のＮ原子へ，NH_3^+からのH^+脱離と協奏的に，移行するものと考えられている。ｃ領域では反応系におけるNO^+ の対アニオンがより弱くなるため，NO^+ と芳香核π電子間で形成しているπ錯体からNO^+ の転移によって生成したニトロソアニリニウムイオンがさらにジアゾニウムイオンを生成するように進行するプロトン脱離段階を律速であるとしている。いずれの場合でも，プロトン化により不活性化したプロトン化アニリンの芳香核π電子にNO^+ が攻撃することによって反応が開始するとしているが，ＨＦ中でのアニリンの一段法／ジアゾ化－脱ジアゾ分解反応のジアゾ化反応段階で副生すると考えられる Tar様物質やジフルオロビフェニル等を説明することはできない。すなわち，本論文で対象としているＨＦ中でのアニリン類のジアゾ化反応における副生物の生成機構やジアゾ化反応溶液の nmr観察から得られる疑問点「基質に対してＨＦが多量に存在する系で何故，プロトン化したアニリンがジアゾ化しないで未反応のまま存在するのか？」を説明することはできない。



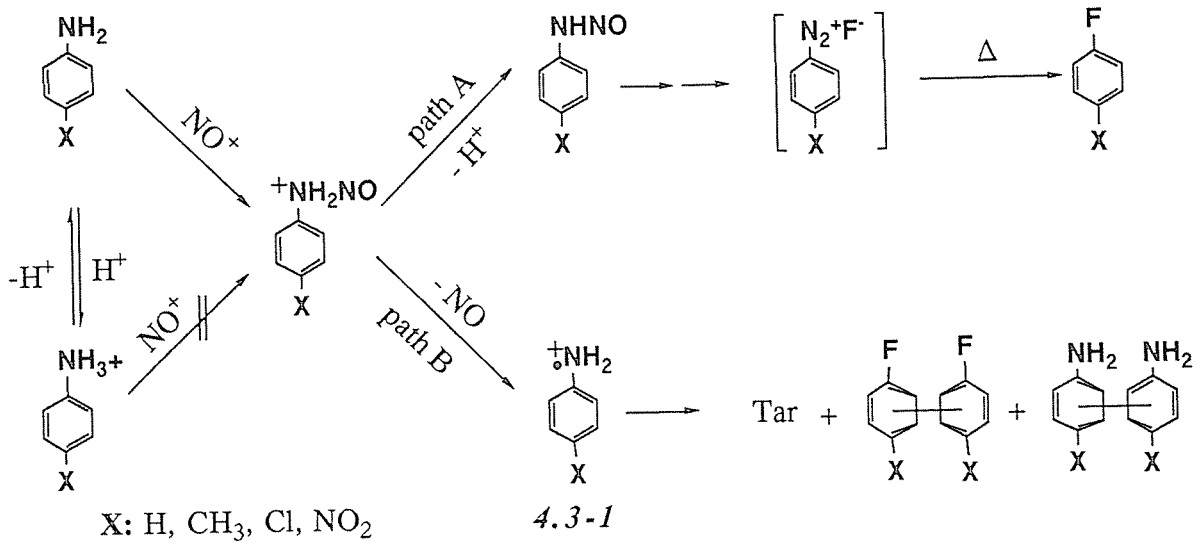
Scheme 4.3-6

ＨＦのハメットの酸度関数Ｈ$_0$は ～-11[84]と硫酸（～-12）に匹敵する強いブレンスッテッド酸である。ＨＦ中では芳香族アミノ基は容易にプロトン化されアニリン類はアニリニウムイオンとして存在していると考えられる。このためＨＦ中で NaNO$_2$等によるアニリン類のジアゾ化を行う場合対応するジアゾニウム塩の前駆体であるN-ニトロソアニリニウムイオンを生成させるためには，アニリニウムイオンに対して反応種NO$^+$ が攻撃するというカチオン同士の反応が起こる必要がある。前述のように，このような不自然な反応を説明するために種々の反応機構が提案されているが，本反応系で生ずる反応中間体の nmr観測結果から「ＨＦ中で強くプロトン化されているアニリン類は NO$^+$による攻撃を受けない。芳香族アミノ基が NO$^+$によってジアゾ化されるためには，フリーのアニリンが存在できるように，塩基を添加することで反応系の酸強度を低下させる必要がある。」と言う結論が得られた。

一般に，吸湿性の高いＨＦ中における芳香族アミノ基の nmrを測定するさい，微量水分の影響を受けて基質のアミノ基の^{1}H-nmrは比較的鋭い一重線として観測される。しかし，完全無水の状態での^{1}H-nmrはJ_{NH}=～50 Hzのブロードな三重線として観測される[85]。すなわち，水分を含む溶液中ではプロトン化したNH_3^+基とNH_2基との間で 速いプロトン交換反応が 生じるものと考えられる。プロトン交換反応がnmr観測時間に対して十分速い場合はこのような会合性プロトンに対する識別が 観測されないためスペクトルは比較的鋭い一重線を示すが，プロトン交換が遅くなるにしたがってブロードな一重線となる。このようなH$^+$ が存在しない系では，アミノ基上のＮ原子とＨ原子との間でのカップリングが観測される。このカップリングはアミンの塩酸塩（ArN_2X）等でも観測されることが知られている[86]。

一方，ＨＦ－アニリン類－$NaNO_2$ 系においてもJ値（J_{NH}=～50）が観測されることから，このような反応溶液中ではアニリンとアニリニウムイオン間でプロトン交換反応の平衡は極端に右側（プロトン化アニリン側）に偏っていることが示唆され

る。 従って，Scheme 4.3-7 に示すように，ＨＦ／アニリン比の小さい反応系では共存塩基｛水や有機塩基（反応基質も含む）等｝によるNH_3^+-基からの H^+の引き抜きが起きて，短寿命ながら非プロトン化状態のアニリン（$ArNH_2$）が 存在するようになる。このようなフリーアニリンの NH_2-基の ｎ電子はNO^+ の反応を直ちに受けN-ニトロソアニリニウムイオンを生成する。この様な状況下フリーアニリンの寿命が非常に短いために nmrによる基質アミノ基のＮ－Ｈ間のカップリングは観測されない。また，反応系内でのアニリンとアニリニウムイオン間の平衡はNH_3^+の方に極端に偏っているためにアニリニウムイオンの見かけの消費速度も遅い。一方，生成したN-ニトロソアニリニウムイオンは Scheme 4.3-7 に示される path Ａの脱プロトン化によりN-ニトロソアニリンとなる。この path Ａの段階でもＨＦ中の塩基が重要な役割を果たすが，そのような塩基が十分に共存しない系ではN-ニトロソアニリニウムイオンは NOをラジカル的に解離（path Ｂ）し，アニリニウムカチオンラジカル *[4.3-1]* を与える。このようにして生じた *4.3-1* はラジカルカップリングを起こしてジアミノビフェニル類を与え，またポリアニリンと同様の組成を持つTar 様物質の前駆体となっているものと考えられる。カチオンラジカル *4.3-1* はN-ニトロソアニリニウムイオンを経由しないアニリンのNO^+ による一電子酸化によって生成した可能性も考えられるが，反応系内にフリーのアニリンが存在するようなＨＦ／アニリン比の小さい条件下ではジアゾ化反応が容易に進行することからこのような反応は考え難い。すなわち，ＨＦ中でアニリン類のジアゾ化と脱ジアゾ化反応を一段で行うさいに副生する，ジアゾニウムイオンArN_2^+ によらない副生成物は，中間体N-ニトロソアニリニウムカチオンのラジカル開裂によって生成する *4.3-1* が前駆体となっているものと結論される。



Scheme 4.3-7

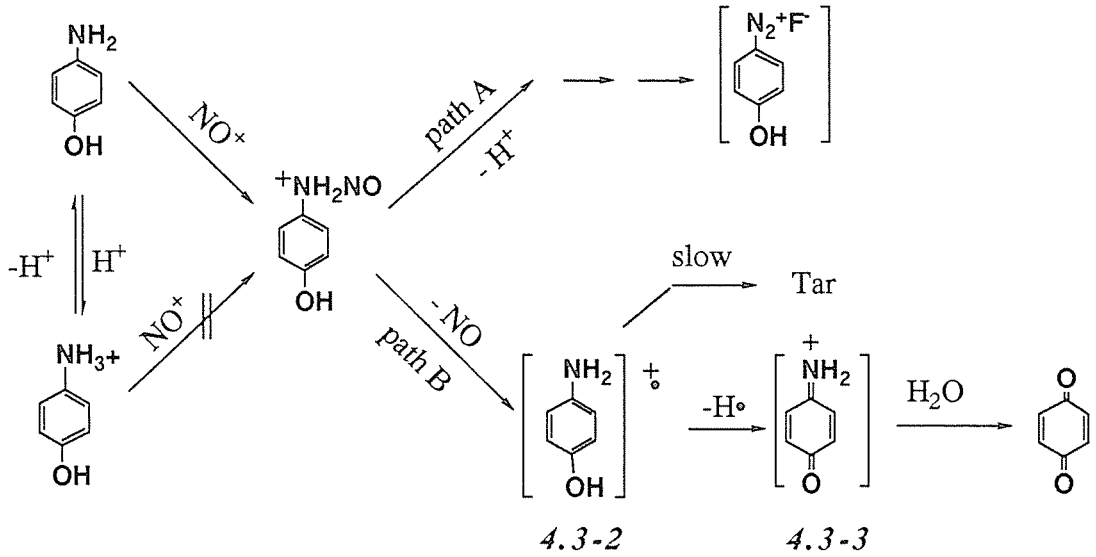
プロトン化アニリン類（p-置換体）の pka を Table 4.3-3[88] に示す。電子求引基をもつ$ArNH_3^+$のpKaは$PhNH_3^+$のそれよりも小さく，このような$ArNH_2$，例えばp-クロロアニリンやp-ニトロアニリンを反応に供した場合には Fig. 4.3-4 に示されるように比較的大きいN値の条件下であっても path Aが容易に進行し，対応するジアゾニウムイオンを与える。一方，N値の大きい条件下におけるアニリンの反応ではpath B が優先するためカチオンラジカル中間体のカップリングを経てジアミノビフェニル類を生成する。このようにして副生したジアミノビフェニルは反応条件下で十分にプロトン化しているが，その pkaはプロトン化アニリンよりも小さいと考えらること[87]から容易にジアゾ化（path A）が進行しジアゾニウムイオンとなる。しかし，その脱ジアゾ化分解はフェニルジアゾニウムイオンのそれよりも高温（100 °C 以上）を必要とする。従って，N 値の大きい条件下でのアニリン類の一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応においての脱ジアゾ化温度が高いほどジフルオロビフェニル類の生成率も高くなる。

Table 4.3- 3　pKa of protonated aminoarenes

X–	pKa
p- H	4.65
p- Me	5.23
p- Cl	3.99
p- NO_2	0.99
o-OH	4.74

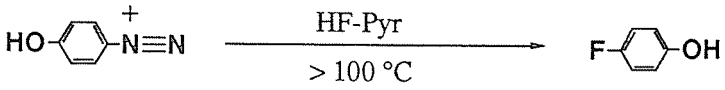
一方，p-アミノフェノールの場合は Fig. 4.3-3 に示されるようにN値によらず対応するp-フルオロフェノールを与えず，代わりに1,4-ベンゾキノンを好収率で与える。このことは，Scheme 4.3-8 に示した path B がpath A に優先して起きていることを示唆している。この場合，カチオンラジカル *[4.3-2]* を経て 生成するベンゾキノン モノイミニウムイオン *[4.3-3]* が nmr観察された。また，*4.3-3* は反応系を20～100 ℃で安定であって水でクエンチングすることによりベンゾキノンを与える。しかし，100 ℃以上の高温ではTar様生成物となった。プロトン化 p-アミノフェノール類の強酸中の pkaに関する文献値はないが，プロトン化o-アミノフェノールの pka（4.74）値から考えてプロトン化アニリンのそれと同程度の値を持つものと考えられる。p-アミノフェノールの反応において容易に*4.3-3* が安定に生成することは基質のパラ位酸素原子による共鳴のためと考えられる。

ところで，反応条件としてのＨＦ／$ArNH_2$比を示すＮ値は$ArNH_2$自身がＨＦ中で塩基として作用することから反応系の酸強度に影響し，その大きさと相関するものと云える。従って，ＨＦに反応基質（$ArNH_2$）とは別の化合物を塩基として 用いることにより，例えば Scheme 4.3-9 に示すようにＨＦにピリジン等を共存させアニリン類のジアゾ化を容易に進行させる酸強度，すなわちpath A が有利に進行するような溶液系で反応を行うことにより，ＨＦ中では進行しないp-アミノフェノールのような基質のジアゾ化を効率的に行なうことが可能と考えられ，その分解によって対応するp-フルオロフェノールが得られるものと思われる。



4.3-2 *4.3-3*

Scheme 4.3-8



Scheme 4.3-9

４．３．５　ＨＦ－塩基を用いる $ArNH_2$ の一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応

前節までに，ＨＦを用いる $ArNH_2$ のジアゾ化および in situ での脱ジアゾフッ素化反応によって得られる ArF 収率に及ぼす重要なステップが $ArNH_2$ のジアゾ化反応にあること，そしてこの反応が反応系の酸強度（反応基質 $ArNH_2$ がＨＦ中で塩基として作用することからＨＦ中における基質濃度と相関する）に影響されることを明らかにした。

本節ではこれらの知見をもとにしてＨＦにピリジン等の塩基を加えて酸強度を調節したＨＦ－塩基溶液を用いて $ArNH_2$の一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応を行った結果について述べる。

４．３．５．１　ＨＦ－塩基溶液による反応

種々の組成のＨＦ－塩基溶液中でアニリンの $NaNO_2$によるジアゾ化（0 °C）および脱ジアゾフッ素化（55 °C）反応を 100 ml ポリフッ化エチレンプロピレン樹脂(FEP)製容器を用いて行った。Table 4.3-4 に脱ジアゾフッ素化温度（55 °C）で安定な組成をもつ種々のＨＦ－塩基（wt％）を用いてアニリンの反応を行った結果を示す。

Table 4.3-4 から明らかなように30％ピリジンを含むＨＦ－ピリジン（ＨＦモル分率：X_{HF}=0.86）溶液を用いて反応を行うと ほぼ定量的にフルオロベンゼンが得られた。X_{HF}=0.90 のＨＦ－ピリジン溶液は55℃で安定であって脱ジアゾフッ素化条件下でガス状のＨＦは発生しなかった。

ピリジンやピラジン系の塩基を加えたＨＦ溶液を用いた場合は一般に高収率でフルオロベンゼンを与えるが，ＴＨＦや水を加えた系でこれらがin situ で生成するベンゼンジアゾニウム塩と反応するためフルオロベンゼン収率は低下した。メラミン等のアミノ基を有する塩基を用いた場合はこれら自身がジアゾ化を受けてアニリンの反応を妨げ，フルオロベンゼン収率は低下した。

Table 4.3-4

Diazotization[a] and fluoro-dediazoniation[b] of aniline with stable HF-base[c] solutions at 55° C

Organic base	Base / HF+base / wt. %[c]	HF / base / molar ratio	Yield of fluoro-benzene / %
Pyridine	30[d]	9.2	99
Pyradine	28	10.3	94
Melamine	32	13.8	76
2,4,6-Triphenyltriazine	33	31.4	98
2,4,6-Trimethyltriazine	36	10.8	98
2-Methylpyridine	31	10.4	99
2-Aminopyridine	36	8.4	64
2-Hydroxypyridine	36	8.5	99
Ethyl ether	42	5.0	80
THF	43	4.8	14
H_2O	23	3.0	85

React.condts: Aniline 5 mmol, HF 450 mmol.

a) Diazotization; at 0 °C for 1 h.

b) Fluorodediazoniation; 55 °C for 1 h.

c) Stable composition of HF-base at 55 °C for 1h

d) HF molar fraction X_{HF}=0.90

４．３．５．２　ＨＦ－ピリジン溶液を用いるPhNH$_2$の反応

アニリンの一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化によるフルオロベンゼン収率におよぼすＨＦ－ピリジン溶液のＨＦモル分率（X_{HF}）の影響について検討した。結果を Fig. 4.3-7 に示す。

Fig. 4.3-7 に示したように，X_{HF}によりフルオロベンゼン収率は大きく影響され，X_{HF}値0.86～0.90の範囲のＨＦ－ピリジン溶液を用いることにより96～99％の高収率でフルオロベンゼンが生成した。この範囲では極少量のモノフルオロビフェニル類とp-ニトロフルオロベンゼンも 副生したが，Tar様物質やジフルオロビフェニル等は ほとんど認められなかった。しかし，$X_{HF} < 0.86$ のピリジン含有量の多い範囲ではNaNO$_2$の溶解が困難となり，フルオロベンゼン収率も低下し，副反応生成物として フェニルピリジン類やアミノアゾベンゼン類を与えた。一方，$X_{HF} > 0.90$のピリジン含有量の少ない，ＨＦ－ピリジン溶液を用いた場合には未反応のアニリンが回収された他に，Tar様物質，ジアミノ ビフェニルやジフルオロビフェニル類等が副生した。これらは，４．３．２節で述べた反応によるものと考えられる。

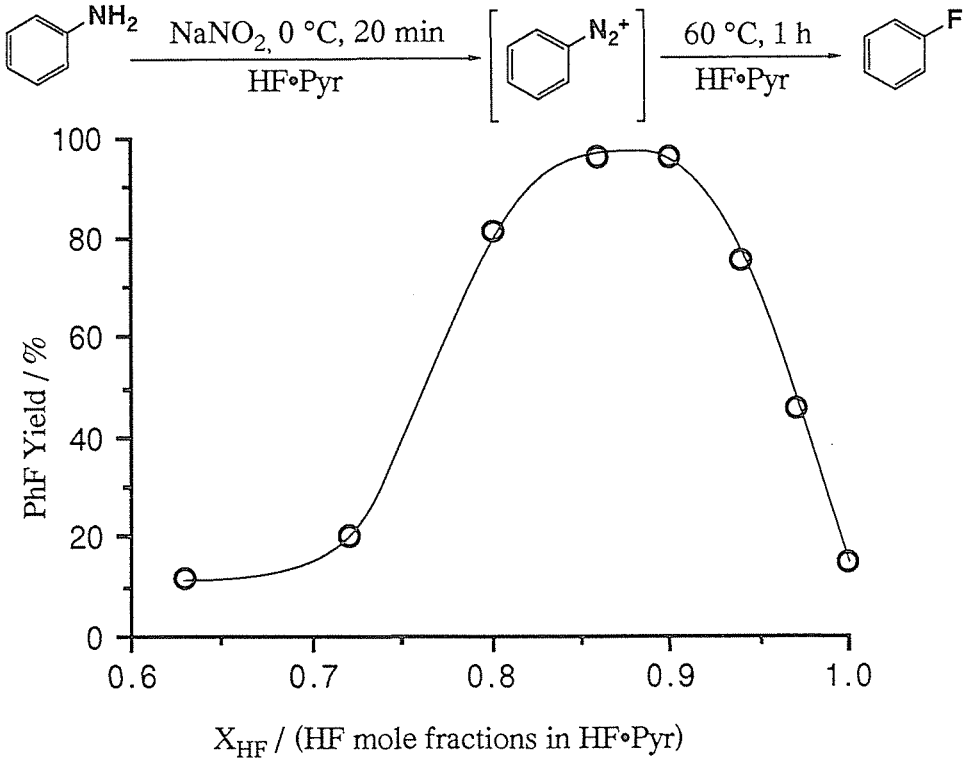


Fig. 4.3-7 Diazotization and fluoro-dediazoniation of aniline in HF•pyridine

４．３．５．３　ＨＦ－ピリジン溶液による$ArNH_2$の反応

Fig. 4.3-8 に p-位に置換基を有するアニリン類 （$ArNH_2$）を基質として用いた反応における ArF収率におよぼすＨＦ－ピリジン溶液のＨＦモル分率の影響を検討した結果を示す。

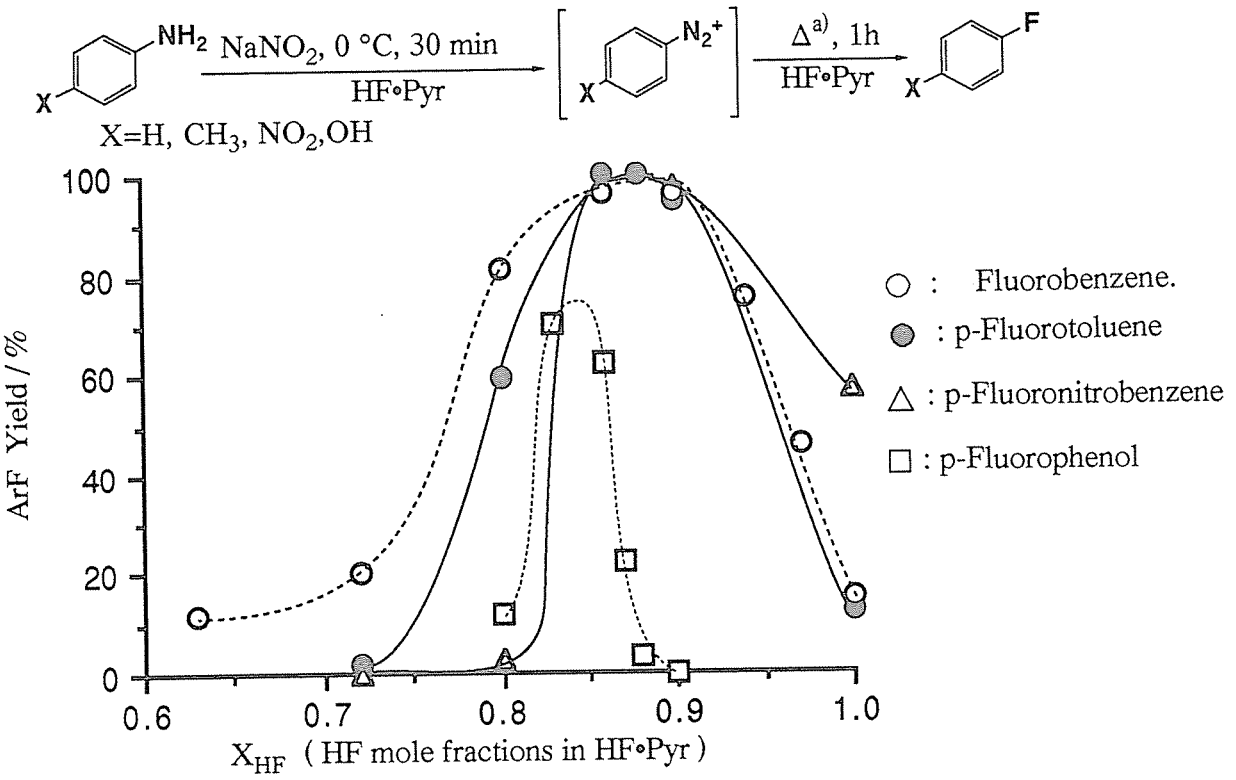


Fig. 4.3-8 Diazotization and fluoro-dediazoniation of $ArNH_2$ in HF•pyridine

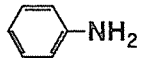
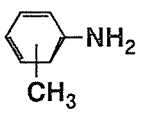
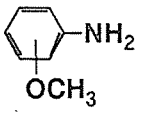
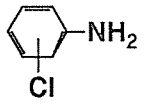
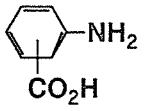
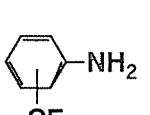
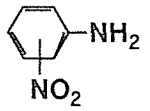
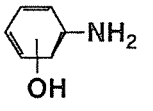
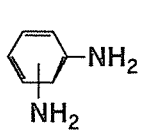
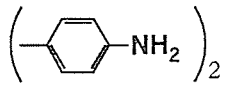
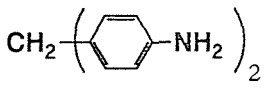
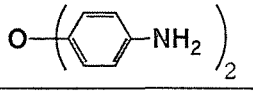
a) Dediazoniation condts:

○ ; 60 °C for 1 h, ● ; 70 °C for 1h, △ ; 110 °C for 1 h, □ ; 140 °C for 1 h

p-位にニトロ基やメチル基を持つアニリン類はアニリンの場合と同様，X_{HF}値が 0.86-0.90 の範囲でほぼ定量的に対応する p-フルオロベンゼン類が 得られた。また，p-位に水酸基を持つ p-アミノフェノールは他の$ArNH_2$の反応に比較して狭い範囲のX_{HF}値（0.81～0.86）をもつＨＦ－ピリジン溶液中で対応する生成物p-フルオロフェノールを与え，X_{HF}=0.83 で最大収率 70% を与えた。

種々のアニリン類についてのＨＦ－ピリジン溶液中における一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応を行った結果を Table 4.3-5 に示す。

Table 4.3-5 Diazotization[a] and fluoro-dediazoniation[b] of $ArNH_2$ using pyr.-HF(X_{HF}=0.86) at atmospheric pressure.

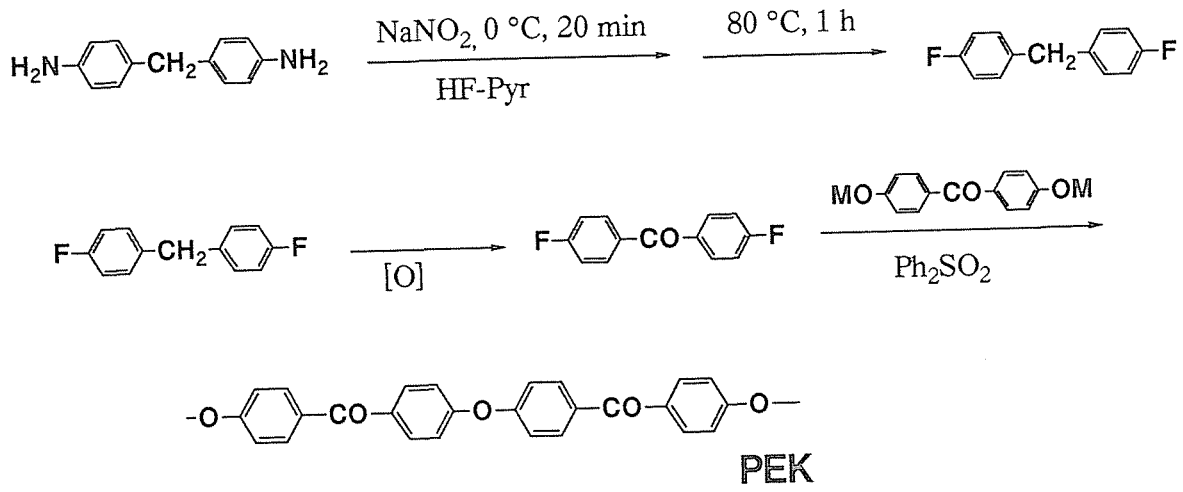
Substrate		Dediazoniation Temp./°C[b]	ArF Yield/%[c]	The Schiemann React. Yield/%[c,d]
		55	99	51-90
	o-	55	99	45-65
	m-	70	98	69-87
	p-	70	98	70
	o-	150	17	31-64
	m-	55	87	32-52
	p-	130	71	47-73
	o-	160	72[f]	60-65
	m-	80	98	83
	p-	110	92	63
	o-	90	72	7
	m-	80	95	5
	p-	100	89	32
	o-	90	76	—
	m-	90	95	64-80
	p-	80	85	—
	o-	130	low	7-17
	m-	120	93	31-54
	p-	110	92	35-58
	o-	130	low	—
	m-	60	99	—
	p-	140	70	—
	o-	130	low	—
	m-	100	78[e]	31-54
	p-	120	65[e]	35-58
		100	80[e]	44-80
		100	95[e]	58
		100	95[e]	10

a) Substrate 5 mmol, HF 450 mmol, 0°C for 15min. b) 30~60 min.
c) Based on $ArNH_2$. d) Ref 2. e) Difluoro compounds. f) CO gas generated.

m-置換アミノベンゼン類は対応する ArF を一般に好収率で与えた。一方，p-置換アニリン類は Rや OR基，ハロゲン，あるいはニトロ基等の N 原子で芳香核に置換する官能基の場合でも対応する ArF を好収率で与えたが，o-置換する$ArNH_2$の場合はNO_2，NH_2，OR（R=H，CH_3）等の極性基のときは対応する ArFは一般に低収率であった[88]。

Schiemann法[2] ではアニリン類をジアゾ化して得られるジアゾニウムテトラフルオロボラート塩を精製・単離し，次いでその熱分解を行う二段階操作によって対応する ArFを得るのに対し，本法はＨＦ－ピリジン中でジアゾ化したジアゾニウム生成物を単離することなくin situ で分解して対応する ArFを得る一段法であることから，芳香核へのフッ素導入法として工業的にも優れた方法と考えられる。

また，Scheme 4.3-10 に示されるように，耐熱性樹脂 ＰＥＫ の中間原料となる4,4-ジフルオロ-ジフェニルメタンは 反応基質をＨＦ中 30～76℃で3～90 時間反応させることで 71-90% 程度得られるとの報告があるが[88]，ＨＦ－40％ピリジン溶液を用いて行うと 100 ℃，30 分の反応で 95％以上の収率を与えた[88]。なお，アニリン類の脱アミノフッ素化は基質のNH_2基に対して位置選択的であり，Olah らが提唱するベンザイン中間体を経由することによって生成すると考えられる異性体は得られなかった[88]。

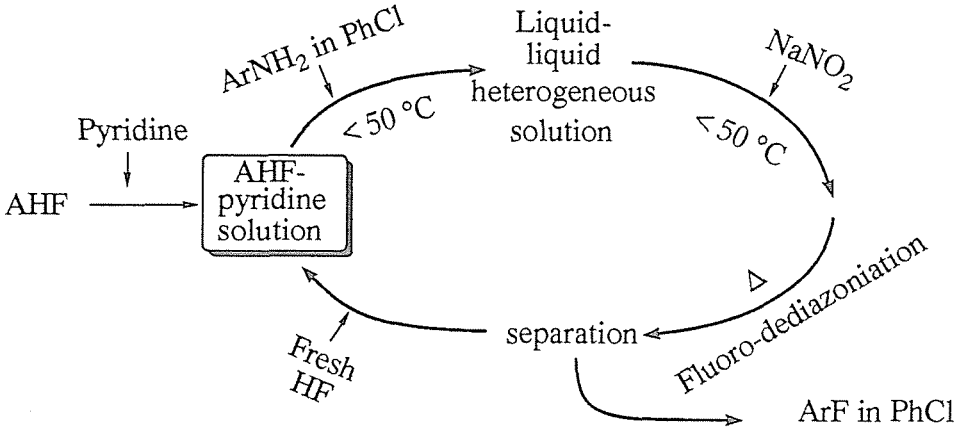


Scheme 4.3-10

４．３．５．４　ＨＦ－ピリジン溶液－クロロベンゼン（液－液二相）系を用いる $PhNH_2$ の反応.
－ＨＦ－ピリジン溶液の繰り返し使用－

ＨＦ－有機塩基溶液を用いるアニリンのジアゾ化－脱ジアゾフッ素化により生成するフルオロベンゼンは反応終了後，反応溶液を氷水でクエンチングし，エーテル等の溶剤で抽出することによって得られる。従って，フッ素化試薬としてのＨＦも同時にフッ素化活性を失うことになる。この場合，Scheme 4.3-11 に示すように，あらかじめ四塩化炭素やクロルベンゼン等の溶媒をＨＦ－ピリジン溶液に加えて液－液二相系として反応を行うと，生成したフルオロベンゼンはこれらの溶媒相に移行させることができ，反応系をクエンチングすることなく溶媒相を分離して生成物を取り出すことが可能であることを見い出した[88]。このようにして生成物を含む有機層を分離した後のＨＦ－有機塩基溶液を再び反応に供し，繰り返し用いた結果をTable 4.3-6 に示す。

Table 4.3-6 に示されるように抽出溶媒としてクロルベンゼンを用いて，ＨＦ－ピリジン溶液の繰り返し実験を行った場合，フルオロベンゼン収率は３回目から低下する傾向を示した。そこで，消費された量に相当するＨＦを５回の繰り返し実験毎に新たに反応系に補給した結果，Table 4.3-6 に示されるように２０回の繰り返し反応を行った場合でもフルオロベンゼン収率の低下は小さく，１６～２０回の繰り返し実験の一回ごとの平均収率は90％であった。$NaNO_2$ を用いるアニリンのジアゾ化反応ではH_2Oが副生するため，本法によっても徐々にＨＦ－ピリジン 溶液のフッ素化能が低下する傾向を示すが，一回の反応ごとにＨＦ層をクエンチングしてしまう方法に比較して工業的に優れたフルオロベンゼン合成法といえる。



Scheme 4.3-11 Repeated use of AHF-base solutions in the diazotization and fluoro-dediazoniation of aromatic amines

Table 4.3-6 Repeated use of AHF-pyridine solutions

Number of repeated	Yield of PhF / %	Number of repeated	Yield of PhF / %
1	99	1-5	97
2	99	6-10	95
3	79	11-15	90
4	83	16-20	90
(without fresh AHF)		(without fresh AHF)	

Fluoro-dediazoniation; 55 °C for 1 h.

