(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-506603
(P2025-506603A)
(43)公表日　令和7年3月13日(2025.3.13)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07F 9/06 (2006.01)		C07F 9/06		4D063
C07B 39/00 (2006.01)		C07B 39/00	B	4D067
C07C 303/02 (2006.01)		C07C 303/02		4H006
C07C 309/86 (2006.01)		C07C 309/86		4H050
B02C 17/00 (2006.01)		B02C 17/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全132頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-538428(P2024-538428)
(86)(22)出願日　令和4年12月21日(2022.12.21)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月22日(2024.8.22)
(86)国際出願番号　PCT/GB2022/053347
(87)国際公開番号　WO2023/118867
(87)国際公開日　令和5年6月29日(2023.6.29)
(31)優先権主張番号　2118767.9
(32)優先日　令和3年12月22日(2021.12.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　516256191
オックスフォード・ユニヴァーシティ・イノヴェイション・リミテッド
イギリス国，オックスフォード オーエックス２・０エスゼット，ボシー，ウェスト・ウェイ ３，バクストン・コート
(74)代理人　100099623
弁理士　奥山 尚一
(74)代理人　100125380
弁理士　中村 綾子
(74)代理人　100142996
弁理士　森本 聡二
(74)代理人　100166268
弁理士　田中 祐
(74)代理人　100180231
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＣＡＦ２ベースのフッ素化試薬、その調製方法および使用

(57)【要約】
カルシウム含有化合物からフッ素化試薬を調製する方法が開示される。該方法は、フッ化水素酸を形成する必要を回避する。フッ素化試薬を使用して高価値のフルオロケミカルを調製することができる。
【選択図】図１

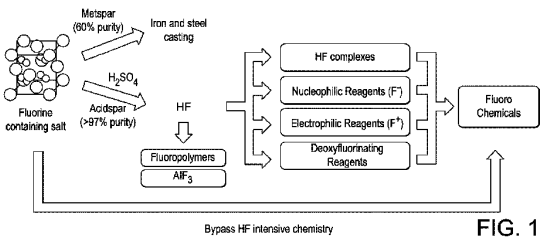


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
フッ素化試薬を調製する方法であって、
ａ）フッ化カルシウムおよびフッ素燐灰石の少なくとも１つであるフッ素含有化合物とイオン性化合物を固体状態で一緒に粉砕するステップ
を含み、
前記イオン性化合物のアニオンが、Ca^{2+}と結合可能であり、２４５０ＫＪ　ｍｏｌ$^{-1}$より大きい格子エネルギーを有するカルシウム塩を形成する、方法。
【請求項２】
前記イオン性化合物が、塩である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記イオン性化合物が、リン酸塩、炭酸塩または硫酸塩である、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
前記イオン性化合物が、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩である、請求項１、２または３に記載の方法。
【請求項５】
前記イオン性化合物が、カリウムまたはナトリウムのリン酸塩、硫酸塩または炭酸塩である、請求項１～４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
前記イオン性化合物が、カリウムまたはナトリウムのリン酸塩である、請求項１～５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
前記イオン性化合物が、K_3PO_4、K_2HPO_4、KH_2PO_4、Na_3PO_4、Na_2HPO_4、KPO_3、$K_4P_2O_7$、$K_5P_3O_{10}$、$Na_4P_2O_7$、$Na_5P_3O_{10}$、$(NaPO_3)_3$、$CaHPO_4$、K_2CO_3、$KHCO_3$、K_2SO_4、$KHSO_4$、Cs_2SO_4、$MgSO_4$、Ag_2SO_4、$K_2S_2O_7$、Na_2SO_3、Na_2SO_4、Na_2CO_3、KNO_3、$Na_3C_6H_5O_7$、ＮａＯＨおよびＫＯＨからなる群から選択される、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
前記イオン性化合物が、K_2HPO_4、KPO_3、Na_2HPO_4、$K_4P_2O_7$、$K_5P_3O_{10}$および$Na_4P_2O_7$からなる群から選択される、請求項１に記載の方法。
【請求項９】
前記イオン性化合物が、K_3PO_4またはK_2HPO_4である、請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
前記フッ素含有化合物、前記イオン性化合物、およびこれらから誘導される任意の反応生成物の５０重量％超が、ステップａ）を通して固体状態のままである、請求項１～９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
前記フッ素含有化合物、前記イオン性化合物、およびこれらから誘導される任意の反応生成物の９５重量％超がステップａ）を通して固体状態のままである、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
ステップａ）が、溶媒の非存在下で行われる、請求項１～１１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３】
ステップａ）が、メカノケミカルプロセスである、請求項１～１２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４】

ステップａ）が、ボールミル、乳棒と乳鉢または二軸押出機で行われる、請求項１～１３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５】
ステップａ）が、ボールミルで行われる、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
前記イオン性化合物が、小分けで前記フッ素含有化合物と一緒に粉砕される、請求項１から１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】
ステップａ）が、（ａ－ｉ）前記フッ素含有化合物と前記イオン性化合物の第１の部分を一緒に粉砕することと、（ａ－ｉｉ）ステップ（ａ－ｉ）の生成物と前記イオン性化合物の第２の部分を一緒に粉砕することとを含む、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
フルオロケミカルを調製する方法であって、
ａ）請求項１～１７のいずれか１項に記載のフッ素化試薬を調製するステップと、
ｂ）有機基質を前記フッ素化試薬と接触させるステップと
を含み、
ステップｂ）はステップａ）と同時に、またはステップａ）の後に行われる、方法。
【請求項１９】
前記有機基質が、芳香族または脂肪族であり、フッ素化される部位に位置する少なくとも１つの脱離基を含む、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
前記有機基質が、ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化アリール、ハロゲン化アルキルアリール、ハロゲン化アシル、α－ハロカルボニルまたはハロゲン化アルキルである、請求項１８または１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記有機基質が、ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化アシル、ハロゲン化アリールまたはハロゲン化アルキルである、請求項１８または１９に記載の方法。
【請求項２２】
前記有機基質が、芳香族ハロゲン化スルホニル（例えば、塩化トシル）、ハロゲン化ベンゾイル（例えば、４－メトキシベンゾイルクロリド）、ハロベンゼン（例えば、クロロベンゼン）またはハロゲン化ベンジル（例えば、塩化ベンジル）である、請求項１８、１９または２０に記載の方法。
【請求項２３】
前記有機基質が、５００ｇ　ｍｏｌ$^{-1}$未満の分子量を有する、請求項１８～２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４】
ステップｂ）がステップａ）と同時に行われ、ステップｂ）が、前記フッ素化試薬を形成するために使用される条件と同一の条件下で、前記有機基質を前記フッ素化試薬と接触させることを含む、請求項１８～２３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２５】
ステップｂ）がステップａ）の後に行われ、ステップｂ）が、前記有機基質とステップａ）から形成された前記フッ素化試薬を固体状態で一緒に粉砕することを含む、請求項１８～２３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６】
ステップｂ）がステップａ）の後に行われ、ステップｂ）が、前記有機基質が可溶性である１種または複数の溶媒中で前記有機基質と前記フッ素化試薬を一緒に混合することを含む、請求項１８～２３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２７】
ステップｂ）が、テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、１，４－ジオ

キサン、ジグリム、モノグリム、アセトニトリル、プロピオニトリル、ｔｅｒｔ－ブチルイソシアニド、ｔｅｒｔ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコール、トルエン、ｍ－キシレン、ヘキサン、トリフルオロトルエン、１，２－ジフルオロベンゼン、１，２－ジクロロベンゼン、１，３－ジクロロベンゼン、フルオロベンゼンおよびクロロベンゼンからなる群から選択される１種または複数の溶媒中で行われる、請求項２６に記載の方法。

【請求項２８】

ステップｂ）が、アセトニトリル、プロピオニトリル、トルエン、１，２－ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、フルオロベンゼン、１，２－ジフルオロベンゼン、ジクロロエタン、トリフルオロトルエン、クロロホルム、ｔｅｒｔ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコールおよび水からなる群から選択される１種または複数の溶媒中で行われる、請求項２６に記載の方法。

【請求項２９】

ステップｂ）が、アセトニトリル、クロロベンゼン、ｔｅｒｔ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコールまたは水中で行われる、請求項２０に記載の方法。

【請求項３０】

前記有機溶媒のいずれか１種または複数が水と混和している、請求項２７、２８および２９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３１】

前記有機溶媒が０．０１～５Ｍの濃度で水と混和していてもよい、請求項３０に記載の方法。

【請求項３２】

ステップｂ）が、クリプタンド、クラウンエーテルおよび水素結合相間移動触媒の少なくとも１つの存在下で行われる、請求項１８～３１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項３３】

フルオロケミカルを調製する方法であって、

ａ）フッ化カルシウムおよびフッ素燐灰石の少なくとも１つであるフッ素含有化合物を固体状態で粉砕するステップと、

ｂ）ステップａ）の生成物を有機基質と接触させるステップと

を含み、

ステップｂ）はステップａ）と同時に、またはステップａ）の後に行われる、方法。

【請求項３４】

フルオロケミカルまたはフッ素化試薬を調製する方法におけるフッ素源としての、フッ化カルシウムおよびフッ素燐灰石の少なくとも１つであるフッ素含有化合物の使用であって、前記方法は前記フッ化カルシウムを硫酸と反応させてフッ化水素酸を生成するステップを含まない、使用。

【請求項３５】

請求項１～１７のいずれか１項に記載の方法によって得られたか、直接得られたかまたは得ることができるフッ素化試薬。

【請求項３６】

複数の無機塩の混合物を含む、請求項３５に記載のフッ素化試薬。

【請求項３７】

カルシウム、フッ素および酸素、ならびに（ｉ）カリウムおよびナトリウムの少なくとも１つ、および（ｉｉ）リン、硫黄、窒素および炭素の少なくとも１つを含む、請求項３５または３６に記載のフッ素化試薬。

【請求項３８】

複数の無機塩の混合物を含み、前記混合物が、第１の無機塩および第２の無機塩を含み、（ｉ）前記第１の無機塩が、Ca^{2+}ならびにリン酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、炭酸および水酸化物から選択される少なくとも１つのアニオンを含み、（ｉｉ）前記第２の無機塩が、フッ化物ならびにK^{+}およびNa^{2+}から選択される少なくとも１つのカチオンを含む、請求項３５、３６または３７に記載のフッ素化試薬。

【請求項３９】
本明細書にて概説する表５．７．２～５．７．１１および５．１２．１のいずれか１つに報告される２シータ値の少なくとも１０％、少なくとも３０％、少なくとも５０％、少なくとも７０％、少なくとも９０％、または１００％に対応する±０．２°２θのピークを含むＸＲＰＤパターンを有する、請求項３５～３８のいずれか１項に記載のフッ素化試薬。
【請求項４０】
２１．９±０．２°２θ、３０．３±０．２°２θ、３１．６±０．２°２θおよび４３．４±０．２°２θの２シータ値にピークを含むＸＲＰＤパターンを有する、請求項３５～３８のいずれか１項に記載のフッ素化試薬。
【請求項４１】
１７．５±０．２°２θ、２１．２±０．２°２θ、２３．５±０．２°２θ、２４．８±０．２°２θ、２９．４±０．２°２θ、２９．６±０．２°２θ、３０．５±０．２°２θ、３１．５±０．２°２θ、３５．４±０．２°２θ、３６．７±０．２°２θ、３７．４±０．２°２θ、３９．８±０．２°２θ、４２．９±０．２°２θ、４７．１±０．２°２θ、４８．１±０．２°２θ、５１．４±０．２°２θ、５３．２±０．２°２θ、５４．２±０．２°２θ、５８．２±０．２°２θ、６０．９±０．２°２θおよび６３．４±０．２°２θの２シータ値に１つまたは複数のピークを含むＸＲＰＤパターンを有し得る、請求項３５～３８のいずれか１項に記載のフッ素化試薬。
【請求項４２】
$K_3(HPO_4)F$を含み、２１．１±０．２°２θ、２９．６±０．２°２θ、３０．５±０．２°２θ、３７．４±０．２°２θ、４２．９±０．２°２θ、５４．２±０．２°２θ、５８．２±０．２°２θおよび６０．９±０．２°２θの２シータ値に１つまたは複数のピークを含む、請求項３５～３８のいずれか１項に記載のフッ素化試薬。
【請求項４３】
カルシウムおよびフッ素を含む第１の塩と、
Ca^{2+}と結合して第３の塩を形成すると２４５０ＫＪ／ｍｏｌより大きい格子エネルギーを有するアニオンを含む第２の塩と
を含む活性化フッ素化試薬であって、
活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルが、約２１．９°、３０．３°、３１．６°、および／または４３．４°に特徴的な２θ反射を含む、活性化フッ素化試薬。
【請求項４４】
フッ素化化合物を合成する方法であって、
カルシウムおよびフッ素を含む第１の塩を、Ca^{2+}と結合して第３の塩を形成すると２４５０ＫＪ／ｍｏｌより大きい格子エネルギーを有するアニオンを含む第２の塩と合わせて、塩混合物を形成するステップと、
機械力を前記塩混合物に加えて、活性化塩混合物を形成するステップと、
前記活性化塩混合物を、有機化合物を含む第１の反応物質と合わせるステップと、
前記第１の反応物質をフッ素化して、前記フッ素化化合物を得るステップと
を含む、方法。
【請求項４５】
反応物質をフッ素化する方法であって、
その粉末Ｘ線回折スペクトルが約２１．９°、３０．３°、３１．６°、および／または４３．４°に特徴的な２θ反射を含む活性化フッ素化試薬を、前記反応物質と合わせるステップと、
前記反応物質をフッ素化して、フッ素化化合物を生成するステップと
を含む方法。
【請求項４６】
活性化フッ素化試薬を製造する方法であって、
カルシウムおよびフッ素を含む第１の塩を、Ca^{2+}と結合して第３の塩を形成すると

２４５０ＫＪ／ｍｏｌより大きい格子エネルギーを有するアニオンを含む第２の塩と合わせて、塩混合物を形成するステップと、
機械力を前記塩混合物に加えて、前記活性化フッ素化試薬を得るステップと
を含む、方法。
【請求項４７】
廃棄物材料からフッ素を回収して、活性化フッ素化試薬を形成する方法であって、
カルシウムおよびフッ素を含む第１の塩を含む廃棄物材料を、Ca^{2+}と結合して第３の塩を形成すると２４５０ＫＪ／ｍｏｌより大きい格子エネルギーを有するアニオンを含む第２の塩と合わせて、塩－廃棄物混合物を形成するステップと、
機械力を前記塩－廃棄物混合物に加えて、前記活性化フッ素化試薬を得るステップと
を含む、方法。
【請求項４８】
前記フッ素化化合物が、有機フッ素化合物である、請求項４３または４４に記載の方法。
【請求項４９】
前記第１の反応物質、または前記反応物質が、前記方法に使用される前においてフッ素を含まない、請求項４３または４４に記載の方法。
【請求項５０】
前記第１の塩が、CaF_2である、請求項４３に記載の活性化フッ素化試薬または請求項４４～４７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５１】
前記第１の塩が、フッ素燐灰石（$Ca_5(PO_4)_3F$）である、請求項４３に記載の活性化フッ素化試薬または請求項４４～４７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５２】
前記第２の塩が、金属水酸化物（例えば、ＮａＯＨまたはＫＯＨ）である、請求項４３に記載の活性化フッ素化試薬または請求項４４～４７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５３】
前記第２の塩が、金属亜硫酸塩（例えば、Na_2SO_3またはK_2SO_3）である、請求項４３に記載の活性化フッ素化試薬または請求項４４～４７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５４】
前記第２の塩が、金属硫酸塩（例えば、$KHSO_4$）である、請求項４３に記載の活性化フッ素化試薬または請求項４４～４７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５５】
前記第２の塩が、無機リン酸塩（例えば、K_2HPO_4、KH_2PO_4、K_3PO_4）である、請求項４３に記載の活性化フッ素化試薬または請求項４４～４７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５６】
前記無機リン酸塩が、ピロリン酸塩（例えば、$K_4P_2O_7$または$Na_3P_2O_7$）である、請求項５５に記載の活性化フッ素化試薬または方法。
【請求項５７】
前記第２の塩が、炭酸塩（例えば、$CaCO_3$、H_2CO_3、K_2CO_3、またはNa_2CO_3）である、請求項４３に記載の活性化フッ素化試薬または請求項４４～４７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５８】
前記活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルが、約１８．０°、１８．７°、２１．９°、２２．６°、２４．５°、２５．４°、２６．５°、２７．０°、２８．０°、２９．２°、３０．３°、３１．６°、３３．０°、３４．８°、３６．４°、３７．７°、３９．５°、４０．４°、４１．７°、４２．４°、４３．４°、４６．１°、４８．４°、４９．４°、５２．８°、および／または５３．９°に特徴的な２θ反射を含む、請求

項４３に記載の活性化フッ素化試薬または請求項４４～４７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５９】

約１８．０°、１８．７°、２１．９°、２２．６°、２４．５°、２５．４°、２６．５°、２７．０°、２８．０°、２９．２°、３０．３°、３１．６°、３３．０°、３４．８°、３６．４°、３７．７°、３９．５°、４０．４°、４１．７°、４２．４°、４３．４°、４６．１°、４８．４°、４９．４°、５２．８°、および／または５３．９°の２θ反射、請求項４３～５７のいずれか１項に記載の活性化フッ素化試薬または方法。

【請求項６０】

前記活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルが、約１８．０°、１８．７°、２１．９°、２２．６°、２４．５°、２５．４°、２６．５°、２７．０°、２８．０°、２９．２°、３０．３°、３１．６°、３３．０°、３４．８°、３６．４°、３７．７°、３９．５°、４０．４°、４１．７°、４２．４°、４３．４°、４６．１°、４８．４°、４９．４°、５２．８°、および５３．９°の群から選択される少なくとも３つの特徴的な２θ反射を含む、請求項４３～５９のいずれか１項に記載の活性化フッ素化試薬または方法。

【請求項６１】

前記活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルが、約１８．０°、１８．７°、２１．９°、２２．６°、２４．５°、２５．４°、２６．５°、２７．０°、２８．０°、２９．２°、３０．３°、３１．６°、３３．０°、３４．８°、３６．４°、３７．７°、３９．５°、４０．４°、４１．７°、４２．４°、４３．４°、４６．１°、４８．４°、４９．４°、５２．８°、および５３．９°の群から選択される特徴的な少なくとも４つの２θ反射を含む、請求項４３～６０のいずれか１項に記載の活性化フッ素化試薬または方法。

【請求項６２】

前記活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルが、約２１．９°、３０．３°、３１．６°、および４３．４°に特徴的な２θ反射を含む、請求項４３～６１のいずれか１項に記載の活性化フッ素化試薬または方法。

【請求項６３】

前記活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルが、約１８．０°、１８．７°、２１．９°、２２．６°、２４．５°、２５．４°、２６．５°、２７．０°、２８．０°、２９．２°、３０．３°、３１．６°、３３．０°、３４．８°、３６．４°、３７．７°、３９．５°、４０．４°、４１．７°、４２．４°、４３．４°、４６．１°、４８．４°、４９．４°、５２．８°、および５３．９°に特徴的な２θ反射を含む、請求項４３～６２のいずれか１項に記載の活性化フッ素化試薬または方法。

【請求項６４】

前記第１の塩の前記第２の塩に対する比が、約１：０．５～１：１００である、請求項４３～６３のいずれか１項に記載の活性化フッ素化試薬または方法。

【請求項６５】

前記第１の塩の前記第２の塩に対する比が、約１：１～１：１０である、請求項４３～６４のいずれか１項に記載の活性化フッ素化試薬または方法。

【請求項６６】

前記第１の塩の前記第２の塩に対する比が、約１：１～１：５である、請求項４３～６５のいずれか１項に記載の活性化フッ素化試薬または方法。

【請求項６７】

前記第１の塩の前記第２の塩に対する比が、約１：１である、請求項４３～６６のいずれか１項に記載の活性化フッ素化試薬または方法。

【請求項６８】

前記第１の塩の前記第２の塩に対する比が、約１：２である、請求項４３～６７のいず

れか１項に記載の活性化フッ素化試薬または方法。
【請求項６９】
前記第１の塩の前記第２の塩に対する比が、約１：３である、請求項４３～６８のいずれか１項に記載の活性化フッ素化試薬または方法。
【請求項７０】
前記第１の塩の前記第２の塩に対する比が、約１：５である、請求項４３～６９のいずれか１項に記載の活性化フッ素化試薬または方法。
【請求項７１】
前記特徴的な２θ反射の各々が、最大ピークに正規化した場合に、少なくとも１％の相対強度を有する、請求項４３、４５、または４７～７０のいずれか１項に記載の活性化フッ素化試薬または方法。
【請求項７２】
前記特徴的な２θ反射の各々が、バックグラウンド減算粉末Ｘ線回折スペクトル（例えば、少なくとも前記第１および第２の塩に対応するピークを減算したスペクトル）の最大ピークに正規化した場合に、少なくとも５％の相対強度を有する、請求項４３、４５、または４７～７０のいずれか１項に記載の活性化フッ素化試薬または方法。
【請求項７３】
前記機械力が、ボールミル、乳鉢と乳棒、二軸押出機を使用して、超音波浴、音響ミキサー、および／または機械プレスを使用して加えられる、請求項４４～７１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７４】
前記機械プレスが、ジョークラッシャーを含む、請求項７３に記載の方法。
【請求項７５】
前記ボールミルが、振動ミル、遊星ミル、ドラムミル、および／またはアトライタミルを含む、請求項７３に記載の方法。
【請求項７６】
強酸を前記第１の塩と反応させて、フッ化水素酸を形成するステップを含まない、請求項４４～７３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７７】
前記反応中に本質的にＨＦが生成されない（例えば、前記反応中のいずれの時点でも混合物中に１ｐｐｍ未満または１ｐｐｂ未満のＨＦしか観察可能でない）、請求項４４～７６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７８】
前記機械力が、約０．５Ｈｚ～６０ｋＨｚの周波数で加えられる、請求項４４～７７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７９】
前記機械力が、約１０Ｈｚ～２０ｋＨｚの周波数で加えられる、請求項４４～７８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８０】
前記機械力が、約３０Ｈｚの周波数で加えられる、請求項４４～７８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８１】
前記機械力が、約３５Ｈｚの周波数で加えられる、請求項４４～７８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８２】
前記機械力が、約６０Ｈｚの周波数で加えられる、請求項４４～７８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８３】
前記機械力が、約－２０～３００℃の温度で加えられる、請求項４４～８２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８４】
前記機械力が、約－２０～１００℃の温度で加えられる、請求項４４～８３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８５】
前記機械力が、約２０～９０℃の温度で加えられる、請求項４４～８４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８６】
前記機械力が、約３０℃の温度で加えられる、請求項４４～８４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８７】
前記機械力が、約６０℃の温度で加えられる、請求項４４～８４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８８】
前記機械力が、約９０℃の温度で加えられる、請求項４４～８４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８９】
前記第１の塩と前記第２の塩が溶媒を添加することなく固体として合わせられる、請求項４４～８８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９０】
前記有機化合物が、芳香族または脂肪族であり、フッ素化される部位に位置する少なくとも１つの脱離基（例えば、ハロ）を含む、請求項４４から４５または４８～８９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９１】
前記有機化合物が、ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化アシル、ハロゲン化アリールまたはハロゲン化アルキルである、請求項４４から４５または４８～９０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９２】
前記有機化合物が、芳香族ハロゲン化スルホニル（例えば、塩化トシル）、ハロゲン化ベンゾイル（例えば、４－メトキシベンゾイルクロリド）、ハロベンゼン（例えば、クロロベンゼン）またはハロゲン化ベンジル（例えば、塩化ベンジル）である、請求項４４から４５または７８～９１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９３】
前記第１の塩、第２の塩、および前記有機化合物が同じステップで合わせられる、請求項４４から４５または４８～９２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９４】
前記第１の塩、第２の塩が前記有機化合物の添加前に合わせられる、請求項４４から４５または４８～９２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９５】
前記第１の塩、第２の塩、および前記有機化合物が１種または複数の溶媒と一緒に添加され、前記有機化合物が前記１種または複数の溶媒の少なくとも１種に可溶性である、請求項４４から４５または４８～９４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９６】
前記１種または複数の溶媒が、アセトニトリル、プロピオニトリル、トルエン、１，２－ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、フルオロベンゼン、１，２－ジフルオロベンゼン、ジクロロエタン、トリフルオロトルエン、クロロホルム、ｔｅｒｔ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコールおよび水からなる群から選択される溶媒を含み、上記有機溶媒のいずれか１種または複数が水と混和していてもよい、請求項４４から４５または４８～９５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９７】
前記１種または複数の溶媒が、アセトニトリル、クロロベンゼン、ｔｅｒｔ－ブタノー

ル、ｔｅｒｔ－アミルアルコールおよび／または水を含む、請求項４４から４５または４８～９６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９８】
前記１種または複数の溶媒が相間移動剤（例えば、クリプタンド、クラウンエーテルおよび／または水素結合相間移動剤）を含む、請求項４４から４５または４８～９７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９９】
前記フッ素化反応が、約２０～３００℃の温度で実施される、請求項４４から４５または４８～９８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１００】
前記フッ素化反応が、約２０～１００℃の温度で実施される、請求項４４から４５または４８～９９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０１】
前記有機フッ素化合物のフッ素化反応収率が、少なくとも約１０％（前記有機化合物の出発量に基づいて測定）である、請求項４４から４５または４８～１００のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０２】
前記フッ素化反応収率が、少なくとも約３０％（前記有機化合物の出発量に基づいて測定）である、請求項４４から４５または４８～１０１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０３】
前記フッ素化反応収率が、少なくとも約５０％（前記有機化合物の出発量に基づいて測定）である、請求項４４から４５または４８～１０２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０４】
前記フッ素化反応収率が、少なくとも約８０％（前記有機化合物の出発量に基づいて測定）である、請求項４４から４５または４８～１０３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０５】
前記フッ素化反応が、モノフッ素化反応である、請求項４４から４５または４８～１０４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０６】
前記フッ素化反応が、ジフッ素化反応である、請求項４４から４５または４８～１０５のいずれか１項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、フッ素化方法およびフッ素化試薬に関する。特に、本出願は、新規なフッ素化試薬、カルシウムおよびフッ素を含む塩からフッ素化試薬を調製する方法、ならびにフルオロケミカルを調製するためのフッ素化試薬の使用を記載する。本明細書に記載のフッ素化方法は、フルオロケミカル生産の中間体としてフッ化水素酸を使用する必要性を回避できる。
【背景技術】
【０００２】
フルオロケミカルは、冶金産業、Ｌｉイオン電池、電気製品、発光ナノ粒子および電子機器、フルオロポリマー（テフロンまたはＥＴＦＥとして知られるＰＴＦＥ）、冷媒（ＨＦＯ）、空調、ならびに農薬、麻酔薬、および医薬品における用途で日常生活に存在し得る。一般に、有機フルオロケミカルに組み込まれたフッ素原子は、高毒性フッ化水素（ＨＦ）への変換から始まるワークフローを適用することによって、天然に存在する鉱物フルオロスパー（Ｆｌｕｏｒｓｐａｒ）（フッ化カルシウム、CaF_2）から誘導できる（図１）。具体的には、冶金グレードのフルオロスパー（メトスパー（Ｍｅｔｓｐａｒ）、６０～９６％のCaF_2、総フルオロスパー生産量の約４０％）は、製鋼におけるフラックスとして使用することができ、アシッドグレードのフルオロスパー（アシッドスパー（Ａ

ｃｉｄｓｐａｒ）、９７％以上のＣａＦ$_2$、総フルオロスパー生産量の約６０％）は、フッ化水素酸（ＨＦ）および／または三フッ化アルミニウム（ＡｌＦ$_3$）の製造に使用できる。

【０００３】

有機フルオロケミカルを製造するための産業慣行は、液化ガスとして使用するために貯蔵できるか、または水溶液として使用するために水に希釈できるフッ化水素ガスを生成するために、高温で、アシッドグレードのフッ化カルシウムアシッドスパーを硫酸でエネルギー集約的に処理することに依存し得る。ＨＦベースの方法の安全性は、例えば、ＨＦが安全な取り扱いのために極度の注意を要し得る極めて危険で腐食性の高い酸であるため、生産者と使用者の両方の懸念事項となり得る。

【０００４】

付加価値のあるフルオロケミカルにアクセスするための代替経路を開発することは、極めて困難であり得る。これは例えば、ＣａＦ$_2$の高い格子エネルギー（生成されたフッ化物の各モルについて約２６４０ｋＪ　ｍｏｌ$^{-1}$、または約１３２０ｋＪ　ｍｏｌ$^{-1}$）に起因する。

【発明の概要】

【０００５】

本発明の第１の態様によれば、フッ素化試薬を調製する方法であって、

ａ）フッ化カルシウムおよびフッ素燐灰石の少なくとも１つであるフッ素含有化合物とイオン性化合物を固体状態で一緒に粉砕するステップ

を含み、

前記イオン性化合物のアニオンは、Ｃａ$^{2+}$と結合可能で２４５０ＫＪ　ｍｏｌ$^{-1}$より大きい格子エネルギーを有するカルシウム塩を形成する、方法が提供される。

【０００６】

本発明の第２の態様によれば、フルオロケミカルを調製する方法であって、

ａ）本明細書に記載されるフッ素化試薬を調製するステップと、

ｂ）有機基質をフッ素化試薬と接触させるステップと

を含み、

ステップｂ）は、ステップａ）と同時に、またはステップａ）の後に行われる、方法が提供される。

【０００７】

本発明の第３の態様によれば、フルオロケミカルを調製する方法であって、

ａ）フッ化カルシウムおよびフッ素燐灰石の少なくとも１つであるフッ素含有化合物を固体状態で粉砕するステップと；

ｂ）ステップａ）の生成物を有機基質と接触させるステップと

を含み、

ステップｂ）は、ステップａ）と同時に、またはステップａ）の後に行われる、方法が提供される。

【０００８】

本発明の第４の態様によれば、フルオロケミカルを調製する方法におけるフッ素源としての、フッ化カルシウムおよびフッ素燐灰石の少なくとも１つであるフッ素含有化合物の使用であって、方法はフッ素含有化合物を硫酸と反応させてフッ化水素酸を生成するステップを含まない、使用が提供される。

【０００９】

本発明の第５の態様によれば、フッ素化試薬を調製する方法におけるフッ素源としての、フッ化カルシウムおよびフッ素燐灰石の少なくとも１つであるフッ素含有化合物の使用であって、方法はフッ素含有化合物を硫酸と反応させてフッ化水素酸を生成するステップを含まない、使用が提供される。

【００１０】

上記態様では、フッ素含有化合物が、適切にはフッ化カルシウム（例えば、アシッドグ

レードのフルオロスパー）である。
【００１１】
本発明の第６の態様によれば、第１の態様の方法によって得られたか、直接得られたかまたは得ることができるフッ素化試薬が提供される。
【００１２】
本発明の第７の態様によれば、複数の無機塩の混合物を含むフッ素化試薬が提供される。
【００１３】
フッ化カルシウムは、本発明に係る方法および使用における唯一のフッ素源であり得る。
【００１４】
一態様では、活性化フッ素化試薬は、本明細書に記載のものである。一部の実施形態では、活性化フッ素化試薬は、カルシウムおよびフッ素を含む第１の塩を含む。一部の実施形態では、活性化フッ素化試薬は、Ca^{2+}と結合して第３の塩を形成すると、２４５０ＫＪ／ｍｏｌより大きい格子エネルギーを有するアニオンを含む第２の塩を含む。一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、約２１．９°、３０．３°、３１．６°、および／または４３．４°に特徴的な２θ反射を含む。
【００１５】
別の一態様では、有機フッ素化合物を合成する方法は、本明細書に記載のものである。一部の実施形態では、方法は、カルシウムおよびフッ素を含む第１の塩を、第２の塩と合わせるステップを含む。一部の実施形態では、第２の塩は、Ca^{2+}と結合して第３の塩を形成すると、２４５０ＫＪ／ｍｏｌより大きい格子エネルギーを有するアニオンを含む。
【００１６】
一部の実施形態では、第１の塩と第２の塩を合わせて塩混合物を形成する。一部の実施形態では、方法は、機械力を塩混合物に加えて、活性化塩混合物を形成するステップを含む。一部の実施形態では、方法は、活性化塩混合物を第１の反応物質と合わせるステップを含む。一部の実施形態では、第１の反応物質は、有機化合物を含む。一部の実施形態では、方法は、第１の反応物質をフッ素化して、有機フッ素化合物を得るステップを含む。
【００１７】
別の一態様では、有機化合物をフッ素化する方法は、本明細書に記載のものである。一部の実施形態では、方法は、活性化フッ素化試薬を有機化合物と合わせるステップと、有機化合物をフッ素化して有機フッ素化合物を生成するステップとを含む。一部の実施形態では、活性化フッ素化試薬は、約２１．９°、３０．３°、３１．６°、および／または４３．４°に特徴的な２θ反射を含む活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルを有する。
【００１８】
別の一態様では、活性化フッ素化試薬を製造する方法は、本明細書に記載のものである。一部の実施形態では、方法は、カルシウムおよびフッ素を含む第１の塩を第２の塩と合わせて、塩混合物を形成するステップを含む。一部の実施形態では、第２の塩は、Ca^{2+}と結合して第３の塩を形成すると、２４５０ＫＪ／ｍｏｌより大きい格子エネルギーを有するアニオンを含む。一部の実施形態では、方法は、機械力を塩混合物に加えて、活性化フッ素化試薬を得るステップを含む。
【００１９】
別の一態様では、廃棄物材料からフッ素を回収して、活性化フッ素化試薬を形成する方法は、本明細書に記載のものである。このような方法を使用して、例えば、フッ素枯渇廃棄物材料からフッ素を回収するか、またはCaF_2もしくはＮａＦを含む廃棄物などのフッ素を含む廃棄物流からフッ素化試薬を生産できる。一部の実施形態では、方法が、カルシウムおよびフッ素を含む第１の塩を含む廃棄物材料を第２の塩と合わせて、塩－廃棄物混合物を形成するステップを含む。一部の実施形態では、第２の塩が、Ca^{2+}と結合して第３の塩を形成すると、２４５０ＫＪ／ｍｏｌより大きい格子エネルギーを有するアニ

オンを含む。一部の実施形態では、第２の塩が、第１の塩と結合して、約２１．９°、３０．３°、３１．６°、および／または４３．４°に特徴的な２θ反射を含む粉末Ｘ線回折スペクトルを有する塩－廃棄物混合物を形成する。一部の実施形態では、方法が、機械力を塩－廃棄物混合物に加えて、活性化フッ素化試薬を得るステップを含む。

【００２０】

本明細書に記載されるフッ素化試薬または方法のいずれかの一部の実施形態では、第１の塩がCaF_2である。一部の実施形態では、第１の塩がフッ素燐灰石（$Ca_5(PO_4)_3F$）である。一部の実施形態では、第２の塩が金属水酸化物である。一部の実施形態では、第２の塩がＮａＯＨである。一部の実施形態では、第２の塩がＫＯＨである。一部の実施形態では、第２の塩が金属亜硫酸塩である。一部の実施形態では、第２の塩がNa_2SO_3である。一部の実施形態では、第２の塩がK_2SO_3である。

【００２１】

一部の実施形態では、第２の塩が金属硫酸塩である。一部の実施形態では、第２の塩が$KHSO_4$である。一部の実施形態では、第２の塩が無機リン酸塩（例えば、K_2HPO_4、KH_2PO_4、K_3PO_4）である。一部の実施形態では、第２の塩がK_2HPO_4である。一部の実施形態では、第２の塩がKH_2PO_4である。一部の実施形態では、第２の塩がK_3PO_4である。一部の実施形態では、無機リン酸塩がピロリン酸塩（例えば、$K_4P_2O_7$または$Na_3P_2O_7$）である。

【００２２】

一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルが、約１８．０°、１８．７°、２１．９°、２２．６°、２４．５°、２５．４°、２６．５°、２７．０°、２８．０°、２９．２°、３０．３°、３１．６°、３３．０°、３４．８°、３６．４°、３７．７°、３９．５°、４０．４°、４１．７°、４２．４°、４３．４°、４６．１°、４８．４°、４９．４°、５２．８°、および／または５３．９°に特徴的な２θ反射を含む。一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルが、約１８．０°、１８．７°、２１．９°、２２．６°、２４．５°、２５．４°、２６．５°、２７．０°、２８．０°、２９．２°、３０．３°、３１．６°、３３．０°、３４．８°、３６．４°、３７．７°、３９．５°、４０．４°、４１．７°、４２．４°、４３．４°、４６．１°、４８．４°、４９．４°、５２．８°、および５３．９°の群から選択される少なくとも２つの特徴的な２θ反射を含む。一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルが、約１８．０°、１８．７°、２１．９°、２２．６°、２４．５°、２５．４°、２６．５°、２７．０°、２８．０°、２９．２°、３０．３°、３１．６°、３３．０°、３４．８°、３６．４°、３７．７°、３９．５°、４０．４°、４１．７°、４２．４°、４３．４°、４６．１°、４８．４°、４９．４°、５２．８°、および５３．９°の群から選択される少なくとも３つの特徴的な２θ反射を含む。一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルが、約１８．０°、１８．７°、２１．９°、２２．６°、２４．５°、２５．４°、２６．５°、２７．０°、２８．０°、２９．２°、３０．３°、３１．６°、３３．０°、３４．８°、３６．４°、３７．７°、３９．５°、４０．４°、４１．７°、４２．４°、４３．４°、４６．１°、４８．４°、４９．４°、５２．８°、および５３．９°の群から選択される特徴的な少なくとも４つの２θ反射を含む。一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルが、約２１．９°、３０．３°、３１．６°、および４３．４°に特徴的な２θ反射を含む。

【００２３】

一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルが、約１８．０°、１８．７°、２１．９°、２２．６°、２４．５°、２５．４°、２６．５°、２７．０°、２８．０°、２９．２°、３０．３°、３１．６°、３３．０°、３４．８°、３６．４°、３７．７°、３９．５°、４０．４°、４１．７°、４２．４°、４３．４°、４６．１°、４８．４°、４９．４°、５２．８°、および５３．９°に特徴的な２θ反射を含む。

【００２４】
一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比が約１：０．５～１：１００である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比が約１：１～１：１０である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比が約１：１～１：５である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比が約１：１である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比が約１：２である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比が約１：３である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比が約１：５である。
【００２５】
本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、機械力が、ボールミル、乳鉢と乳棒、二軸押出機を使用して、超音波浴、または機械プレスを使用して加えられる。
【００２６】
一部の実施形態では、方法が、強酸を第１の塩と反応させてフッ化水素酸を形成するステップを含まない。一部の実施形態では、機械力が約０．５Ｈｚ～６０ｋＨｚの周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力が約１０Ｈｚ～２０ｋＨｚの周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力が約３０Ｈｚの周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力が約３５Ｈｚの周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力が約６０Ｈｚの周波数で加えられる。
【００２７】
一部の実施形態では、機械力が約２０～３００℃の温度で加えられる。一部の実施形態では、機械力が約２０～１００℃の温度で加えられる。一部の実施形態では、機械力が約３０℃の温度で加えられる。一部の実施形態では、機械力が約６０℃の温度で加えられる。一部の実施形態では、機械力が約９０℃の温度で加えられる。
【００２８】
一部の実施形態では、第１の塩と第２の塩が、溶媒を添加することなく固体として合わせられる。
【００２９】
一部の実施形態では、有機化合物が芳香族または脂肪族であり、フッ素化される部位に位置する少なくとも１つの脱離基を含む。一部の実施形態では、有機化合物が、ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化アシル、ハロゲン化アリールまたはハロゲン化アルキルである。一部の実施形態では、有機化合物が、芳香族ハロゲン化スルホニル（例えば、塩化トシル）、ハロゲン化ベンゾイル（例えば、４－メトキシベンゾイルクロリド）、ハロベンゼン（例えば、クロロベンゼン）またはハロゲン化ベンジル（例えば、塩化ベンジル）である。一部の実施形態では、第１の塩、第２の塩、および有機化合物が同じステップで合わせられる。一部の実施形態では、第１の塩、第２の塩が有機化合物の添加前に合わせられる。一部の実施形態では、第１の塩、第２の塩、および有機化合物が１種または複数の溶媒と一緒に添加され、有機化合物が１種または複数の溶媒の少なくとも１種に可溶性である。
【００３０】
一部の実施形態では、１種または複数の溶媒が、アセトニトリル、プロピオニトリル、トルエン、１，２－ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、フルオロベンゼン、１，２－ジフルオロベンゼン、ジクロロエタン、トリフルオロトルエン、クロロホルム、ｔｅｒｔ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコールおよび水からなる群から選択される溶媒を含み、上記有機溶媒のいずれか１種または複数が水と混和していてもよい。
【００３１】
一部の実施形態では、１種または複数の溶媒が、アセトニトリル、クロロベンゼン、ｔｅｒｔ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコールおよび／または水を含む。一部の実施形態では、１種または複数の溶媒が、クリプタンド、クラウンエーテルおよび水素結合相間移動剤（ｈｙｄｒｏｇｅｎ－ｂｏｎｄｉｎｇ　ｐｈａｓｅ　ｔｒａｎｓｆｅｒ　ａｇｅｎｔ）を含む。

【００３２】
一部の実施形態では、フッ素化反応が約２０～３００℃の温度で実施される。一部の実施形態では、フッ素化反応が約２０～１００℃の温度で実施される。一部の実施形態では、有機フッ素化合物のフッ素化反応収率が少なくとも約１０％（有機化合物の出発量に基づいて測定）である。一部の実施形態では、フッ素化反応収率が少なくとも約３０％（有機化合物の出発量に基づいて測定）である。一部の実施形態では、フッ素化反応収率が少なくとも約５０％（有機化合物の出発量に基づいて測定）である。一部の実施形態では、フッ素化反応収率が少なくとも約８０％（有機化合物の出発量に基づいて測定）である。
【００３３】
一部の実施形態では、フッ素化反応がモノフッ素化反応である。一部の実施形態では、フッ素化反応がジフッ素化反応である。
【００３４】
本発明に係る新規な特徴は、添付の特許請求の範囲に特に示されている。本発明に係る特徴および利点のより良い理解は、本発明の原理が利用される例示的な実施形態を示す以下の詳細な説明、および添付の図面（本明細書では「図（Figure）」および「図（Fig.）」とも）を参照することによって得られる。
【図面の簡単な説明】
【００３５】
【図１】フッ素を含む塩からのフルオロケミカルの可能な製造スキームを示す図である。
【図２】上：メカノケミカル条件下でCaF_2およびK_2HPO_4から誘導されるフッ素化試薬のD_2O中の^{19}F　ＮＭＲを示す図である。下：ＫＦをスパイクした後、メカノケミカル条件下でCaF_2およびK_2HPO_4から誘導されるフッ素化試薬のD_2O中の^{19}F　ＮＭＲを示す図である。
【図３】様々なリン酸塩をフルオロスパーの活性剤として使用した場合のＴｓＦおよびＴｓＣｌのＮＭＲ収率（％）を示す図である。
【図４】３５Ｈｚで３時間後のフルオロスパーおよびKH_2PO_4のミル粉砕生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図５】３５Ｈｚで３時間後のフルオロスパーおよびK_3PO_4のミル粉砕生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図６】３０Ｈｚで３時間後のフルオロスパーとNa_3PO_4のミル粉砕生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図７】３５Ｈｚで３時間後のフルオロスパーとNa_2HPO_4のミル粉砕生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図８】３５Ｈｚで３時間後のフルオロスパーとNaH_2PO_4のミル粉砕生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図９】３５Ｈｚで３時間後のフルオロスパーとKPO_3のミル粉砕生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図１０】３５Ｈｚで３時間後のフルオロスパーと$K_4P_2O_7$のミル粉砕生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図１１】３５Ｈｚで３時間後のフルオロスパーと$K_5P_3O_{10}$のミル粉砕生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図１２】３５Ｈｚで３時間後のフルオロスパーと$Na_4P_2O_7$のミル粉砕生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図１３】３５Ｈｚで３時間後のフルオロスパーと$Na_5P_3O_{10}$のミル粉砕生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図１４】３５Ｈｚで３時間後のフルオロスパーと$Na(PO_3)_3$のミル粉砕生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図１５】３０Ｈｚで３時間後のフルオロスパーと$CaHPO_4$のミル粉砕生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図１６】３０Ｈｚで３時間後のフルオロスパーと$Ca_3(PO_4)_2$のミル粉砕生成物

のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図１７】１：１、１：２、１：２．５、および１：３のＣａＦ$_2$：Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$比をもたらすＫ$_2$ＨＰＯ$_4$のその後の添加および３０Ｈｚで３時間のミル粉砕後のフルオロスパーのミル粉砕生成物の積み上げＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図１８】フルオロスパーおよびＫ$_2$ＨＰＯ$_4$を異なる周波数でミル粉砕する、フルオロスパーおよび活性剤としてのＫ$_2$ＨＰＯ$_4$を使用したＴｓＣｌからのＴｓＦのＮＭＲ収率を示す図である。
【図１９】異なる比のＣａＦ$_2$：Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$の使用をもたらす、フルオロスパーおよび様々な量のＫ$_2$ＨＰＯ$_4$活性剤を使用したＴｓＣｌからのＴｓＦのＮＭＲ収率を示す図である。Ａでは、１当量のＫ$_2$ＨＰＯ$_4$をフルオロスパーに添加し、Ｂでは、合計２当量を添加し、Ｃでは、合計２．５当量のＫ$_2$ＨＰＯ$_4$を添加する。
【図２０】異なる量の水をフッ素化反応に添加した、フルオロスパーおよび活性剤としてのＫ$_2$ＨＰＯ$_4$を使用したＴｓＣｌからのＴｓＦのＮＭＲ収率を示す図である。
【図２１】異なる量の水をフッ素化反応に添加した、５時間または１８時間の反応時間の、フルオロスパーおよび活性剤としてのＫ$_2$ＨＰＯ$_4$を使用したＴｓＣｌからのＴｓＦのＮＭＲ収率を示す図である。
【図２２】Ｒ－ＳＯ$_2$Ｃｌ種のフッ素化基質範囲を示す図である。
【図２３】Ｒ－Ｘ種のフッ素化基質範囲を示す図である。
【図２４】フルオロスパーおよびＫ$_2$ＨＰＯ$_4$のミル粉砕の可溶性生成物の^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２４Ａ）および^{31}Ｐ　ＮＭＲ（２４Ｂ）を示す図である。
【図２５】結晶性ＫＦ（下部）を参照した３０Ｈｚで９時間後のフルオロスパーとＫ$_2$ＨＰＯ$_4$のミル粉砕生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図２６】Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$と反応したフルオロスパーのミル粉砕生成物（フルオロミックス（Ｆｌｕｏｒｏｍｉｘ））のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図２７】（上から下へ）３０Ｈｚで９時間、Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$とミル粉砕したフルオロスパー、３０Ｈｚで３時間、Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$とミル粉砕したＫＦ、３０Ｈｚで３時間、Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$と、引き続いて３０Ｈｚで３時間、ＣａＨＰＯ$_4$とミル粉砕したＫＦ、および結晶性ＣａＦ$_2$の積み上げＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図２８】３０Ｈｚで３時間、Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$とミル粉砕したＫＦ（Ａ）および３０Ｈｚで３時間、Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$と、引き続いて３０Ｈｚで３時間、ＣａＨＰＯ$_4$とミル粉砕したＫＦの生成物、および結晶性ＣａＦ$_2$（Ｂ）のシミュレート結晶構造を示す図である。
【図２９】フルオロスパー、Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$、およびフッ素燐灰石の積み上げＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図３０】フルオロミックス、３０Ｈｚで３時間、Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$とミル粉砕したＫＦ、３０Ｈｚで３時間、Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$と、引き続いて３０Ｈｚで３時間、ＣａＨＰＯ$_4$とミル粉砕したＫＦ、および結晶性ＣａＦ$_2$、およびフルオロスパーの重ね合わせＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図３１】ＣａＦ$_2$（フルオロスパー）およびＫ$_2$ＨＰＯ$_4$のミル粉砕反応から形成された水不溶性固体のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図３２】フルオロスパーおよびＣａＨＰＯ$_4$のミル粉砕生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを重ね合わせたＣａＦ$_2$（フルオロスパー）およびＫ$_2$ＨＰＯ$_4$のミル粉砕反応から形成された水不溶性固体のＰＸＲＤディフラクトグラム（３２Ａ）ならびに３０Ｈｚで３時間後のフルオロスパーおよびＣａＨＰＯ$_4$のミル粉砕反応から形成された生成物のＰＸＲＤディフラクトグラム（３２Ｂ）を示す図である。
【図３３】Ｘ（３５Ｈｚで３時間、Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$とミル粉砕したＫＦ）のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図３４】Ｙ（３５Ｈｚで３時間、Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$と、引き続いて３５Ｈｚで３時間、ＣａＨＰＯ$_4$とミル粉砕したＫＦ）のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図３５】独立して、フルオロミックスまたはＸ（３５Ｈｚで３時間、Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$とミル粉砕したＫＦ）またはＹ（３５Ｈｚで３時間、Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$と、引き続いて３５Ｈｚで

３時間、$CaHPO_4$とミル粉砕したＫＦ）との反応した場合のＴｓＣｌからＴｓＦのＮＭＲ収率を示す図である。
【図３６】フルオロスパーとＮａＯＨのＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図３７】フルオロスパーおよび様々な非リン酸塩活性剤を使用したＴｓＣｌからのＴｓＦのＮＭＲ収率を示す図である。
【図３８】３５Ｈｚで３時間のK_2CO_3とのフルオロスパーミル粉砕反応の生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図３９】３５Ｈｚで３時間の$KHCO_3$とのフルオロスパーミル粉砕反応の生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図４０】３５Ｈｚで３時間のK_2SO_4とのフルオロスパーミル粉砕反応の生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図４１】３５Ｈｚで３時間の$KHSO_4$とのフルオロスパーミル粉砕反応の生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図４２】３５Ｈｚで３時間の$K_2S_2O_7$とのフルオロスパーミル粉砕反応の生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図４３】３５Ｈｚで１．５時間のNa_2SO_3とのフルオロスパーミル粉砕反応の生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図４４】３５Ｈｚで３時間のKNO_3とのフルオロスパーミル粉砕反応の生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図４５】３５Ｈｚで３時間のＫＯＨとのフルオロスパーミル粉砕反応の生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図４６】３５Ｈｚで３時間のＮａＯＨとのフルオロスパーミル粉砕反応の生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図４７】リン酸塩活性剤を使用したフッ素燐灰石との$R-SO_2Cl$種の反応範囲および関連する収率を示す図である。
【図４８】$K_4P_2O_7$のその後の添加（１当量の４回の別個の添加）時のフッ素燐灰石ミル粉砕反応の生成物の積み上げＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図４９】$K_4P_2O_7$（４当量）と３５Ｈｚで合計１２時間ミル粉砕したフッ素燐灰石試料（１当量）を重ね合わせた１時間のミル粉砕後の純粋なフッ素燐灰石のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図５０】フッ素燐灰石（$Ca_5(PO_4)_3F$）と$K_4P_2O_7$との間の反応１：４当量ミル粉砕反応（Ｄ）、およびフッ化カリウム（ＫＦ、１当量）とK_2HPO_4（２当量、３５Ｈｚ、３時間）、引き続いて$CaHPO_4$（１当量、３５Ｈｚ、３時間）との間のミル粉砕反応の積み上げＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図５１】フッ素燐灰石のＰＸＲＤディフラクトグラムを重ね合わせたフッ素燐灰石とピロリン酸カリウムとの間の反応の水不溶性生成物のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図５２】３０Ｈｚで９時間のフッ素燐灰石と１当量の$K_4P_2O_7$のミル粉砕反応のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図５３】各添加後３５Ｈｚで３時間ミル粉砕して、１当量の$K_4P_2O_7$を１当量のフッ素燐灰石に４回その後添加するミル粉砕反応のＰＸＲＤディフラクトグラムを示す図である。
【図５４】活性フッ素化材料の生成に対するスクリュー温度の変化の効果を試験した一般的スキームを示す図である。
【図５５】活性フッ素化材料の生成に対するスクリュー速度の変化の効果を試験した一般的スキームを示す図である。
【図５６】活性フッ素化材料の生成に対する再利用回数の変化の効果を試験した一般的スキームを示す図である。
【図５７】K_2HPO_4なしでCaF_2のみを二軸押出機に添加する一般的スキームを示す図である。

【図５８】活性フッ素化材料の生成に対するスクリュー構成の変化の効果を試験した一般的スキームを示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００３６】
本明細書の説明および特許請求の範囲の全体にわたって、主題が「含む（comprise）」（または「含む（comprises）」または「含む（comprising）」）という用語を使用して本明細書に記載される場合、代わりに「からなる（consist of）」（または「からなる（consists of）」または「からなる（consisting of）」）または「から本質的になる（consist essentially of）」（または「から本質的になる（consists essentially of）」または「から本質的になる（consisting essentially of）」）という用語を使用して記載される同じ主題も企図される。
【００３７】
「約（about）」または「およそ（approximately）」という用語は、値がどのように測定または決定されるか、例えば、測定システムの限界に部分的に依存する、特定の値について許容可能な誤差範囲内を意味し得る。本明細書に特に指定されない限り、「約（about）」は、一般的に、明言される値の±１０％の範囲を指す。しかしながら、Ｘ線回折反射の場合、「約（about）」は、一般的に、明言される値の±０．１°の範囲を指す。「以下（no more than）」、「未満（less than）」、または「以下（less than or equal to）」という用語が、一連の２つ以上の数値の最初の数値の前にある場合はいつでも、「以下（no more than）」、「未満（less than）」、または「以下（less than or equal to）」という用語は、その一連の数値の中の数値の各々に適用される。例えば、３、２、または１以下は、３以下、２以下、または１以下に等しい。
【００３８】
本明細書にて、本発明の特定の実施形態では、数値範囲を企図する。範囲が存在する場合、範囲は範囲の端点を含む。さらに、範囲内の全ての部分範囲および値が、あたかも明示的に書き出されているように存在する。
【００３９】
本明細書にて、本発明の特定の実施形態は、特徴的なＸ線回折反射を企図する。ある特定の実施形態では、特徴的なＸ線回折反射の存在または非存在が、特徴的な２θ値に位置するＸ線回折スペクトルのピークの特定によって決定される。
【００４０】
特定の実施形態では、２θシグナルが少なくとも３のシグナルのノイズに対する比を有する場合に、ピークが存在する。
【００４１】
特定の実施形態では、２θシグナルが少なくとも５のシグナルのノイズに対する比を有する場合に、ピークが存在する。ある特定の実施形態では、２θシグナルが少なくとも１０のシグナルのノイズに対する比を有する場合に、ピークが存在する。
【００４２】
特定の実施形態では、２θシグナルが少なくとも２０のシグナルのノイズに対する比を有する場合に、ピークが存在する。
【００４３】
特定の実施形態では、ピークが未加工粉末Ｘ線回折スペクトルで特定される。ある特定の実施形態では、ピークがバックグラウンド減算粉末Ｘ線回折スペクトルで特定される。一部の実施形態では、第１の塩に対応するピークを未加工スペクトルから減算して、バックグラウンド減算スペクトルを得る。一部の実施形態では、第２の塩に対応するピークを未加工スペクトルから減算して、バックグラウンド減算スペクトルを得る。一部の実施形態では、１つまたは複数の既知の汚染物質ピークを未加工スペクトルから減算して、バックグラウンド減算スペクトルを得る。一部の実施形態では、第１の塩、第２の塩、および／または既知の汚染物質のうちの１つまたは複数に対応するピークを未加工スペクトルから減算して、バックグラウンド減算スペクトルを得る。