$PhNH_2$ 5 mmol in 30 ml PhCl, $NaNO_2$ 5 mmol, AHF 40 mmol in each run
Intial amount of AHF and pyr.; 450 mmol, 49 mmol respectively

４．４　ＨＦ－有機塩基を用いるアニリン類の一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応における紫外線照射効果

４．４．１　はじめに

４．３節に述べたように，ＨＦ－有機塩基溶液を用いた $ArNH_2$ の一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応によるフルオロベンゼン類合成法は，$ArNH_2$をHBF_4 水溶液中等でジアゾ化して合成して得られる ジアゾニウムテトラフルオロボラート 塩（ArN_2BF_4）を単離かつ十分に精製したものを熱分解する（Baltz-Scheimann 反応）ArF合成法よりも優れている。

しかし，このようなＨＦ－有機塩基溶液中での一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応を行うことによる ArF合成も$ArNH_2$ のジアゾ化に対する基質置換基の種類や置換位置の影響が大きく，また脱ジアゾフッ素化温度も基質によって様々である。また収率良く ArFを得るために高温の分解温度を要するような場合には複雑な生成物を与える副反応を併発しがちであって，基質によっては（例えばo-アニシジン）ArF 収率が低い。

一方，前述（４．２．６節）したように，ArN_2X（$X=BF_4$，PF_6）塩は 光照射によって脱ジアゾフッ素化が促進され，室温下で 対応する ArF を与えることが知られている[47]。しかし，この反応におよぼす反応基質の置換基や 反応溶媒の影響等に関する詳細な検討を行った研究は少なく，また，アミノベンゼン類（$ArNH_2$）の アミノ基のジアゾ化反応に対しての光照射効果に関しても明かでない。

本節ではＨＦ－有機塩基を反応溶媒とするアミノベンゼン類のジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応における紫外線照射効果について熱的な脱ジアゾフッ素化反応が容易とは云えない o-アニシジン を反応基質として用いて検討を行い，併せて種々の置換基を有する反応基質を用いた場合の紫外線照射による効果の結果についても述べる。

４．４．２　o-アニシジンのジアゾ化－光脱ジアゾフッ素化反応

４．４．２．１　ＨＦ－ピリジン 中での一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応

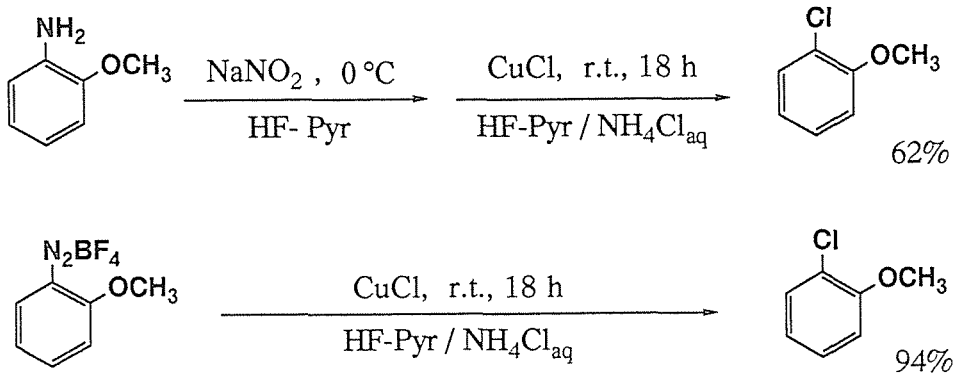
４．３．５節で述べたようにＨＦ－有機塩基溶液中における $ArNH_2$の一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応は反応溶液の酸強度と用いる基質の塩基性によって影響を受け、大きな pKa をもつアニシジン類は対応する ArF を効率的に与えない。

o-アニシジンを ４．３．５．３項の実験方法に従い，ＨＦモル分率（＝X_{HF}）0.90のＨＦ－ピリジン溶液を用いてジアゾ化（0 ℃，20 min）し，in situ で脱ジアゾ分解を行う場合，120 ℃以下では分解による窒素の発生は認められない。しかし，120 ℃以上に昇温することによりN_2 の発生が認められ，例えば，130 ℃，60分の処理により17％収率でo-フルオロアニソールが得られた。この場合，同時にタール様物質も顕著に生成した。

ＨＦ 溶液を用いる $ArNH_2$ の一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化を行うさい，すでに ４．３．３ 項で述べたように，基質の置換基やＨＦ溶液の組成の影響を受け $ArNH_2$ のジアゾ化は十分なジアゾ化が進行しない場合がある。o-アニシジンのジアゾ化率をチェックするために Scheme 4.4-1 に示すようにＨＦ－ピリジン溶液中での基質と$NaNO_2$ の反応（ジアゾ化処理）を行った後の反応液と，o-アニシジンから別途に合成したジアゾニウムテトラフルオロボラート塩（ジアゾニウム塩の合成と反応に関しては４．７節を参照）のＨＦ－ピリジン 溶液に対して Sandmeyer反応[89]を行った。すなわち，それぞれの溶液にNH_4Cl水溶液とCuCl触媒を加え，室温で１昼夜撹拌を行い，常法によりそれぞれの反応系から抽出した有機物を分析したところ，前者の溶液からは62％，後者の溶液からは94％の収率でo-クロルアニソールがそれぞれ得られた。

一方，別途に合成した o-アニシジンからのジアゾニウム テトラフルオロボラート塩をＨＦ－ピリジン溶液（ＨＦモル分率；X_{HF}=0.86）中で 脱ジアゾフッ素化を目的として熱分解（130 ℃）したところ，対応するArF収率は30％であって，Tar様物質の生成が顕著であった。

以上の結果から，o-アニシジンをＨＦ－ピリジン溶液中で一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応を行うさい，o-アニシジンのジアゾ化によるジアゾニウムイオンの生成反応は比較的進行しているものと考えられる。しかし，その脱ジアゾ塩素化反応（Sandmeyer反応）による ArCl生成反応は容易に進行するものの，脱ジアゾフッ素化反応を目的とする分解反応は脱ジアゾ塩素化に比べてより高温を必要とする。すなわち，反応基質のジアゾニオ基はＨＦ中でオルト位メトキシル基の隣接基効果を顕著に受けて脱ジアゾフッ素化反応が困難となり，副反応を併発したものと考えられる。



Scheme 4.4-1

４．４．２．２　ＨＦ－ピリジン中での o-アニシジン類の一段法／ジアゾ化－脱ジアゾ分解反応における紫外線照射の効果

o-アニシジンのジアゾ化反応を20 °CでＨＦ－ピリジン 中で行った後，紫外線照射下で脱ジアゾフッ素化反応を行った。また，o-アニシジンの一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応による o-フルオロ アニソールの合成困難な要因が基質のジアゾ化段階にあるのか，あるいは脱ジアゾ化段階にあるのかを明らかにする目的で，紫外線照射下で脱ジアゾ化分解を行った後の反応溶液に対して Sandmeyer反応を行い，o-クロルアニソールを定量することにより未反応ジアゾニウムイオンの定量を行った。Table 4.4-1 に結果を示す。

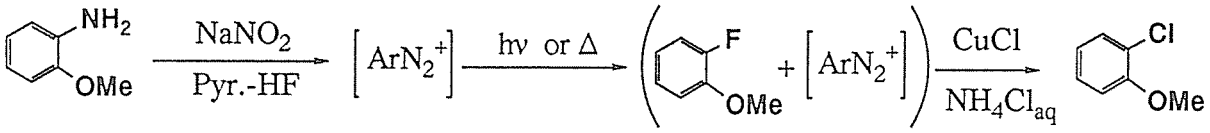
紫外線照射しない場合には o-アニシジンの反応を ＨＦモル分率； X_{HF}=0.80～0.90 の組成のＨＦ－ピリジン溶液中，室温下で行っても，対応する ArF を全く与えない。しかし，300W高圧水銀灯による紫外線照射を6 時間行うと、X_{HF}=0.90 のＨＦ－ピリジン溶液中ではo-フルオロアニソールが収率20％で、またX_{HF}値0.80の溶液では43％収率で得られ、さらに紫外線照射を18時間行うと73％の好収率で生成した。

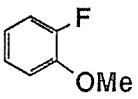
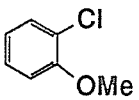
一方，X_{HF}=0.90 のＨＦ－ピリジン溶液を用いて光照射あるいは光無照射下で室温，６時間，反応を行わせた溶液のそれぞれにNH_4Clおよび$CuCl$を加えてSandmeyer反応を行うと，光照射を行った溶液からは対応する生成物 ArCl （2-クロロアニソール）は全く生成しないが，光照射を行わなかった反応溶液からは 21％の ArClが得られた。また，X_{HF}=0.80 のＨＦ－ピリジン溶液中で室温下６時間，光照射および光無照射の反応後のそれぞれの溶液に対して同様の Sandmeyer 反応 を行うと，対応する生成物 ArClが光無照射の場合は 62％，６時間および18時間光照射後の反応溶液からは20％および5％の収率でそれぞれ得られた。

Sandmeyer反応が実験条件下で定量的に進行すると仮定するならば，Table 4.4-1 に示されるArCl生成量は，ＨＦ－ピリジン溶液を用いるo-アニシジンの室温下における一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応後の反応溶液中のに存在する未反応ジアゾニウムイオン量に対応する。また，種々の条件下で脱ジアゾフッ素化反応を行って得られるArF生成量と上述の ArCl生成量の和は，o-アニシジンのＨＦ－ピリジン中でのジアゾ化率に対応すると云える。

従って，紫外線照射を行うことによりX_{HF}=0.80 のＨＦ－ピリジン溶液中での反応がX_{HF}=0.90 の溶液中でのそれもより高い収率でo-フルオロアニソールを与えた理由は、反応基質である o-アニシジンのジアゾ化反応が前者の ＨＦ－ピリジン溶液（X_{HF}=0.90）中でよりも後者の溶液（X_{HF}=0.80）中でより促進して起きたためと考えられ，この結果はＨＦ中の塩基濃度が反応基質 $ArNH_2$のジアゾ化率に及ぼす効果（第４．３節）と一致する。

Table 4.4-1 Diazotization and dediazoniation of o-anisidine



Diazotization HF/(HF+Pyr) HF mole fraction	ArN_2^+ %	Dediazoniation Irrad.	temp/°C,	time/h	 Yield/%	 Yield/%
0.9	21	-	20	6	0	21
0.9	17	-	130	1	17[a]	0
0.8	62	-	20	6	0	62
0.9	20	hν	20	6	20	0
0.8	63	hν	20	6	43	20
0.8	78	hν	20	18	73	5

a) With a considerable amount of unknown products

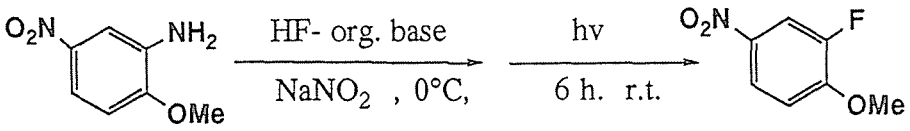
置換基を有するo-アニシジンとして5-ニトロ-2-アニシジンを用いて 反応に及ぼすＨＦ－塩基溶液の塩基の種類および紫外線照射効果を検討した。Table 4.4-2 に結果を示す。

塩基としてピリジンを用いた場合，最も ArF収率が高く室温，６時間で48％の2-フルオロ-4-ニトロアニアソールを 与えた。塩基としてエーテルを用いた場合は対応するフッ素化合物を41％収率で与えたが，副生物として2～4％の還元体（Ｈ体）を与えた。一方，ジメチルピリジンやトリエチルアミンを用いた場合にはそれぞれ34％，19％と収率は低下した。塩基の種類によって ArF収率が異なる結果は興味深いが，この解明は今後の課題の一つである。

一方，反応容器の素材および透明度が紫外線照射におよぼす影響について検討した結果を Table 4.4-3 に示す。 なお，反応基質として 5-ニトロ-2-アニシジンを用いた。

透明度の高いテフロン（ＦＥＰ）やポリプロピレン製反応容器を用いた場合には，室温，２時間で18～20％収率で対応するフッ素化物を与えたが，ポリエチレンでは同条件下で13％しか対応生成物を与えない。また，一度紫外線照射の反応に使用したポリプロピレン製容器は白濁してしまい再度の使用による実験では対応するフッ素化生成物をほとんど与えなかった。これは不透明な容器は紫外線を乱反射し光が容器内部に到達しないためと考えられる。一方，ＦＥＰ容器は繰り返し使用により着色してくるものの５～６回は使用可能であった。

Table 4.4-2 Diazotization[a]-dediazoniation[b] of $ArNH_2$ under irradiation in HF-org.bases



Base	HF/Base molra ratio	Yield of ArF /%
Pyridine	9	48
Et_2O	4	41[c]
2,6-Dimethyl pyridine	8	34
Triethylamine	6	19

a) Diazotization; 0° C for 30 min, HF 450 mmol.

b) High pressure Hg lamp 500 w.

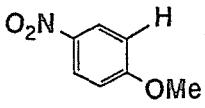
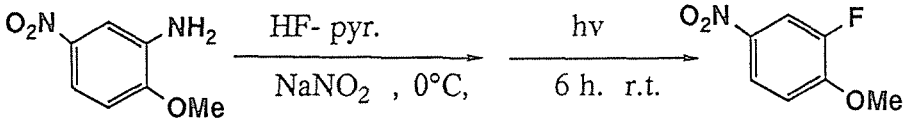
c)  was obtained in yield of 2~4 %.

Table 4.4-3 Effect of materials of reaction vessel on the diazotization[a]-dediazoniation[b] under irradiation



Vessel	Yield of ArF /%
FEP[c] (clear)	18
FEP (white)	3
Polyethylene	13
Polypropylene (clear)	20
Polypropylene (white)	2

a) Diazotization ; 0° C for 30 min., HF 450 mmol, pyr. 50 mmol.

b) High pressure Hg lamp 300 w.

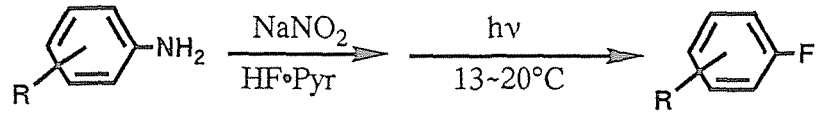
c) Tetrafluoroethylene-hexafluoropropylene co-polymer.

４．４．３　アニリン類のＨＦ－ピリジン溶液中での一段法／ジアゾ化－光照射脱ジアゾフッ素化反応

前項で明らかにした o-アニシジン類の脱ジアゾ化分解における 紫外線照射効果はアニリン類 全般についても期待される。 Table 4.4-4 に ＨＦ－ピリジン溶液中での種々の置換基を持つアニリン類のジアゾ化－光脱ジアゾフッ素化反応の結果を示す。

括弧内の数値は無照射下での反応を行った場合の ArF収率である。紫外線照射を行うことにより，いずれの基質においてもTar 等の副反応生成物ほとんど得られず，ArF 収率が無照射の場合より著しく向上した。特に，一段法／ジアゾ化－熱脱ジアゾフッ素化反応では効率的にArFを与えることの困難なo-F，o-NO_2，o-NH_2，o-CH_3O，2-CH_3O-4-NO_2基等の極性基を持つアニリン類についても，対応するフルオロベンゼン類が高収率で得られた。しかし，o-NO_2，m-NO2，o-NH2，p-COOH 等の置換基を持つ場合には脱ジアゾ化速度が遅く，500 W 水銀ランプによる18時間照射によっても7～27％程度の収率であった。これらの基質のジアゾ分解時における N_2発生量が少ないことから残りのほとんどは未反応のジアゾニウムイオンのままで存在しているものと考えられる。従って，照射時間を延長することでさらに反応収率が向上するものと期待されるが，o-位にニトロ基をもつ基質は反応容器受光面内壁にアセトン等の溶剤に不溶な物質が析出し，目的の脱ジアゾフッ素化反応以外の副反応が生起しているものと考えられる。

Table 4.4-4 Diazotization and fluoro-dediazoniation of $ArNH_2$ in HF-pyr.(X_{HF}=0.80-0.90) under irradiation.



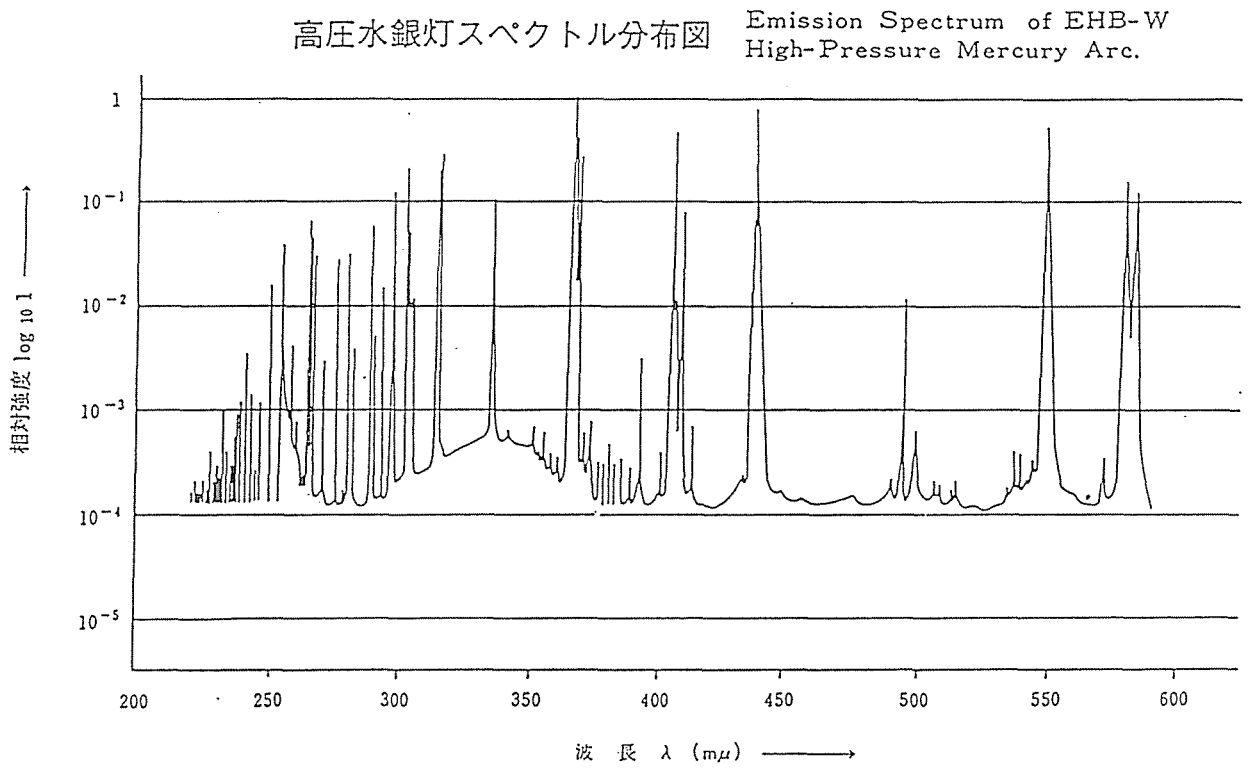
R	Fluorodediazoniation			ArF yield/%[b]	
	irradiation[a] W	temp. ℃	time h		
H	300	20	6	68	(31)
o-CH_3	500	13	2	80	(Some)
o-F	300	20	18	43	(0)
o-NO_2	300	13	18	7	(0)
m-NO_2	500	13	18	27	(0)
p-NO_2	500	13	18	62	(0)
o-NH_2	500	13	18	22	(0)
m-NH_2	500	13	18	27	(0)
p-NH_2	500	13	18	62	(0)
o-COOH	500	13	6	58	(0)
p-COOH	500	13	18	23	(0)
o-CF_3	500	13	18	62	(0)
o-CH_3O	300	20	18	73	(0)
m-CH_3O	500	13	2	89	(Some)
p-CH_3O	500	13	2	23	(0)
2-CH_3O,4-NO_2	500	20	18	64	(0)

a) High pressure Hg-lamp.

b) The values in parentheses are the yield of ArF without irradiation.

４．４．４ 実験

FEP 製反応容器を用いて４．３ 節で行った方法に従ってジアゾ化したのち，容器を水浴中，または シャワーを用いて冷却しながら，英光社製高圧水銀ランプ（300 および 500 W）により反応溶液を 12～20 ℃ で所定時間，光照射した。反応後，冷水でクエンチングし，生成物を Et_2O で抽出した。 用いた光源の スペクトルを Scheme 4.4-2 に示した。



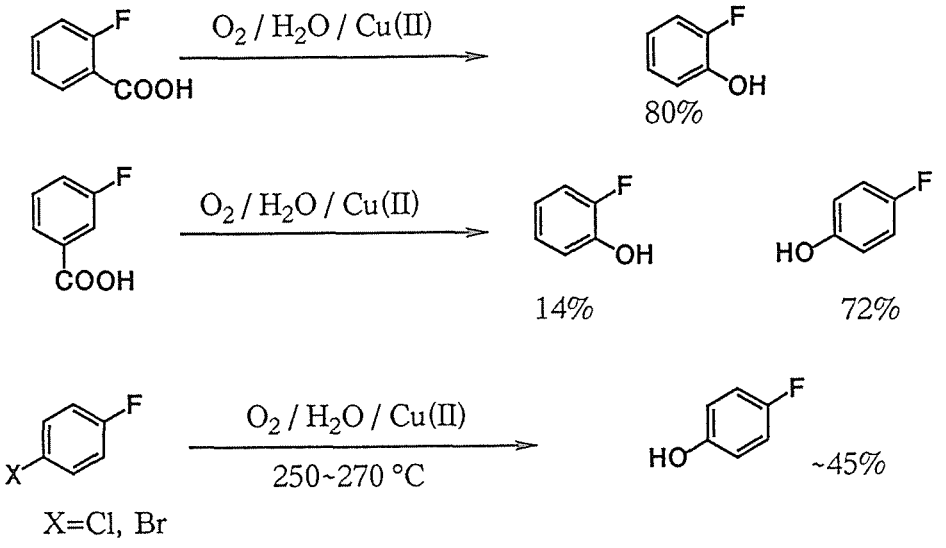
Scheme 4.4-2

４．５　極性官能基をもつアミノベンゼン類の一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応

４．５．１ はじめに

フルオロフェノール類等の極性基を有するフルオロ芳香族化合物(ArF)は 特に医薬・農薬などの生理活性物質の合成中間体としての重要性が高く，また液晶，電子材料等の高分子材料の原料としてもその応用が期待されている化合物である[72]。

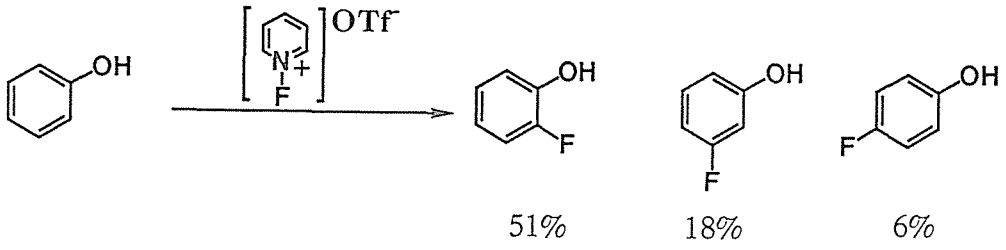
現在，市販されているフルオロフェノール類の多くは高価なフルオロベンゼン誘導体を用いて合成されており[71]（Scheme 4.5-1），直接または 間接的（脱ジアゾフッ素化やハロゲン交換フッ素化）にフッ素基を芳香核に導入する方法によるフルオロフェノール類およびフルオロチオフェノール類の合成法は，古くから多くの試みがあるがまだ工業的に有効なものは無い[72]。



Scheme 4.5-1

すなわち，例えば，ハロゲン化フェノール類のハロゲン交換－フッ素化反応による フルオロフェノール類の合成法は 反応基質が強い電子求引性基を持たないため困難である。また，フェノールやアニソールに対して F_2,[75] XeF_2[74], AcOF[75], CF_3OF[75], $CsSO_4F$[77]，あるいは近年開発されたN-フルオロピリジニウム塩[13),75] （Scheme 4.5-2）等のF^+発生による芳香族親電子的置換反応によって対応する ArF を合成することも可能であるが，反応の選択性やフッ素基導入位置選択性の制御が困難である。

一方，Baltz-Shiemann 反応は 芳香核にフッ素を位置選択的に導入する最も優れた方法であるが，４．１．３項で述べたようにアミノフェノールのような極性基を有する芳香族アミン（$ArNH_2$）の ジアゾ化が非常に困難であって応用できない。本節では，前節までに得られた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に関する知見をもとに極性基を有する $ArNH_2$としてアミノフェノール類およびアミノチオフェノール類等を基質として用いて対応する ArF合成を行った結果を述べる。



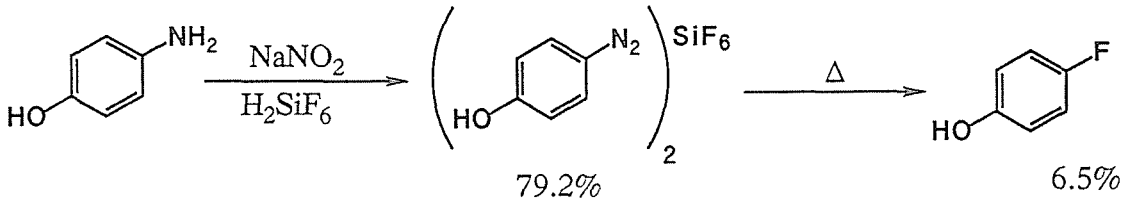
Scheme 4.5-2

４．５．２ ＨＦ-（有機塩基）を用いるアミノフェノール類の反応

４．５．２．１ はじめに

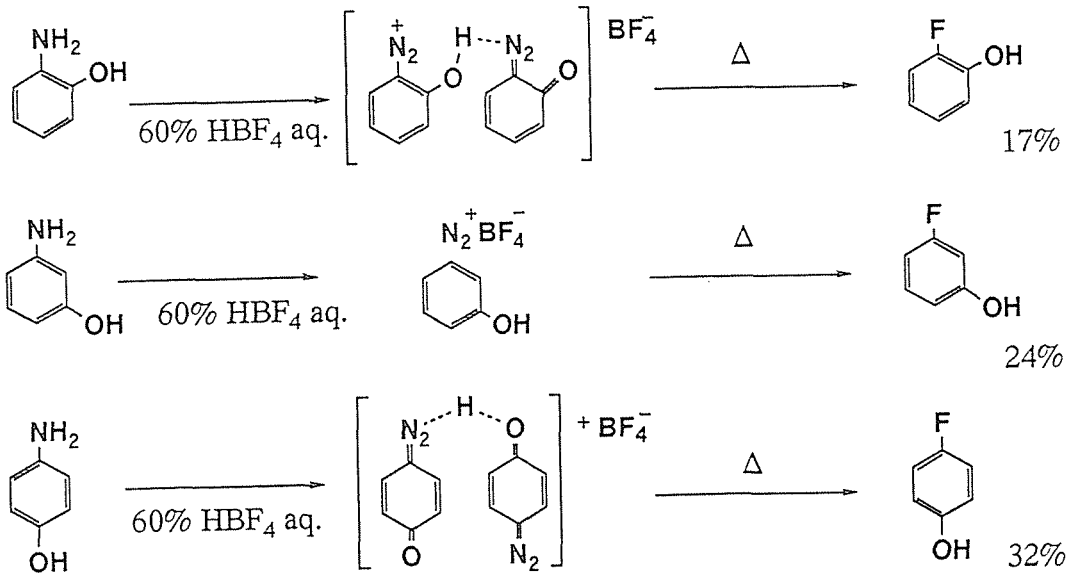
Schiemannらは p-アミノフェノールからの ArN_2BF_4塩の合成を試みたが，その水溶性が高いために反応溶液中からの ArN_2BF_4塩結晶の析出は 5％未満と低く，またその熱分解も非常に困難であって目的のp-フルオロフェノールを合成することはできないと報告している[7]。

一方，ジアゾニウム塩 $ArN_2^+X^-$ 対アニオン X^-がSiF_6^{2-}であるジアゾニウムヘキサフルオロけい酸塩{$(ArN_2)_2SiF_6$} は水に対する溶解度が低く79％の収率で単離されているが，このジアゾニウムけい酸塩の加熱分解による脱ジアゾフッ素化反応による目的のフルオロフェノール収率は5％以下である[8]。（Scheme 4.5-3）



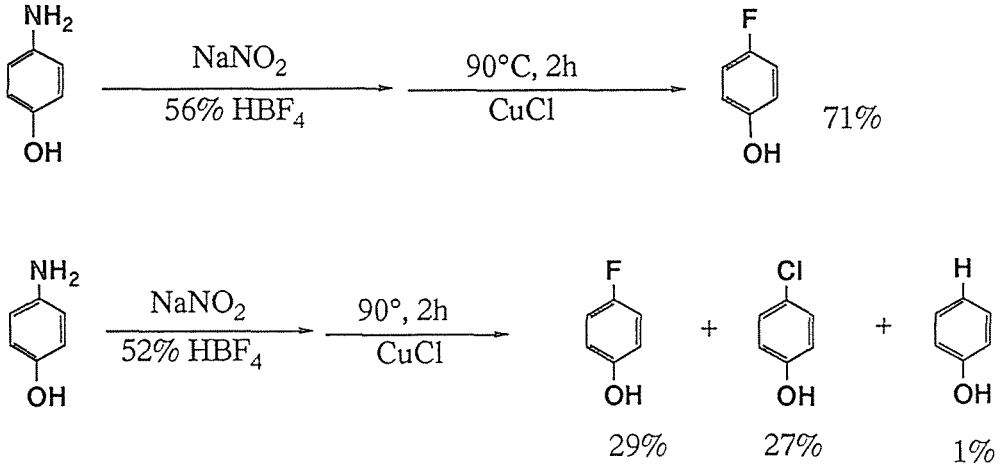
Scheme 4.5-3

Danek らは52wt％ HBF_4 高濃度水溶液をo-およびp-アミノフェノール等に対して1～1.5当量用いて $NaNO_2$ によりジアゾ化すると，Scheme 4.5-4 に示すジアゾニウムイオンとキノンジアザイドの複合体およびキノンジアザイド二量体の構造を有する BF_4塩をそれぞれ 95％と92％収率で，また m-アミノフェノールからは対応するArN_2BF_4塩を 70％収率で生成することを見いだしている。そして，これらの塩の熱分解により対応するo-，m-およびp-フルオロフェノールを原料アニリン基準でそれぞれ17％，24％および36％収率で得ている。



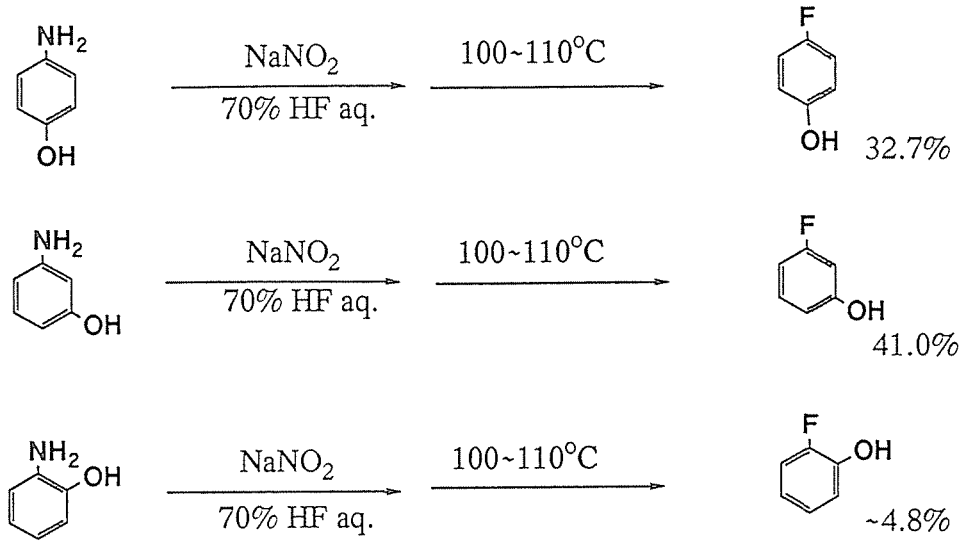
Scheme 4.5-4

一方，Scheme 4.5-5 に示すようにBergmann等は p-アミノフェノールを52% HBF_4 水溶液中でジアゾ化した後，ジアゾニウム塩を単離することなくその溶液にCuClを加え，90 ℃，2 時間反応（脱ジアゾ化反応）させると 71%収率で対応するp-フルオロフェノールが得られるという興味深い報告をしている[21]。しかし，筆者らがほぼ同一条件下で同様の実験を試みたところ，目的のF-体を29%収率で与えたるものの，同時に27%収率のCl-体と1%収率のH-体が生成し，Bergmann 等のデータ[22]の再現性は得られなかった。



Scheme 4.5-5

近年になって Scheme 4.5-6 に示すように70％のＨＦ水溶液を用いるp-アミノフェノールのジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応により対応するフルオロフェノールを合成すると言う特許が出されたが，収率は 32.3％と低い[83]。

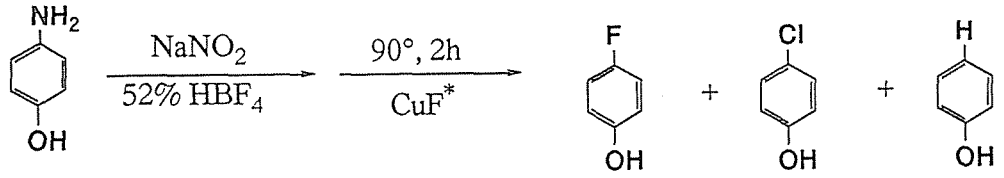


Scheme 4.5-6

４．５．２．２　HBF_4－CuF 様溶液を用いる p-アミノフェノールのジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応

HBF_4水溶液中でp-アミノフェノールの$NaNO_2$ を用いてジアゾ化した後，CuClを加えても 90 °Cに加熱することによりp-フルオロフェノールが良好な収率で得られるというBergmann 等の報告[82]の再現性は認められなかった[84]（Scheme 4.5-5）が，HBF_4-CuCl溶液中で脱ジアゾフッ素化が比較的低温（90 ℃）で進行し，低収率ながらも p-フルオロフェノールが生成することは注目に値する。

そこで，クロルフェノール副生の抑制を目的として，３章で明らかにしたハロゲン交換フッ素化試薬として高活性を示すCuF様化合物を CuClに代えて用いた実験を行った。結果を Scheme 4.5-7 に示す。



* CuF like compounds　　17%　　-　　6%

Scheme 4.5-7

p-アミノフェノールを 52％HBF_4水溶液中で $NaNO_2$ ジアゾ化した後，その溶液にCuF化合物を加え，90 ℃，2 時間反応を行うと p-フルオロフェノールおよび基質が脱アミノ水素化したフェノールをそれぞれ17％および 6％収率で与えたが，多量のタール状物質も生成した。一般に，CuCl を触媒的に用いる Sandmeyer 反応はラジカル的に進行すると考えられていることから[85]，CuF様化合物を用いる場合も反応中間体としてＦラジカルの生成が期待される。脱アミノ水素化反応も併発する本反応における CuF様化合物の作用効果については興味深いが，そのの解明は今後の検討に待たれる。

４．５．２．３　ＨＦ－ピリジン溶液による p-アミノフェノールの一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応

４．５．２．３．１　ＨＦ－ピリジン溶液組成の影響

種々の組成の ＨＦ－ピリジン溶液中で p-アミノフェノールを $NaNO_2$ により 20 ℃ で 0.5 時間 ジアゾ化を行い，さらに所定の温度および時間で反応（脱ジアゾ化）を行った後，氷水により クエンチングし 生成物をエーテル抽出した。Fig. 4.5-1 に生成物組成に及ぼす ＨＦ－ピリジン溶液のＨＦモル分率(X_{HF})の影響を示す。

Fig. 4.5-1 から明らかなように，X_{HF}（ＨＦ／ピリジンの ＨＦモル分率）値が 0.8 以下のＨＦ－ピリジン溶液を用いて，ジアゾ化反応（stage Ａ）を行った後の反応溶液を脱ジアゾ化を目的として 20～120 ℃で 1 時間加熱（stage Ｂ）し，氷水によりクエンチングした溶液からは Et_2O 抽出によっても生成物は全く得られない。しかし，X_{HF}値 0.85～0.90 の範囲では生成物としてベンゾキノンが得られ，その収率は X_{HF}値 と共に増加し，X_{HF}値 0.90～1.00 の範囲ではベンゾキノン収率が約 70％ の一定値を与えた。また，このようにして得られるベンゾキノンの収率はstage Ｂ における反応温度（20～100 ℃）の影響を受けず X_{HF}値にのみ依存した。

一方，stage Ｂ を 140 ℃，1時間で 行った後 クエンチング を行った場合には X_{HF} 値が 0.8 以下のPyrを比較的多量に含有する領域のＨＦ－ピリジン溶液 ではピリジンとフェノールとのカップリング生成物（GC-MSにより確認）が認められた。

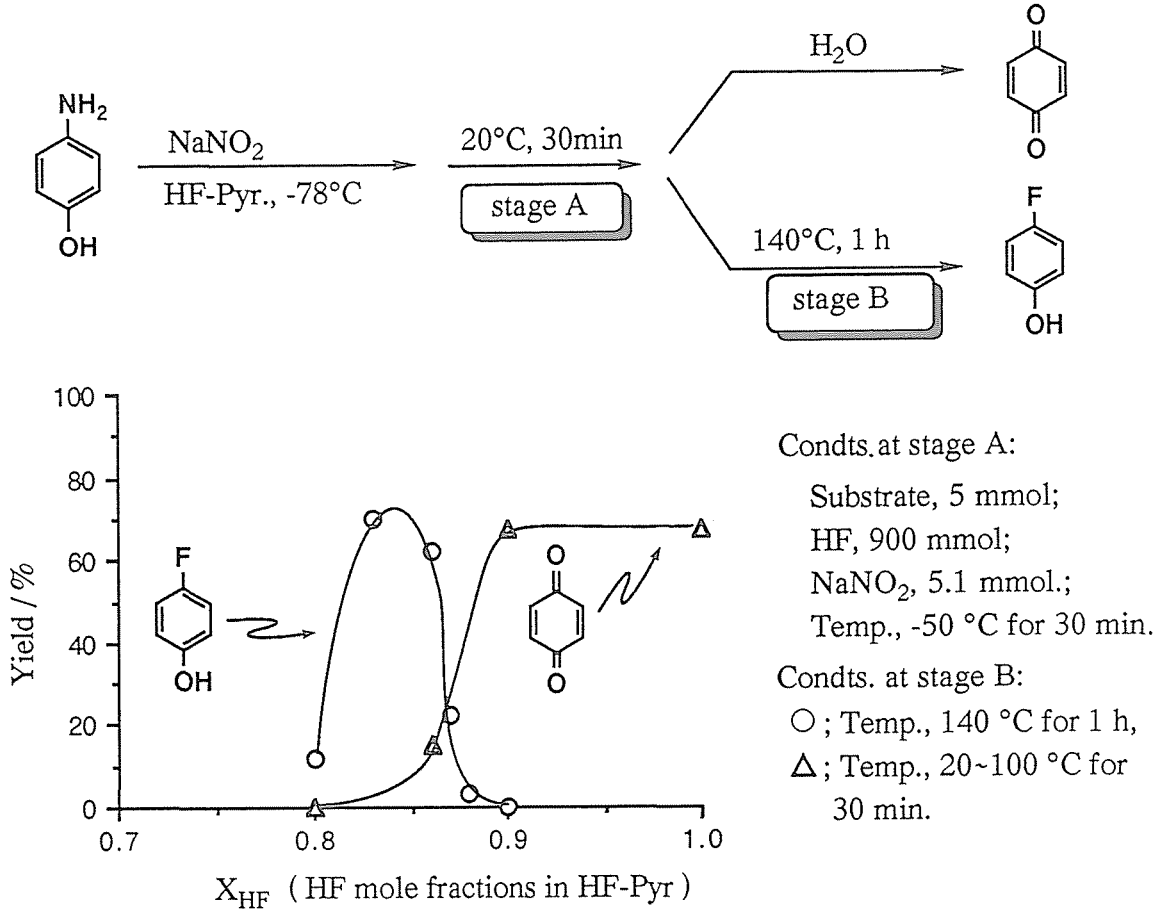


Fig. 4.5-1 Effect of HF mole fractions in pyridine-HF at stage A and temperature at stage B in the reaction of 4-aminophenol

しかし，X_{HF}値 0.80-0.87 のＨＦ－ピリジン溶液を用いてstage Ｂを同様の条件下で行った後クエンチング処理した溶液からは p-フルオロフェノールが得られ，その収率はX_{HF} 0.82～0.86 の範囲で 64～70％ に達した。尚，この範囲の組成のＨＦ－ピリジン溶液を用いる反応では 4-フルオロ-2,6-ジニトロフェノールの生成（フルオロフェノールに対する生成比；23:1）も認められた.

X_{HF}値が 0.90 より大きい ＨＦ－ピリジン溶液を用いた場合，stage Ｂ の反応条件によらずp-フルオロフェノールは全く得られず，４．３．３で明らかにしたようにＮＯの発生を伴うベンゾキノンモノイミニウムイオン中間体を経るタール様物質の生成が顕著であって，$PhNH_2$ やトルイジンの反応の場合と類似の反応挙動を示した。

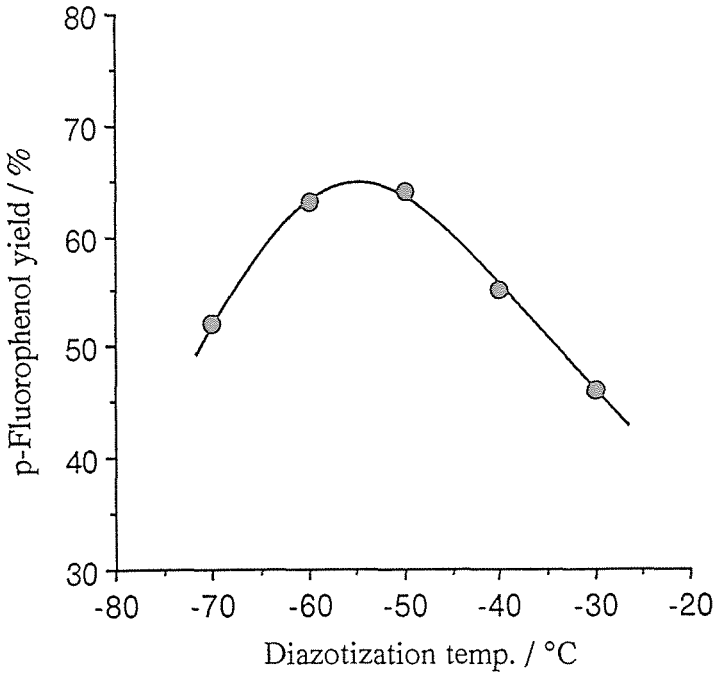
４．５．２．３．２　ジアゾ化温度の影響

反応（p-フルオロフェノール収率）におよぼすstage Ａの温度の影響について検討した。実験はX_{HF}=0.86 のＨＦ- Pyr溶液 22 ml，反応基質 5 mmol，および基質に対して 1.25当量の $NaNO_2$を用いて行い，所定温度，30分間ジアゾ化 (stage Ａ)，次いで，反応溶液を140 ℃で 1 時間 脱ジアゾ分解(stage Ｂ)し，常法により生成物を分析した。結果を Fig. 4.5-2 に示す。

図から明らかなように，p-フルオロフェノール収率は stege Ａ におけるジアゾ化温度の影響を受け，P-アミノフェノールのジアゾ化 最適温度は-60～-50 ℃の範囲であった。

stage Ａを -50 ℃ 以上で行う場合フルオロフェノール収率が低下したが，これはＮＯ発生を伴う副反応が併発したためであり，また-60 ℃以下での反応収率低下は，この条件下ではジアゾ化が十分に進行しなかったためと考えられる。

一般に，アニリン類を酸性水溶液中でジアゾ化する場合のジアゾ化温度は-10 ℃から5 ℃の範囲で行うことが多い。しかし，アミノフェノールをＨＦ－ピリジン溶液中でジアゾ化する場合は，-30 ℃以上で ArN_2^+の生成が抑制されて，より低温の-50 ℃以下で容易に進行するようになることは興味深い。



Condts. at stage A:

Substrate, 5 mmol;
$NaNO_2$, 5.1 mmol;
HF-Pyridine, X_{HF}=0.86;
HF, 900 mmol;
Time, 30 min.

Condts. at stage B:

Temp., 140 °C for 1 h.

Fig. 4.5-2 Effect of diazotization temperature on the reaction of p-aminophenol

４．５．２．４　p-アミノクレゾールの反応

2-および 3-メチル-4-アミノフェノールを基質とし，４．５．２．３．１節と同様の反応を行った。生成物収率に及ぼすX_{HF}の影響について Fig. 4.5-3 に示す。

p-アミノフェノール の場合と 同様，stage B の条件によって生成物は ベンゾキノン類（反応温度 20 °C，30 分）あるいは p-フルオロクレゾール類（反応温度 140 °C，1 時間）を与えた。この場合，ＨＦモル分率X_{HF}の変化に対するベンゾキノン類および4-フルオロフェノール類収率は，４．５．２．３．１節で得られたp-アミノフェノールの反応の場合とほぼ同様の傾向を示し，対応するp-フルオロクレゾールを与える X_{HF}の範囲は 0.80～0.85で，最高収率 66％であった。

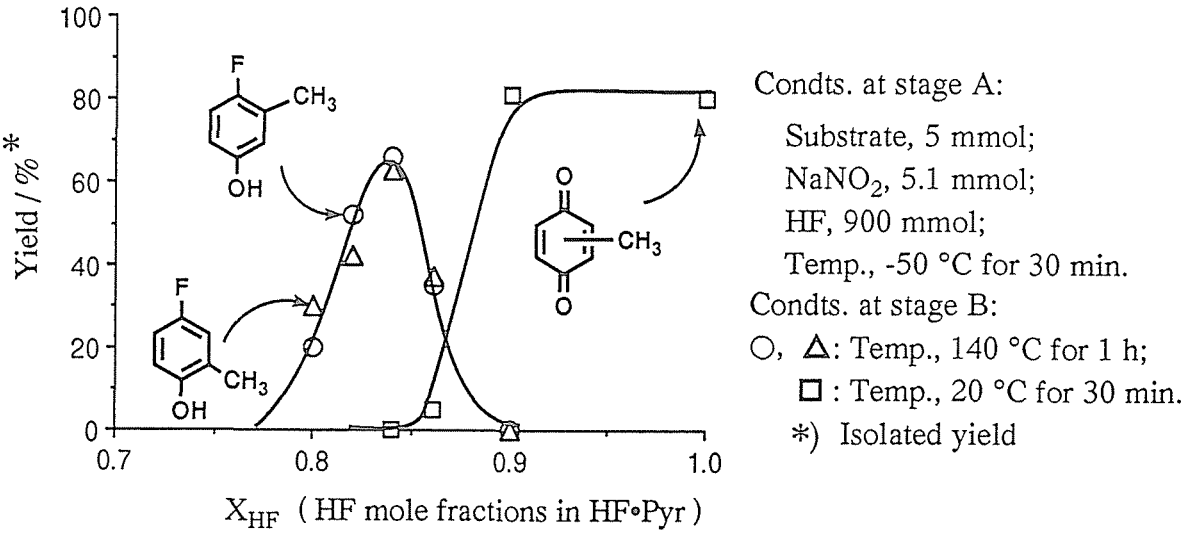


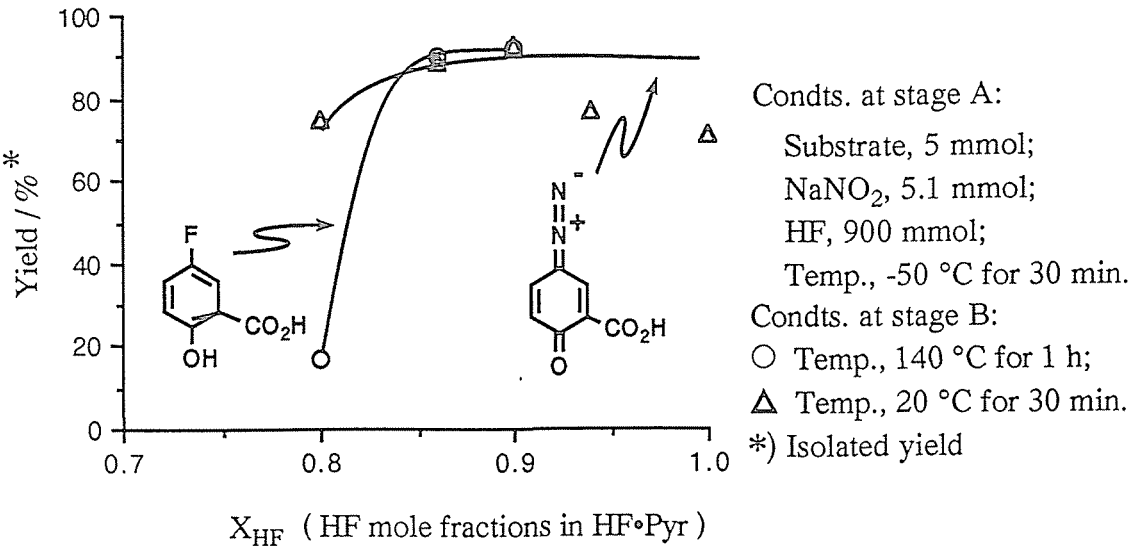
Fig. 4.5-3　Effect of HF mole fractions in pyridine-HF at stage A and temperature at stage B in the reaction of 2- or 3-methyl-4-aminophenol

４．５．２．５　p-アミノカルボキシルフェノールの反応

前節と同様，2-カルボキシル-4-アミノ フェノールの反応における生成物収率に及ぼすX_{HF}の影響について Fig. 4.5-4 に示す。stage B における条件が 140 ℃のときはX_{HF}値 0.85～0.90 の広い範囲の組成のＨＦ－ピリジン溶液を用いることにより，約 90％ の高収率で 2-カルボキシル-4-フルオロ フェノール が得られた。しかし，X_{HF}値が0.85より低い場合は収率が急激に減少し，タール様物質を与えた。一方，X_{HF}値が 0.85～0.90 の広い範囲のＨＦ－ピリジン溶液を用いて stage B を 20 °C，30 分で行うときは 3-カルボキシル-4-ベンゾキノンジアザイドを 70～90％収率で与え，p-アミノフェノールの反応で生成したベンゾキノン体は全く得られなかった。また，このようにして得られるキノンジアザイドを単離した後，ＨＦ－ピリジン溶液中，140 ℃で加熱すると 90％収率で3-カルボキシル-4-フルオロフェノールが生成した。

すなわち，キノンジアザイドとフルオロフェノール体それぞれの生成はstage Bの温度に依存するが，用いるＨＦ－ピリジン溶液のX_{HF}領域は一致していることから，キノンジアザイドはフルオロフェノールの前駆体であるヒドロキシルベンゼンジアゾニウムイオンと等価体であることが明らかとなった。

一方，3-カルボキシル-4-アミノフェノールを 基質とする場合は，用いるＨＦ－ピリジン溶液のX_{HF}値によらず対応するフルオロフェノール，ベンゾキノン類あるいはキノンジアザイド類等が得られなかった。この結果は極性置換基を持つアニリン類のジアゾ化－脱ジアゾ化機構を解明する上でむしろ興味深いもと考えられ，今後さらに詳細な検討が必要である。



X_{HF} (HF mole fractions in HF•Pyr)

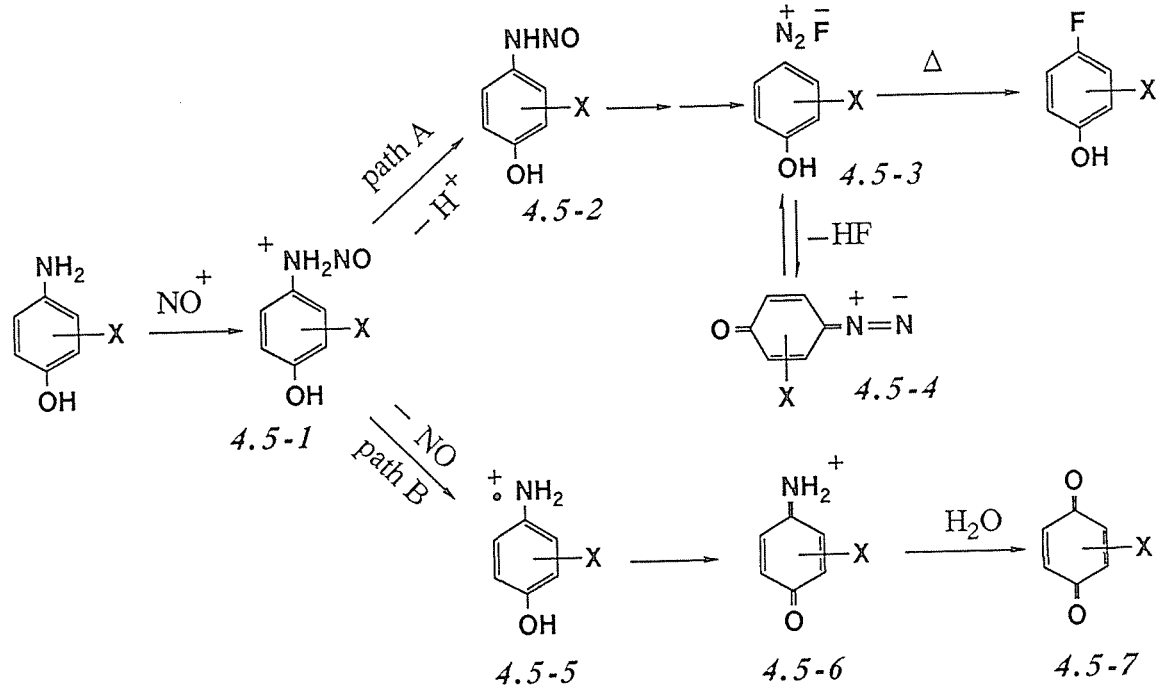
Fig. 4.5-4 Effect of HF mole fractions in pyridine-HF at stage A and temperature at stage B in the reaction of 2-calboxyl-4-aminophenol

４．５．２．６　ＨＦ－ピリジン溶液中における
p-アミノフェノール類のジアゾ化機構

これまでに得られた知見（４．２～４．５節）をもとに，フルオロフェノール類，ベンゾキノン類およびキノンジアザイド等の生成過程を明らかにすることを目的にp-アミノフェノール類のＨＦ（－塩基）溶液中におけるジアゾ化反応について考察する。

Fig. 4.5-1, Fig. 4.5-3 から フルオロフェノールの生成とベンゾキノンの生成とは全く別の反応経路によることは明かであるが，このキースッテプは基質のジアゾ化処理過程（stage Ａ）でまず生成する N-ニトロソアニリニウムイオン 中間体にあると考えられる。すなわち，４．３．４節（Scheme 4.3-7参照）で述べたように，アニリン類のジアゾ化過程の反応中間体であるN-ニトロソアニリニウムイオンからのジアゾニウムイオンの生成（Scheme 4.3-7の path Ａ）とタール等が生成する過程（同じくpath Ｂ）がＨＦ－ピリジン溶液組成の影響を受けたことと同様である。

Scheme 4.5-8 にp-アミノフェノール類からの p-フルオロフェノールおよび副反応生成物の生成経路を示す。



Scheme 4.5-8

ＨＦ－ピリジン溶液中ではp-アミノフェノールは，アミノ基がプロトン化したアニリニウムイオン（$ArNH_3^+$）と平衡状態にあると考えられるが，$NaNO_2$ から生じたニトロソ化剤 NO^+ の反応を受けて N-ニトロソ アニリニウムカチオン *[4.5-1]* を生ずる。*4.5-1* の反応はＨＦ－ピリジン溶液組成の影響を受け，フルオロフェノールが生成する経路（path Ａ）またはベンゾキノンが生成する経路（path Ｂ）とに分かれる。

溶液中の塩基強度（本反応溶液中では F^- に基づくものと 考えられる。）が十分な場合，path Ａ に示されるように *4.5-1* の NH_2NO^+基からプロトンの引き抜きが起こり N-ニトロソアニリン誘導体 *[4.5-2]* を与え，さらにジアゾニウムイオン *[4.5-3]* が生成するように進行する。 比較的低温（20 °C）でこの反応を行い，クエンチングを行うと *4.5-3* の等価体であるキノンジアザイド *[4.5-4]* が生成物として得られる。 *4.5-3* または *4.5-4* はいずれも ＨＦ－ピリジン 溶液中で熱分解（140 °C）を容易に受けフルオロフェノールを与える。

一方，*4.5-1* からのプロトン引き抜き反応に対して十分に活性な塩基がない条件下では *4.5-1*からNO（気体）が脱離し，アニリニウムカチオンラジカル *[4.5-5]* を与える。*4.5-5* はさらにＨラジカルを失なって安定なベンゾキノンモノイミニウムイオン *[4.5-6]* となり，クエンチング処理によって 加水分解され，ベンゾキノン *[4.5-7]* を生じる。

アミノフェノール類のジアゾ化および熱処理による種々生成物の生成経路は以上のようにして説明される。

なお，Fig. 4.5-5 にp-アミノフェノールをＨＦ中（ＨＦ／$ArNH_2$モル比；Ｎ＝30）で$NaNO_2$を加え-50 °C，30 分間の処理を行った溶液の^{1}H-nmrスペクトルを示す。ＨＦ中におけるp-アミノフェノールと $NaNO_2$との反応で３種類の化合物を生成していることが nmr測定により観測され，Ｎ値を変化させることによりこれらの生成比が変化した。すなわち，p-アミノフェノール および p-OH-C_4H_4-N_2BF_4塩（４．６節で述べる）のＨＦ溶液を別途に調整して nmr測定することにより得られるp-ヒドロキシルアニリウムイオン およびジアゾニウムイオン（*4.5-3*）がそれぞれのケミカルシフトと上述の溶液で観測されるケミカルシフトの一部が一致した。 また，これらのケミカルシフトに一致しないnmr測定値 δ=7.23 (d 2H, J=8Hz), δ=7.68 (d 2H,

J=8Hz), δ=10.85(t 2H,J_{NH}=56Hz)は溶液のクエンチングによってnmr測定値に対応するモル数の *4.5-7*に加水分解されることを確認し，ベンゾキノンの前駆体 *4.5-6* に基づくものと決定した。

前節（４.３.３）で 明らかにしたように，ＨＦ のような強酸系で $ArNH_2$ と$NaNO_2$の反応を行うさいに生成する$ArNH_3^+$ および$ArNH_2NO^+$は，これらの脱プロトン化の難易が基質のアミノ基をジアゾニオ基に変換させる上で重要な因子となる。すなわち，$ArNH_2$ のアミノ基のジアゾ化の進行は基質のアミノ基の塩基性が弱いほど容易で$ArNH_2$のプロトン化を抑制し $ArNH_2NO^+$の脱プロトン化を促進する。逆に塩基性が強いほど困難であってジアゾニウムイオンを与えずに副反応を併発し易い傾向を示す。

アミノフェノールを反応基質とする場合は，OH基が電子供与基であるためにアニリンよりジアゾ化し難いと考えられる。しかし，前節で述べたように，アミノフェノールをＨＦ中で $NaNO_2$で反応させた溶液の nmrを測定すると，少量のジアゾニウムイオン（*4.5-3*）および 未反応のプロトン化された基質（$ArNH_3^+$）と共に *4.5-6* も観測されることから，基質アミノ基のニトロソ化が進行し， *4.5-1*が生成していることを示唆している。いずれにしても，OH基のような極性基をもつアニリンのジアゾ化反応挙動は複雑であり，p-アミノフェノールの反応にみられる容易なベンゾキノン生成は 反応中間体が基質の ４位にある OH 基に基づく安定化を受けること（*4.5-5* のフェノキシラジカル型構造および *4.5-6* のキノン構造）および *4.5-1* の酸化を受け易くさせていることによるものと考えられる。

一方，3-位にCOOH，NO_2 のような強い電子求引基を持つ4-アミノフェノール類をジアゾ化する場合は，X_{HF}値の大きい強酸性なＨＦ－ピリジン溶液中においてもベンゾキノンは生成せず *4.5-2* を与えるように（path Ａ）基質のアミノ基のジアゾ化が進行する。これは基質のアミノ基の塩基度が電子求引基のＩ効果により弱めさせられ，また，隣接する OH 基と COOH 基の相互作用によって Scheme 4.5-9 に示すような平衡が生じ，基質間で OH 基の芳香環π電子を通じてのアミノ基への電子供与がほとんどないために *4.5-1* からの脱プロトン化（path Ａ）が優先したものと思われる。

一方，p-アミノフェノールをＨＦ－ピリジン溶液中でジアゾ化した溶液を水によりクエンチング処理しても*4.5-4*の結晶は得られないが，3-位にNO_2やCO_2Hをもつ基

質の反応では *4.5-4* に対応する 3-ニトロや 3-カルボキシル-4-キノンジアザイドの結晶が容易に析出した。これはこれらの化合物の水に対する溶解度が小さいためと考えられる。

なお，これらの電子求引基を持つキノンジアザイドは火気に近づけたり，衝撃を与えると，爆発的に分解することがあるため取扱いには十分な注意を要する。

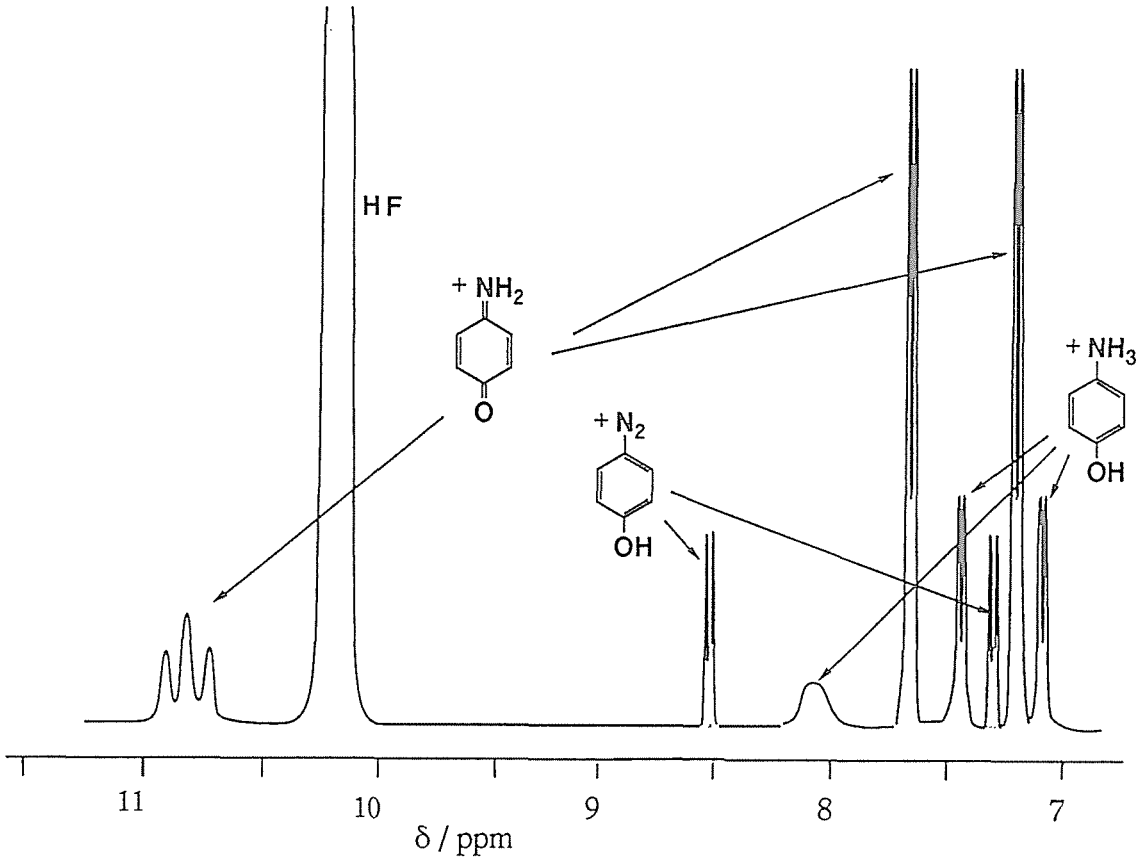
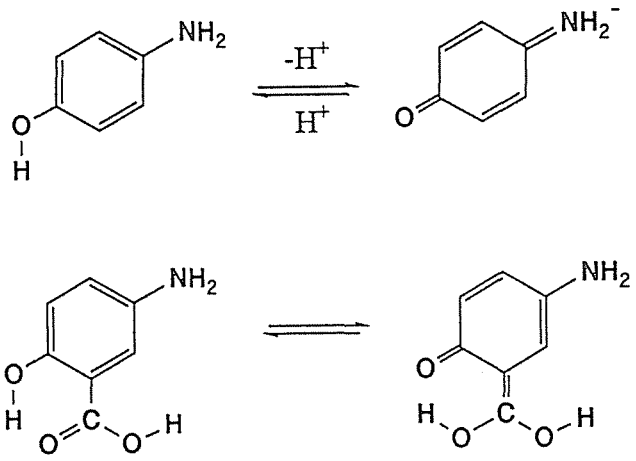


Fig. 4.5-5 ^{1}H-nmr spectrum of the solution obtained in the reaction of p-aminophenol with $NaNO_2$ in HF



Scheme 4.5-9

４．５．３　光照射脱ジアゾフッ素化反応による
p-フルオロフェノール類の合成

Fig. 4.5-6 にＨＦ－ピリジン溶液のX_{HF}を変化させてp-アミノフェノールの一段法／ジアゾ化－光照射脱ジアゾフッ素化反応を行った場合の p-フルオロフェノール収率を示した。

前述のようにＨＦ－ピリジン溶液中におけるアニリン類のジアゾ化は溶液の組成（ＨＦモル分率；X_{HF}）の影響を受けるが，0.90 以上の X_{HF}値の組成のＨＦ－ピリジン溶液を用いた反応では紫外線照射を行ってもジアゾ化は進行せず目的のフッ素化生成物は全く得られない。しかし，X_{HF}値の減少と共にフルオロフェノール収率は著しく向上し，X_{HF}=0.80 で80％の収率を与えた。

熱分解反応を用いる脱ジアゾフッ素化の場合にはX_{HF}=0.80 においてのフルオロフェノール収率が10％であるのに対し，このように同一組成のＨＦ－ピリジン溶液を用いる光反応では高収率で目的物を与えるのは非常に興味深い。すなわち，X_{HF}値が0.80のＨＦ－ピリジン 溶液中での p-アミノフェノールのジアゾ化は十分進行しているが，その脱ジアゾフッ素化反応を熱的に行うためには 140℃以上の高温を要するためＨＦ－ピリジン 溶液から ＨＦが離散して溶液中のピリジン濃度が高くなり，その結果，ジアゾニウムイオンと反応溶液中のピリジンとのカップリング反応等の副反応が顕著に起こり，p-フルオロフェノール収率が低下する。一方，室温下（20 ℃ 以下）で行われる光脱ジアゾフッ素化反応では，このようなジアゾニウムイオンとピリジンとのカップリング反応等の副反応が抑制され高収率でp-フルオロフェノールを与えたものと考えられる。

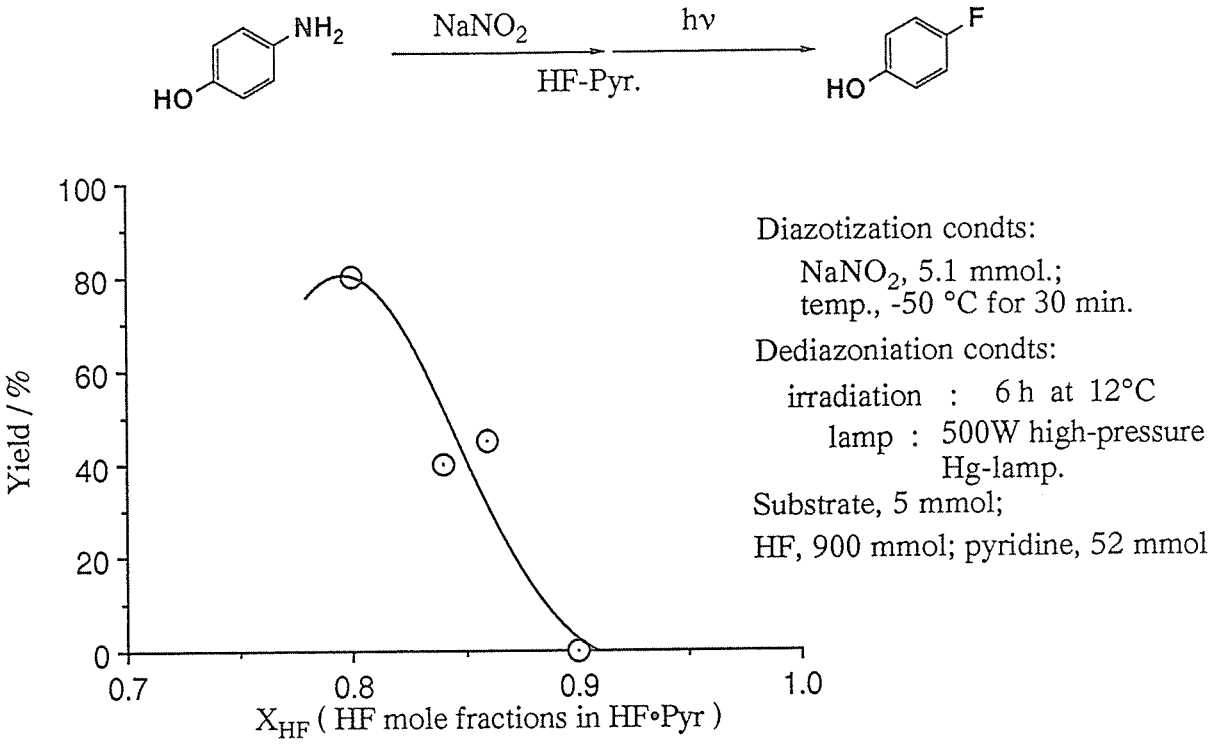


Fig. 4.5-6 Diazotization and dediazoniation of p-OH-$C_6H_4NH_2$ under irradiation in HF-pyridine.

４．５．４　一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応による m-およびo-フルオロフェノール類の合成

４．５．４．１　はじめに

これまで，p-フルオロフェノール類の合成に関して述べてきたが，その合成が困難であるという点ではm-およびo-フルオロフェノールも同様である。

Danek[81] らは 40% HBF_4 水溶液を用いるジアゾ化反応により，m-アミノフェノールから対応する ArN_2BF_4 塩を 70%の収率で，また，o-アミノフェノールからは ArN_2BF_4 にキノンジザイドが１分子付加した化合物（Scheme 4.5-4）を94%の収率で得た。そしてこれらのジアゾニウム塩を熱分解により，対応するフルオロフェノール類をそれぞれ24%，18%収率（アミノフェノール基準で）で得ている。

また，Scheme 4.5-6 に示されるように 70%ＨＦ水溶液を用いるアミノフェノール類からの一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応が 特許として報告[83]されているが，o- および m-フルオロフェノールを 41.0%，4.8%の収率でそれぞれ得られている。

さらに，NOF－3.8ＨＦの組成をもつジアゾ化剤を含むＨＦ溶液を用いる一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化（50 °C）反応によりm-アミノフェノールから m-フルオロフェノールを 66%の収率で得られたというUS特許[85]もあるが，m-体に関しては比較的好い収率で目的生成物が得られるものの，o-体の場合は ArF合成が非常に困難である。

本節では，p-フルオロフェノール合成に関する知見をもとに，m-およびo-フルオロフェノール合成について検討した結果を述べる。

４．５．４．２　m-アミノフェノール反応

まず，m-アミノフェノールの ＨＦ－ピリジン溶液を用いる 一段法によるジアゾ化－脱ジアゾ フッ素化 反応において，m-フルオロフェノール収率におよぼすＨＦモル分率X_{HF}の影響について検討した。結果をp-アミノフェノールの反応の場合と比較して Fig. 4.5-7 に示す。

p-体に比較して，X_{HF} 値が 0.82～0.90 の広範囲で m-フルオロフェノールをほぼ定量的に与えた。この収率とX_{HF}との相関はアニリンやトルイジンの場合と類似している。従って，ＨＦ中での一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応基質としてのm-アミノフェノールの反応性はアニリンと同様の反応性を示し，in situ で生成したジアゾニウムイオンは適当量の濃度の塩基によってそのジアゾ化がほぼ完全に進行し，容易に熱分解してm-フルオロフェノールを収率良く与えるものと結論される。

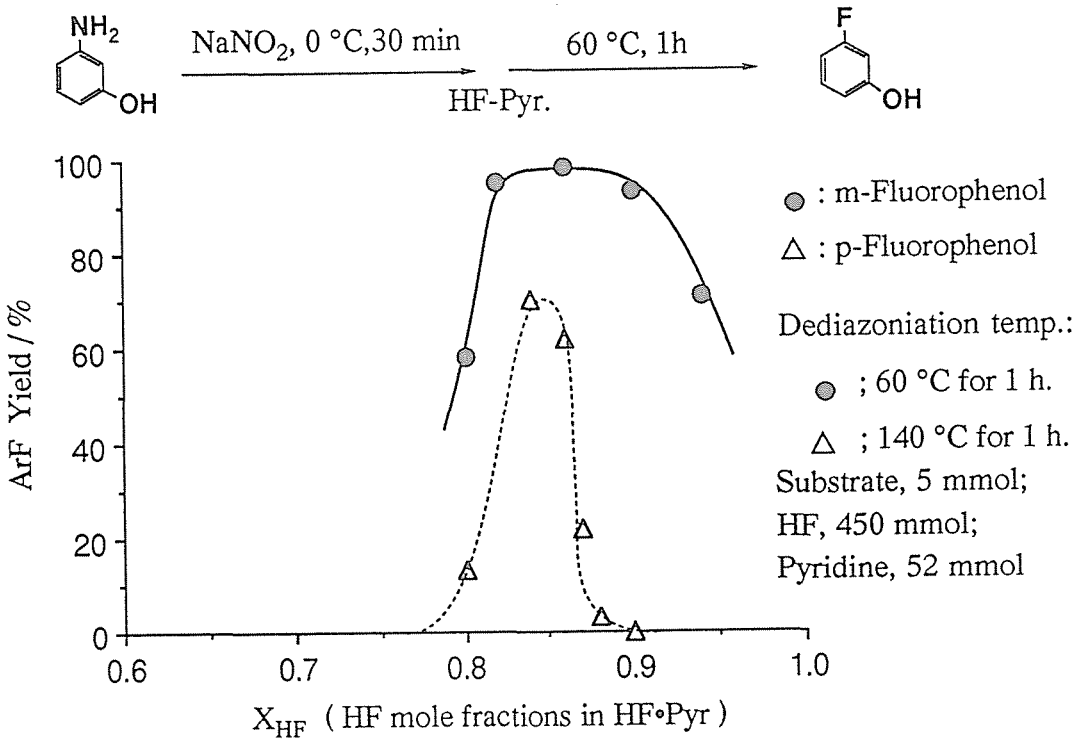
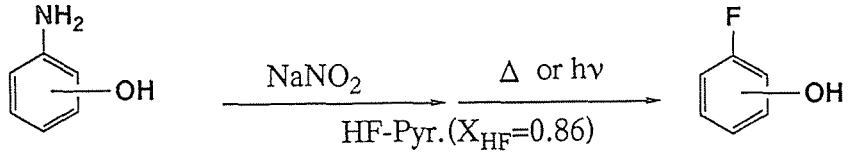


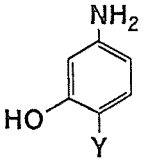
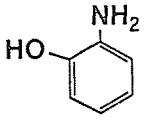
Fig. 4.5-7 Diazotization and fluoro-dediazoniation of m- and p-aminophenol in HF-pyr

４．５．４．３　o-および m-アミノフェノール類の一段法／ジアゾ化－熱 または 光照射脱ジアゾフッ素化反応

X_{HF}値0.86のＨＦ－ピリジン溶液中で m-および o-アミノフェノール類のそれぞれのジアゾ化を行い，in situ で熱脱ジアゾ分解または光脱ジアゾ分解を行った結果を Table 4.5-1 に示した。

Table 4.5-1 Diazotization and fluoro-dediazoniation of o- or m-aminophenols



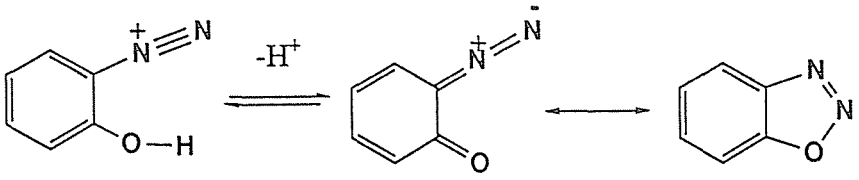
Substrate Y:	Fluoro-dediazoniation method[a]	temp. / °C	time / h	F, OH yield / %
 H	Δ	50	1	99
CH_3	Δ	70	1	98
CO_2H	Δ	70	1	86
H	hν	15	6	86
	Δ	160	1	<1
	hν	15	6	38

a) Δ: heat,　hν: irradiation

m-アミノフェノール類は置換基（Ｙ）によらずＨＦ－ピリジン溶液中でジアゾ化反応を行った後，溶液を比較的低温度（50-70 ℃）で処理することにより熱的に脱ジアゾフッ素化反応を起こし，対応する ArFを高収率で与えた。また，室温下で光照射を行うことによっても脱ジアゾフッ素化は効率よく進行し高収率で目的生成物が得られた。

一方，o-アミノフェノールを基質とする反応は，熱的に脱ジアゾフッ素化反応を行うに要する温度は高温であり，130 ℃でようやく分解にもとづくと思われるN_2ガスの発生が認められたが，痕跡量のo-フルオロフェノールしか得られず、タール様物質の生成が顕著であった。

ＨＦ－ピリジン 溶液中で o-アミノフェノールのジアゾ化反応を行うさいに，基質の水酸基の反応に及ぼす影響を考慮する必要があるが、本節次項（４．５．５）で述べるようにオルトチオフェノールの反応に見られる複素環状化合物の生成に対応するベンゾオキサジアゾールの生成（Scheme 4.5-10）は 認められなかった。しかし，脱ジアゾ化段階を光照射することによって行った場合には，38％とo-フルオロフェノールが生成した。この結果から，X_{HF}=0.86の組成の ＨＦ－ピリジン溶液中ではo-アミノフェノールのジアゾ化は比較的進行しており ArFを与えるに十分な量の対応するジアゾニウムイオンが生成しているものと考えられるが，この溶液の熱分解を行う（脱ジアゾフッ素化）には高温を要するために副反応が併発し，ArF を収率良く得られなかったものと云える。一方，室温でこの溶液に光照射を行うことにより反応（脱ジアゾフッ素化）を行う場合は穏和な条件の故に副反応が抑制されて比較的好収率でArFを与えたものと思われる。



Scheme 4.5-10

４．５．５　アミノチオフェノール類のジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応

４．５．５．１　はじめに

前章までに，アニリン類の一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応に関して，特に強い酸系溶媒を用いるジアゾ化段階の問題点について検討し，ＨＦを用いてフルオロベンゼン類を高収率で得るためにはジアゾ化段階でＨＦ中の適当量の塩基が重要な役割をはたすことを明らかにした。特に，ジアゾニウムテトラフルオロボラート塩の熱分解による Schiemann反応法では困難とされるアミノフェノール類からのフルオロフェノール類の本法による合成に関して詳細に検討した結果，アミノフェノール類のジアゾ化段階におけるＨＦ－塩基溶液の酸性度およびジアゾ化温度がフルオロフェノール類収率におよぼす大きな因子となることを述べた。