【００４４】
本明細書の説明および特許請求の範囲を通して、文脈が別段の要求をしない限り、単数形は複数形を包含する。特に、不定冠詞が使用される場合、文脈が別段の要求をしない限り、本明細書は、複数および単数を企図するものとして理解されるべきである。
【００４５】
本発明の特定の態様、実施形態または例と併せて記載される特徴は、相容れない場合を除き、本明細書に記載される任意の他の態様、実施形態または例に適用可能であると理解されるべきである。本明細書に開示される特徴の全て（任意の添付の特許請求の範囲、要約書、および図面を含む）、および／またはそのように開示される任意の方法もしくはプロセスのステップの全ては、そのような特徴および／またはステップの少なくとも一部が相互に排他的である組合せを除いて、任意の組合せで組み合わされ得る。本発明は、本明細書に列挙される具体的な実施形態のいずれかの詳細に限定されない。本発明は、本明細書に開示される特徴（任意の添付の特許請求の範囲、要約書、および図面を含む）の任意の新規な１つもしくは任意の新規な組合せ、またはそのように開示される任意の方法もしくはプロセスのステップの任意の新規な１つもしくは任意の新規な組合せに及ぶ。
【００４６】
特に指定しない限り、所与の生成物の特定の成分の量または濃度が重量パーセンテージ（重量％または％ｗ／ｗ）として指定されている場合、前記重量パーセンテージは、生成物全体の総重量に対する重量による前記成分のパーセンテージを指す。生成物の全ての成分の重量パーセンテージの合計が合計１００重量％となることが当業者によって理解されよう。しかしながら、全ての成分が列挙されているわけではない場合（例えば、生成物が１つまたは複数の特定の成分を「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」と言われる場合）、重量パーセンテージ収支は、場合により指定されていない成分によって１００重量％まで構成され得る。
【００４７】
前記のように、第１の態様では、本発明は、フッ素化試薬を調製する方法であって、
ａ）フッ化カルシウムおよびフッ素燐灰石の少なくとも１つであるフッ素含有化合物とイオン性化合物を固体状態で一緒に粉砕するステップ
を含み、
前記イオン性化合物のアニオンは、Ca^{2+}と結合可能で２４５０ＫＪ　ｍｏｌ$^{-1}$より大きい格子エネルギーを有するカルシウム塩を形成する、方法が提供される。
【００４８】
本発明者らは、厳密な調査によって、フッ化カルシウムおよびフッ素燐灰石を、硫酸を使用してＨＦに変換することを必要とせず、フッ素化試薬に直接変換することを可能にする方法を考案することによって、前記の長年の問題に対する解決策に到達した。これは、ステップａ）で概説される条件（例えば、ボールミル粉砕、または他のメカノケミカル技術）に従って、フッ化カルシウムおよび／またはフッ素燐灰石を特定のイオン性化合物と反応させることによって達成される。したがって、本発明に係る方法は、より環境に優しく持続可能な技術を使用して付加価値のあるフルオロケミカルの調製を可能にする。
【００４９】
フッ化カルシウム（CaF_2、融点、約１４２０℃）は、水に難溶性であり（２０℃で０．０１６ｇ／Ｌ）、有機溶媒に不溶性である白色固体である。周囲条件下では、フッ化カルシウムは、Ca^{2+}イオンが８つの最も近接するF^-イオンに立方的に配位している蛍石構造（α、空間群Ｆｍ－３ｍ）に結晶化する。本発明の一部として使用されるフッ化カルシウムは、天然に存在しているものであってもよいし（すなわち、フルオロスパーとして）、合成であってもよい（例えば、より少ない不純物を有する工業的に生産されたフッ化カルシウム）。フッ素燐灰石は、式$Ca_5(PO_4)_3F$を有する結晶性固体である。
【００５０】
本発明に係る方法は、高エネルギー混合技術、例えば反応物質の粒径を機械的に低減（

例えば、破砕）し、それらを互いに接触させるのに十分な技術を使用して、フッ素含有化合物（すなわち、フッ化カルシウムおよび／またはフッ素燐灰石）を特定のイオン性化合物と固体状態で反応させることを伴う。ステップａ）に従って反応物質を一緒に粉砕することによりこの目的が達成される。しかしながら、一緒に破砕する、一緒に磨り潰す、一緒にミル粉砕する、一緒に押し潰す、一緒にふやかすなどの、反応物質の粒径減少および／または反応物質の表面積の体積に対する比の増加をもたらす同義的高エネルギー混合技術が、ステップａ）によって包含されることが認識されよう。

【００５１】

方法は、メカノケミカルプロセスであってもよい、および／またはステップａ）はメカノケミカル条件下で行われてもよい。メカノケミストリーは、化学合成の発展分野であり、１つまたは複数の固体反応物質に機械応力を加えるによって開始および／または持続される化学変換を指すと広く理解されている。

【００５２】

ステップａ）は、ボールミル、乳棒と乳鉢または二軸押出機（ＴＳＥ）で行われ得る。超音波浴および／または機械プレスを含む、ステップａ）を行うのに適した他の技術および装置は、当業者、例えば、メカノケミストリーの分野の当業者によく知られているだろう。

【００５３】

特定の実施形態では、ステップａ）がボールミルで行われる。例示的なボールミルには、遊星ボールミル、振動ボールミル、アトライタボールミル、またはタンブリングボールミルが含まれる。最も適切には、ボールミルは振動ボールミルである。

【００５４】

ボールミル粉砕では、当業者であれば、ボールサイズおよび重量、ならびに容器サイズを含む適切な条件を選択できるであろう。例えば、ステンレス鋼容器および１つまたは複数のステンレス鋼ボールは、使用できる。あるいは、ジルコニア容器および１つまたは複数のジルコニアボールは、使用できる。例えば、（それぞれ）重さ２～２０ｇ（例えば、３ｇ、４ｇ、７ｇまたは１６ｇ）のボールが使用できる。

【００５５】

ステップａ）は任意の適切な期間行われ得る。例えば、ステップａ）は０．５～１２時間行われ得る（例えば、フッ素含有化合物とイオン性化合物は０．５～１２時間、一緒にボールミル粉砕され得る）。

【００５６】

特定の実施形態では、ステップａ）が、０．５～８０Ｈｚの周波数でフッ素含有化合物をイオン性化合物と一緒にボールミル粉砕することを含む。より適切には、ステップａ）が、５～６５Ｈｚの周波数でフッ素含有化合物をイオン性化合物と一緒にボールミル粉砕することを含む。さらにより適切には、ステップａ）が、１５～４５Ｈｚの周波数でフッ素含有化合物をイオン性化合物と一緒にボールミル粉砕することを含む。最も適切には、ステップａ）が、２０～４０Ｈｚ（例えば、２８～３８Ｈｚ）の周波数でフッ素含有化合物をイオン性化合物と一緒にボールミル粉砕することを含む。

【００５７】

二軸押出は、本明細書に記載の様々な速度（S_S）、スクリュー温度（S_T）および滞留時間（T_R）で実施できる。押出機の１回通過で、フッ素化試薬を形成するのに十分であり得る。あるいは、ステップａ）が二軸押出機で行われる場合、ステップａ）は、二軸押出機から出てくる生成物を回収し、それを二軸押出機に１回または複数回さらに通過させることを含み得る。

【００５８】

ステップａ）は、固体状態で行われる。その最も単純な意味では、ステップａ）は、任意の溶媒の非存在（または実質的非存在）下で行われる。しかし、ある溶媒の使用が、一部の固体状態（例えば、メカノケミカル）反応において利点を提供することが知られている。このような技術としては、例えば、溶媒支援メカノケミストリー（液体支援メカノケ

ミストリー、例えば液体支援グラインディングと呼ばれることがある。）が挙げられる。適切には、使用される溶媒（存在する場合）の量および種類は、フッ素含有化合物、イオン性化合物、およびこれらから誘導される任意の反応生成物の５０重量％超が、ステップａ）を通して固体状態のままであるようなものである。より適切には、フッ素含有化合物、イオン性化合物、およびこれらから誘導される任意の反応生成物の７０重量％超が、ステップａ）を通して固体状態のままである。さらにより適切には、フッ素含有化合物、イオン性化合物、およびこれらから誘導される任意の反応生成物の９０重量％超が、ステップａ）を通して固体状態のままである。なおより適切には、フッ素含有化合物、イオン性化合物、およびこれらから誘導される任意の反応生成物の９５重量％超が、ステップａ）を通して固体状態のままである。

【００５９】

特定の実施形態では、ステップａ）が、任意の溶媒の非存在（または実質的非存在）下で行われる。適切には、ステップａ）は、ボールミルでフッ素含有化合物とイオン性化合物を一緒に粉砕すること（すなわち、フッ素含有化合物とイオン性化合物をボールミル粉砕すること）を伴う。

【００６０】

特定の実施形態では、ステップａ）が、任意の溶媒の非存在（または実質的非存在）下で行われる。適切には、ステップａ）は、二軸押出機でフッ素含有化合物とイオン性化合物を一緒に粉砕することを伴う。

【００６１】

ステップａ）中に、フッ素含有化合物を、そのアニオンがCa^{2+}と結合可能で２４００ＫＪ　ｍｏｌ$^{-1}$より大きい格子エネルギーを有するカルシウム塩を形成するイオン性化合物と反応させる。当業者であれば、気体状態で１モルのイオン性化合物をその構成イオンに解離するのに必要なエネルギーの量を示す格子エネルギーという用語に精通しているであろう。フッ化カルシウムおよびフッ素燐灰石は、ある特定の酸にわずかに可溶性であるだけであり、ほぼ全ての有機化学物質に対して化学的に不活性である。フッ化カルシウムおよびフッ素燐灰石の安定性は、大部分がそれらの高い格子エネルギー（フッ化カルシウムの場合は２６３０ＫＪ　ｍｏｌ$^{-1}$）に起因する。しかしながら、本発明者らは、ステップａ）に従って、フッ化カルシウムおよび／またはフッ素燐灰石をある特定のイオン性化合物と一緒に粉砕（例えば、ボールミル粉砕）することによって、この安定性を克服できることを決定した。理論に拘束されることを望まないが、本発明者らは、Ca^{2+}の熱力学的シンクの使用と組み合わせた、高エネルギー反応条件の使用によって、フッ化カルシウムまたはフッ素燐灰石の反応性に対するエネルギーバーを克服できると考えている。特に、そのアニオン（例えば、硫酸、炭酸またはリン酸）が２６３０ＫＪ　ｍｏｌ$^{-1}$と同様であるか、または好ましくはそれより大きい格子エネルギーを有するカルシウム塩（例えば、$CaSO_4$＝２４８９ＫＪ　ｍｏｌ$^{-1}$；$CaCO_3$＝２８０４ＫＪ　ｍｏｌ$^{-1}$；$Ca_3(PO_4)_2$＝１０，６０２ＫＪ　ｍｏｌ$^{-1}$）を形成できるイオン性化合物の使用により、有機化学物質に対する改善された反応性を有するフッ素含有種の形成が促進される。

【００６２】

フッ素含有化合物は、典型的にはフッ化カルシウムまたはフッ素燐灰石である。適切には、フッ素含有化合物はフッ化カルシウムである。フッ素含有化合物がフッ化カルシウムである場合、一定量のフッ素燐灰石がステップａ）の過程で（例えば、一過的に）形成し得る。特定の実施形態では、フッ化カルシウムがアシッドグレードのフルオロスパーである。

【００６３】

第１の態様で使用されるフッ素含有化合物は、場合によって、フッ化カルシウム、フッ素燐灰石、ならびに／またはカルシウムおよびフッ素を含む任意の他の塩であり得る。このような他の塩は、カルシウムおよびフッ素を含む第１の塩として本明細書の他の箇所に記載され得る。

【００６４】
イオン性化合物のアニオンは、特に適切には、Ca^{2+}と結合可能でフッ化カルシウムの格子エネルギーより大きい（すなわち、２６３０ＫＪ　ｍｏｌ$^{-1}$より大きい）格子エネルギーを有するカルシウム塩を形成する。
【００６５】
イオン性化合物は、適切には無機である。イオン性化合物は塩であり得る。適切には、イオン性化合物はオキソ酸の塩である。
【００６６】
イオン性化合物は、リン酸塩、炭酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩または硝酸塩であり得る。あるいは、イオン性化合物は、リン酸塩、炭酸塩または硫酸塩であり得る。本明細書に記載されるリン酸塩、炭酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩または硝酸塩は、これらのアニオンの少なくとも１つを含有する塩である、すなわち、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、硫酸水素塩および重炭酸塩などの塩もまた包含されることを意味することが理解されよう。リン酸塩はメタリン酸塩を包含し、リン酸塩および硫酸塩はそれぞれピロリン酸塩およびピロ硫酸塩を包含することが理解されよう。あるいは、イオン性化合物は水酸化物塩またはクエン酸塩であり得る。あるいは／さらに、イオン性化合物は、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、例えば、カリウム塩、ナトリウム塩またはマグネシウム塩であり得る。
【００６７】
特定の実施形態では、イオン性化合物は、リン酸塩である。
【００６８】
イオン性化合物は、カリウム、ナトリウムもしくはカルシウムのリン酸塩、カリウム、ナトリウムもしくはセシウムの硫酸塩、カリウムもしくはナトリウムの炭酸塩、カリウムもしくはナトリウムの亜硫酸塩、カリウムもしくはナトリウムの硝酸塩、カリウムもしくはナトリウムの水酸化物塩、またはカリウムもしくはナトリウムのクエン酸塩であり得る。例えば、イオン性化合物は、K_3PO_4、K_2HPO_4、KH_2PO_4、Na_3PO_4、Na_2HPO_4、KPO_3、$K_4P_2O_7$、$K_5P_3O_{10}$、$Na_4P_2O_7$、$Na_5P_3O_{10}$、$(NaPO_3)_3$、$CaHPO_4$、K_2CO_3、$KHCO_3$、K_2SO_4、$KHSO_4$、Cs_2SO_4、$MgSO_4$、Ag_2SO_4、$K_2S_2O_7$、Na_2SO_3、Na_2SO_4、Na_2CO_3、KNO_3、$Na_3C_6H_5O_7$、ＮａＯＨおよびＫＯＨからなる群から選択され得る。
【００６９】
イオン性化合物の特定の非限定的な例としては、カリウムおよびナトリウムのリン酸塩、カリウムおよびナトリウムの硫酸塩、ならびにカリウムおよびナトリウムの炭酸塩が挙げられる。適切には、イオン性化合物は、カリウムまたはナトリウムのリン酸塩である。より適切には、イオン性化合物はカリウムのリン酸塩である。最も適切には、イオン性化合物はK_3PO_4またはK_2HPO_4であり、その中でもK_2HPO_4が最も好ましい。
【００７０】
あるいは、イオン性化合物は、K_3PO_4、K_2HPO_4、KH_2PO_4、KPO_3、Na_3PO_4、Na_2HPO_4、Cs_2SO_4、Na_2SO_3、$K_4P_2O_7$、$K_5P_3O_{10}$、$Na_4P_2O_7$、$Na_5P_3O_{10}$、$Na_3C_6H_5O_7$、K_2SO_4、Na_2SO_4、$MgSO_4$、Na_2CO_3、K_2CO_3、$KHCO_3$、ＮａＯＨおよびＫＯＨからなる群から選択され得る。適切には、イオン性化合物は、K_3PO_4、K_2HPO_4、KPO_3、Na_3PO_4、Na_2HPO_4、$K_4P_2O_7$、$K_5P_3O_{10}$、$Na_4P_2O_7$、$Na_5P_3O_{10}$、K_2CO_3、$KHCO_3$、ＮａＯＨおよびＫＯＨからなる群から選択される。より適切には、イオン性化合物は、K_2HPO_4、KPO_3、Na_2HPO_4、$K_4P_2O_7$、$K_5P_3O_{10}$および$Na_4P_2O_7$からなる群から選択される。
【００７１】
第１の態様で使用されるイオン性化合物は、場合によって、第２の塩として本明細書の他の箇所に記載され得る。
【００７２】

特定の実施形態では、イオン性化合物が、K_2HPO_4、KPO_3、Na_2HPO_4、$K_4P_2O_7$、$K_5P_3O_{10}$または$Na_4P_2O_7$であり、ステップａ）が任意の溶媒の非存在（または実質的非存在）下で行われる。適切には、ステップａ）が、ボールミルでフッ素含有化合物とイオン性化合物を一緒に粉砕すること（すなわち、フッ素含有化合物とイオン性化合物をボールミル粉砕すること）を伴う。

【００７３】

特定の実施形態では、イオン性化合物が、カリウムまたはナトリウムのリン酸塩、硫酸塩または炭酸塩（例えば、K_3PO_4またはK_2HPO_4）であり、ステップａ）が任意の溶媒の非存在（または実質的非存在）下で行われる。適切には、ステップａ）は、ボールミルでフッ素含有化合物とイオン性化合物を一緒に粉砕すること（すなわち、フッ素含有化合物とイオン性化合物をボールミル粉砕すること）を伴う。

【００７４】

本明細書に列挙した特性と同様の特性を有するイオン性化合物も、ステップａ）での使用に適切であり得ることは理解されよう。

【００７５】

ステップａ）におけるフッ素含有化合物のイオン性化合物に対するモル比は、（０．１～７）：１（例えば、（０．３～６）：１）であり得る。適切には、ステップａ）におけるフッ素含有化合物のイオン性化合物に対するモル比は（０．５～５）：１であり得る。より適切には、ステップａ）におけるフッ素含有化合物のイオン性化合物に対するモル比は（１～２）：１である。

【００７６】

一部の実施形態では、イオン性化合物が小分けでフッ素含有化合物と一緒に粉砕される。例えば、ステップａ）は、（ａ－ｉ）フッ素含有化合物とイオン性化合物の第１の部分を一緒に粉砕することと、（ａ－ｉｉ）ステップ（ａ－ｉ）の生成物とイオン性化合物の第２の部分を一緒に粉砕することとを含み得る。場合により、ステップａ）は、ステップ（ａ－ｉｉ）の生成物とイオン性化合物の第３の部分を一緒に粉砕するステップ（ａ－ｉｉｉ）をさらに含む。場合により、ステップａ）は、ステップ（ａ－ｉｉｉ）の生成物とイオン性化合物の第４の部分を一緒に粉砕するステップ（ａ－ｉｖ）をさらに含む。イオン性化合物の部分は同じであっても異なっていてもよい。

【００７７】

一部の実施形態では、固体CO_2（すなわち、ドライアイス）がフッ素含有化合物およびイオン性化合物と一緒に粉砕される。このような実施形態では、５～１５当量の間の固体CO_2（１当量のフッ素含有化合物に対して）がステップａ）で使用できる。

【００７８】

一部の実施形態では、ステップａ）から得られた生成物が熱処理され得る。適切には、ステップａ）から得られた生成物は、３００～７００℃（例えば、５００～６００℃）の温度に加熱され得る。

【００７９】

一実施形態では、ステップａ）中のいずれの時点でも本質的にＨＦが生成されない。例えば、ステップａ）中のいずれの時点でも１ｐｐｍ未満（例えば、１ｐｐｂ未満）のＨＦしか生成され得ない。

【００８０】

ステップａ）によって提供されるフッ素化試薬を使用してフルオロケミカル（例えば、有機フルオロケミカル）を調製できる。よって、第２の態様によれば、本発明は、フルオロケミカルを調製する方法であって、

ａ）本明細書に記載のフッ素化試薬を調製するステップと；

ｂ）有機基質をフッ素化試薬と接触させるステップと

を含み、

ステップｂ）はステップａ）と同時に、またはステップａ）の後に行われる、方法が提供される。

【００８１】
フッ素化される有機基質は、様々な形態をとり得る。適切には、有機基質は求電子剤である。
【００８２】
有機基質は、本質的に脂肪族（例えば、ハロゲン化アルキル）または芳香族（例えば、ハロゲン化アリールもしくはハロゲン化ヘテロアリール）であり得る。有機基質は、適切にはフッ素化される部位に位置する少なくとも１つの脱離基を有する。脱離基は、有機化学の分野の当業者に公知であるだろう。適切な脱離基の特定の非限定的な例としては、ハライド（特に、クロロまたはブロモ）、トシレート、トリフレート、メシレート、ホスフェート、ニトロ、アンモニウムおよびヨードニウム基が挙げられる。最も適切には、脱離基はハライドである。
【００８３】
有機基質は、本明細書にて概説する実施例で使用される有機基質のいずれか１つであり得る。このような実施例では、例示される脱離基が、化学的に実行可能な場合、他の上記脱離基のいずれか１つで置き換えられてもよい。
【００８４】
特定の実施形態では、有機基質が、ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化アシル、ハロゲン化アリールまたはハロゲン化アルキル（ハロゲン化ベンジルなどのハロゲン化アルキルアリールを含む）である。このような実施形態では、ハライドが適切にはクロリドである。フッ化スルホニル、フッ化アシル、フッ化アリールおよびフッ化ベンジルが有機合成において最も一般的なフッ素化モチーフの１つであり、試薬、合成中間体または生物学的プローブのいずれかとして広く適用可能である。より適切には、有機基質は、ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化アシル、ハロゲン化アリールまたはハロゲン化ヘテロアリールである。特定の非限定的な例としては、芳香族ハロゲン化スルホニル（例えば、塩化トシル）、ハロゲン化ベンゾイル（例えば、４－メトキシベンゾイルクロリド）、ハロベンゼン（例えば、クロロベンゼン）およびハロゲン化ベンジル（例えば、塩化ベンジル）が挙げられる。
【００８５】
特定の実施形態では、有機基質が、ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化アリール、ハロゲン化アルキルアリール、ハロゲン化アシル、α－ハロカルボニルまたはハロゲン化アルキルである。
【００８６】
特定の実施形態では、有機基質が$ArOCHX_2$（式中、Ａｒは芳香族基（例えば、ビフェニル）であり、Ｘはハライド（例えば、クロロ）である）である。
【００８７】
特定の実施形態では、有機基質が２つ以上の脱離基（例えば、２つの脱離基）を有する場合、脱離基が同じ炭素原子に結合していてもよい（例えば、２つのジェミナルハライド脱離基）。
【００８８】
多くの例では、有機基質は、５００ｇ　ｍｏｌ$^{-1}$未満の分子量を有する。適切には、有機基質は、３００ｇ　ｍｏｌ$^{-1}$未満の分子量を有する。
【００８９】
特定の実施形態では、有機基質は、ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化アシル、ハロゲン化アリールまたはハロゲン化アルキル（例えば、ハライドはブロミドである）であり、ステップａ）で使用されるイオン性化合物は、カリウムまたはナトリウムのリン酸塩、硫酸塩または炭酸塩（例えば、K_3PO_4またはK_2HPO_4）である。適切には、ステップａ）は、任意の溶媒の非存在（または実質的非存在）下で行われる。あるいは／さらに、ステップａ）は、ボールミルでフッ素含有化合物（例えば、フッ化カルシウム）とイオン性化合物を一緒に粉砕すること（すなわち、フッ化カルシウムとイオン性化合物をボールミル粉砕すること）を伴う。

【００９０】
特定の実施形態では、有機基質は、ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化アリール、ハロゲン化アルキルアリール、ハロゲン化アシル、α－ハロカルボニルまたはハロゲン化アルキルであり、ステップａ）で使用されるイオン性化合物は、リン酸塩、炭酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、硝酸塩、水酸化物塩またはクエン酸塩（例えば、K_3PO_4、K_2HPO_4、KPO_3、Na_3PO_4、Na_2HPO_4、$K_4P_2O_7$、$K_5P_3O_{10}$、$Na_4P_2O_7$、$Na_5P_3O_{10}$、K_2CO_3、$KHCO_3$、ＮａＯＨまたはＫＯＨ）である。適切には、ステップａ）は、任意の溶媒の非存在（または実質的非存在）下で行われる。あるいは／さらに、ステップａ）は、ボールミルまたは二軸押出機でフッ素含有化合物（例えば、フッ化カルシウム）とイオン性化合物を一緒に粉砕すること（すなわち、フッ化カルシウムとイオン性化合物をボールミル粉砕すること）を伴う。
【００９１】
有機基質は、フッ素化試薬がステップａ）中に形成されるとすぐにフッ素化試薬との反応に利用可能であるように、ステップｂ）はステップａ）と同時に行われ得る。したがって、ステップｂ）は、フッ素化試薬を形成するために使用される条件と同じ条件下で、有機基質をフッ素化試薬と接触させることを含み得る。この意味において、ステップａ）およびｂ）は、フッ素含有化合物、イオン性化合物および有機基質が固体状態で一緒に粉砕される（例えば、ボールミル粉砕によって）単一ステップをまとめて定義し得る。
【００９２】
あるいは、一定量のフッ素化試薬が有機基質と反応する前に形成されるように、ステップｂ）は、ステップａ）の後に行われ得る。
【００９３】
ステップｂ）がステップａ）の後に行われる場合、ステップｂ）は、固体状態で行われ得る。例えば、ステップｂ）は、有機基質とステップａ）から形成されたフッ素化試薬を固体状態で一緒に粉砕することを含み得る。適切には、ステップｂ）はボールミルで行われる。より適切には、ステップｂ）は、溶媒の非存在（または実質的非存在）下で行われる。ある特定の実施形態では、ステップａ）およびｂ）が共に適切には溶媒の非存在（または実質的非存在）下で、ボールミル（例えば、同じボールミル）で行われる。
【００９４】
あるいは、ステップｂ）がステップａ）の後に行われる場合、ステップｂ）は、溶液中で行われ得る。例えば、ステップｂ）は、有機基質が可溶性である溶媒中で有機基質とフッ素化試薬を一緒に混合することを含み得る。例えば、本明細書にて概説する実施例で使用される溶媒（例えば、表３．５に列挙されるもの）を含む、任意の適切な溶媒または溶媒の組合せが有機基質の性質に応じて使用できる。溶媒は、例えば、テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジグリム、モノグリム、アセトニトリル、プロピオニトリル、ｔｅｒｔ－ブチルイソシアニド、ｔｅｒｔ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコール、トルエン、ｍ－キシレン、ヘキサン、トリフルオロトルエン、１，２－ジフルオロベンゼン、１，２－ジクロロベンゼン、１，３－ジクロロベンゼン、フルオロベンゼンおよびクロロベンゼンからなる群から選択され得る。特定の非限定的な例としては、アセトニトリル、プロピオニトリル、トルエン、１，２－ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、フルオロベンゼン、１，２－ジフルオロベンゼン、ジクロロエタン、トリフルオロトルエン、クロロホルム、ｔｅｒｔ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコールおよび水が挙げられる。適切には、ステップｂ）は、アセトニトリル、トルエン、クロロベンゼン、１，２－ジフルオロベンゼン、ジクロロエタン、トリフルオロトルエン、クロロホルム、ｔｅｒｔ－ブタノールおよびｔｅｒｔ－アミルアルコールからなる群から選択される溶媒中で行われる。より適切には、ステップｂ）は、アセトニトリル、クロロベンゼン、ｔｅｒｔ－ブタノールまたはｔｅｒｔ－アミルアルコール中で行われる。最も適切には、ステップｂ）はアセトニトリル中で行われる。
【００９５】
上記有機溶媒のいずれか１種または複数は、水と混和していてもよい。例えば、有機溶

媒は、０．０１～５Ｍの濃度で水と混和していてもよい。適切には、有機溶媒は、０．０１～１Ｍ（例えば、０．０５～０．５Ｍ）の濃度で水と混和していてもよい。

【００９６】

特定の実施形態では、ステップｂ）は、ステップａ）の後に行われ、ステップｂ）は、そのいずれか１種が水と混和していてもよいテトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジグリム、モノグリム、アセトニトリル、プロピオニトリル、ｔｅｒｔ－ブチルイソシアニド、ｔｅｒｔ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコール、トルエン、ｍ－キシレン、ヘキサン、トリフルオロトルエン、１，２－ジフルオロベンゼン、１，２－ジクロロベンゼン、１，３－ジクロロベンゼン、フルオロベンゼンおよびクロロベンゼンからなる群から選択される溶媒中で行われる。適切には、有機基質は、ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化アリール、ハロゲン化アルキルアリール、ハロゲン化アシル、α－ハロカルボニルまたはハロゲン化アルキルであり、ステップａ）で使用されるイオン性化合物は、リン酸塩、炭酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、硝酸塩、水酸化物塩またはクエン酸塩（例えば、K_3PO_4、K_2HPO_4、KPO_3、Na_3PO_4、Na_2HPO_4、$K_4P_2O_7$、$K_5P_3O_{10}$、$Na_4P_2O_7$、$Na_5P_3O_{10}$、K_2CO_3、$KHCO_3$、ＮａＯＨまたはＫＯＨ）である。ステップａ）は、ボールミルでフッ素含有化合物（例えば、フッ化カルシウム）とイオン性化合物を一緒に粉砕すること（すなわち、フッ化カルシウムとイオン性化合物をボールミル粉砕すること）または二軸押出機でフッ素含有化合物（例えば、フッ化カルシウム）とイオン性化合物を一緒に粉砕することを伴い得る。

【００９７】

ステップｂ）がステップａ）の後に行われる場合、ステップａ）で形成されたフッ素化試薬を有機基質と反応させる前に単離または精製してもよい。

【００９８】

当業者であれば、溶液中でステップｂ）を行うための適切な反応条件（例えば、温度、圧力等）を選択できるだろう。例えば、ステップｂ）がステップａ）の後に溶液中で行われる場合、ステップｂ）は、１５～１８０℃の温度で実施され得る。適切には、ステップｂ）は、１５～１５０℃の温度で実施される。

【００９９】

ステップｂ）は、クリプタンド、クラウンエーテルおよび水素結合相間移動触媒の少なくとも１つの存在下で行われ得る。適切には、ステップｂ）は、ステップａ）の後に行われ、溶液中で実施される。適切なクリプタンドには、Ｋｒｙｐｔｏｆｉｘ ２２１（登録商標）およびＫｒｙｐｔｏｆｉｘ ２２２（登録商標）が含まれる。適切なクラウンエーテルには、１８－クラウン－６、ジベンゾ－１８－クラウン－６、ジベンゾ－３０－クラウン－１０およびジシクロヘキサノ－１８－クラウン－６が含まれる。適切な水素結合相間移動触媒にはシュライナーの尿素が含まれる。上記クリプタンド、クラウンエーテルおよび水素結合相間移動触媒の中でも、１８－クラウン－６およびジベンゾ－１８－クラウン－６が特に適している。

【０１００】

方法は、ステップｂ）で形成されたフルオロケミカルを単離および／または精製する１つまたは複数の追加のステップをさらに含み得る。

【０１０１】

フルオロケミカルは、フッ素化化合物または有機フッ素化合物として別で本明細書に記載され得る。

【０１０２】

前記のように、第３の態様によれば、本発明は、フルオロケミカルを調製する方法であって、

ａ）フッ化カルシウムおよびフッ素燐灰石の少なくとも１つであるフッ素含有化合物を固体状態で粉砕するステップと；

ｂ）ステップａ）の生成物を有機基質と接触させるステップと

を含み、
ステップｂ）は、ステップａ）と同時に、またはステップａ）の後に行われる、方法が提供される。
【０１０３】
本発明者らは、更なる調査を通じて、フッ素含有化合物を本明細書にて定義したイオン性化合物と一緒に粉砕する必要はないが、ＨＦの形成を回避することができ、フッ化カルシウムまたはフッ素燐灰石を第１の態様の方法と同様の方法を使用して付加価値のあるフルオロケミカルに直接変換できるという驚くべき結論を下した。
【０１０４】
したがって、第３の態様のステップａ）およびｂ）は、第１および第２の態様の対応するステップａ）およびｂ）に関連して、上記に列挙された定義のいずれかを有し得ることが理解されよう。
【０１０５】
特定の実施形態では、ステップｂ）は、本明細書にて定義したイオン性化合物（例えば、K_2HPO_4）の存在下、溶液中で行われる。
【０１０６】
前述のように、第４の態様によれば、本発明は、フルオロケミカルを調製する方法におけるフッ素源としての、フッ化カルシウムおよびフッ素燐灰石の少なくとも１つであるフッ素含有化合物の使用であって、方法は、フッ素含有化合物を硫酸と反応させてフッ化水素酸を生成するステップを含まない、使用が提供される。
【０１０７】
前述のように、第５の態様によれば、本発明は、フッ素化試薬を調製する方法におけるフッ素源としての、フッ化カルシウムおよびフッ素燐灰石の少なくとも１つであるフッ素含有化合物の使用であって、方法は、フッ素含有化合物を硫酸と反応させてフッ化水素酸を生成するステップを含まない、使用が提供される。
【０１０８】
第４の態様および第５の態様に係る特徴は、第１の態様、第２の態様および第３の態様に関して、上記で列挙した定義のいずれかを有し得ることが理解されよう。
【０１０９】
本発明の第６の態様によれば、第１の態様の方法によって得られたか、直接得られたかまたは得ることができるフッ素化試薬が提供される。
【０１１０】
本発明の第７の態様によれば、複数の無機塩の混合物を含むフッ素化試薬が提供される。
【０１１１】
本発明の第６の態様および第７の態様は、以下のようにさらに定義され得る。
【０１１２】
フッ素化試薬は、複数の無機塩の混合物として提供され得る。
【０１１３】
フッ素化試薬（例えば、複数の無機塩の混合物）は、適切には、カルシウム、フッ素および酸素、ならびに（ｉ）カリウムおよびナトリウムの少なくとも１つ、および（ｉｉ）リン、硫黄、窒素および炭素の少なくとも１つを含む。より適切には、フッ素化試薬は、カルシウム、フッ素および酸素、ならびに（ｉ）カリウムおよびナトリウムの少なくとも１つ、および（ｉｉ）リン、硫黄および炭素の少なくとも１つを含む。最も適切には、フッ素化試薬は、カルシウム、フッ素、酸素、カリウムおよびリンを含む。フッ素化試薬は、水素をさらに含み得る。
【０１１４】
複数の無機塩の混合物は、適切には第１の無機塩および第２の無機塩を含み、（ｉ）第１の無機塩は、Ca^{2+}ならびにリン酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、炭酸および水酸化物から選択される少なくとも１つのアニオンを含み、（ｉｉ）第２の無機塩は、フッ化物ならび

にＫ$^{+}$およびＮａ$^{2+}$から選択される少なくとも１つのカチオンを含む。適切には、第１の無機塩は、Ｃａ$^{2+}$ならびにリン酸、硫酸、炭酸および水酸化物（例えば、リン酸）から選択される少なくとも１つのアニオンを含む、ならびに／または第２の無機塩はフッ化物およびＫ$^{+}$を含む。複数の無機塩の混合物は、それぞれＣａ$^{2+}$、Ｋ$^{+}$およびＮａ$^{2+}$から選択されるカチオンとフッ化物、リン酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、炭酸および水酸化物（例えば、フッ化物、リン酸、炭酸および水酸化物）から選択されるアニオンとを含む、１つまたは複数の追加の無機塩（すなわち、第１および第２の無機塩に加えて）をさらに含み得る。

【０１１５】

フッ素化試薬（例えば、複数の無機塩の混合物）は、フッ化カルシウムおよび／またはフッ素燐灰石を含み得る。微量（すなわち、ＸＲＰＤによって検出可能な量）の、第１の態様の方法で使用される出発物質に由来するフッ化カルシウムおよび／またはフッ素燐灰石がフッ素化試薬中に存在し得る。フッ素燐灰石は、第１の態様の方法においてフッ素含有化合物として使用されていない場合であっても、フッ素化試薬中に存在し得る。

【０１１６】

フッ素化試薬は、粉末として提供され得る。粉末は、５００μｍ未満の、ＳＥＭまたはＴＥＭ分析によって決定される平均粒径を有し得る。適切には、粉末は、１００μｍ未満の平均粒径を有する。より適切には、粉末は、５０μｍ未満の平均粒径を有する。

【０１１７】

フッ素化試薬は、Ｃｕ　Ｋα１（λ＝１．５４０６Å）および／またはＣｕ　Ｋα２（λ＝１．５４４４Å）を使用してＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）によって特性評価され得る。機器、試料および試料調製の差異のために、ピーク値はしばしば修飾語「±０．２°２θ」を用いて報告される。これは、ピーク値に固有の変動のため、固体状態化学分野で一般的な慣行である。

【０１１８】

フッ素化試薬は、本明細書にて概説する表５．７．１～５．７．１３、５．１２．１、および６．３．１～６．３．９のいずれか１つに報告される２シータ値の少なくとも１０％、少なくとも３０％、少なくとも５０％、少なくとも７０％、少なくとも９０％、または１００％に対応する±０．２°２θのピークを含むＸＲＰＤパターンを有し得る。例えば、フッ素化試薬は、本明細書にて概説する表５．１２．１に報告される２５個の２シータ値の少なくとも３０％に対応する±０．２°２θのピークを含むＸＲＰＤパターンを有し得、これは、表５．１２．１に報告される各２シータ値が修正された±０．２°２θであり得ることを認識して、フッ素化試薬が、表５．１２．１に報告される２シータ値（例えば、CaF_2に起因しないもの）のうちの少なくとも８つに対応するピークを含むＸＲＰＤパターンを有し得ることを意味し得る。例えば、フッ素化試薬は、本明細書にて概説する表６．３．３に報告される３３個の２シータ値の少なくとも５０％に対応する±０．２°２θのピークを含むＸＲＰＤパターンを有し得、これは、表５．１２．１に報告される各２シータ値が修正された±０．２°２θであり得ることを認識して、フッ素化試薬が、表６．３．３に報告される２シータ値のうちの少なくとも１７個に対応するピークを含むＸＲＰＤパターンを有し得ることを意味し得る。適切には、フッ素化試薬は、本明細書にて概説する表５．７．２～５．７．１１および５．１２．１のいずれか１つに報告される２シータ値の少なくとも１０％、少なくとも３０％、少なくとも５０％、少なくとも７０％、少なくとも９０％、または１００％に対応する±０．２°２θのピークを含むＸＲＰＤパターンを有する。より適切には、フッ素化試薬は、本明細書にて概説する表５．７．７、５．７．８および５．１２．１のいずれか１つに報告される２シータ値の少なくとも１０％、少なくとも３０％、少なくとも５０％、少なくとも７０％、少なくとも９０％、または１００％に対応する±０．２°２θのピークを含むＸＲＰＤパターンを有する。

【０１１９】

フッ素化試薬は、２１．９±０．２°２θ、３０．３±０．２°２θ、３１．６±０．２°２θおよび４３．４±０．２°２θの２シータ値にピークを含むＸＲＰＤパターンを

有し得る。ＸＲＰＤパターンは、１８．０±０．２°２θ、１８．７±０．２°２θ、２２．６±０．２°２θ、２４．５±０．２°２θ、２５．４±０．２°２θ、２６．５±０．２°２θ、２７．０±０．２°２θ、２８．０±０．２°２θ、２９．２±０．２°２θ、３３．０±０．２°２θ、３４．８±０．２°２θ、３６．４±０．２°２θ、３７．７±０．２°２θ、３９．５±０．２°２θ、４０．４±０．２°２θ、４１．７±０．２°２θ、４２．４±０．２°２θ、４６．１±０．２°２θ、４８．４±０．２°２θ、４９．４±０．２°２θ、５２．８±０．２°２θ、および５３．９±０．２°２θの２シータ値に１つまたは複数の追加のピークを含み得る。ＸＲＰＤパターンは、上記２シータ値のうちの少なくとも５個、少なくとも１０個、少なくとも１５個または少なくとも２０個にピークを含み得る。フッ素化試薬は、図１０に示すＸＲＰＤパターンと実質的に同じＸＲＰＤパターンを有し得る。適切には、フッ素化試薬は、（ｉ）カルシウム、フッ素、酸素、カリウムおよびリンを含む、ならびに／または（ｉｉ）第１の無機塩および第２の無機塩を含み、第１の無機塩はCa^{2+}およびリン酸を含み、第２の無機塩はフッ化物およびK^{+}を含む。

【０１２０】

フッ素化試薬は、１７．５±０．２°２θ、２１．２±０．２°２θ、２３．５±０．２°２θ、２４．８±０．２°２θ、２９．４±０．２°２θ、２９．６±０．２°２θ、３０．５±０．２°２θ、３１．５±０．２°２θ、３５．４±０．２°２θ、３６．７±０．２°２θ、３７．４±０．２°２θ、３９．８±０．２°２θ、４２．９±０．２°２θ、４７．１±０．２°２θ、４８．１±０．２°２θ、５１．４±０．２°２θ、５３．２±０．２°２θ、５４．２±０．２°２θ、５８．２±０．２°２θ、６０．９±０．２°２θおよび６３．４±０．２°２θの２シータ値に１つまたは複数のピークを含むＸＲＰＤパターンを有し得る。ＸＲＰＤパターンは、上記２シータ値のうちの少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、少なくとも５個、少なくとも１０個、少なくとも１５個または少なくとも２０個であり得る。フッ素化試薬は、図２６に示すＸＲＰＤパターンと実質的に同じＸＲＰＤパターンを有し得る。適切には、フッ素化試薬は、（ｉ）カルシウム、フッ素、酸素、カリウムおよびリンを含む、ならびに／または（ｉｉ）第１の無機塩および第２の無機塩を含み、第１の無機塩はCa^{2+}およびリン酸を含み、第２の無機塩はフッ化物およびK^{+}を含む。フッ素化試薬は$K_3(HPO_4)F$を含み得る。

【０１２１】

フッ素化試薬は$K_3(HPO_4)F$を含み得、２１．１±０．２°２θ、２９．６±０．２°２θ、３０．５±０．２°２θ、３７．４±０．２°２θ、４２．９±０．２°２θ、５４．２±０．２°２θ、５８．２±０．２°２θおよび６０．９±０．２°２θの２シータ値に１つまたは複数のピークを含むＸＲＰＤパターンを有する。適切には、フッ素化試薬は、上記２シータ値に少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、または８つのピークを含む。より適切には、フッ素化試薬は、上記２シータ値の８つ全てにピークを含む。フッ素化試薬は、フッ化カルシウムおよび／またはフッ素燐灰石（例えば、微量のフッ化カルシウムおよび／またはフッ素燐灰石）をさらに含み得る。

【０１２２】

フッ素化試薬は、図４～図１６、図２６、図３８～図４６および図５２～図５３のいずれか１つに実質的に示すＸＲＰＤパターンを有し得る。適切には、フッ素化試薬は、図１０、図１１および図２６のいずれか１つに実質的に示すＸＲＰＤパターンを有する。

【０１２３】

フッ素化試薬は、本明細書に記載の条件下で、本明細書に記載の有機基質をフッ素化できる試薬であることが理解されよう。

【０１２４】

第６の態様または第７の態様のフッ素化試薬は、第２の態様の方法に使用できる。よって、第２の態様のステップａ）は、フッ素化試薬を調製する代わりに、第６の態様または

第７の態様のフッ素化試薬を提供することを含み得る。
【０１２５】
以下の付番したステイトメント１～１００は、本発明の特定の態様および実施形態について説明している。
１．フッ素化試薬を調製する方法であって、
ａ）フッ化カルシウムおよびフッ素燐灰石の少なくとも１つであるフッ素含有化合物とイオン性化合物を固体状態で一緒に粉砕するステップ
を含み、
前記イオン性化合物のアニオンは、Ca^{2+}と結合可能で２４５０ＫＪ　ｍｏｌ$^{-1}$より大きい格子エネルギーを有するカルシウム塩を形成する、方法。
２．フッ素含有化合物がフッ化カルシウムである、ステイトメント１に記載の方法。
３．フッ素化試薬を調製する方法であって、
ａ）フッ化カルシウムとイオン性化合物を固体状態で一緒に粉砕するステップ
を含み、
前記イオン性化合物のアニオンは、Ca^{2+}と結合可能で２４５０ＫＪ　ｍｏｌ$^{-1}$より大きい格子エネルギーを有するカルシウム塩を形成する、方法。
４．前記イオン性化合物のアニオンが、Ca^{2+}と結合可能で２６３０ＫＪ　ｍｏｌ$^{-1}$より大きい格子エネルギーを有するカルシウム塩を形成する、ステイトメント１、２または３に記載の方法。
５．イオン性化合物が塩である、ステイトメント１～４のいずれか１つに記載の方法。
６．イオン性化合物がオキソ酸の塩である。ステイトメント１～５のいずれか１つに記載の方法。
７．イオン性化合物がリン酸塩、炭酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、硝酸塩、水酸化物塩またはクエン酸塩である、ステイトメント１～６のいずれか１つに記載の方法。
８．イオン性化合物がリン酸塩、炭酸塩または硫酸塩である、ステイトメント１～７のいずれか１つに記載の方法。
９．イオン性化合物がリン酸塩である、ステイトメント１～８のいずれか１つに記載の方法。
１０．イオン性化合物がアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩である、ステイトメント１～９のいずれか１つに記載の方法。
１１．イオン性化合物がカリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、セシウム塩またはマグネシウム塩である、ステイトメント１～１０のいずれか１つに記載の方法。
１２．イオン性化合物がカリウム塩、ナトリウム塩またはマグネシウム塩である、ステイトメント１～１１のいずれか１つに記載の方法。
１３．イオン性化合物がカリウムまたはナトリウムのリン酸塩、硫酸塩または炭酸塩からなる群から選択される、ステイトメント１～１２のいずれか１つに記載の方法。
１４．イオン性化合物がカリウムまたはナトリウムのリン酸塩である、ステイトメント１～１３のいずれか１つに記載の方法。
１５．イオン性化合物がカリウムのリン酸塩である、ステイトメント１～１４のいずれか１つに記載の方法。
１６．イオン性化合物が、K_3PO_4、K_2HPO_4、KH_2PO_4、Na_3PO_4、Na_2HPO_4、KPO_3、$K_4P_2O_7$、$K_5P_3O_{10}$、$Na_4P_2O_7$、$Na_5P_3O_{10}$、$(NaPO_3)_3$、$CaHPO_4$、K_2CO_3、$KHCO_3$、K_2SO_4、$KHSO_4$、Cs_2SO_4、$MgSO_4$、Ag_2SO_4、$K_2S_2O_7$、Na_2SO_3、Na_2SO_4、Na_2CO_3、KNO_3、$Na_3C_6H_5O_7$、ＮａＯＨおよびＫＯＨからなる群から選択される、ステイトメント１、２または３に記載の方法。
１７．イオン性化合物が、K_3PO_4、K_2HPO_4、KPO_3、Na_3PO_4、Na_2HPO_4、$K_4P_2O_7$、$K_5P_3O_{10}$、$Na_4P_2O_7$、$Na_5P_3O_{10}$、K_2CO_3、$KHCO_3$、ＮａＯＨおよびＫＯＨからなる群から選択される、ステイトメント１６に記載の方法。

１８．イオン性化合物が、K_2HPO_4、KPO_3、Na_2HPO_4、$K_4P_2O_7$、$K_5P_3O_{10}$および$Na_4P_2O_7$からなる群から選択される、ステイトメント１６に記載の方法。
１９．イオン性化合物がK_3PO_4またはK_2HPO_4である、ステイトメント１、２または３に記載の方法。
２０．フッ素含有化合物、イオン性化合物、およびこれらから誘導される任意の反応生成物の５０重量％超がステップａ）を通して固体状態のままである、ステイトメント１～１９のいずれか１つに記載の方法。
２１．フッ素含有化合物、イオン性化合物、およびこれらから誘導される任意の反応生成物の７０重量％超がステップａ）を通して固体状態のままである、ステイトメント１～２０のいずれか１つに記載の方法。
２２．フッ素含有化合物、イオン性化合物、およびこれらから誘導される任意の反応生成物の９０重量％超がステップａ）を通して固体状態のままである、ステイトメント１～２１のいずれか１つに記載の方法。
２３．フッ素含有化合物、イオン性化合物、およびこれらから誘導される任意の反応生成物の９５重量％超がステップａ）を通して固体状態のままである、ステイトメント１～２２のいずれか１つに記載の方法。
２４．ステップａ）が溶媒の非存在下で行われる、ステイトメント１～２３のいずれか１つに記載の方法。
２５．ステップａ）がメカノケミカルプロセスである、ステイトメント１～２４のいずれか１つに記載の方法。
２６．ステップａ）が、ボールミル、乳棒と乳鉢、二軸押出機、超音波浴または機械プレスで行われる、ステイトメント１～２５のいずれか１つに記載の方法。
２７．ステップａ）が、ボールミル、乳棒と乳鉢または二軸押出機で行われる、ステイトメント１～２６のいずれか１つに記載の方法。
２８．ステップａ）がボールミルで行われる、ステイトメント１～２７のいずれか１つに記載の方法。
２９．ボールミルが、遊星ミル、振動ミル、アトライタミルまたはタンブリングボールミルである、ステイトメント２８に記載の方法。
３０．ボールミルが振動ミルである、ステイトメント２８に記載の方法。
３１．ステップａ）が、０．５～８０Ｈｚ（例えば、２０～４０Ｈｚ）の周波数でフッ素含有化合物をイオン性化合物と一緒にボールミル粉砕することを含む、ステイトメント２８、２９または３０に記載の方法。
３２．ステップａ）が二軸押出機で行われる、ステイトメント１～２７のいずれか１つに記載の方法。
３３．ステップａ）が、二軸押出機から出てくる生成物を回収することと、これを二軸押出機に１回または複数回さらに通過させることとを含む、ステイトメント３２に記載の方法。
３４．ステップａ）におけるフッ素含有化合物のイオン性化合物に対するモル比が（０．１～７）：１（例えば、（０．３～６）：１）である、ステイトメント１～３３のいずれか１つに記載の方法。
３５．ステップａ）におけるフッ素含有化合物のイオン性化合物に対するモル比が（０．５～５）：１（例えば、（１～２）：１）である、ステイトメント１～３４のいずれか１つに記載の方法。
３６．イオン性化合物が、小分けでフッ素含有化合物と一緒に粉砕される、ステイトメント１～３５のいずれか１つに記載の方法。
３７．ステップａ）が、（ａ－ｉ）フッ素含有化合物とイオン性化合物の第１の部分を一緒に粉砕することと、（ａ－ｉｉ）ステップ（ａ－ｉ）の生成物とイオン性化合物の第２の部分を一緒に粉砕することとを含む、ステイトメント３６に記載の方法。
３８．ステップａ）が、ステップ（ａ－ｉｉ）の生成物とイオン性化合物の第３の部分を

一緒に粉砕するステップ（ａ－ｉｉｉ）をさらに含む、ステイトメント３７に記載の方法。
３９．ステップａ）が、ステップ（ａ－ｉｉｉ）の生成物とイオン性化合物の第４の部分を一緒に粉砕するステップ（ａ－ｉｖ）をさらに含む、ステイトメント３８に記載の方法。
４０．ステップａ）中のいずれの時点でも１ｐｐｍ未満（例えば、１ｐｐｂ未満）のＨＦしか生成されない、ステイトメント１～３９のいずれか１つに記載の方法。
４１．フルオロケミカルを調製する方法であって、
ａ）ステイトメント１～４０のいずれか１つに記載のフッ素化試薬を調製するステップと；
ｂ）有機基質をフッ素化試薬と接触させるステップと
を含み、
ステップｂ）はステップａ）と同時に、またはステップａ）の後に行われる、方法。
４２．有機基質が芳香族または脂肪族である、ステイトメント４１に記載の方法。
４３．有機基質が、フッ素化される部位に位置する少なくとも１つの脱離基を含む、ステイトメント４１または４２に記載の方法。
４４．有機基質が２つ以上の脱離基（例えば、２つの脱離基）を有し、場合により脱離基が同じ炭素原子に結合していてもよい（例えば、２つのジェミナルハライド脱離基）、ステイトメント４３に記載の方法。
４５．有機基質が５００ｇ　ｍｏｌ$^{-1}$未満の分子量を有する、ステイトメント４１～４４のいずれか１つに記載の方法。
４６．有機基質が３００ｇ　ｍｏｌ$^{-1}$未満（例えば、２００ｇ　ｍｏｌ$^{-1}$未満）の分子量を有する、ステイトメント４５に記載の方法。
４７．有機基質が、ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化アリール、ハロゲン化アルキルアリール、ハロゲン化アシル、α－ハロカルボニルまたはハロゲン化アルキルである、ステイトメント４１～４６のいずれか１つに記載の方法。
４８．有機基質が、ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化アシル、ハロゲン化ヘテロアリール、ハロゲン化アリールまたはハロゲン化アルキルである、ステイトメント４１～４６のいずれか１つに記載の方法。
４９．有機基質が、芳香族ハロゲン化スルホニル（例えば、塩化トシル）、ハロゲン化ベンゾイル（例えば、４－メトキシベンゾイルクロリド）、ハロベンゼン（例えば、クロロベンゼン）またはハロゲン化ベンジル（例えば、塩化ベンジル）である、ステイトメント４１～４６のいずれか１つに記載の方法。
５０．ステップｂ）がステップａ）と同時に行われ、ステップｂ）が、フッ素化試薬を形成するために使用される条件と同一の条件下で、有機基質をフッ素化試薬と接触させることを含む、ステイトメント４１～４９のいずれか１つに記載の方法。
５１．ステップｂ）がステップａ）の後に行われ、ステップｂ）が、有機基質とステップａ）から形成されたフッ素化試薬を固体状態で一緒に粉砕することを含む、ステイトメント４１～４９のいずれか１つに記載の方法。
５２．ステップｂ）がステップａ）の後に行われ、ステップｂ）が、有機基質が可溶性である１種または複数の溶媒中で有機基質とフッ素化試薬を一緒に混合することを含む、ステイトメント４１～４９のいずれか１つに記載の方法。
５３．ステップｂ）が、テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジグリム、モノグリム、アセトニトリル、プロピオニトリル、ｔｅｒｔ－ブチルイソシアニド、ｔｅｒｔ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコール、トルエン、ｍ－キシレン、ヘキサン、トリフルオロトルエン、１，２－ジフルオロベンゼン、１，２－ジクロロベンゼン、１，３－ジクロロベンゼン、フルオロベンゼンおよびクロロベンゼンからなる群から選択される１種または複数の溶媒中で行われる、ステイトメント５２に記載の方法。
５４．ステップｂ）が、アセトニトリル、プロピオニトリル、トルエン、１，２－ジクロ