OH基と同様な挙動を示すと考えられるSH基を有するアニリン類，すなわちアミノチオフェノール類はジアゾ化剤により酸化反応を受け，p-アミノチオフェノールから p,p'-ジアミノジフェニルジスルフィドが，またo-アミノチオフェノールからは環化生成物のベンゾチアヂアゾールが生成し，対応するジアゾニウムイオンは生成しないことが報告されている[87]。

本節では，ＨＦ－塩基溶液を用いるアミノチオフェノール類の一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応を行い，フルオロチオフェノール類の合成について検討する。

4.5.5.2 アミノチオフェノール類のジアゾ化－熱脱ジアゾフッ素化反応

反応基質としてp-アミノチオフェノールを用い，種々のＨＦモル分率のＨＦ－ピリジン溶液中で 0 °C，30 分 ジアゾ化を行い，脱ジアゾフッ素化反応を 行なった場合のＨＦモル分率（X_{HF}）のフッ素化生成物収率におよぼす影響について検討した。結果をp-アミノフェノールの場合と対比して Fig. 4.5-8 に示した。

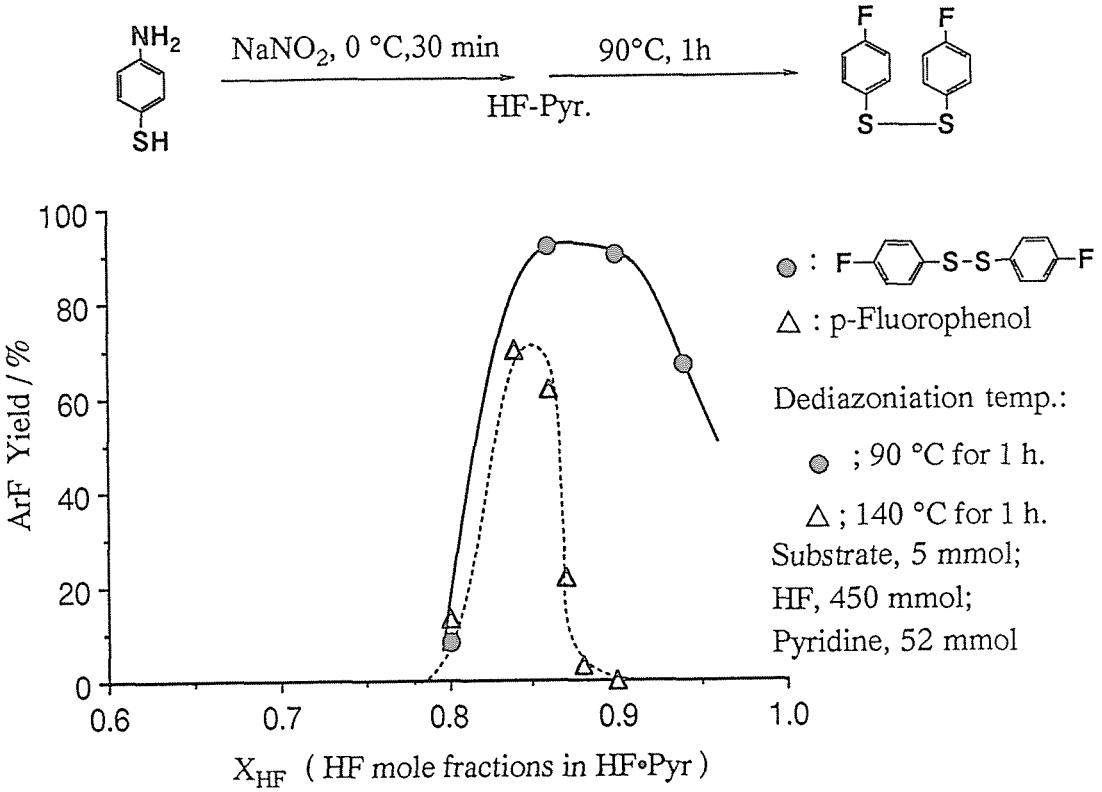


Fig. 4.5-8 Diazotization and fluoro-dediazoniation of p-aminothiophenol and p-aminophenol in HF-pyr

Fig. 4.5-8 から明らかなように，p-SH基の $ArNH_2$の場合，X_{HF}値 0.86～0.90のＨＦ－ピリジン溶液中でジアゾ化は十分に進行し，100 ℃，1 時間の比較的温和な条件下で in situで脱ジアゾフッ素化反応が起こることが認められたが，p-アミノフェノールの場合に観察されたベンゾキノンやキノンジアザイド類に対応する生成物は確認されなかった。しかし，目的のp-フルオロチオフェノール２分子が酸化的に二量化した 4,4'-ジフルオロジフェニルジスルフィド *[4.5-8]* が ＨＦモル分率

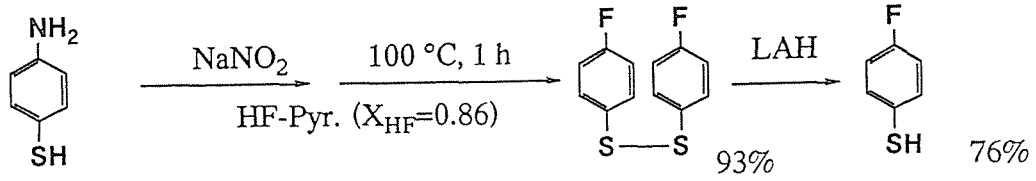
X_{HF}=0.80～0.94の範囲のＨＦ－ピリジン溶液を用いた場合に得られ，X_{HF}=0.86～0.90のX_{HF}値を有する溶液中では 90～93％の高収率で生成した。

このようなX_{HF}とArF 収率との相関はアニリンのジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応の場合に見られた結果と類似しており，p-アミノフェノールを基質とした場合とは大きく異なった。

この理由は，p-アミノフェノールの場合に芳香核に結合しているＯ原子のｐ軌道と芳香核のπ電子軌道との間の強い相互作用があるのに対して，第三周期のＳ原子の場合には軌道の重なりが生じ難く， Scheme 4.5-8 に示されるようなベンゾキノン モノイミニウムイオン（*4.5-5*）タイプの化合物が生成しないためと考えられる。

一方，窒素雰囲気下でX_{HF}=0.86 のＨＦ－ピリジン溶液を用いてp-チオフェノールを ジアゾ化（0 °C，30 分）－脱ジアゾフッ素化（90 °C，60 分）反応を行なうと，p-フルオロチオフェノール およびその酸化体ジスルフィド（*4.5-8*）がそれぞれ10％ および 22％収率と脱アミノフッ素化生成物収率は大幅に低下した。このことから，本反応で得られるジスルフィド体は，基質および生成物のチオフェノール類が空気中の酸素やジアゾ化剤から発生するNO_x により容易に酸化されて二量化して生成したものと考えられる。

一方，主生成物である ジフルオロジスルフィド体（*4.5-8*）のエーテル溶液にリチウムアルミニウムヒドリド（$LiAlH_4$; LAH） を室温下で徐々に添加することにより還元反応を行ったところ，p-フルオロチオフェノールが 76％ 収率（原料アミノチオフェノール基準）で得られた。

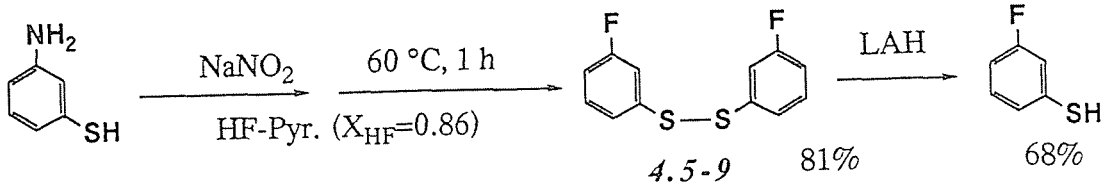


4.5-8

Scheme 4.5-11

また， Scheme 4.5-12 に示すように， m- アミノチオフェノール を基質としてＨＦモル分率X_{HF}=0.86のＨＦ－ピリジン溶液中でジアゾ化（0 °C，30 分）－脱ジ

アゾフッ素化（60 ℃，1 時間）を行った結果 81％収率で 3,3'-ジフルオロジフェニルジスルフィド *[4.5-9]* を与えた。このものを LAHにより還元すると目的の m-フルオロチオフェノールが 68％収率で得られた。



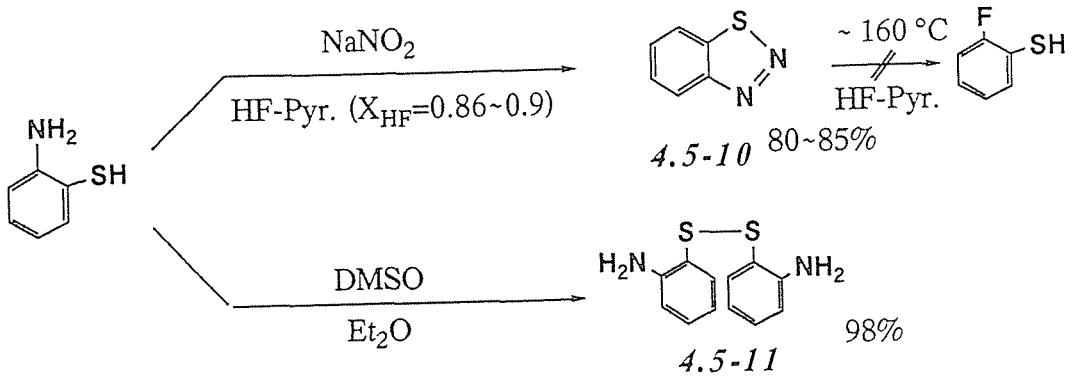
Scheme 4.5-12

一方，Scheme 4.5-13 に示すように o-アミノチオフェノールを 反応基質としてジアゾ化（0 °C，30 分）－脱ジアゾフッ素化（160 °C，60 分）反応を行った結果，160 ℃ の高温でもジアゾ分解による N_2の発生がなく，反応後の処理溶液からもフッ素化生成物は全く得られず，1,2,3,-ベンゾチアジアゾール *[4.5-10]* を 80～85％収率で与えた。

o-アミノ チオフェノールのジアゾ化を行うと *4.5-9* のような環化生成物が生成（収率不明）し，対応するジアゾニウム塩は 生成しないと報告されているが[87]，ＨＦ－ピリジン溶液中でジアゾ化することによっても 同様に *4.5-9* が高収率で得られることが明らかになった。

この環化生成物 *4.5-9* は o-アミノチオフェノールのジアゾ化直後に N_2^+基が隣接置換基の S原子を分子内で親電子的に攻撃し，その後H^+が脱離して生成したものと考えられる。そこで，*4.5-9* のような環化合物の生成が起こりにくいと考えられる。o-アミノチオフェノールの酸化体である 2,2'-ジアミノジフェニルジスルフィド *[4.5-11]* についてのジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応を行うことを試みた。

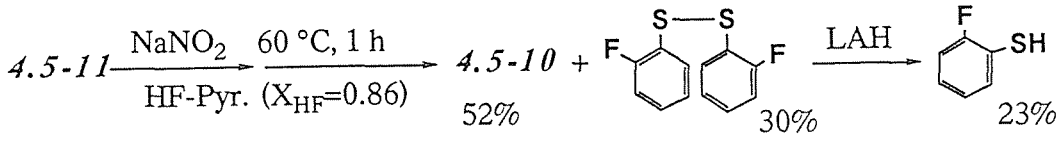
4.5-11 は o-アミノチオフェノール（20 mmol）のエーテル溶液に 室温下で大過剰のDMSO（60 mmol）を滴下し，そのまま約 1 時間撹拌し，溶媒および DMSO を減圧下で除去することにより98％収率で得た。次いで，Scheme 4.5-14 に示すようにジスルフィド体 *4.5-11* を反応基質としてＨＦモル分率X_{HF}=0.86のＨＦ－ピリジン溶液を用いてジアゾ化（0 °C，30 分）－脱ジアゾフッ素化（60 °C，1 時間）反応を行った。



Scheme 4.5-13

脱ジアゾ化反応時に伴う N_2 の発生は 50～60 ℃で確認され，反応溶液を常法によって後処理することにより環化生成物 2,2'-ジフルオロ ジフェニル ジスルフィドを 30 %収率で得た。しかし，同時に 52% 収率で 4.5-10 も生成した。この溶液を LAHで還元すると，23% の収率で o-フルオロチオフェノールが得られた。(Scheme 4.5-14)

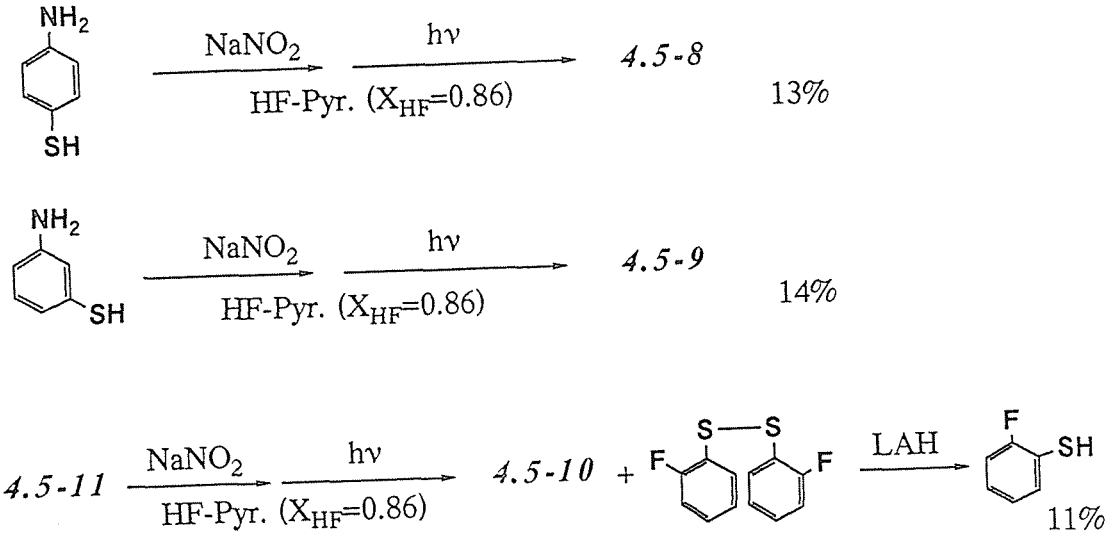
このように，*4.5-11* を出発原料にすることにより o-位にS 原子が隣接するジアゾニウムイオンの合成および熱分解による対応するフッ素化生成物を生成させることができたが，行った条件下では 4.5-9が生成する環化反応を抑制することは困難であった。しかし，以上の知見はアルキルスルフィド基等を持つアニリン類からの対応する ArF合成が十分に可能性があることを示唆している。



Scheme 4.5-14

４．５．５．３　アミノチオフェノール類の
ジアゾ化－光脱ジアゾフッ素化反応

脱ジアゾ化段階で紫外線照射（高圧水銀ランプ；300 W，6 時間）を 行うことによるアミノチオフェノール類からのフルオロチオフェノール類の合成について検討した。結果を Scheme 4.5-15 に示した。



Scheme 4.5-15

ＨＦモル分率 X_{HF}=0.86 のＨＦ－ピリジン 溶液を用いるジアゾ化－光脱ジアゾフッ素化反応では，熱分解による場合と同様にフルオロチオフェノール類は生成せず，p-および m-体からはジフルオロジスルフィド誘導体が *4.5-8* および *4.5-10* がそれぞれ 13％および14％の収率で生成した。

また，o-アミノチオフェノールを ＨＦ－ピリジン 溶液中でジアゾ化を行い，この溶液に対して光照射を行ったがジアゾ分解による N_2 の発生は認められず，環化生成物4.5-9 が 85％ 収率で生成した。一方，o-アミノチオフェノールの酸化２量体である *4.5-11* を反応基質として用いる場合は，ＨＦ－ピリジン溶液中でのジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応後，その溶液の LAH 還元により11％収率で目的 o-フルオロチオフェノールが生成した。一般に，脱ジアゾフッ素化反応は，光を用いる

場合の方が熱による場合よりもフッ素化収率が高いが，アミノチオフェノールを基質とする光反応を行う場合は，いずれの基質においても　熱分解より目的のフッ素化収率が低くTar 様生成物を顕著に与えた。この結果は光脱ジアゾ化段階における副反応のためと考えられ，特定の波長による脱ジアゾ化を試みるなど，さらに詳細な検討が必要と考えられる。

４．６　芳香族ジアゾニウム塩（ArN_2X）のＨＦおよび ＨＦ－塩基溶液を用いる脱ジアゾフッ素化反応

４．６．１　はじめに

前節では，アニリン類（$ArNH_2$）のＨＦを用いる 一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応によるフルオロベンゼン類（ArF）の合成について 検討した結果を述べた。ＨＦのような強酸系ではアニリン類のジアゾ化を効率よく行うことが一般に困難であるが，ピリジンのような塩基を適当量加えることによりジアゾ化が容易に進行し，その in situ での脱ジアゾ分解により高収率で対応するArF類を与えることを明らかにした。

しかし，p-アミノフェノールのような極性置換基を有する $ArNH_2$を基質とする反応の場合は，反応系に塩基を加えても 対応するArFの収率は70％程度である。従ってArFを収率良く得るために反応を行うには，強酸中における$ArNH_2$のジアゾ化反応の機構を解明するとともに，ジアゾニウム塩そのもののＨＦ－塩基中での脱ジアゾ分解を行うことにより一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応における脱ジアゾ化段階についての知見を得ることが必要と思われる。

ジアゾニウム塩（ArN_2BF_4）を熱分解してフルオロベンゼン類（ArF）を得る方法は Balz-Schiemann 反応として知られているが，発熱を伴うため反応制御には十分な注意を要し，ArF 収率は ArN_2BF_4 塩の熱分解法に左右される。そのため，ArN_2X 塩のイオン的な性質の故に水や HBr，HCl，濃硫酸等の無機酸や酢酸，DMF，アルコール，スルフォラン等の極性有機溶媒或は求電子置換反応に対してメタ配向性置換基を持つベンゼン類を溶媒として熱分解を行う方法も提唱されているが，溶媒との反応生成物が主となる場合が多い。

また、砂，アルカリ金属塩等の固形希釈剤やキシレン，デカリン，石油エーテル，流パラ等の有機溶媒中で窒素或は減圧下の反応も検討され，流動パラフィン中での

ArN_2BF_4塩の分解は工業的にも行われている。

しかし，Tar 様物質の副生や基質の置換基のArF 収率に及ぼす影響が大きく，必ずしも ArF 合成法として汎用性に優れている熱分解法は無い。 一方，ArN_2AsF_6，ArN_2SbF_6，$(ArN_2)_2$-SiF_6 や ArN_2PF_6塩 等の ArN_2X塩の脱ジアゾ分解によって ArF を得る方法は合成化学的な評価は低く[88]，例えば，芳香族ジアゾニウム ヘキサシリケート塩（$(ArN_2)_2SiF_6$）は水に難溶性であって 収率良く単離合成できるが，その熱分解を行っても Tar様物質の生成が主であってArF 収率は低いとされている。

一方，ジアゾニウム塩の分解に関する理論的な研究[87)-103)]も数あるが，反応に伴う Tar様物質の生成機構等に対しては未解明の部分が多い[88]。

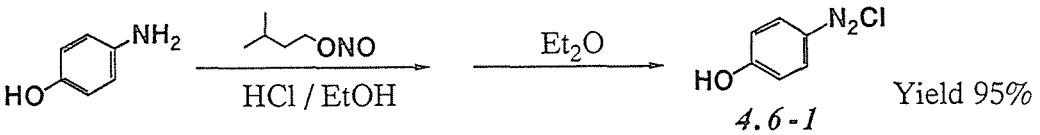
本節ではアニリン類からのジアゾニウム塩（ArN_2X (X: BF_4, Cl)）の合成・単離と，その熱分解によるArF合成をフッ素イオンの豊富なＨＦ（-塩基）溶液中で行い，基質の置換基が反応に及ぼす影響を観察し，得られた知見をもとに $ArNH_2$のＨＦ溶液を用いる一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応の脱ジアゾフッ素化機構について若干の考察を行う。

4.6.2 ArN_2X (X: BF_4, Cl) の合成

極性基を持たないほとんどの ArN_2BF_4 は既知の合成法を[2),3)] 若干改良して以下の手順で合成した。すなわち, $ArNH_2$ の塩酸塩を $NaNO_2$ 等の無機亜硝酸塩によりジアゾ化し, 得られた ArN_2Cl 塩の氷水溶液にホウ酸と60%HF (1対4モル比) から調製したホウフッ酸 (HBF_4) を加え, 析出する結晶性固体を水, アルコール, エーテル等で洗浄し, 再結晶後十分乾燥して芳香族ジアゾニウムテトラフルオロボレート塩 (ArN_2BF_4) を得た。

ジアゾニウムクロリド (ArN_2Cl) 塩は一般に水溶性が高く[1),3)], その合成および単離を行うためには対応する塩の溶解度が低い非水系溶媒中でジアゾ化[3)] を行う必要がある。 Andersonは, HCl-EtOH 溶媒中, p-アミノフェノールを亜硝酸アルキルでジアゾ化してp-ヒドロキシルベンゼンジアゾニウムクロリド *[4.6-1]* を 75% の収率で単離したと報告している[3)]。

Andersonらの報告に従ってジアゾニウムクロリドの合成を行うと, 報告の収率よりも高い95%収率ので *4.6-1* を単離することができた。Scheme 4.6-1



4.6-1

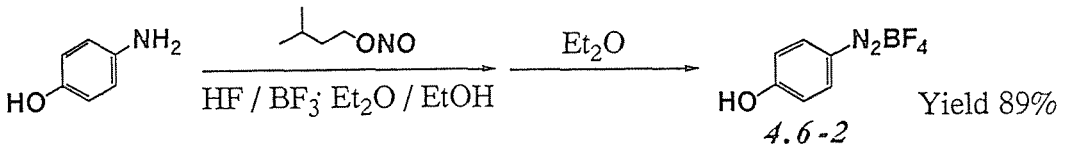
δ=8.630(d,J=9.45Hz),7.436(d,J=9.00Hz).
IR(Nujor)2260cm^{-1}.
mp = 150°C .

Scheme 4.6-1

一方, ジアゾニウム フルオリド (ArN_2F) 塩は 不安定で 単離できないとされており[3)], アミノフェノール類 からの ArN_2F についての報告例はない。そこで, AndersonらのArN$_2$Cl合成法で用いられ溶媒系のHCl-EtOHをHF-EtOH溶液代えて p-アミノフェノールの亜硝酸アルキルによるジアゾ化反応を試みた。p-アミノフェノール (20 mmol) をHF－EtOH (100 mmol : 200 mmol) に溶解した後, 亜硝酸イソ

アミル（25 mmol）を加えてジアゾ化（0 °C, 1 h）を行い，ジアゾ化後の反応溶液を大過剰のEt_2Oでクエンチングすると，青紫がかった白色結晶が析出した。しかし，この結晶は高い潮解性を持つため単離することができなかった。

極性基を有する $ArNH_2$，例えば p-アミノフェノール類からの 対応するジアゾニウムテトラフルオロボレート塩（ArN_2BF_4）も水溶性であるため，常法による 合成法[2),84)] では 反応液中から単離して収率良く合成することはできない。そこで，HBF_4-Et_2O（モル比＝１）と同一組成になるようにＨＦと BF_3－Et_2O を混合した溶液を予め調製し，この溶液を用いて上述と同様の条件でジアゾ化およびその後の処理を行ったところ，p-ヒドロキシルベンゼンジアゾニウムテトラフルオロボラート ArN_2BF_4塩 *[4.6-2]* が89％の高収率で単離された。Scheme 4.6-2



4.6-2

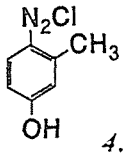
δ=8.568(d,J=9.27Hz),7.281(d,J=9.18Hz).
IR(Nujor)2260cm^{-1}.
mp = 125~130°C.

Scheme 4.6-2

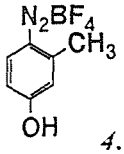
一方，種々の p-アミノフェノール類に本方法（HX (X=Cl,BF4)-EtOH 溶液を用いるジアゾ化）を応用することにより，メチル基，あるいは カルボニル基 を有する ArN_2X 塩(X=Cl, BF_4) が85％以上の良好な収率で単離して得られた。これらのジアゾニウム塩（X=Cl,BF_4）を 分光学的データと共に Scheme 4.6-3 に示す。

単離された ArN_2Cl（*4.6-1*）はArN_2BF_4（*4.6-2*）とほぼ類似のスペクトルデータとを与えるが，化合物 *4.6-2* のIRに見られる 1000～1200cm^{-1}の大きな吸収は，分子内のBF_4^-の存在を示している。また，*4.6-1*や *4.6-2* のDMSO-d_6溶媒中のNMRスペクトルでは，水酸基のＨは位置を特定できないほど広いブロードになり，溶液中での盛んなプロトン交換が起きていることを示唆している。

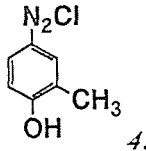
一般にジアゾニウム塩は融点を持たず，温度が上昇とともにある時点で急激に分解するものが多いが，このようにして得られた ArN_2X の融点はいずれも100 ℃以上を示し，さらに1 °C/minの速度で昇温すると液状ジアゾニウム塩が穏やかに分解し始めた。４．３ 節に述べたように，アニリン類のアミノ基のジアゾ化反応においてオルト位にあるカルボニル基は反応を阻害する可能性があるが，本法のような非水溶媒系での2-メチルカルボキシルアニリンのジアゾ化では 97％の高収率で対応するジアゾニウム塩を与えた。



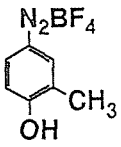
4.6-3
yield 93% .
IR2250cm^{-1}.
mp = 138~142°C .



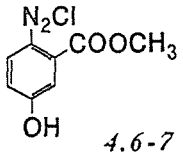
4.6-4
yield 90% .
δ=7.15(m),8.564(d,J=9.90Hz)
IR2260cm^{-1} .
mp = 148~150°C .



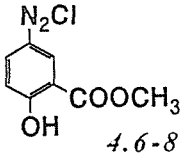
4.6-5
yield 91%,
δ=2.314(s),
7.155(d,J=9.00Hz); 7.605(d,J=9.45Hz).
IR2240cm^{-1} .
mp = 138~145°C .



4.6-6
yield 89% .
δ=7.532(d,J=9.45Hz),
8.450(s) .
IR2260cm^{-1}.
mp = 131°C .



4.6-7
yield 97% .
IR2250cm^{-1}.
not melt until 300°C.



4.6-8
yield 85% .
δ=3.949(s),7.414(d,J=9.00Hz),
6.488(d,J=9.45Hz),9.029(d,J=2.61Hz).
IR2260,2280cm^{-1}.
mp = 132~140°C .

Scheme 4.6-3

4.6.3 HF（ー塩基）を用いる PhN_2X塩の脱ジアゾフッ素化反応

ベンゼンジアゾニウムテトラフルオロホウ酸塩（PhN_2BF_4）を HF－ピリジン溶液を用い，60 ℃で 1 時間加熱し，脱ジアゾ分解を行ったときに得られる PhF 収率とHF－ピリジン溶液組成との関係を Fig. 4.6-1 に示す。なお，HF中での反応はオートクレーブを用いて行った。

X_{HF} < 0.79 の組成のHF－ピリジン溶液中ではフルオロベンゼン（PhF）収率は低く、フェニルピリジンが副生するが，X_{HF} > 0.90の反応系ではフルオロビフェニル類の生成（1%以下）が認められるものの，Tar等の副生は認められず95%以上の高収率でフルオロベンゼンが得られた。

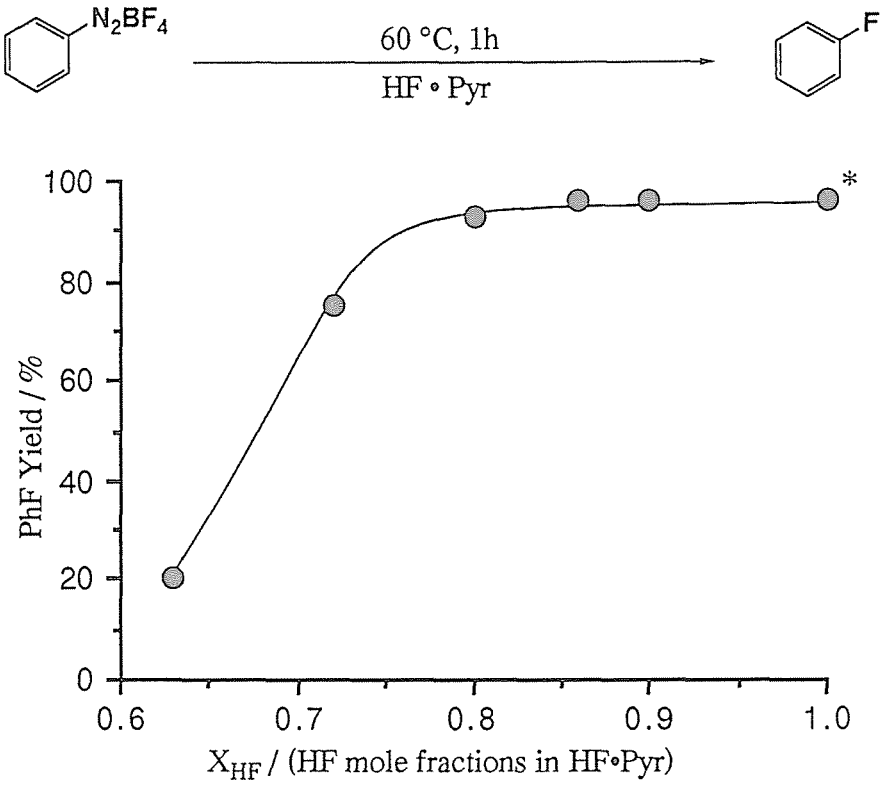


Fig. 4.6-1 Fluoro-dediazoniation of Ph-N_2BF_4 in HF-pyr.
*) in Autoclave

一方，Fig. 4.6-1 に示されるように PhN_2BF_4 塩をＨＦ－ピリジン溶液中で脱ジアゾ分解した場合の PhF以外の副反応生成物はモノフルオロビフェニル類とフェニルピリジン類であり，アニリンの一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応で見られたポリアニリン様のTar 物質やジフルオロビフェニル等の生成は認められなかった。従って，アニリンの一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応で生成したモノフルオロビフェニル類とフェニルピリジン類以外の副生成物は，アニリンのジアゾ化段階でそのジアゾ化反応が不十分に行われたような条件下で生じたものと考えられる。

４．６．４　p-アミノフェノール類からのジアゾニウム塩の合成および その脱ジアゾフッ素化反応によるp-フルオロフェノール類の合成

４．６．４．１　ＨＦ－ピリジン溶液を用いる ジアゾニウムBF_4塩の脱ジアゾフッ素化反応

ＨＦ－ピリジン溶液を反応溶媒として用い，ジアゾニウム塩（*4.6-2*）の結晶（5 mmol）の熱分解を行った。　Fig. 4.6-2 に，*4.6-2* の 熱分解（脱ジアゾフッ素化反応）に用いたＨＦ－ピリジン溶液のＨＦモル分率（X_{HF}）がp-フルオロフェノール収率に及ぼす影響について観察した結果を示す。

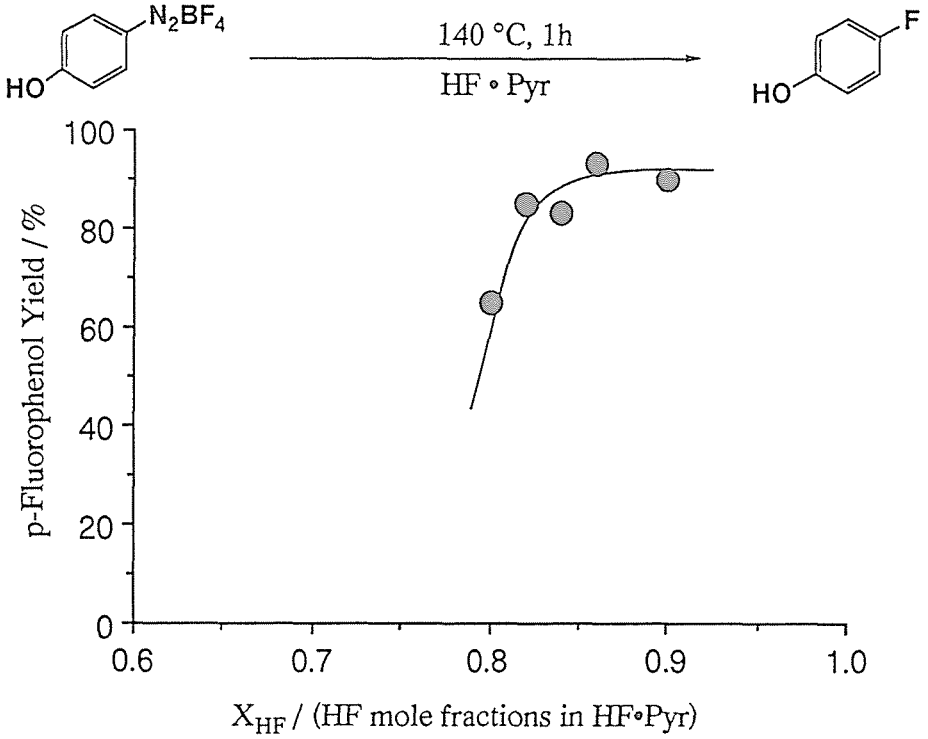
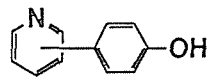
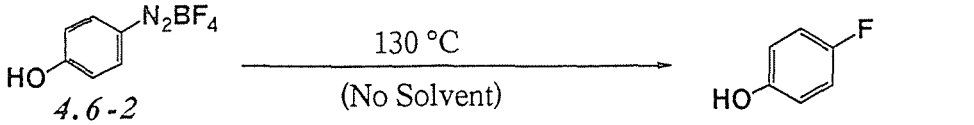


Fig. 4.6-2　　Fluoro-dediazoniation of p-HO-C_6H_4-N_2BF_4 in HF-pyr.

Other product : 

4.6-3



4.6-2

Yield 54%

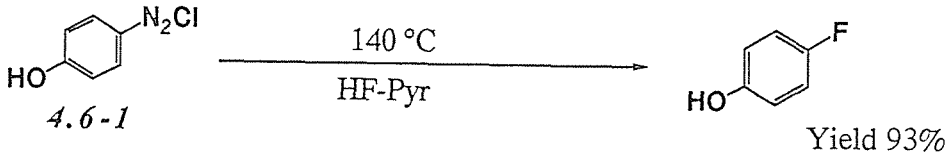
Scheme 4.6-4

X_{HF}値 0.85-0.90のＨＦ－ピリジン溶液（脱ジアゾ化温度で安定）を用いることにより p-フルオロフェノールが90-95％の高収率で得られたが，X_{HF}値が 0.85 以下のピリジン含量の高い ＨＦ溶媒中ではピリジンとのカップリング生成物 *[4.6-3]* の生成が顕著に認められた。この結果は，４．２で述べた アミノフェノールの一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応において低X_{HF}値領域のＨＦ－ピリジン溶液（0.82 以下）を用いた場合の p-フルオロフェノール収率の低下の傾向と一致している。

一方，ジアゾニウム塩（*4.6-2*）の熱分解により生成する p-フルオロフェノールはX_{HF}値が大きい（0.86 以上）ＨＦ－ピリジン溶液では その収率低下が認められないにもかかわらず，一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応ではp-フルオロフェノール収率の顕著な低下が見られたこと（４．５節 参照）は，一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応を行うにあたってp-アミノフェノールのジアゾ化段階におけるＨＦ－ピリジン溶液組成が重要な因子となっていることを示唆している。

４．６．４．２　ジアゾニウム Cl 塩のＨＦ－ピリジン溶液を用いる脱ジアゾフッ素化反応

Scheme 4.6-5 に示すように，ジアゾニウム塩（*4.6-1*）をＨＦ－ピリジン溶液中（X_{HF}=0.86）140 ℃で 1 時間 加熱すると脱ジアゾフッ素化反応が 効率よく起こりp-フルオロフェノールを93％の収率で与えた。



4.6-1

Scheme 4.6-5

ジアゾニウム塩（$ArN_2^+Cl^-$；*4.6-1*）の対アニオンはCl^-であるため，F^-イオンが過剰に存在するＨＦ－ピリジン 溶液中での分解であっても クロルフェノールの生成が予想されたが，その生成量は少なく1％以下であった。これは *4.6-1* がＨＦ－ピリジン溶液中でジアゾニウムカチオン ArN_2^+ とその対アニオンCl^-にほぼ完全に解離しているために，塩基としてピリジンが共存することによって求核性が高くなった反応液中の フッ素イオン（F^-）と容易に交換することで HCl および $ArN_2^+F^-$ を与え，生成した HClは低沸点（-83 °C）の故に反応条件温度（140 °C）に到るまでに反応系外へ排出され，その結果，塩素イオン（Cl^-）濃度が 著しく減少するためと考えられる。

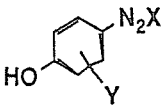
一方，置換基を有するジアゾニウム塩類 *[4.6-4, 4.6-5, 4.6-6, 4.6-7, 4.6-8, および 4.6-9]*（ArN_2X: X=BF_4, Cl）を無溶媒またはＨＦ－ピリジン溶液（X_{HF}; 0.86）中で熱分解（脱ジアゾフッ素化反応）した結果を Table 4.6-1 に示す。

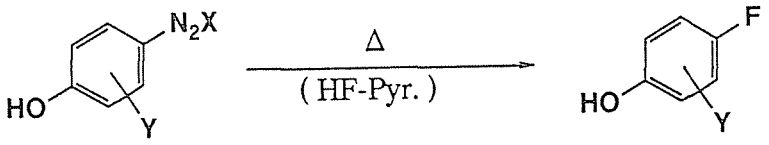
無溶媒下で ArN_2BF_4 塩を熱分解（Schiemann反応：150 ℃, 60 min）することにより，2-および 3-位にメチル基を持つジアゾニウム塩（*4.6-5, 4.6-7*）から対応するメチル-4-フルオロフェノール類がそれぞれ43％，57％の収率で得られた。

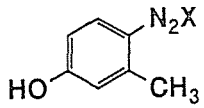
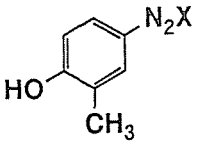
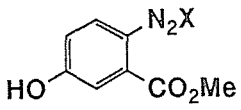
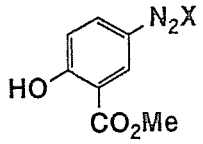
しかし，ＨＦ－ピリジンを溶媒として用いて分解を行った場合には，同様の条件

下でいずれの基質からも高収率で対応するフルオロフェノール類を与えた。

一方，アミノ基の 2位にカルボニル基を有するアミノフェノールは HF－ピリジン溶液を用いる一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応を行っても対応するフルオロフェノールを全く与えなかったが，*4.6-8* のジアゾニウム塩をHF－ピリジン溶液（X_{HF}=0.86）中で分解（132 ℃，60 min）すると 脱ジアゾフッ素化が起こり対応するフルオロフェノールが60％収率で得られた。

Table 4.6-1 Dediazoniation of  in HF-pyridine.

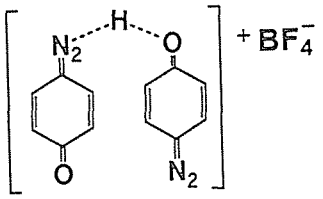


Substrates	No.	X^-	Decomposition: HF-pyr. pyr./wt%	Decomposition: temp./°C	Decomposition: time/h	ArF yield/%
	*4.6-3*	Cl^-	40	132	1	77
	4.6-4	BF_4^-	–	150	1	43
			40	132	1	91
	*4.6-5*	Cl^-	40	132	1	84
	4.6-6	BF_4^-	–	135	1	57
			40	132	1	99
	*4.6-7*	Cl^-	40	132	5	60
	*4.6-8*	Cl^-	40	132	3	90

４．６．５　p-キノンジアザイド BF_4塩の合成とその分解反応

４．６．５．１ はじめに

Danekらは p-アミノフェノールをHBF_4水溶液中で常法によりジアゾ化するとp-キノンジアザイド二量体 BF_4塩 [*4.6-10*] が得られることを認め，この化合物を熱分解することによりp-フルオロフェノールを32％収率（アミノフェノール基準）で得ている。

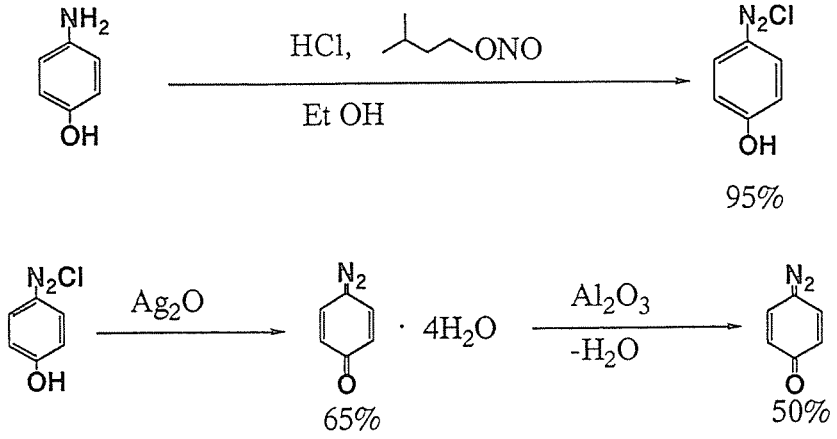


4.6-10　　*Scheme 4.6-6*

この化合物はキノンジアザイドと BF_4が２：１の割合で構成されていることから，熱分解を行っても脱ジアゾフッ素化に必要なフッ素イオンが半当量しかないため，量論的にも１分子の *4.6-10* からは 1/2分子のフッ素化生成物（p-フルオロフェノール）しか生成しない。

一方，Andersonらは Scheme 4.6-7 に示すように $p\text{-}OHC_6H_4N_2Cl$をEtOH中，酸化銀での処理によりp-キノンジアザイド（単量体）が合成できること報告している。

本節では置換基を有する若干の p-キノンジアザイド二量体BF_4塩の合成とこれらをフッ素イオンが大過剰のＨＦ溶液中で分解を行った結果を述べる。


NH2
OH
HCl,
ONO
Et OH
N2Cl
OH
95%
N2Cl
OH
Ag2O
N2
O
· 4H2O
65%
Al2O3
-H2O
N2
O
50%

Scheme 4.6-7

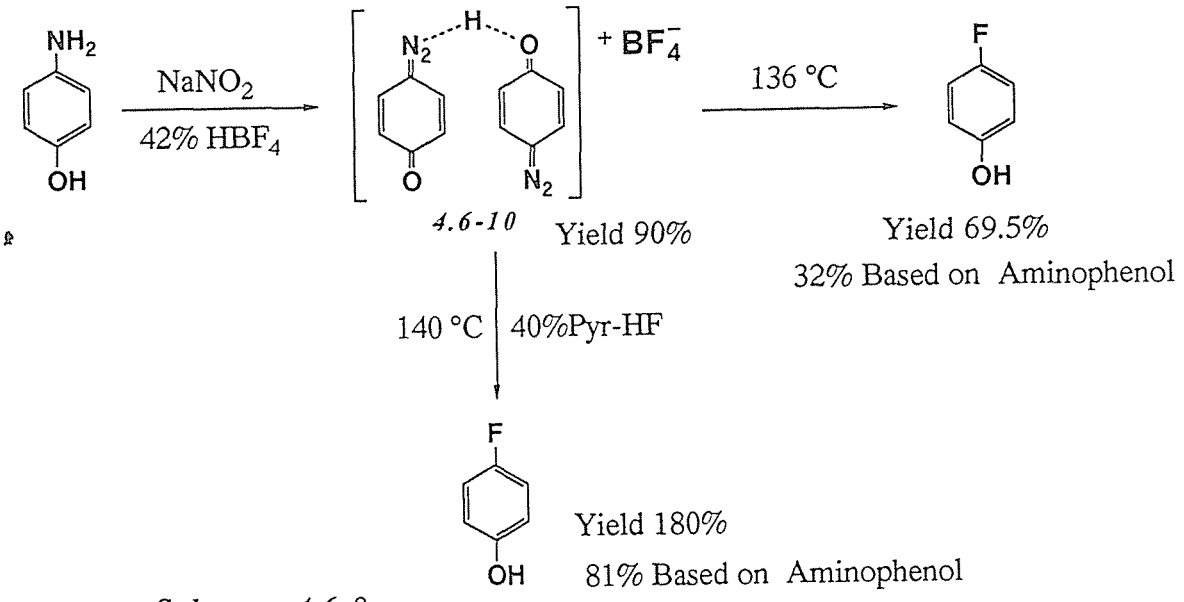
４．６．５．２　p-キノンジアザイド二量体BF_4塩の合成

フッ素樹脂製（100 ml）の反応容器に p-アミノフェノール（30 mmol）を入れ42％HBF_4の水溶液（45 mmol）に溶解し，-5 °C，30分間で$NaNO_2$（35 mmol）を撹拌しながら少量ずつ加えると黄土色ないし金色の結晶が析出してくる。この結晶をろ過し，少量のエーテルで洗浄・乾燥後，冷暗所で保存した。この結晶のIRおよび nmr データはDanekらのデータに一致し，4.6-10 が91％ の収率で 得られた。

４．６．５．３　ＨＦ-ピリジン溶液中での p-キノンジアザイド二量体BF_4塩の脱ジアゾフッ素化反応

Danek 法により合成した化合物 *4.6-10* をＨＦ溶液中で脱ジアゾフッ素化を行った結果を Scheme 4.6-8 に示す。

*4.6-10*の化合物をＨＦモル分率（X_{HF}=0.86）のＨＦ－ピリジン溶液中（140 ℃，1 時間）で加熱分解した場合，p-フルオロフェノールが181％（*4.6-10* を基準として）の高収率で生成した。



Scheme 4.6-8

４．６．６　実験（ジアゾニウム塩の合成と単離）

４．６．６．１ ジアゾニウムクロライドの合成

枝付きフラスコ（200 ml）中のp-アミノフェノール（30 mmol）のEtOH（100 ml）溶液を0 ℃に保持し，アミノフェノールの HCl塩が液面から析出し始めるまで過剰の HClガスを導入した。反応溶液を 0 ℃に保持し，Et_2O（20 ml）に溶解した亜硝酸イソアミル（33 mmol）をゆっくり滴下（約15分間）し，さらに 15分間反応させた。反応後，反応溶液を500 mlビーカーに移し，Et_2O（100 ml）を加えて結晶を生長させた。さらに 300 mlの Et_2Oを加えて撹拌し，析出したジアゾニウムクロライドをグラスフィルターで濾別した。得られた白色粉末の ArN_2ClをEtOH（20 ml）と Et_2O（300 ml）で再結晶し，デシケータ中に保存した。

４．６．６．２　ジアゾニウムテトラフルオロボレートの合成

フッ素樹脂製反応容器（FEP製，100 ml）を用いて，BF_3·Et_2O（100 ml）に フッ化水素（ＨＦ）16.3 ml（815 mmol）を加え，予めHBF_4·Et_2O溶液を調製した。次に，100 ml FEP容器中のEtOH（15 ml）にp-アミノフェノール（20 mmol）を溶解させ，この溶液を0 ℃に保持し液面から過剰の HClガスをアミノフェノールの HCl塩が析出し始めるまで導入した。Et_2O（10 ml）に溶解した亜硝酸イソアミル（22 mmol）を 0 ℃でゆっくり滴下（約15分間）し，さらに 15分間反応させた。以下の操作はジアゾニウムクロライドの合成法に準ずる。得られた ArN_2BF_4は青みがかった白色粉末であった。

他のアミノフェノール類からの ジアゾニウム塩（Cl，BF_4）の合成も以上の操作に準じて行った。得られたジアゾニウム塩の 単離収率は 分光学的 データ とともに Scheme 4.6-3 に示した（p142参照）。

４．６．６．３　ジアゾニウムテトラフルオロボレート塩の熱分解（Baltz-Schiemann）反応

乳鉢で細かく砕いたジアゾニウム塩（5 mmol）を25ml丸底フラスコに入れ，オイルバスに浸した。オイルバスをN_2が発生する温度まで上昇させた。N_2の発生が完全に停止した後さらに30分間反応させ，反応液を冷水によりクエンチングし，Et_2Oによって生成物を抽出した。生成物の後処理，分析等は常法にしたがって行った。

４．６．６．４　ジアゾニウム塩のＨＦ－ピリジン溶液中での脱ジアゾフッ素化反応

FEP製反応容器（100 ml）にジアゾニウム塩（2.5 mmol）を -78 ℃で所定濃度のＨＦ－ピリジン（ＨＦ450 mmol相当）を加えて完全に溶解し，所定温度のオイルバスに反応容器を浸し，所定時間（60 分）反応させた。反応後，冷水で クエンチングし，生成物をEt_2Oエーテルで抽出した。生成物の後処理，分析等は常法にしたがって行った。

４．６．７　光照射下での脱ジアゾフッ素化反応による p-フルオロフェノール類の合成

効果的に熱的脱ジアゾフッ素化ができないジアゾニウム塩も紫外線照射により反応が進行することが認められているが，この場合，反応容器の壁面に固相のジアゾニウム塩を析出または付着させて光分解を行うため，副反応が併発し易く目的のフルオロベンゼン類収率は低い[88]。しかし，４．２節で述べたように，ArN_2X をＨＦ（－塩基）溶液中で紫外線によって脱ジアゾフッ素化反応することにより，熱分解では十分な ArF収率が得られない基質でも，好収率で目的のフッ素化生成物収率を与える場合が多い。

これまで，ＨＦ（－塩基）溶媒中で ArN_2X の光 脱ジアゾフッ素化反応を行った報告は見あたらない。p-フルオロフェノール合成の際には，ジアゾニウム塩の熱分解に 130 ℃ 以上の高温を必要とし，大気圧中で行うためにＨＦモル分率の小さいＨＦ－塩基溶液を用いなければならない制限がある。しかし，光分解反応は室温以下で行うため，ＨＦ（沸点；19.5）そのものを溶媒として用いることも可能で，副反応を抑制して目的の反応を促進させることができる。

Fig. 4.6-3 に，紫外線照射反応におけるＨＦ－ピリジン溶液の X_{HF}の p-フルオロフェノール収率におよぼす影響を示す。　曲線Ａは，ArN_2Cl 塩（*4.6-1*）の光脱ジアゾフッ素化反応によるp-フルオロフェノール収率，曲線Ｂは，アミノフェノールの一段法／ジアゾ化－光脱ジアゾフッ素化反応によるp-フルオロフェノール収率を表している。

*4.6-1*の光脱ジアゾフッ素化反応（曲線Ａ）では，反応溶液の X_{HF}値 0.86からピリジンが存在しないＨＦだけの X_{HF}=1.00 までp-フルオロフェノール収率は 82～93% とほぼ一定であるが，X_{HF}=0.80 では 70%に低下し，代わってピリジンとのカップリング生成物が認められた。

一方，　一段法／ジアゾ化－光 脱ジアゾ フッ素化反応（曲線Ｂ）に おいては，$ArNH_2$ のジアゾ化が進行しない X_{HF}値が0.90 以上のＨＦ-Pyr溶液中で ArF全く得られないが，X_{HF}値が減少するとともに急速にp-フルオロフェノール収率が向上し，X_{HF}=0.80 では 80%収率となった。同一組成のＨＦ-Pyr溶液中でArN_2Xの熱分解反

応を行う場合にはp-フルオロフェノール収率が10％であることから（4 章 5.2.3.1 節 Fig. 4.5-1参照），このような高い光照射効果は非常に興味深い結果である。これは，光脱ジアゾ化反応が低温下で行われるために，高温下での反応の場合よりHFによりプロトン化していないジアゾニウム塩とカップリング反応を起こすフリーな状態のピリジンが少ないためである。

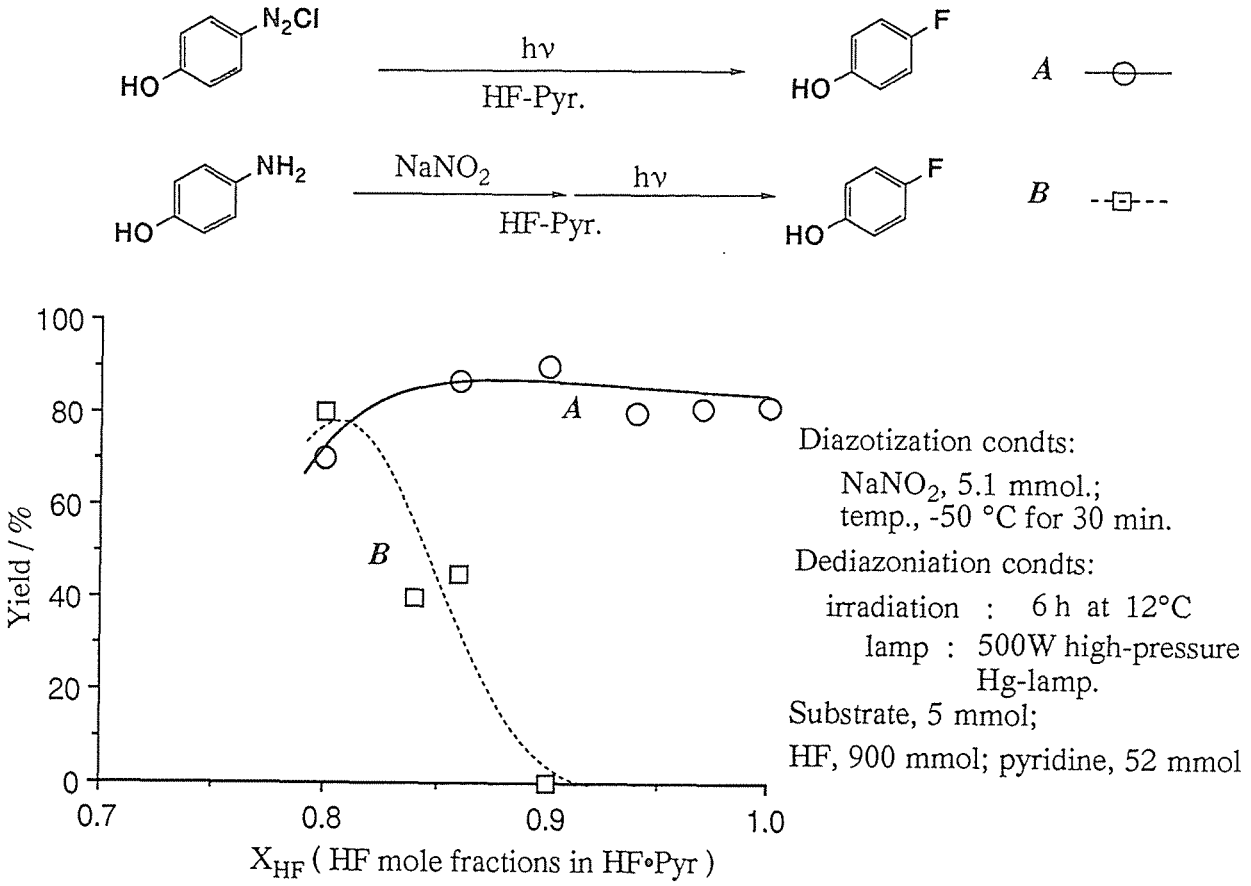
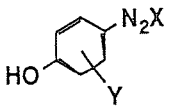
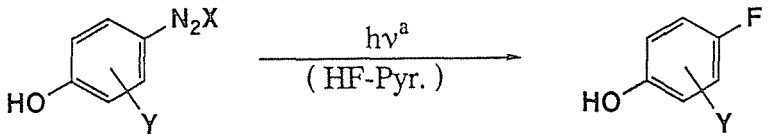
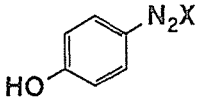
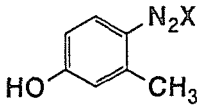
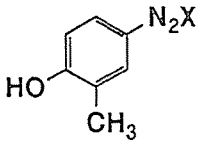
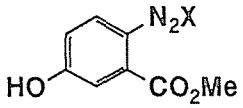
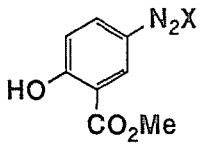


Fig. 4.6-3 Dediazoniation of p-OH-$C_6H_4N_2Cl$, and diazotization-dediazoniation of p-OH-$C_6H_4NH_2$ under irradiation in HF-pyridine.

Table 4.6-2 に，種々の ArN_2X (*4.6-1, 4.6-2, 4.6-4～4.6-8*) の光脱ジアゾフッ素化反応の結果を示した。

Table 4.6-2 Dediazoniation of  under irradiation in HF-pyridine.



Substrates			HF-pyr.	ArF
	No.	X^-	pyr./wt%	yield/%
	*4.6-1*	Cl^-	30	90
	4.6-2	BF_4^-	Without solvent.	39
			30	77
	*4.6-3*	Cl^-	30	86
	4.6-4	BF_4^-	30	95
	*4.6-5*	Cl^-	30	80
	4.6-6	BF_4^-	30	99
	*4.6-7*	Cl^-	30	90
	*4.6-8*	Cl^-	30	77

a) hν : 500W high-pressure Hg-lamp. at 12 °C for 6 hours.

無溶媒下で ArN_2BF_4塩の光脱ジアゾフッ素化反応を行うと，熱による反応の場合と同様に副反応が併発しArF収率は低い。しかし，X_{HF}=0.90 のＨＦ－ピリジン 溶液中における ArN_2X塩の光脱ジアゾフッ素化反応では，いずれのジアゾニウム塩を基質として用いる場合も熱分解の場合に比べて劣らない好収率で対応するp-フルオロフェノール類を与えた。

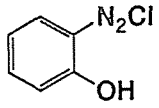
４．６．８　o-およびm-ヒドロキシル基を持つArN_2X塩の脱ジアゾフッ素化反応

４．６．８．１　o-およびm-アミノフェノールからのジアゾニウム塩の合成

Scheme 4.6-9 に示される o-位およびm-位にヒドロキシル基をもつ ベンゼンジアゾニウム塩（ArN_2X）*[4.6-11, 4.6-12, 4.6-13, および4.6-14]* の合成を４．６．６項に述べた p-OH置換 ArN_2X の合成法に準じて行った。ジアゾニウム塩の置換基の位置 およびカウンターアニオンの種類が m-,Cl 体，m-,BF_4体，o-,Cl体 o-,BF_4体の場合のArF収率はそれぞれ74％，80％，71％および76％であり，いずれも p-体の場合に比べて若干収率が低かった。

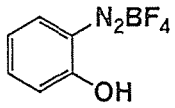
特に，m-体のジアゾニウム塩は Cl塩，BF_4塩のいずれも室温下で合成を行うさいに分解が起こり易く，収率が低下し，これらの塩の保存も 冷凍庫（-5 °C）で行うなどの配慮が必要であった。また，o-体のジアゾニウム塩類，特に BF_4塩は溶媒として用いた EtOHに対する溶解度が高く，単離収率が低下した。

m-体ジアゾニウム塩の nmr（DMSO溶媒）は，p-体同様水酸基のプロトンはブロードなピークとなって現れた。しかし，o-体ジアゾニウム塩では水酸基のプロトンが比較的幅の狭いピークとして観測された。



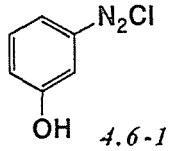
4.6-11

IR 2260cm^{-1}
NMR 6.803(t,J=5.05Hz)
7.095(d,J=9.23Hz)
10.308(s)
mp 85°C.



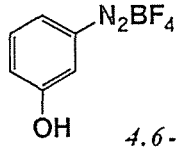
4.6-12

IR 2260cm^{-1}(s)
950~1150cm^{-1}(s)
NMR 6.993(q,J=12.31Hz)
10.095(s)



4.6-13

IR 2300cm^{-1}(s)
NMR 6.327(s)
7.813(d,J=3.96Hz)
8.238(d,J=2.43Hz)
mp 76°C



4.6-14

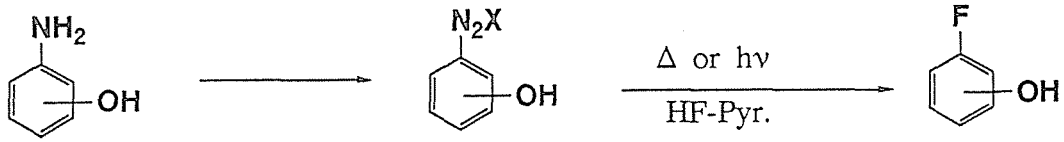
IR 2300cm^{-1}(m)
1000~1100cm^{-1}(s)
mp 78°C

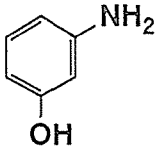
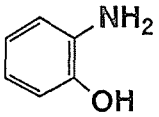
Scheme 4.6-9

４．６．８．２　o-およびm-ヒドロキシル芳香族ジアゾニウム塩の脱ジアゾフッ素化反応

４．６．８．１項で合成したArN_2Xの固相およびＨＦ－ピリジン溶媒中における熱および光による脱ジアゾフッ素化反応の結果を Table 4.6-3 に示した。

Table 4.6-3 Preparation and decomposition of $OH\text{-}C_6H_4\text{-}N_2X$



Substrates	$ArN_2^+X^-$ No.	X^-	yield/%	Decomposition[a] HF-pyr. pyr./wt%		temp./°C	time/h	ArF yield/%
	*4.6-3*	Cl^-	74	40	Δ	60	1	78
				30	hν	12	6	62
	4.6-5	BF_4^-	80	–	Δ	80	1	25
				40	hν	60	1	87
				–	Δ	12	6	9
				30	hν	12	6	85
	*4.6-7*	Cl^-	71	40	Δ	132	1	14
				30	hν	12	6	76
	4.6-8	BF_4^-	76	–	Δ	12	6	9
				30	hν	12	6	76

a) Δ: Heat,　hν: Irradiation by 500W high-pressure Hg-lamp.

無溶媒下での，熱および光照射による ArN_2Xの脱ジアゾフッ素化反応においては，いずれの基質も目的のフルオロフェノール類は9-24％と低収率であった。

o-体のArN_2Clは X_{HF}=0.86のＨＦ－ピリジン溶液を用いて，132 ℃，1 hでの熱分解すると14％の低収率でしかo-フルオロフェノールを与えず，組成不明の副反応生成物を顕著に与えた。

一方，ＨＦ－ピリジン溶媒中でこれらのジアゾニウム塩は光照射を行うことにより脱ジアゾフッ素化反応を容易に起こし，o-，m-体あるいは Cl，BF_4塩の如何にかかわらず62～87％の良好な収率で対応するフルオロフェノールを与えた。

４．７　芳香族ジアゾニウム塩のＨＦ（－塩基）溶液中における脱ジアゾ化分解速度

４．７．１　はじめに

芳香族ジアゾニウム テトラフルオロボラート（ArN_2BF_4）塩の脱ジアゾフッ素化反応は Baltz-Scheimann反応として知られ，フルオロベンゼン類の合成法として工業的にも早くから用いられてきた。

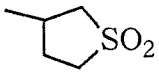
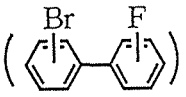
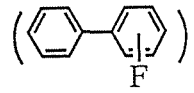
一方，ArN_2Cl 塩や ArN_2BF_4 塩等の脱ジアゾ化分解反応に関する機構論の研究についても Zollinger はじめ 多くの研究者により精力的に行われ，種々の反応中間体（アリールカチオン，アリールラジカル，ベンザイン等）を経る反応機構が提唱されている。すなわち，基質の構造，溶媒あるいは金属試薬の共存の有無等によって反応機構が異なり，既にこれらに関する多くの総説や成書[88]がある。しかし，ＨＦ 溶液等の強酸中における ジアゾニウム 塩の分解に関しての 研究は少なく，$ArNH_2$ の脱アミノフッ素化 や ArN_2X 塩の脱ジアゾフッ素化反応を汎用性あるものとするためには解明すべき点が多々ある。

本章では以上の見地から ジアゾニウム塩の脱ジアゾフッ素化反応によるArFの合成およびその反応機構について検討する。

４．７．２　ArN_2BF_4塩の種々の溶媒中での脱ジアゾ化反応

Swain[87]らは PhN_2BF_4塩を種々の溶媒中で分解し，その際得られる生成物について報告している。Table 4.7-1 に Swainらの結果と本論文で述べられているＨＦ－ピリジン溶液（X_{HF}=0.86）の結果を併記して示す。

Table 4.7-1 Dediazoniation[a] of $C_6H_5N_2BF_4$ in various solvents.

Solvent	React. Time/h	Product Distribution/% PhF	PhOH	Others
Dodecane	96	~10	—	major(tar like compds)
0.1M HBr	72	< 1	major	10 (PhBr)
CH_3OH	42	5~6	—	91~93 (PhOMe)
CH_3COOH	96	29	2~3	96 (PhOAc)
CH_2Cl_2	48	34	—	66 (PhCl)
	264	17	54	—
Acetone	96	15	86	—
PhBr	96	~ 65	—	~ 15 
HF-Pyr(X_{HF}=0.86)	48	> 99	—	< 1 

a) React. temp.; 25°C.

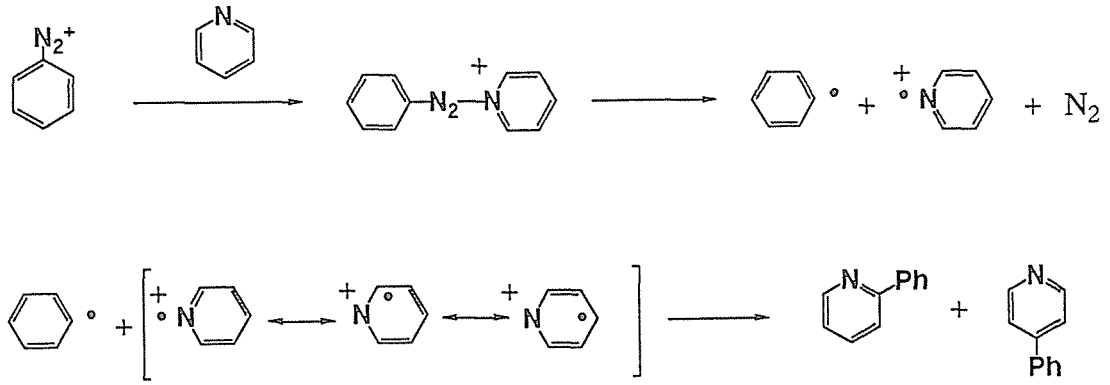
ブロモベンゼン（PhBr）を溶媒として用いた場合は フルオロベンゼン（PhF）が主生成物となるものの，反応中間体のフェニルカチオン（Ph^+）が溶媒の PhBrおよび生成物である PhFと親電子的に反応し，F-および Br-ビフェニル類の混合物を15％収率で与えることを認めている。また，0.1M HBr水溶液およびアセトン溶媒中での反応では多量のフェノールを生成し，メタノール，酢酸および塩化メチレン溶媒中では PhOMe，PhOAc，PhCl 等を主生成物として与え，これらの溶媒では PhF収率は非常に低い。一方，ドデカン中での反応の場合はフルオロベンゼン収率は10％収率程度であって，タール様物質が多量に生成することを報告している。

一方，ＨＦ－ピリジン溶液（X_{HF}=0.86）を反応溶媒とする場合はほぼ定量的にフルオロベンゼンを与え，微量の副反応生成物としてPh^+と生成物であるPhFとの反応によるフルオロビフェニル類を 0.1％ 収率で生成する。

すでに４．６節のFig. 4.6-1 に示したように，ArN_2BF_4塩のＨＦ（autoclave）あるいはＨＦ－ピリジン溶液（1 気圧下）を用いての脱ジアゾフッ素化反応に対してPhF 収率におよぼす ＨＦ－ピリジン組成の影響は大きく，ＨＦモル分率；X_{HF} > 0.85 の領域で PhFを 95%以上の高収率で与えるが，ピリジンの多いＨＦ-Pyr溶液（X_{HF} < 0.85）ではPhF収率は低下し，2-置換フェニルピリジン類を生成する。

この場合，PhN_2BF_4塩から発生する Ph^+ がピリジンに対して親電子的に置換反応を起こしたものとすると，ピリジンの3-位がフェニル化した生成物を最も多く与えるはずである[88]。

Zollinger らはCF_3CH_2OH溶媒中でピリジンと$PhN_2^+BF_4^-$との反応を行ない，PhN_2^+と BF_4^-のイオン対の間にピリジン分子が入り込んで PhN_2^+-C_5H_5N-BF_4^-のような溶媒関与イオン対を形成し，このイオン対がフェニルラジカルとピリジルカチオンラジカルに分解し，ラジカルカップリングにより2-フェニルピリジンが生成すると考察している[88]。従って，Scheme 4.7-1 に示すように ＨＦ－ピリジン 溶液を用いる場合もピリジン量が多い場合には，反応系内に一部遊離しているピリジンが存在し，Zollinger らが示唆しているのと同様なラジカルカップリングによりフェニルピリジン類が生成したものと考えられる。



Scheme4.7-1

４．７．３　ＨＦ－ピリジン溶液中でのPhN_2BF_4塩の脱ジアゾ化速度

X_{HF}=0.86 の ＨＦ-Pyr溶液，および ドデカン中での PhN_2BF_4（５ mmol）の脱ジアゾ化速度をN_2の発生量の経時変化から求めた。結果を Fig. 4.7-1 に示す。

基質PhN_2BF_4塩はＨＦ－ピリジン 溶液中に30 ℃で完全に溶解する。PhN_2BF_4の分解速度は基質濃度の１次に比例し，速度定数は k =6.8*10^{-5} であった。しかし，ドデカン溶媒を用いる場合（47.5 ℃）は，PhN_2BF_4塩は反応開始時には溶媒中に殆ど溶解せず，反応の進行にともない徐々に溶解するため１次反応速度定数としてのｋは一定値を示さず時間とともに増加した。

ＨＦ－ピリジン溶液中では基質の濃度に対して反応時間によらず１次となったが，用いたＨＦ量が基質の90倍という大過剰であるため，基質濃度と F^- 濃度とのそれぞれに１次である可能性もある。すなわち，反応の遷移状態が S_N1 的かあるいは S_NAr 的（反応速度が基質とＦイオン濃度の積に比例する芳香族求核置換反応）かの判断は付けられない。そこで，次項に示す検討を行った。

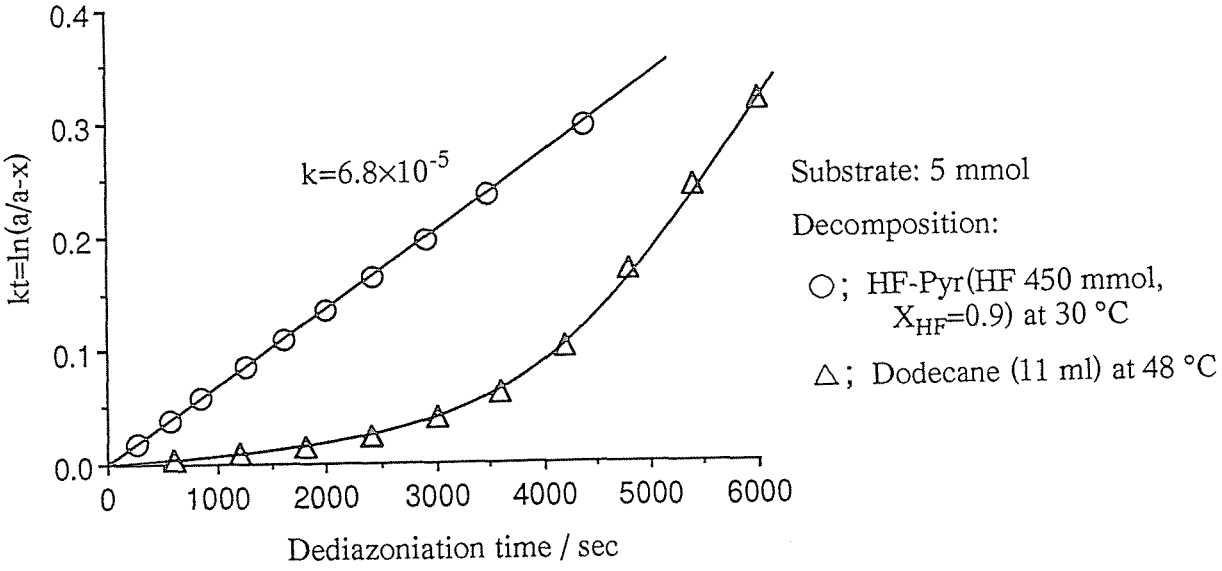


Fig. 4.7-1 The rate of dediazoniation of PhN_2BF_4 in HF-pyr. or dodecane.

４．７．４　PhN_2BF_4塩の脱ジアゾ化速度におよぼす
ＨＦモル分率（X_{HF}）の影響

ＨＦはそれ自身が $H^+(HF)nF^-$ の形で会合している強酸であるため，フッ素イオン（F^-）の数がそれほど多くないばかりでなく塩基としての能力も非常に弱いと考えられる。しかし，ＨＦに塩基を加えた溶液（ＨＦ－塩基溶液）はＨＦが塩基に付加することによってF^-がそれだけ増加するばかりでなく，フッ素イオンはＨＦ中でよりもイオン性のより強い（求核性の強い）裸の F^- になっているものと考えられる。従って，仮にもし反応がS_NAr的に進行するならばＨＦ－ピリジン溶液のピリジン量が増すほどより求核性の高いフッ素イオンが存在することになるので反応速度が増加するものと推測される。そこで，種々の X_{HF} のＨＦ－ピリジン溶液中（20 ℃，HF;450 mmol）での PhN_2BF_4塩（5 mmol）の脱ジアゾ化速度を求めた。結果を Fig. 4.7-2 に示す。

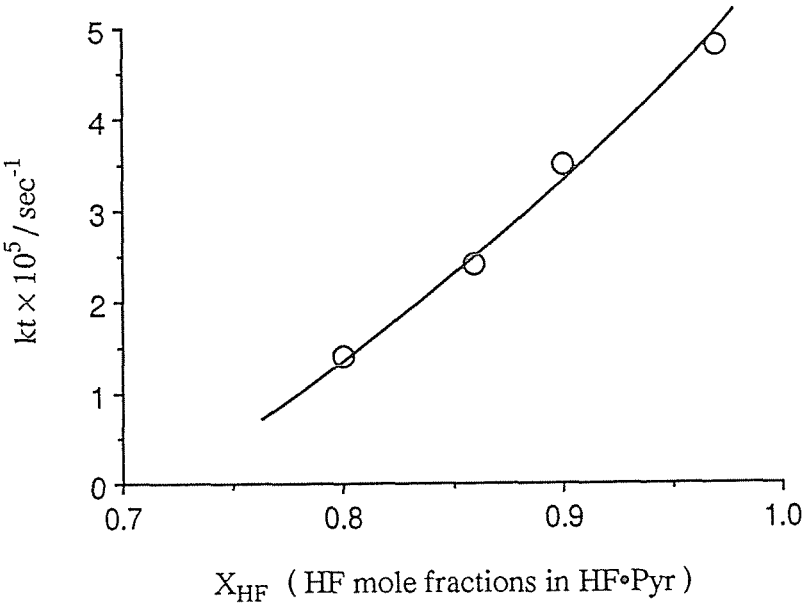


Fig. 4.7-2　The rate of decomposition of Ph-N_2BF_4 in HF-pyr at 20 °C.