ロベンゼン、クロロベンゼン、フルオロベンゼン、１，２－ジフルオロベンゼン、ジクロロエタン、トリフルオロトルエン、クロロホルム、ｔｅｒｔ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコールおよび水からなる群から選択される１種または複数の溶媒中で行われる、ステイトメント５２に記載の方法。
５５．ステップｂ）が、アセトニトリル、プロピオニトリル、トルエン、クロロベンゼン、１，２－ジフルオロベンゼン、ジクロロエタン、トリフルオロトルエン、クロロホルム、ｔｅｒｔ－ブタノールおよびｔｅｒｔ－アミルアルコールからなる群から選択される１種または複数の溶媒中で行われる、ステイトメント５２に記載の方法。
５６．ステップｂ）が、アセトニトリル、プロピオニトリル、クロロベンゼン、ｔｅｒｔ－ブタノールまたはｔｅｒｔ－アミルアルコール中で行われる、ステイトメント５２に記載の方法。
５７．有機溶媒のいずれか１種または複数が水と混和している、ステイトメント５３～５６のいずれか１つに記載の方法。
５８．有機溶媒が０．０１～５Ｍ（例えば、０．０１～１Ｍ、例えば０．０５～０．５Ｍ）の濃度で水と混和していてもよい、ステイトメント５７に記載の方法。
５９．ステップｂ）が、クリプタンド、クラウンエーテルおよび水素結合相間移動触媒の少なくとも１つの存在下で行われる、ステイトメント４１～５８のいずれか１つに記載の方法。
６０．ステップｂ）がクラウンエーテルの存在下で行われる、ステイトメント５９に記載の方法。
６１．クラウンエーテルが１８－クラウン－６またはジベンゾ－１８－クラウン－６である、ステイトメント６０に記載の方法。
６２．ステップｂ）が１５～１８０℃の温度で行われる、ステイトメント５２～６１のいずれか１つに記載の方法。
６３．フルオロケミカルを調製する方法であって、
ａ）フッ化カルシウムおよびフッ素燐灰石の少なくとも１つであるフッ素含有化合物を固体状態で粉砕するステップと；
ｂ）ステップａ）の生成物を有機基質と接触させるステップと
を含み、
ステップｂ）はステップａ）と同時に、またはステップａ）の後に行われる、方法。
６４．フルオロケミカルを調製する方法であって、
ａ）フッ化カルシウムを固体状態で粉砕するステップと；
ｂ）ステップａ）の生成物を有機基質と接触させるステップと
を含み、
ステップｂ）はステップａ）と同時に、またはステップａ）の後に行われる、方法。
６５．ステップｂ）が、本明細書に記載されるイオン性化合物（例えば、K_2HPO_4）の存在下、溶液中で行われる、ステイトメント６３または６４に記載の方法。
６６．フルオロケミカルまたはフッ素化試薬を調製する方法におけるフッ素源としての、フッ化カルシウムおよびフッ素燐灰石の少なくとも１つであるフッ素含有化合物の使用であって、方法はフッ化カルシウムを硫酸と反応させてフッ化水素酸を生成するステップを含まない、使用。
６７．フルオロケミカルを調製する方法におけるフッ素源としてのフッ化カルシウムの使用であって、方法はフッ化カルシウムを硫酸と反応させてフッ化水素酸を生成するステップを含まない、使用。
６８．ステイトメント１～４０のいずれか１つに記載の方法によって得られたか、直接得られたかまたは得ることができるフッ素化試薬。
６９．複数の無機塩の混合物を含むフッ素化試薬。
７０．複数の無機塩の混合物を含む、ステイトメント６８に記載のフッ素化試薬。
７１．カルシウム、フッ素および酸素、ならびに（ｉ）カリウムおよびナトリウムの少なくとも１つ、および（ｉｉ）リン、硫黄、窒素および炭素の少なくとも１つを含む、ステ

イトメント６８、６９または７０に記載のフッ素化試薬。
７２．カルシウム、フッ素および酸素、ならびに（ｉ）カリウムおよびナトリウムの少なくとも１つ、および（ｉｉ）リン、硫黄および炭素の少なくとも１つを含む、ステイトメント６８、６９または７０に記載のフッ素化試薬。
７３．カルシウム、フッ素、酸素、カリウムおよびリンを含む、ステイトメント６８、６９または７０に記載のフッ素化試薬。
７４．複数の無機塩の混合物を含み、混合物が第１の無機塩および第２の無機塩を含み、（ｉ）第１の無機塩が、Ca^{2+}ならびにリン酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、炭酸および水酸化物から選択される少なくとも１つのアニオンを含み、（ｉｉ）第２の無機塩が、フッ化物ならびにK^{+}およびNa^{2+}から選択される少なくとも１つのカチオンを含む、ステイトメント６８～７３のいずれか１つに記載のフッ素化試薬。
７５．第１の無機塩がCa^{2+}ならびにリン酸、硫酸、炭酸および水酸化物（例えば、リン酸）から選択される少なくとも１つのアニオンを含む、ならびに／または第２の無機塩がフッ化物およびK^{+}を含む、ステイトメント７４に記載のフッ素化試薬。
７６．粉末として提供される、ステイトメント６８～７５のいずれか１つに記載のフッ素化試薬。
７７．粉末が、５００μｍ未満（例えば、１００μｍ未満）の、ＳＥＭまたはＴＥＭ分析によって決定される、平均粒径を有する、ステイトメント７６に記載のフッ素化試薬。
７８．本明細書にて概説する表５．７．１～５．７．１３、５．１２．１、および６．３．１～６．３．９のいずれか１つに報告される２シータ値の少なくとも１０％、少なくとも３０％、少なくとも５０％、少なくとも７０％、少なくとも９０％、または１００％に対応する±０．２°２θのピークを含むＸＲＰＤパターンを有する、ステイトメント６８～７７のいずれか１つに記載のフッ素化試薬。
７９．本明細書にて概説する表５．７．２～５．７．１１および５．１２．１のいずれか１つに報告される２シータ値の少なくとも１０％、少なくとも３０％、少なくとも５０％、少なくとも７０％、少なくとも９０％、または１００％に対応する±０．２°２θのピークを含むＸＲＰＤパターンを有する、ステイトメント６８～７７のいずれか１つに記載のフッ素化試薬。
８０．本明細書にて概説する表５．７．７、５．７．８および５．１２．１のいずれか１つに報告される２シータ値の少なくとも１０％、少なくとも３０％、少なくとも５０％、少なくとも７０％、少なくとも９０％、または１００％に対応する±０．２°２θのピークを含むＸＲＰＤパターンを有する、ステイトメント６８～７７のいずれか１つに記載のフッ素化試薬。
８１．２１．９±０．２°２θ、３０．３±０．２°２θ、３１．６±０．２°２θおよび４３．４±０．２°２θの２シータ値にピークを含むＸＲＰＤパターンを有する、ステイトメント６８～７７のいずれか１つに記載のフッ素化試薬。
８２．ＸＲＰＤパターンが、１８．０±０．２°２θ、１８．７±０．２°２θ、２２．６±０．２°２θ、２４．５±０．２°２θ、２５．４±０．２°２θ、２６．５±０．２°２θ、２７．０±０．２°２θ、２８．０±０．２°２θ、２９．２±０．２°２θ、３３．０±０．２°２θ、３４．８±０．２°２θ、３６．４±０．２°２θ、３７．７±０．２°２θ、３９．５±０．２°２θ、４０．４±０．２°２θ、４１．７±０．２°２θ、４２．４±０．２°２θ、４６．１±０．２°２θ、４８．４±０．２°２θ、４９．４±０．２°２θ、５２．８±０．２°２θ、および５３．９±０．２°２θ、の２シータ値に１つまたは複数の追加のピークを含む、ステイトメント８１に記載のフッ素化試薬。
８３．ＸＲＰＤパターンが追加のピークのうちの少なくとも５個を含む、ステイトメント８２に記載のフッ素化試薬。
８４．ＸＲＰＤパターンが追加のピークのうちの少なくとも１０個を含む、ステイトメント８２に記載のフッ素化試薬。
８５．ＸＲＰＤパターンが追加のピークのうちの少なくとも１５個を含む、ステイトメン

ト８２に記載のフッ素化試薬。
８６．ＸＲＰＤパターンが追加のピークのうちの少なくとも２０個を含む、ステイトメント８２に記載のフッ素化試薬。
８７．１７．５±０．２°２θ、２１．２±０．２°２θ、２３．５±０．２°２θ、２４．８±０．２°２θ、２９．４±０．２°２θ、２９．６±０．２°２θ、３０．５±０．２°２θ、３１．５±０．２°２θ、３５．４±０．２°２θ、３６．７±０．２°２θ、３７．４±０．２°２θ、３９．８±０．２°２θ、４２．９±０．２°２θ、４７．１±０．２°２θ、４８．１±０．２°２θ、５１．４±０．２°２θ、５３．２±０．２°２θ、５４．２±０．２°２θ、５８．２±０．２°２θ、６０．９±０．２°２θおよび６３．４±０．２°２θの２シータ値に１つまたは複数のピークを含むＸＲＰＤパターンを有し得る、ステイトメント６８～７７のいずれか１つに記載のフッ素化試薬。
８８．ＸＲＰＤパターンがピークのうちの少なくとも２つまたは少なくとも３つを含む、ステイトメント８７に記載のフッ素化試薬。
８９．ＸＲＰＤパターンがピークのうちの少なくとも４つまたは少なくとも５つを含む、ステイトメント８７に記載のフッ素化試薬。
９０．ＸＲＰＤパターンがピークのうちの少なくとも１０個または少なくとも１５個を含む、ステイトメント８７に記載のフッ素化試薬。
９１．ＸＲＰＤパターンがピークのうちの少なくとも２０個を含む、ステイトメント８７に記載のフッ素化試薬。
９２．K_3（HPO_4）Ｆを含む、ステイトメント８７～９１のいずれか１つに記載のフッ素化試薬。
９３．K_3（HPO_4）Ｆを含み、２１．１±０．２°２θ、２９．６±０．２°２θ、３０．５±０．２°２θ、３７．４±０．２°２θ、４２．９±０．２°２θ、５４．２±０．２°２θ、５８．２±０．２°２θおよび６０．９±０．２°２θの２シータ値に１つまたは複数のピークを含む、ステイトメント６８～７７のいずれか１つに記載のフッ素化試薬。
９４．ピークのうちの少なくとも２つを含むＸＲＰＤパターンを有する、ステイトメント９３に記載のフッ素化試薬。
９５．ピークのうちの少なくとも４つを含むＸＲＰＤパターンを有する、ステイトメント９３に記載のフッ素化試薬。
９６．ピークのうちの少なくとも６つを含むＸＲＰＤパターンを有する、ステイトメント９３に記載のフッ素化試薬。
９７．ピークのうちの８つ全てを含むＸＲＰＤパターンを有する、ステイトメント９３に記載のフッ素化試薬。
９８．フッ化カルシウムおよび／またはフッ素燐灰石（例えば、微量のフッ化カルシウムおよび／またはフッ素燐灰石）を含む、ステイトメント６８～９７のいずれか１つに記載のフッ素化試薬。
９９．図４～図１６、図２６、図３８～図４６および図５２～図５３のいずれか１つに実質的に示すＸＲＰＤパターンを有する、ステイトメント６８～９８のいずれか１つに記載のフッ素化試薬。
１００．図１０、図１１および図２６のいずれか１つに実質的に示すＸＲＰＤパターンを有する、ステイトメント６８～９８のいずれか１つに記載のフッ素化試薬。
【０１２６】
一部の実施形態では、活性化フッ素化試薬が、本明細書にて提供される。一部の実施形態では、活性化フッ素化試薬が、カルシウムおよびフッ素を含む第１の塩と、第２の塩とを含む。一部の実施形態では、第２の塩がアニオンを含む。第１の塩および第２の塩は本明細書の他の箇所に記載されている。
【０１２７】
一部の実施形態では、フルオロ化合物を合成する方法が、本明細書にて提供される。一

部の実施形態では、有機フッ素化合物を合成する方法が本明細書にて提供される。一部の実施形態では、方法が、カルシウムおよびフッ素を含む第１の塩を第２の塩と合わせて、塩混合物を形成するステップを含む。

【０１２８】

一部の実施形態では、第１の塩を使用する組成物および方法が、本明細書にて提供される。本明細書にて提供される任意の組成物または方法では、任意の適切な第１の塩が使用される。一部の実施形態では、第１の塩がカルシウムおよびフッ素を含む。一部の実施形態では、第１の塩がフッ素を含む。一部の実施形態では、第１の塩がカルシウムを含む。一部の実施形態では、第１の塩がCaF_2である。一部の実施形態では、第１の塩がフルオロスパーである。一部の実施形態では、第１の塩がフッ素燐灰石（$Ca_5(PO_4)_3F$）である。一部の実施形態では、廃棄物材料が第１の塩を含む。一部の実施形態では、第１の塩が、活性化フッ素化試薬を提供するのに必要な量添加される。

【０１２９】

一部の実施形態では、本明細書に記載の方法および組成物が、強酸を第１の塩と反応させて、フッ化水素酸を形成することを含まない。一部の実施形態では、反応中に本質的にＨＦが生成されない。一部の実施形態では、反応中のいずれの時点でも１ｐｐｍ未満のＨＦしか混合物中に観察可能でない。一部の実施形態では、反応中のいずれの時点でも１ｐｐｂ未満のＨＦしか混合物中に観察可能でない。

【０１３０】

一部の実施形態では、第２の塩を使用する組成物および方法が、本明細書にて提供される。一部の実施形態では、任意の適切な第２の塩は、本明細書にて提供される任意の組成物または方法に使用される。一部の実施形態では、第２の塩は、アニオンを含む。一部の実施形態では、第２の塩は、Ca^{2+}と結合して第３の塩を形成すると２４５０ｋＪ／ｍｏｌより大きい格子エネルギーを有するアニオンを含む。一部の実施形態では、第２の塩は、カチオンおよびアニオンを含む。

【０１３１】

一部の実施形態では、本明細書の任意の組成物または方法は、Ca^{2+}と結合して第３の塩を形成すると、２４５０ｋＪ／ｍｏｌより大きい格子エネルギーを有するアニオンを含む第２の塩を含む。一部の実施形態では、アニオンおよびCa^{2+}は、結合すると２４５０ｋＪ／ｍｏｌより大きい格子エネルギーを有する第３の塩を形成できる。一部の実施形態では、フッ素化試薬は、２４５０ｋＪ／ｍｏｌより大きい格子エネルギーを有する塩を含む。

【０１３２】

一部の実施形態では、第２の塩は、金属水酸化物である。一部の実施形態では、第２の塩は、ＮａＯＨおよび／またはＫＯＨである。一部の実施形態では、第２の塩は、ＮａＯＨである。一部の実施形態では、第２の塩は、ＫＯＨである。一部の実施形態では、第２の塩は、金属亜硫酸塩である。一部の実施形態では、第２の塩は、Na_2SO_3および／またはK_2SO_3を含む。一部の実施形態では、第２の塩は、Na_2SO_3である。一部の実施形態では、第２の塩は、K_2SO_3である。一部の実施形態では、第２の塩は、金属硫酸塩である。一部の実施形態では、第２の塩は、$KHSO_4$を含む。一部の実施形態では、第２の塩は、無機リン酸塩である。

【０１３３】

一部の実施形態では、第２の塩は、K_2HPO_4、KH_2PO_4、および／またはK_3PO_4を含む。一部の実施形態では、第２の塩は、K_2HPO_4である。一部の実施形態では、第２の塩は、KH_2PO_4である。一部の実施形態では、第２の塩は、K_3PO_4である。一部の実施形態では、無機リン酸塩は、ピロリン酸塩である。一部の実施形態では、無機リン酸塩は、$K_4P_2O_7$および／または$Na_3P_2O_7$を含む。

【０１３４】

一部の実施形態では、無機リン酸塩は、$K_4P_2O_7$である。一部の実施形態では、無機リン酸塩は、$Na_3P_2O_7$である。一部の実施形態では、第２の塩は、Na_3PO_4

、Na_2HPO_4、NaH_2PO_4、K_2SO_4、Na_2SO_4、$MgSO_4$、Ag_2SO_4、Na_2CO_3、および／または$KHCO_3$である。一部の実施形態では、第２の塩は、Na_3PO_4を含む。一部の実施形態では、第２の塩は、Na_2HPO_4を含む。一部の実施形態では、第２の塩は、NaH_2PO_4を含む。

【０１３５】

一部の実施形態では、第２の塩は、K_2SO_4を含む。一部の実施形態では、第２の塩は、Na_2SO_4を含む。一部の実施形態では、第２の塩は、$MgSO_4$を含む。一部の実施形態では、第２の塩は、Ag_2SO_4を含む。一部の実施形態では、第２の塩は、Na_2CO_3を含む。一部の実施形態では、第２の塩は、$KHCO_3$を含む。

【０１３６】

一部の実施形態では、第１の塩と第２の塩の任意の適切な比が、本明細書にて提供される任意の組成物または方法に使用される。一部の実施形態では、第１の塩と第２の塩の任意の適切な比は、本明細書にて提供される任意の組成物または方法に使用される。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比は、約１：０．５～１：１５０またはその中の任意の範囲である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比は、約２：１～１５０：１またはその中の任意の範囲である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比は、約１：０．５～１：１００である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比は、約１：１～１：１０である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比は、約１：０．５～１：２である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比は、約１：０．５～１：４である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比は、約１：０．５～１：８である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比は、約１：０．５～１：１０である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比は、約１：０．５～１：２０である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比は、約１：１～１：５である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比は、約１：０．５、１：１、１：２、１：３、１：４、１：５、１：６、１：７、１：８、１：９、１：１０、１：１５、１：２０、１：２５、１：３０、１：４０、１：５０、１：６０、１：７０、１：８０、１：９０、または１：１００である。一部の実施形態では、第１の塩と第２の塩の範囲は、約１：２、１：１、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、１０：１、１５：１、２０：１、２５：１、３０：１、４０：１、５０：１、６０：１、７０：１、８０：１、９０：１、または１００：１である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比は、約１：１である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比は、約１：２である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比は、約１：３である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比は、約１：５である。一部の実施形態では、第１の塩と第２の塩の範囲は、１：８である。一部の実施形態では、第１の塩の第２の塩に対する比は、２：１である。

【０１３７】

一部の実施形態では、方法は、機械力を塩混合物に加えて、活性化塩混合物を形成するステップを含む。一部の実施形態では、活性化塩混合物は、フッ素化試薬である。一部の実施形態では、活性化塩混合物は、活性化フッ素化試薬である。

【０１３８】

一部の実施形態では、機械力を本明細書の組成物または方法のいずれかで提供される塩混合物に加える。一部の実施形態では、機械力を、本明細書にて提供される塩－廃棄物混合物に加える。一部の実施形態では、機械力を本明細書にて提供される塩混合物に加えて、活性化フッ素化試薬を得る。

【０１３９】

一部の実施形態では、機械力を本明細書にて提供される塩－廃棄物混合物に加えて、活性化フッ素化試薬を得る。一部の実施形態では、機械力は、ボールミル、乳鉢と乳棒、二軸押出機を使用して、超音波浴、または機械プレスを使用して加えられる。

【０１４０】

一部の実施形態では、機械力は、ボールミルを使用して加えられる。一部の実施形態では、機械力は、乳鉢と乳棒を使用して加えられる。一部の実施形態では、機械力は、二軸押出機を使用して加えられる。一部の実施形態では、機械力は、超音波浴を使用して加えられる。一部の実施形態では、機械力は、機械プレスを使用して加えられる。

【０１４１】

一部の実施形態では、機械的周波数が、本明細書にて提供される任意の組成物または方法において任意の適切な周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約０．５Ｈｚ～６０ｋＨｚまたはその中の任意の範囲の周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約０．５Ｈｚ～６０ｋＨｚの周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約０．５Ｈｚ～１０Ｈｚの周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約０．５Ｈｚ～１００Ｈｚの周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約０．５～１ｋＨｚの周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約０．５～１０ｋＨｚの周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約０．５～２０ｋＨｚの周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約０．５～３０ｋＨｚの周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約０．５～５０ｋＨｚの周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約０．５～６０ｋＨｚの周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約１０Ｈｚ～２０ｋＨｚの周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約０．５Ｈｚ、１Ｈｚ、５Ｈｚ、１０Ｈｚ、１５Ｈｚ、２０Ｈｚ、２５Ｈｚ、３０Ｈｚ、３５Ｈｚ、４０Ｈｚ、４５Ｈｚ、５０Ｈｚ、５５Ｈｚ、または６０Ｈｚの周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約１ｋＨｚ、５ｋＨｚ、１０ｋＨｚ、１５ｋＨｚ、２０ｋＨｚ、２５ｋＨｚ、３０ｋＨｚ、３５ｋＨｚ、４０ｋＨｚ、４５ｋＨｚ、５０ｋＨｚ、５５ｋＨｚ、または６０ｋＨｚの周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約３０Ｈｚの周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約３５Ｈｚの周波数で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約６０Ｈｚの周波数で加えられる。

【０１４２】

一部の実施形態では、機械的周波数が、本明細書にて提供する任意の組成物または方法において任意の適切な温度で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約２０℃～約３００℃の温度で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約２０℃～約３０℃、約２０℃～約４０℃、約２０℃～約６０℃、約２０℃～約９０℃、約２０℃～約１００℃、約２０℃～約１３０℃、約２０℃～約１５０℃、約２０℃～約２００℃、約２０℃～約２５０℃、約２０℃～約２８０℃、約２０℃～約３００℃、約３０℃～約４０℃、約３０℃～約６０℃、約３０℃～約９０℃、約３０℃～約１００℃、約３０℃～約１３０℃、約３０℃～約１５０℃、約３０℃～約２００℃、約３０℃～約２５０℃、約３０℃～約２８０℃、約３０℃～約３００℃、約４０℃～約６０℃、約４０℃～約９０℃、約４０℃～約１００℃、約４０℃～約１３０℃、約４０℃～約１５０℃、約４０℃～約２００℃、約４０℃～約２５０℃、約４０℃～約２８０℃、約４０℃～約３００℃、約６０℃～約９０℃、約６０℃～約１００℃、約６０℃～約１３０℃、約６０℃～約１５０℃、約６０℃～約２００℃、約６０℃～約２５０℃、約６０℃～約２８０℃、約６０℃～約３００℃、約９０℃～約１００℃、約９０℃～約１３０℃、約９０℃～約１５０℃、約９０℃～約２００℃、約９０℃～約２５０℃、約９０℃～約２８０℃、約９０℃～約３００℃、約１００℃～約１３０℃、約１００℃～約１５０℃、約１００℃～約２００℃、約１００℃～約２５０℃、約１００℃～約２８０℃、約１００℃～約３００℃、約１３０℃～約１５０℃、約１３０℃～約２００℃、約１３０℃～約２５０℃、約１３０℃～約２８０℃、約１３０℃～約３００℃、約１５０℃～約２００℃、約１５０℃～約２５０℃、約１５０℃～約２８０℃、約１５０℃～約３００℃、約２００℃～約２５０℃、約２００℃～約２８０℃、約２００℃～約３００℃、約２５０℃～約２８０℃、約２５０℃～約３００℃、または約２８０℃～約３００℃の温度で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約２０℃、約３０℃、約４０℃、約６０℃、約９０℃、約１００℃、約１３０℃、約１５０℃、約２００℃、約２５０℃、約２８０℃、または約３００℃の温度で加えられる。一部の実施形態で

は、機械力は、少なくとも約２０℃、約３０℃、約４０℃、約６０℃、約９０℃、約１００℃、約１３０℃、約１５０℃、約２００℃、約２５０℃、または約２８０℃の温度で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、最高で約３０℃、約４０℃、約６０℃、約９０℃、約１００℃、約１３０℃、約１５０℃、約２００℃、約２５０℃、約２８０℃、または約３００℃の温度で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約３０℃の温度で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約６０℃の温度で加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約９０℃の温度で加えられる。

【０１４３】

本明細書にて提供する組成物または方法のいずれかでは、機械力は、第１の塩および第２の塩に一緒に加えられ得る。本明細書にて提供する組成物または方法のいずれかでは、機械力は、第１の塩のみに加えられ得る。一部の実施形態では、機械力は、任意の適切な期間加えられ得る。

【０１４４】

一部の実施形態では、機械力は、約０．５時間～約１２時間加えられ得る。一部の実施形態では、機械力は、０．５～１時間加えられ得る。一部の実施形態では、機械力は、０．５～４時間加えられ得る。一部の実施形態では、機械力は、０．５～８時間加えられ得る。一部の実施形態では、機械力は、４～８時間加えられ得る。一部の実施形態では、機械力は、４～１２時間加えられ得る。一部の実施形態では、機械力は、約０．５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２時間加えられ得る。一部の実施形態では、機械力は、約１時間加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約２時間加えられる。一部の実施形態では、機械力が約３時間加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約４時間加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約６時間加えられる。一部の実施形態では、機械力は、約９時間加えられる。一部の実施形態では、より長い機械力時間は、フッ素化生成物のより高い収率と関連し得る。

【０１４５】

一部の実施形態では、本明細書にて提供する任意の組成物または方法においてボールミル粉砕によって生成された塩混合物が、本明細書にて提供される。一部の実施形態では、ボールミル粉砕は、前記塩をジャー中で合わせ、ボールを添加することによって完了される。一部の実施形態では、ジャーおよびボールは、ステンレス鋼を含む。

【０１４６】

一部の実施形態では、ジャーは、１５ｍＬの容積を有する。一部の実施形態では、ジャーは、３０ｍＬの容積を有する。一部の実施形態では、複数のボールが使用される。一部の実施形態では、２～２０個のボールが使用される。一部の実施形態では、１個のボールが使用される。一部の実施形態では、ボール重量は、１～２０ｇまたはその中の任意の範囲である。一部の実施形態では、ボール重量は、１～２ｇである。一部の実施形態では、ボール重量は、１～３ｇである。一部の実施形態では、ボール重量は、１～５ｇである。一部の実施形態では、ボール重量は、１～１０ｇである。一部の実施形態では、ボール重量は、１～１３ｇである。一部の実施形態では、ボール重量は、１～１８ｇである。一部の実施形態では、ボール重量は、１～３ｇである。一部の実施形態では、ボール重量は、３～５ｇである。一部の実施形態では、ボール重量は、３～１０ｇである。一部の実施形態では、ボール重量は、５～１０ｇである。一部の実施形態では、ボール重量は、５～１８ｇである。一部の実施形態では、ボール重量は、５～２０ｇである。一部の実施形態では、ボール重量は、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０ｇである。一部の実施形態では、ボール重量は、２ｇである。一部の実施形態では、ボール重量は、３ｇである。一部の実施形態では、ボール重量は、４ｇである。一部の実施形態では、ボール重量は、７ｇである。一部の実施形態では、ボール重量は、９ｇである。一部の実施形態では、２個のボールが使用され、ボール重量が３ｇである。一部の実施形態では、ボール重量は、１６ｇである。場合によっては、ボール重量がボールサイズの類似物として使用される。一部の実施形態では、ボールサイズは、フッ素化反応収率に影響を及ぼし得る。

【０１４７】
一部の実施形態では、機械力が、二軸押出機を使用して本明細書に記載の組成物または方法において加えられる。一部の実施形態では、二軸押出機は、固体のプログラムされた添加のために重量式単軸フィーダー（例えば、ホッパー）を据え付けられ得る。図５４に、第１の塩および第２の塩をF_Rの速度で二軸押出機（ＴＳＥ）に添加し、引き続いて様々なスクリュー速度（S_S）、スクリュー温度（S_T）、および滞留時間（T_R）で塩を押し出して、フッ素化試薬（例えば、フルオロミックス）を提供し得る、ＴＳＥの概略図を示す。一部の実施形態では、Ｃが搬送エレメントを示し、Ｋが混練エレメントを示し、Ｒがリバースエレメントを示すスクリュー構成が修正され得る。
【０１４８】
一部の実施形態では、二軸押出機のスクリュー温度（S_T）が、本明細書にて提供する任意の組成物または方法において任意の適切な温度で適用される。一部の実施形態では、スクリュー温度は、約０℃～約３００℃である。一部の実施形態では、スクリュー温度は、約０℃～約２５℃、約０℃～約５０℃、約０℃～約１００℃、約０℃～約１５０℃、約０℃～約２００℃、約０℃～約２５０℃、約０℃～約３００℃、約２５℃～約５０℃、約２５℃～約１００℃、約２５℃～約１５０℃、約２５℃～約２００℃、約２５℃～約２５０℃、約２５℃～約３００℃、約５０℃～約１００℃、約５０℃～約１５０℃、約５０℃～約２００℃、約５０℃～約２５０℃、約５０℃～約３００℃、約１００℃～約１５０℃、約１００℃～約２００℃、約１００℃～約２５０℃、約１００℃～約３００℃、約１５０℃～約２００℃、約１５０℃～約２５０℃、約１５０℃～約３００℃、約２００℃～約２５０℃、約２００℃～約３００℃、または約２５０℃～約３００℃である。一部の実施形態では、スクリュー温度は、約０℃、約２５℃、約５０℃、約１００℃、約１５０℃、約２００℃、約２５０℃、または約３００℃である。一部の実施形態では、スクリュー温度は、５０℃である。一部の実施形態では、スクリュー温度は、１００℃である。一部の実施形態では、スクリュー温度は、１５０℃である。一部の実施形態では、スクリュー温度は、２００℃である。
【０１４９】
一部の実施形態では、二軸押出機のスクリュー速度（S_S）が、本明細書にて提供する任意の組成物または方法において、任意の適切な速度で適用される。一部の実施形態では、スクリュー速度は、約１ｒｐｍ～約８０ｒｐｍの範囲で設定される。一部の実施形態では、スクリュー速度は、約１ｒｐｍ～約５ｒｐｍ、約１ｒｐｍ～約１０ｒｐｍ、約１ｒｐｍ～約１５ｒｐｍ、約１ｒｐｍ～約２５ｒｐｍ、約１ｒｐｍ～約４０ｒｐｍ、約１ｒｐｍ～約５０ｒｐｍ、約１ｒｐｍ～約６０ｒｐｍ、約１ｒｐｍ～約７０ｒｐｍ、約１ｒｐｍ～約７５ｒｐｍ、約１ｒｐｍ～約８０ｒｐｍ、約５ｒｐｍ～約１０ｒｐｍ、約５ｒｐｍ～約１５ｒｐｍ、約５ｒｐｍ～約２５ｒｐｍ、約５ｒｐｍ～約４０ｒｐｍ、約５ｒｐｍ～約５０ｒｐｍ、約５ｒｐｍ～約６０ｒｐｍ、約５ｒｐｍ～約７０ｒｐｍ、約５ｒｐｍ～約７５ｒｐｍ、約５ｒｐｍ～約８０ｒｐｍ、約１０ｒｐｍ～約１５ｒｐｍ、約１０ｒｐｍ～約２５ｒｐｍ、約１０ｒｐｍ～約４０ｒｐｍ、約１０ｒｐｍ～約５０ｒｐｍ、約１０ｒｐｍ～約６０ｒｐｍ、約１０ｒｐｍ～約７０ｒｐｍ、約１０ｒｐｍ～約７５ｒｐｍ、約１０ｒｐｍ～約８０ｒｐｍ、約１５ｒｐｍ～約２５ｒｐｍ、約１５ｒｐｍ～約４０ｒｐｍ、約１５ｒｐｍ～約５０ｒｐｍ、約１５ｒｐｍ～約６０ｒｐｍ、約１５ｒｐｍ～約７０ｒｐｍ、約１５ｒｐｍ～約７５ｒｐｍ、約１５ｒｐｍ～約８０ｒｐｍ、約２５ｒｐｍ～約４０ｒｐｍ、約２５ｒｐｍ～約５０ｒｐｍ、約２５ｒｐｍ～約６０ｒｐｍ、約２５ｒｐｍ～約７０ｒｐｍ、約２５ｒｐｍ～約７５ｒｐｍ、約２５ｒｐｍ～約８０ｒｐｍ、約４０ｒｐｍ～約５０ｒｐｍ、約４０ｒｐｍ～約６０ｒｐｍ、約４０ｒｐｍ～約７０ｒｐｍ、約４０ｒｐｍ～約７５ｒｐｍ、約４０ｒｐｍ～約８０ｒｐｍ、約５０ｒｐｍ～約６０ｒｐｍ、約５０ｒｐｍ～約７０ｒｐｍ、約５０ｒｐｍ～約７５ｒｐｍ、約５０ｒｐｍ～約８０ｒｐｍ、約６０ｒｐｍ～約７０ｒｐｍ、約６０ｒｐｍ～約７５ｒｐｍ、約６０ｒｐｍ～約８０ｒｐｍ、約７０ｒｐｍ～約７５ｒｐｍ、約７０ｒｐｍ～約８０ｒｐｍ、または約７５ｒｐｍ～約８０ｒｐｍの範囲で設定される。一部の実施形態では、スクリュー速度は、約１ｒｐｍ、約５

ｒｐｍ、約１０ｒｐｍ、約１５ｒｐｍ、約２５ｒｐｍ、約４０ｒｐｍ、約５０ｒｐｍ、約６０ｒｐｍ、約７０ｒｐｍ、約７５ｒｐｍ、または約８０ｒｐｍの範囲で設定される。一部の実施形態では、スクリュー速度は、１０ｒｐｍである。一部の実施形態では、スクリュー速度は、２５ｒｐｍである。一部の実施形態では、スクリュー速度は、７５ｒｐｍである。

【０１５０】

一部の実施形態では、二軸押出機の滞留時間（T_R）が、本明細書にて提供する任意の組成物または方法において、任意の適切な時間に設定される。一部の実施形態では、滞留時間は、約１秒～約４２０秒である。一部の実施形態では、滞留時間は、約１秒～約２０秒、約１秒～約４０秒、約１秒～約６０秒、約１秒～約８０秒、約１秒～約１２０秒、約１秒～約１４０秒、約１秒～約１６５秒、約１秒～約２２０秒、約１秒～約３００秒、約１秒～約４２０秒、約２０秒～約４０秒、約２０秒～約６０秒、約２０秒～約８０秒、約２０秒～約１２０秒、約２０秒～約１４０秒、約２０秒～約１６５秒、約２０秒～約２２０秒、約２０秒～約３００秒、約２０秒～約４２０秒、約４０秒～約６０秒、約４０秒～約８０秒、約４０秒～約１２０秒、約４０秒～約１４０秒、約４０秒～約１６５秒、約４０秒～約２２０秒、約４０秒～約３００秒、約４０秒～約４２０秒、約６０秒～約８０秒、約６０秒～約１２０秒、約６０秒～約１４０秒、約６０秒～約１６５秒、約６０秒～約２２０秒、約６０秒～約３００秒、約６０秒～約４２０秒、約８０秒～約１２０秒、約８０秒～約１４０秒、約８０秒～約１６５秒、約８０秒～約２２０秒、約８０秒～約３００秒、約８０秒～約４２０秒、約１２０秒～約１４０秒、約１２０秒～約１６５秒、約１２０秒～約２２０秒、約１２０秒～約３００秒、約１２０秒～約４２０秒、約１４０秒～約１６５秒、約１４０秒～約２２０秒、約１４０秒～約３００秒、約１４０秒～約４２０秒、約１６５秒～約２２０秒、約１６５秒～約３００秒、約１６５秒～約４２０秒、約２２０秒～約３００秒、約２２０秒～約４２０秒、または約３００秒～約４２０秒である。一部の実施形態では、滞留時間は、約１秒、約２０秒、約４０秒、約６０秒、約８０秒、約１２０秒、約１４０秒、約１６５秒、約２２０秒、約３００秒、または約４２０秒である。一部の実施形態では、滞留時間が８０秒である。一部の実施形態では、滞留時間は、１６５秒である。一部の実施形態では、滞留時間は、４２０秒である。

【０１５１】

一部の実施形態では、フッ素化試薬が、本明細書にて提供する任意の組成物または方法において、二軸押出機（例えば、二軸押出機）を通して任意の適切な回数再利用される。一部の実施形態では、フッ素化試薬は、押出機を通して１回再利用される。一部の実施形態では、フッ素化試薬は、押出機を通して２回再利用される。一部の実施形態では、フッ素化試薬は、押出機を通して３回再利用される。

【０１５２】

一部の実施形態では、本明細書の記載の組成物または方法のいずれかにおける活性化フッ素化試薬または第３の塩は、粉末Ｘ線回折によって特性評価される。本明細書に記載の活性化フッ素化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、約１８．０°、１８．７°、２１．９°、２２．６°、２４．５°、２５．４°、２６．５°、２７．０°、２８．０°、２９．２°、３０．３°、３１．６°、３３．０°、３４．８°、３６．４°、３７．７°、３９．５°、４０．４°、４１．７°、４２．４°、４３．４°、４６．１°、４８．４°、４９．４°、５２．８°、および／または５３．９°に１つまたは複数の特徴的な反射を示し得る。

【０１５３】

一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、約１８．０°、１８．７°、２１．９°、２２．６°、２４．５°、２５．４°、２６．５°、２７．０°、２８．０°、２９．２°、３０．３°、３１．６°、３３．０°、３４．８°、３６．４°、３７．７°、３９．５°、４０．４°、４１．７°、４２．４°、４３．４°、４６．１°、４８．４°、４９．４°、５２．８°、および／または５３．９°に特徴的な２θ反射を含む。

【０１５４】
一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、約１８．０°、１８．７°、２１．９°、２２．６°、２４．５°、２５．４°、２６．５°、２７．０°、２８．０°、２９．２°、３０．３°、３１．６°、３３．０°、３４．８°、３６．４°、３７．７°、３９．５°、４０．４°、４１．７°、４２．４°、４３．４°、４６．１°、４８．４°、４９．４°、５２．８°、および／または５３．９°に少なくとも２つの特徴的な２θ反射を含む。
【０１５５】
一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、約１８．０°、１８．７°、２１．９°、２２．６°、２４．５°、２５．４°、２６．５°、２７．０°、２８．０°、２９．２°、３０．３°、３１．６°、３３．０°、３４．８°、３６．４°、３７．７°、３９．５°、４０．４°、４１．７°、４２．４°、４３．４°、４６．１°、４８．４°、４９．４°、５２．８°、および５３．９°の群から選択される少なくとも３つの特徴的な２θ反射を含む。
【０１５６】
一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、約１８．０°、１８．７°、２１．９°、２２．６°、２４．５°、２５．４°、２６．５°、２７．０°、２８．０°、２９．２°、３０．３°、３１．６°、３３．０°、３４．８°、３６．４°、３７．７°、３９．５°、４０．４°、４１．７°、４２．４°、４３．４°、４６．１°、４８．４°、４９．４°、５２．８°、および５３．９°の群から選択される特徴的な少なくとも４つの２θ反射を含む。一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、約２１．９°、３０．３°、３１．６°、および４３．４°に特徴的な２θ反射を含む。
【０１５７】
一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、約１８．０°、１８．７°、２１．９°、２２．６°、２４．５°、２５．４°、２６．５°、２７．０°、２８．０°、２９．２°、３０．３°、３１．６°、３３．０°、３４．８°、３６．４°、３７．７°、３９．５°、４０．４°、４１．７°、４２．４°、４３．４°、４６．１°、４８．４°、４９．４°、５２．８°、および５３．９°に特徴的な２θ反射を含む。
【０１５８】
一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個の特徴的な２θ反射を含む。
【０１５９】
一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、生スペクトルの最も高いピークに対して、少なくとも０．１％、少なくとも１％、または少なくとも５％である相対ピーク強度の特徴的な反射を含む。一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、バックグラウンド減算スペクトルの最も高いピークに対して、少なくとも０．１％、少なくとも１％、または少なくとも５％である相対ピーク強度の特徴的な反射を含む。一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、バックグラウンド減算スペクトルの最も高いピークに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、または少なくとも２０％である相対ピーク強度の特徴的な反射を含む。
【０１６０】
一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、生スペクトルにおいて最大の積分値を有するピークに対して、少なくとも０．１％、少なくとも１％、または少なくとも５％である相対ピーク積分値の特徴的な反射を含む。一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、バックグラウンド減算スペクトルにおいて最大の積分値を有するピークに対して、少なくとも０．１％、少なくとも１％、または少なくとも５％である相対ピーク積分値の特徴的な反射を含む。一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、バックグラウンド減算スペクトルにおいて最大の積分値を有

するピークに対して、少なくとも１０％、少なくとも１５％、または少なくとも２０％である相対ピーク積分値の特徴的な反射を含む。

【０１６１】

一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、本明細書にて提供する表、例えば表５．７．１、５．７．２、５．７．３、５．７．４、５．７．５、５．７．６、５．７．７、５．７．８、５．７．９、５．７．１０、５．７．１１、５．７．１２、５．７．１３、５．１２．１、５．１２．２、５．１２．３、５．１２．４、５．１２．５、５．１３．１、５．１３．２、５．１４．１、５．１４．２、５．１４．３、５．１４．４、６．３．１、６．３．２、６．３．３、６．３．４、６．３．５、６．３．６、６．３．７、６．３．８、６．３．９、７．７．１、７．７．２、および／またはこれらの組合せのいずれか１つに記載される値から独立して選択される約１つまたは複数の値である相対ピーク積分値の特徴的な反射を含む。

【０１６２】

一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、本明細書にて提供する表、例えば表５．７．１、５．７．２、５．７．３、５．７．４、５．７．５、５．７．６、５．７．７、５．７．８、５．７．９、５．７．１０、５．７．１１、５．７．１２、５．７．１３、５．１２．１、５．１２．２、５．１２．３、５．１２．４、５．１２．５、５．１３．１、５．１３．２、５．１４．１、５．１４．２、５．１４．３、５．１４．４、６．３．１、６．３．２、６．３．３、６．３．４、６．３．５、６．３．６、６．３．７、６．３．８、６．３．９、７．７．１、７．７．２、および／またはこれらの組合せのいずれか１つに記載される値から独立して選択される約１つまたは複数の値である相対ピーク強度の特徴的な反射を含む。

【０１６３】

一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、本明細書にて提供する表、例えば表５．７．１、５．７．２、５．７．３、５．７．４、５．７．５、５．７．６、５．７．７、５．７．８、５．７．９、５．７．１０、５．７．１１、５．７．１２、５．７．１３、５．１２．１、５．１２．２、５．１２．３、５．１２．４、５．１２．５、５．１３．１、５．１３．２、５．１４．１、５．１４．２、５．１４．３、５．１４．４、６．３．１、６．３．２、６．３．３、６．３．４、６．３．５、６．３．６、６．３．７、６．３．８、６．３．９、７．７．１、７．７．２、および／またはこれらの組合せのいずれか１つに記載される値から独立して選択される約１つまたは複数の値であるｄ間隔値の特徴的な反射を含む。

【０１６４】

一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、本明細書にて提供する表、例えば表５．７．１、５．７．２、５．７．３、５．７．４、５．７．５、５．７．６、５．７．７、５．７．８、５．７．９、５．７．１０、５．７．１１、５．７．１２、５．７．１３、５．１２．１、５．１２．２、５．１２．３、５．１２．４、５．１２．５、５．１３．１、５．１３．２、５．１４．１、５．１４．２、５．１４．３、５．１４．４、６．３．１、６．３．２、６．３．３、６．３．４、６．３．５、６．３．６、６．３．７、６．３．８、６．３．９、７．７．１、７．７．２、および／またはこれらの組合せのいずれか１つに記載される値から独立して選択される約１つまたは複数の値である絶対ピーク強度の特徴的な反射を含む。

【０１６５】

一部の実施形態では、活性化試薬の粉末Ｘ線回折スペクトルは、本明細書にて提供する表、例えば表５．７．１、５．７．２、５．７．３、５．７．４、５．７．５、５．７．６、５．７．７、５．７．８、５．７．９、５．７．１０、５．７．１１、５．７．１２、５．７．１３、５．１２．１、５．１２．２、５．１２．３、５．１２．４、５．１２．５、５．１３．１、５．１３．２、５．１４．１、５．１４．２、５．１４．３、５．１４．４、６．３．１、６．３．２、６．３．３、６．３．４、６．３．５、６．３．６、６．３．７、６．３．８、６．３．９、７．７．１、７．７．２のいずれか１つに記載

される対応する特徴的な反射のスペクトル特性の約１つの比である別の特徴的な反射の同じスペクトル特性に対する任意の特徴的な反射の任意のスペクトル特性の比を含む。

【０１６６】

一部の実施形態では、スペクトル特性は、絶対強度、相対強度、絶対面積、相対面積、推定ｄ間隔、半値全幅ピーク分解能、および／またはこれらの組合せを含むことができる。一部の実施形態では、方法は、活性化塩混合物を第１の反応物質、第１の反応物質と合わせるステップと、第１の反応物質をフッ素化して、フッ素化化合物を得るステップとを含む。一部の実施形態では、第１の反応物質は、有機化合物である。一部の実施形態では、フッ素化化合物は、有機フッ素化合物である。一部の実施形態では、第１の反応物質は、無機化合物である。

【０１６７】

本明細書に記載の組成物または方法のいずれかにおいて、フッ素化は、任意の適切な温度で実施される。一部の実施形態では、フッ素化反応は、約０℃～約４００℃の温度で実施される。一部の実施形態では、フッ素化反応は、約０℃～約２０℃、約０℃～約５０℃、約０℃～約１００℃、約０℃～約１５０℃、約０℃～約２００℃、約０℃～約２５０℃、約０℃～約３００℃、約０℃～約３５０℃、約０℃～約４００℃、約２０℃～約５０℃、約２０℃～約１００℃、約２０℃～約１５０℃、約２０℃～約２００℃、約２０℃～約２５０℃、約２０℃～約３００℃、約２０℃～約３５０℃、約２０℃～約４００℃、約５０℃～約１００℃、約５０℃～約１５０℃、約５０℃～約２００℃、約５０℃～約２５０℃、約５０℃～約３００℃、約５０℃～約３５０℃、約５０℃～約４００℃、約１００℃～約１５０℃、約１００℃～約２００℃、約１００℃～約２５０℃、約１００℃～約３００℃、約１００℃～約３５０℃、約１００℃～約４００℃、約１５０℃～約２００℃、約１５０℃～約２５０℃、約１５０℃～約３００℃、約１５０℃～約３５０℃、約１５０℃～約４００℃、約２００℃～約２５０℃、約２００℃～約３００℃、約２００℃～約３５０℃、約２００℃～約４００℃、約２５０℃～約３００℃、約２５０℃～約３５０℃、約２５０℃～約４００℃、約３００℃～約３５０℃、約３００℃～約４００℃、または約３５０℃～約４００℃の温度で実施される。一部の実施形態では、フッ素化反応は、約０℃、約２０℃、約５０℃、約１００℃、約１５０℃、約２００℃、約２５０℃、約３００℃、約３５０℃、または約４００℃の温度で実施される。一部の実施形態では、フッ素化反応は、少なくとも約０℃、約２０℃、約５０℃、約１００℃、約１５０℃、約２００℃、約２５０℃、約３００℃、または約３５０℃の温度で実施される。一部の実施形態では、フッ素化反応は、最高で約２０℃、約５０℃、約１００℃、約１５０℃、約２００℃、約２５０℃、約３００℃、約３５０℃、または約４００℃の温度で実施される。一部の実施形態では、フッ素化は、約１００℃の温度で実施される。

【０１６８】

一部の実施形態では、フッ素化反応収率が測定される。フッ素化反応収率は、例えば、内部標準として４－フルオロアニソールを使用する^{19}Ｆ　ＮＭＲによって測定される。一部の実施形態では、有機フッ素化合物の反応収率は、約０．１％～約９５％である。一部の実施形態では、有機フッ素化合物の反応収率は、約０．１％～約１％、約０．１％～約１０％、約０．１％～約２０％、約０．１％～約３０％、約０．１％～約４０％、約０．１％～約５０％、約０．１％～約６０％、約０．１％～約７０％、約０．１％～約８０％、約０．１％～約９０％、約０．１％～約９５％、約１％～約１０％、約１％～約２０％、約１％～約３０％、約１％～約４０％、約１％～約５０％、約１％～約６０％、約１％～約７０％、約１％～約８０％、約１％～約９０％、約１％～約９５％、約１０％～約２０％、約１０％～約３０％、約１０％～約４０％、約１０％～約５０％、約１０％～約６０％、約１０％～約７０％、約１０％～約８０％、約１０％～約９０％、約１０％～約９５％、約２０％～約３０％、約２０％～約４０％、約２０％～約５０％、約２０％～約６０％、約２０％～約７０％、約２０％～約８０％、約２０％～約９０％、約２０％～約９５％、約３０％～約４０％、約３０％～約５０％、約３０％～約６０％、約３０％～約７０％、約３０％～約８０％、約３０％～約９０％、約３０％～約９５％、約４０％～約

５０％、約４０％～約６０％、約４０％～約７０％、約４０％～約８０％、約４０％～約９０％、約４０％～約９５％、約５０％～約６０％、約５０％～約７０％、約５０％～約８０％、約５０％～約９０％、約５０％～約９５％、約６０％～約７０％、約６０％～約８０％、約６０％～約９０％、約６０％～約９５％、約７０％～約８０％、約７０％～約９０％、約７０％～約９５％、約８０％～約９０％、約８０％～約９５％、または約９０％～約９５％である。一部の実施形態では、有機フッ素化合物の反応収率は、約０．１％、約１％、約１０％、約２０％、約３０％、約４０％、約５０％、約６０％、約７０％、約８０％、約９０％、または約９５％である。一部の実施形態では、有機フッ素化合物の反応収率は、有機化合物の開始量に基づいて測定される。

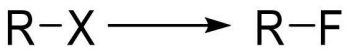
【０１６９】

一部の実施形態では、本明細書にて提供する組成物または方法のいずれかにおける有機化合物は、芳香族または脂肪族を含み、フッ素化される部位に位置する少なくとも１つの脱離基を含む。一部の実施形態では、脱離基は、ハロゲンを含む。一部の実施形態では、有機化合物は、芳香族を含む。一部の実施形態では、有機化合物は、脂肪族を含む。一部の実施形態では、有機化合物は、芳香族を含み、フッ素化される部位に位置する少なくとも１つの脱離基を含む。一部の実施形態では、有機化合物は、脂肪族を含み、フッ素化される部位に少なくとも１つの脱離基を含む。一部の実施形態では、スキーム０．１に示すように、フッ素化は、脱離基の同じ部位で起こる。

【０１７０】

【化１】

スキーム 0.1.



【０１７１】

一部の実施形態では、Ｒは、芳香族である。一部の実施形態では、Ｒは、脂肪族である。一部の実施形態では、Ｘは、脱離基である。一部の実施形態では、Ｘは、ハロゲンである。一部の実施形態では、Ｘは、臭化物である。一部の実施形態では、Ｘは、塩化物である。

【０１７２】

一部の実施形態では、有機化合物は、ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化アシル、ハロゲン化アリール、および／またはハロゲン化アルキルである。一部の実施形態では、有機化合物は、ハロゲン化スルホニルを含む。一部の実施形態では、有機化合物は、ハロゲン化アシルを含む。一部の実施形態では、有機化合物は、ハロゲン化アリールを含む。一部の実施形態では、有機化合物は、ハロゲン化アルキルを含む。

【０１７３】

一部の実施形態では、有機化合物は、芳香族ハロゲン化スルホニル、ハロゲン化ベンゾイル、ハロベンゼン、またはハロゲン化ベンジルである。一部の実施形態では、有機化合物は、芳香族ハロゲン化スルホニルである。一部の実施形態では、有機化合物は、塩化トシルを含む。一部の実施形態では、有機化合物がハロゲン化ベンゾイルである。一部の実施形態では、有機化合物は、４－メトキシベンゾイルクロリドを含む。一部の実施形態では、有機化合物は、ハロベンゼンである。一部の実施形態では、有機化合物は、クロロベンゼンを含む。一部の実施形態では、有機化合物は、ハロゲン化ベンジルである。一部の実施形態では、有機化合物は、塩化ベンジルである。一部の実施形態では、有機化合物は、α－ハロカルボニルである。一部の実施形態では、有機化合物は、α－ブロモカルボニルである。一部の実施形態では、有機化合物は、ハロゲン化アルキルである。一部の実施形態では、有機化合物は、臭化アルキルである。一部の実施形態では、化合物は、ハロゲン化（ヘテロ）アリールである。一部の実施形態では、化合物は、塩化（ヘテロ）アリールである。

【０１７４】

一部の実施形態では、フッ素化反応は、モノフッ素化反応である。一部の実施形態では、フッ素化反応は、ポリフッ素化反応である。一部の実施形態では、フッ素化反応は、ジフッ素化反応である。一部の実施形態では、フッ素化生成物は、形成後に第２の塩に対する反応に対して安定なものである。

【０１７５】

一部の実施形態では、本明細書にて提供する組成物または方法のいずれかにおける無機化合物は、塩を含む。一部の実施形態では、無機化合物は、カチオンおよびアニオンを含む。一部の実施形態では、アニオンがハロゲンである。一部の実施形態では、ハロゲンは、塩素である。一部の実施形態では、ハロゲンは、臭素である。一部の実施形態では、ハロゲンは、ヨウ素である。一部の実施形態では、アニオンは、フッ素と交換可能で、フルオロ化合物が提供される。一部の実施形態では、フルオロ化合物は、ＮａＦである。一部の実施形態では、フルオロ化合物は、ＫＦである。

【０１７６】

一部の実施形態では、本明細書にて提供する方法または組成物のいずれかにおいて、第１の塩、第２の塩、および有機化合物は、同一のステップで合わせられる。他の一実施形態では、本明細書にて提供する方法または組成物のいずれかにおいて、第１の塩と第２の塩は、有機化合物の添加前に合わせられる。

【０１７７】

一部の実施形態では、溶媒は、本明細書にて提供する組成物または方法のいずれかにおいて有機化合物のフッ素化に使用される。一部の実施形態では、第１の塩と第２の塩が、溶媒を添加することなく固体として合わせられる。他の一実施形態では、第１の塩、第２の塩、および有機化合物は、１種または複数の溶媒と一緒に添加され、有機化合物は、１種または複数の溶媒の少なくとも１種に可溶性である。一部の実施形態では、第１の塩と第２の塩は、有機化合物の添加前に合わせられる。

【０１７８】

一部の実施形態では、溶媒は、本明細書にて提供する組成物または方法のいずれかにおいて、有機化合物のフッ素化に使用される。一部の実施形態では、溶媒は、水性溶媒である。一部の実施形態では、溶媒は、極性非プロトン性溶媒である。

【０１７９】

一部の実施形態では、溶媒は、６．３未満の極性指数を有する極性非プロトン性溶媒である。一部の実施形態では、溶媒は、６．３以下の極性指数を有する有機溶媒である。場合によっては、有機溶媒は、炭素含有溶媒である。一部の実施形態では、第１の塩は、溶媒に可溶性である。一部の実施形態では、第２の塩は、溶媒に可溶性である。一部の実施形態では、有機化合物は、溶媒に可溶性である。一部の実施形態では、第１の塩、第２の塩、および有機化合物は、溶媒に可溶性である。

【０１８０】

一部の実施形態では、１種または複数の溶媒は、アセトニトリル、プロピオニトリル、トルエン、１，２－ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、フルオロベンゼン、１，２－ジフルオロベンゼン、ジクロロエタン、トリフルオロトルエン、クロロホルム、ｔｅｒｔ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコール、および／または水からなる群から選択される溶媒を含む。一部の実施形態では、１種または複数の溶媒は、アセトニトリル、クロロベンゼン、ｔｅｒｔ－ブタノール、ｔｅｒｔ－アミルアルコール、および／または水を含む。一部の実施形態では、溶媒がアセトニトリルを含み得る。一部の実施形態では、溶媒は、プロピオニトリルを含み得る。一部の実施形態では、溶媒は、トルエンを含み得る。一部の実施形態では、溶媒は、１，２－ジクロロベンゼンを含み得る。一部の実施形態では、溶媒は、フルオロベンゼンを含み得る。一部の実施形態では、溶媒は、１，２－ジフルオロベンゼンを含み得る。一部の実施形態では、溶媒は、ジクロロエタンを含み得る。一部の実施形態では、溶媒は、トリフルオロトルエンを含み得る。一部の実施形態では、溶媒は、クロロホルムを含み得る。一部の実施形態では、溶媒は、ｔｅｒｔ－ブタノールを含み得る。一部の実施形態では、溶媒は、ｔｅｒｔ－アミルアルコールを含み得る。

【０１８１】
一部の実施形態では、溶媒は、水を含み得る。一部の実施形態では、溶媒は、テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ｔｅｒｔ－ブチルイソシアニド、ｍ－キシレン、ヘキサン、ジグリム、および／またはモノグリムを含み得る。一部の実施形態では、溶媒は、テトラヒドロフランを含み得る。一部の実施形態では、溶媒は、２－メチルテトラヒドロフランを含み得る。一部の実施形態では、溶媒は、１，４－ジオキサンを含み得る。一部の実施形態では、溶媒は、ｔｅｒｔ－ブチルイソシアニドを含み得る。一部の実施形態では、溶媒は、ｍ－キシレンを含み得る。一部の実施形態では、溶媒は、ヘキサンを含み得る。一部の実施形態では、溶媒は、ジグリムを含み得る。一部の実施形態では、溶媒は、モノグリムを含み得る。一部の実施形態では、上記有機溶媒のいずれか１種または複数は、水と混和していてもよい。

【０１８２】
一部の実施形態では、本明細書の任意の組成物または方法において、有機溶媒は、約０．０１Ｍ～約５Ｍまたはその中の任意の範囲の濃度で水と混和していてもよい。一部の実施形態では、有機溶媒は、約０．０１Ｍ～約１Ｍの濃度で水と混和していてもよい。一部の実施形態では、有機溶媒は、約０．０１Ｍ～約０．０５Ｍ、約０．０１Ｍ～約０．１Ｍ、約０．０１Ｍ～約０．２Ｍ、約０．０１Ｍ～約０．３Ｍ、約０．０１Ｍ～約０．４Ｍ、約０．０１Ｍ～約０．６Ｍ、約０．０１Ｍ～約０．８Ｍ、約０．０１Ｍ～約１Ｍ、約０．０５Ｍ～約０．１Ｍ、約０．０５Ｍ～約０．２Ｍ、約０．０５Ｍ～約０．３Ｍ、約０．０５Ｍ～約０．４Ｍ、約０．０５Ｍ～約０．６Ｍ、約０．０５Ｍ～約０．８Ｍ、約０．０５Ｍ～約１Ｍ、約０．１Ｍ～約０．２Ｍ、約０．１Ｍ～約０．３Ｍ、約０．１Ｍ～約０．４Ｍ、約０．１Ｍ～約０．６Ｍ、約０．１Ｍ～約０．８Ｍ、約０．１Ｍ～約１Ｍ、約０．２Ｍ～約０．３Ｍ、約０．２Ｍ～約０．４Ｍ、約０．２Ｍ～約０．６Ｍ、約０．２Ｍ～約０．８Ｍ、約０．２Ｍ～約１Ｍ、約０．３Ｍ～約０．４Ｍ、約０．３Ｍ～約０．６Ｍ、約０．３Ｍ～約０．８Ｍ、約０．３Ｍ～約１Ｍ、約０．４Ｍ～約０．６Ｍ、約０．４Ｍ～約０．８Ｍ、約０．４Ｍ～約１Ｍ、約０．６Ｍ～約０．８Ｍ、約０．６Ｍ～約１Ｍ、または約０．８Ｍ～約１Ｍの濃度で水と混和していてもよい。一部の実施形態では、有機溶媒は、約０．０１Ｍ、約０．０５Ｍ、約０．１Ｍ、約０．２Ｍ、約０．３Ｍ、約０．４Ｍ、約０．６Ｍ、約０．８Ｍ、または約１Ｍの濃度で水と混和していてもよい。一部の実施形態では、有機溶媒は、約０．２５Ｍの濃度で水と混和していてもよい。場合によっては、水の包含により、有機フッ素生成物の収率は増加し得る。

【０１８３】
他の一実施形態では、本明細書の任意の組成物または方法において、１種または複数の溶媒は、添加剤を含み得る。一部の実施形態では、本明細書の任意の組成物または方法において、１種または複数の溶媒は、クリプタンド、クラウンエーテル、および水素結合相間移動剤を含み得る。一部の実施形態では、１種または複数の溶媒は、クリプタンドを含む。一部の実施形態では、１種または複数の溶媒は、クラウンエーテルを含む。一部の実施形態では、１種または複数の溶媒は、水素結合相間移動剤を含む。一部の実施形態では、クラウンエーテルは、１８－クラウン－６である。一部の実施形態では、クラウンエーテルは、３０－クラウン－６である。一部の実施形態では、クラウンエーテルは、クラウンエーテルのジベンゾ誘導体である。一部の実施形態では、クラウンエーテルのジベンゾ誘導体は、ジベンゾ１８－クラウン－６エーテルである。一部の実施形態では、クラウンエーテルのジベンゾ誘導体は、ジベンゾ－３０－クラウン－６－エーテルである。一部の実施形態では、クラウンエーテルは、ジシクロヘキサノ－１８－クラウン－６－エーテルである。一部の実施形態では、クリプタンドは、［２．２．２］クリプタンドである。一部の実施形態では、クリプタンドは、［２．２．１］クリプタンドである。一部の実施形態では、１種または複数の溶媒は、シュライナーの尿素を含み得る。

【０１８４】
一部の実施形態では、クリプタンド、クラウンエーテル、または水素結合相間移動剤が、本明細書にて提供する任意の組成物または方法において、任意の適切な量で添加される

。一部の実施形態では、クリプタンド、クラウンエーテル、または水素結合相間移動剤は、約０．０１当量～約５当量の量で添加される。一部の実施形態では、クリプタンド、クラウンエーテル、または水素結合相間移動剤は、約０．０１当量～約０．１当量、約０．０１当量～約１当量、約０．０１当量～約２当量、約０．０１当量～約３当量、約０．０１当量～約４当量、約０．０１当量～約５当量、約０．１当量～約１当量、約０．１当量～約２当量、約０．１当量～約３当量、約０．１当量～約４当量、約０．１当量～約５当量、約１当量～約２当量、約１当量～約３当量、約１当量～約４当量、約１当量～約５当量、約２当量～約３当量、約２当量～約４当量、約２当量～約５当量、約３当量～約４当量、約３当量～約５当量、または約４当量～約５当量の量で添加される。一部の実施形態では、クリプタンド、クラウンエーテル、または水素結合相間移動剤は、約０．０１当量、約０．１当量、約１当量、約２当量、約３当量、約４当量、または約５当量の量で添加される。一部の実施形態では、クリプタンド、クラウンエーテル、または水素結合相間移動剤は、有機フッ素生成物の収率を増加させる量で添加される。

【０１８５】

一部の実施形態では、本明細書の任意の組成物または方法において、フッ素化は、任意の適切な量の時間行われ得る。一部の実施形態では、フッ素化は、約０．５時間～約２４時間行われ得る。一部の実施形態では、フッ素化は、約０．５時間～約１時間、約０．５時間～約３時間、約０．５時間～約５時間、約０．５時間～約１２時間、約０．５時間～約１６時間、約０．５時間～約２４時間、約１時間～約３時間、約１時間～約５時間、約１時間～約１２時間、約１時間～約１６時間、約１時間～約２４時間、約３時間～約５時間、約３時間～約１２時間、約３時間～約１６時間、約３時間～約２４時間、約５時間～約１２時間、約５時間～約１６時間、約５時間～約２４時間、約１２時間～約１６時間、約１２時間～約２４時間、または約１６時間～約２４時間行われ得る。一部の実施形態では、フッ素化が、約０．５時間、約１時間、約３時間、約５時間、約１２時間、約１６時間、または約２４時間行われ得る。一部の実施形態では、フッ素化は、少なくとも約０．５時間、約１時間、約３時間、約５時間、約１２時間、または約１６時間行われ得る。一部の実施形態では、フッ素化が３時間行われ得る。一部の実施形態では、フッ素化は、５時間行われ得る。一部の実施形態では、フッ素化は、１２時間行われ得る。一部の実施形態では、フッ素化は、１６時間行われ得る。

【０１８６】

更なる一実施形態では、有機化合物をフッ素化する方法が、本明細書にて提供される。一部の実施形態では、方法は、活性化フッ素化試薬を有機化合物と合わせるステップを含み、活性化フッ素試薬および有機化合物は、本明細書の他の箇所に記載されている。一部の実施形態では、方法は、有機化合物をフッ素化して、有機フッ素化合物を得るステップを含む。

【０１８７】

一部の実施形態では、活性化フッ素化試薬を製造する方法が、本明細書にて提供される。一部の実施形態では、方法は、カルシウムおよびフッ素を含む第１の塩を第２の塩と合わせて塩混合物を形成するステップを含み、第１の塩および第２の塩は、本明細書の他の箇所に記載されている。一部の実施形態では、方法は、機械力を塩混合物に加えて活性化塩混合物を形成するステップを含み、機械力は、本明細書の他の箇所に記載されている。一部の実施形態では、方法は、活性化塩混合物を第１の反応物質と合わせるステップを含む。一部の実施形態では、第１の反応物質は、有機化合物であり、有機化合物は、本明細書の他の箇所に記載されている。一部の実施形態では、方法は、第１の反応物質をフッ素化して、有機フッ素化合物を得るステップを含む。

【０１８８】

他の一実施形態では、廃棄物材料からフッ素を回収して活性化フッ素化試薬を形成する方法が、本明細書にて提供される。一部の実施形態では、方法は、カルシウムおよびフッ素を含む第１の塩を含む廃棄物材料を第２の塩と合わせて、塩－廃棄物混合物を形成するステップを含み、第１の塩および第２の塩は本明細書の他の箇所に記載されている。一部

の実施形態では、方法が、機械力を塩－廃棄物混合物に加えて、活性化フッ素化試薬を得るステップを含み、機械力は本明細書の他の箇所に記載されている。

【実施例】

【０１８９】

［材料および方法］

別段の記載がない限り、全ての試薬は、商業的供給業者（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、Ａｌｆａ Ａｅｓａｒ、Ｆｌｕｏｒｏｃｈｅｍ、Ａｐｏｌｌｏ ＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃおよびＦｉｓｈｅｒ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ）から購入し、さらに精製することなく使用した。脱水溶媒は、商業的供給業者から購入するか、またはアルミナカラムで乾燥させた。試薬グレードのフッ化カルシウム（CaF_2、９７．０％以上、Ａｌｆａ Ａｅｓａｒ）、リン酸カリウム（K_3PO_4、９８％以上、Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ、ＣＡＳ７７７８－５３－２）、リン酸水素二カリウム（K_2HPO_4、９８．０％以上、Ａｌｆａ Ａｅｓａｒ）、リン酸二水素カリウム（KH_2PO_4、９９．０％以上、Ａｌｆａ Ａｅｓａｒ）、リン酸ナトリウム（Na_3PO_4、９６．０％以上、Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）、リン酸水素二ナトリウム（Na_2HPO_4、９８％以上、Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）、リン酸二水素ナトリウム（NaH_2PO_4、９６％、Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）、トリポリリン酸カリウム（$K_5P_3O_{10}$、９４％超、Ｓｔｒｅｍ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ）、ピロリン酸四ナトリウム十水和物（$Na_4P_2O_7・10H_2O$、９９％以上、Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ、ＣＡＳ１３４７２－３６－１）、トリポリリン酸ナトリウム（$Na_5P_3O_{10}$、Ａｌｆａ Ａｅｓａｒ）、トリメタリン酸ナトリウム（$Na_3P_3O_9$、Ａｌｆａ Ａｅｓａｒ）、ヘキサメタリン酸ナトリウム（グラハムの塩、６５～７０％ P_2O_5ベース、Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）、メタリン酸カリウム（KPO_3、９８％、Ｓｔｒｅｍ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ）、無水リン酸水素カルシウム（$CaHPO_4$、９８．０～１０５．０％、Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）は乾燥させることなく使用し、周囲条件下で保管した。

【０１９０】

ピロリン酸カリウム（$K_4P_2O_7$、９７．０％、Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）、無水フッ化カリウム（ＫＦ、９９％、Ａｌｆａ Ａｅｓａｒ）は、乾燥させることなく使用し、デシケーターで保管した。

【０１９１】

フルオロスパー（アシッドグレード）は、Ｍｉｓｔｒａｌ Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ（英国）から購入し、Ｍｉｎｅｒｓａ ｇｒｏｕｐ（スペインアストゥリアス地方）によって生産され、CaF_2（９７％超）、全炭酸塩（１．５０％未満）、SiO_2（１．００％未満）、$BaSO_4$（０．５０％未満）、Ｐｂ（０．１０％未満）、Fe_2O_3（０．１０％未満）、Ｓ（０．１５％未満）、H_2O（１．０％未満）を含有している。フルオロスパー（アシッドグレード）は、乾燥させることなく使用し、周囲条件下で保管した。

【０１９２】

別段の記載がない限り、全ての試薬は商業的供給業者（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、Ａｌｆａ Ａｅｓａｒ、Ｆｌｕｏｒｏｃｈｅｍ、Ｍｉｎｅｒｓａ Ｇｒｏｕｐ（フルオロスパー）、Ａｐｏｌｌｏ ＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃおよびＦｉｓｈｅｒ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ）から購入し、さらに精製することなく使用した。別段の記載がない限り、CaF_2はＡｌｆａ Ａｅｓａｒから購入し（９７％超、試薬グレード）、K_2HPO_4はＦｉｓｈｅｒ Ｃｈｅｍｉｃａｌから入手した（無水、結晶性粉末）。脱水溶媒は商業的供給業者から購入したか、またはアルミナカラムで乾燥させた。カラムクロマトグラフィーはＭｅｒｃｋシリカゲル（６０、粒径０．０４０～０．０６３ｍｍ）で実施した。

【０１９３】

ＮＭＲ実験は、Ｂｒｕｋｅｒ ＡＶＩＩＩＨＤ４００、ＡＶＩＩＩＨＤ５００、ＡＶＩ５００、またはＡＶ ＮＥＯ６００ ＮＭＲ分光計で記録した。^1Hおよび^{13}C ＮＭＲスペクトルデータは、Ｂｒｕｋｅｒ内部参照手順（ｅｄｌｏｃｋ）を使用して、溶媒

ピークに対する百万分率（ｐｐｍ）で化学シフト（δ）として報告される。化学シフトは、内部標準の残留ＣＤＣｌ$_3$（１Ｈ　ＮＭＲスペクトルについてはδ＝７．２６ｐｐｍ、^{13}Ｃ　ＮＭＲスペクトルについてはδ＝７７．１６ｐｐｍ）を使用して報告される。^{19}Ｆ　ＮＭＲスペクトルはＣＦＣｌ$_3$に対して言及される。データは、化学シフト、多重度（ｓ＝一重項、ｄ＝二重項、ｔ＝三重項、ｑ＝四重項、ｐｅｎｔ＝五重項、ｓｅｐｔ＝七重項、ｂｒ＝ブロード、ｍ＝多重項）、カップリング定数（Ｈｚ）および積分値として報告される。ＮＭＲスペクトルは、ＭｅｓｔＲｅＮｏｖａ　１４．２．１またはＴｏｐｓｐｉｎ　３．５もしくは４．０で処理した。^{19}Ｆ　ＮＭＲ収率は、内部標準として４－フルオロアニソール（－１２３．７ｐｐｍ）を使用して決定した。溶媒蒸発後に粗残留物に標準を添加し、ＣＤＣｌ$_3$に溶解し、アリコートを採取して^{19}Ｆ　ＮＭＲによって分析した。

【０１９４】

粉末Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）データは、Ｂｒａｇｇ－Ｂｒｅｎｔａｎｏ幾何学配置を有するＢｒｕｋｅｒ　Ｄ８　Ａｄｖａｎｃｅ　Ｘ線回折計を使用して収集した。別段の記載がない限り、ＣｕＫα１および２を使用し、室温で測定を実施した。全てのＰＸＲＤデータは室温で収集した。シミュレート構造については、ＴＯＰＡＳ　Ａｃａｄｅｍｉｃ（Ｖ６）を使用して粉末回折データのリートベルト構造精密化を実施した。

【０１９５】

ボールミル粉砕実験は、Ｒｅｔｓｃｈ　ＭＭ４００ミキサーミルを使用して実施した。メカノケミカル反応は、質量２ｇの２つのステンレス鋼ボール、または様々な質量（２ｇ、３ｇ、４ｇ、７ｇ、もしくは９ｇ）の１つのステンレス鋼ボールのいずれかを用いて１５ｍＬ、３０ｍＬまたは５０ｍＬステンレス鋼ジャーで実施した。空気および水分を除去するための予防措置は講じなかった。

【０１９６】

［１．ワンポット固体状態反応］

一般的手順１（ＧＰ１）：１５ｍＬ（または５０ｍＬ）ステンレス鋼ミリングジャーに、４ｇステンレス鋼ボール（または２×２ｇ）、ＣａＦ$_2$（５．０ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$（２．０ｍｍｏｌ）および対応する塩化スルホニル（１．０当量）を添加した。次いで、ジャーを閉じ、３０Ｈｚの周波数で６０分間設定したミルにしっかりと取り付けた。その後、ジャーを開け、固体残渣をヘラで掻き出し、ビーカーに回収した。ジャーをＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）ですすぎ、ビーカーに移した。得られた懸濁液を室温で５分間撹拌し、シリカゲルの短プラグで濾過し（ＥｔＯＡｃ約２０ｍＬで洗浄）、溶媒を真空中で除去し、必要に応じてシリカゲルクロマトグラフィーによって粗混合物を精製した。

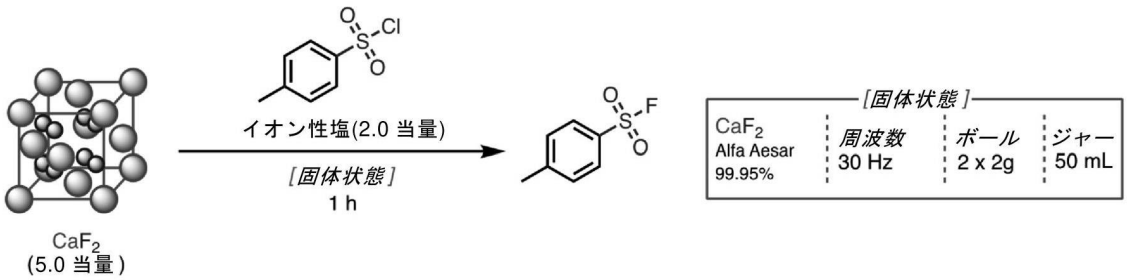
【０１９７】

（１．１．塩の変化）

上記概説したＧＰ１に従って、また以下のスキーム１．１を考慮して、塩の性質を変化させる効果を調査した。結果を表１．１に概説する。

【０１９８】

【化２】



スキーム 1.1.

【０１９９】

【表１】

表 1.1. 生成物収率に対する塩の変化の効果

項目	塩	TsF	TsCl	pTSA	MB
1	K_3PO_4	7%	18%	0%	25%
2	K_2HPO_4	17%	62%	0%	79%
3	KH_2PO_4	<1%	97%	0%	80%
4	Na_3PO_4	6%	74%	0%	80%
5	Na_2HPO_4	2%	97%	0%	99%
6	NaH_2PO_4	<1%	>99%	0%	>99%
7	K_2SO_4	1%	92%	0%	95%
8	Na_2SO_4	3%	92%	0%	95%
9	$MgSO_4$	1%	97%	0%	98%
10	Ag_2SO_4	<1%	4%	25%	30%
11	Na_2CO_3	3%	93%	0%	93%
12	$KHCO_3$	5%	80%	0%	85%

TsF = *p*TolSO$_2$F; TsCl = *p*TolSO$_2$Cl; MB =物質収支である

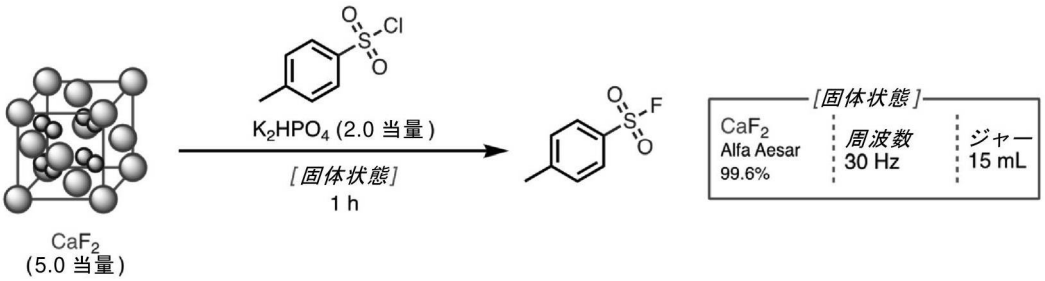
【０２００】

（１．２．ボールサイズの変化）

上記概説したＧＰ１に従って、また以下のスキーム１．２を考慮して、ボールサイズを変化させる効果を調査した。結果を表１．２に概説する。使用されるボールサイズは、得られるフッ素化生成物（ＴｓＦ）収率に対する効果を有し得る。例示的なボールサイズは、有機フッ素生成物（ＴｓＦ）収率に基づいて７ｇおよび９ｇを含み得る。

【０２０１】

【化３】



スキーム 1.2.

【０２０２】

【表２】

表 1.2. 生成物収率に対するボールサイズの変化の効果

項目	ボールサイズ (g)	TsF	TsCl	pTSA	MB
1	2	18%	45%	0%	63%
2	3	23%	55%	0%	78%
3	4	25%	40%	0%	65%
4	7	30%	9%	2%	41%
5	9	31%	6%	4%	41%
6	2 x 3	19%	46%	0%	65%

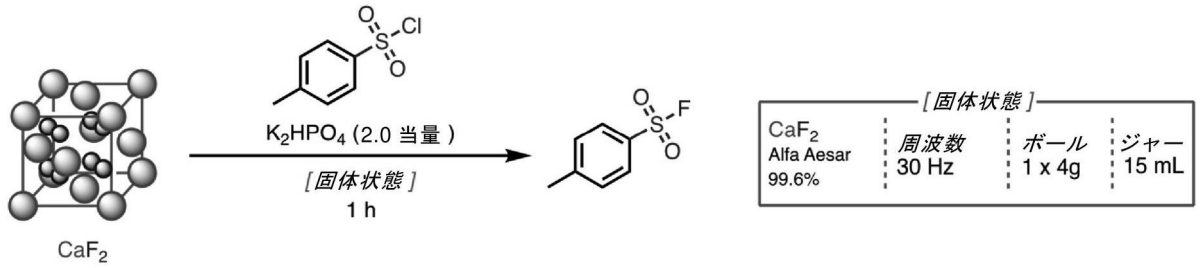
【０２０３】

（１．３．ＣａＦ$_2$のＫ$_2$ＨＰＯ$_4$に対する比の変化）

上記概説したＧＰ１に従って、また以下のスキーム１．３を考慮して、ＣａＦ$_2$とＫ$_2$ＨＰＯ$_4$の相対量を変化させる効果を調査した。結果を表１．３に概説する。データは、ＣａＦ$_2$とＫ$_2$ＨＰＯ$_4$のより高い比が生成物収率に有益となり得ることを支持し得る。

【０２０４】

【化４】



スキーム 1.3.

【０２０５】

【表３】

表 1.3. 生成物収率に対する CaF_2 の K_2HPO_4 に対する比の変化の効果

項目	CaF_2 (当量)	TsF	TsCl	pTSA	MB
1	6	23%	51%	1%	75%
2	5	25%	40%	0%	65%
3	4	30%	35%	2%	67%
4	3	17%	56%	1%	74%
5	2	12%	67%	1%	80%
6	1	13%	37%	0%	50%
7	1*	13%	51%	0%	64%

*0.5 当量の K_2HPO_4 を使用

【０２０６】

（１．４．機械力下でのｐ－トルエンスルホニルクロリドおよびｐ－トルエンスルホニル

フルオリドの安定性の評価）

固体状態、ボールミル粉砕条件下でのｐ－トルエンスルホニルクロリドおよびｐ－トルエンスルホニルフルオリドの安定性を調査するために、スキーム１．４に示す反応を実施した。

【０２０７】

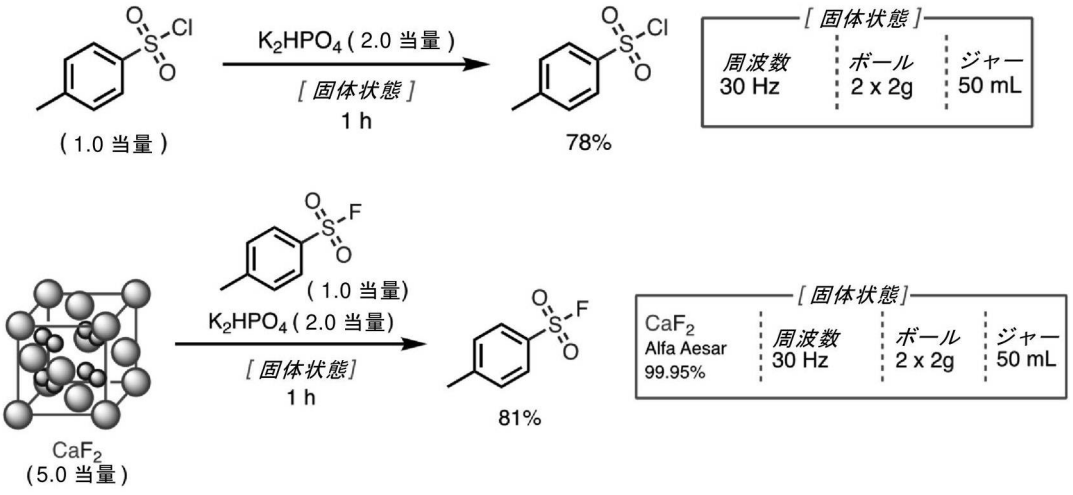
第１の反応では、５０ｍＬステンレス鋼ミリングジャーに、ステンレス鋼ボール（２×２ｇ）、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（１．０当量）およびK_2HPO_4（２．０ｍｍｏｌ）を装入した。次いで、ジャーを閉じ、３０Ｈｚの周波数で６０分間設定したミルにしっかりと取り付けた。次いで、ジャーを開け、固体残渣をヘラで掻き出し、ビーカーに回収した。ジャーをＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）ですすぎ、ビーカーに移した。得られた懸濁液を室温で５分間攪拌し、シリカゲルの短プラグで濾過し（ＥｔＯＡｃ約２０ｍＬで洗浄した）、溶媒を真空中で除去した。内部標準として４－フルオロアニソールを使用してＮＭＲ収率を決定した。標準を粗残渣に添加し、ぐるぐる回すことによって$CDCl_3$に溶解し、^{1}Ｈ　ＮＭＲによって分析した。

【０２０８】

第２の反応では、５０ｍＬステンレス鋼ミリングジャーに、ステンレス鋼ボール（２×２ｇ）、ｐ－トルエンスルホニルフルオリド（１．０当量）、CaF_2（５．０当量）およびK_2HPO_4（２．０ｍｍｏｌ）を装入した。次いで、ジャーを閉じ、３０Ｈｚの周波数で６０分間設定したミルにしっかりと取り付けた。次いで、ジャーを開け、固体残渣をヘラで掻き出し、ビーカーに回収した。ジャーをＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）ですすぎ、ビーカーに移した。得られた懸濁液を室温で５分間攪拌し、シリカゲルの短プラグで濾過し（ＥｔＯＡｃ約２０ｍＬで洗浄した）、溶媒を真空中で除去した。内部標準として４－フルオロアニソールを使用してＮＭＲ収率を決定した。標準を粗残渣に添加し、ぐるぐる回すことによって$CDCl_3$に溶解し、^{19}Ｆ　ＮＭＲによって分析した。

【０２０９】

【化５】



スキーム 1.4.

【０２１０】

機械力下で、ｐ－トルエンスルホニルクロリドとｐ－トルエンスルホニルフルオリドの両方の不安定性を、それぞれ２２％および１９％の材料損失で評価した。

【０２１１】

（１．５．ｐ－トルエンスルホニルフルオリドからのフッ化物浸出の評価）

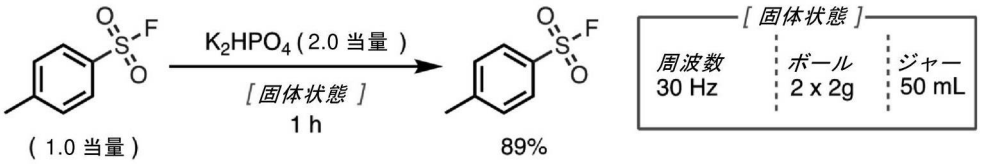
固体状態、ボールミル粉砕条件下でのｐ－トルエンスルホニルフルオリドからの任意のフッ化物の浸出を調査するために、スキーム１．５に示す反応を実施した。

【０２１２】

５０ｍＬステンレス鋼ミリングジャーに、ステンレス鋼ボール（２×２ｇ）、ｐ－トルエンスルホニルフルオリド（１．０当量）およびK_2HPO_4（２．０ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、ジャーを閉じ、３０Ｈｚの周波数で６０分間設定したミルにしっかりと取り付けた。次いで、ジャーを開け、固体残渣をヘラで掻き出し、ビーカーに回収した。ジャーをＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）ですすぎ、ビーカーに移した。得られた懸濁液を室温で５分間撹拌し、シリカゲルの短プラグで濾過し（ＥｔＯＡｃ約２０ｍＬで洗浄した）、溶媒を真空中で除去した。内部標準として４－フルオロアニソールを使用してＮＭＲ収率を決定した。標準を粗残渣に添加し、ぐるぐる回すことによって$CDCl_3$に溶解し、^{19}Ｆ　ＮＭＲによって分析した。

【０２１３】

【化６】



スキーム 1.5.

【０２１４】

機械力下およびK_2HPO_4の存在下で、ｐ－トルエンスルホニルフルオリドからのフッ化物浸出を、フッ素化化合物の１１％の損失と合わせた、^{19}Ｆ　ＮＭＲによるフッ化物アニオンの特定によって評価した。

【０２１５】

［２．２段階反応－固体状態／固体状態］

一般的手順２（ＧＰ２）：１５ｍＬステンレス鋼ミリングジャーに、ステンレス鋼ボール（３ｇ）、CaF_2（４．０ｍｍｏｌ）およびK_2HPO_4（２．０ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、ジャーを閉じ、３０Ｈｚの周波数で２×９０分間設定したミルにしっかりと取り付けた（「予備ミル粉砕」ステップと呼ぶ）。次いで、ジャーを開け、対応する塩化スルホニル（１．０当量）を得られた白色残渣に添加した。次いで、ジャーを閉じ、３０Ｈｚの周波数でさらに２×９０分間設定したミルにしっかりと取り付けた（「フッ素化」ステップと呼ぶ）。反応が完了したら、ジャーを開け、白色固体残渣をヘラで掻き出し、ビーカーに回収した。ジャーをＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）ですすぎ、ビーカーに移した。得られた懸濁液を室温で５分間撹拌し、シリカゲルの短プラグで濾過し（ＥｔＯＡｃ約２０ｍＬで洗浄した）、溶媒を真空中で除去し、必要に応じてシリカゲルクロマトグラフィーによって粗混合物を精製した。

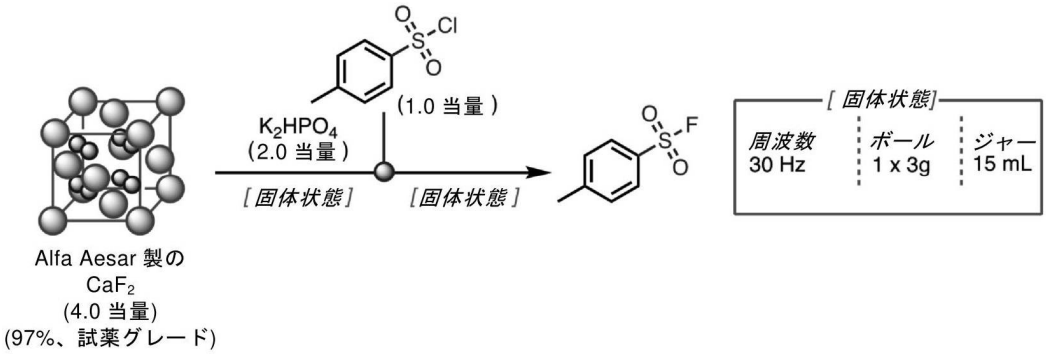
【０２１６】

（２．１．予備ミル粉砕およびフッ素化の持続時間の変化）

上記概説したＧＰ２に従って、また以下のスキーム２．１を考慮して、予備ミル粉砕ステップおよびフッ素化ステップの持続時間を変化させる効果を調査した。結果を表２．１に概説する。より長い予備ミル粉砕時間は、有機フッ素生成物（例えば、ＴｓＦ）のより高い収率をもたらす。より長いフッ素化時間もまた、有機フッ素生成物のより高い収率をもたらし得る。

【０２１７】

【化７】



スキーム 2.1.

【０２１８】

【表４】

表 2.1. 生成物収率に対する予備ミル粉砕およびフッ素化の持続時間の変化の効果

項目	予備ミル粉砕 (h)	フッ素化(h)	TsF	TsCl	pTSA	MB
1	0	3	31%	4%	0%	35%
2	1	1	29%	47%	0%	76%
3	2	1	41%	22%	0%	63%
4	3	3	66%	0%	0%	66%

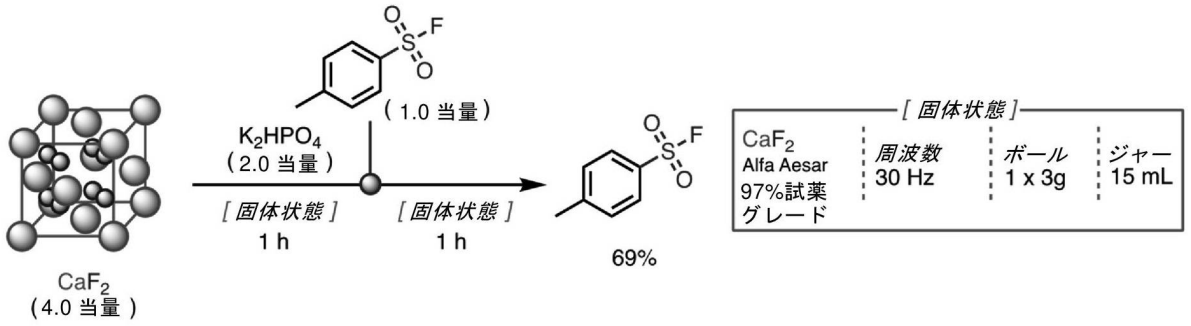
【０２１９】

（２．２．機械力下でのｐ－トルエンスルホニルフルオリドの安定性の評価）

上記概説したＧＰ２に従って、また以下のスキーム２．２を考慮して、ｐ－トルエンスルホニルクロリドをｐ－トルエンスルホニルフルオリドで置き換えることによって、２段階、固体状態、ボールミル粉砕条件下でのｐ－トルエンスルホニルフルオリドの安定性を調査した。

【０２２０】

【化８】



スキーム 2.2.

【０２２１】

ボールミル粉砕条件下でのｐ－トルエンスルホニルフルオリドの部分的不安定性を評価した。機械力下ならびにＣａＦ２およびＫ２ＨＰＯ４の予備ミル粉砕後のｐ－トルエンスルホニルフルオリドの安定性実験は、フッ素化生成物の３１％が失われることを示した。

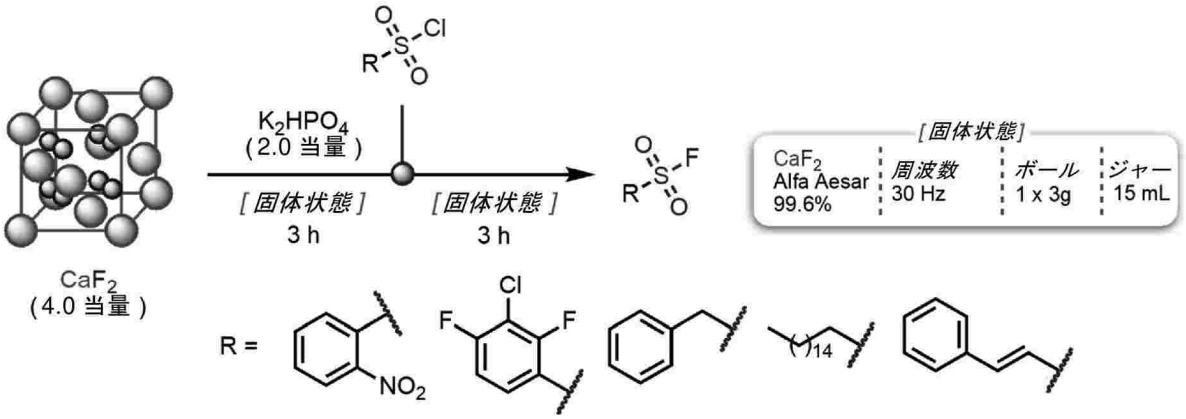
【０２２２】

（２．３．有機基質の変化）

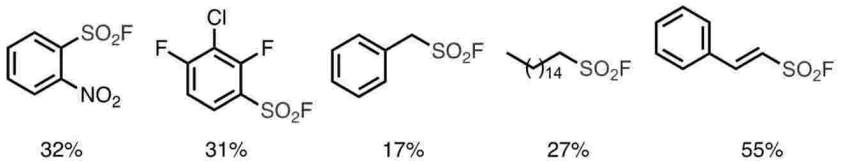
上記概説したＧＰ２に従って、また以下のスキーム２．３を考慮して、有機基質を変化させる効果を調査した。スキーム２．４は、各基質について得られた生成物収率を概説する。

【０２２３】

【化９】



スキーム 2.3.



スキーム 2.4.

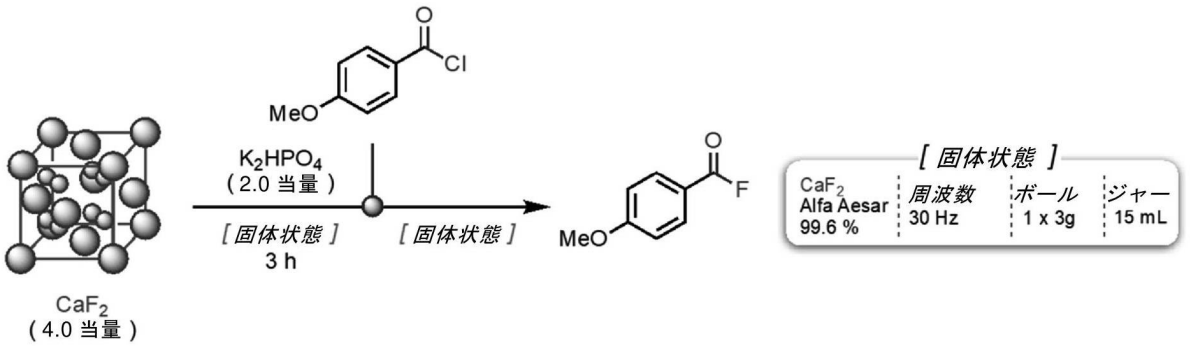
【０２２４】

（２．４．有機基質の変化）

上記概説したＧＰ２に従って、またスキーム２．５を考慮して、ｐ－トルエンスルホニルクロリド基質を４－メチルベンゾイルクロリドで置き換える効果を調査した。表２．２に、結果を概説する。

【０２２５】

【化１０】



スキーム 2.5.

【０２２６】

【表５】

表 2.2. 生成物収率に対する有機基質の変化の効果

項目	フッ素化	ArC(O)F	ArC(O)Cl	$ArCO_2H$	$(ArCO)_2O$
1	1	5%	63%	23%	0%
2	0.25	20%	34%	0%	19%

【０２２７】

［３．２段階反応－固体状態／溶液相］

一般的手順３（ＧＰ３）：１５ｍＬステンレス鋼ミリングジャーに、ステンレス鋼ボール（７ｇ）、CaF_2（４．０ｍｍｏｌ）およびK_2HPO_4（２．０ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、ジャーを閉じ、３０Ｈｚの周波数で２×９０分間設定したミルにしっかりと取り付けた（「予備ミル粉砕」ステップと呼ぶ）。反応が完了したら、ジャーを開け、白色固体残渣を回収した。７ｍＬバイアルにミル粉砕固体残渣、対応する求電子剤（１．０当量）およびＭｅＣＮ（０．２５Ｍ）を装入し、次いで、スクリューキャップで閉じた。１００℃で５～１６時間撹拌した後（「フッ素化」ステップと呼ぶ）、得られた懸濁液をｒｔに冷却し、シリカゲルの短プラグで濾過し（ＥｔＯＡｃ約２０ｍＬで洗浄した）、溶媒を真空中で除去し、必要に応じてシリカゲルクロマトグラフィーによって粗混合物を精製した。

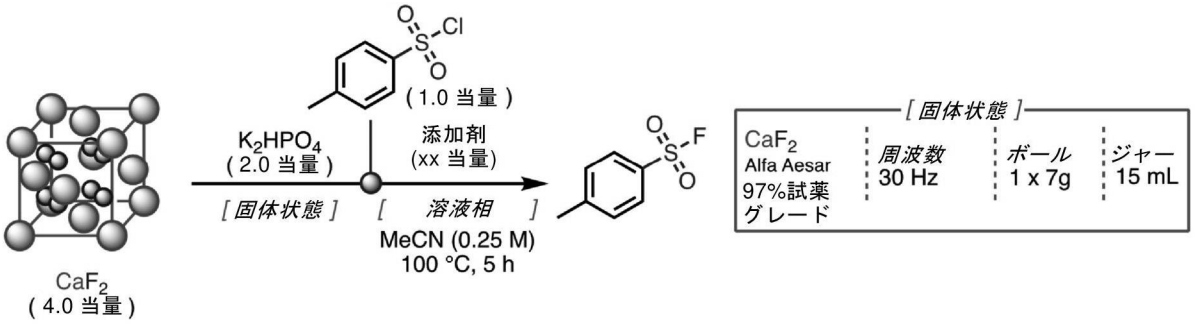
【０２２８】

（３．１．添加剤の包含）

上記概説したＧＰ３に従って、またスキーム３．１を考慮して、フッ素化ステップの間に１種または複数の添加剤を含める効果を調査した。結果を表３．１に概説する。１８－クラウン－６またはシュライナーの尿素などの添加剤の添加により、有機フッ素生成物の収率が増加し得る。

【０２２９】

【化１１】



スキーム 3.1.

【０２３０】

【表６】

表 3.1. 生成物収率に対する様々な添加剤の包含の効果

項目	予備ミル粉砕 (h)	添加剤 (当量)	TsF	TsCl	pTSA
1	1	-	62%	15%	0%
2	1	18-クラウン-6 (1)	70%	0%	0%
3	3	Kryptofix [2.2.2] (1)	59%	0%	≈50%
4	3	Kryptofix [2.2.1] (1)	52%	0%	≈50%
5	3	シュライナーの尿素(0.1)	64%	8%	0%
6	3	シュライナーの尿素(0.1) + 18-クラウン-6 (1)	79%	0%	≈20%

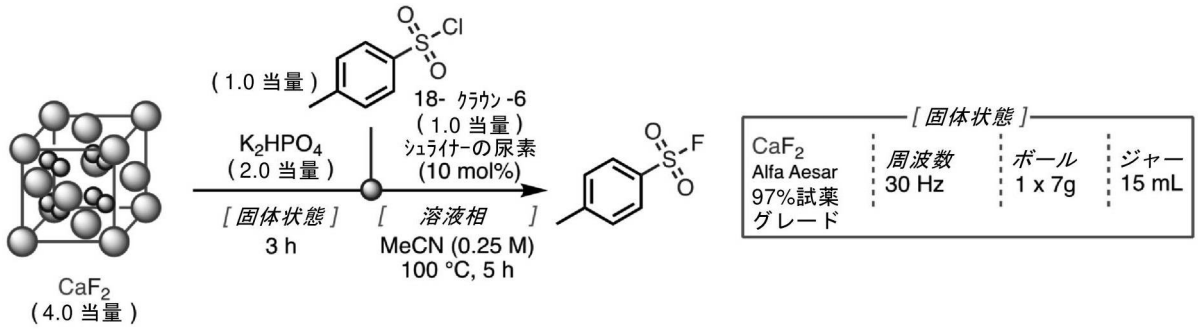
【０２３１】

（３．２．予備ミル粉砕持続時間の変化）

上記概説したＧＰ３に従って、また以下のスキーム３．２を考慮して、予備ミル粉砕持続時間を変化させる効果を調査した。結果を表３．２に概説する。より長い予備ミル粉砕持続時間は、有機フッ素生成物（例えば、ＴｓＦ）の収率を増加させ、出発物質（例えば、ＴｓＣｌ）の得られる収率を低下させ得る。

【０２３２】

【化１２】



スキーム 3.2.

【０２３３】

【表７】

表 3.2. 生成物収率に対する予備ミル粉砕持続時間の変化の効果

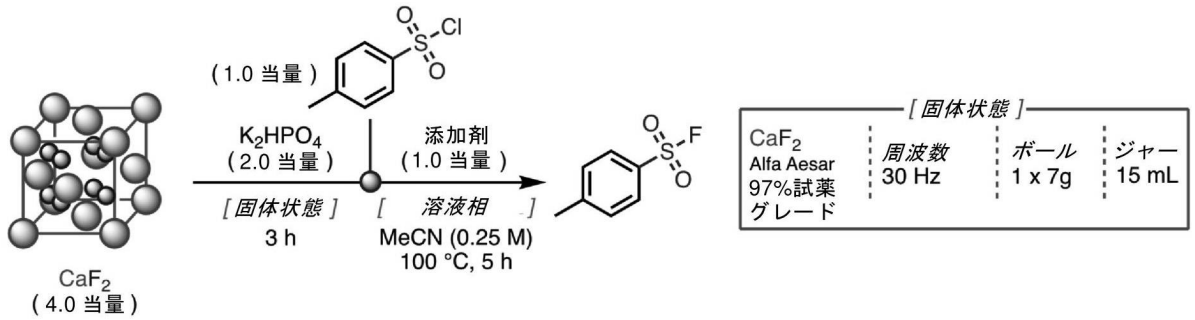
項目	予備ミル粉砕 (h)	TsF	TsCl	pTSA
1	1	62%	15%	0%
2	3	79%	0%	≈20%
3	6	69%	0%	23%

【０２３４】

（３．３．予備ミル粉砕持続時間の変化および添加剤の包含）

上記概説したＧＰ３に従って、またスキーム３．３を考慮して、予備ミル粉砕持続時間を変化させ、フッ素化ステップ中に１種または複数の添加剤を含める効果を調査した。結果を表３．３に概説する。クラウンエーテルおよび／またはシュライナーの尿素の添加は、有機フッ素生成物（例えば、ＴｓＦ）の収率を増加させ得る。

【０２３５】
【化１３】



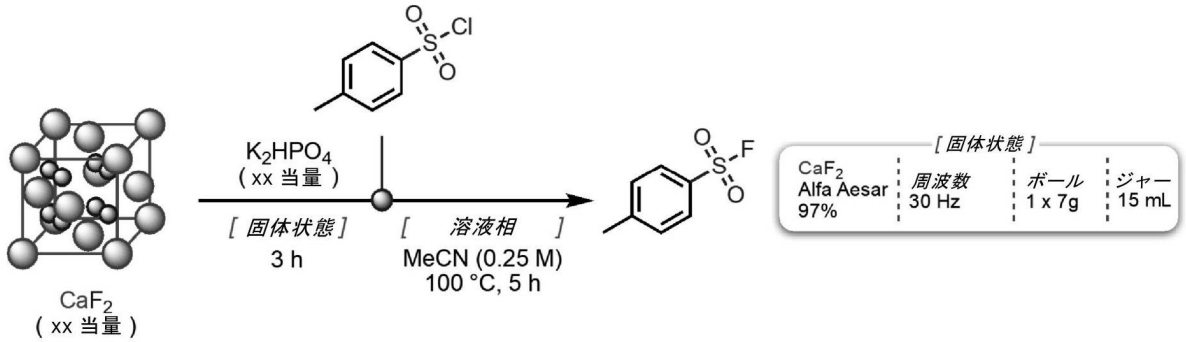
スキーム 3.3.

【０２３６】
【表８】

表 3.3. 生成物収率に対する予備ミル粉砕持続時間の変化および様々な添加剤の包含の効果

項目	予備ミル粉砕 (h)	添加剤	TsF	TsCl	pTSA
1	1	-	62%	15%	0%
2	1	18-クラウン-6	70%	0%	0%
3	3	Kryptofix [2.2.2]	59%	0%	≈50%
4	3	Kryptofix [2.2.1]	52%	0%	≈50%
5	3	シュライナーの尿素	64%	8%	0%
6	3	尿素 + 18-クラウン-6	79%	0%	≈20%

【０２３７】
（３．４．CaF_2のK_2HPO_4に対する比の変化）
上記概説したＧＰ３に従って、またスキーム３．４を考慮して、予備ミル粉砕中に導入され、次いで、フッ素化ステップに添加されるCaF_2およびK_2HPO_4の量を変化させる効果を調査した。結果を表３．４に概説する。
【０２３８】
【化１４】



スキーム 3.4.