ピリジンを含まないＨＦ中での反応の場合（X_{HF}=1.0）は $k=4.4\times10^{-5}$ であるが，X_{HF}値が小さくなるにつれて反応速度は遅くなり，X_{HF}=0.80 のかなりのピリジン

を含むＨＦ－ピリジン溶液では $k=0.74\times10^{-5}$ と反応速度は $X_{HF}=1.0$ の場合の約1/6になった。

従って，この結果は上述の考察と一致しないことから，ＨＦ－ピリジン溶液中での脱ジアゾフッ素化反応は S_NAr 反応ではなくジアゾニウムイオンから窒素が脱離してフェニルカチオンに至る遷移状態が反応律速である S_N1 的に進行している可能性が高いと云える。

一方，種々の X_{HF} 値のＨＦ－ピリジン溶液中で 0 ℃から40 ℃の範囲で PhN_2BF_4 塩の脱ジアゾフッ素化反応を行って得られるアレニウスプロットからの熱力学的データをTable 4.7-2 に示す。但し，速度定数（ｋ）のデータは全て 20 ℃における値に換算して示している。

Table 4.7-2 Values of k, E, $\Delta S^{\neq}$, $\Delta H^{\neq}$, $\Delta G^{\neq}$, and lnA for the fluoro-dediazonition of PhN_2BF_4 in HF•pyr.

X_{HF}	$k / 10^{-5}\ s^{-1}$	E / kcal	$\Delta S^{\neq}$ / cal	$\Delta H^{\neq}$ / kcal	$\Delta G^{\neq}$ / kcal	ln A
0.90	1.84	32.5	28.8	34.0	23.5	44.9
0.86	1.21	30.2	19.9	29.6	23.7	40.5
0.80	0.74	29.2	15.7	28.6	24.0	38.3

ＨＦ－ピリジン溶液の X_{HF} 値が小さくなると反応速度定数ｋも小さくなるが，活性化エネルギー－$\Delta E^{\neq}$ および活性化自由エネルギー－$\Delta G^{\neq}$ の値は大きく変化していない。しかし，X_{HF}；0.90，0.86，0.80の場合活性化エントロピー－$\Delta S^{\neq}$ はそれぞれ28.8，19.9，15.7と大きく減少した。活性化エントロピーの大きさは遷移状態における活性錯体の自由度を表していることから，数値が大きいほど自由度が大きいと云える。　従って，X_{HF} が小さい場合は F^- の塩基性が強まりジアゾニウムイオンの脱離基 $-N\equiv N^+$ に強く配位し，活性錯体の自由度を束縛して，フェニルカチオンと窒素分子への分解を抑制しているものと考えられる。

４．７．５　ArN_2BF_4塩の脱ジアゾ化速度におよぼす置換基効果

置換基を持つアニリン類から得られるArN_2BF_4塩を単離精製後，ＨＦ－ピリジン溶液（X_{HF}=0.86）を用いて種々の温度で分解し，そのさい発生する窒素量から脱ジアゾ化速度を求め，アレニウスプロットにより20 ℃における反応速度定数ｋ および熱力学的諸データを求めた。

得られた結果をTable 4.7-3にo-置換基を持つArN_2BF_4塩のデータ，Table 4.7-4にm-置換基を持つArN_2BF_4塩のデータ，Table 4.7-5 にp-置換基を持つArN_2BF_4塩のデータをそれぞれ示す。

Table 4.7-3 Values of k, E, $\Delta S^{\neq}$, $\Delta H^{\neq}$, $\Delta G^{\neq}$, and lnA for the fluoro-dediazonition of o-R-C_6H_4-N_2BF_4 in HF•pyr. (X_{HF}= 0.86) at 20 °C

o-R-	k / 10^{-5} s^{-1}	E / kcal	$\Delta S^{\neq}$ / cal	$\Delta H^{\neq}$ / kcal	$\Delta G^{\neq}$ / kcal	ln A
H	1.21	30.2	19.9	29.6	23.7	40.6
Me	5.84	41.6	62.1	41.0	22.8	61.7
Et	16.29	28.1	18.8	27.6	22.2	39.6
^{i}Pr	49.36	30.8	29.4	30.2	21.6	45.2
CF_3	0.0002	32.1	13.4	31.5	27.6	37.2
Cl	0.00006	22.7	-21.0	22.1	28.2	19.9
OH	12.21	41.6	35.0	41.0	30.7	48.0

Reaction condts: substrate 5 mmol; HF 400 mmol.

Table 4.7-4 Values of k, E, $\Delta S^{\neq}$, $\Delta H^{\neq}$, $\Delta G^{\neq}$, and lnA for the fluoro-dediazonition of m-R-C_6H_4-N_2BF_4 in HF•pyr. (X_{HF}= 0.86) at 20 °C

m-R-	k / 10^{-5} s^{-1}	E / kcal	$\Delta S^{\neq}$ / cal	$\Delta H^{\neq}$ / kcal	$\Delta G^{\neq}$ / kcal	ln A
H	1.21	30.2	19.9	29.6	23.7	40.6
Et	6.42	26.2	9.63	25.6	22.8	35.2
CF_3	0.004	31.3	12.4	30.7	27.1	36.7
Cl	0.02	31.1	15.1	30.5	26.1	38.0
NO_2	0.0004	31.5	8.7	30.9	28.4	34.8
OH	6.07	27.0	12.3	26.5	22.9	36.6
OMe	4.20	19.8	-12.9	19.2	23.0	23.9

Reaction condts: substrate 5 mmol; HF 400 mmol.

Table 4.7-5 Values of k, E, $\Delta S^{\neq}$, $\Delta H^{\neq}$, $\Delta G^{\neq}$, and lnA for the fluoro-dediazonition of p-X-C_6H_4-N_2BF_4 in HF•pyr. (X_{HF}= 0.86) at 20 °C

p-R-	k / 10^{-6} s^{-1}	E / kcal	$\Delta S^{\neq}$ / cal	$\Delta H^{\neq}$ / kcal	$\Delta G^{\neq}$ / kcal	ln A
H	12.19	30.2	19.9	29.6	23.7	40.6
Me	1.24	28.4	9.3	27.8	25.1	35.1
Et	0.75	31.1	17.6	30.5	25.4	39.3
^{i}Pr	1.52	27.4	6.3	26.8	25.0	33.6
CF_3	0.34	28.8	8.1	28.2	25.9	34.5
Cl	0.01	31.7	11.8	31.1	27.7	36.4
NO_2	0.001	32.6	14.7	32.0	27.7	37.9
OH	0.0002	32.4	10.8	31.8	28.7	35.1
OMe	0.0004	35.4	17.2	34.8	29.8	39.1

Reaction condts: substrate 5 mmol; HF 400 mmol.

Crossley ら[100]は，種々の温度におけるArN_2Cl塩のHCl水溶液中での分解速度および活性化エネルギーと頻度因子を求め，脱ジアゾ化速度は基質濃度の一次に比例し，活性化エネルギーは置換基の影響をそれほど受けず，むしろ頻度因子への影響が大きいと報告している。

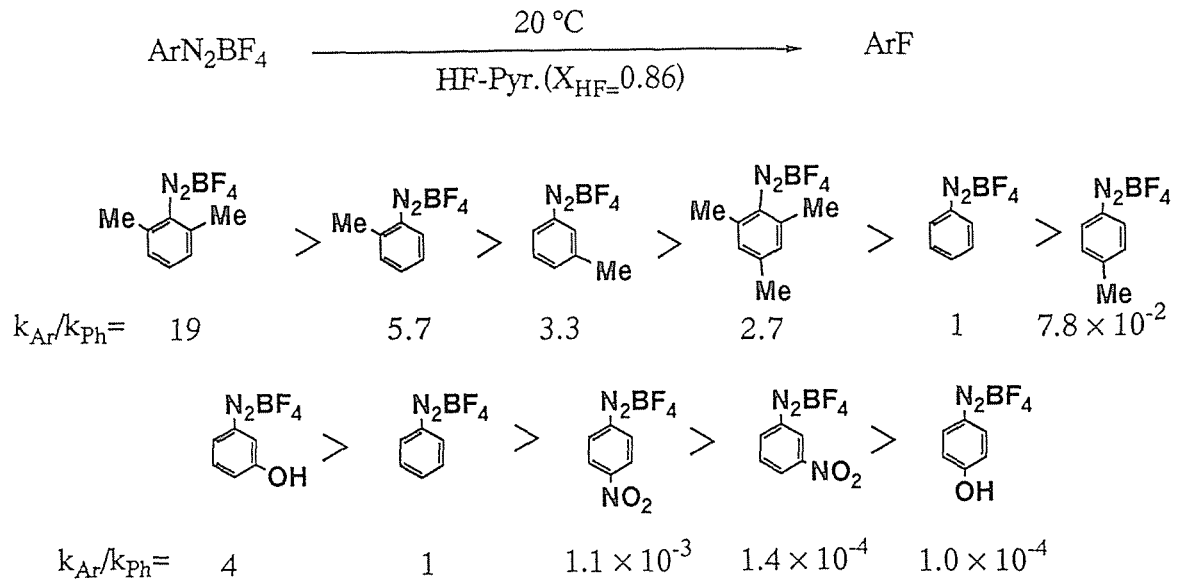
ＨＦ－ピリジン溶液系におけるArN_2BF_4塩の脱ジアゾフッ素化の場合も Crossley らのHCl 水溶液中での反応と同様の結果を示し，ジアゾニウム塩の種々の置換基に対して活性化エンタルピー（$\triangle H^{\neq}$）は m-OMe の 19.2 kcal/molから o-OHの41.0 kcal/molであるのに対し，活性化エントロピー（$\triangle S^{\neq}$）は o-Clの-21.0 cal/mol から 62.1 cal/mol と大きく変化した。特に，$\triangle S^{\neq}$ は脱離基に隣接する o-置換 PhN_2BF_4塩の場合，Ｈ体では約20 cal/mol であるのに対し，o-Me 体は 62 cal/mol，o-Cl 体は -21cal/molと変化の度合いが顕著であり，活性錯体における置換基とジアゾニオ基との相互作用が$\triangle S^{\neq}$ 値に影響したものと考えられる。一方，m-，p-置換 PhN_2BF_4塩ではH-体が最も大きな$\triangle S^{\neq}$ を与え，o-体に比べても変化の度合は比較的小さい。しかし，これらの熱力学的データを説明し得るに十分な反応機構を現在のところ明確に示すことができず，今後の検討に待たれる。

Scheme 4.7-2 にＨＦ－ピリジン溶液中におけるPhN_2BF_4の脱ジアゾフッ素化反応速度定数に対する置換 ArN_2BF_4の速度定数の相対比（k_{Ar}/k_H）を示す。

相対速度は o-イソプロピル，o-エチル基，o-メチルではそれぞれ 49，16，5.8倍，また 2,6-ジメチル体ではＨ体より 19倍速く，o-位のアルキル基は立体的に大きなものほど，また 隣接アルキルの数が多いほど 反応速度が速くなる傾向を示した。これは，アルキル基の立体的反発のためN_2の脱離が促進されたものと思われる。

一方，o-位に CF_3基のような電子求引基やClのようなヘテロ原子が付くと反応速度は遅くなり，o-Fの場合は160 ℃でも分解させることが困難であった。

m-置換基を持つ ArN_2BF_4塩の場合はアルキル基やメトシキル基等の電子供与基を持つ場合にはＨ体より反応速度が速くなり，逆に電子求引基を持つ場合には遅くなった。



Scheme 4.7-2 The relative decomposition rate of substituted ArN_2BF_4 in HF-pyr (X_{HF}=0.86) at 20 °C

４．７．６　ＨＦ－ピリジン溶液中におけるArN_2BF_4塩の脱ジアゾフッ素化速度比のハメット式への適用

一般的に，芳香族化合物（ArX）の化学反応速度は基質置換基（X）の電子的効果による影響を受けハメット則，すなわちArHに対するArXの相対反応速度比k_X/k_Hの常用対数値とハメットの置換基定数σとの間に立体因子の影響等を直接受けるo-置換体を除いて直線関係が成立する。

一方，ハメット則に従う芳香族求電子置換反応および芳香族求核置換反応の置換基効果がフロンテア分子軌道法の最高被占軌道（HOMO）および最低空軌道（LUMO）のエネルギーレベルと強い相関をもつことも知られている[101]。

そこで，本反応に対するm-，p-体の置換ジアゾニウム塩の分解に対してのハメット則の適用を検討した。

ＨＦモル分率 X_{HF}=0.86 のＨＦ－ピリジン溶液を用いて Fig. 4.7-3 に p-置換ArN_2BF_4塩，Fig. 4.7-4 に m-置換ArN_2BF_4塩の脱ジアゾフッ素化速度から求めた反応速度定数比k_X/k_Hとハメットの置換基定数との関係をそれぞれ示した。

p-置換基を持つ ArN_2BF_4塩の脱ジアゾフッ素化速度はＨ体で最も速く，電子求引基および電子供与基のいずれの置換基が付いた場合も遅くなった。また，ハメットの置換基定数σ_pと総体反応速度比との間には Fig. 4.7-3 に示すように全く相関が認められなかった。SwainらもHCl 水溶液中のArN_2BF_4塩の脱ジアゾ化反応においてp-置換体の反応基質についてはハメット式に対してが全く直線性を示さないことを認めている。このように，本反応においてp-体の場合にハメット式が適用できない理由はハメットの置換基定数σ_pの電子的効果，すなわち置換基が電子供与性であるか電子求引性であるかという一元的な単純評価だけに依存しているためである。

一方，m-置換体の場合は，その反応定数ρ_mは -4.715であり，相関係数Rは 0.949と相関性が認められた。反応定数 ρ_mはマイナスの符号を持つことからm-置換体の反応は電子供与性の置換基を持つ基質ほど反応が速くなるが，電子求引性の強いものほど遅くなることを示している。

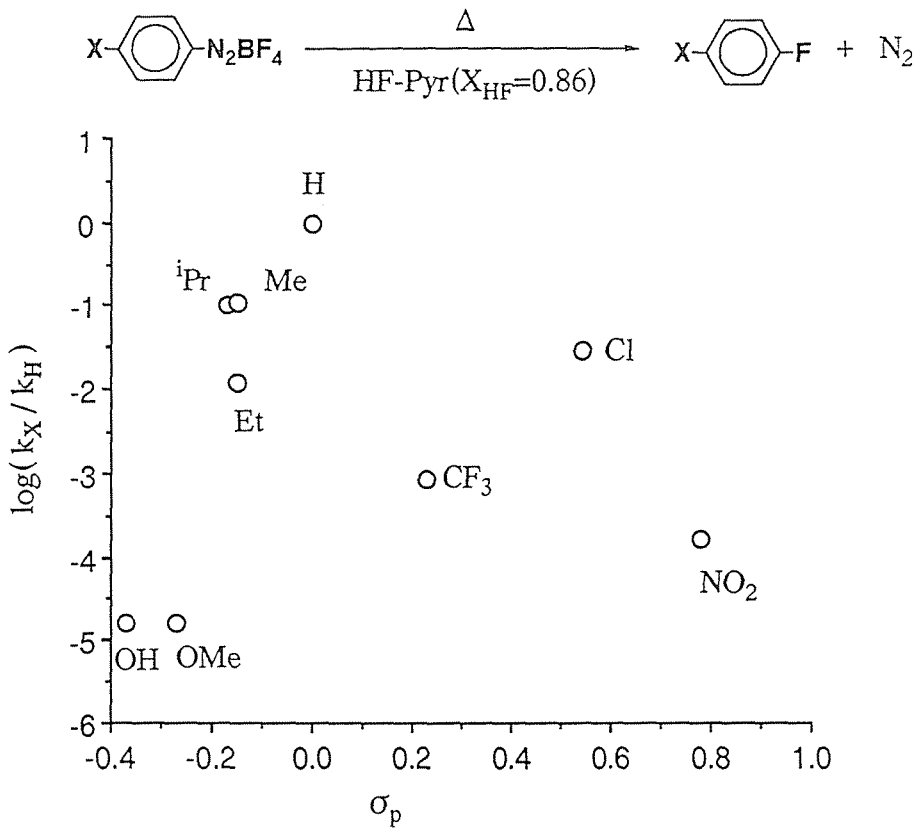


Fig. 4.7-3 Hammett ($\varrho_p\sigma_p$) plot for the dediazoniation of p-substituted ArN_2BF_4 in HF-pyr(X_{HF}=0.86)

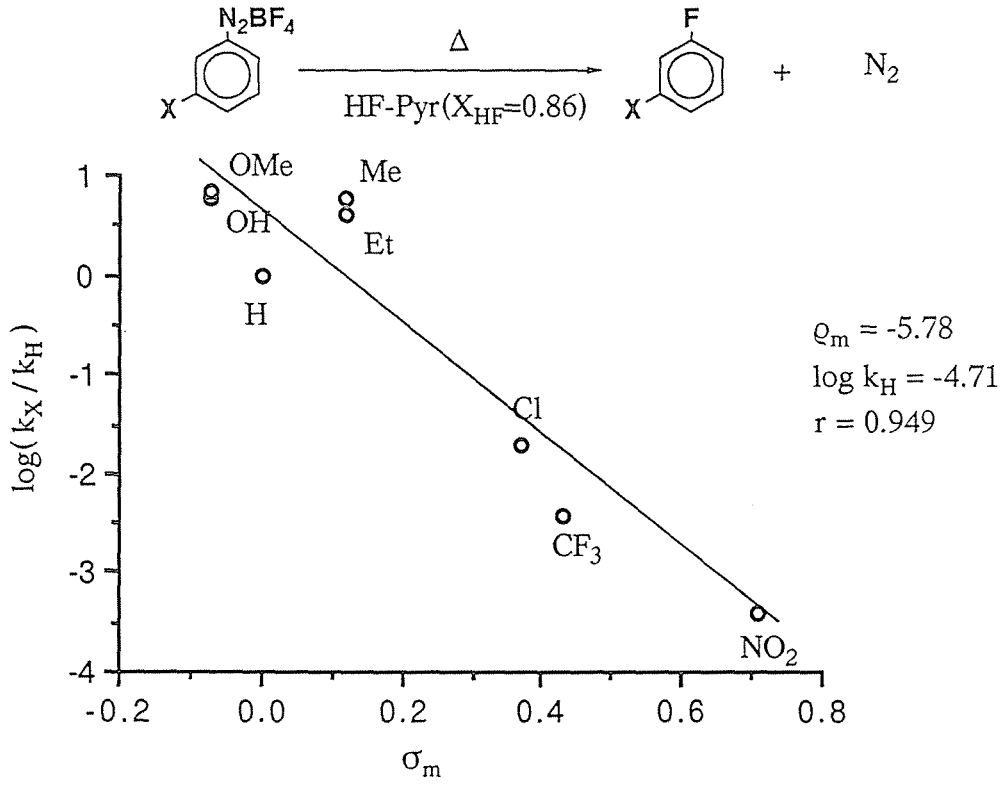
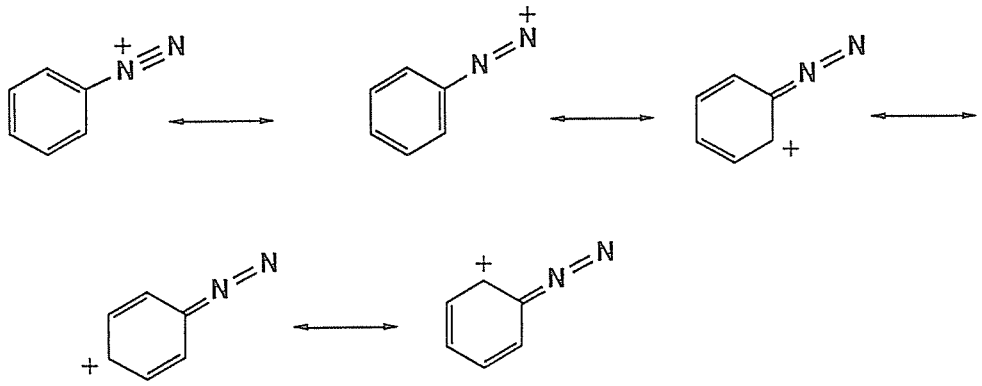


Fig. 4.7-4 Hammett ($\varrho_m\sigma_m$) plot for the dediazoniation of m-substituted ArN_2BF_4 in HF-pyr(X_{HF}=0.86)

芳香族ジアゾニウム塩が脂肪族ジアゾニウム塩より安定な理由は Scheme 4.7-3 のような共鳴のためと考えられているが，o-およびp-位にπ電子を供給する置換基を持つジアゾニウム塩ではより共鳴安定化することが可能であって，芳香核の炭素とジアゾニオ基の窒素との間の二重結合性が強くなるため脱ジアゾ化速度が遅くなると考えられる。従って，単純な置換基の電子的効果によって反応性を検証しようとするハメット則では芳香族ジアゾニウム塩の安定性と脱ジアゾ化速度の評価に限界があり，この反応を詳細に解析するには二元置換基定数を用いる拡張ハメット則について考察することが必要である。



Scheme 4.7-3

4.7.7　HF－ピリジン溶液中におけるArN_2BF_4の熱分解による脱ジアゾフッ素化速度の２元置換基パラメータ式への適用

Swainらはハメットの置換基定数σを「場（Field）の効果による定数（F）」と「共鳴効果による定数（R）」と定義する二元置換基パラメータとして表示することを試みた。定数Fは 4-置換ビシクロ[2,2,2]オクタカルボン酸の解離度から求めた定数で，σ結合を通じての誘起効果と置換基が反応点に空間を通して直接作用する場の効果を含んでいる。一方，定数Rについてはハメットの置換基定数 σ_pを場の効果と共鳴効果の和であると仮定することにより，ハメットの σ_pとFの差を共鳴効果の定数Rとして定義した。Swain らはこの二元置換基パラメータ式を用いて通常のハメット式に従わない反応を 次式（Swain-Lupton 式）により処理し，通常のハメット式に従わない反応の多くに適応できることを示している[97]。

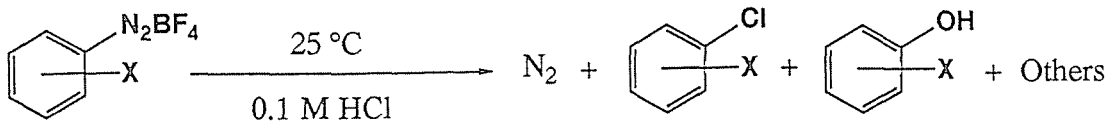
$$\log(k/k_0) = fF + rR + i$$

ここで fとrはそれぞれ 場の効果 と 共鳴効果 による 反応定数｛ハメット式 log（k／k_0）$=\rho\sigma$の反応定数 ρを fとr に分離｝であり，対象となる反応におけるFとRの寄与の程度を表す。また，線形性を吟味するための数学的補正項iを付加している。このiが大きくなる場合には場の効果と共鳴効果以外の何らかの非線形な項をもつことを意味している。しかしながら，Swain-Lupton式はiの項があるために反応速度の基準となるべきH体の理論速度比が１とならないという不自然さを持っている。

Swain らの式はHCl溶液中での m-およびp-置換ジアゾニウム塩の分解反応に適用すると非常によい直線性が得られている。Swainらの実験結果を Scheme 4.7-4に示す。

場の反応定数 f はm-置換（-2.74）およびp-置換（-2.60）ともに同符号で寄与の値も同程度である。Fが負のアルキル基（CH_3； -0.052, ^iPr； -0.104）の場合は fF の積は小さな正値となるが，置換基の多くは 大きな正のF値（OCH_3；0.487, Cl；0.69, NO_2；1.109）を持っており，fF の積が 大きな負値となる。一方，共

鳴定数ｒは，ｍ-置換体（-3.18）では負値となるが，p-置換体（5.08）では大きな正値を示し，互いに異符号になる。Table 4.7-6 に示すようにNO_2とCF_3以外の殆どの置換基のＲ値は負であり，ｒが正になるｍ-置換体と負になるp-体ではｒＲの積も逆符号になる。従って，置換基がｍ-位にある基質では反応を促進するがp-位の場合は反応が抑制される結果になる。



$$\log(k_X/k_H)_m = f_mF + r_mR + i_m = (-2.74 \pm 0.20)F + (-3.18 \pm 0.36)R + (0.27 \pm 0.12)$$

$$\log(k_X/k_H)_p = f_pF + r_pR + i_p = (-2.60 \pm 0.16)F + (5.08 \pm 0.37)R + (-0.25 \pm 0.10)$$

Scheme 4.7-4

ＨＦ－ピリジン 溶液中における ArN_2BF_4 塩の分解速度の置換基効果を考察するため，置換基効果を共鳴効果と場の効果の二つの因子に分離して評価する拡張ハメットのSwain-Lupton 式と Taft の ＤＳＰ 式に対して 適用した。Table 4.7-6 にハメットの置換基定数，最も新しい Swainの置換基定数ＦとＲ，およびTaftのσ_F，σ_Rを示す[102]。

ｍ-置換のジアゾニウム塩では Swainらの拡張ハメット則に良く適合し，場の反応定数（ｆ=-5.100）と共鳴の反応定数（ｒ=-3.279）は同符号となり，補正係数（ｉ=0.098）も小さく，非常に高い相関（相関係数；R=0.9970）が認められた。ｆとｒの符号が両方ともマイナスであることから，ハメットの反応定数ρは場の効果と共鳴効果の和であるので，ｍ-体の場合には通常のハメット式に低相関性ながらも適合したことも納得できる。

また，p-置換体を基質として用いる場合，場の反応定数はｆ=-5.035 とｍ-体とほぼ同じ数値であった。しかし，共鳴の反応定数ｒ=3.767はｆ値，およびｍ-置換体に

おけるｒ値とは逆符号であった。相関係数（R=0.9970）は非常に高い値を示したが，第３項目の補正項（ｉ=0.245）が大きな値になった。従って，基準となるＨ置換体の理論速度は log（k_H／k_H）がゼロにならないという矛盾が生じた。この第３項が大きくなる理由は，場の効果と共鳴効果以外の効果，または非線形の項が関与している可能性が考えられる。しかし，これまで通常のハメット式に全く従わないp-体の脱ジアゾ化反応に対する置換基効果が，二元置換基パラメータ（ＤＳＰ）式の導入することにより反応機構解明のための手がかりとして得られた。

Swainらは脱ジアゾ化反応の律速段階が N_2を脱離してフェニルカチオンを生成する段階にあるＳ$_N$１機構を提唱している。そして m-位とp-位でｒの符号が逆転する結果を次のように説明している。すなわち，Ｒが負のπ電子供与基の場合，m-位にある供与基は遷移状態におけるＣ$_2$およびＣ$_6$原子のπ電子密度を高くする効果をもつことにより遷移状態エネルギーを低下し，アリールカチオンの生成を容易にする。一方，p-位の場合はπ電子をジアゾニウムイオンのＣ$_1$原子に供与するためＣ$_1$－Ｎ結合の二重結合性が増加し，原系のジアゾニウムイオンが安定化する。また，m-およびp-体のｆはいずれも負であるので，Ｆが負の電子供与基は m-,p-体ともN_2の脱離を促進し，アリールカチオンを安定化する。このような Swainらの説明はアリールカチオン生成段階を律速とする Ｓ$_N$１機構によって旨く ArN_2Xの脱ジアゾ化反応を記述しているものの遷移状態に関する置換基効果の具体的な説明はなく，m-置換体の置換基効果についての説明も必ずしも十分なものにはなっていない。

一方，Taft らはSwain らの拡張ハメット式に対し，芳香族の 関与する反応における置換基効果に関してＤＳＰ(Dual Substituent Parameter)式（次式）を提案している。置換基定数σ_I は誘起効果の定数であるが，後にもっと広義な意味（場の効果を含む）のσ_Fに修正された。σ_Rは置換基がπ電子を通じて反応点に作用する共鳴効果の定数である。

$$\log(k/k_0) = \rho_F\sigma_F + \rho_R\sigma_R$$

Table 4.7-6 Hammet , modefied Swain-Lupton and Taft substituent constants[a]

Substituent	Hamet		Swain-Lupton		Taft	
	σ_m	σ_p	F	R	σ_F	σ_R
Me	-0.07	-0.17	0.01	-0.18	-0.01	-0.13
Et	-0.07	-0.15	0	-0.15	0.06	-0.13
^{i}Pr	-0.04	-0.15	0.04	-0.19		
OMe	0.12	-0.27	0.29	-0.56	0.30	-0.43
OH	0.12	-0.37	0.33	-0.70	0.32	-0.43
H	0	0	0.03	0	0	0
CF_3	0.43	0.54	0.38	0.16	0.45	0.09
F	0.37	0.23	0.42	-0.19	0.43	-0.16
Cl	0.34	0.06	0.45	-0.39	0.57	-0.33
Br	0.39	0.23	0.45	-0.22	0.49	-0.16
I	0.35	0.18	0.42	-0.24	0.47	-0.12
NO_2	0.71	0.78	0.65	0.13	0.64	0.16
$N\equiv N^+$	1.76	1.91	1.58	0.31		

a) Ref. 102.

σ_F は誘起効果を表しており，σ 結合を通じて電子供与する基は 負の値をとるが，電子求引する基では正となる。σ_R も同様にπ結合を通じて共鳴により電子を供与する基は負の値となり，π電子を求引する置換基は正値を与える。

Taft のＤＳＰ式における σ_Fおよびσ_Rは，Swain らのＦおよびＲと殆ど同じ意味を持っていると考えられるが，Table 4.7-6 に示すように個々の置換基定数は若干異なっている。また，Swain らの式のような曖昧な補正項を含まず誘起効果と共鳴効果の二項の和になっている。

Table 4.7-6 のTaftの置換基定数はこれまで幾度も修正が加えられてきているが，ここに示すデータは最新のものである。

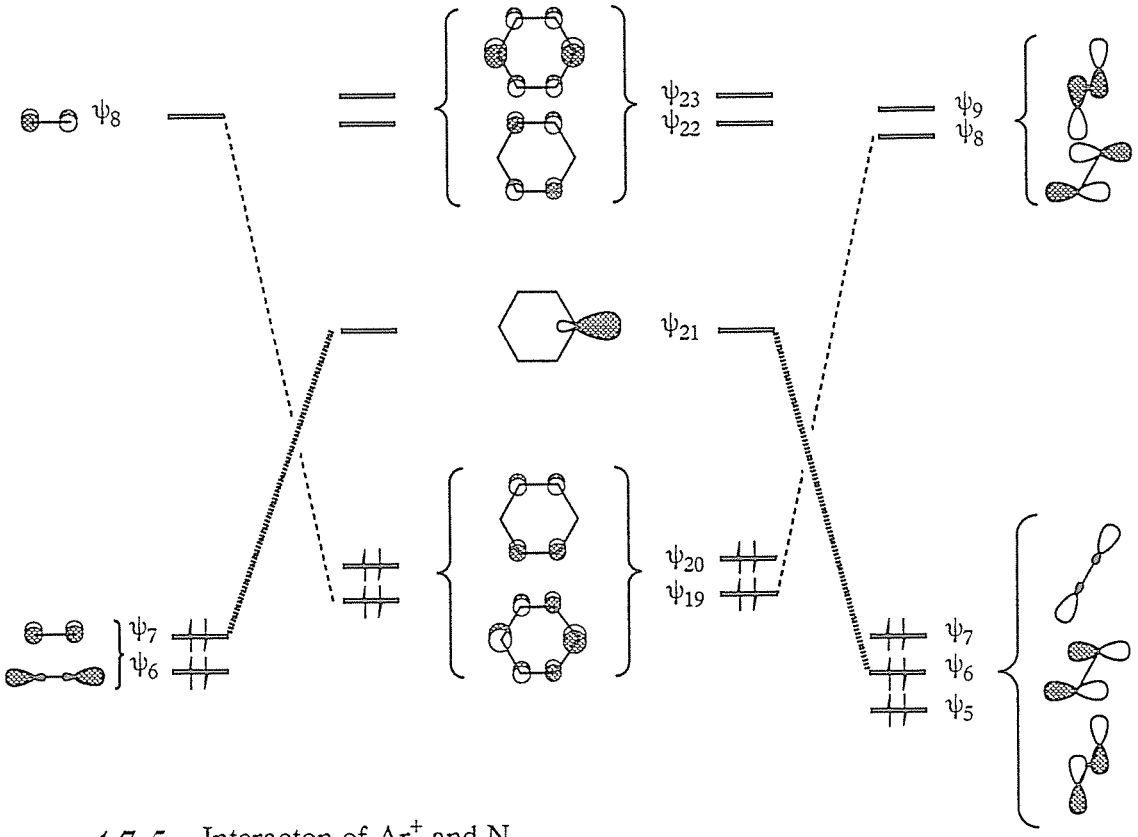
Zollinger[163]は ^{15}N原子で置換したアニリン類からの ArN_2BF_4 塩についての反応をCF_3CH_2OH溶媒中での脱ジアゾ化率が 70% 進行するまで行ったところ，生成した ArXの収率，および未反応のジアゾニウム塩の還元により得られた ^{14}N置換アニリン類の生成速度比が TaftのＤＳＰ式に適合し，N_2 内部転位反応と脱ジアゾ化物生成反応におけるρ_Fおよびρ_R値がほぼ一致することを認めている。このことからZollingerらは両反応がいずれも同一の遷移状態を経由しており，その遷移状態として Scheme 4.7-5 のようなアリールカチオンに２個のＮ原子が芳香核平面に直交して配位する分子イオンペアを提案している。ここで，ＣＮ結合距離は一方が他方よりも若干長く，この距離が逆になった場合が転位反応である。また，ArN_2BF_4 塩の分解のさいこのように遷移状態から直接脱ジアゾ化生成物が生成する場合と，アリールカチオンを生成する場合との両方の脱ジアゾ化機構を考えている。

p-置換体をもつ ArN_2Xの場合にはρ_Fが負，ρ_Rが正の数値を持つが，これについて Zollingerらは遷移状態としての分子イオンペアの安定性をフロンテア分子軌道法（Scheme 4.7-6）を用いて説明している。

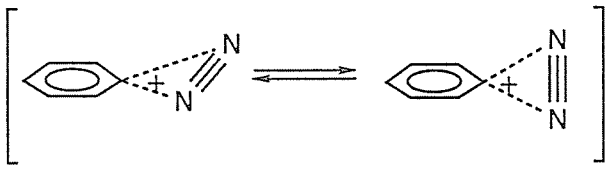
すなわち，p-位にσ電子求引基持つ場合にはアリールカチオンのLUMOと窒素分子のHOMO，即ち Scheme 4.7-6 のψ_{21}-ψ_6の相互作用が強くなることから，アリールカチオンと窒素の反応では分子イオンペアの安定性は増加し，ρ_F が正となる。また，p-位にπ電子供与置換基を持つ場合はアリールカチオンの HOMO と窒素分子のLUMO，即ちψ_{19}-ψ_8の相互作用が強くなるために，同様にしてρ_R が負になると説明している。

但し，ここで説明している反応の対象は分子イオンペアと窒素との反応やNN転位反応に関してなので，脱ジアゾ化反応の場合にはこれらの反応と逆符号になる。

次に，ＨＦ－ピリジン溶液中での脱ジアゾ化反応がTaftのＤＳＰ式に対して適合するかどうかの試みを行った。　結果を Fig. 4.7-5 および Fig. 4.7-6 に示す。



Scheme 4.7-5 Interacton of Ar^+ and N_2



Scheme 4.7-6

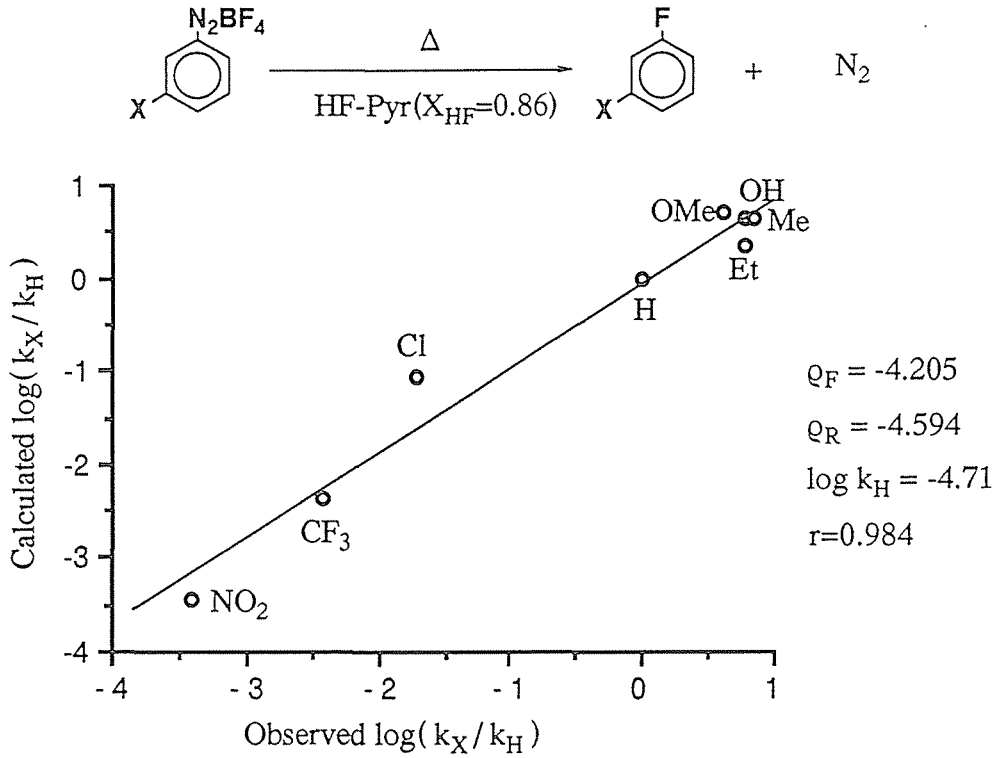


Fig. 4.7-5 Taft ($\rho_F\sigma_F+\rho_R\sigma_R$) plot for the dediazoniation of m-substituted ArN_2BF_4 in HF-pyr(X_{HF}=0.86)