【０２３９】

【表９】

表 3.4. 生成物収率に対する CaF_2 および K_2HPO_4 の量の変化の効果

項目	CaF_2:K_2HPO_4	CaF_2	K_2HPO_4 (当量)	添加剤 (当量)	TsF	TsCl
1	1:0	4	0	-	7%	70%
2	2:1	4	2	-	62%	15%
3	2:1	4	2	18-クラウン-6(1)	70%	0%
4	1:1	4	4	-	76%	0%
5	1:8	2	16	-	30%	8%

【０２４０】

表３．４に概説される結果から、１８－クラウン－６エーテルの存在下でのフッ素化反応における２：１比のボールミル粉砕したＣａＦ$_2$とＫ$_2$ＨＰＯ$_4$（それぞれ４当量と２当量）の使用は、添加剤を用いない１：１比のボールミル粉砕したＣａＦ$_2$とＫ$_2$ＨＰＯ$_4$（それぞれ４当量）と同様の収率をもたらし得る。結果はまた、１当量の１８－クラウン－６エーテルの添加がより高収率の有機フッ素生成物およびより低収率の有機塩素出発物質をもたらし得ることを示す。結果はまた、任意の量の第２の塩、Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$の添加が、Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$を添加しない反応と比較して有機フッ素生成物の収率を増加させ得ることを示す。

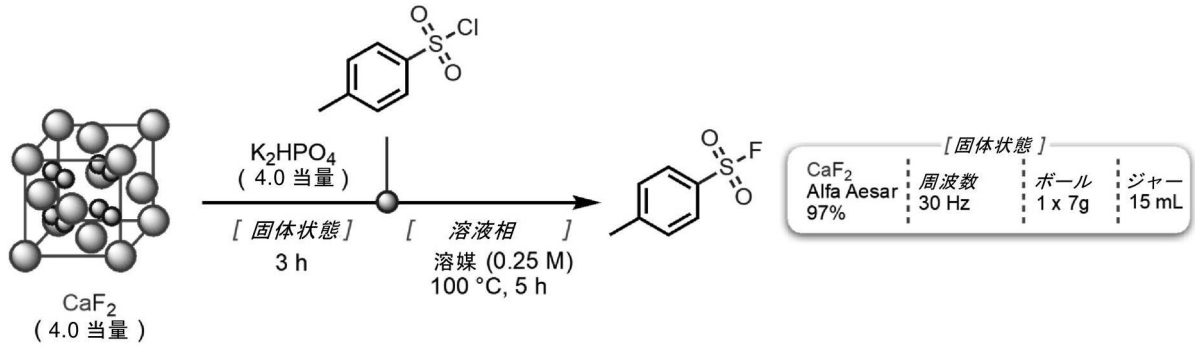
【０２４１】

（３．５．溶媒の変化）

上記概説したＧＰ３に従って、またスキーム３．５．１を考慮して、フッ素化ステップ中に使用される溶媒を変化させる効果を調査した。結果を表３．５に概説する。結果は、一部の溶媒の使用がより高収率の有機フッ素生成物をもたらし得ることを示す。ＤＭＦ、ＤＭＡ、およびＤＭＳＯなどの溶媒は、ＴｓＦの収率が微量であるので有効となり得ず、一方、１，２－ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、ｔ－アミルＯＨ、およびｔ－ｂｕＯＨなどの他の溶媒は、有機フッ素生成物（例えば、ＴｓＦ）収率が７０％超であり、より有効な溶媒となり得る。６．４以上の極性非プロトン性極性指数を有する溶媒は、フッ素化試薬を使用した有機化合物のフッ素化（例えば、スキーム３．５．１に示す）における使用に特に適し得る。

【０２４２】

【化１５】



スキーム 3.5.1

【０２４３】

【表１０】

表 3.5. 生成物収率に対する溶媒の変化の効果

項目	溶媒	TsF	TsCl
1	DMF	微量	8%
2	DMA	微量	43%
3	DMSO	微量	0%
4	THF	27%	64%
5	2-MeTHF	65%	0%
6	1,4-ジオキサン	56%	16%
7	MeCN	76%	0%
8	EtCN	80%	4%
9	tBuCN	57%	31%
10	トルエン	50%	50%
11	1,2-ジフルオロベンゼン	34%	62%
12	1,2-ジクロロベンゼン	84%	2%
13	トリフルオロトルエン	69%	17%
14	フルオロベンゼン	33%	55%
15	クロロベンゼン	92%	0%
16	m-キシレン	68%	31%
17	ヘキサン	28%	62%
18	tBuOH	82%	0%
19	t-アミル OH	73%	0%
20	H_2O	32%	4%
21	ジグリム	46%	0%
22	モノグリム	37%	0%

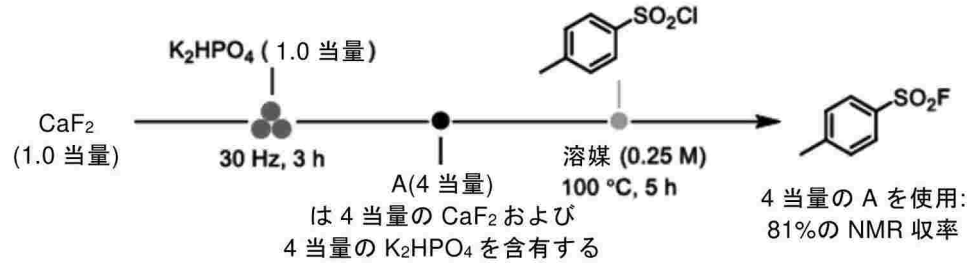
【０２４４】

場合により、試薬グレードのCaF_2を１当量のK_2HPO_4と３０Ｈｚで３時間ミル粉砕した後、４当量の得られた試薬をスキーム３．５．２に従って溶媒中でＴｓＣｌと反応させてＴｓＦを得る。場合によっては、１当量のアシッドグレードのフルオロスパーをスキーム３．５．３に従って１当量のK_2HPO_4と３０Ｈｚで３時間ミル粉砕し、４当量の得られたフッ素化試薬を溶媒中でＴｓＣｌと反応させてフッ素化ＴｓＦを得る。試薬グレードのCaF_2およびアシッドグレードのフルオロスパーから得られたフッ素化ＴｓＦ生成物収率（ＮＭＲによりそれぞれ８１％および８２％）は、いずれかの出発物質を使用してフッ素化試薬を合成できるという結論を支持できるものである。

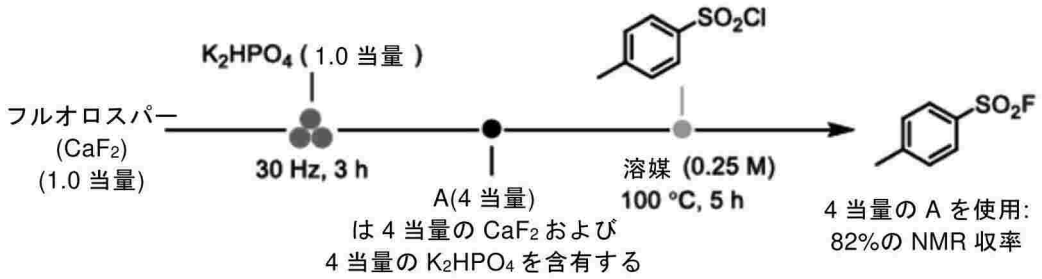
【０２４５】

【化１６】

スキーム 3.5.2



スキーム 3.5.3



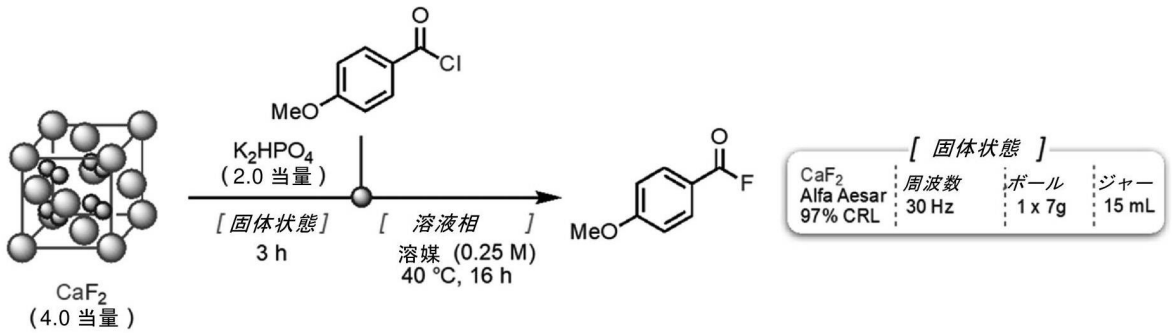
【０２４６】

（３．６．有機基質の変化）

上記概説したＧＰ３に従って、またスキーム３．６ａ、３．６ｂ、３．６ｃおよび３．６ｄを考慮して、ｐ－トルエンスルホニルクロリド基質を４－メチルベンゾイルクロリド、２，４－ジニトロクロロベンゼン、２－クロロ－５－ニトロピリジンまたは２－（ブロモメチル）ナフタレンで置き換える効果を調査した。結果を表３．６ａ、３．６ｂ、３．６ｃおよびスキーム３．６ｄに概説する。結果は、フッ素化試薬が様々な塩素化芳香族化合物を十分にフッ素化できることを支持できるものである。トルエンのフッ素化（収率４０％）は、フッ素化試薬が非ハロゲン化化合物をフッ素化できることを示し得る。

【０２４７】

【化１７】



スキーム 3.6a.

【０２４８】

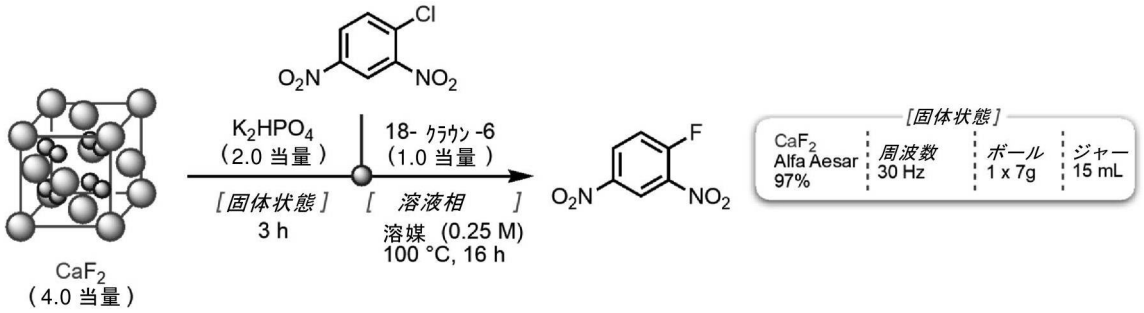
【表１１】

表 3.6a. 生成物収率に対する有機基質の変化の効果

項目	溶媒	ArC(O)F	ArC(O)Cl	$ArCO_2H$
1	EtCN	46%	65%	0%
2	PhCl	44%	45%	10%

【０２４９】

【化１８】



スキーム 3.6b.

【０２５０】

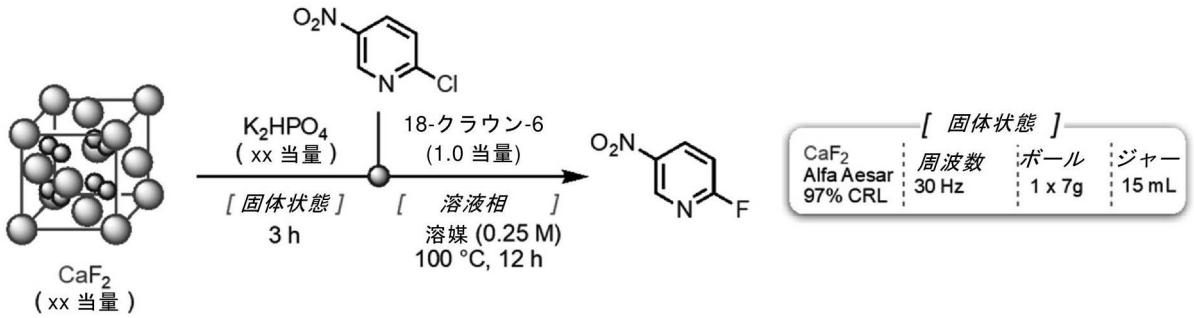
【表１２】

表 3.6b. 生成物収率に対する有機基質の変化の効果

項目	溶媒	ArF	ArCl
1	トルエン	40%	0%
2	1,2-ジクロロベンゼン	60%	23%
3	クロロベンゼン	49%	44%
4	1,2-ジフルオロベンゼン	49%	26%

【０２５１】

【化１９】



スキーム 3.6c.

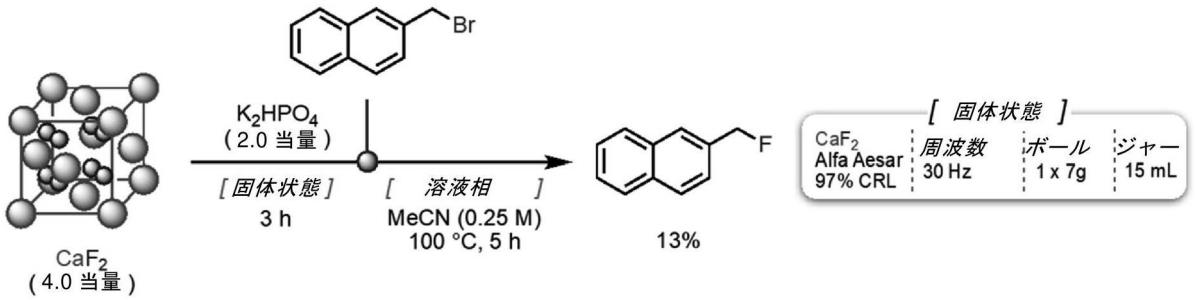
【０２５２】

【表１３】

表 3.6c. 生成物収率に対する有機基質の変化の効果

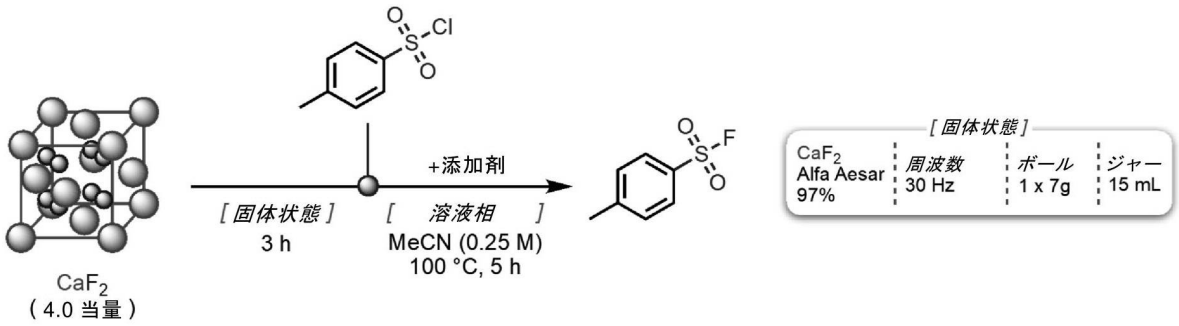
項目	溶媒	CaF_2 (当量)	K_2HPO_4 (当量)	ArF	ArCl
1	MeCN	4	2	18%	41%
2	MeCN	6	4	20%	16%
3	トルエン	4	2	14%	63%

【０２５３】
【化２０】



スキーム 3.6d.

【０２５４】
（３．７．塩の除去）
ＣａＦ$_2$がｐ－トルエンスルホニルクロリドをフッ素化する能力に対する塩を除去する効果を調査するために、塩を予備ミル粉砕ステップから除去したＧＰ３と同様の手順に従って、スキーム３．７に示す反応を実施した。表３．７に結果を概説する。これらの結果は、有機フッ素生成物（例えば、ＴｓＦ）の収率に対する添加剤とＣａＦ$_2$の予備ミル粉砕が有する重要性を強調し、予備ミル粉砕ステップにおいて添加剤を添加しない場合の収率は８％未満であった。
【０２５５】
【化２１】



スキーム 3.7.

【０２５６】

【表１４】

表 3.7. 生成物収率に対する塩の除去の効果

添加剤 (当量)	TsF	TsCl	pTSA
-	7%	70%	微量
K_2HPO_4 (2)	<2%	91%	0%
18-クラウン-6 (1)	4%	49%	0%
Krypt [2.2.2] (1)	4%	1%	微量
Krypt [2.2.1] (1)	2%	0%	微量
ジベンゾ-18-クラウン-6 (1)	4%	96%	0%
ジベンゾ-30-クラウン-10 (1)	5%	91%	0%
ジシクロヘキサノ-18-クラウン-6 (1)	4%	84%	0%
18-クラウン-6 (1) +シュライナーの尿素(0.1)	4%	63%	0%

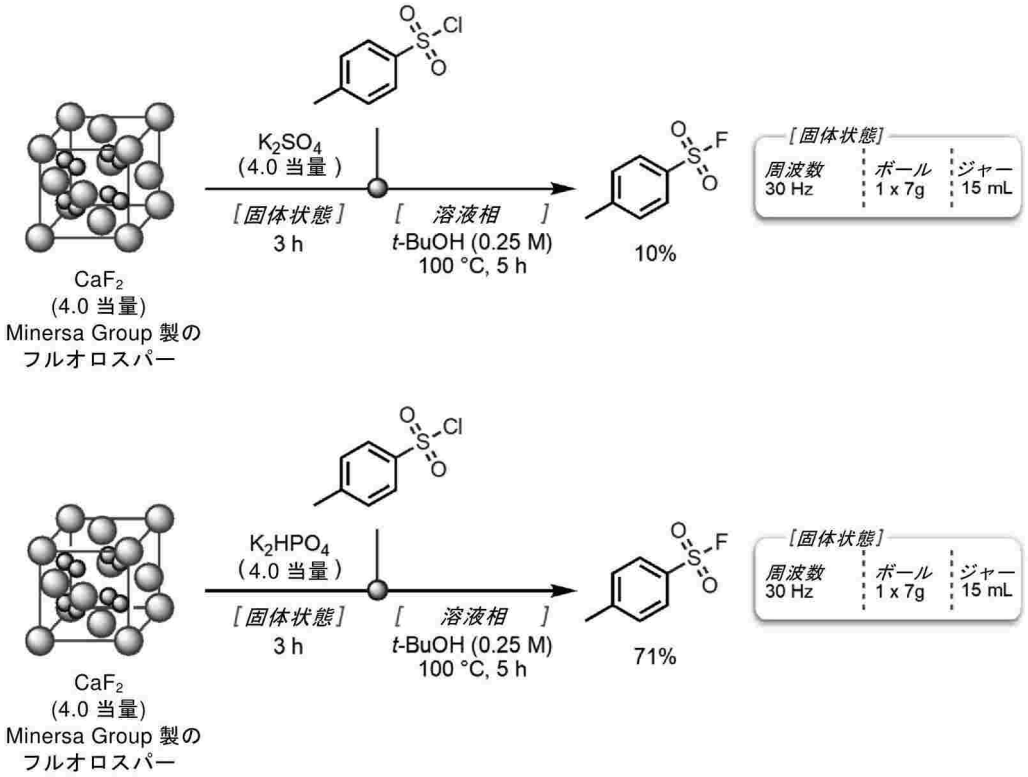
【０２５７】

（３．８．塩の変化）

上記概説したＧＰ３に従って、また以下のスキーム３．８を考慮して、塩の性質を変化させる効果を調査した。結果をスキーム３．８に概説する。K_2SO_4からK_2HPO_4への塩の変化は、他の点では同様の条件下でそれぞれ１０％および７１％の収率をもたらした。これらの結果は、フッ素化剤の形成において第２の塩が果たし得る役割、および得られたフッ素化剤が有機基質をフッ素化する能力を強調する。具体的には、結果は、例示的な塩添加剤としてのK_2HPO_4を強調するものである。

【０２５８】

【化２２】



スキーム 3.8.

【０２５９】

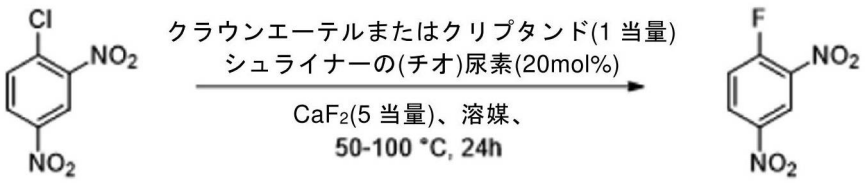
［４．ＣａＦ２による求核的フッ素化］

溶液中でのＣａＦ２による求核的フッ素化の有効性を調査するために、表４．１に詳述したいくつかの反応を、反応スキーム４．１に従って試みた。

【０２６０】

【化２３】

スキーム 4.1.



【０２６１】

概説すると、表４．１に記載されるクラウンエーテルまたはクリプタンド（１当量）をシュライナーの（チオ）尿素（２０ｍｏｌ％）とＣａＦ２（５当量）と溶解した。場合によって、Ｋ３ＰＯまたはシュライナーの尿素から選択される添加剤を反応に添加した。全ての場合で、内部標準として４－フルオロアニソールを使用した^{19}Ｆ－ＮＭＲによって決定されるように、フッ素化生成物の収率は０％であったか、または微量に見られた。全ての場合で、使用した溶媒は無水であった。場合によっては、形成された副産物が１－（２，４－ジニトロフェノキシ）－４－ニトロ－２－ニトロソベンゼンであり、尿素分解が起こった。他の場合では、反応は起こらなかった。これらの反応に関連するフッ素化生成物の低い～ゼロのＮＭＲ収率は、フッ素化試薬を形成するためのＣａＦ２（第１の塩）と第２の塩との間の本明細書に論じられる予備ミル粉砕（機械力）ステップの役割を強調できる

【０２６２】

【表１５】

表 4.1

項目	溶媒	クラウンエーテル またはクリプタンド	添加剤	NMR収率
1		Kryptofix 221	--	0 %
2		Kryptofix 222	--	0 %
3	DMF	18-クラウン-6	--	0%
4		(ジベンゾ)18-クラウン-6 (またはジシクロ)	--	0%
5		18-クラウン-6	K_3PO_4	微量
6		Kryptofix 221	--	0 %
7		Kryptofix 222	--	0 %
8	トルエン	(ジベンゾ)18-クラウン-6 (またはジシクロ)	--	0%
9		Kryptofix 221	シュライナーの尿素	0%
10		Kryptofix 221	--	0%
11		Kryptofix 222	--	0%
12	1,2-DCE	18-クラウン-6	--	0%
13		Kryptofix 221	シュライナーの尿素	0%
14		18-クラウン-6	K_3PO_4	微量

【０２６３】

［５．ボールミル粉砕を使用したＣａＦ$_2$による４－トルエンスルホニルクロリドのフッ素化］

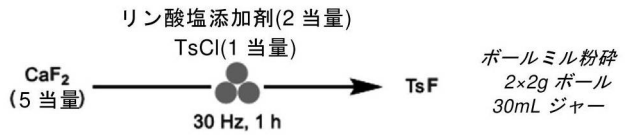
（５．１．リン酸塩添加剤の使用）

スキーム５．１に示すようなＣａＦ$_2$とＴｓＣｌの反応に対するリン酸塩添加剤の効果。

【０２６４】

【化２４】

スキーム 5.1.



【０２６５】

ＣａＦ$_2$（１．００ｍｍｏｌ、５当量）、リン酸塩添加剤（２当量、表５．１参照）、およびＴｓＣｌ（１当量）を、２×２ｇボール（３１６ＳＳグレード）と共に３０ｍＬステンレス鋼ジャーに添加して、Ｒｅｔｓｃｈ　ＭＭ４００ボールミルを使用してボールミル粉砕を行った。ボールミル粉砕条件は３０Ｈｚで１時間であった。得られた生成物を、表５．１に示すように、出発物質（ＴｓＣｌ％）、生成物（ＴｓＦ％）、および副産物（ＴｓＯＨ％）について調べた。内部標準として４－フルオロアニソールを使用した^{1}Ｈおよび^{19}Ｆ－ＮＭＲによって収率を決定した。場合によって、リン酸塩添加剤を炭酸塩添加剤または硫酸塩添加剤とした。実験結果は、Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$およびＫ$_2$ＣＯ$_3$添加剤が、

有機フッ素生成物（例えば、ＴｓＦ）の収率を増加させる例示的な添加剤となり得ることを示す。

【０２６６】

【表１６】

表 5.1.

項目	リン酸塩添加剤	TsCl (%)	TsF (%)	TsOH (%)	物質収支 (%)
1	K_3PO_4	12	7	0	25
2	K_2HPO_4	62	17	0	79
3*	K_2HPO_4	40	25	0	65
4	KH_2PO_4	97	1	0	97
5	Na_3PO_4	74	6	0	80
6	Li_3PO_4	100	0	0	100
7	Na_2HPO_4	97	2	0	99
8	NaH_2PO_4	99	1	0	100
9	K_2SO_4	92	1	0	93
10	Na_2SO_4	92	3	0	95
11	$MgSO_4$	97	1	0	98
12	Ag_2SO_4	4	<1	25	30
13	Na_2CO_3	93	3	0	93
14	$KHCO_3$	80	5	0	85
15*	K_2CO_3	10	24	0	34

*1 x 4g ボール、15 mL ジャーを使用

【０２６７】

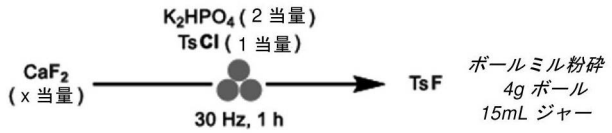
（５．２．ＣａＦ$_2$のＫ$_2$ＨＰＯ$_4$に対する比）

Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$がＣａＦ$_2$およびＴｓＣｌボールミル粉砕フッ素化実験の反応において添加剤として有し得る利益を考慮して、ＣａＦ$_2$の比およびＫ$_2$ＨＰＯ$_4$比を、スキーム５．２を介して調べた。

【０２６８】

【化２５】

スキーム 5.2.



【０２６９】

概説すれば、ＣａＦ$_2$（様々な当量）を、Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$（２当量）およびＴｓＣｌ（１当量）と一緒に４ｇボール（３１６ＳＳグレード）と共にステンレス鋼ジャーに添加した。ボールミル粉砕を３０Ｈｚで１時間、Ｒｅｔｓｃｈ　ＭＭ４００ボールミルにより完了した。内部標準として４－フルオロアニソールを使用した^{1}Ｈおよび^{19}Ｆ－ＮＭＲによって、ＴｓＣｌ収率（％）、ＴｓＦ収率（％）、およびＴｓＯＨ副産物収率（％）を決定した。表５．２に、結果を示す。ＣａＦ$_2$：Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$の比の増加による収率増加は、２つの塩の比が有機フッ素生成物の得られる収率の最適化において役割を果たし得ること

、および２：１の比が有機フッ素生成物（例えば、ＴｓＦ）の最高収率を提供し得ることを示している。

【０２７０】

【表１７】

表 5.2.

項目	CaF_2の当量	TsCl (%)	TsF (%)	TsOH (%)	物質収支 (%)
1	6	51	23	1	75
2	5	40	25	0	65
3	4	35	30	2	67
4	3	56	17	1	74
5	2	67	12	1	80
6	1	37	13	0	50

【０２７１】

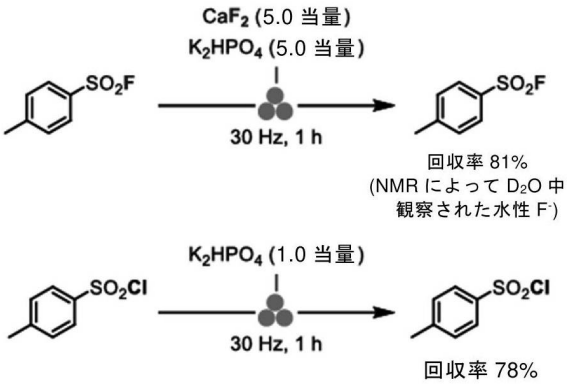
（５．３．生成物および出発物質の安定性）

生成物（ＴｓＦ）および出発物質（ＴｓＣｌ）の安定性を、スキーム５．３に示すように、ＴｓＦについてはCaF_2およびK_2HPO_4の存在下で、ＴｓＣｌについてはK_2HPO_4の存在下で検証した。

【０２７２】

【化２６】

スキーム 5.3.



【０２７３】

生成物（ＴｓＦ）の場合、CaF_2（５．０当量）およびK_2HPO_4（５．０当量）の存在下、３０Ｈｚで１時間、Ｒｅｔｓｃｈ　ＭＭ４００ボールミルを用いてステンレス鋼ジャーでボールミル粉砕すると、生成物（ＴｓＦ）の８１％が回収された。いくらかの水性フッ化物イオンがＮＭＲによってD_2O中で観察された。出発物質であるＴｓＦの８１％の回収率は、ミル粉砕条件下、フッ素化試薬の存在下でのフッ素化材料の安定性を強調する。

【０２７４】

出発物質（ＴｓＣｌ）の場合、K_2HPO_4（１．０当量）の存在下、同様の条件下でボールミル粉砕すると、ＴｓＣｌの７８％が回収された。

【０２７５】

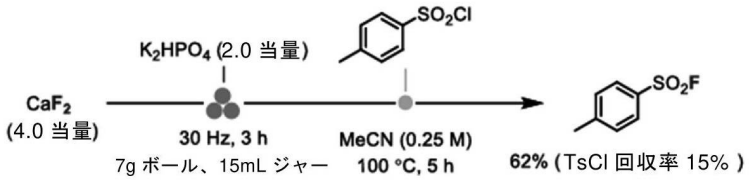
（５．４．固体状態での段階的添加）

スキーム５．４に示すように、出発物質を段階的に添加した場合の生成物収率に対する効果について検証した。

【０２７６】

【化２７】

スキーム 5.4.



【０２７７】

１５ｍＬステンレス鋼ジャーおよび３ｇボールを使用したＲｅｔｓｃｈ　ＭＭ４００ボールミルを使用して、ボールミル粉砕を完了した。概説すると、CaF_2（４．０当量）をK_2HPO_4（２．０当量）と共にステンレス鋼ジャーに添加し、ボールミル粉砕を３０Ｈｚで行った（表５．４に見られる様々な時間）。第２のステップでは、ＴｓＣｌ（１ｍｍｏｌ）をステンレス鋼ジャーに添加し、ボールミル粉砕を介したフッ素化を３０Ｈｚで行った（表５．４に見られる様々な時間）。内部標準として４－フルオロアニソールを使用した^{1}Ｈおよび^{19}Ｆ－ＮＭＲによって、ＴｓＣｌおよびＴｓＦ収率（％）を決定した。結果は、CaF_2およびK_2HPO_4の予備ミル粉砕、引き続いてより長いフッ素化時間の組合せがより高収率の有機フッ素生成物をもたらし得ることを示している（例えば、３時間の予備ミル粉砕、引き続いて３時間のフッ素化でＴｓＦ収率６６％）。

【０２７８】

【表１８】

表 5.4.

項目	予備ミル粉砕 (x h)	フッ素化 (y h)	TsCl (%)	TsF (%)	物質収支
1	0	3	4	31	35
2	1	1	47	29	76
3	2	1	22	41	63
4	3	3	0	66	66

【０２７９】

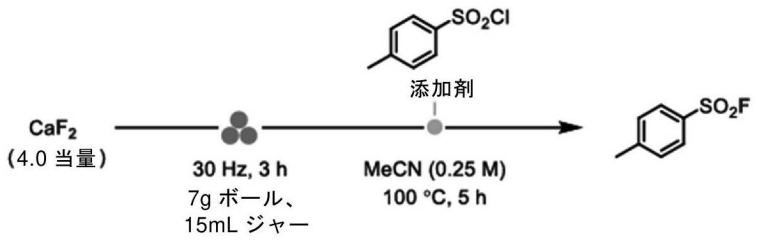
（５．５．固体状態から溶液状態への段階的添加）

スキーム５．５に示すように、K_2HPO_4（２．０当量）をCaF_2（４．０当量）と３０Ｈｚで３時間最初にミル粉砕し、引き続いて第２のステップ、アセトニトリル（０．２５Ｍ）中ＴｓＣｌと１００℃で５時間溶液状態反応を行った場合の、生成物収率に対する効果について検証した。

【０２８０】

【化２８】

スキーム 5.5.



【０２８１】

スキーム５．５に示すように、３０Ｈｚで３時間ボールミル粉砕するためにCaF_2（４当量）およびK_2HPO_4（２．０当量）をステンレス鋼ジャーに添加し、引き続いて

溶液状態のＴｓＣｌ（１．００ｍｍｏｌ、０．２５Ｍ）を添加し、アセトニトリル中１００℃で５時間溶液を反応させると、ＴｓＦの収率は６２％であることが決定され、ＴＳＣｌの１５％が回収された。ＴｓＦの収率６２％は、ＴｓＣｌとの溶液フッ素化反応の前に、CaF_2とリン酸塩活性剤、K_2HPO_4を予備ミル粉砕することの重要性を強調できるものである。

【０２８２】

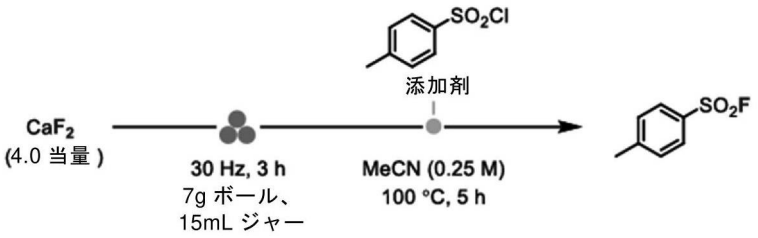
（５．６．固体状態から溶液状態への段階的添加）

ＴｓＣｌの添加前にCaF_2を添加剤とボールミル粉砕せずに、スキーム５．６に示すように、ボールミル粉砕したCaF_2を使用していくつかの対照実験を完了した。

【０２８３】

【化２９】

スキーム 5.6.



【０２８４】

要約すると、CaF_2（４．０当量）を１５ｍＬステンレス鋼ジャーに添加し、３０Ｈｚで３時間単独でボールミル粉砕した後、アセトニトリル（０．２５Ｍ）中の添加剤（表５．６参照）およびＴｓＣｌ（１ｍｍｏｌ）に添加し、１００℃で５時間反応させる。この方法は、添加剤をCaF_2とミル粉砕した場合よりも低い収率のフッ素化生成物をもたらし得る。

【０２８５】

【表１９】

表 5.6.

項目	添加剤	添加剤当量	TsCl (%)	TsF (%)	TsOH (%)	物質収支 (%)
1	-	-	70	7	<1	77
2	K_2HPO_4	2	91	2	0	93
3	18-クラウン-6	1	49	4	0	53
4	Krypt [2.2.2]	1	1	4	<1	5
5	Krypt [2.2.1]	1	0	2	<1	3
6	ジベンゾ-18-クラウン-6	1	96	4	0	100
7	ジベンゾ-30-クラウン-6	1	91	5	0	96
8	ジシクロヘキサノ-18-クラウン-6	1	84	4	0	88
9	18-クラウン-6 + シュライナーの尿素	1 + 0.1	63	4	0	67

【０２８６】

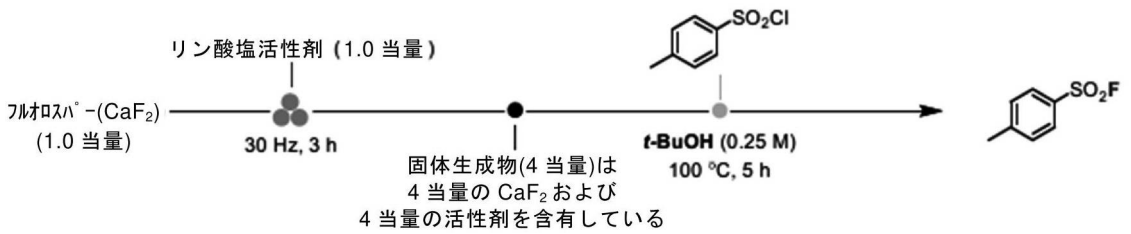
（５．７．試薬グレードのCaF_2のアシッドグレードのフルオロスパーによる置き換え）

場合により、試薬グレードのCaF_2をアシッドグレードのフルオロスパーで置き換え、スキーム５．７に示すように、様々なリン酸塩活性剤のスクリーニングを完了した。様々なリン酸塩活性剤は、K_3PO_4、K_2HPO_4、KH_2PO_4、Na_3PO_4、Na_2HPO_4、KPO_3、$K_4P_2O_7$、$K_5P_3O_{10}$、$Na_4P_2O_7$、$Na_5P_3O_{10}$、$(NaPO_3)_3$、$CaHPO_4$、およびα－$Ca_3(PO_4)_2$を含んでいた。

【０２８７】

【化３０】

スキーム 5.7.



【０２８８】

フルオロスパー（１．０当量）をステンレス鋼ジャーに添加し、リン酸塩活性剤（１当量）と３０Ｈｚで３時間ミル粉砕した（図３参照）。その後、CaF_2（４当量）およびリン酸塩活性剤（４当量）を含有する固体生成物を、ＴｓＣｌ（１．００ｍｍｏｌ）と共にｔ－ブタノール０．２５Ｍ）に添加し、１００℃で５時間反応させて、フッ素化生成物（ＴｓＦ）を得る。図３に、反応収率（ＴｓＦ（％）、ＴｓＣｌ（％））を示す。基質としての対応する臭化スルホニルおよびトシレートは、それぞれ７１％および２６％のフッ化スルホニルを与えた（塩化スルホニルを使用した８２％と比較して、添加剤としてK_2HPO_4を使用）。$K_4P_2O_7$を使用すると、５４％のＴｓＦ収率をもたらした。場合によっては、リン酸塩活性剤（例えば、$CaHPO_4$、$(NaPO_3)_3$、α－$Ca_3(PO_4)_2$）は、微量または０％のＴｓＦ生成物収率をもたらした。概説すると、結果は、活性剤塩（第２の塩）の選択が、得られるフッ素化試薬が基質をフッ素化する能力において有意な役割を果たし得ることを示す。結果は、K_2HPO_4、Na_2HPO_4、$K_4P_2O_7$および$Na_4P_2O_7$を含む潜在的な例示的な添加剤を強調するものである。

【０２８９】

K_3PO_4、K_2HPO_4、KH_2PO_4、Na_3PO_4、Na_2HPO_4、KPO_3、$K_4P_2O_7$、$K_5P_3O_{10}$、$Na_4P_2O_7$、$Na_5P_3O_{10}$、$(NaPO_3)_3$、$CaHPO_4$、およびα－$Ca_3(PO_4)_2$を含む様々なリン酸塩活性剤によってフルオロスパー活性化から得られた固体生成物の各々についてＰＸＲＤデータを得た。図４に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーとKH_2PO_4のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表５．７．１に、図４に示すフルオロスパーとKH_2PO_4のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。回折パターン上の標識は、CaF_2およびKH_2PO_4の結晶相を示す。

【０２９０】

【表２０】

表 5.7.1.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
17.4503	686.27	0.0528	5.07796	16.95
17.5072	731.34	0.0541	5.06577	18.06
23.9279	4049.59	0.1299	3.71901	100.00
28.0696	487.06	0.0433	3.17898	12.03
28.3647	574.15	0.1515	3.14657	14.18
29.8125	339.33	0.0866	2.99698	8.38
30.7783	2994.59	0.1407	2.90510	73.95
34.0483	591.48	0.0649	2.63321	14.61
35.2759	216.71	0.1732	2.54434	5.35
38.5033	368.10	0.0758	2.33817	9.09
40.6969	138.12	0.1299	2.21706	3.41
45.8277	299.07	0.1082	1.98008	7.39
46.5419	1217.04	0.0974	1.95135	30.05
47.1639	370.38	0.1515	1.92705	9.15
47.7466	132.31	0.1732	1.90488	3.27
48.9681	32.23	0.2598	1.86019	0.80
52.3336	26.58	0.3464	1.74821	0.66
54.0701	27.15	0.2598	1.69610	0.67
55.1283	170.76	0.0866	1.66602	4.22
55.7911	105.97	0.3031	1.64779	2.62
58.4622	159.43	0.1082	1.57871	3.94
58.8671	151.82	0.1082	1.56882	3.75
59.8709	40.85	0.2598	1.54489	1.01
64.0433	146.25	0.0866	1.45394	3.61
69.7452	120.73	0.1320	1.34726	2.98

【０２９１】

図５に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーとK_3PO_4のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表５．７．２に、図５に示すフルオロスパーとK_3PO_4のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図５の標識は、$K_3PO_4*7H_2O$、CaF_2の結晶相、および特定されていない結晶相を示す。

【０２９２】

【表２１】

表 5.7.2.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
5.1808	76.50	0.5196	17.05776	13.83
K_3PO_4 16.3622	31.25	0.2598	5.41759	5.65
K_3PO_4 24.4974	60.81	0.1732	3.63384	11.00
K_3PO_4 26.1679	28.97	0.2598	3.40552	5.24
CaF_2 28.4848	552.97	0.3031	3.13357	100.00
K_3PO_4 29.5428	228.67	0.2598	3.02372	41.35
新規相 31.5443	118.01	0.8659	2.83628	21.34
K_3PO_4 32.7690	166.89	0.2165	2.73303	30.18
K_3PO_4 35.1033	117.05	0.1732	2.55645	21.17
新規相 36.7972	77.63	0.2165	2.44256	14.04
K_3PO_4 37.7484	99.72	0.2165	2.38318	18.03
K_3PO_4 40.5069	24.30	0.3464	2.22702	4.39
K_3PO_4 42.3931	25.64	0.2165	2.13220	4.64
CaF_2 47.1921	403.01	0.2381	1.92597	72.88
K_3PO_4 50.2093	39.46	0.1732	1.81708	7.14
K_3PO_4 51.7624	19.86	0.2598	1.76615	3.59
CaF_2 55.9692	111.97	0.2598	1.64297	20.25
CaF_2 68.9523	30.23	0.8448	1.36080	5.47

【０２９３】

図６に、３０Ｈｚで３時間のフルオロスパーとNa_3PO_4のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表５．７．３に、図６に示すフルオロスパーとNa_3PO_4のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図６の標識は、$Na_7F(PO_4)_2(H_2O)_{19}$およびCaF_2の結晶相を示す。

【０２９４】

【表２２】

表 5.7.3.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
11.0987	575.32	0.0758	7.97217	55.68
12.8527	230.21	0.1082	6.88791	22.28
18.1294	481.00	0.1299	4.89331	46.55
22.2114	429.50	0.0866	4.00239	41.57
25.7262	114.34	0.1515	3.46298	11.07
28.0698	819.87	0.0433	3.17896	79.35
CaF_2 28.3394	1033.22	0.0758	3.14932	100.00
28.7953	453.13	0.1515	3.10049	43.86
29.3760	147.60	0.2165	3.04051	14.29
30.2262	90.55	0.1299	2.95690	8.76
30.7564	308.53	0.1299	2.90712	29.86
CaF_2 31.6106	121.58	0.1515	2.83049	11.77
33.5540	611.75	0.0541	2.67086	59.21
37.0842	313.50	0.1082	2.42432	30.34
38.9278	168.51	0.1515	2.31365	16.31
41.1692	55.41	0.1732	2.19272	5.36
CaF_2 47.0750	894.37	0.0528	1.92889	86.56
47.2052	643.97	0.0649	1.92546	62.33
49.4533	52.13	0.2598	1.84307	5.04
52.0627	30.14	0.8659	1.75667	2.92
CaF_2 55.8334	157.23	0.2165	1.64664	15.22
57.5195	25.10	0.3464	1.60232	2.43
CaF_2 68.8110	33.78	0.5280	1.36325	3.27

【０２９５】

図７に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーとNa_2HPO_4のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表５．７．４に、図７に示すフルオロスパーとNa_2HPO_4のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図７の標識は、CaF_2の結晶相および特定されていない結晶相を示す。

【０２９６】

【表２３】

表 5.7.4.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
20.1820	170.30	0.2598	4.40001	23.76
26.6900	46.47	0.2598	3.34008	6.48
CaF_2 28.4541	716.88	0.2814	3.13689	100.00
33.2761	170.13	0.3031	2.69253	23.73
38.7654	18.81	0.5196	2.32296	2.62
CaF_2 47.1554	663.65	0.2814	1.92738	92.57
CaF_2 55.9176	188.00	0.3031	1.64436	26.22
CaF_2 68.8390	51.16	0.4224	1.36276	7.14

【０２９７】

図８に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーとNaH_2PO_4のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表５．７．５に、図８に示すフルオロスパーとNaH_2PO_4のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図８の標識は、CaF_2および$NaH_2PO_4(H_2O)_3$の結晶相を示す。

【０２９８】

【表２４】

表 5.7.5.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
5.1628	111.00	0.5196	17.11719	10.75
10.6534	324.58	0.1515	8.30443	31.42
16.9107	580.27	0.0758	5.24309	56.18
17.2912	68.53	0.1299	5.12858	6.63
19.2624	595.57	0.0974	4.60795	57.66
20.2745	49.87	0.1515	4.38016	4.83
22.6340	196.21	0.1082	3.92860	18.99
23.3705	59.97	0.1732	3.80644	5.81
24.4355	101.84	0.1515	3.64289	9.86
26.6815	527.64	0.1299	3.34113	51.08
27.4363	400.96	0.0866	3.25090	38.82
28.3572	1032.95	0.1732	3.14738	100.00
29.8795	149.68	0.1515	2.99041	14.49
30.6959	268.41	0.1082	2.91271	25.98
31.2197	391.71	0.1515	2.86502	37.92
32.0102	118.51	0.1299	2.79606	11.47
32.7605	292.25	0.1732	2.73371	28.29
34.6523	115.42	0.1082	2.58868	11.17
36.1761	149.25	0.1299	2.48306	14.45
36.5045	135.17	0.1515	2.46148	13.09
37.8231	25.18	0.1732	2.37864	2.44
39.0272	36.90	0.4330	2.30798	3.57
39.9166	161.17	0.1299	2.25859	15.60
40.9910	67.01	0.3464	2.20183	6.49
42.3863	15.91	0.2598	2.13253	1.54
43.5308	53.93	0.2598	2.07908	5.22
43.9368	83.86	0.1732	2.06081	8.12
45.2239	81.41	0.1299	2.00510	7.88
46.0782	112.69	0.2598	1.96990	10.91
47.1350	786.79	0.1515	1.92817	76.17
49.5339	19.28	0.3031	1.84026	1.87
50.4606	41.62	0.2165	1.80862	4.03
51.1946	26.58	0.1732	1.78440	2.57
52.5781	49.03	0.1299	1.74066	4.75
55.9901	237.76	0.3897	1.64241	23.02
57.7920	25.50	0.5196	1.59541	2.47
59.7053	9.88	0.5196	1.54878	0.96
60.9672	20.31	0.3464	1.51971	1.97
63.2931	31.33	0.3464	1.46935	3.03
65.7834	24.71	0.2598	1.41963	2.39
68.4277	51.66	1.0560	1.36995	5.00

【０２９９】

図９に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーとKPO_3のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表５．７．６に、図９に示すフルオロスパーとKPO_3のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図９の標識は、CaF_2、KPO_3の結晶相、および特定されていない非晶質相を示す。

【０３００】

【表２５】

表 5.7.6.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
KPO_3 14.0459	162.80	0.2165	6.30536	9.79
KPO_3 17.5192	108.65	0.2598	5.06233	6.53
KPO_3 19.5372	32.72	0.3464	4.54377	1.97
KPO_3 23.8310	52.28	0.3464	3.73391	3.14
KPO_3 25.9074	266.00	0.3464	3.43917	15.99
KPO_3 26.7862	254.20	0.3464	3.32830	15.28
CaF_2 28.3520	1663.57	0.0866	3.14795	100.00
KPO_3 31.7224	85.00	0.2598	2.82077	5.11
新規相 33.1713	75.46	0.4330	2.70079	4.54
CaF_2 47.0642	1381.50	0.0660	1.92930	83.04
CaF_2 55.8027	400.25	0.1082	1.64748	24.06
CaF_2 68.7042	122.83	0.2112	1.36511	7.38

【０３０１】

図１０に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーと$K_4P_2O_7$のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表５．７．７に、図１０に示すフルオロスパーと$K_4P_2O_7$のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図１０の標識は、CaF_2の結晶相および特定されていない結晶相を示す。

【０３０２】

【表２６】

表 5.7.7.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
5.1444	130.15	0.2598	17.17830	10.54
17.9889	94.86	0.1732	4.93120	7.68
18.7323	79.36	0.1732	4.73714	6.43
21.8984	254.80	0.1732	4.05888	20.64
22.6004	826.97	0.0541	3.93436	66.98
24.4977	89.59	0.2165	3.63379	7.26
25.3643	87.27	0.2598	3.51157	7.07
26.4568	735.97	0.1948	3.36898	59.61
27.0316	509.38	0.1732	3.29864	41.26
28.0638	1053.98	0.1948	3.17962	85.37
CaF_2 28.3868	1234.61	0.1732	3.14417	100.00
29.1860	173.05	0.1732	3.05987	14.02
30.3572	76.33	0.1732	2.94443	6.18
31.6322	61.17	0.2598	2.82860	4.95
33.0425	312.45	0.1082	2.71103	25.31
34.8349	30.59	0.3464	2.57553	2.48
36.3748	54.35	0.2165	2.46996	4.40
37.6922	100.83	0.3031	2.38660	8.17
39.5079	62.17	0.2598	2.28100	5.04
40.3630	108.66	0.1299	2.23463	8.80
41.6540	56.14	0.2598	2.16831	4.55
42.3742	83.32	0.2165	2.13311	6.75
43.4426	48.03	0.2598	2.08309	3.89
46.0690	102.39	0.2598	1.97027	8.29
CaF_2 47.1347	647.18	0.1299	1.92818	52.42
48.3579	85.22	0.2165	1.88223	6.90
49.4397	67.00	0.3031	1.84354	5.43
52.7532	64.11	0.3464	1.73529	5.19
53.9036	38.86	0.2598	1.70094	3.15
CaF_2 55.8878	248.87	0.2598	1.64517	20.16
61.3555	21.45	0.4330	1.51102	1.74
62.4719	17.97	0.2598	1.48668	1.46
CaF_2 68.7998	53.55	0.4224	1.36344	4.34

【０３０３】

図１１に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーと$K_5P_3O_{10}$のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表５．７．８に、図１１に示すフルオロスパーと$K_5P_3O_{10}$のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図１１の標識は、CaF_2および$K_3H_3(PO_4)_2*2H_2O$の結晶相ならびに特定されていない結晶相を示す。

【０３０４】

【表２７】

表 5.7.8.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
5.2732	114.29	0.5196	16.75922	27.96
17.2799	39.30	0.1732	5.13189	9.62
18.3993	55.60	0.1948	4.82211	13.60
19.5241	58.21	0.1299	4.54679	14.24
20.4719	53.71	0.1299	4.33836	13.14
20.8963	39.65	0.2165	4.25120	9.70
23.2997	88.92	0.1299	3.81784	21.76
25.3934	53.09	0.1299	3.50760	12.99
25.9552	58.44	0.3464	3.43294	14.30
26.8517	251.68	0.1299	3.32033	61.58
27.3606	340.00	0.1299	3.25972	83.19
CaF_2 28.3670	375.75	0.3031	3.14632	91.94
29.0963	408.69	0.1732	3.06910	100.00
29.5586	337.62	0.1299	3.02214	82.61
30.2354	251.36	0.1515	2.95602	61.50
30.6491	301.67	0.1299	2.91705	73.81
31.7495	106.23	0.1732	2.81842	25.99
32.5474	69.78	0.1299	2.75113	17.08
33.6613	105.09	0.1299	2.66259	25.71
35.2089	141.22	0.1732	2.54903	34.56
36.5470	35.78	0.2598	2.45871	8.75
39.4710	71.52	0.2165	2.28305	17.50
40.0449	41.44	0.3464	2.25165	10.14
41.3836	75.03	0.1732	2.18185	18.36
41.8761	70.61	0.2598	2.15732	17.28
42.3942	65.61	0.1732	2.13215	16.05
42.8791	74.72	0.1299	2.10916	18.28
44.3482	31.39	0.3464	2.04264	7.68
46.6089	101.65	0.1732	1.94869	24.87
CaF_2 47.1154	307.91	0.1732	1.92892	75.34
49.1345	20.31	0.3464	1.85428	4.97
50.2219	22.27	0.2598	1.81665	5.45
53.5032	26.67	0.5196	1.71272	6.53
CaF_2 55.8875	78.51	0.4330	1.64518	19.21
56.9644	15.27	0.2598	1.61661	3.74
59.2874	12.50	0.5196	1.55869	3.06
61.4948	15.16	0.5196	1.50793	3.71
64.1902	14.04	0.5196	1.45097	3.43
CaF_2 68.7999	38.69	0.4224	1.36344	9.47

【０３０５】

図１２に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーと$Na_4P_2O_7$のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表５．７．９に、図１２に示すフルオロスパーと$Na_4P_2O_7$のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図１２の標識は、CaF_2の結晶相および特定されていない結晶相を示す。

【０３０６】

【表２８】

表 5.7.9.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
18.5302	32.30	0.4330	4.78835	8.95
CaF_2 28.3978	360.72	0.0758	3.14297	100.00
30.4726	184.31	0.3464	2.93354	51.10
40.0968	13.45	0.5196	2.24885	3.73
43.2966	15.99	0.5196	2.08978	4.43
CaF_2 47.1173	295.61	0.1515	1.92885	81.95
54.0107	13.24	0.6927	1.69782	3.67
CaF_2 55.8334	76.55	0.2598	1.64664	21.22
CaF_2 68.8257	22.49	0.5280	1.36299	6.24

【０３０７】

図１３に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーと$Na_5P_3O_{10}$のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表５．７．１０に、図１３に示すフルオロスパーと$Na_5P_3O_{10}$のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図１３の標識は、CaF_2の結晶相および特定されていない非晶質相を示す。

【０３０８】

【表２９】

表 5.7.10.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
28.2976	1396.75	0.1632	3.15126	100.00
47.0169	926.02	0.4896	1.93113	66.30
55.8035	259.77	0.4896	1.64609	18.60
68.6839	70.90	0.8160	1.36546	5.08

【０３０９】

図１４に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーと$Na(PO_3)_3$のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表５．７．１１に、図１４に示すフルオロスパーと$Na(PO_3)_3$のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図１４の標識は、CaF_2の結晶相を示す。

【０３１０】

【表３０】

表 5.7.11.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
28.2976	1396.75	0.1632	3.15126	100.00
47.0169	926.02	0.4896	1.93113	66.30
55.8035	259.77	0.4896	1.64609	18.60
68.6839	70.90	0.8160	1.36546	5.08

【０３１１】

図１５に、３０Ｈｚで３時間のフルオロスパーと$CaHPO_4$のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表５．７．１２に、図１５に示すフルオロスパーと$CaHPO_4$のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図１５の標識は、CaF_2および$Ca_5(PO_4)_3F$の結晶相を示す。

【０３１２】

【表３１】

表 5.7.12.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
10.8159	22.19	0.3464	8.18003	1.71
16.9988	27.36	0.3464	5.21612	2.11
21.9471	44.50	0.2598	4.04997	3.43
22.9223	87.66	0.3031	3.87984	6.76
25.9108	464.01	0.1515	3.43873	35.79
26.7231	164.61	0.1299	3.33602	12.70
CaF_2 28.3972	1296.45	0.2165	3.14305	100.00
29.1216	365.28	0.1732	3.06649	28.18
31.9522	1014.39	0.1515	2.80100	78.24
32.3833	548.05	0.1948	2.76469	42.27
33.1624	541.34	0.0866	2.70150	41.76
34.1845	268.43	0.2598	2.62303	20.71
35.6375	53.32	0.1732	2.51934	4.11
39.3033	78.45	0.1732	2.29241	6.05
40.0474	226.94	0.1515	2.25151	17.50
42.2195	64.59	0.3031	2.14056	4.98
43.9611	61.89	0.2598	2.05972	4.77
45.4737	106.84	0.2598	1.99467	8.24
CaF_2 46.9114	1075.26	0.1515	1.93683	82.94
49.6178	342.27	0.3031	1.83734	26.40
50.7543	131.19	0.2165	1.79884	10.12
51.5785	118.41	0.2598	1.77201	9.13
52.3593	105.86	0.2598	1.74741	8.17
53.2237	143.52	0.1732	1.72106	11.07
CaF_2 55.7559	291.37	0.4330	1.64875	22.47
60.1404	30.48	0.3464	1.53861	2.35
61.8997	32.01	0.3897	1.49904	2.47
63.2828	70.58	0.3464	1.46957	5.44
64.2073	72.79	0.6061	1.45062	5.61
65.5460	30.47	0.5196	1.42420	2.35
CaF_2 68.7224	84.83	0.6336	1.36479	6.54

【０３１３】

図１６に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーと$Ca_3(PO_4)_2$のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表５．７．１３に、図１６に示すフルオロスパーと$Ca_3(PO_4)_2$のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図１６の標識は、$Ca_5(PO_4)_3F$の結晶相を示す。

【０３１４】

【表３２】

表 5.7.13.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
22.0434	15.65	0.5196	4.03250	3.25
26.0518	184.78	0.1948	3.42044	38.31
28.3091	213.59	0.3031	3.15262	44.28
29.2225	140.14	0.2598	3.05613	29.05
32.0450	482.35	0.2598	2.79310	100.00
33.1785	229.57	0.2598	2.70022	47.59
34.2570	111.95	0.2165	2.61764	23.21
40.1975	87.58	0.2165	2.24345	18.16
42.3548	16.81	0.5196	2.13404	3.49
43.9319	15.64	0.5196	2.06102	3.24
46.9721	173.42	0.3464	1.93447	35.95
48.4374	53.81	0.3464	1.87932	11.16
49.6795	132.95	0.2165	1.83521	27.56
50.9224	56.80	0.3464	1.79330	11.78
53.3052	60.24	0.3464	1.71862	12.49
56.2117	34.73	0.6061	1.63645	7.20
61.9102	13.34	0.5196	1.49881	2.77
64.2938	23.96	0.8448	1.44768	4.97

【０３１５】

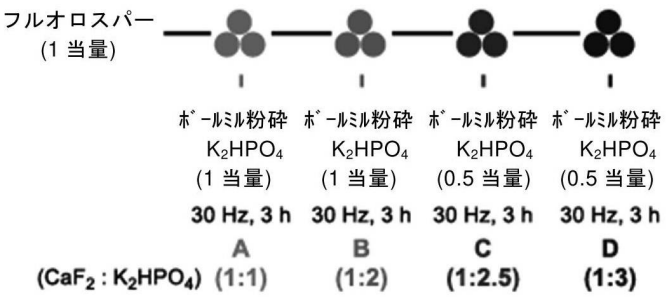
（５．８．固体状態反応におけるミル粉砕周波数および結晶性CaF_2の消費）

結晶性CaF_2の消費の増加は、スキーム５．８．１に詳述するように、ミル粉砕された混合物（スキーム５．８．１のＡ～Ｄ）に追加のK_2HPO_4を連続的にスパイクし、結晶性CaF_2の全てが消費されるまでさらに３時間ミル粉砕することによって達成できる。

【０３１６】

【化３１】

スキーム 5.8.1.



【０３１７】

この反応では、フルオロスパー（１当量）を、１当量のK_2HPO_4と共にステンレス鋼容器に添加し、混合物を３０Ｈｚで３時間ミル粉砕し、引き続いてそれぞれ３０Ｈｚで３時間のミル粉砕を伴って追加の１当量のK_2HPO_4、０．５当量のK_2HPO_4、および０．５当量のK_2HPO_4を連続的に添加した。図１７に、新たな種の出現を示すように標識された、これらの混合物の各々の粉末Ｘ線回折パターンを示す。ＰＸＲＤはＢｒｕｋｅｒ　Ｅｃｏ　Ｄ８回折計で得た。

【０３１８】

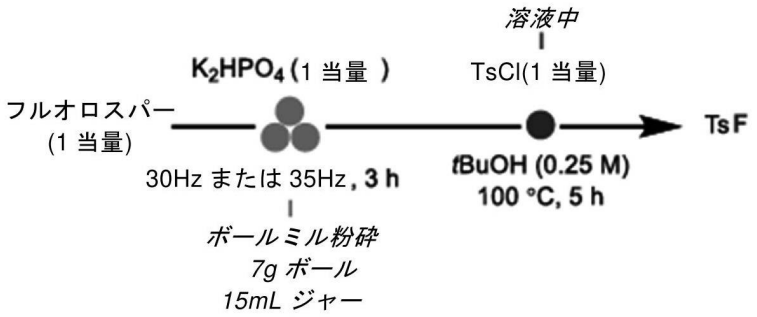
スキーム５．８．２に示すように、ミル粉砕強度の効果について調査した。アシッドグレードのフルオロスパー（１当量）をK_2HPO_4（１当量）と３０Ｈｚまたは３５Ｈｚで３時間ミル粉砕し、粉末試薬（Ａ）を０．１２５ｍｍｏｌスケールでＴｓＣｌのフッ素

化に使用し、内部標準として４－フルオロアニオソールを使用した^{1}Ｈ　ＮＭＲおよび^{19}Ｆ　ＮＭＲによって収率を決定した。Ｒｅｔｓｃｈ　ＭＭ４００ボールミルおよびステンレス鋼ジャー（１５ｍＬ）および７ｇボールを使用してミル粉砕を完了した。

【０３１９】

【化３２】

スキーム 5.8.2.



A

【０３２０】

図１８に、粉末試薬をｔＢｕＯＨ（０．２５Ｍ）中ＴｓＣｌを含む溶液中１００℃で５時間反応させた場合の実験結果を示し、より高い周波数のミル粉砕が、粉末試薬をもたらし得、フッ素化に使用した場合、より高いフッ素化収率をもたらし得ることを示している。さらに、より高い当量のフッ素化試薬（Ａ）を使用した場合、より高いフッ素化収率が示され得る。

【０３２１】

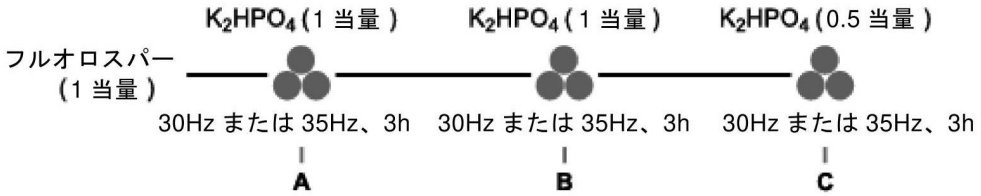
（５．９．ＣａＦ$_2$（フルオロスパー）の化学量論の変化）

スキーム５．９．１に示すように、ミル粉砕した混合物Ａ～Ｃをフッ素化試薬として調査し、今度は、より少ない当量のＣａＦ$_2$（フルオロスパー）を使用して、高収率でのＴｓＣｌのフッ素化を可能にした。

【０３２２】

【化３３】

スキーム 5.9.1.



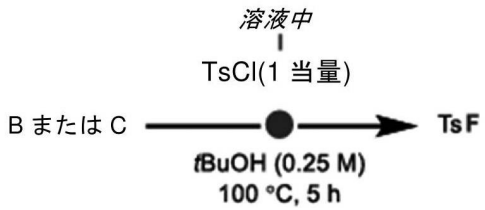
【０３２３】

Ａでは、１当量のフルオロスパーを１当量のＫ$_2$ＨＰＯ$_4$と３０または３５Ｈｚで３時間ミル粉砕した。Ｂでは、追加の１当量のＫ$_2$ＨＰＯ$_4$を添加し、３０または３５Ｈｚで３時間ミル粉砕した。Ｃでは、追加の０．５当量のＫ$_2$ＨＰＯ$_4$を添加し、３０または３５Ｈｚで３時間ミル粉砕した。粉末試薬を、スキーム５．９．２に示すように、ｔＢｕＯＨ（０．２５Ｍ）中溶液中のＴｓＣｌ（１当量、０．１２５～０．２５ｍｍｏｌ）と１００℃で５時間反応させた。図１９は、より低い当量のＣａＦ$_2$がより高い有機フッ素生成物（例えば、ＴｓＦ）のフッ素化収率をもたらすことができることを示す実験結果を示す。

【０３２４】

【化３４】

スキーム 5.9.2.



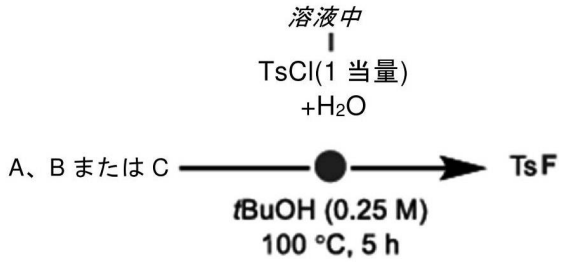
【０３２５】

スキーム５．９．３に、スキーム５．９．１の粉末試薬を、水を添加して、０．２５Ｍのｔ ＢｕＯＨ溶液中のＴｓＣｌ（１当量、０．１２５～０．２５ｍｍｏｌ）と１００℃で５時間反応させた反応を示す。結果（図２０参照）は、反応に水を添加することが、より高い有機フッ素生成物（例えば、ＴｓＦ）の収率を達成するのに有益となり得ることを示している。

【０３２６】

【化３５】

スキーム 5.9.3.



【０３２７】

様々な量の水を添加して、Ｃ（０．５当量）をｔ ＢｕＯＨ溶液（０．２５Ｍ）中のＴｓＣｌ（１当量、０．１２５～０．２５ｍｍｏｌ）と１００℃で５時間反応させるスキーム５．９．４に示すように、スキーム５．９．１からの粉末試薬Ｃ（０．５当量のＣａＦ$_2$を含有する）を使用して様々な実験条件を使用した。図２１はこれらの反応の結果を示す。これらの結果は、添加される水の量が多いほどフッ素化生成物の収率を低下させ得るが、より長い反応時間が生成物収率を増加させ得ることを示し得る。

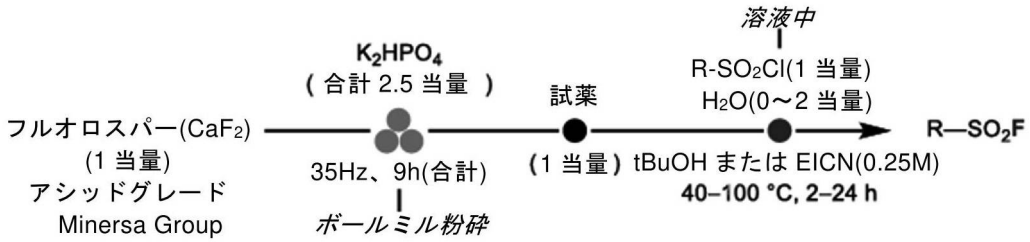
【０３２８】

（５．１０．Ｓ－Ｆ結合範囲）

【０３２９】

【化３６】

スキーム 5.10.1.



【０３３０】

一連の反応を完了して、フッ素化を受け得るＳＯ$_2$－Ｃｌ基質の範囲、および関連するフッ素化収率を評価した。別段の記載がない限り、全ての収率を単離し、別段の記載がない限り、全ての反応は０．５ｍｍｏｌスケールであった。内部標準として４－フルオロア

ニソールを使用して^{19}Ｆ　ＮＭＲ収率を決定した。図２２に、[b]は、ｔＢｕＯＨ（無水）の代わりにＥｔＣＮを使用したことを示し、[c]は、全トランスファルネシル－メルカプタンをＥＳＦに添加することによって生成物を調製したことを示し、[d]は、２．２当量の「試薬」を使用して反応を完了したことを示し、[e]は、０．２５ｍｍｏｌスケールで反応を完了したことを示し、[f]は、１．２５ｍｍｏｌの「試薬」を使用したことを示す。全ての例で、ＩＮＳＯＬＩＤＯ　ＩＳＴ６３６ボールミルを、ステンレス鋼ジャー（１５ｍＬ）およびボール（７ｇ）（３１６ＳＳグレード）と共に使用した。これらの反応をスキーム５．１０．１に詳述するように行って、フルオロスパー（CaF_2）（１当量、アシッドグレード）をK_2HPO_4（合計２．５当量）と３５Ｈｚで合計９時間ミル粉砕した。「試薬」（１当量）を、ｔＢｕＯＨまたはＥｔＣＮ（０．２５Ｍ）中のＲ－SO_2Cl（１当量）およびH_2O（０～２当量）と４０～１００℃で２～２４時間反応させて、フッ素化生成物を得た。図２２に、フッ素化生成物およびそれらのフッ素化収率の全てを示す。これらの結果は、広範囲の基質が本明細書に記載されるフッ素化剤を使用したフッ素化を受け得ることを示す。

【０３３１】

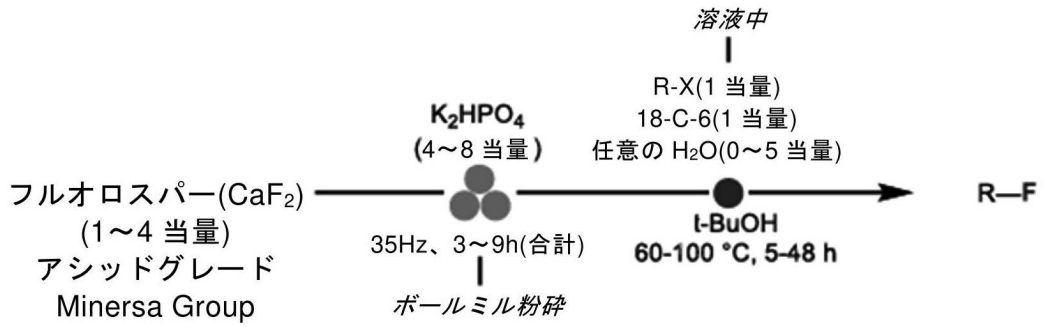
（５．１１．Ｃ－Ｆ結合範囲）

一連の反応を完了して、フッ素化を受け得るＲ－Ｘ基質の範囲を評価し、Ｘはハロゲン（ＢｒまたはＣｌ）および関連するフッ素化収率を示す。フッ化ベンジル、フッ化アシル、アルファ－フルオロカルボニル、フッ化アルキル、およびフッ化（ヘテロ）アリールは、図２３に示すように、調査されたＣ－Ｆ結合のものであった。フッ素化試薬を、スキーム５．１１．１に示すように、ボールミル粉砕を介して作製し、CaF_2（フルオロスパー）（１～４当量）をK_2HPO_4（４～８当量）と３５Ｈｚで合計３～９時間ミル粉砕した。この固体試薬を、ｔＢｕＯＨ溶液中のＲ－Ｘ基質（１当量）、１８－Ｃ－６（１当量）および場合によりH_2O（０～５当量）と６０～１００℃で５～４８時間反応させて所望の生成物を得て、その収率および具体的な溶液条件は図２３に示す。全ての単離された収率が括弧内にあるわけではなく、０．５ｍｍｏｌスケールで行った。括弧内の全ての収率はＮＭＲ収率である。ＩＮＳＯＬＩＤＯ　ＩＳＴ６３６ボールミルを使用して、ステンレス鋼ジャー（１５ｍＬ）と７ｇボール（３１６ＳＳグレード）を使用して、全ての反応を完了した。結果は、異なるハロゲン化官能基の範囲が上記フッ素化試薬を使用したフッ素化を受けることができることを示している。

【０３３２】

【化３７】

スキーム 5.11.1.



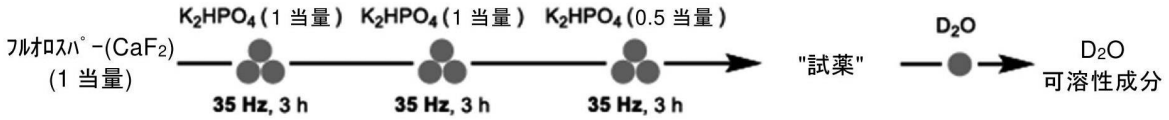
【０３３３】

（５．１２　溶液状態ＮＭＲおよび粉末Ｘ線回折）

フルオロスパー（CaF_2）をスキーム５．１２．１に示すようにK_2HPO_4（合計２．５当量）とミル粉砕して「試薬」を形成した。試薬をD_2Oに溶解して、溶液状態ＮＭＲを介した試験のためのD_2O可溶性成分を形成した。図２４Ａに、溶解時の溶液中のF^-イオンおよびPO_3F^{2-}イオンの存在を示す^{19}Ｆ　ＮＭＲを示す。図２４Ｂに、PO_4^{3-}およびPO_3F^{2-}の存在を示す^{31}Ｐ　ＮＭＲを示す。

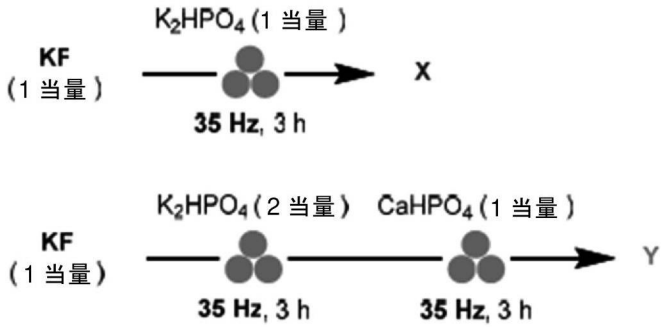
【０３３４】
【化３８】

スキーム 5.12.1.



【０３３５】
図２５に、「試薬」の粉末Ｘ線回折パターン（ＰＸＲＤ）とフッ化カリウム（ＫＦ）についての参照ＰＸＲＤパターンを示す。ＰＸＲＤパターンは、ボールミル粉砕反応の完了時にＫＦが存在しないことを示した。図２６および表５．１２．１に、フッ素化試薬、フルオロスパーを合計２．５当量のK_2HPO_4とミル粉砕した場合にスキーム５．１２．１に示す「試薬」形成から得られる「フルオロミックス」のＰＸＲＤデータを示す。図２７に、Ｘ（ＫＦ（１当量）をK_2HPO_4（１当量）と３０Ｈｚで３時間ミル粉砕した）、Ｙ（ＫＦ（１当量）をK_2HPO_4（１当量）と３０Ｈｚで３時間ミル粉砕し、引き続いて$CaHPO_4$（１当量）を添加した）と一致する「試薬」の結晶性成分、および参照ＰＸＲＤパターンとしての結晶性CaF_2を示す。ＸおよびＹは、スキーム５．１２．２を介して独立して合成できる。
【０３３６】
【化３９】

スキーム 5.12.2.



(K_2HPO_4 または $CaHPO_4$ をいずれかの順序で添加した)

【０３３７】
このＰＸＲＤは、固体状態反応におけるＫＦおよび$CaHPO_4$種の形成および関与を間接的に支持できるものである。ＸおよびＹの構造をそれらのＰＸＲＤパターンに基づいてシミュレートした。図２８Ａに、$K_3(PO_3F)F$に関連する構造である$K_3(HPO_4)F$であり得るＸのシミュレート構造を示す。図２８Ｂに、K_2PO_3Fに関連する構造である$K_{2-x}Ca_y(PO_3F)_a(PO_4)_bF_c$であり得るＹのシミュレート構造を示す。図２９は、フルオロスパー（アシッドグレード）、K_2HPO_4（Ｆｉｓｈｅｒ Ｃｈｅｍｉｃａｌ）、およびフッ素燐灰石（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）についてのＰＸＲＤ実験を示す。図３０に、フルオロミックス、フルオロスパー、ＸおよびＹのＰＸＲＤディフラクトグラムの重ね合わせを示す。残留CaF_2もフルオロミックスのディフラクトグラムに観察される。表５．１２．２に、$K_3(HPO_4)F$の提案される構造を有するＸの結晶性成分のＰＸＲＤデータを示す。表５．１２．３に、$K_{2-x}Ca_y(PO_3F)_a(PO_4)_bF_c$の提案される構造を有するＹの結晶性成分のＰＸＲＤデータを示す。
【０３３８】

【表３３】

表 5.12.1.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
X 17.5396	65.74	0.1515	5.05648	6.01
Y 21.1279	153.67	0.3031	4.20512	14.06
X 23.5473	63.33	0.3031	3.77826	5.79
X 24.8414	38.29	0.2165	3.58428	3.50
CaF_2 28.3270	387.64	0.1732	3.15067	35.46
X 29.3567	889.96	0.1515	3.04246	81.42
Y 29.6240	919.11	0.1299	3.01562	84.08
Y 30.5396	1093.11	0.1948	2.92727	100.00
X 31.5267	226.92	0.3031	2.83783	20.76
X 35.3807	392.48	0.0758	2.53704	35.91
X 36.7453	327.57	0.3897	2.44590	29.97
Y 37.3937	109.61	0.2165	2.40496	10.03
X 39.8065	109.97	0.3031	2.26458	10.06
Y 42.9495	272.27	0.4330	2.10586	24.91
X 47.1639	263.14	0.2381	1.92705	24.07
CaF_2 47.8144	104.83	0.1732	1.90234	9.59
X 48.0882	90.13	0.3464	1.89215	8.24
X 51.4329	21.62	0.6927	1.77669	1.98
X 53.1839	95.20	0.2598	1.72225	8.71
Y 54.2330	105.76	0.2598	1.69139	9.68
CaF_2 55.8995	80.81	0.1732	1.64485	7.39
Y 58.2038	53.48	0.2598	1.58510	4.89
Y 60.9230	31.01	0.2598	1.52071	2.84
X 63.4275	54.12	0.6061	1.46656	4.95
CaF_2 68.7124	26.36	0.4224	1.36496	2.41

【０３３９】

【表３４】

表 5.12.2.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
15.5985	40.81	0.1299	5.68107	2.34
17.5367	**177.21**	**0.1082**	**5.05732**	**10.16**
23.3979	99.97	0.1082	3.80204	5.73
24.8981	123.18	0.2165	3.57625	7.06
26.5567	27.17	0.5196	3.35654	1.56
28.0843	158.50	0.0325	3.17734	9.09
28.8933	359.19	0.0974	3.09019	20.60
29.3501	**1540.63**	**0.0660**	**3.04062**	**88.34**
29.4006	**1743.95**	**0.0433**	**3.03802**	**100.00**
29.6670	**626.50**	**0.1082**	**3.01134**	**35.92**
31.3455	**918.24**	**0.0758**	**2.85381**	**52.65**
35.3783	**844.95**	**0.0974**	**2.53721**	**48.45**
36.4954	**710.20**	**0.0866**	**2.46207**	**40.72**
36.7261	**985.15**	**0.1299**	**2.44713**	**56.49**
38.4075	43.66	0.1732	2.34379	2.50
39.8011	290.42	0.1299	2.26487	16.65
42.8332	73.55	0.2598	2.11131	4.22
46.2683	122.18	0.2598	1.96224	7.01
47.7691	316.46	0.1299	1.90404	18.15
48.1576	199.11	0.1299	1.88959	11.42
48.7914	68.65	0.1299	1.86651	3.94
51.3864	36.92	0.6927	1.77819	2.12
53.1696	153.70	0.3031	1.72268	8.81
54.3855	72.83	0.4330	1.68701	4.18
54.8541	100.27	0.1299	1.67370	5.75
57.5120	39.39	0.3464	1.60251	2.26
58.1605	89.36	0.3031	1.58618	5.12
59.8088	33.81	0.3464	1.54635	1.94
60.8554	73.32	0.2165	1.52223	4.20
62.1974	28.45	0.2598	1.49258	1.63
63.7003	56.77	0.3031	1.46094	3.26
65.4523	51.25	0.3464	1.42601	2.94
66.7273	39.38	0.3464	1.40183	2.26
67.6556	48.24	0.4224	1.38369	2.77

【０３４０】

【表３５】

表 5.12.3.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
21.2490	76.30	0.2598	4.18143	12.32
29.5875	473.30	0.3464	3.01925	76.40
30.7329	619.48	0.3897	2.90929	100.00
35.9522	41.32	0.6927	2.49801	6.67
37.5864	65.52	0.3464	2.39308	10.58
43.1662	208.62	0.2598	2.09579	33.68
63.7377	27.33	0.7392	1.45896	4.41

【０３４１】

スキーム５．１２．３に示すように、フルオロスパー（CaF_2）（１当量）をK_2HPO_4（２．５当量）と３５Ｈｚで合計９時間ミル粉砕して、「試薬」を形成した。この

試薬（「フルオロミックス」）をＨ２Ｏで洗浄すると、水不溶性固体（試薬５００ｍｇから８４．５ｍｇ、収率１７％）が得られた。得られた不溶性固体を、ＰＸＲＤを介して調べた。図３１は、ピークを標識したこのＰＸＲＤを示し、Ｃａ５（ＰＯ４）３ＦまたはＣａ５（ＰＯ４）３ＯＨ（菱形）およびＣａＦ２（丸）の形成を示す。ＰＸＲＤデータは表５．１２．４にも見出すことができる。

【０３４２】

【化４０】

スキーム 5.12.3.



【０３４３】

【表３６】

表 5.12.4.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
25.9666	64.58	0.2165	3.43147	5.97
26.7534	64.57	0.1299	3.33231	5.97
CaF_2 28.4315	1080.91	0.2598	3.13933	100.00
31.9708	174.80	0.1515	2.79941	16.17
32.3361	113.01	0.1299	2.76862	10.45
33.1708	97.67	0.2598	2.70084	9.04
34.1856	47.24	0.1732	2.62295	4.37
40.1111	44.33	0.2598	2.24808	4.10
42.3659	13.44	0.5196	2.13351	1.24
CaF_2 47.0602	1011.70	0.1584	1.92946	93.60
47.1777	927.10	0.1515	1.92652	85.77
49.6779	42.95	0.2598	1.83526	3.97
50.8430	17.12	0.2598	1.79591	1.58
52.3671	13.80	0.2598	1.74717	1.28
53.3150	27.45	0.3464	1.71832	2.54
CaF_2 55.8298	292.84	0.1948	1.64674	27.09
64.2404	13.33	0.5196	1.44996	1.23
CaF_2 68.7885	84.35	0.5280	1.36364	7.80

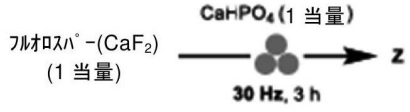
【０３４４】

別の例として、スキーム５．１２．４に示すように、フルオロスパー（ＣａＦ２）を等モルのＣａＨＰＯ４とミル粉砕して、Ｚを製造した。このミル粉砕を３０Ｈｚで３時間完了した。図３２Ａに、ＺおよびＺを形成する反応から得られた水不溶性固体のＰＸＲＤを示す。図３２Ｂに、Ｃａ５（ＰＯ４）３ＦおよびＣａＦ２の結晶相を強調したＺのＰＸＲＤを示す。ＺのＰＸＲＤデータは表５．１２．５に見出すことができる。ＣａＦ２と等モルの無水ＣａＨＰＯ４のミル粉砕により、Ｃａ５（ＰＯ４）３Ｆ（またはＣａ５（ＰＯ４）３ＯＨ）およびＣａＦ２と一致したＺが生産される。

【０３４５】

【化４１】

スキーム 5.12.4.



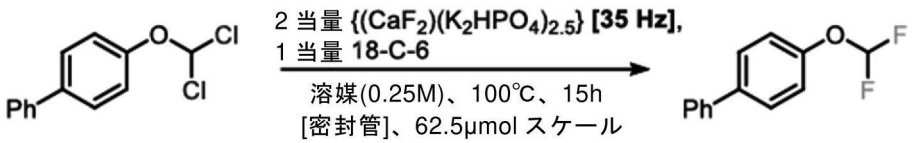
【０３４６】
【表３７】

表 5.12.5.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
10.8159	22.19	0.3464	8.18003	1.71
16.9988	27.36	0.3464	5.21612	2.11
21.9471	44.50	0.2598	4.04997	3.43
22.9223	87.66	0.3031	3.87984	6.76
25.9108	464.01	0.1515	3.43873	35.79
26.7231	164.61	0.1299	3.33602	12.70
CaF_2 28.3972	1296.45	0.2165	3.14305	100.00
29.1216	365.28	0.1732	3.06649	28.18
31.9522	1014.39	0.1515	2.80100	78.24
32.3833	548.05	0.1948	2.76469	42.27
33.1624	541.34	0.0866	2.70150	41.76
34.1845	268.43	0.2598	2.62303	20.71
35.6375	53.32	0.1732	2.51934	4.11
39.3033	78.45	0.1732	2.29241	6.05
40.0474	226.94	0.1515	2.25151	17.50
42.2195	64.59	0.3031	2.14056	4.98
43.9611	61.89	0.2598	2.05972	4.77
45.4737	106.84	0.2598	1.99467	8.24
CaF_2 46.9114	1075.26	0.1515	1.93683	82.94
49.6178	342.27	0.3031	1.83734	26.40
50.7543	131.19	0.2165	1.79884	10.12
51.5785	118.41	0.2598	1.77201	9.13
52.3593	105.86	0.2598	1.74741	8.17
53.2237	143.52	0.1732	1.72106	11.07
CaF_2 55.7559	291.37	0.4330	1.64875	22.47
60.1404	30.48	0.3464	1.53861	2.35
61.8997	32.01	0.3897	1.49904	2.47
63.2828	70.58	0.3464	1.46957	5.44
64.2073	72.79	0.6061	1.45062	5.61
65.5460	30.47	0.5196	1.42420	2.35
CaF_2 68.7224	84.83	0.6336	1.36479	6.54

【０３４７】
（５．１３．K_2HPO_4で活性化されたフルオロスパーを使用したポリフッ素化）
スキーム５．１３．１に示すように、フルオロスパーおよび活性化剤としてのK_2HPO_4を使用して、ｇｅｍ－ジフッ素化を試験した。
【０３４８】
【化４２】

スキーム 5.13.1.



【０３４９】
概説すると、基質を、０．２５Ｍ溶媒（表５．１３．１に記載）中の３５Ｈｚでのミル粉砕を介して得られた２当量の｛（CaF_2）（K_2HPO_4）$_{2.5}$｝および１当量の１８－Ｃ－６と反応させ、密封管中１００℃で１５時間反応させた。フッ素化生成物および副産物の収率は表５．１３．１に見ることができる。結果は、低いモノフッ素化生成物

収率で、本明細書に記載されるフッ素化剤を使用してジハロゲン化出発物質からジフッ素化が達成され得ることを示すものである。

【０３５０】

【表３８】

表 5.13.1.

項目	溶媒	$ArOCHCl_2$[a]	ArOCHClF[b]	$ArOCHF_2$[b]	ArOCHO[a]
1	AcOH	n.d.	0%	0%	65%
2	DMSO	n.d.	0%	0%	<1%
3	tAmOH	n.d.	0%	18%	<1%
4	PhCl	n.d.	11%	19%	<1%
5[c]	PhCl	n.d.	9%	17%	<1%
6	MeCN	n.d.	4%	30%	0%

[a]^{1}H-NMR による定量化; [b]^{19}F-NMR による定量化; [c]以前のスクリーニングからの項目 (30 Hz ボールミル粉砕); n.d. = シグナル重複により未決定

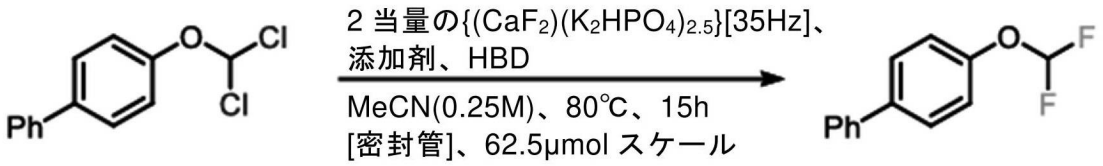
【０３５１】

場合により、スキーム５．１３．２に示すように、ｇｅｍ－ジフッ素化を試験した。

【０３５２】

【化４３】

スキーム 5.13.2.



【０３５３】

概説すると、基質を、３５Ｈｚでのミル粉砕を介して得られた２当量の｛（CaF_2）（K_2HPO_4）$_{2.5}$｝および１当量の添加剤（表５．１３．２参照）、ＨＢＤと反応させ、密封管中で、溶媒（０．２５Ｍ）中１００℃で１５時間反応させた。ＮＭＲから決定されるフッ素化生成物および副産物の収率は表５．１３．２に見ることができる。上記と同様に、結果は、低いモノフッ素化生成物収率で、本明細書に記載されるフッ素化剤を使用してジハロゲン化出発物質からジフッ素化が達成され得ることを示す。

【０３５４】

【表３９】

表 5.13.2.

項目	添加剤	HBD	$ArOCHCl_2$[a]	ArOCHClF[b]	$ArOCHF_2$[b]	ArOCHO[a]
1	1 当量の 18-C-6	-	n.d.	18%	36%	0%
2[c]	1 当量の 18-C-6	-	n.d.	13%	32%	0%
3[d]	1 当量の 18-C-6	-	n.d.	8%	24%	0%
4	1 当量の [2.2.2]クリプタンド	-	n.d.	5%	21%	0%
5	1 当量の 18-C-6	1 当量のシュライナーの尿素 [e]	n.d.	1%	5%	n.d.
6	1 当量の 18-C-6	0.2 当量の科学触媒[e]	n.d.	9%	34%	n.d.

【０３５５】

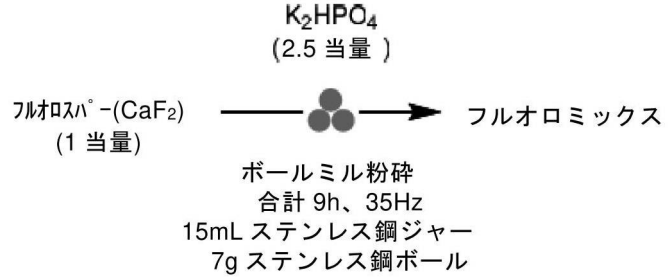
（５．１４．フルオロスパーとK_2HPO_4のメカノケミカル活性化の機序的な理解）

フルオロスパー（CaF_2）を無水K_2HPO_4とボールミル粉砕して、結晶相（X，Y）および残留結晶性CaF_2から構成されるフッ素化試薬（フルオロミックス）を得る（スキーム５．１４．１）。X種およびY種の粉末X線回折（ＰＸＲＤ）パターンは、フルオロミックスで観察される反射（ピーク）位置およびピーク強度と一致する。リン酸水素カルシウム（$CaHPO_4$）およびフッ化カリウム（ＫＦ）は、CaF_2とK_2HPO_4との間の反応の生成物であり得る。Xはボールミル粉砕ＫＦとK_2HPO_4の生成物であり、Xは提案される構造$K_3(HPO_4)F$を有し、$K_3(PO_3F)F$と等構造（ｉｓｏｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ）である。Yは提案される構造$K_{2-x}Ca_y(PO_3)F_a(PO_4)_bF_c$を有し、$K_2PO_3F$と等構造である。フルオロスパーおよび$K_2HPO_4$のボールミル粉砕からのXおよびYの形成は、XおよびYに向かう途中のこの反応における中間体としてのＫＦおよび$CaHPO_4$の形成を間接的に支持し得る。フルオロミックスの水不溶性成分のＰＸＲＤディフラクトグラムを測定すると、混合物（混合物Ｚ）としてのCaF_2および$Ca_5(PO_4)_3F$（フッ素燐灰石）と一致した反射を含む。Ｚは、$CaHPO_4$とCaF_2をボールミル粉砕することによって独立して調製できる。

【０３５６】

【化４４】

スキーム 5.14.1.



【０３５７】

表５．１４．１に、出発物質であるフルオロスパー（CaF_2）のＰＸＲＤデータを示す。表５．１４．２および図３３に、$K_3(HPO_4)F$（$K_3(PO_3F)F$の関連構

造）と一致したＸのＰＸＲＤデータを示す。表５．１４．３および図３４に、$K_{2-x}Ca_y(PO_3F)_a(PO_4)_bF_c$（$K_2PO_3F$に関連する）と一致したＹのＰＸＲＤデータを示す。表５．１４．４は、$Ca_5(PO_4)_3F$および未反応CaF_2と一致したＺのＰＸＲＤデータを示す。

【０３５８】

【表４０】

表 5.14.1.

位置 [°2 シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
28.2976	3.15126	100.00
47.0169	1.93113	66.30
55.8035	1.64609	18.60
68.6839	1.36546	5.08

【０３５９】

【表４１】

表 5.14.2.

位置 [°2 シータ]	相対強度 [%]
15.5985	2.34
17.5367	10.16
23.3979	5.73
24.8981	7.06
26.5567	1.56
28.0843	9.09
28.8933	20.60
29.3501	88.34
29.4006	100.00
29.6670	35.92
31.3455	52.65
35.3783	48.45
36.4954	40.72
36.7261	56.49
38.4075	2.50

【０３６０】

【表４２】

表 5.14.3.

位置 [°2 シータ]	相対強度 [%]
21.2490	12.32
29.5875	76.40
30.7329	100.00
35.9522	6.67
37.5864	10.58
43.1662	33.68
63.7377	4.41

【０３６１】

【表４３】

表 5.14.4.

位置 [°2 シータ]	相対強度 [%]
22.0434	3.25
26.0518	38.31
28.3091	44.28
29.2225	29.05
32.0450	100.00
33.1785	47.59
34.2570	23.21
40.1975	18.16
42.3548	3.49
43.9319	3.24
46.9721	35.95
48.4374	11.16
49.6795	27.56
50.9224	11.78
53.3052	12.49
56.2117	7.20
61.9102	2.77
64.2938	4.97

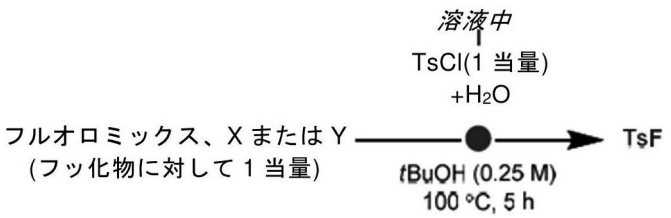
【０３６２】

フルオロミックスの各結晶性種（ＸまたはＹ）を独立して調製し、塩化トシル（ＴｓＣｌ）のフッ素化で試験した。ＸまたはＹを使用してＳ（ＶＩ）－Ｃｌ結合をＳ（ＶＩ）－Ｆ結合に変換できるが、CaF_2もＺ（$Ca_5(PO_4)_3F$と一致した「アパタイト構造」）もフッ素化生成物を与えない。ＸまたはＹを使用したフッ素化をスキーム５．１４．３に示すように行い、ＸまたはＹ（フッ化物に対して１当量）をｔＢｕＯＨ溶液中でＴｓＣｌ（１当量）とH_2Oと１００℃で５時間反応させて、フッ素化生成物を得た。フルオロミックスを使用した場合、またはＸもしくはＹを独立して使用した場合に得られた収率は、フッ素化生成物収率ＴｓＦおよび出発物質収率ＴｓＣｌについて図３５に見られる。フルオロミックスおよびＸ（ボールミル粉砕したＫＦとK_2HPO_4）は、フッ化トシル（ＴｓＦ）を高収率で与える。Ｙ（ボールミル粉砕したＫＦ、K_2HPO_4および$CaHPO_4$）を使用した場合、フッ素化収率は低下し、$CaHPO_4$を生成物Ｘに組み込んだ場合のフッ素化能力低下を示し、これは水（２当量）の添加を通して改善され得る。

【０３６３】

【化４５】

スキーム 5.14.3.



【０３６４】

［６．フルオロスパー（CaF_2）の代替活性剤］

（６．１．水酸化物活性剤を使用したＫCaF_3およびＮａＦの形成）

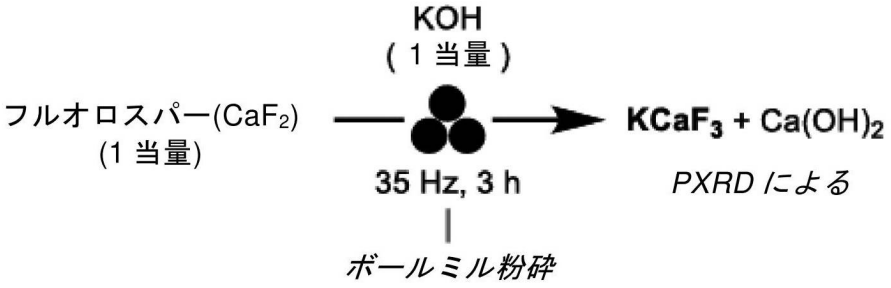
水酸化物活性剤（ＫＯＨおよびＮａＯＨ）をスキーム６．１．１および６．１．２に示すように、代替活性剤として検証した。概説すると、フルオロスパー（CaF_2、１当量

）をＫＯＨ（１当量）と共にステンレス鋼ジャーに添加し、３５Ｈｚで３時間ミル粉砕した。ＰＸＲＤデータに基づいて、この反応は$KCaF_3$および$Ca(OH)_2$の形成をもたらした。あるいは、フルオロスパー（CaF_2、１当量）をＮａＯＨ（２当量）と３５Ｈｚで６時間ミル粉砕した。ＰＸＲＤによって決定されるように、この反応はＮａＦおよび$Ca(OH)_2$の形成をもたらした。図３６に、フルオロスパーとＮａＯＨとの間のスキーム６．１．２に示す反応からの生成物のＰＸＲＤを示す。

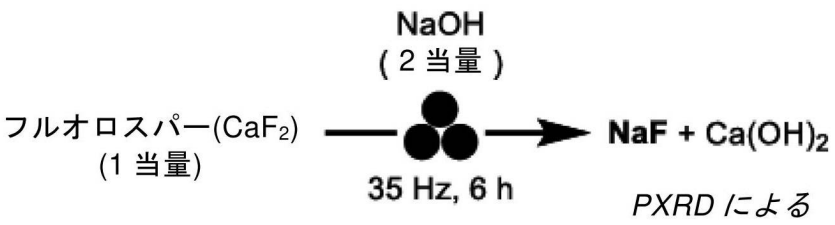
【０３６５】

【化４６】

スキーム 6.1.1.



スキーム 6.1.2.



【０３６６】

（６．２．水酸化物活性剤を使用したＴｓＣｌのフッ素化）

スキーム６．２．１に示すように、フルオロスパー（１当量）をＫＯＨ（２当量）と３５Ｈｚで３時間ミル粉砕して、$Ca(OH)_2$、$KCaF_3$、および残留CaF_2（Ａ）を形成した。この混合物をドライアイス（１０当量）と２０Ｈｚで６０秒間ミル粉砕して、$KHCO_3$、$KCaF_3$、およびCaF_3からなる（Ｂ）を形成した。また、混合物（Ａ）を５２０℃で１時間加熱して、（Ｃ）、ＣａＯ、$KCaF_3$、およびCaF_2を形成した。これらの混合物（２当量）をアセトニトリル（無水）中１００℃で３時間、スキーム６．２．１に従ってＴｓＣｌ（１当量、０．１２５ｍｍｏｌ）と溶液中で反応させて、フッ素化生成物を形成した。場合によっては、シュライナーの尿素または１８－クラウン－６などの添加剤を添加した（表６．２参照）。処理または未処理$KCaF_3$／$Ca(OH)_2$混合物のいずれかを使用したＴｓＣｌのフッ素化を達成した。結果は、フルオロスパーと共に水酸化物活性剤を使用すると、フッ素化が起こり得ることを示している。条件としては、例えば、クラウンエーテルまたはシュライナーの尿素などの添加剤の添加が含まれる。

【０３６７】

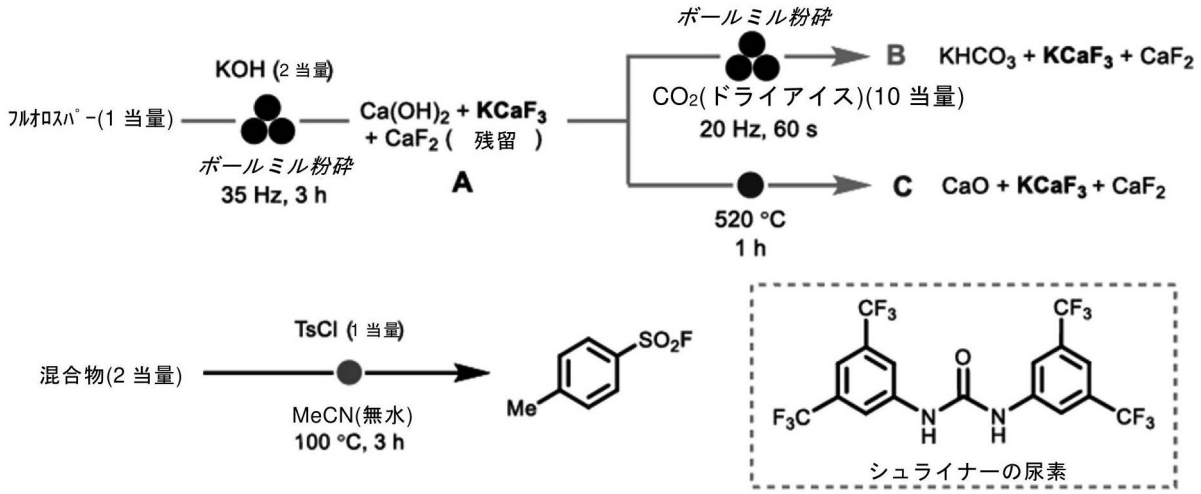
【表４４】

表 6.2.

項目	混合物 (2 当量)	添加剤 (1 当量)	TsF (%)	TsCl (%)	TsOH (%)
1	A	-	0	0	100
2	B	-	12	37	51
3	C	-	11	36	53
4	A	18-クラウン-6	17	0	70
5	B	18-クラウン-6	17	0	70
6	C	18-クラウン-6	36	34	30
7	A	シュライナーの尿素	31	52	17

【０３６８】
【化４７】

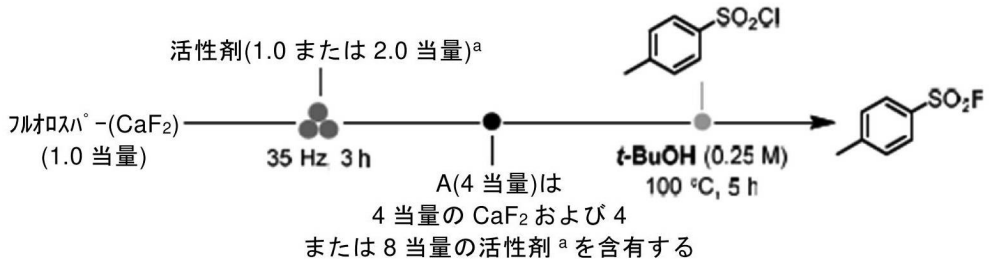
スキーム 6.2.1.



【０３６９】
（６．３．代替非リン酸塩活性剤を使用したＴｓＣｌのフッ素化）
スキーム６．３．１を介して、代替非リン酸塩活性剤を調査し、ＴｓＣｌのフッ素化を調査した。フルオロスパー（CaF_2、１当量）を活性剤（１．０または２．０当量、図３７参照）と３５Ｈｚで３時間ミル粉砕して、Ａを形成した。ＡをｔＢｕＯＨ（０．２５Ｍ）溶液中ＴｓＣｌとフッ素化試薬として使用し、１００℃で５時間反応させてフッ素化生成物を形成した。様々な活性剤を使用した反応のＮＭＲ収率を図３７に示す。活性剤として亜硫酸ナトリウム（Na_2SO_3）を使用した反応は、溶液相に生成物の扱いにくい混合物をもたらした。非リン酸塩活性剤には、K_2CO_3、$KHCO_3$、K_2SO_4、$KHSO_4$、Cs_2SO_4、$K_2S_2O_7$、Na_2SO_3、KNO_3、およびクエン酸ナトリウム二水和物が含まれた。フッ素化収率は、例示的な非リン酸塩活性剤に、Na_2SO_3およびクエン酸ナトリウム二水和物が含まれ得ることを示す。得られた活性化フルオロスパー試薬（Ａ）をＰＸＲＤで分析した。
【０３７０】

【化４８】

スキーム 6.3.1.



【０３７１】

図３８に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーとK_2CO_3のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表６．３．１に、図３８に示すフルオロスパーとK_2CO_3のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図３８の標識は、K_2CO_3およびCaF_2の結晶相を示す。

【０３７２】

【表４５】

表 6.3.1.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
12.9106	144.72	0.0866	6.85716	24.98
25.8539	101.94	0.1299	3.44616	17.59
26.6959	31.71	0.1299	3.33935	5.47
26.9959	49.07	0.1515	3.30292	8.47
28.3703	579.44	0.1515	3.14597	100.00
29.7826	196.84	0.1299	2.99991	33.97
30.8164	76.76	0.1082	2.90160	13.25
32.2202	235.71	0.0758	2.77831	40.68
32.4335	324.62	0.0758	2.76053	56.02
32.7123	347.33	0.0649	2.73764	59.94
35.2790	40.41	0.1299	2.54412	6.97
38.7430	65.59	0.2165	2.32425	11.32
39.1613	57.38	0.2165	2.30039	9.90
39.8516	57.63	0.2165	2.26212	9.95
40.5478	39.16	0.1299	2.22488	6.76
41.4026	122.91	0.0866	2.18089	21.21
47.0989	443.53	0.1082	1.92956	76.55
49.4343	20.97	0.2598	1.84373	3.62
50.9012	18.98	0.2598	1.79399	3.28
51.3471	15.41	0.6927	1.77946	2.66
53.7815	18.31	0.2598	1.70452	3.16
55.8616	121.34	0.2598	1.64588	20.94
68.7508	30.46	0.4224	1.36430	5.26

【０３７３】

図３９に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーと$KHCO_3$のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表６．３．２に、図３９に示すフルオロスパーと$KHCO_3$のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図３９の標識は、$KHCO_3$およびCaF_2の結晶相を示す。

【０３７４】

【表４６】

表 6.3.2.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
12.2501	123.64	0.1299	7.22535	27.19
24.4342	359.63	0.1732	3.64308	79.09
28.4554	435.01	0.2165	3.13675	95.67
28.9876	115.83	0.1299	3.08036	25.47
30.2433	454.69	0.0758	2.95526	100.00
31.4423	373.37	0.1948	2.84525	82.11
31.6259	389.58	0.1299	2.82915	85.68
31.9991	116.90	0.1299	2.79700	25.71
34.2459	130.85	0.1082	2.61846	28.78
38.0312	76.88	0.1732	2.36610	16.91
39.4041	196.56	0.1948	2.28677	43.23
40.8305	89.69	0.1732	2.21012	19.72
44.6882	80.08	0.1732	2.02789	17.61
47.1870	351.72	0.2381	1.92616	77.35
49.8903	69.65	0.2165	1.82795	15.32
50.9410	47.90	0.3464	1.79268	10.54
52.5013	55.63	0.2598	1.74302	12.23
56.0264	96.82	0.3031	1.64143	21.29
60.9589	15.94	0.6927	1.51990	3.51
65.6349	9.80	0.5196	1.42249	2.16
68.8465	32.51	0.4224	1.36263	7.15

【０３７５】

図４０に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーとK_2SO_4のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表６．３．３に、図４０に示すフルオロスパーとK_2SO_4のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図４０の標識は、K_2SO_4およびCaF_2の結晶相を示す。

【０３７６】

【表４７】

表 6.3.3.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
5.1556	100.92	0.5196	17.14099	11.33
17.7779	36.96	0.2598	4.98925	4.15
21.4518	292.38	0.1948	4.14236	32.83
23.8955	141.47	0.1299	3.72398	15.88
25.5175	46.92	0.1732	3.49084	5.27
26.4249	109.07	0.1299	3.37299	12.25
28.4008	706.53	0.2381	3.14265	79.33
29.2377	76.72	0.1299	3.05458	8.61
29.8670	833.06	0.0792	2.98916	93.54
29.9401	809.94	0.0528	2.98943	90.94
30.8750	890.60	0.1056	2.89383	100.00
31.1020	655.56	0.1584	2.87322	73.61
33.7120	49.11	0.1848	2.65650	5.51
34.5815	14.87	0.3168	2.59168	1.67
35.7248	83.91	0.1584	2.51131	9.42
36.0391	128.92	0.1848	2.49013	14.48
37.2299	267.29	0.1056	2.41317	30.01
37.9967	105.23	0.2112	2.36621	11.82
40.5344	186.48	0.1320	2.22374	20.94
40.9781	123.32	0.1320	2.20068	13.85
43.1380	77.39	0.1584	2.09536	8.69
43.5430	254.60	0.1584	2.07680	28.59
45.4011	59.57	0.2112	1.99603	6.69
47.0925	613.94	0.2112	1.92821	68.94
48.2283	114.70	0.1056	1.88542	12.88
48.8066	52.18	0.2112	1.86442	5.86
49.2157	47.15	0.2640	1.84988	5.29
51.6379	21.04	0.4224	1.76865	2.36
53.6603	17.56	0.3168	1.70667	1.97
54.1987	54.01	0.1584	1.69098	6.06
55.0831	70.70	0.1584	1.66590	7.94
55.7987	159.66	0.1584	1.64622	17.93
58.8748	48.50	0.3696	1.56733	5.45
62.8418	18.13	0.4224	1.47759	2.04
64.2204	50.41	0.2640	1.44916	5.66
64.6329	57.18	0.1056	1.44090	6.42
65.1681	35.16	0.3168	1.43036	3.95
68.7906	49.87	0.4224	1.36360	5.60
69.4698	51.79	0.1584	1.35192	5.82

【０３７７】

図４１に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーと$KHSO_4$のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表６．３．４に、図４１に示すフルオロスパーと$KHSO_4$のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図４１の標識は、$KHSO_4$、$K_2Ca(SO_4)_2H_2O_2$（シンゲナイト）、およびCaF_2の結晶相を示す。

【０３７８】

【表４８】

表 6.3.4.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
9.4797	62.07	0.1732	9.32980	10.47
シンゲナイト 15.6743	57.87	0.1299	5.65376	9.76
18.2434	113.03	0.1732	4.86298	19.06
18.8952	64.59	0.1732	4.69668	10.89
シンゲナイト 19.4234	42.96	0.1515	4.57012	7.24
19.9139	83.23	0.1515	4.45866	14.03
20.5445	43.12	0.1299	4.32320	7.27
21.6718	30.63	0.1732	4.10080	5.17
23.3210	593.11	0.0541	3.81439	100.00
25.4818	325.95	0.1948	3.49564	54.96
シンゲナイト 26.3384	453.30	0.1515	3.38386	76.43
26.7634	121.85	0.1299	3.33109	20.54
27.5127	464.84	0.0866	3.24204	78.37
28.4297	569.90	0.1948	3.13953	96.09
29.6910	393.27	0.1515	3.00896	66.31
シンゲナイト 30.6219	98.75	0.2598	2.91958	16.65
31.5012	126.68	0.1299	2.84006	21.36
31.8374	218.30	0.1948	2.81084	36.81
32.7922	180.11	0.1732	2.73115	30.37
33.6933	46.12	0.1515	2.66014	7.78
34.9230	58.91	0.1299	2.56924	9.93
35.8691	45.63	0.1299	2.50361	7.69
36.4744	33.67	0.1732	2.46344	5.68
36.8389	48.58	0.1732	2.43990	8.19
37.3834	75.15	0.1948	2.40560	12.67
38.0312	189.76	0.1082	2.36610	31.99
38.6991	85.51	0.1515	2.32679	14.42
39.8702	103.10	0.2165	2.26111	17.38
41.9603	48.09	0.1299	2.15319	8.11
42.8908	55.71	0.1299	2.10861	9.39
45.0074	102.01	0.2598	2.01424	17.20
47.2173	385.29	0.1948	1.92500	64.96
48.1065	74.23	0.2165	1.89147	12.52
49.2473	55.11	0.1732	1.85030	9.29
51.7741	33.44	0.2598	1.76578	5.64
52.9853	18.43	0.4330	1.72824	3.11
55.5297	67.74	0.3464	1.65493	11.42
56.0099	72.11	0.3464	1.64187	12.16
59.4932	19.67	0.2598	1.55379	3.32
61.0679	11.65	0.3464	1.51745	1.96
62.0966	12.94	0.2598	1.49476	2.18
64.3255	26.65	0.2598	1.44824	4.49
66.4721	11.96	0.6061	1.40659	2.02
67.5187	17.00	0.2598	1.38731	2.87
68.5917	21.96	0.7392	1.36707	3.70

【０３７９】

図４２に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーと$K_2S_2O_7$のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表６．３．５に、図４２に示すフルオロスパーと$K_2S_2O_7$のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図４２の標識は、$K_2S_2O_7$およびCaF_2の結晶相を示す。

【０３８０】

【表４９】

表 6.3.5.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
18.6759	158.99	0.1515	4.75132	19.51
24.5269	213.14	0.1515	3.62953	26.15
24.9651	223.94	0.2598	3.56681	27.48
25.8936	81.49	0.4330	3.44098	10.00
27.6051	292.05	0.2598	3.23141	35.83
28.1502	512.13	0.1299	3.17005	62.83
28.4887	815.05	0.1082	3.13315	100.00
29.6651	116.36	0.2165	3.01153	14.28
30.8497	134.66	0.2165	2.89854	16.52
34.5076	53.64	0.2165	2.59921	6.58
36.1930	16.57	0.5196	2.48194	2.03
37.8307	47.81	0.8659	2.37818	5.87
39.8507	39.48	0.6927	2.26217	4.84
41.3817	17.93	0.5196	2.18195	2.20
43.2539	26.00	0.5196	2.09174	3.19
44.9790	24.93	0.6927	2.01545	3.06
47.1481	476.17	0.1948	1.92766	58.42
55.9592	126.70	0.4330	1.64324	15.54
58.2197	8.73	0.6927	1.58471	1.07
68.7851	52.76	0.4224	1.36370	6.47

【０３８１】

図４３に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーとNa_2SO_3のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表６．３．６に、図４３に示すフルオロスパーとNa_2SO_3のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図４３の標識は、Na_2SO_3、CaF_2の結晶相、および特定されていない非晶質相を示す。

【０３８２】

【表５０】

表 6.3.6.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
23.8355	155.83	0.1732	3.73321	21.77
28.1608	715.75	0.0433	3.16889	100.00
28.4753	622.31	0.1948	3.13460	86.95
32.9735	156.27	0.2165	2.71654	21.83
34.8502	131.51	0.2598	2.57444	18.37
41.0281	13.76	0.8659	2.19993	1.92
47.1164	387.85	0.1082	1.92888	54.19
48.6067	69.26	0.3464	1.87317	9.68
55.9232	109.79	0.3031	1.64421	15.34
59.8245	19.50	0.6927	1.54598	2.72
68.8731	43.89	0.4224	1.36217	6.13

【０３８３】

図４４に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーとKNO_3のミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表６．３．７に、図４４に示すフルオロスパーとKNO_3のミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図４４の標識は、KNO_3およびCaF_2の結晶相を示す。

【０３８４】

【表５１】

表 6.3.7.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
19.0933	166.39	0.1515	4.64838	22.78
23.6201	730.32	0.0758	3.76677	100.00
23.8949	426.50	0.1515	3.72408	58.40
28.3673	462.76	0.1732	3.14629	63.36
29.5161	370.32	0.1948	3.02640	50.71
32.4746	143.69	0.1948	2.75712	19.68
33.1816	102.66	0.1299	2.69998	14.06
33.9155	403.95	0.0866	2.64321	55.31
37.4570	21.26	0.2598	2.40105	2.91
38.6730	61.71	0.1732	2.32830	8.45
41.2213	299.90	0.1082	2.19006	41.07
41.8893	124.68	0.2165	2.15667	17.07
44.1951	129.97	0.1082	2.04936	17.80
46.7107	259.71	0.2598	1.94468	35.56
47.0655	348.31	0.3897	1.93085	47.69
51.8589	16.72	0.3464	1.76309	2.29
55.8970	78.75	0.6061	1.64492	10.78
58.3619	15.97	0.2598	1.58118	2.19
61.0249	22.10	0.5196	1.51841	3.03
66.9806	17.43	0.2598	1.39714	2.39
68.9193	53.99	0.3696	1.36137	7.39

【０３８５】

図４５に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーとＫＯＨのミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表６．３．８に、図４５に示すフルオロスパーとＫＯＨのミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図４５の標識は、Ｃａ（ＯＨ）$_2$、ＫＣａＦ$_2$、およびＣａＦ$_2$の結晶相を示す。

【０３８６】

【表５２】

表 6.3.8.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
$Ca(OH)_2$ 18.3059	55.74	0.3031	4.84651	11.78
$KCaF_3$ 20.4243	53.12	0.2165	4.34838	11.22
26.8143	11.39	0.2598	3.32487	2.41
CaF_2 28.3800	144.77	0.1732	3.14491	30.58
$KCaF_3$ 28.9043	473.34	0.2165	3.08905	100.00
$KCaF_3$ 32.4309	19.70	0.3464	2.76074	4.16
$Ca(OH)_2$ 34.1756	142.38	0.3897	2.62369	30.08
$KCaF_3$ 35.6082	66.30	0.3464	2.52135	14.01
$KCaF_3$ 38.5478	17.24	0.2598	2.33558	3.64
$KCaF_3$ 41.3008	308.88	0.1299	2.18604	65.26
$Ca(OH)_2$ 47.2316	123.86	0.4330	1.92445	26.17
$KCaF_3$ 51.1272	175.11	0.3897	1.78659	36.99
$Ca(OH)_2$ 54.5376	32.39	0.4330	1.68266	6.84
CaF_2 55.7686	27.72	0.3031	1.64840	5.86
$KCaF_3$ 59.7330	68.83	0.4330	1.54813	14.54
$Ca(OH)_2$ 62.8171	18.65	0.3464	1.47934	3.94
CaF_2 67.6726	26.77	0.6336	1.38338	5.65

【０３８７】

図４６に、３５Ｈｚで３時間のフルオロスパーとＮａＯＨのミル粉砕から得られたＰＸＲＤパターンを示す。表６．３．９に、図４６に示すフルオロスパーとＮａＯＨのミル粉砕からのＰＸＲＤデータを示す。図４６の標識は、Ｃａ（ＯＨ）$_2$、ＮａＦ、CaF_2の結晶相、および特定されていない非晶質材料を示す。

【０３８８】

【表５３】

表 6.3.9.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔[Å]	相対強度 [%]
$Ca(OH)_2$ 18.0813	122.86	0.6061	4.90620	13.13
$Ca(OH)_2$ 28.0362	493.55	0.0325	3.18268	52.73
CaF_2 28.2772	936.03	0.2165	3.15610	100.00
$Ca(OH)_2$ 34.2959	199.53	0.3464	2.61477	21.32
NaF 38.4222	319.14	0.4763	2.34292	34.09
CaF_2 47.0805	700.67	0.1732	1.93027	74.86
$Ca(OH)_2$ 50.9401	63.28	0.3464	1.79271	6.76
NaF 55.8343	213.37	0.3031	1.64662	22.80
CaF_2 68.7807	53.36	0.5280	1.36378	5.70

【０３８９】

［７．フッ素燐灰石を使用したフッ素化］

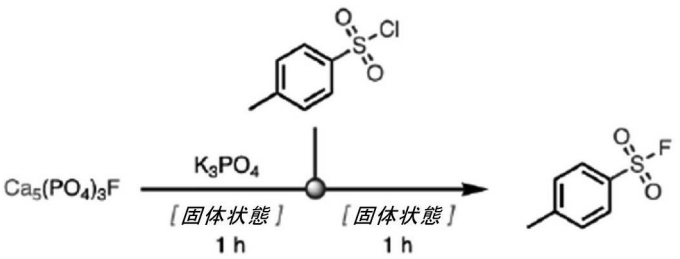
（７．１．固体状態でのフッ素燐灰石を使用したＳ－Ｆ結合形成）

場合によっては、スキーム７．１．１に示すようにボールミル粉砕を介して固体状態でフッ素燐灰石をK_3PO_4と組み合わせて使用し、ＴｓＣｌをフッ素化し、その結果は表７．１に見出すことができる。概説すると、様々な比のフッ素燐灰石（$Ca_5(PO_4)_3F$、５当量）およびK_3PO_4を、７ｇボールを使用して１５ｍＬステンレス鋼ジャーにおいて３０Ｈｚで１時間ミル粉砕した。ＴｓＣｌを添加し、３０Ｈｚでさらに１時間ミル粉砕してフッ素化生成物を得た（収率については表７．１参照）。使用したフッ素燐灰石の粒はおよそ０．０６～０．１９インチであった。固体状態反応は、５％以下の有機フッ素生成物（ＴｓＦ）の収率をもたらした。

【０３９０】

【化４９】

スキーム 7.1.1.