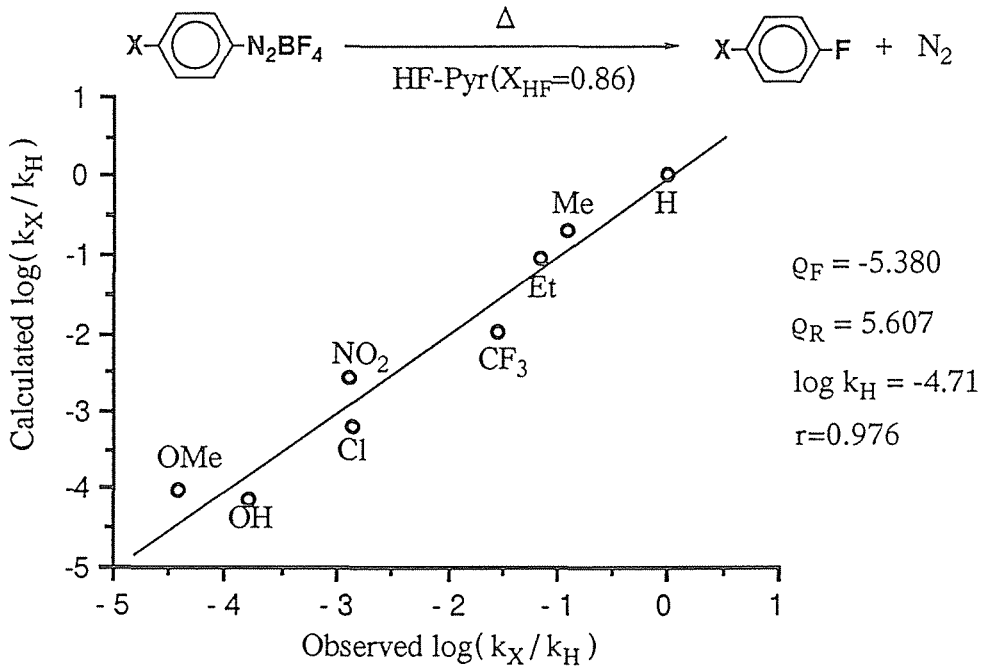


Fig. 4.7-6 Taft ($\rho_F\sigma_F+\rho_R\sigma_R$) plot for the dediazoniation of p-substituted ArN_2BF_4 in HF-pyr(X_{HF}=0.86)

m-置換体の ArN_2BF_4塩を基質とした場合には，ハメット式 および Swain-Lupton の拡張ハメット式のいずれにも適合したことから予測されるように， Taft による ＤＳＰ則の反応定数ρ_F（-4.205）およびρ_R（-4.594）は同一符号（負）を示し，相関係数は R=0.984 と高い値を示した。

一方，p-置換体を基質とした場合，誘起効果による反応定数 ρ_F（-5.380）および共鳴効果による反応定数ρ_R（5.607）は異符号を示し，Swain-Luptonの拡張ハメット式を適用した場合の結果と同様にρ_Fとρ_Rは脱ジアゾ化速度に対して逆の作用を及ぼしていることを示しており，また，m-置換体と p-置換体のρ_Rの符号も互いに逆転する。この場合，相関係数はR=0.976 と比較的低いが，Swain式の第３項のような補正項がないため若干相関性が劣ったものと考えられる。

このように，ＨＦ－ピリジン溶液中において ArN_2BF_4塩の分解に対する置換基効果は，Zollinger らの結果とほぼ類似している。したがって，ＨＦ－ピリジン溶液中における脱ジアゾフッ素化反応の置換基効果に対して，フロンテア分子軌道法を用いてジアゾニウムイオンの安定性と脱ジアゾ分解に関して Zollingerらと同様の説明が可能である。

ρ_F は対象となる反応の基質の置換基の σ 結合を通じての寄与の大きさを表していることから m-置換体および p-置換体に共通した解釈を行うことができる。フェニルカチオンの LUMO である ψ_{21}と窒素の HOMO であるψ_6の相互作用の強さが分子イオンペアの安定性を表すことから，これらの相互作用が強いほど脱ジアゾ化が起こり難い。フェニルカチオンのLUMOψ_{21}は電子供与基が付いた場合にはエネルギー準位が上がってψ_6 との相互作用が弱くなり，分子イオンペアは不安定化するが，ArN_2BF_4 がアリールカチオンと窒素に分解する脱ジアゾ化反応は速くなる。逆に電子求引基が付いた場合には分子イオンペアが安定化して脱ジアゾ化反応が遅くなる。従って，σ_F の個々の置換基の符号を考慮すれば，脱ジアゾ化反応においてはρ_Fは負になる。

これに対して ρ_Rはπ電子の相互作用とに相関を持つ。フェニルカチオンのHOMOであるψ_{19}と窒素の LUMOであるψ_8との相互作用は，p-置換基のある場合には電子供与性が強い置換基すなわちσ_Rが負であるものほど HOMOの準位が上がり，その結果脱ジアゾ化反応は遅くなる。TaftのＤＳＰ式を満足するためにはρ_Rとσ_Rの積が

負になる必要があることからρ_Rは正でなければならない。

一方，m-置換体の置換基効果によって ρ_Rが負となるためには，アリールカチオンに及ぼすπ電子の寄与がp-体とは逆の作用をしなければならず，Scheme 4.7-5の置換基をもたないフェニルカチオンと窒素分子のフロンティア軌道からだけでは説明することはできない。さらに進んだ議論をするには，置換基をもつArN_2^+ およびその脱ジアゾ化過程における遷移状態についての分子軌道計算によるフロンティア軌道論から考察する必要があると考えられる。

４．７．８　紫外線照射下での ArN_2X 塩の脱ジアゾフッ素化速度と置換基効果

種々の置換基を持つ ArN_2BF_4 塩をＨＦ－ピリジン溶液中で 500 Ｗ高圧水銀ランプによる紫外線照射を 12～15 °Cで行い，脱ジアゾ化反応によるN_2の発生速度を求めた。得られた結果を Table 4.7-7 に示した。

発生窒素ガス量（＝フルオロ体生成速度）の経時変化は反応初期から原料基質のほぼ半減期までは反応基質濃度に一次に比例し，基質の半減期以降は徐々に直線から外れる傾向を示した。　Table 4.7-7 のデータは反応初期速度を疑一次と仮定して計算した反応速度定数である。なお，熱的に不安定な ArN_2BF_4塩は熱脱ジアゾフッ素化反応速度を考慮し，純粋な光分解速度になるように補正した。

種々の置換基をもつArN_2BF_4のPhN_2BF_4に対する光脱ジアゾフッ素化速度比に関してハメット式およびTaftのＤＳＰ式を適用した。　m-置換体およびp-置換体のハメット式適用の結果を Fig. 4.7-7 およびFig. 4.7-8 に示す。

また，m-置換体およびp-置換体の TaftのＤＳＰ式への適用結果を Fig. 4.7-9および Fig. 4.7-10 に示す。

Table 4.7-7 The rate of fluoro-dediazoniation of o-X-ArN_2BF_4 under irradiation [a)]

X	rate / $10^{-5}S^{-1}$		
	o-	m-	p-
H	1.93	1.93	1.93
Me	11.19	3.92	0.71
Et	—	—	1.90
^{i}Pr	16.3	—	1.34
CF_3	1.02	1.53	0.52
Cl	1.65	2.23	0.57
NO_2	—	0.71	0.20
OH	6.98	4.47	1.55
OMe	11.04	11.45	1.44

a) 20 °C, 500 W high pressure Hg lamp, HF-pyr.(X_{HF}=0.86)

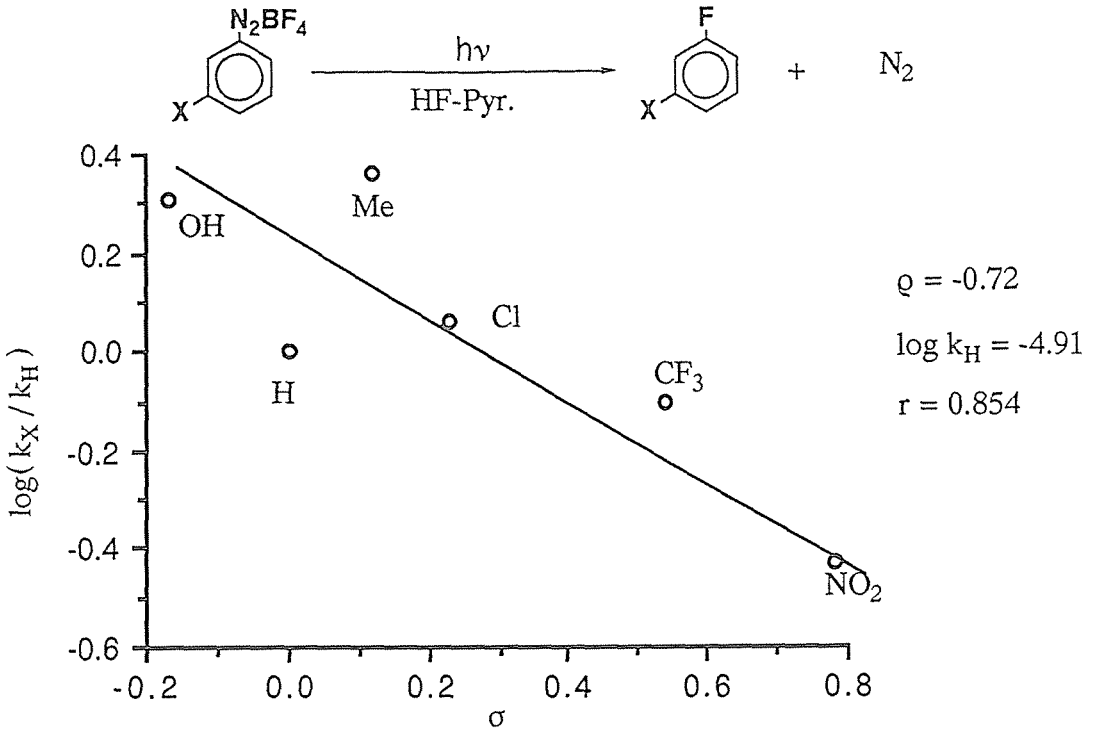


Fig. 4.7-7 Hammett ($\rho\sigma_m$) plot for the photo-induced dediazoniation of m-substituted ArN_2BF_4 in HF-pyr(X_{HF}=0.90)

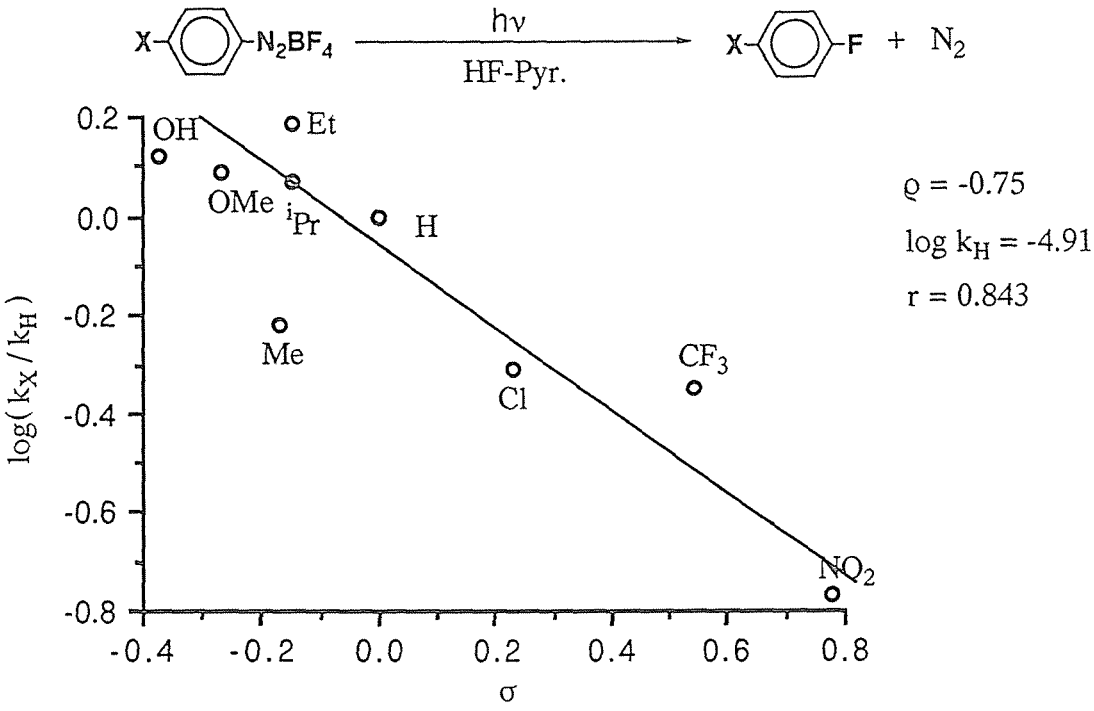


Fig. 4.7-8 Hammett ($\rho\sigma_p$) plot for the photo-induced dediazoniation of p-substituted ArN_2BF_4 in HF-pyr.(X_{HF}=0.90)

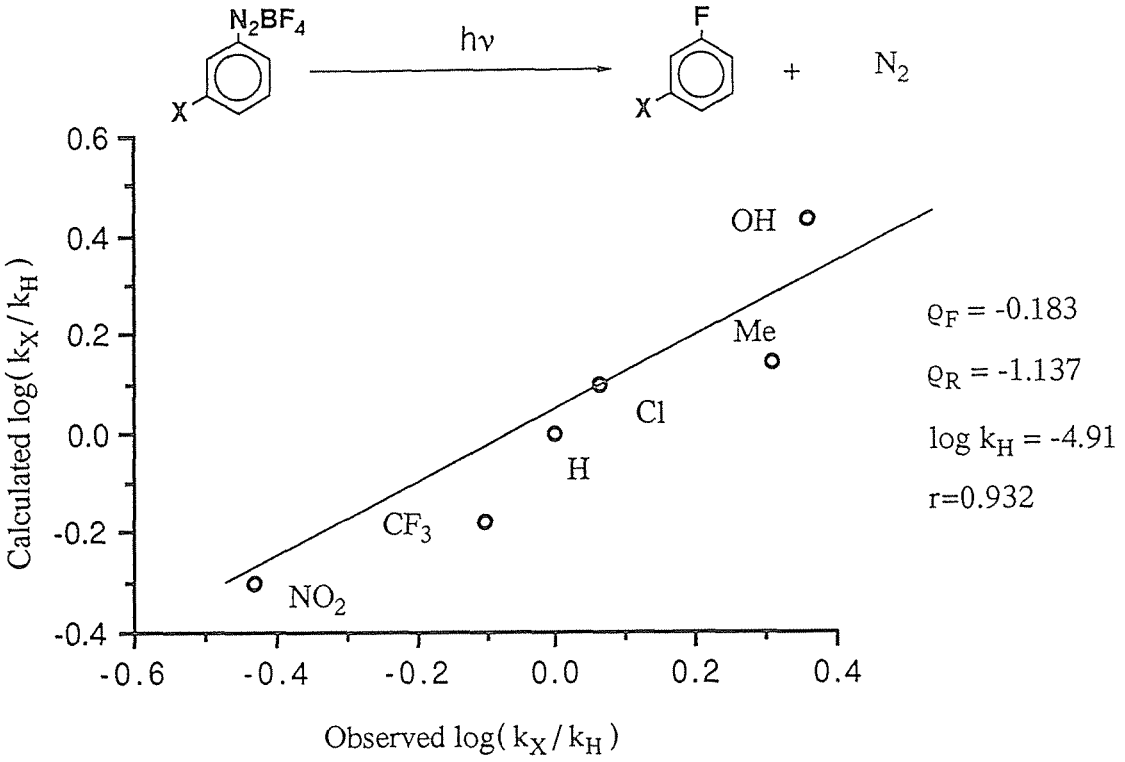


Fig. 4.7-9 Taft ($\varrho_F\sigma_F+\varrho_R\sigma_R$) plot of m-substitutent effect on the rate of dediazoniation of ArN_2BF_4 in HF-pyr(X_{HF}=0.86)

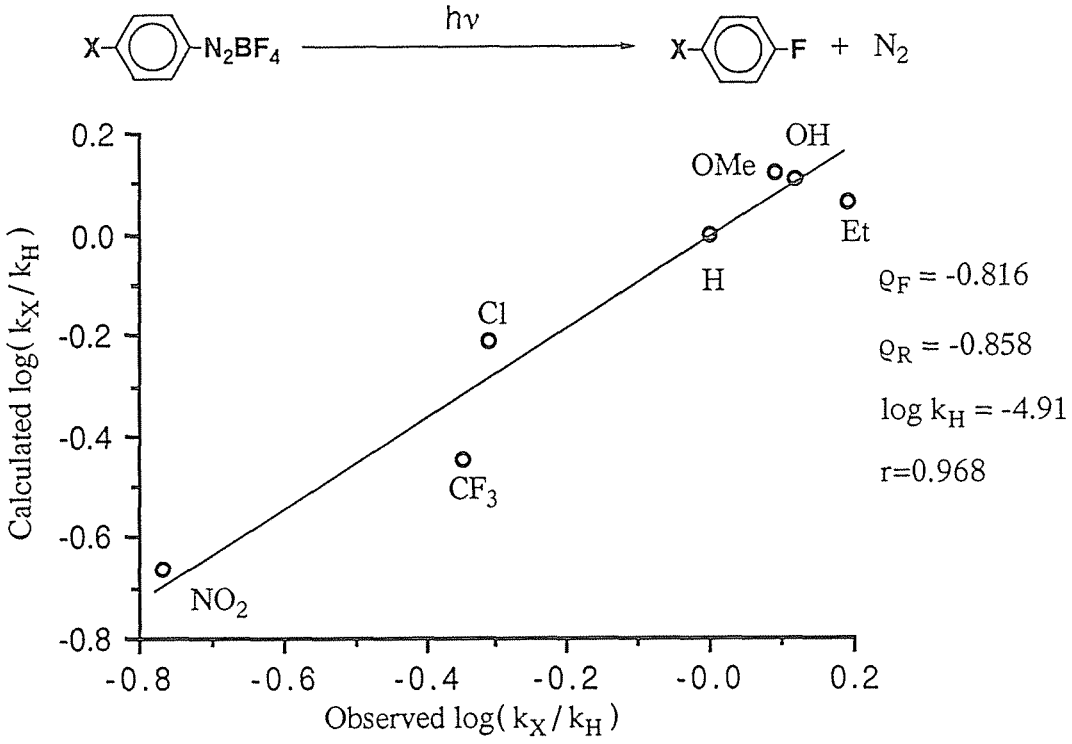


Fig. 4.7-10 Taft ($\varrho_F\sigma_F+\varrho_R\sigma_R$) plot of p-substitutent effect on the rate of dediazoniation of ArN_2BF_4 in HF-pyr(X_{HF}=0.86)

光反応の速度は照射する光の波長や光量などを考慮しなければならないことから実験的に正確に求めることが容易でないが，これらのことを踏まえて脱ジアゾ化における紫外線照射の効果について定性的な考察を行う。

ＨＦ－ピリジン溶液中での ArN_2BF_4 の紫外線照射下における脱ジアゾフッ素化速度はどの基質に関しても室温下での熱分解速度よりも速く，４．４ 節の一段法の結果と同様に紫外線照射の効果が顕著に認められた。また，置換基の位置と種類による速度間の差はせいぜい数十倍程度であり，熱分解の場合にみられたほどに置換基の影響を大きく受けず，どの基質でも紫外線照射による脱ジアゾフッ素化反応が容易に進行した。

反応速度定数（ｋ）から得られる種々の置換基の効果は一般的な傾向として電子供与基はＨ体より速度定数が大きく，逆に電子求引基では小さい。

o-置換体は一般的に立体的な影響が強くハメット式に従わないことが知られているが，興味深いことにMe，iso-Pr，OH，OMe 基の反応性が非常に高く，Ｈ体よりもそれぞれ約 5.6，8，3.5，5.5倍速い。

p-およびm-置換体にハメット式を適応してみるといずれも直線性が悪く，ハメットの反応定数は ρ_p=-0.72および ρ_m=0.75であった。

一方，TaftのＤＳＰ式で紫外線分解の結果を計算すると比較的よい相関が得られ，ρ_Fおよび ρ_Rはm-体，p-体のいずれも負であった。光反応の場合Ｃ－Ｎのσ結合軌道が高いエネルギーレベルの反結合軌道に励起されるため脱ジアゾ化反応が容易に進行するものとも考えられるが，熱分解における p-体の ρ_Rとは符号が異なることなど，大変興味深い点ではあるが，現在のところ Scheme 4.7-6 を用いてもうまく説明することはできない。

以上，ＨＦ-Pyr溶液中における芳香族ジアゾニウム塩類の脱ジアゾ化分解に関して置換基効果についての若干考察を行った。

４．８　アミノ複素環芳香族のＨＦおよびＨＦ－ピリジン溶液を用いる一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応

４．８．１　はじめに

一般に，アミノピリジンから誘導したジアゾニウム塩は非常に不安定で収率好く単離することは困難とされている。例えばHBF_4水溶液を用いてジアゾ化すると，室温下でN_2の発生を伴って分解し，2-アミノピリジンからは32％収率，3-アミノピリジンからは50％収率で対応するフルオロピリジン類が生成するが，4-アミノピリジンは4-フルオロピリジンを与えないと報告されている[2]。

また，フルオロ複素環芳香族を得る方法としてハロゲン交換法や電解フッ素化法等による方法もあるがいずれも収率は良くない。

本節では，ＨＦ－有機塩基溶液を用いるアミノ複素環芳香族類のジアゾ化とその in situ 熱分解（脱ジアゾフッ素化反応）を行うことによるフルオロ複素環芳香族の合成について検討する。

４．８．２　アミノピリジン類からフルオロピリジン類の合成

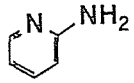
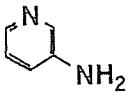
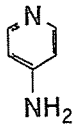
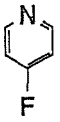
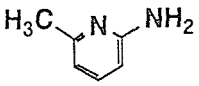
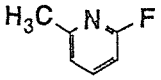
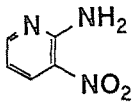
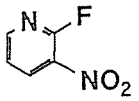
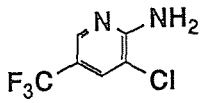
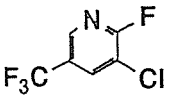
アミノピリジン類はそれ自身塩基であって，基質以外に塩基の共存しないＨＦ中でジアゾ化が十分進行することが期待される。そこで，ＨＦあるいはＨＦ－ピリジン溶液（X_{HF}=0.86）を用いて アミノピリジン類の一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応を行った結果を Table 4.8-1 に示す。

2-アミノピリジン（5 mmol）は，ＨＦ（150 mmol）中あるいはＨＦ－ピリジン溶液（X_{HF}=0.86）中いずれの場合も-78 °Cで$NaNO_2$（5.5 mmol）を加えたのち，反応溶液の温度を室温に上昇することにより反応して N_2の発生が認められ，ジアゾ化と脱ジアゾフッ素化が 効率良く進行した。反応後エーテル（70 ml）でクエンチングを行い，発熱に十分に注意しながら少量ずつ$NaHCO_3$（固体）を加えて中和したところ，それぞれの反応溶液から91％および94％の高収率で対応する2-フルオロピリジンが得られた。

同様の方法で，3-アミノピリジンからも 93～96％収率で目的の 3-フルオロピリジンが得られた。

4-アミノピリジンを基質とした場合は，反応後の中和および単離の段階でエーテル溶液が橙色に変化し，4-フルオロピリジンは 収率約 50％ で得られた。しかし，中和反応を カルシウムヒドリド（CaH_2）を用いて 完全無水系で行うことにより，ＨＦ中での反応で90％，ＨＦ－ピリジン溶液中での反応で95％収率で4-フルオロピリジンが得られた。4-フルオロピリジンは湿気に敏感であって冷蔵庫中でも徐々に橙色のアメ状物質に変質したが，密栓した無水の状態では冷蔵庫で約１年以上貯蔵することが可能である。

Table 4.8-1 Diazotization[a] and fluoro-dediazoniation of aminopyridines in HF or HF -pyridine (X_{HF}=0.86)[d]

Substrate	Acid	Dediazoniation[b] temp. / °C	Product	Yield/%	Schiemann react yield / %[c]
	HF	25		91	10
	HF-Pyr	25		94	
	HF	40		93	42
	HF-Pyr	40		96	
	HF	60		90	—
	HF-Pyr	60		95	
	HF-Pyr	0		95	—
	HF-Pyr	20		97	—
	HF-Pyr	20		99	—

a) Substrate 5 mmol, HF 450 mmol, $NaNO_2$ 0 °C for 20min. b) 60 min.

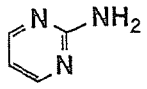
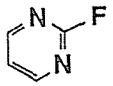
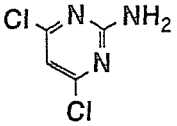
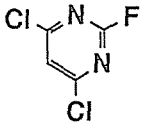
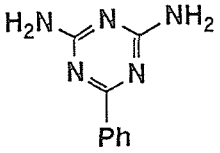
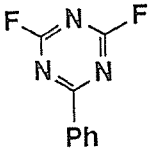
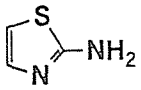
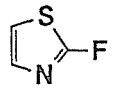
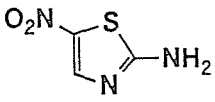
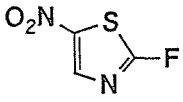
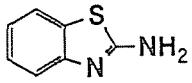
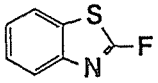
c) Ref. 2. d) 40wt% Pyr-HF solution.

Table 4.8-2 に種々のアミノピリジン類や５員環複素環骨格を持つアミノチアゾール類のＨＦ－ピリジン溶液を用いる一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応を行った結果を示す。

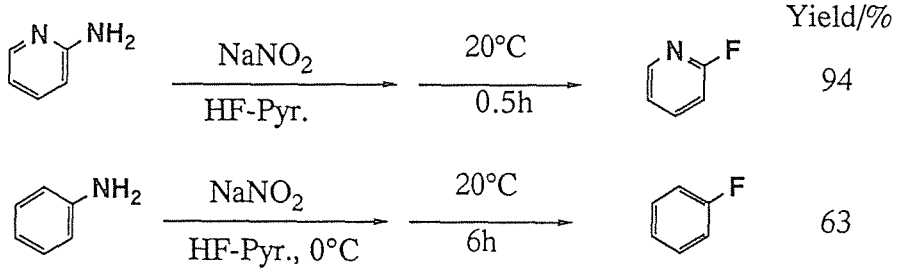
6-メチル-2-アミノピリジンからは脱ジアゾ化段階の温度を 0 °Cにすることで対応するフッ素化生成物が95％の高収率で得られ，分子内に２個のアミノ基を持つ2,4-ジアミノ-6-フェニルトリアジンの場合には20 °Cで分解することにより45％収率で目的のフッ素化生成物が得られた。また，2-アミノチアゾール類はベンゾ体の基質の場合には脱ジアゾ化反応が 50 °Cで比較的効率良く進行して対応する ArFを好収率で与えたが，2-アミノチアゾールの場合は 90 °Cを要し，目的生成物の他にタール状物質も認められた。

４．３節で述べたように，o-ニトロアニリンや2-クロル-4-トリフルオロメチルアニリンの場合は，ＨＦ－ピリジン溶液を用いる一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応において 130 °C以上の高温を要し，しかも ArF 収率は非常に低い。しかし，同様にニトロ基やクロル基等の置換基を基質のアミノ基に対して 2位に持つアミノピリジン環の場合には20 °Cで容易に，脱ジアゾフッ素化が進行し，2-アミノ-3-ニトロピリジンからは 97％ 収率で，また，2-アミノ-3-クロル-5-トリフルオロメチルピリジンからは 99％収率で対応するフッ素化合物が得られた。Scheme 4.8-1 にＨＦ－ピリジン溶液を用いるアニリンと 2-アミノピリジンの20 °Cでのそれぞれの一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応を行った結果を示す。

Table 4.8-2 Diazoniation[a] and fluoro-dediazoniation of heterocyclic aminoarenes in HF or HF-pyridine (X_{HF}=0.86)

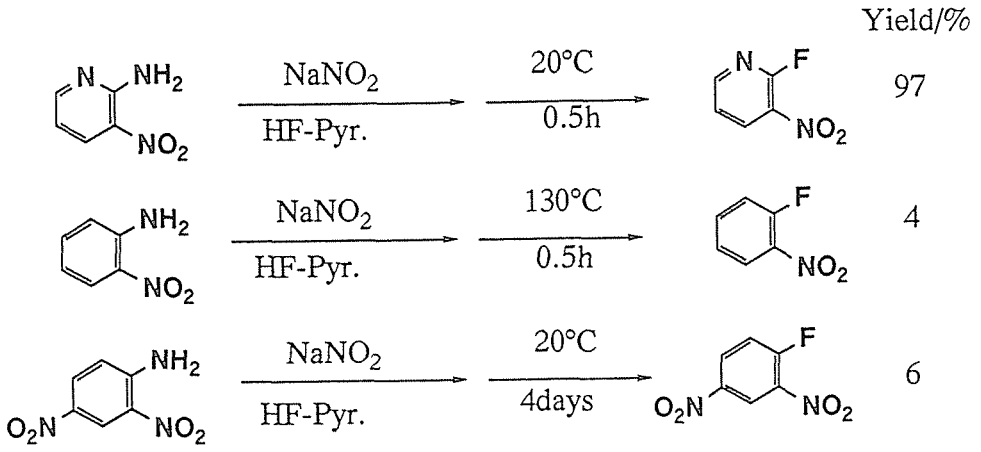
Substrate	Acid	Dediazoniation[b] temp / °C	Product	Yield/%
	HF	25		50
	HF-Pyr.	25		55
	HF	40		65
	HF-Pyr.	40		80
	HF-Pyr.	20		45
	HF-Pyr.	90		10
	HF-Pyr.	50		13
	HF-Pyr.	50		75

a) Substrate 5 mmol, HF 450 mmol, $NaNO_2$ 0 °C for 20 min. b) 60 min.



Scheme 4.8-1

また，Scheme 4.8-2 に示すように， 2-アミノピリジン を反応基質とする場合は30 分の反応で 94％収率で対応するArFを与える。しかし，アニリンの場合は 6 時間の反応でも 63％ しか PhFを与えない。また，2-アミノ-3-ニトロピリジンは 20 °C，6 時間で 97％収率で対応する ArFを与えるが，o-ニトロアニリンは対応するArFを４日間の反応で痕跡量（1％以下）しか与えず，2,4-ジニトロアニリン も同一温度，４日間の反応で6％の対応するArFを与えるのみであった。



Scheme 4.8-2

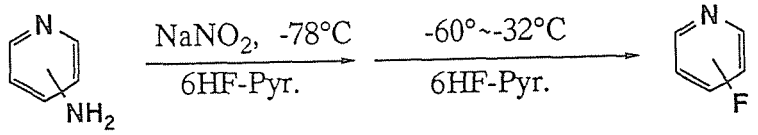
芳香族ジアゾニウム塩の脱ジアゾ化反応は４．７節で述べたように アリールカチオンを経由する S_N1 機構で進行すると提唱されているが，ベンゼン環に比較してπ電子が不足するピリジン環の場合は対応するアリールカチオンの生成がより困難である。

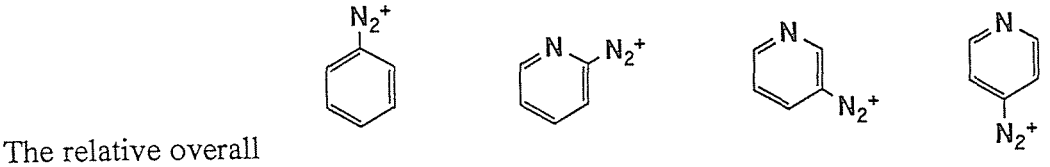
アミノピリジンやジニトロアニリンの分解速度は S_N1 機構に従うときはo-ニトロアニリンのそれよりも遅くなると考えられるが，Scheme 4.8-2から明らかなように，実際には速くなるという興味ある結果が得られた。このことから，アミノピリジン類の反応が S_N1 機構以外の機構で進行しているものと思われる。

４．８．３　アミノピリジン類の脱ジアゾ化速度と S_NAr 型反応機構

前述のように，本反応におけるアミノピリジンの一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化速度は アニリンのそれよりも非常に速く，ジアゾ化反応を -78 °Cで行った後，反応系を -60～35 °C にわずかに上昇させても容易に窒素が発生することから，反応初期に生成したジアゾニウムイオンのin situ 脱ジアゾ化分解が非常に容易に起こることが確認された。

Scheme 4.8-3 に アニリンの一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化速度に対するアミノピリジン類のそれの相対反応速度比を示す。

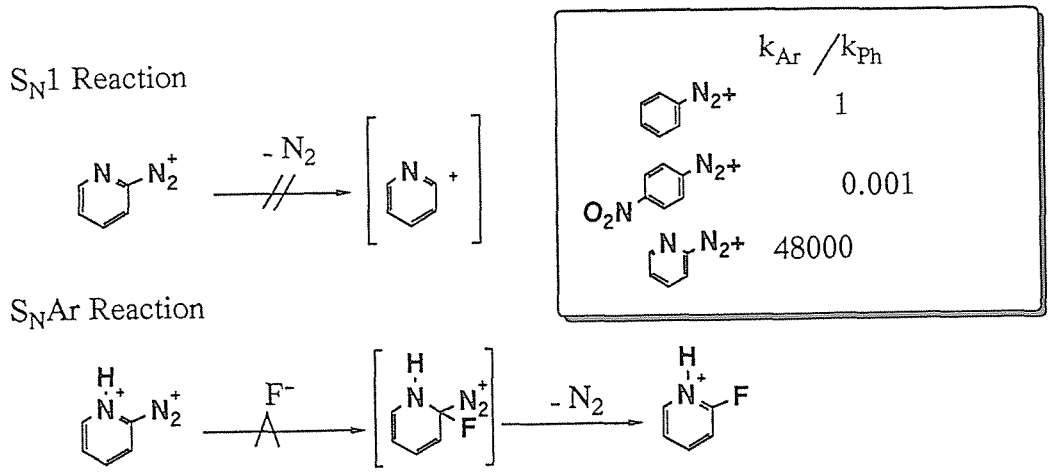




Scheme 4.8-3

驚くことに，2-アミノピリジンの ArF 生成速度はアニリンの4.8万倍も大きく，4-アミノピリジンは 110倍，3-アミノピリジンも11倍の相対速度比を示した。すなわち，通常の求電子置換反応や求核置換反応ではピリジンとニトロベンゼンは同じ様な性質を示すことが知られているが， Scheme 4.8-3 に示すように一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応ではこれらと同様の骨格をもつアミン類において全く逆の結果を示した。このことから Scheme 4.8-4 に示すように，本反応においてはアニリン類とアミノピリジン類とで異なった機構によって進行しているものと考えられ，アニリン類は S_N1 機構で進行するのに対して，アミノピリジン類は S_N2 型の芳香族求核置換反応である S_NAr 機構によるとして説明できる。特にＨＦ溶液中でピリジン環のＮ原子にプロトンが付加することにより，より容易に S_NAr

機構が進行するものと考えられる。芳香族求核置換反応の S_NAr 型の例としてクロルアレーン類のメトキシ化反応の例を Scheme 4.8-5 示す[184]。

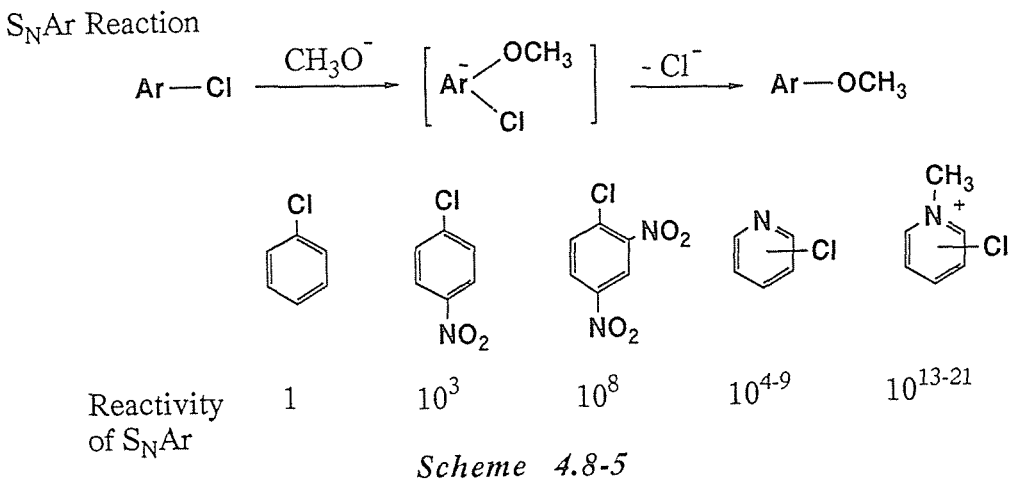


Scheme 4.8-4

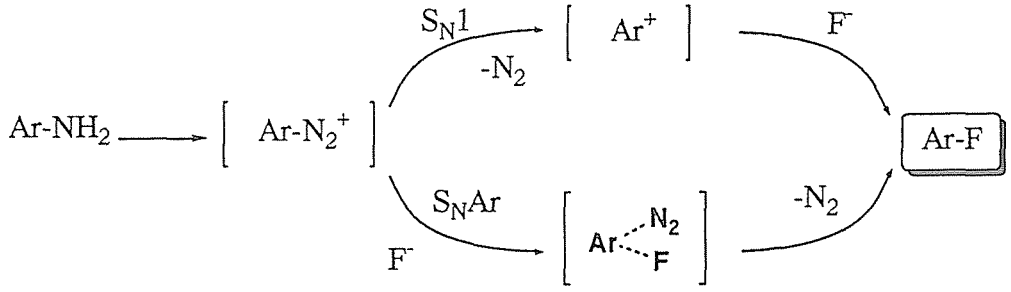
ピリジン類は4-，2-および3-クロル体の順に反応速度が速く，クロルベンゼンのメトキシル化速度を１とした場合，その速度比はそれぞれ約 10^9，10^8および10^4倍である[184]。また N-メチル ピリジニウム塩では 2-，4-，3-クロル体の順であり，それぞれ10^{21}，10^{19}，10^{13}倍の速度をもつ。ＨＦ－ピリジン溶液中のアミノピリジン類の一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応の場合，2-，4-，3-アミノ置換体の順に反応性が高く，N-メチルピリジニウムイオンのメトキシドイオンとの反応の S_NAr 反応速度の結果と良い一致を示している。

以上 Scheme 4.8-6 に示すように，アミノピリジンのような複素環芳香族アミン類からはＨＦ中で容易にジアゾ化し，生成したジアゾニウムイオンは室温で脱ジアゾ化するが，Scheme 4.8-5 に示すようにこの脱ジアゾ化反応は S_N1 機構で進行するのではなく，複素環のヘテロ原子にプロトン付加することにより反応点の炭素原子が活性化されて，F^-と N_2とが S_NAr 的に置換して対応するフッ素化生成物

を与えるものと考えられる。



Scheme 4.8-5



Scheme 4.8-6

４．９　まとめ

芳香族アミン類（$ArNH_2$）の一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応を ＨＦ－有機塩基溶液中で行い，$ArNH_2$ の置換基，ＨＦ－塩基溶液の組成等の芳香族フッ素化合物（ArF）におよぼす影響について考察し，収率良くArFを合成するための諸条件を明らかにした。また，本反応におけるジアゾ化機構，脱ジアゾ化機構についても多くの知見を得た。

４．１０　参考文献

1) I.L.Knunyants and G.G.Yakobson, "Syntheses of Fluoroorganic Compounds", Springer-Verlag Tokyo, (1985);
石川延男, "ﾊﾛｹﾞﾝｹﾐｶﾙｽの最先端技術", CMC, (1984);
Man.Chem., Oct., 88 (1988);
C.D.Hewitt, M.J.Sivester, Aldrichmica Acta, 21, 3(1988);
石川延男, "ﾌｯ素化合物の合成と機能" CMC, (1987);
D.W.Ribbons, A.E.G.Cass, J.T.Rossiter, S.J.C.Taylor, M.P.Woodland, D.A.Widdowson, S.R.Williams, P.B.Baker R.E.Martin, J.Fluorine Chem., 37, 299(1987);
石川 延男, 北爪 智哉, Yuki Gosei Kagaku Kyoukai Shi, 34, 173(1976);
K.O.Christe, A.E.Pavlath, J.Org.Chem., 30, 3170(1965);
渡辺信淳,"フッ素化学と工業", 化学工業社 (1973);
国分信英, "フッ素の化学", 裳華房(1988);
平野次郎, 沢田英夫, 中山雅陽, "含フッ素有機化合物" 技術情報協会, (1991);
J.F.Liebman,"Fluorine-Containing Molecules", VCH Publishers, (1988);
G.A.Olah, R.D.Chambers, G.K.S.Prakash,"Synthetic Fluorine Chemistry", Jone Wiley & Sons, (1992).
2) A.Roe, Org.React., 5, R.Adams(ed), Wiley, New York (1949).
3) D.T.Flood, Org.Synth.Coll.Vol.2, Wiley, New York (1945).
4) USSR Pat. 279,608; C.A. 74, 64044(1971): Brit. Pat. 1,120,263; C.A. 70, 47063(1969).
5) V.Grakauskas, J.Org.Chem., 34, 2835(1964).
6) M.J.Shaw, H.H.Hyman, R.Filler, J.Am.Chem.Soc., 92, 6498(1970).
7) H.B.Gottlieb, J.Am.Chem.Soc., 58, 532(1936);
G.Finger, C.W.Kvuse, J.Am.Chem.Soc., 78, 6034(1956);
G.C.Finger, J.Org.Chem., 28, 1666(1963);
T.V.Robert, J.Am.Chem.Soc., 71, 3256(1949).