【０３９１】

【表５４】

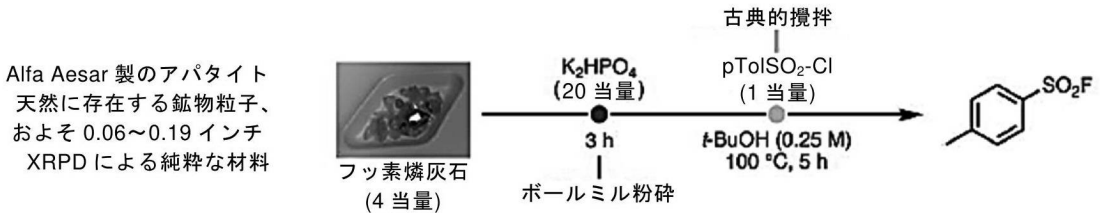
表 7.1.

項目	$Ca_5(PO_4)_3F/K_3PO_4$ 比	$Ca_5(PO_4)_3F$ (当量)	TsF	TsCl	物質収支
1	2.5:1	5	5%	微量	5%
2	10:1	5	<1%	35%	<36%

0.25 mmol スケール; $CDCl_3$ 中の ^{19}F NMR 収率(4-フルオロアニソール)

【０３９２】
（７．２．固体状態および溶液状態でのフッ素燐灰石を使用したＳ－Ｆ結合形成）
表７．２に示すように、様々な条件下でのボールミル粉砕を介して、スキーム７．２．１に示すように、フッ素燐灰石（$Ca_5(PO_4)_3F$）（およそ０．０６～０．１９インチ）をK_2HPO_4と組み合わせて使用して、フッ素化試薬を作製した。具体的には、フッ素燐灰石（４当量）をK_2HPO_4（２０当量）と様々な周波数、ジャー充填（ｍｇ／ｍＬ）、およびジャーサイズ（ｍＬ）で３時間ミル粉砕した。得られた粉末試薬をｔＢｕＯＨ（０．２５Ｍ）溶液中ｐ－ＴｏｌＳＯ$_2$－Ｃｌ（ＴｓＣｌ）（１当量）と１００℃で５時間反応させて、フッ素化生成物、ＴｓＦを得た。フッ素化生成物および出発物質、ＴｓＣｌの収率は表７．２に見出すことができる。結果は、ジャー充填がボールミル粉砕／フッ素化収率に影響を及ぼし得、より高い周波数が収率に有益となり得ることを示す。結果はまた、フッ素燐灰石－K_2HPO_4フッ素化試薬とＴｓＣｌの溶液反応が、実施例７．１の固体状態反応に見られるよりも高いフッ素化生成物（ＴｓＦ）収率をもたらすことができることを強調する。
【０３９３】
【化５０】

スキーム 7.2.1.



【０３９４】
【表５５】

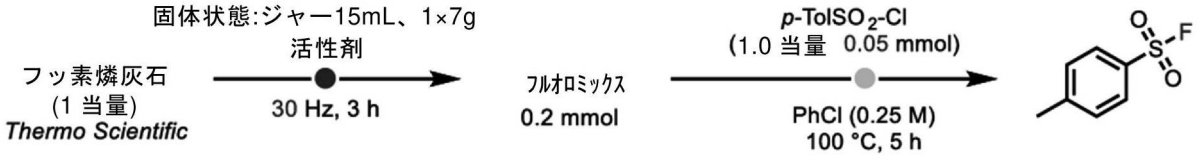
表 7.2.

項目	周波数 (Hz)	ジャー充填 (mg/mL)	ジャーサイズ (mL)	粉末充填 (g)	TsF	TsCl
1	30	17	30	0.5	15%	0%
2	30	33	30	1	21%	0%
3	30	33	15	0.5	28%	0%
4	30	67	15	1	23%	0%
5	30	133	15	2	15%	0%
6	35	33	15	0.5	36%	0%

【０３９５】
（７．３．フッ素燐灰石を使用した活性剤スクリーニング）
様々な活性剤をフッ素燐灰石と組み合わせて使用して、フッ素化試薬の形成におけるそれらの有効性を試験した。得られたフッ素化試薬、「フルオロミックス」を、ｐ－ＴｏｌＳＯ$_2$－Ｃｌ（ＴｓＣｌ）との反応を介してフッ素化試薬として調べて、内部標準として４－フルオロアニソールを使用した^{19}Ｆ　ＮＭＲを介してＴｓＦの収率を決定した。反応をスキーム７．３．１に示すように行った。
【０３９６】

【化５１】

スキーム 7.3.1.



【０３９７】

概説すると、フッ素燐灰石（１当量）を、７ｇボールを使用した１５ｍＬステンレス鋼ジャー中で、活性剤（表７．３参照）と３０Ｈｚで３時間ミル粉砕してフルオロミックスを作製した。フルオロミックス（０．２ｍｍｏｌ）をｐ－ＴｏｌＳＯ$_2$－Ｃｌ（１．０当量、０．０５ｍｍｏｌ）とＰｈＣｌ溶液（０．２５Ｍ）に添加し、１００℃で５時間反応させて、フッ素化生成物、ＴｓＦを形成した。ＴｓＦ収率および副産物収率は表７．３に見出すことができる。例示的な活性剤ＫＣｌ＋Ｋ$_2$ＨＰＯ$_4$またはピロリン酸カリウムにより成功したフッ素化が可能となり得るが、ＴｓＣｌ出発物質のフッ素化の成功は使用する活性剤に依存し得る。

【０３９８】

【表５６】

表 7.3.

項目	活性剤	総質量	PO_3F^{2-}	F^-	TsF	TsCl
1	KCl (9 当量)	1000 mg	0%	0%	0%	87%
2	K_2CO_3 (4.5 当量)	1000 mg	0%	0%	0%	0%
3	KCl (9 当量) + K_2HPO_4 (1 当量)	600 mg	0%	2%	9%	0%
4	K_2CO_3 (4.5 当量) + K_2HPO_4 (1 当量)	600 mg	0%	15%	0%	0%
5	K_2CO_3 (4.5 当量) + K_2HPO_4 (2 当量)	600 mg	0%	17%	0%	0%
6	$KHCO_3$ (5 当量)	600 mg	0%	5%	0%	0%
7	$KHCO_3$ (5 当量) + K_2HPO_4 (2 当量)	600 mg	0%	3%	微量	0%
8	KH_2PO_4 (5 当量)	500 mg	0%	1%	0%	85%
9	K_3PO_4 (5 当量)	500 mg	0%	14%		
10	ピロリン酸カリウム(2.5 当量)	500 mg	0%	25%	4%	26%
11	三リン酸カリウム(1.67 当量)	500 mg	6%	3%	微量	51%

【０３９９】

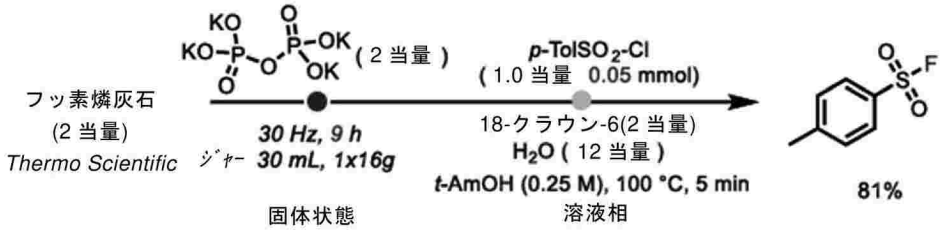
（７．４．フッ素燐灰石フッ素化の化学量論の変化）

フッ素燐灰石を使用したフッ素化収率の変化を調べるために、様々な条件を調べた。これには、スキーム７．４．１～７．４．３に示すように、フッ素燐灰石とリン酸塩活性剤とＴｓＣｌの間の化学量論の変化、および反応時間の変化が含まれた。

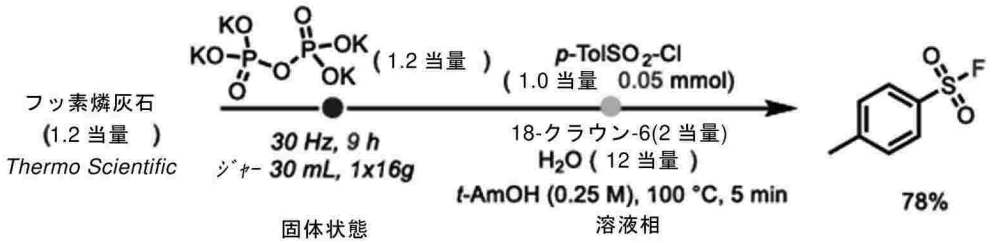
【０４００】

【化５２】

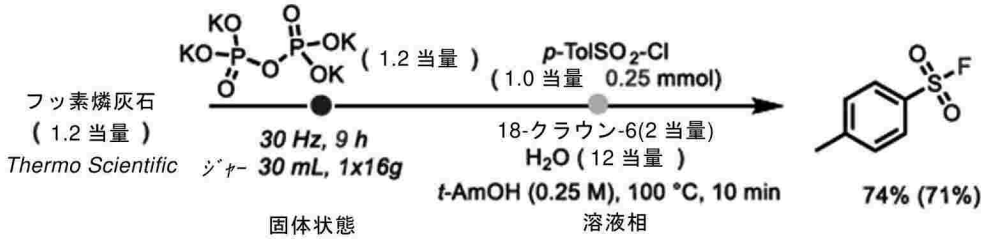
スキーム 7.4.1.



スキーム 7.4.2.



スキーム 7.4.3.



【０４０１】

全ての条件で、フッ素燐灰石を最初にリン酸塩活性剤とミル粉砕した後、ＴｓＣｌ（ｐ－ＴｏｌＳＯ$_2$－Ｃｌ）と溶液相で反応させた。スキーム７．４．１に示すように、フッ素燐灰石（２当量）を２当量のリン酸塩活性剤とミル粉砕し、引き続いて０．０５ｍｍｏｌのＴｓＣｌと溶液相反応させた場合、ＴｓＦ収率は８１％であった。１．２当量のフッ素燐灰石を１．２当量のリン酸塩活性剤とミル粉砕し、引き続いてＴｓＣｌ（０．０５ｍｍｏｌ）と溶液相反応させた場合、ＴｓＦ収率は７８％であった。最後に、フッ素燐灰石（１．２当量）を１．２当量のリン酸塩とミル粉砕し、引き続いて０．２５ｍｍｏｌのＴｓＣｌと１０分間溶液相反応させた場合、ＴｓＦの収率は７４％であった。有機フッ素生成物の収率は、１８－クラウン－６と合わせたピロリン酸塩活性剤が、高い有機フッ素化収率を達成する例示的な組合せとなり得ることを示している。

【０４０２】

（７．５．フッ素燐灰石フッ素化の反応範囲）

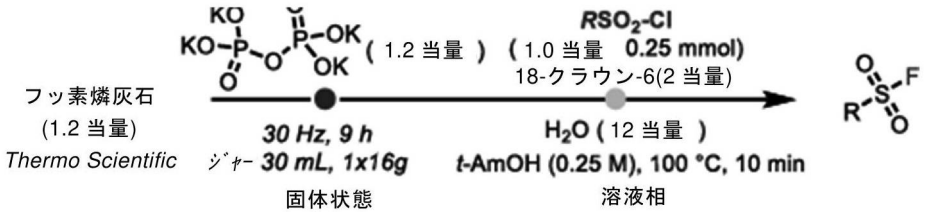
スキーム７．５．１に示すように、フッ素燐灰石をリン酸塩活性剤とミル粉砕してフッ素化剤を形成し、ある範囲のＲＳＯ$_2$－Ｃｌ基質と溶液相で反応させて、ＲＳＯ$_2$－Ｆを形成した（図４７参照）。図４７に、１２％～７９％の範囲の得られた反応物およびフッ素化生成物の収率を示す。反応を以下のように行った。フッ素燐灰石（１．２当量）をリン酸塩活性剤（１．２当量）と、１×１６ｇボールを使用する３０ｍＬステンレス鋼ジャー中３０Ｈｚで９時間ミル粉砕した。得られた粉末試薬を、１８－クラウン－６および１２当量のＨ$_2$Ｏと共にｔ－ＡｍＯＨ（０．２５Ｍ）中溶液相でＲＳＯ$_2$－Ｃｌ基質（１．０当量、０．２５ｍｍｏｌ）と１００℃で１０分間反応させて、フッ素化生成物を得た。結果は、１８－クラウン－６に加えたピロリン酸塩活性剤をフッ素化試薬としてのフッ素

燐灰石と共に使用して、脂肪族基質および芳香族基質を含む多種多様な基質をフッ素化できることを示す。

【０４０３】

【化５３】

スキーム 7.5.1.



【０４０４】

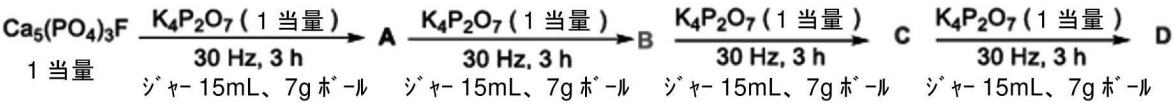
（７．６．ＰＸＲＤによるフッ素燐灰石メカノケミカル反応の機序的な洞察）

生成物Ａ～Ｄの形成および分析を介してスキーム７．６．１に示すようにその後の添加およびミル粉砕を介して、フッ素燐灰石（$Ca_5(PO_4)_3F$）と$K_4P_2O_7$との間のメカノケミカル反応の機序を調査した。

【０４０５】

【化５４】

スキーム 7.6.1.



【０４０６】

図４８に、生成物Ａ、Ｂ、Ｃ、およびＤの積み上げＰＸＲＤパターンを示し、丸はフッ素燐灰石出発物質を示し、×は新たな種を示す。このデータは、反応の過程にわたるピロリン酸カリウムとのメカノケミカル反応による結晶性フッ素燐灰石の消費および新たな結晶性種の形成を示す。生成物ＣおよびＤはフッ素燐灰石出発物質を示さないが、試料ＡおよびＢには$Ca_5(PO_4)_3F$出発物質が存在する。

【０４０７】

図４９に、$K_4P_2O_7$（４当量）と３５Ｈｚで合計１２時間ミル粉砕したフッ素燐灰石試料（１当量）を重ね合わせた１時間のミル粉砕後の純粋なフッ素燐灰石のＰＸＲＤパターンを示す。結果は、ピロリン酸カリウムとのメカノケミカル反応によるフッ素燐灰石の消費を示している。

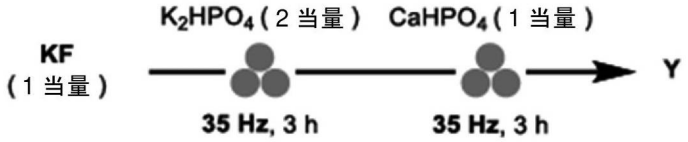
【０４０８】

図５０に、フッ素燐灰石（$Ca_5(PO_4)_3F$）と$K_4P_2O_7$との間の１：４当量ミル粉砕反応（Ｄ）と、スキーム７．６．２に示すようなフッ化カリウム（ＫＦ、１当量）とK_2HPO_4（２当量、３５Ｈｚ、３時間）、引き続いて$CaHPO_4$（１当量、３５Ｈｚ、３時間）との間のミル粉砕反応の反応のＰＸＲＤパターンの比較を示す。得られたパターンは、Ｙ（$Y = K_{2-x}Ca_y(PO_3F)_a(PO_4)_bF_c$）の成分のうちの１つと同様のＤの構造を示し得る。Ｙの結晶相のＰＸＲＤで観察される値よりも高い２シータ度値のピークは、異なる比のCa^{2+}、K^+、F^-、またはPO_4^{3-}を有するＹと密接に関連する構造と一致する。

【０４０９】

【化５５】

スキーム 7.6.2.



【０４１０】

スキーム７．６．１からの生成物Ｄを水で洗浄し、H_2O不溶性成分とH_2O可溶性成分に分離した。図５１に、水不溶性成分のＰＸＲＤデータを示して、結晶参照パターン、この場合は、純粋なミル粉砕$Ca_5(PO_4)_3F$（フッ素燐灰石）と比較した。水不溶性生成物のＰＸＲＤパターンは、$Ca_5(PO_4)_3F$または$Ca_5(PO_4)_3OH$と一致できる。

【０４１１】

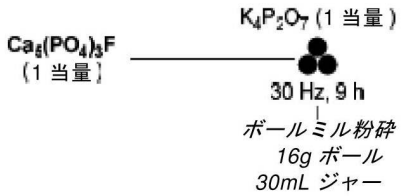
（７．７．ピロリン酸カリウムを使用したフッ素燐灰石活性化）

１当量のピロリン酸カリウム（$K_4P_2O_7$）を使用してフッ素燐灰石活性化を試験し、ＰＸＲＤを介してミル粉砕反応を監視した。ミル粉砕反応はスキーム７．７．１に示すように進行し、１当量のフッ素燐灰石（$Ca_5(PO_4)_3F$を１当量の$K_4P_2O_7$と３０ｍＬステンレス鋼ジャー中１６ｇボールを使用して３０Ｈｚで９時間ミル粉砕した。図５２および表７．７．１に、$Ca_5(PO_4)_3F$の結晶相および特定されていない非晶質相の存在を示すＰＸＲＤデータを示す。ＰＸＲＤによって結晶性ピロリンカリウムは観察されなかった。

【０４１２】

【化５６】

スキーム 7.7.1.



【０４１３】

【表５７】

表 7.7.1

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
25.9458	189.47	0.1732	3.43417	42.12
28.0927	147.16	0.1732	3.17642	32.71
29.0831	149.29	0.2598	3.07046	33.19
31.8944	449.86	0.1515	2.80595	100.00
33.0730	230.80	0.2165	2.70860	51.30
34.1646	94.18	0.2598	2.62451	20.94
39.9834	64.49	0.2598	2.25497	14.34
46.8705	71.79	0.2598	1.93843	15.96
48.2530	37.20	0.3464	1.88607	8.27
49.5507	96.86	0.3464	1.83967	21.53
50.7233	43.60	0.2598	1.79986	9.69
52.2369	41.11	0.2598	1.75122	9.14
53.1801	43.37	0.3464	1.72236	9.64
63.3126	19.73	0.6336	1.46773	4.39

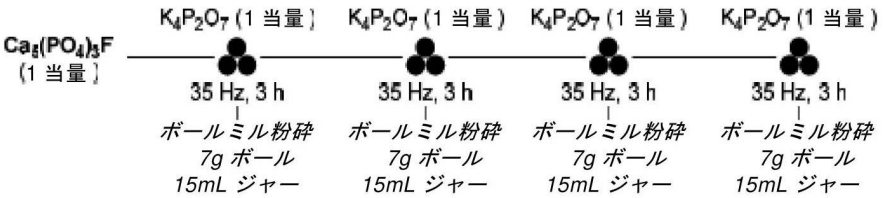
【０４１４】

別の例として、スキーム７．７．２に示すように、フッ素燐灰石（１当量）を４当量のピロリン酸カリウムとミル粉砕して結晶性フッ素燐灰石を消費した。概説すると、フッ素燐灰石を１当量のピロリン酸カリウムと３５Ｈｚで３時間ミル粉砕した後、第２の当量を添加し、その後、３５Ｈｚで３時間ミル粉砕し、合計４当量のピロリン酸カリウムを添加するまでこれを繰り返し、フッ素燐灰石とミル粉砕した。得られた生成物を図５３および表７．７．２に示すようにＰＸＲＤによって分析した。ＰＸＲＤは、$K_{2-x}Ca_y(PO_3F)_a(PO_4)_bF_c$と等構造である特定されていない結晶相と一致した。

【０４１５】

【化５７】

スキーム 7.7.2.



【０４１６】

【表５８】

表 7.7.2.

位置 [°2シータ]	高さ [cts]	FWHM [°2シータ]	d-間隔 [Å]	相対強度 [%]
21.5831	92.10	0.3464	4.11746	13.29
24.1496	48.92	0.6061	3.68537	7.06
26.0036	45.04	0.2598	3.42666	6.50
28.0998	238.05	0.0433	3.17562	34.35
30.0617	479.63	0.3897	2.97270	69.20
31.2880	693.08	0.2381	2.85893	100.00
33.1727	63.32	0.3464	2.70068	9.14
36.4610	31.20	0.6061	2.46431	4.50
38.3505	58.81	0.6061	2.34714	8.48
43.7833	141.57	0.5196	2.06767	20.43
46.9843	14.31	0.6927	1.93400	2.06
59.1913	20.45	0.6927	1.56099	2.95
65.1133	39.12	0.8448	1.43143	5.64

【０４１７】

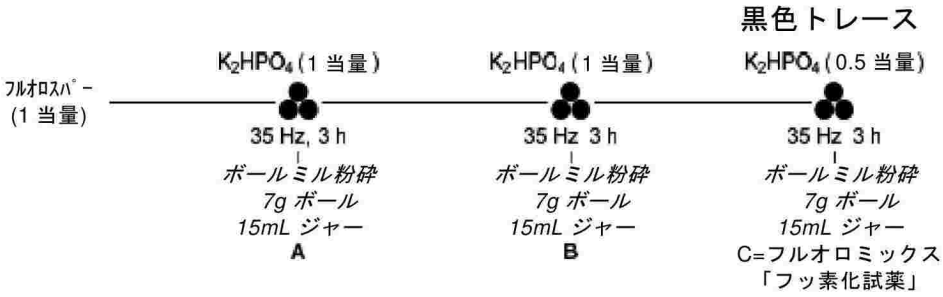
（７．８．フッ素燐灰石およびフルオロスパー活性化）

それぞれ$K_4P_2O_7$（４当量）およびK_2HPO_4（２．５当量）によるフッ素燐灰石およびフルオロスパーの活性化を図Ｘに示すようにＰＸＲＤを介して比較した。スキーム７．８．１および７．８．２に示すように、活性化反応を完了した。

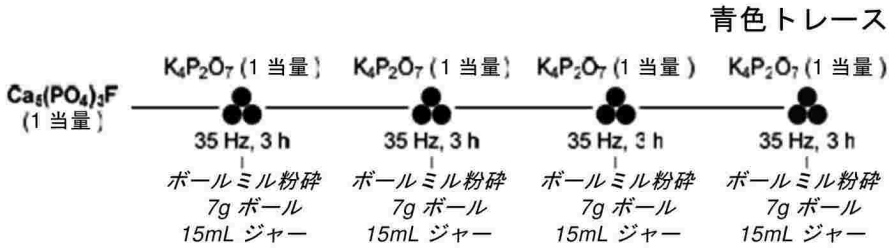
【０４１８】

【化５８】

スキーム 7.8.1.



スキーム 7.8.2.



【０４１９】

［８．代替メカノケミカル手順：二軸押出機＆遊星ボールミル］

（８．１．材料および略語）

Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ Ｐｒｏｃｅｓｓ １１二軸押出機に、プログラムされた固体添加のために重量式単軸フィーダー（ホッパー）を取り付けた。これらの実験のために加圧ダイを二軸押出機に取り付けなかった。押出物（ｅｘｔｒｕｄｉｔｅ）は押出機の端から出る加工材料を指す。CaF_2（９７％試薬グレード）はＡｌｆａ Ａｅｓａｒから購入し、受け取ったまま使用した。K_2HPO_4（無水、９８％）はＡｃｒｏｓ Ｏｒｇａｎｉｃｓから購入し、受け取ったまま使用した。スクリュー構成は各グラフに示され、搬送「Ｃ」エレメント、混練「Ｋ」エレメント、およびリバース「Ｒ」エレメントから構成される。複数の個々のエレメントが「セクション」を構成する。さらに、混錬セクションは前のエレメントから回転によってさらに分割され、これらは３０°、６０°または９０°であり得る。F_R＝押出機への固体の供給速度。S_S＝ステンレス鋼スクリューが共回転するスクリュー速度。S_T＝スクリュー温度、６つのセグメントの各々を個々の温度に加熱することができ、これらは使用される場合指定される。T_R＝最初に固体が二軸押出機に落ちる時から最初に固体が出口で観察される時までによって測定される滞留時間。

【０４２０】

（８．２．二軸押出の一般的手順）

１００ｍＬコニカルフラスコに、CaF_2（３．１２ｇ、４０ｍｍｏｌ）およびK_2HPO_4（６．９７ｇ、４０ｍｍｏｌ）を装入した。固体をヘラでゆるく混合し、次いで、単軸フィーダーに装入した。この時点で、関連する供給速度（F_R）、スクリュー速度（S_S）、およびスクリュー温度（S_T）を二軸押出機にプログラムした。押出機をオンにし、素早くホッパーが続いた。５０ｍＬの回収ビーカーをスクリューの出口に配置した。出口から出てくる固体の最初の出現を観察した後、ビーカーを使用して最初の約２００ｍｇを回収した。これに続いて、回収ビーカーを交換し、「フルオロミックス」押出物を回収した。回収量が有意に減速するまでこれを継続した。この時点で、ビーカーを再び交換して最初のビーカーに残りの押出物を回収させる。次いで、「フルオロミックス」を計量する（通常約７グラム）。材料をバイアルにデカントし、一晩真空下で保管する。

【０４２１】

（８．３．活性フッ素化材料の生成に対するスクリュー温度の変化）

上記概説した一般的手順（実施例８．２）に従って、スクリュー温度（S_T）の効果を調査した。図５４に、CaF_2（４０ｍｍｏｌ）とK_2HPO_4（４０ｍｍｏｌ）を反応させて活性フッ素化材料を形成する一般的スキームを示す。温度、S_Tを２５℃～２００℃の間で変化させ、スクリュー速度を５０ｒｐｍとした。滞留時間は１００秒とした。得られた「フルオロミックス」をｔＢｕＯＨ（０．２５Ｍ）中溶液状態でＴｓＣｌと１００℃で５時間反応させて、フッ素化生成物、ＴｓＦを形成した。スクリュー温度、得られたフッ素化生成物、ＴｓＦ収率、および出発物質収率、ＴｓＣｌは表８．３に見ることができる。結果は、より低いスクリュー温度が、有機フッ素生成物（例えば、ＴｓＦ）のより高い収率および出発物質（例えば、ＴｓＣｌ）のより低い収率を達成するのに役立ち得ることを示し得る。

【０４２２】

【表５９】

表 8.3.

S_T (°C)	TsF (%)	TsCl (%)
25	7	68
50	6	77
100	6	79
150	5	78
200	3	85

【０４２３】

（８．４．活性フッ素化材料の生成に対するスクリュー速度の変化）

上記概説した一般的手順（実施例８．２）に従って、活性フッ素化材料の生成に対するスクリュー速度（S_S）の効果を調査した。図５５は、CaF_2（４０ｍｍｏｌ）とK_2HPO_4（４０ｍｍｏｌ）を反応させて活性フッ素化材料を形成する一般的スキームを示す。回転速度を１０ｒｐｍ～７５ｒｐｍの間で変化させ、滞留時間（T_R）を表８．４に示すように変化させた。スクリュー温度を２５℃とし、供給速度を１０ｇ／分とした。得られた活性フッ素化材料、「フルオロミックス」をｔＢｕＯＨ溶液（０．２５Ｍ）中ＴｓＣｌと１００℃で５時間反応させて、フッ素化生成物を形成した。回転速度（S_S）、滞留時間（T_R）、生成物収率（ＴｓＦ）、および出発物質収率（ＴｓＣｌ）は表８．４に見ることができる。結果は、スクリュー速度および滞留時間が得られる有機フッ素生成物（例えば、ＴｓＦ）の収率に有意には影響を及ぼし得ないことを示し得る。

【０４２４】

【表６０】

表 8.4.

S_S (rpm)	T_R (秒)	TsF (%)	TsCl (%)
10	トルク付与	-	-
10*	420	6	68
25	165	6	77
75	80	6	67

*F_R = 5 g 分$^{-1}$

【０４２５】

（８．５．活性フッ素化種の生成に対する押出機を通して再利用される回数の変化）

上記概説した一般的手順（実施例８．２）に従って、この例では、固体をヘラによって二軸押出機に（ホッパーを使用せずに）供給し、ねじ込みプロセスの最後に、押出物を押

出機にさらに数回添加した（例えば、再利用した）。これは、同じ量の機械力を付与するが、滞留時間を増加させるのに役立つ。押出物再利用の効果を、図５６に見られるスキームを介して調査した。図５６は、CaF_2（４０ｍｍｏｌ）とK_2HPO_4（４０ｍｍｏｌ）を反応させて活性フッ素化種を形成できる一般的スキームを示す。この例では、供給速度は可変であり、スクリュー速度は５０ｒｐｍであり、スクリュー温度は２５℃であり、滞留時間は１００秒であるが、得られる材料を１回、２回、または３回押出機に再利用し、その結果は表８．５に見ることができる。得られた「フルオロミックス」を溶液状態（０．２５Ｍ　ｔＢｕＯＨ）で１当量のＴｓＣｌと１００℃で５時間反応させて、フッ素化生成物を形成した。得られたフッ素化生成物収率、ＴｓＦ、および出発物質収率、ＴｓＣｌも表８．５に見ることができる。これらの結果は、再利用回数の増加が、有機フッ素生成物（例えば、ＴｓＦ）のより高い収率および出発物質（例えば、ＴｓＣｌ）のより低い収率をもたらし得ることを示す。

【０４２６】

【表６１】

表 8.5.

再利用	TsF (%)	TsCl (%)
1	7	67
2	9	58
3	9	54

【０４２７】

（８．６．K_2HPO_4の非存在下でのCaF_2の押出）

上記概説した一般的手順（実施例８．２）に従って、この例では、CaF_2をK_2HPO_4の非存在下で二軸押出機に供給した。図５７は、可変供給速度、５０ｒｐｍのスクリュー速度、２５℃のスクリュー温度、および１００秒の滞留時間で、CaF_2（４０ｍｍｏｌ）を二軸押出機に添加する一般的スキームを示す。押し出された、得られた「CaF_2」を、K_2HPO_4（４当量）を添加した０．２５Ｍ　ｔＢｕＯＨ溶液中ＴｓＣｌ（１当量）と反応させ、１００℃で５時間反応させて、フッ素化生成物、ＴｓＦを形成した。その結果、CaF_2をK_2HPO_4の存在下で押し出さなかった場合、ＴｓＦ収率は６％であり、ＴｓＣｌ収率は５８％であった。機械力下およびメカノケミカルプロセスにおけるイオン性塩の非存在下で、CaF_2を活性化して、ｐ－トルエンスルホニルクロリドからｐ－トルエンスルホニルフルオリドへの変換でフッ化物を提供できる。

【０４２８】

（８．７．スクリュー構成の変更に関する調査）

上記概説した一般的手順（実施例８．２）に従って、この例では、スクリュー構成（構成１）を図５８に示すように概説する。スクリュー構成１の効果を分析した。図５８は、２ｇ　分$^{-1}$の供給速度、５０ｒｐｍのスクリュー速度、２５℃のスクリュー温度、および４０秒の滞留時間で、CaF_2（４０ｍｍｏｌ）およびK_2HPO_4（４０ｍｍｏｌ）を二軸押出機に添加する一般的スキームを示す。代替構成も調べた（スクリュー構成２）。スクリュー構成２は「Ｃ－（３０－６０－９０）－Ｃ－（６０）－Ｃ－（６０－９０）－Ｃ」であり、スクリュー構成１は「Ｃ－９０－Ｃ－６０－Ｃ－９０－Ｃ」であった。得られた「フルオロミックス」をｔＢｕＯＨ溶液（０．２５Ｍ）中ＴｓＣｌ（１当量）と１００℃で５時間反応させて、得られるフッ素化生成物、ＴｓＦを形成した。スクリュー構成１を利用すると、フッ素化生成物の収率、ＴｓＦは２０％であり、出発物質の収率、ＴｓＣｌは４０％であった。追加の代替スクリュー構成の利用は、有機フッ素生成物（例えば、ＴｓＦ）の収率を増加および／または調整するのに有用となり得る。

【０４２９】

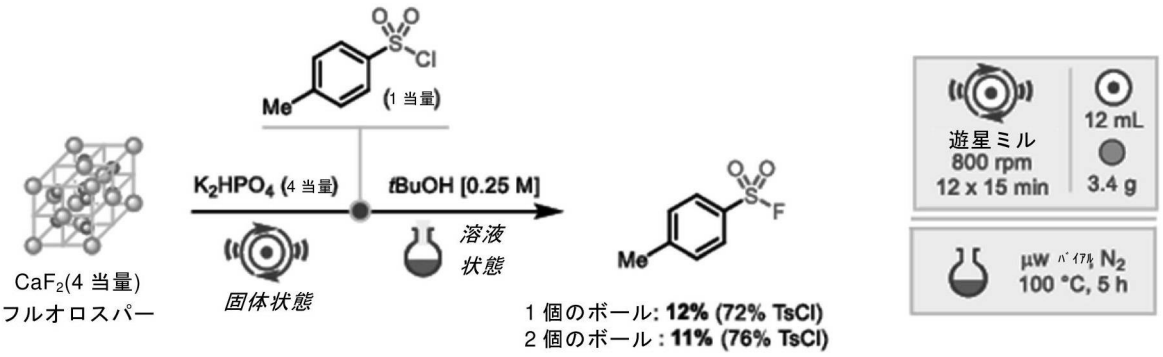
（８．８．遊星ミル）

Ｆｒｉｔｓｃｈ Ｐｕｌｖｅｒｉｓｅｔｔｅ遊星ミルを使用した。ジルコニアジャー（１２ｍＬ）およびジルコニアボール（３．４ｇ）をミル粉砕実験に使用した。ジルコニアジャーに、装入されるフルオロスパー（３１２ｍｇ、４ｍｍｏｌ）およびK_2HPO_4（６９７ｍｇ、４ｍｍｏｌ）および１個または２個の３．４ｇジルコニアボールを添加した。ジャーを密封し、遊星ミルに取り付けた。ミルを８００ｒｐｍ、１５分間のミル粉砕セッション、１１回の繰り返し（合計１２回）に設定し、各セッション間に２分間のギャップを設け、各セッション後にミル粉砕方向を逆にした。この後、材料をバイアルから掻き出し、使用前に真空下で一晩保管したバイアルに添加した。スキーム８．８．１は、CaF_2（４当量）を４当量のK_2HPO_4と遊星ミルを介してミル粉砕する一般的スキームを示す。得られた粉末をｔＢｕＯＨ溶液（０．２５Ｍ）中ＴｓＣｌ（１当量）と１００℃で５時間反応させた。１個のボールをミル粉砕に使用した場合に得られた収率はＴｓＦ１２％（ＴｓＣｌ出発物質７２％）であった。２個のボールをミル粉砕に使用した場合に得られた収率はＴｓＦ１１％（ＴｓＣｌ出発物質７６％）であった。よって、遊星ミルは、CaF_2および活性剤（例えば、K_2HPO_4）を含むフッ素化試薬の作製に有用となり得る。

【０４３０】

【化５９】

スキーム 8.8.1.



【０４３１】

本発明の具体的な実施形態は、参照および例示の目的で本明細書に記載されているが、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲から逸脱することなく、様々な修正が当業者には明らかであろう。

【０４３２】

なお、本出願につながるプロジェクトは、欧州連合のホライズン２０２０研究・イノベーションプログラムの下、欧州研究会議（ＥＲＣ）から資金提供を受けている（助成合意書番号８３２９９４）。

【図面】

【図１】

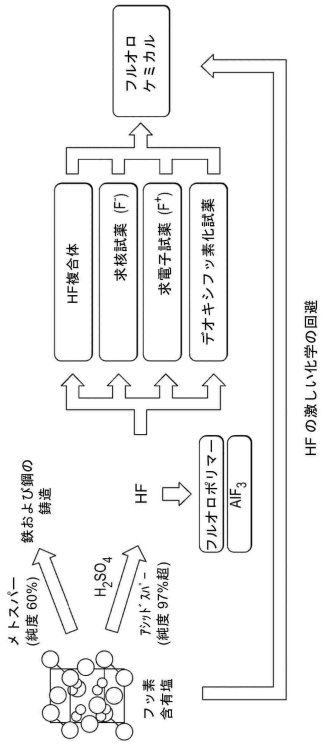


FIG. 1

【図２】

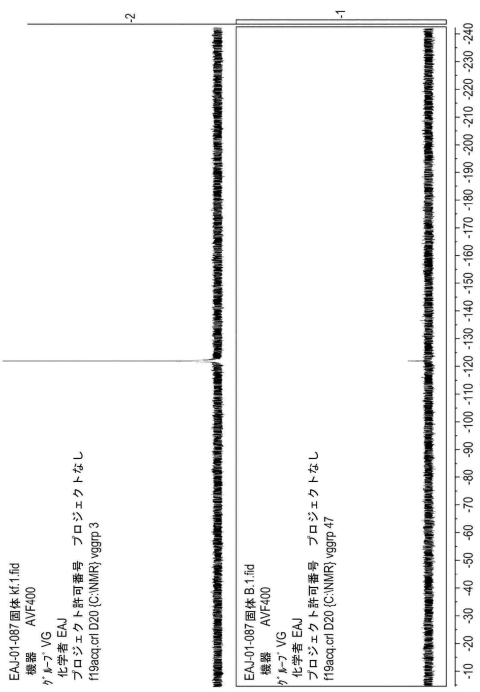


FIG. 2

【図３】

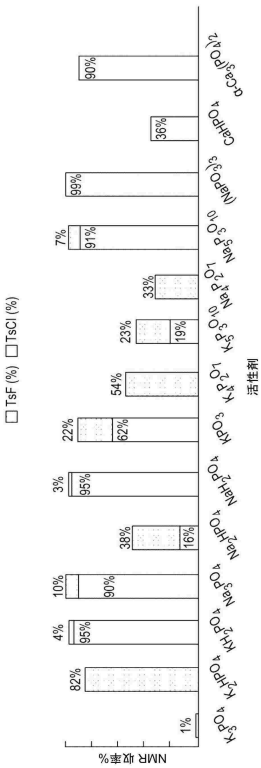


FIG. 3

【図４】

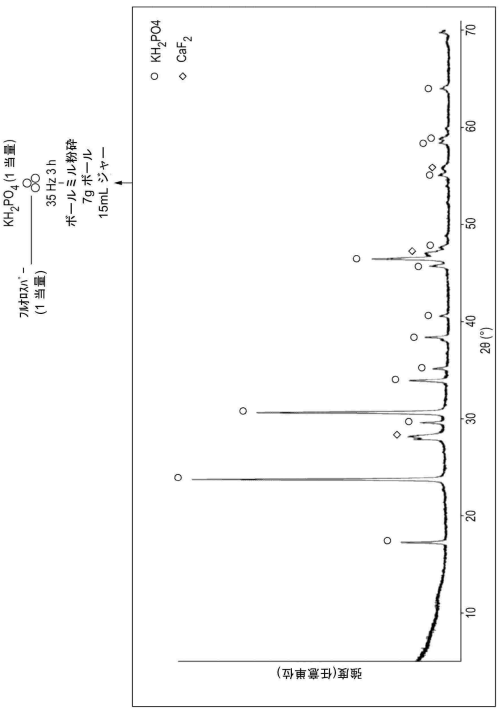


FIG. 4

【図５】

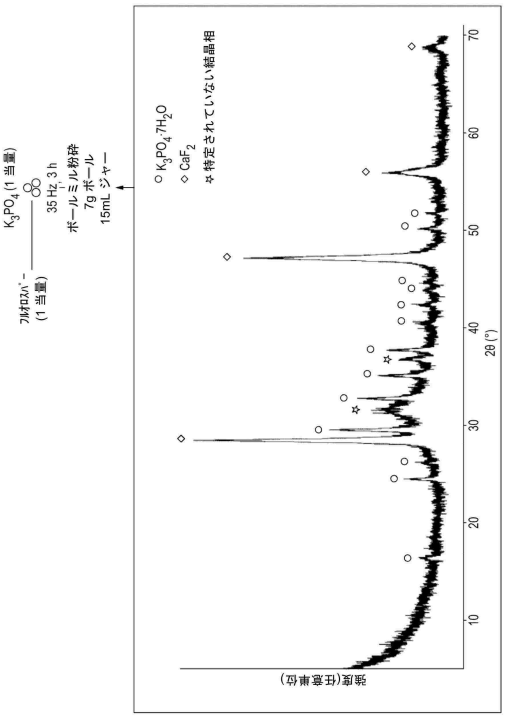


FIG. 5

【図６】

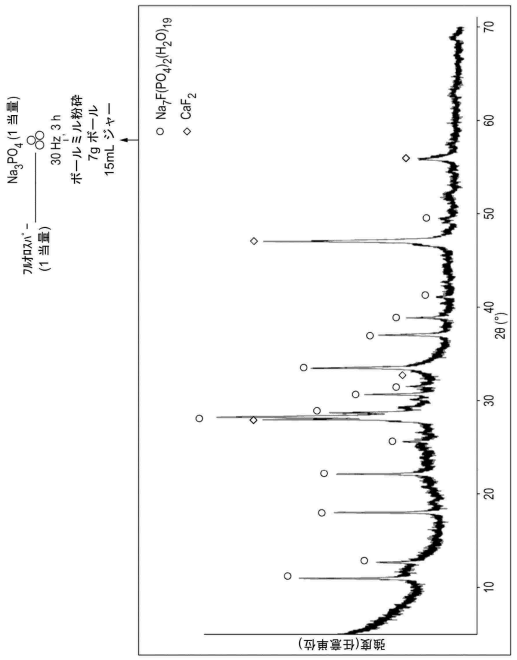


FIG. 6

【図７】

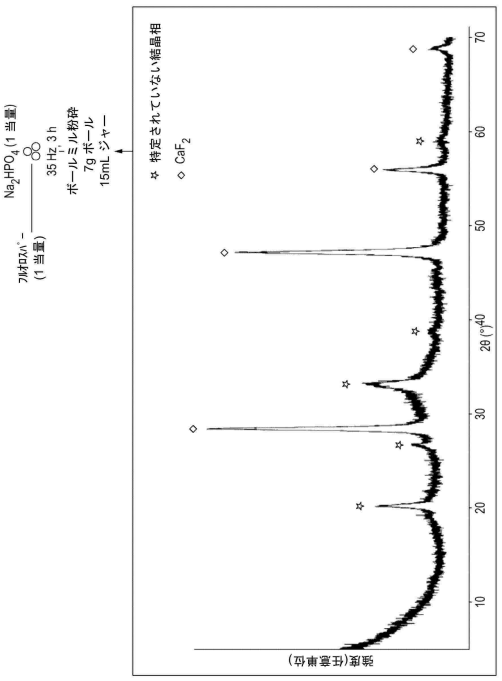


FIG. 7

【図８】

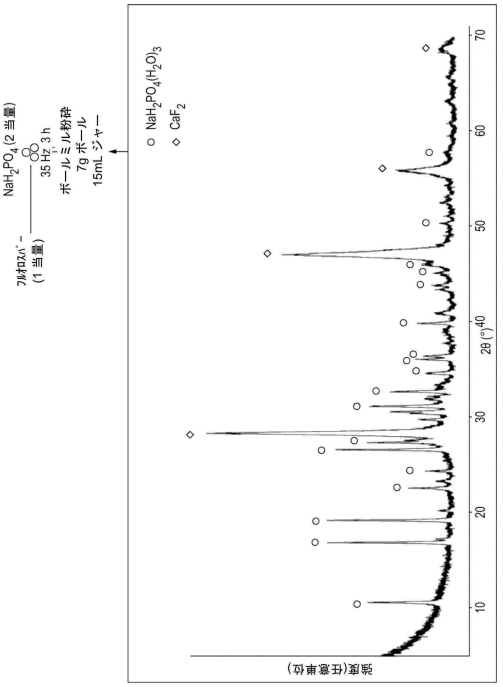


FIG. 8

【図９】

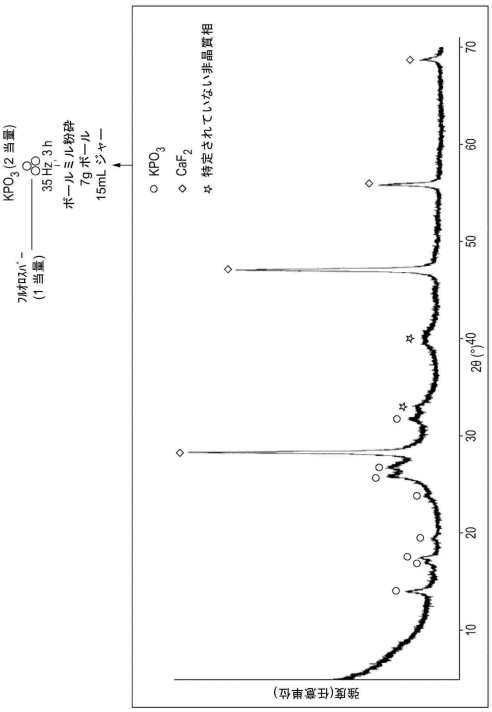


FIG. 9

【図１０】

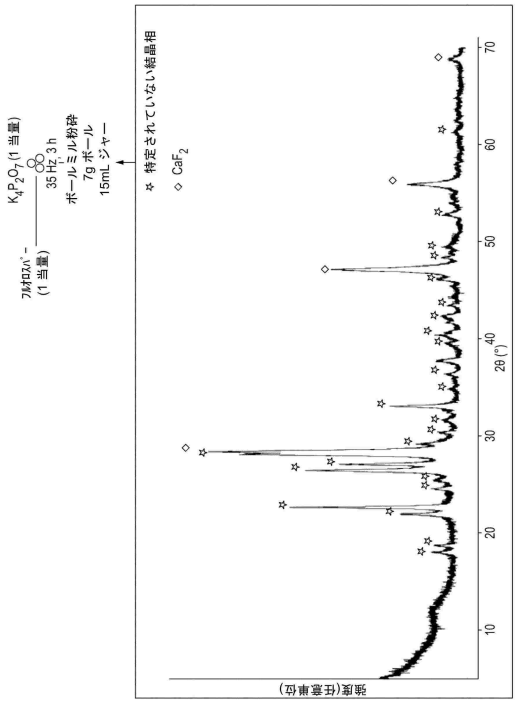


FIG. 10

【図１１】

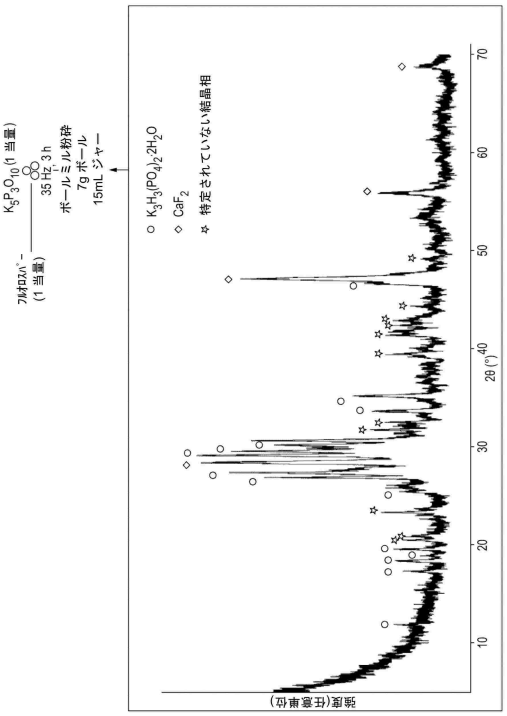


FIG. 11

【図１２】

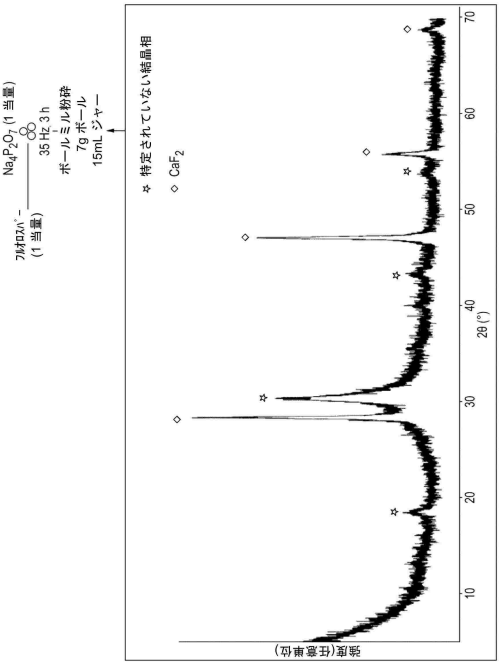


FIG. 12

【図１３】

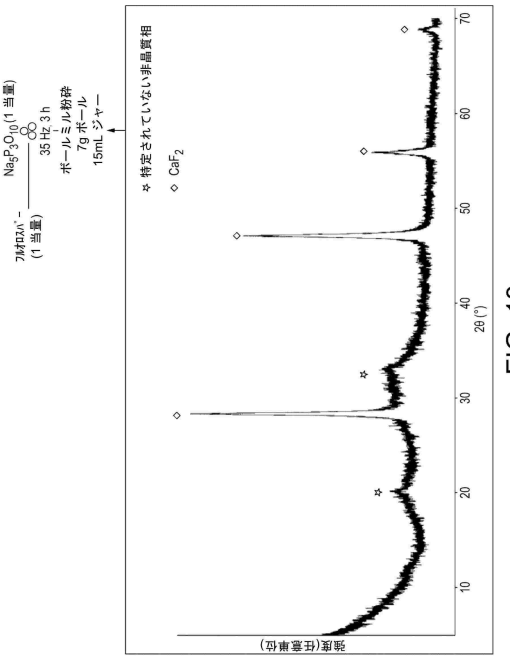


FIG. 13

【図１４】

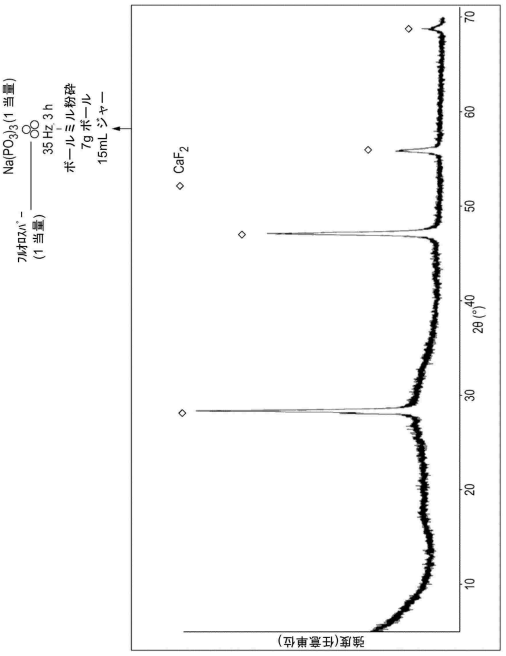


FIG. 14

【図１５】

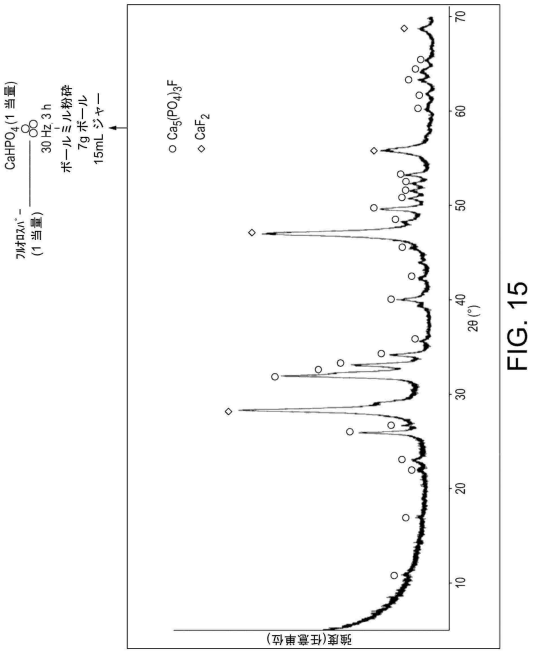


FIG. 15

【図１６】

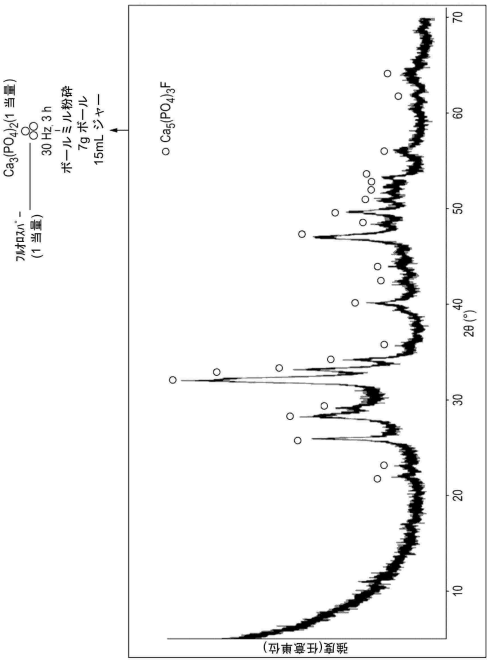


FIG. 16

【図１７】

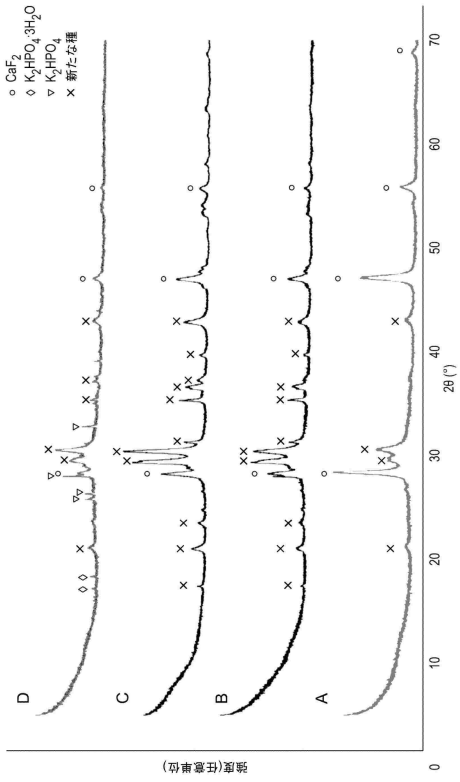


FIG. 17

【図１８】

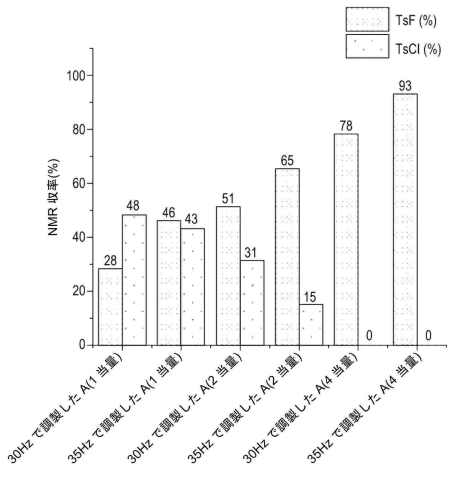


FIG. 18

【図１９】

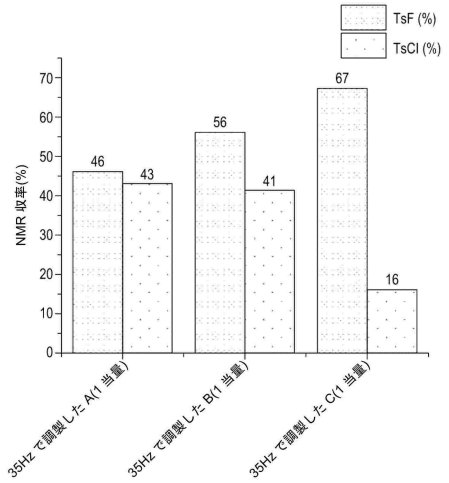


FIG. 19

【図２０】

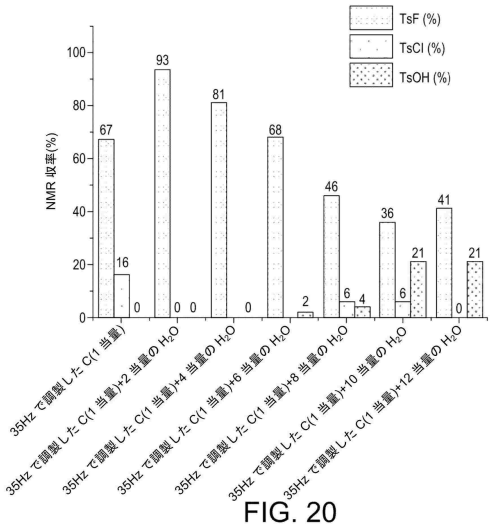


FIG. 20

【図２１】

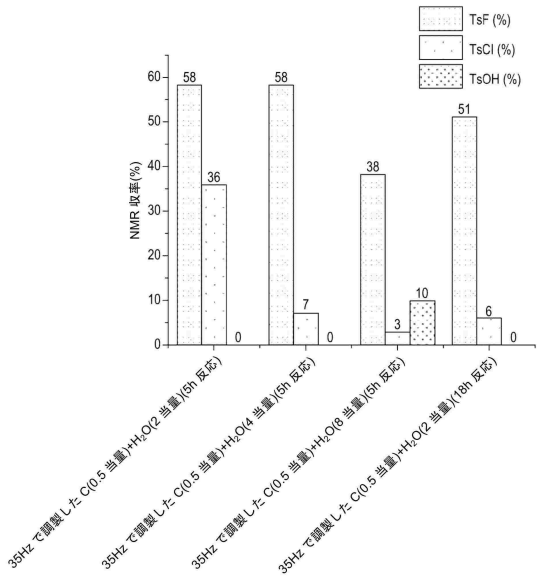


FIG. 21

【図２２】

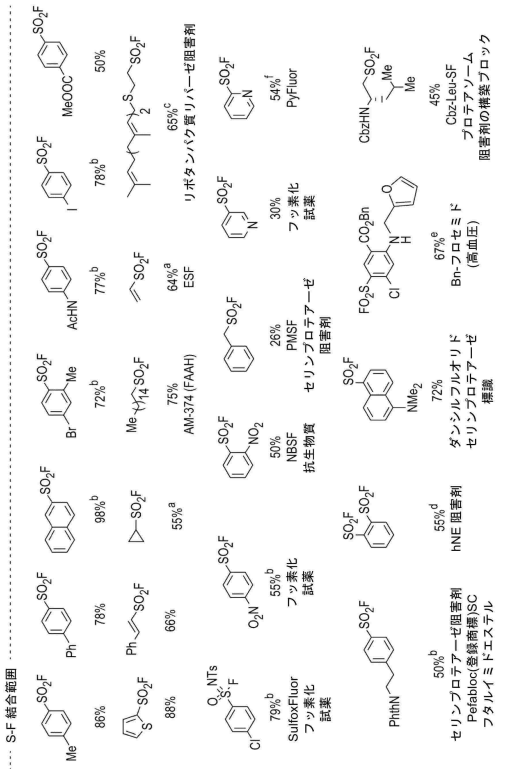


FIG. 22

【図２３】

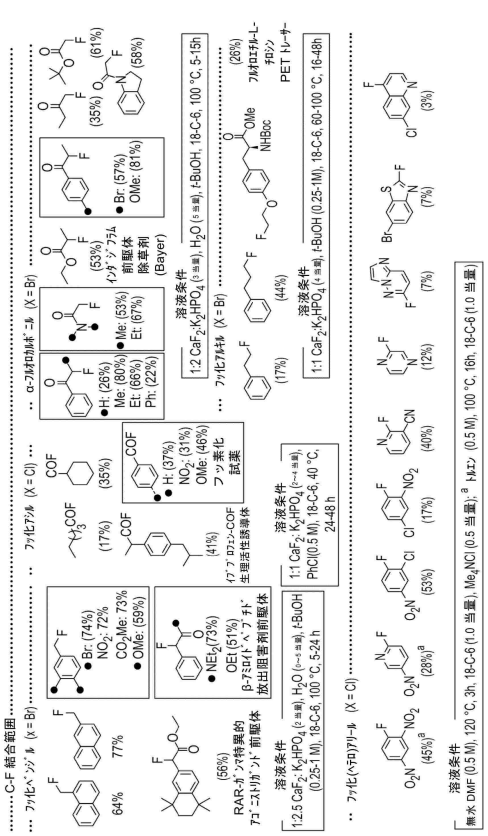


FIG. 23

【図２４】

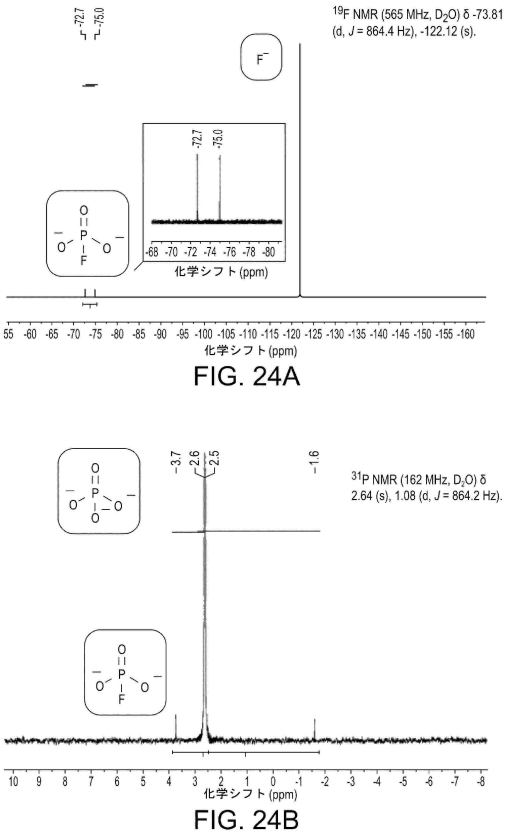


FIG. 24A

FIG. 24B

【図２５】

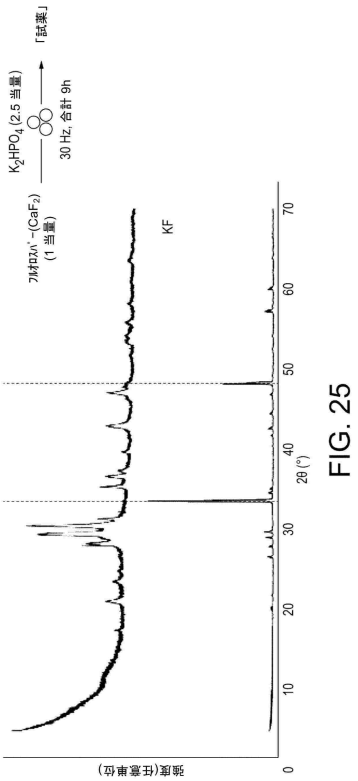


FIG. 25

【図２６】

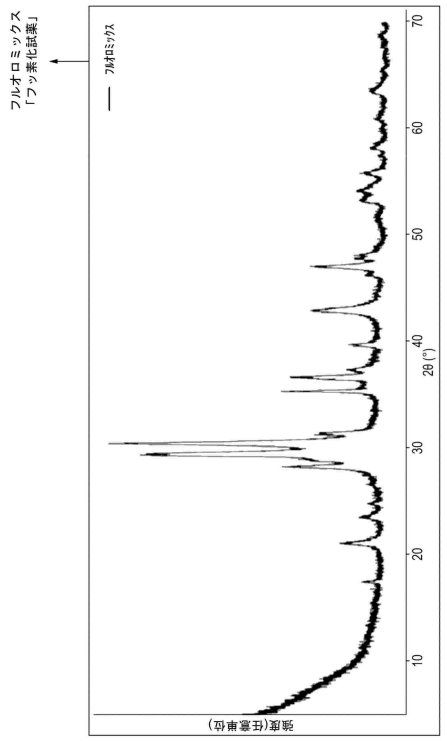


FIG. 26

【図２７】

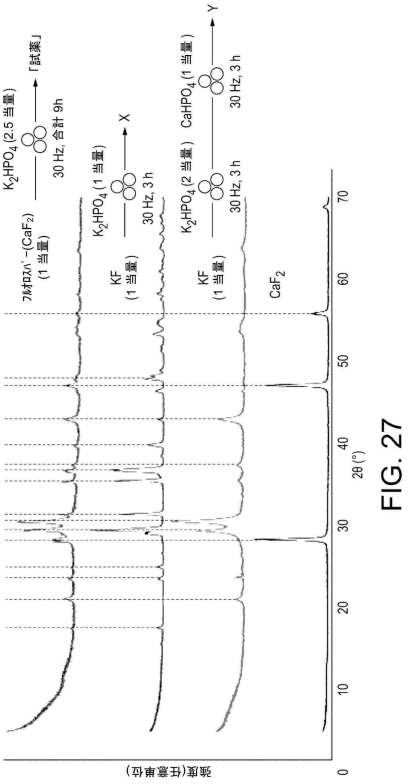


FIG. 27

【図２８】

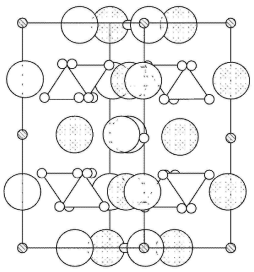


FIG. 28A

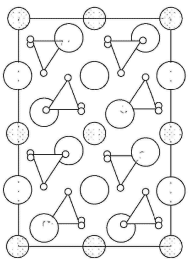


FIG. 28B

【図２９】

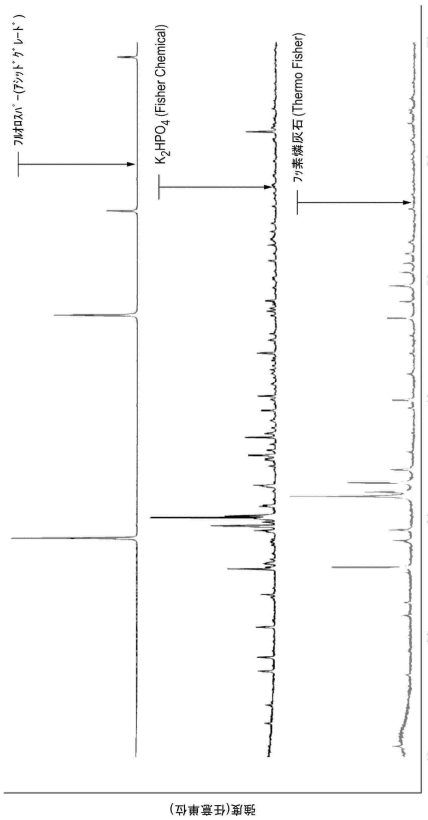


FIG. 29

【図３０】

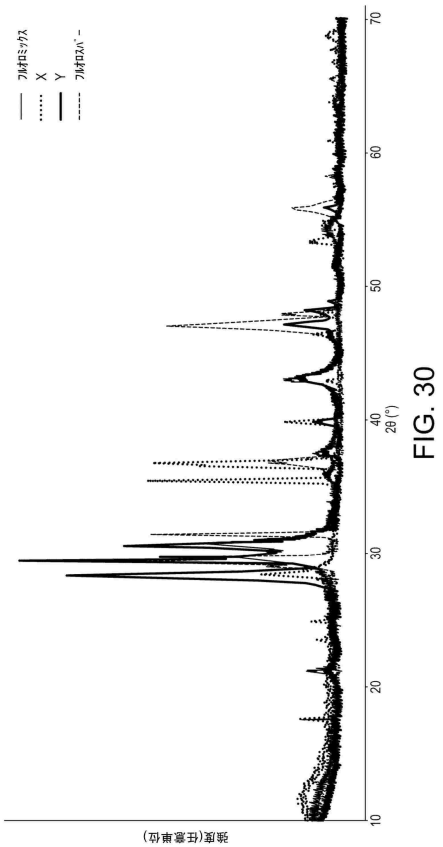


FIG. 30

【図３１】

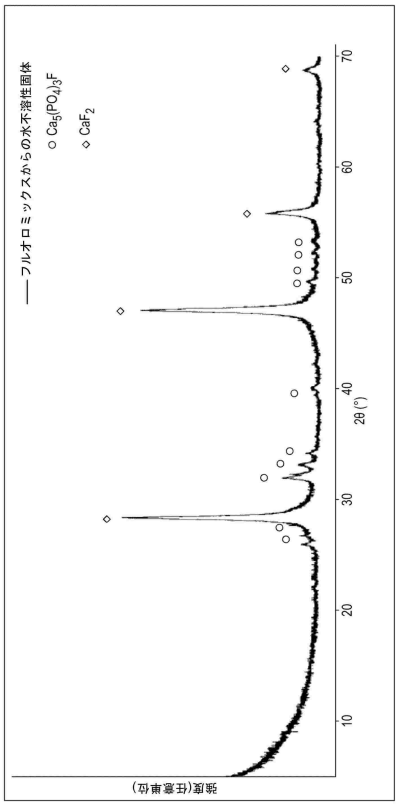


FIG. 31

【図３２】

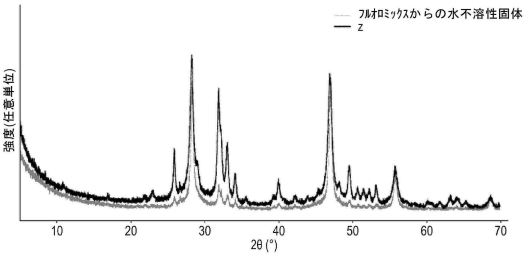


FIG. 32A

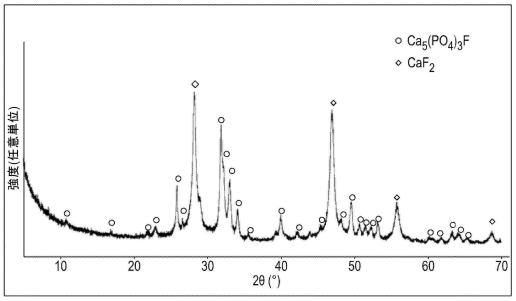


FIG. 32B

【図３３】

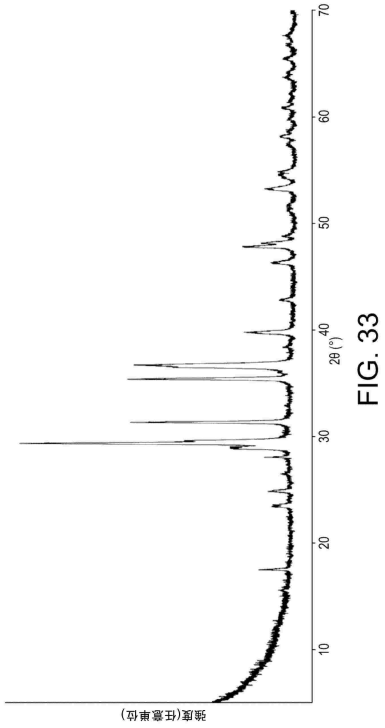


FIG. 33

【図３４】

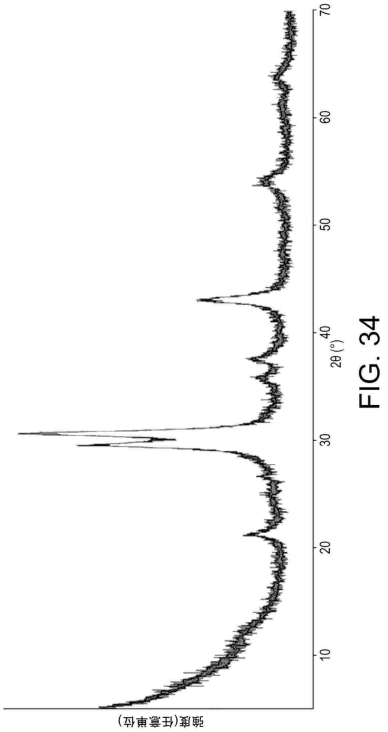


FIG. 34

【図３５】

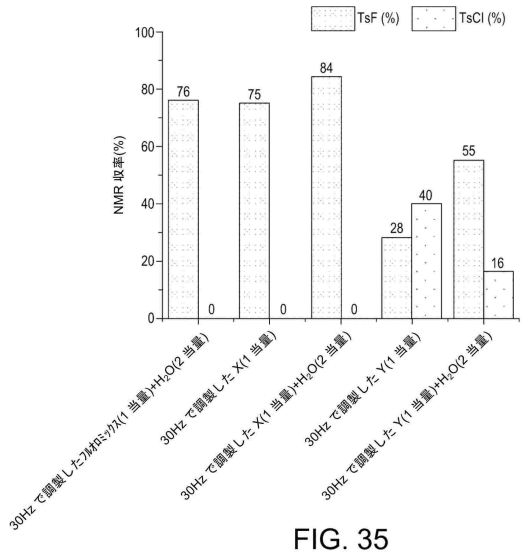


FIG. 35

【図３６】

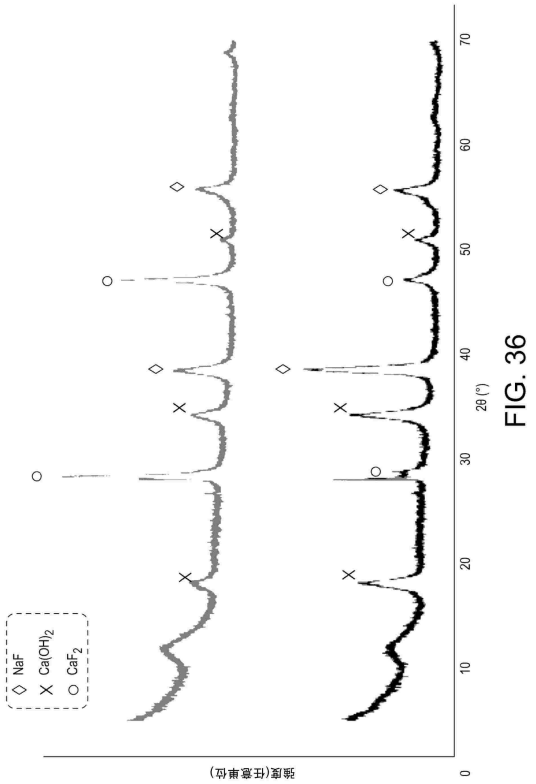


FIG. 36

【図３７】

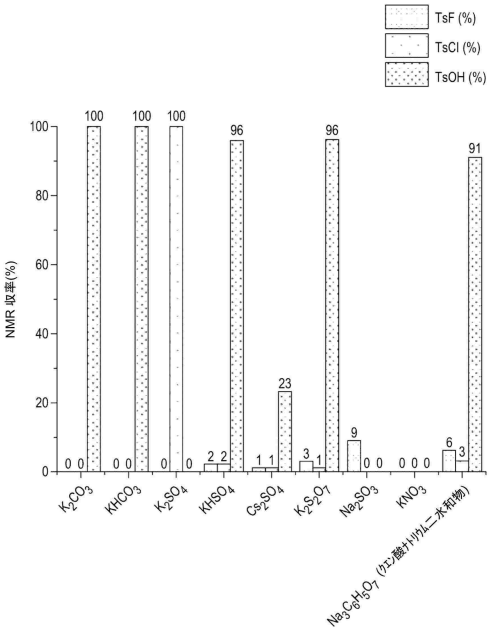


FIG. 37

【図３８】

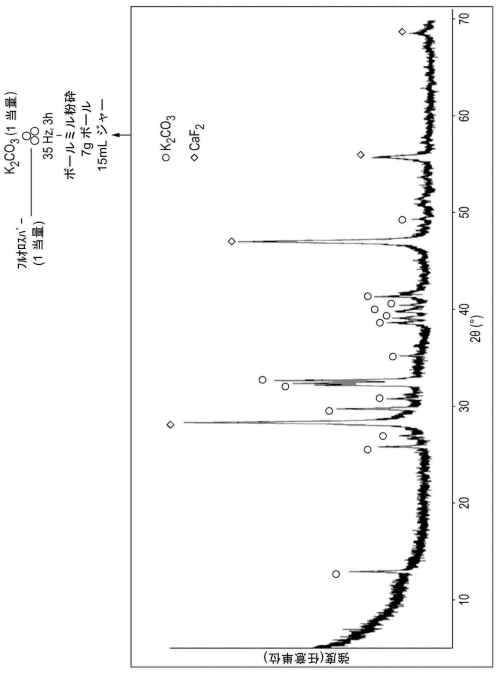


FIG. 38

【図３９】

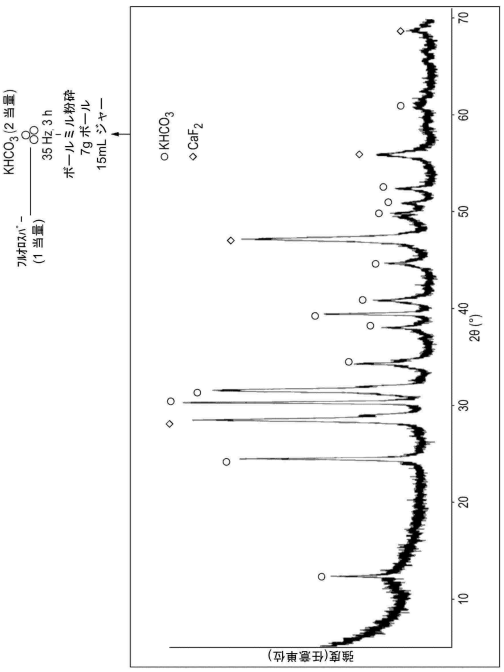


FIG. 39

【図４０】

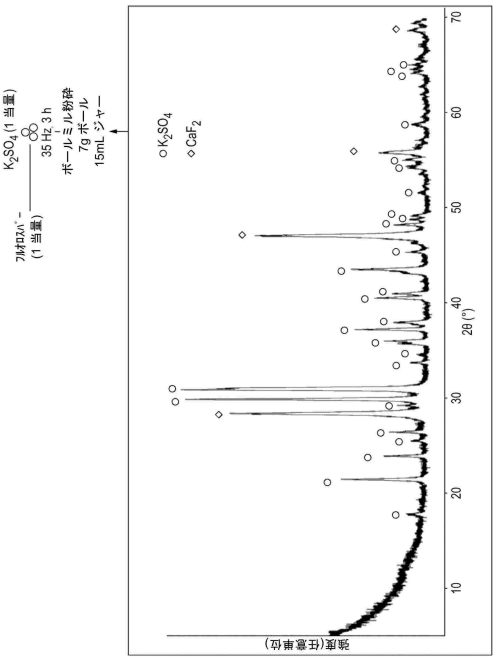


FIG. 40

【図４１】

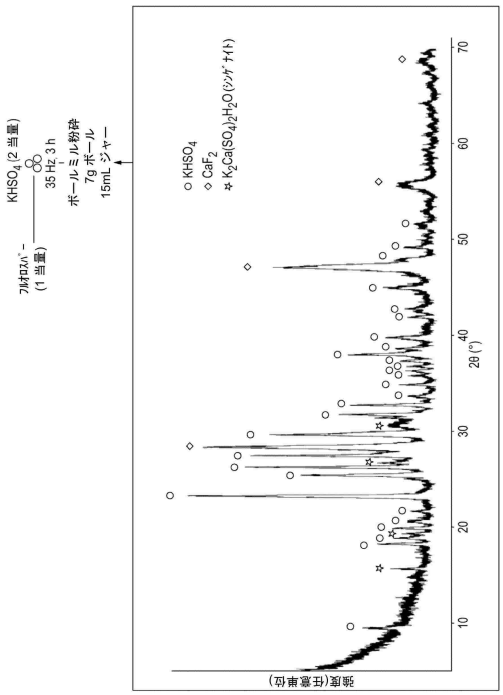


FIG. 41

【図４２】

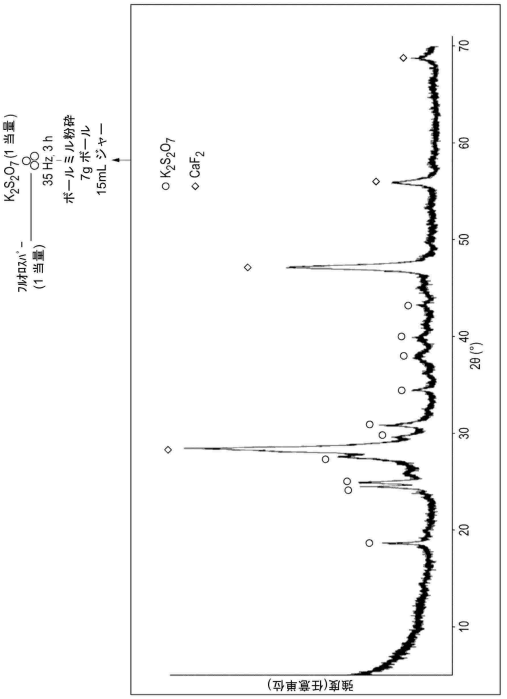


FIG. 42

【図４３】

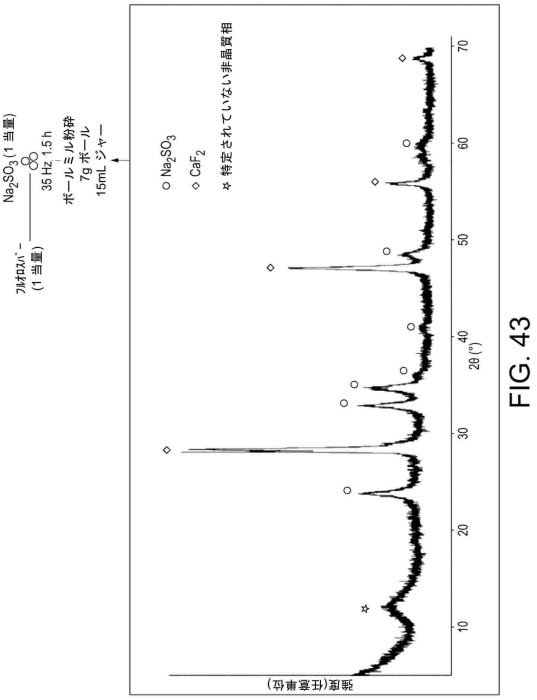


FIG. 43

【図４４】

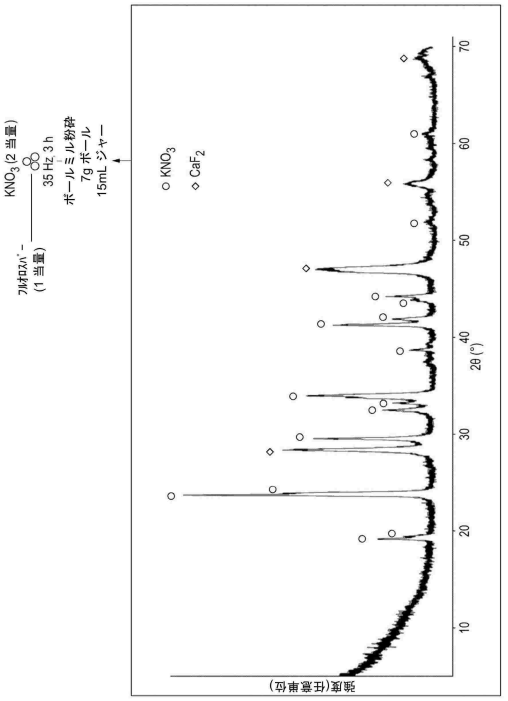


FIG. 44

【図４５】

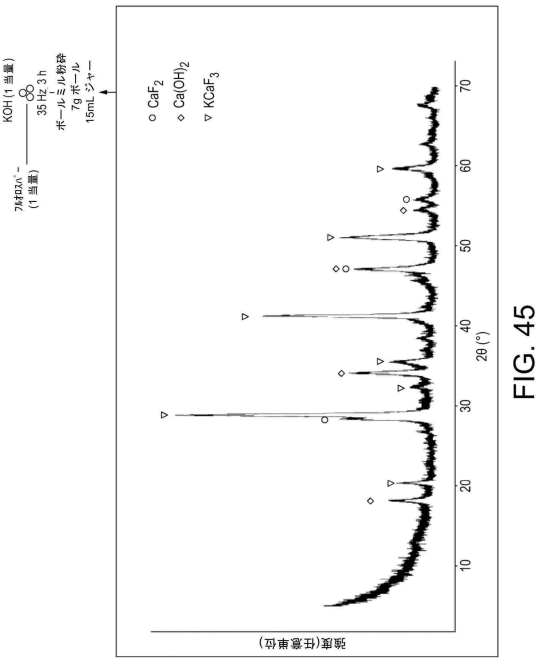


FIG. 45

【図４６】

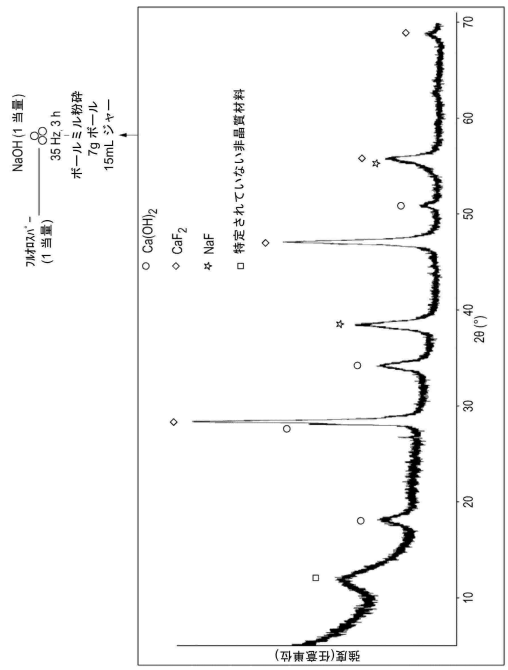


FIG. 46

【図４７】

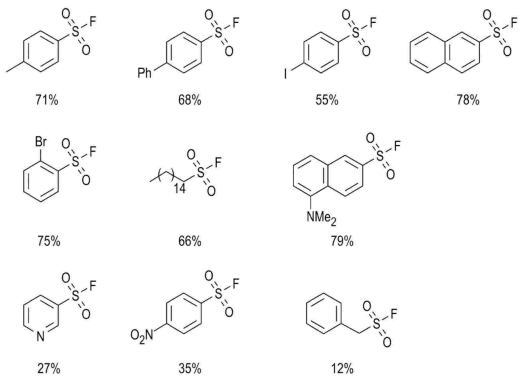


FIG. 47

【図４８】

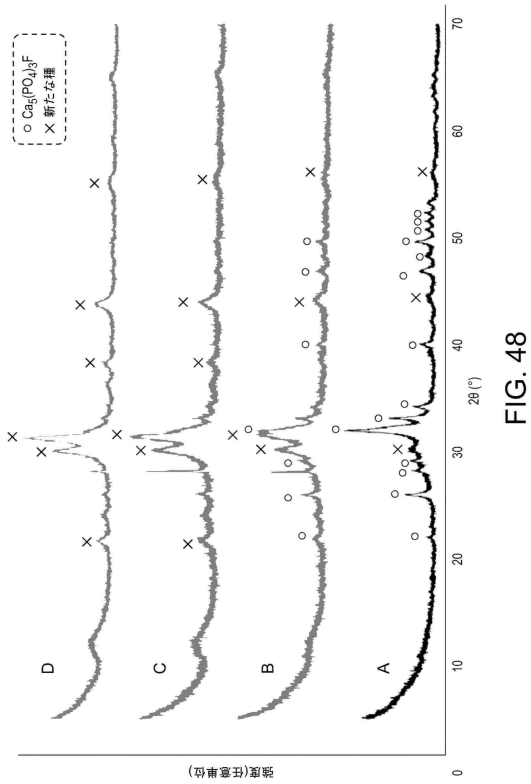


FIG. 48

【図４９】

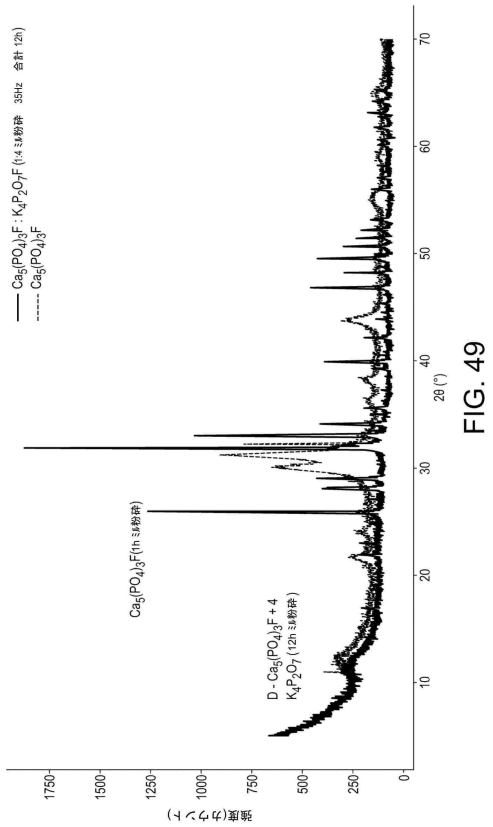


FIG. 49

【図５０】

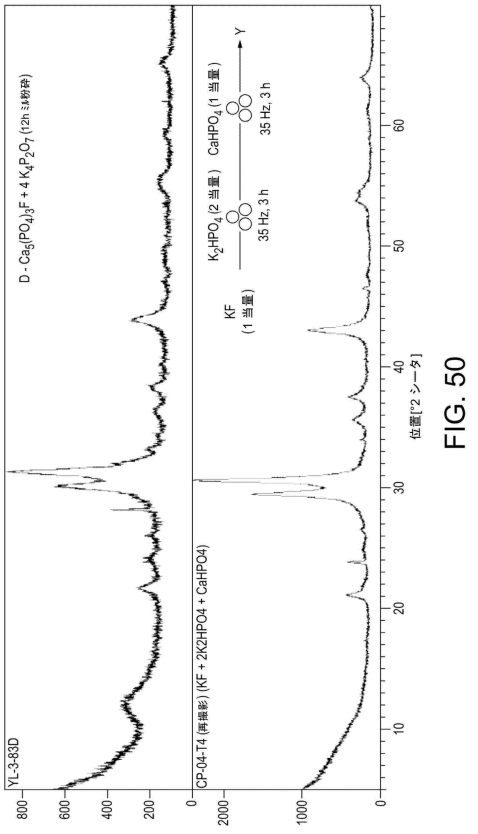


FIG. 50

【図５１】

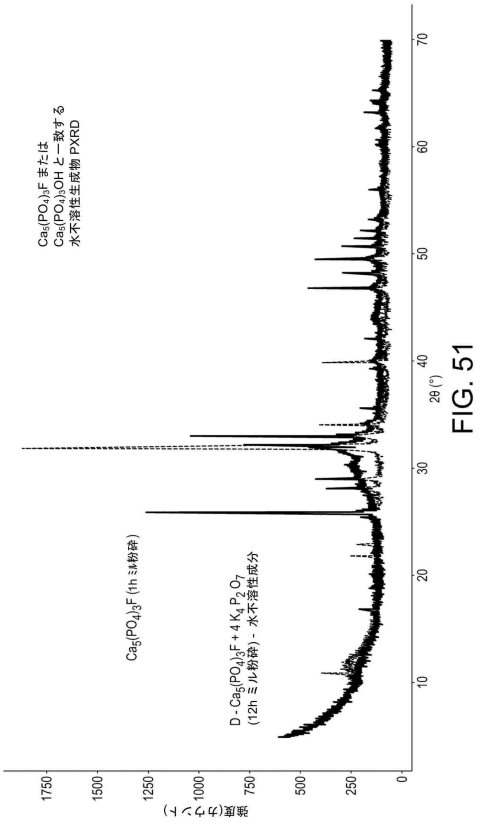


FIG. 51

【図５２】

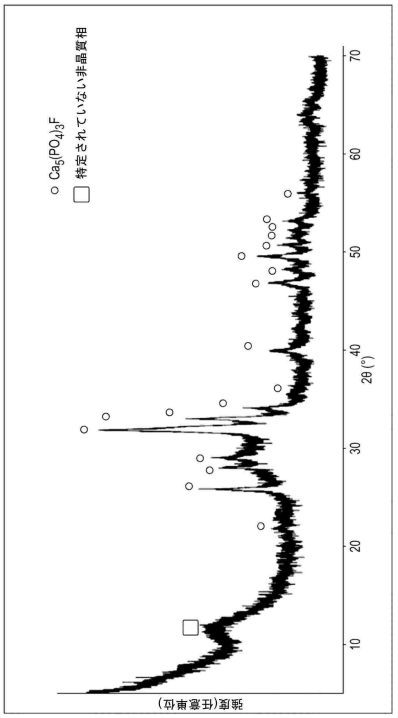


FIG. 52

【図５３】

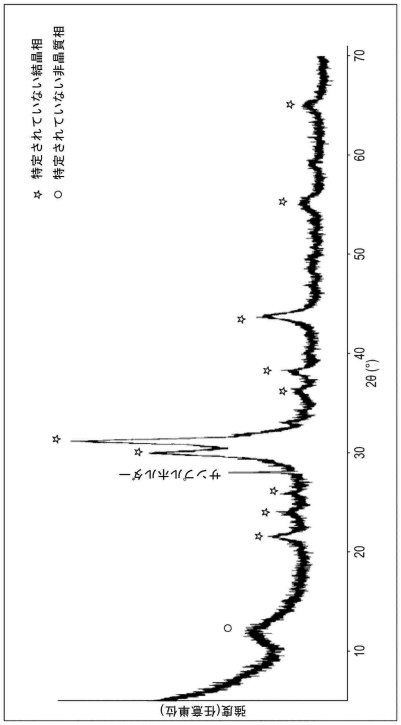


FIG. 53

【図５４】

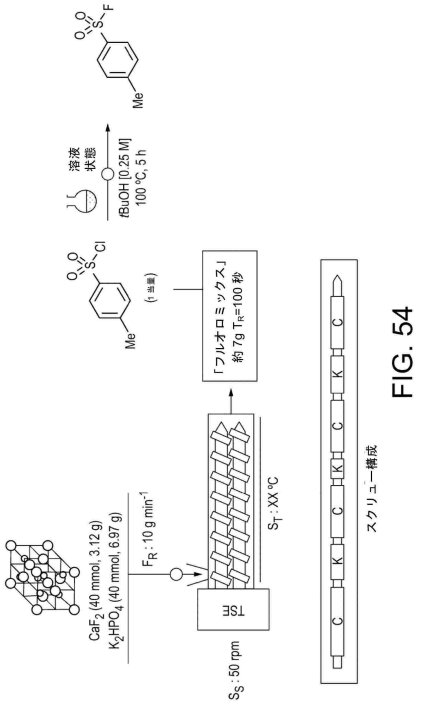


FIG. 54

【図５５】

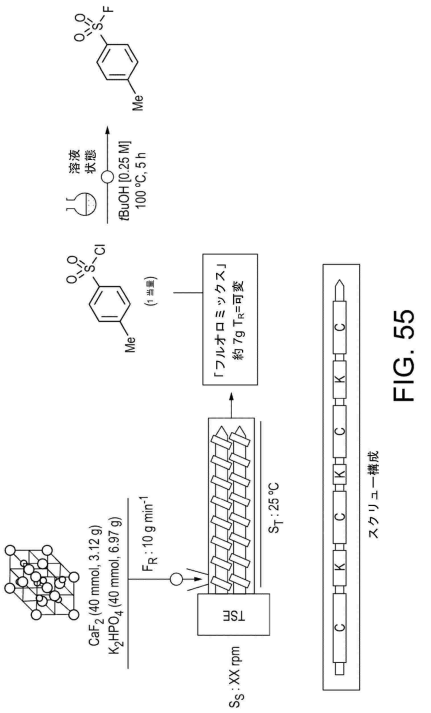


FIG. 55

【図５６】

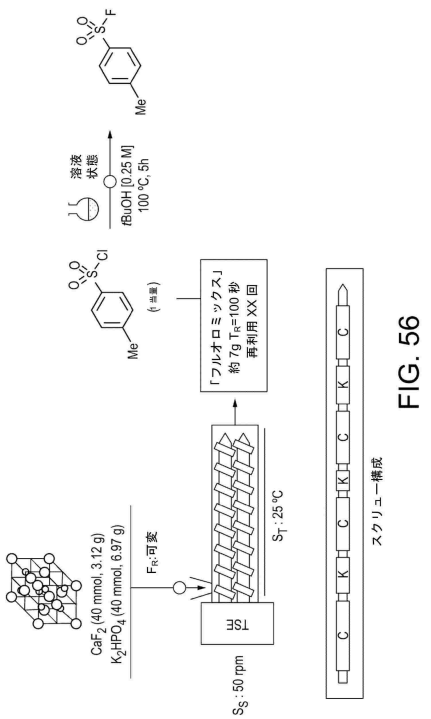


FIG. 56

【図５７】

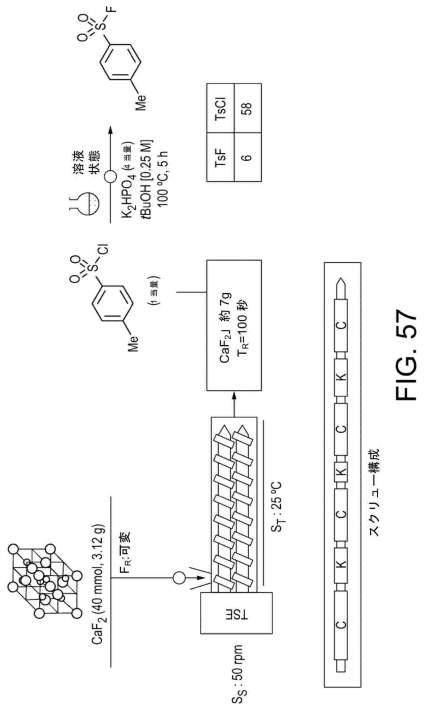


FIG. 57

【図５８】

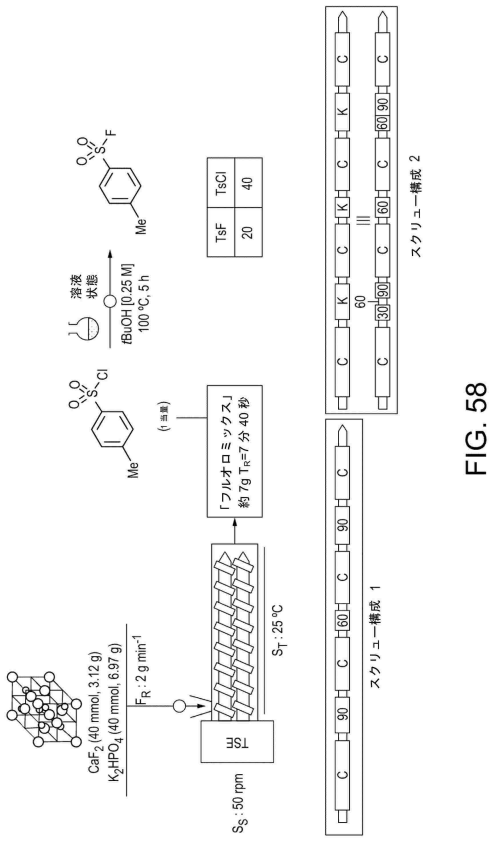


FIG. 58

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2022/053347

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C01F11/18 C01B25/16 C01F11/46
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C01F C01B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BIANCHI THOMAS A ET AL: "Phase Transfer Catalysis. Preparation of Aliphatic and Aromatic Sulfonyl Fluorides", J. ORG. CHEM. , vol. 42, no. 11 1 May 1977 (1977-05-01), pages 2031-2032, XP055948707, DOI: doi.org/10.1021/jo00431a054 Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jo00431a054 the whole document -----	1-106
A	US 4 174 349 A (BERENBAUM MORRIS B [US] ET AL) 13 November 1979 (1979-11-13) examples 1-11 -----	1-106

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 March 2023	29/03/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Timmermans, Michel

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2022/053347

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 039 247 A (HOECHST AG) 17 August 1966 (1966-08-17)	33
Y	page 1, column 2, line 86 - page 2, column 1, line 22	1-106
X	SCHOLZ ET AL: "Nanocrystalline CaF"2 particles obtained by high-energy ball milling", JOURNAL OF SOLID STATE CHEMISTRY, ORLANDO, FL, US, vol. 179, no. 4, 1 April 2006 (2006-04-01), pages 1119-1128, XP005338376, ISSN: 0022-4596, DOI: 10.1016/J.JSSC.2005.12.035	35
Y	the whole document	1-106

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2022/053347

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4174349 A	13-11-1979	EP 0010651 A1	14-05-1980
		JP S5562025 A	10-05-1980
		US 4174349 A	13-11-1979
GB 1039247 A	17-08-1966	DE 1215671 B	05-05-1966
		GB 1039247 A	17-08-1966
		US 3287424 A	22-11-1966

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ｂ０２Ｃ	*19/08*	*(2006.01)*	Ｂ０２Ｃ	19/08		
Ｂ０２Ｃ	*19/22*	*(2006.01)*	Ｂ０２Ｃ	19/22		
Ｃ０１Ｂ	*25/30*	*(2006.01)*	Ｃ０１Ｂ	25/30	Ｚ	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．テフロン

弁理士　水島　亜希子

(72)発明者　グーヴェルヌール，ヴェロニク
イギリス国，オックスフォード，マンスフィールド・ロード　１２，オックスフォード・ユニヴァーシティ・イノヴェイション・リミテッド，ケミストリー・リサーチ・ラボラトリー気付

(72)発明者　プポ，ガブリエーレ
イギリス国，オックスフォードシャー，ベグブローク，ウッドストック・ロード，ベグブローク・ヒル，ベグブローク・サイエンス・パーク，フルオロック・リミテッド気付

(72)発明者　リーチ，ジェイミー
イギリス国，オックスフォードシャー，ベグブローク，ウッドストック・ロード，ベグブローク・ヒル，ベグブローク・サイエンス・パーク，フルオロック・リミテッド気付

(72)発明者　ブラウン，ダンカン
イギリス国，ロンドン，ブランズウィック・スクエア　２９－３９，ユーシーエル・スクール・オブ・ファーマシー気付

Ｆターム（参考）　4D063　FF00 FF28 FF35 GA10 GB02
4D067　CB03 CF02 CF12 GA20
4H006　AA02 AC30
4H050　AA02 AA03 AB81