8) M.J.Robins, M.MacCoss, S.R.Naik.G.Ramani, J.Am.Chem.Soc., 98, 7381(1976);
J.Kollonitsch, L.Barash, G.A.Doldouras, J.Am.Chem.Soc., 92, 7494(1970).
9) M.J.Shaw, H.H.Hymann, R.Filler, J.Am.Chem.Soc., 91, 1563(1969);
S.P.Anand, L.A.Quarterman, P.A.Crystian, H.H.Hymann, R.filer, J.Org.Chem., 40, 3796(1975).
10) D.Hebel, K.L.Kirk, J.Fluorine Chem., 47, 179(1990);
S.Stavber, M.Zupan, J.Org.Chem.,50, 3609(1985);
E.H.Appelman, L.J.Basile, R.Hayatsu, Tetrahedron Lett., 40,189(1984).
11) S.Rozen, O.Lerman, M.Kol, J.Chem.Soc.Chem.Commun.,433(1981);
S.Rozen, O.Lerman, J.Am.Chem.Soc.,101, 2782(1979);
O.Lerman, Y.Tor, S.Rozen, J.Org.Chem., 49, 806(1984).
12) D.Martean, Jpn.Pat., 昭62-26264.
13) T.Umemoto, K.Tomita, Tetrahedron Lett., 27, 3271(1986);
T.Umemoto, K.Kawada, K.Tomita, Tetrahedron Lett., 27, 4465(1986);
T.Umemoto, K.Tomita, Bull.Chem.Soc.Jpn., 59, 3625(1986).
14) J.H.H.Meurs and W.Eilenberg, Tetrahedron, 47, 705(1991);
15) J.H.H.Meurs, D.W.Sopher, W.Eilenberg, Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 28, 927(1989).
16) P.Griess, Phil.Trans., 164, 693(1864).
17) G,Balz, G.Schiemann, Chem.Ber., 60, 1186(1927).
18) H.Suschetzky, Adv.in Fluorine Chem., 4, 1(1965);
19) Man.Chem., Oct., 88 (1988).
21) D.T.Flood, Org.Synth., Coll.2, 295 (1943).
20) 米田徳彦，福原彊，有機合成協会誌，47，619(1989).
22) G.M.Panchenkov, V.M.Moiseev, Yu,A.Lebedev, Dokl.Akad.Nauk SSR, 100, 1103(1955).

23) C.G.Swain, J.E.Sheats, K.G.Harbison, J.Am.Chem.Soc., 97, 783 (1975);
A.N.Nesmeyanov, L.G.Makarova, T.P.Tolstaya, Tetrahedron, 1957, 145;
G.A.Olah, W.S.Tolgyesi, J.Org.Chem., 26, 2053 (1961).

24) Patai, "The Chemisty of Diazonium and Diazo Groups" 1,2. Jyon Wiley & Sons, N.Y.(1978);
Sanuders & Allen "Aromatic Diazo Compounds" 3rd.Ed., Edward Arnord Pub.(1985);
H.Zollinger, Azo and Diazo Chemistry, (1961);
H.Zollinger; (1983) pp.640 Edt., Patai, Supplement C;
Methoden Org.Chem., 3(1962) Edt E.Mulbr.

25) P.N.Juri, R.A.Bartsch, J.Org.Chem., 45, 2028 (1980);
K.G.Rutherford, W.Redmond, J.Rigamonti, J.Org.Chem., 26, 5149 (1961).

26) J.H.Gorvin, J.Chem.Soc., 1693 (1951);
R.A.Batsch, J.Am.Chem.Soc., 45, 4782 (1980);
J.H.Bunnett, R.E.Zaher, Chem, Rev., 49, 308 (1951).

27) I.K.Bardben, H.Suschitzky, Chem.& Ind., 1039 (1957);
米田徳彦,福原彊,有機合成協会誌, 47, 671 (1989);
T.Cohen, A.G.Dietz Jr, J.A.Miser, J.Org.Chem., 42, 2053 (1977);
K.G.Rutherford, W.Redmond, J.Org.Chem., 28, 568 (1963).

28) D.A.Whiting, Cpmprehensive Org .Chem., 1, P.770-773 Edt., D.Brton, W.D.Ollis, Permon press, N.Y. (1979).

30) U.Wannagat, G.Hohlstein, Chem.Ber., 88, 1839 (1955);
O.Danek, D.Smobl, I.Knizek, S.Mouzova, Call.Czech.Chem.Comm., 32, 1642 (1967).

31) E.D.Bergmann, S.Berkovic, R.Ikan, J.Am.Chem.Soc., 78, 6037 (1956).

32) N.Yoneda, T.Fukuhara, A.Suzuki, 12th Int.Symposium of Fluorine Chem. Aug. 1988. Santa Cruz, USA.

33) T.L.Fletcher, M.J.Namkung, Chem.& Ind., 1961, 179.

34) E.Brill, J.Chem.Soc.(C), 1966, 748.

35) I.Stepitis, Zh.Vses.Khim.O-va., 24, 200 (1979);
C.A., 91, 19177p(1979)

36) Jpn.Pat., 昭59-67232

37) P.C.Belanger, C.K.Lau, H.W.R.Williams, C.Dufresive, J.Scheigetz, Can.J.Chem., 66, 1479 (1988).

38) P.B.Desai, J.Chem.Soc.Parkin I 1973, 1865.

39) A.Roe, G.F.Hawkins, J.Am, Chem.Soc., 69, 2443 (1947).

40) R.D.Beaty, W.K.R.Musgrave, J.Chem.Soc., 1952, 875.

41) J.Matsumoto, T.Miyamoto, A.Minamida, Y.Nishimura, H.Egawa, H.Nishimura, J.Heterocyclic Chem.21, 673 (1984).

42) P.I.Svirskaya, V.Yedidia, C.Leznoff, J,M.Miller, J.Heterocyclic Chem., 22, 149 (1985).

43) C.Gruenert, A.Schellong, K.Wiecher, Z.Chem., 10, 116 (1970).

44) T.J.Tewson, M.J.Welch, J.Chem.Soc.Chem.Comm., 1979, 1149;
M.N.Rosenfeld, D.A.Widdowson, J.Chem.Soc.Cihem.Comm., 1979, 914.

45) J.S.Ng, J.A.Katzenellenbogen, M.E.Kilbourn, J.Org.Chem., 46, 2520 (1981).

46) J.Shani, A.Gazit, T.Livshitz, S.Biran, J.Med.Chem., 28, 1504 (1985).

47) R.C.Petterson, A.DiMaggio III, A.L.Hebert, T.J.Haley, J.Org.Chem., 36, 631 (1971).

48) K.L.Kirk, L.A.Cohen, J.Am.Chem.Soc., 93, 3060 (1971).

49) K.L.Kirk, L.A.Cohen, J.Am.Chem.Soc., 95, 4619 (1973);
K.L.Kirk, L.A.Cohen, J.Am.Chem.Soc., 95, 8389 (1973);
K.L.Kirk, L.A.Cohen, J.Org.Chem., 38, 3647 (1973);
K.L.Kirk, J.Org.Chem.,41, 2373 (1976);
K.Takahashi, K.L.Kirk, L.A.Cohen, J.Org.Chem., 49, 1951 (1984).

50) H.Limpricht, Ber., 10, 1535(1877).

51) IG, D.R.P.600,706 (Fr.,21,315).

52) 石川延男, Petrotech, 10, 543(1987).

53) R.L.Ferm, C.A.V.Werf, J.Am.Chem.Soc., 72, 4809 (1950).

54) Allied Chem.Corp., USP., 3,160,623 (1964);
ﾀﾞｲｷﾝ, Jpn.Pat., 53-14057(1978).
55) 福原彊,米田徳彦,阿部嵩文,永田聖司,鈴木章,日化誌, 1985, 1951.
56) G.A.Olah, J.T.Welch, Y.D.Vankar, M.Nojima, I.Kwewkwa, J.A.Olah
J.Org.Chem., 44, 3872 (1979).
57) U.S.Patent, 4,096,196(1978);
沢田貞憲,福原彊,米田徳彦,鈴木章,日化第49春季年会, bstr.1H-26 (1985).
58) J.S.Moilliet, J.Fluorine Chem., 35, 38 (1987).
59) K.H.Sanuders,R.L.M.Allen, "Aromatic Diazo Compounds", 3rd ed. P67(1985).
60) Ridd, J.Soc.Dyeres Cololist, 81,355(1965).
61) B.C.Challis, J.H.Ridd, J.Chem.Soc., 5197(1962);
B.C.Challis, L.F.Larkworththy, J.H.Ridd, J.Chem.Soc., 5203(1962).
B.C.Challis, J.H.Ridd, J.Chem.Soc., 5208(1962).
62) J.Casado, A.Castro, E.Iglesias, M.E.Pena, J.V.Tato, Can.J.Chem.,
62, 133(1986).
63) H.Zollinger, Helv.Chim.Acta, 71, 1661(1988).
64) G.A.Olah, G.K.Prakash, J.Sommer, "Superacids", Jon Wiley & Sons(1985).
65) T.Fukuhara, N.Yoneda, T.Sawada, A.Suzuki, Synth. Commun.,
17, 686 (1987).
66) "化学便覧", 3rd ed., 2, 339(1984).
67) は電子求引基をもつ と考えられるから
そのpkaは より小さい。
68) R.Schmutzler, Angew.Chem.Int.Edit., 1, 441 (1968).
69) C.S.Marvel, S.M.McElvain, Org.Synth., Coll.Vol.1, 170(1941).
70) 熊井清作, "90年代のフッ素系生理活性物質開発と応用", CMC, 77(1990).
根岸章, "フッ素の化学", 丸善(1988).
71) M.Matsumoto, 石油化学会誌, 29, 364(1986).
72) T.Fukuhara, N.Yoneda, K.Takamura, A.Suzuki, J.Fluorine Chem.,
51, 299(1991).
73) S.Misaki, J.Fluorine Chem., 17, 159(1967).

74) S.P.Anand, L.A.Quarterman, H.H.H.Hyman, K.G.Migliorese, R.Fillew, J.Org.Chem., 40, 807(1975).
H.Koudstaal, C.Oliemann, Recl.Trav.Chim.Rays-Bas, 100, 246(1981).
75) S.Rozen, D.Hebel, J.Org.Chem., 55, 2621(1990).
G.W.M.Visser, B.W.Halteren, J.D.M.Herscheid, G.A.Brinkman, A.Hoekstra, J.Chem.Soc.Chem.Commun., 655(1984).
76) P.C.Belanger, C.K.Lau, H.W.R.Williams, C.Dufreshe, J.Scheigetz, Can.J.Chem., 66, 1479(1988).
77) E.H.Appelman, L.J.Basile, R.H.Hayatsu, Tetrahedron Lett., 40, 189(1984).
78) T.Umemoto, K.Tomita, Jpn.Pat.,昭62-207,229.
79) G.Balz, G.Schiemann, Chem.Ber., 60, 1186 (1927).
80) P.H.Cheek, R.H.Wiley, A.Roe, J.Am.Chem.Soc., 71, 1863(1949).
81) O.Danek, D.Smobl, I.Knizek, S.Mouzova, Call.Czech.Chem.Comm., 32, 1642 (1967).
82) E.D.Bergmann, S.Berkovic, R.Ikan, J.Am.Chem.Soc., 78, 6037(1956).
83) I.Momota, Jpn.Pat., 昭59-67232.
84) T.Fukuhara, N.Yoneda, Unpublished data.
85) C.S.Marvel, S.M.McElvain, Org.Synth., Coll.Vol.1, 170(1941).
86) Allied Chem.Corp., US.Pat., 3,160,623 (1964).
87) R.J.W.LeFevre, J.B.Sosua, R.L.Warner, J.Chem.Soc., 4686(1954).
88) P.N.Juri, R.A.Bartsch, J.Org.Chem., 45, 2028 (1980).
89) N.Yoneda, T.Fukuhara, Yuki Gosei Kyoukai shi, 47, 619(1989).
90) E.B.Starkey, Org.Synth., Coll.Vol.2, 225(1943).
91) E.Knoevenagel, Ber., 28, 2048(1895).
92) L.C.Anderson, M.J.Roedel, J.Am.Chem.Soc., 67, 955(1945);
M.Puza, D.Doetshman, Synthesis, 481(1971).
93) A.Hantzsch, R.Vock, Ber., 36, 2059(1903).
94) Methoden Org. Chim.,3,(1962),Edt. E. Mulbr.
95) K.G.Rutherford, W.Redmond, J.Rigamonti, J.Org.Chem., 26, 5149 (1961);
K.G.Rutherford, W.Redmond, J.Org.Chem., 28, 568 (1963).

96) R.Schmutzler, Angew.Chem.Int.Edit., 1, 441 (1968).
H.B.Ambroz, T.J.Kemp, Chem.Soc.Rev., 8, 333 (1979).
Y.Himeshima, H.Kobayashi, T.Sonoda, J.Am.Chem.Soc., 107, 5286(1985).
97) C.G.Swain, J.E.Sheats, and G.Harbison, J.Am.Chem.Soc., 97, 783(1975);
C.G.Swain, R.H.Rogers, J.Am.Chem.Soc., 97, 799 (1975);
C.G.Swain, Tetrahedron Lett., 34, 2973 (1974);
C.G.Swain, E.C.Lupton,Jr., J.Am.Chem.Soc., 90, 4328 (1968).
98) 山中宏，日野亮，中川昌子，坂本尚夫，"ヘテロ環化合物の化学",講談社サイエンティフィク，p132(1988);
A.R.Katritzky, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", Pergamon Press p145(1985).
99) P.Burri, H.Loewenschuss, H.Zollinger, G.D.Zwolinski, Helv.Chim.Acta, 57, 395(1974).
100) M.L.Crossley, R.H.Kienle, C.H.Benbrook, J.Am.Chem.Soc., 62, 1400(1940).
101) O.H.Rousseau, F.Texier, J.Chem.Educ., 55, 437(1978);
井本　稔,"有機反応論", 東京化学同人, 1st.ed., (1982).
102) C.Hansch, A.Leo, R.W.Taft, Chem.Rev., 1991, 165.
103) H.Zollinger, J.Org.Chem., 55, 3846(1990).
104) G.R.Newkome, W.W.Paudler, "Contemporary Heterocyclyc Chemistry", John Wiley & Sons (1982).

第５章　総括

本論文はフッ化水素（ＨＦ）を用いる有機化合物のフッ素化反応に関して筆者が１９８２年来行ってきた研究をまとめたものである。

第１章は序論であって，有機化学工業における含フッ素有機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，本論文のキーワードと云える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た。

第２章では，ＨＦをフッ素化試薬として用いる場合に副反応の併発し易いオレフィン類のヒドロフッ素化反応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，これらの反応に及ぼすＨＦ中の有機塩基の影響について述べた。

その結果，オレフィンやアルコールのヒドロフッ素化あるいは脱ヒドロキシルフッ素化反応に対してＨＦ－（14％～23％）メラミン溶液が他のＨＦ－有機塩基溶液，例えばOlah試薬として知られるＨＦ－30％ピリジン溶液より高フッ素化活性を示し，高収率・高選択的に対応するフッ素化合物を与えることを明らかにした（*Table 2.2-1, Table 2.2-2, Table 2.2-3*）。また，ＨＦ－メラミン溶液は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，オレフィンやアルコールから第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（*Table 2.2-4, Table 2.2-5, Table 2.3-1*）。

さらに，ＨＦ－メラミン溶液と相溶性のない四塩化炭素やペンタンを共存させて反応を行うことによりフッ素化試薬，すなわちＨＦ－メラミン溶液を繰り返して反応に使用することが可能であることを明らかにした（*Table 2.2-6, Table 2.2-7*）。

第３章では，従来有用なフッ素化試薬の見い出されていない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の ハロゲン交換フッ素化反応に対し，ＨＦ－Ｉｂ族金属酸化物－有機塩基溶液が非常に優れた試薬となることを明かにした。

通常，ハロゲン交換フッ素化試薬として汎用されているＫＦ等によるこれらのハ

ロゲン化アルキルの反応では基質からのハロゲン化水素の脱離が優先して殆ど対応するフッ素化生成物を与えないが，例えばＨＦ-Cu_2O-エーテル 溶液を用いて行うと，ハロゲン化脂環式アルキルの場合に少量のアルケン類が副生するものの対応するフッ素化生成物を良好な収率で，また第３級ハロゲン化アルキルからはほぼ定量的かつ位置選択的に目的のフッ素化生成物を与えることを明らかにした（*Table 3.2-1*, *Table 3.2-2*）。

一方，第１級ハロゲン化アルキル反応にこの溶液を供すると基質に対してS_N1的な反応が起こり 第２級フルオロアルキルの異性体混合物を与えたが， 同時に低収率（20％）ながら，S_N2的反応によって生成したと考えられる第１級フルオロアルキルを 与えることを見い出した。この結果に対して，本反応系で in situ で生成すると考えられるフッ化銅が 何らかの役割を果たしていると 考察し，別途にCu_2O を ＨＦ によって処理して得られる赤紫色結晶を単離し，この物質をアルゴン雰囲気下，80～150 ℃で焼成して得られる化合物について分光学的（Ｘ線，原子吸光，ESCA）性質 および フッ素化活性を検討した。 その結果，この物質は ＣｕＦ・$1/2H_2O$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，この化合物にγ－コリジンやビ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を合成するための優れた試薬となることを見い出した（*Table 3.3-1*, *Table 3.3-2*, *Table 3.3-6*）。 また，このようにして得られたＣｕＦ様化合物と同様に，Ｉｂ 族金属フッ化物であるＡｇＦもビピリジンのような配位子を用いると，第１級ハロゲン化アルキルのみならず，ハロ複素環芳香族化合物のフッ素交換反応に対しも良好なハロゲン交換フッ素化試薬となることを明らかにした（*Table 3.3-7*, *Table 3.3-8*）。

第４章では，ＨＦおよびＨＦ－有機塩基溶液を用いる芳香族アミン類（$ArNH_2$）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，ＨＦまたはＨＦ－有機塩基溶液を溶媒として用い，$ArNH_2$ の$NaNO_2$によるジアゾ化および in situ におけるその分解反応によるフッ素化（一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化）による ArFの合成について検討した。

ＨＦを用いてアニリン（$PhNH_2$）の反応を行うと，ＨＦ／$PhNH_2$比の小さいところでフルオロベンゼン（PhF）を収率良く（最大 90％）生成したが，副生物としてタール様物質を常に与え，その生成はＨＦ／$PhNH_2$ 比の大きい条件下で顕著となり，既知の反応機構で説明できないジフルオロビフェニルおよびジアミノビフェニル等の化合物も副生することを見い出した（*Fig. 4.3-1, Fig. 4.3-2*）。これらの副生物の生成機構を明らかにする目的で種々の条件下で反応溶液の^{1}H-nmrを測定した結果，ＨＦ／$PhNH_2$比の比較的小さい反応溶液を用いた場合$PhNH_2$ のジアゾ化（0～20 °C）が進行する（フェニルジアゾニウムイオンの確認）が，ＨＦ／$PhNH_2$比の大きい溶液中では $PhNH_2$のアミノ基がプロトン化された状態にあって$NaNO_2$（NO^+）の反応を受けることができないことを明らかにした。このような反応溶液を昇温（20 °C 以上）すると溶液からＨＦが気化し，同時にNOガスの発生が確認され，反応後の溶液から多量のタール様物質やジフルオロビフェニル等が得られた。

これらの知見に基づいてＨＦを用いる $PhNH_2$の一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応を考察した。すなわち，ＨＦ／$PhNH_2$ 比の比較的小さい反応溶液中ではプロトン化を受けていない基質 $PhNH_2$のアミノ基がNO^+ の反応を受けてN-ニトロソアミノベンゼンを経てフェニルジアゾニウムイオンを与え，その熱分解を行うことにより脱ジアゾフッ素化反応が起こり目的とするPhFを与える。一方，ＨＦ／$PhNH_2$比の大きい条件下では基質 $PhNH_2$ はプロトン化が十分にされているため NO^+ による反応を受けることができずアミノ基のニトロソ化が進行しないが，反応溶液を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 {ＨＦに対する 基質（$PhNH_2$）濃度の上昇} して非プロトン化状態にある$PhNH_2$が存在できるようになってその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を脱離してアニリニウムカチオンラジカルとなり，この活性中間体のカップリング等の反応によってジフルオロあるいはジアミノビフェニルやタール様化合物が生成するものと結論した（*Schene 4.3-7*）。

また，ＨＦ中の基質の量が多い反応溶液を用いる場合に基質アミノ基のニトロソ化を経てジアゾ化が容易に進行することから，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，本反応を行った結果，ほとんどの$ArNH_2$ がほぼ定量的に脱アミノフッ素化を起こして対応する ArFを著名なBaltz-Schiemann 反応より一段と優れた収率で与えることを見い出した（*Table 4.3-5*）。しかし，o-位または p-位にOH，OCH_3，NO_2基等の極性基が置換する$ArNH_2$の反応は対応するArFを低収率でしか与なかった。なお，これらの基質の反応については４節以降で詳細な検討を行っている。

一方，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，PhF 等の生成物がフッ素化試薬をクエンチングすることなく有機層（クロルベンゼン）に抽出させることができるため，ＨＦ-ピリジン溶液の繰り返し使用が可能であることを見い出した（*Table 4.3-6*）。

４章４節では，ＨＦ－有機塩基溶液を用いる一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応に及ぼす紫外線照射効果について，特に前節で述べた条件下では十分な ArF収率の得られないO-位に極性基をもつ$ArNH_2$ の一つとしてo-アニシジンの反応を行った。

まず$NaNO_2$を加えた溶液をSandmeyer反応に供すると好収率で対応するArCl体を与えたことから，o-アニシジンはＨＦ－ピリジン溶液中で $NaNO_2$によりジアゾ化が十分進行し対応するジアゾニウムイオンを生成しているものの，その脱ジアゾフッ素化を行う段階でタール様生成物等の副生を伴う反応が起こるものと考えられた。そこで，脱ジアゾフッ素化を行う段階で反応系に室温で紫外線を照射したところ，対応するArF が好収率で与えることを見い出した（*Table 4.4-1*）。同様に，種々の$ArNH_2$ について一段法／ジアゾ化－光脱ジアゾフッ素化反応を試みたところ，いずれの基質に対しても紫外線照射効果が顕著に認められ，一段法／ジアゾ化－熱脱ジアゾフッ素化反応が困難であった基質についても対応するArF を好収率で与えることを明かにした（*Table 4.4-4*）。この結果はより複雑な置換基をもつ熱的に不安定なジアゾニウムイオンを経る$ArNH_2$ からのArF 合成に対して応用し得る可能性をもつものと考えられる。

４章５節では，Baltz-Schiemann反応によってはArF が収率良く得られない$ArNH_2$として p-アミノフェノール類を基質として，その ＨＦ－ピリジン溶液中での一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応を検討した。

反応は溶液のＨＦモル分率（X_{HF}），ジアゾ化温度，脱ジアゾ化温度，基質内置

換基によって影響され，条件によってベンゾキノン，キノンジアザイド，フェニルピリジン類，タール様物質等が生成するが，適当なX_{HF}値のＨＦ－ピリジンを用いることにより $ArNH_2$ のジアゾ化が進行し，かつ in situ でその熱分解を行うことにより一般に合成困難なフルオロ化フェノール類を与えることを見い出した（*Fig. 4.5-1*）。 すなわち，X_{HF} 値の大きい溶液を用いた反応では 基質のアミノ基のジアゾニオ化は進行せず，アニリニウムカチオンラジカルを経てベンゾキノンモノイミニウムイオンを生成した。 この中間体は 加水分解によりベンゾキノンを与えた（*Schene 4.5-8*）。p-アミノフェノールの一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化法による最適条件下におけるp-フルオロ化フェノール収率は熱分解で70％，紫外線照射分解では80％に達したが，このような収率は従来の報告に見られない高い値である（*Fig. 4.5-6*）。また，本基質の場合においてもその一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応で ArFを効率的に与えるための最大の関門が基質のアミノ基のジアゾ化段階にあることが明確にされた。

一方，基質の水酸基に対して２位に電子求引基をもつp-アミノフェノール類の場合は広い領域のX_{HF}値の ＨＦ－ピリジン 溶液を用いる反応で対応するArF を収率良く与え，また，ジアゾ化後の溶液を脱ジアゾ化（加熱）する前にクエンチングを行った溶液からジアゾニウムイオンと等価体であるキノンジアザイド誘導体が単離された（*Fig. 4.5-4*）。

一方，m-アミノフェノール類は収率良く対応するArFを与えるが（*Fig. 4.5-7*），o-アミノフェノール類の反応は困難であった。しかし紫外線照射による反応において38％と云う従来の報告にみられない高い収率で ArFを得ることを認めた（*Table 4.5-1*）。

アミノチオフェノール類の一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化を行った場合，基質が酸化され易く，そのp-およびm-体の反応それぞれからジフルオロジフェニルジスルフィド体が生成した。一方，o-体ではジアゾ化条件で容易に1,2,3-ベンゾチアジアゾールを生成し，ＨＦ－ピリジン溶液中で160 °Cの高温で処理してもフッ素化生成物を全く与えなかった（*Schene 4.5-11*）。 この場合，予めo-アミノチオフェノールのDMSO酸化により得られる 2,2'-ジアミノジフェニルジスルフィドに対して一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応を試みたところ，低収率ながら対応するジフルオロジスルフィド体を与え，LAH による還元により容易に対応するフルオ

ロチオフェノール類が得られることを明らかにした（*Scheme 4.5-3*）。しかし，アミノチオフェノール類を基質とする反応では行った条件下では紫外線照射効果が小さくこのようなArFを収率良く合成するためには尚検討が必要である。

４章６節では，芳香族ジアゾニウム塩のＨＦ（－塩基）溶液中における脱ジアゾフッ素化反応挙動について検討した。

ArN_2BF_4 塩の直接熱分解（Baltz-Schiemann反応）によって得られる ArF 収率は多くの研究者により種々の改良がなされているにもかかわらず基質によっては満足すべきものは得られていないが，ＨＦ－塩基溶液を用いて これらのジアゾニウム塩の 熱および 紫外線照射による脱ジアゾフッ素化反応を行うことにより対応するArFが高収率で得られることを見い出した（*Fig. 4.6-1*）。例えば４章５節で述べたp-アミノフェノールの一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化 反応によるArF収率は～70％ 程度であったが，別途合成した対応するArN_2BF_4，ArN_2Cl，およびキノンジアザイドダイマーをＨＦ－塩基溶液中で分解することによって高収率（～93％）でp-フルオロフェノールが得られた（*Scheme 4.6-5, Table 4.6-2*）。この結果からもＨＦを用いる$ArNH_2$ の一段法／ジアゾ－脱ジアゾフッ素化反応の ArF収率向上のためのキーステップが $ArNH_2$ のジアゾ化段階にあることを明確にしている。

また，メチル基やカルボキシルメチル基をもつp-アミノフェノールおよびm-アミノフェノールから得られるArN_2BF_4塩や ArN_2Cl塩をＨＦ－ピリジン溶液中で熱または紫外線照射分解することにより対応するArF が従来にない高い収率（60～99％）で合成できることを見い出した（*Table 4.6-1, Table 4.6-3*）。

一方，o-アミノフェノールから得られる ArN_2BF_4はＨＦ－ピリジン溶液中で熱分解しても対応するArF の収率が低いが，紫外線照射による分解を行うと比較的良好な収率（76％）で与えることを明かにした（*Table 4.6-3*）。

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た。

PhN_2BF_4塩をHCl水溶液，酢酸，アセトン，ジクロルメタン溶媒中で分解するとハロベンゼンやフェノールを主生成物として与えPhF はほとんど得られない。一方，ＨＦ－塩基溶液 中で分解すると窒素の発生を伴ってPhFが定量的に生成した。そして，窒素発生量の測定による PhFの生成速度についての結果から（*Fig. 4.7-1*），ＨＦ中に共存する塩基が $ArNH_2$のジアゾ化反応のみならず ArN_2BF_4の脱ジアゾ化速

度にも影響を及ぼすことを明らかにし，この場合ＨＦモル分率X_{HF}の小さい領域よりX_{HF}が大きな領域のＨＦ－ピリジン溶液中での脱ジアゾ化速度が大いこと（*Fig. 4.7-2*），また活性化エントロピーも大きいこと（*Table 4.7-2*）から 本反応における脱ジアゾフッ素化はS_N2的よりもフェニルカチオンを中間体とするS_N1反応によって進行していることの示唆を得た。

一方，アレニウス・プロットを行うことによって求めた20 °Cでの速度定数（ｋ）から基質の置換基効果を検討した結果，ｋはp-位置換の基質の場合はＨ基において最も大きく，電子供与基および求引基のいずれがp-位置換して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ことが認められた（*Fig. 4.7-3*）。しかし，SwainやTaft の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，一元的な置換基効果だけで説明を行うハメット式よりも，置換基が基質の反応点に及ぼすσ電子による寄与とπ電子の寄与がそれぞれ独立に作用するとする２元置換基効果にｋが依存していることを明らかにした（*Fig. 4.7-5, Fig. 4.7-6*）。この場合，π電子による寄与の大きさを表すρ_Rは m-体とp-体では異符号となっており，まったく逆の効果を与えていることが明らかになった。

一方，紫外線照射によって脱ジアゾフッ素化を行う場合の基質の置換基の位置および種類による影響は熱分解のそれより小さく，Taftの置換基パラメータに対してはρ_Rが同符号を持つ相関が得られた（*Fig. 4.7-10, Fig. 4.7-11*）。

４章８節では，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一段法／ジアゾ化－脱ジアゾフッ素化反応について検討した。

ハロゲン交換法，Baltz-Schiemann 反応法 等によっては良好な収率で 得ることができないフルオロピリジン類も，アミノピリジン類をＨＦまたはＨＦ－ピリジン溶液を用いて低温下でジアゾ化および in situでの脱ジアゾ化反応を行うことにより高収率で対応するArF を与えた。種々のアミノ複素環芳香族も好収率でArF を与え，特に，ハロゲン交換法や電解法では得ることが困難とされる4-フルオロピリジンも好収率で得られることを明らかにした（*Table 4.8-1, Table 4.8-2*）。

一方，ＨＦ中で生成するアミノピリジン等 からの複素環芳香族ジアゾニウム イオンの脱ジアゾ化速度がアニリンから生成するジアゾニウムイオンの それより 約100～10000 倍 以上も速いことを見い出し，前者の場合の脱ジアゾフッ素化分解反

応は，S_N1型で進行するアニリン類からのジアゾニウムイオン分解フッ素化反応機構（S_N1反応）と異なる機構（S_NAr）反応で進行すると考察した（*Schene 4.3-4*, *Schene 4.3-5*）。

以上，アルケン類のヒドロフッ素化反応およびアルコール類の脱ヒドロキルシフッ素化反応，ハロゲン化アルキル類のハロゲン交換フッ素化反応，および芳香族アミン類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の脱ジアゾフッ素化 反応に対して，ＨＦ に適当量のピリジン等の有機塩基を共存させてＦ⁻イオンの求核性を高めたＨＦ－有機塩基溶液が基質の副反応を抑制して高活性なフッ素化試薬となることを明かにした。

謝　　辞

本論文は，北海道大学 工学部 米田　徳彦 教授 の指導のもとで行われてきた含フッ素有機化合物の合成に関する研究分野のうち，とくに著者が担当してきたフッ化水素－有機塩基をフッ素化試薬として用いる有機化合物へのフルオロ基導入法に関する研究をまとめたものであります。

本研究を進めるに当たって、研究の開始から論文の作成まで，米田　徳彦教授から終始にわたり懇切な御指導と絶えざる暖かいご鞭撻をいただきました。ここに衷心より感謝の意を表します。

また，北海道大学工学部 鈴木　章 教授，同 宮浦　憲夫 助教授，同 伊藤　博徳 助教授，同 原　正治 博士には 数々の有益なご助言とご鞭撻を頂き厚くお礼申し上げます。

そのうえ，北海道大学 工学部 鈴木　章 教授，同 杉野目　浩 教授，同 横田和明 教授，また九州大学機能性物質研究所 小林　宏 教授には 本研究をまとめる上で有益なご指導，助言，知見をいただきました。ここに心からお礼申し上げます。

本論文を作成する上でご協力いただいた応用化学科第２講座 真壁　正孝 技官，石田　美穂 女史 はじめ，応用化学科および化学系講座の教職員の皆様には常日頃御協力，御支援いただきここに深甚なる感謝の意を表します。