論文特集「フッ素の化学とその応用」

(日本化学会誌, 1985, (11), p. 2169~2176)

© 1985 The Chemical Society of Japan

フルオロオレフィンを出発原料とする
モノフルオロ複素環化合物の合成

(1985年4月24日受理)

高岡 昭生・M. Kamal IBRAHIM・S. R. F. KAGARUKI・石川 延男*

トリフルオロエテンやヘキサフルオロプロペンのような入手の容易なモノマーから、 α -フルオロ- β -ケトエステルおよびジエステルなどの含フッ素ビルディングブロックを容易に合成する方法を見いだした。これらのビルディングブロックを用いて、たとえばピラゾール類、クマリン類、ピリミジン類およびベンゾジアゼピン類など種々のモノフルオロ複素環化合物を合成した。

1 緒 言

最近、医薬品や農薬のようないわゆる生理活性物質のなかにフッ素を含む複素環化合物がかなり多くみられるようになった。すなわちこれらの分子中に1個のフッ素またはトリフルオロメチル基を導入することによって活性がいちじるしく高まり、副作用が抑えられる例が多く見られるようになり、この分野の研究が1970年以降きわだって多くなっている¹⁾。この研究分野においてもっとも重要なことは、いかにして有機分子中の目的とする位置に1個のフッ素またはトリフルオロメチル基を導入するかという合成上の点であり、このため多くのフッ素化試薬が報告されているが、試薬を取り扱う危険性および貯蔵性などの点で実用的でないものが多い。

一方において、有機フッ素化学の分野ではすでに工業的製法の確立しているフルオロオレフィン類があり、このような観点からわれわれはトリフルオロエテンやヘキサフルオロプロペンのような入手の容易なモノマーから出発してモノフルオロアセト酢酸エステル²⁾やモノフルオロマロン酸エステル³⁾のような含フッ素ビルディングブロックを合成することに成功し、これに二官能性試薬を作用させることにより、種々のモノフルオロ複素環化合物へ導くことができた。

2 結果と考察

2.1 トリフルオロエテンからの α -フルオロ- β -ケトエステルの合成

トリフルオロエテン (以下 TrFE と略記する) は AlCl_3 の存在下に容易に塩化アシルによるいわゆる Friedel-Crafts アシル化反応によってアシル基と塩素の付加反応が起こり、付加体を生成する²⁴⁾。耐圧反応管中、たとえば塩化アセチルを溶媒ジクロロメタン中、 AlCl_3 で錯体を形成させたのち、TrFE を仕込み、室温、2日間かきまぜると、付加体 4-クロロ-3,4,4-トリフルオロ-2-ブタノン〔1〕($\text{R}=\text{Me}$) を生成する。〔1〕($\text{R}=\text{Me}$) をエトキシドイオンによって脱塩化水素させて、メチル=トリフルオロビニル=ケトン〔2〕($\text{R}=\text{Me}$) を中間体として付加-脱離をくり返して、オルトエステル〔3〕を生じ、これを酸で処理すると、 α -フルオロ-アセト酢酸エステル〔4〕($\text{R}=\text{Me}$) が高収率で得られる²⁾。

塩化アセチルの代りにいくつかのカルボン酸塩化物を用いて α -フルオロ- β -ケトエステル〔4〕を合成した例を表1に示す。

前に述べた TrFE に対するカルボン酸塩化物の Friedel-Crafts 付加は、芳香族カルボン酸塩化物を用いては反応しないため、この方法による α -フルオロ- β -アリール- β -ケトエステルの合成は不可能であった。一方、ヘキサフルオロプロペン (HFP) とジエチルアミンの付加反応は室温で容易に進行し、付加体のアミン

Scheme 1

- 東京工業大学工学部化学工学科, 152 東京都目黒区大岡山
- 1) See Reviews: R. Filler, "Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications", ed by R. E. Banks, EllisHorwood, London (1979) p. 123; W. G. M. Jones, "Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications", ed by R. E. Banks, EllisHorwood, London (1979) p. 154; K. L. Kirk, L. A. Cohen, "Biochemistry Involving Carbon Fluorine Bonds", ed. by R. Filler, Am. Chem. Soc., Washington (1976) p. 23; R. W. Fuller, B. B. Molloy, *ibid.*, p. 77.
 - 2) N. Ishikawa, A. Takaoka, H. Iwakiri, S. Kubota, S. R. F. Kagaruki, *Chem. Lett.*, 1980, 1107.
 - 3) N. Ishikawa, A. Takaoka, *ibid.*, 1981, 107.

- 4) N. Ishikawa, H. Iwakiri, K. Edamura, S. Kubota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 54, 832(1981).

Table 1 Preparation of α -fluoro- β -keto esters [4]

Compd. [4] ^{a)} R	Yield ^{b)} (%)	bp [Lit] (°C/mmHg)	¹⁹ F-NMR δ ppm (J_{H-F} , Hz) ^{c)}	IR(cm ⁻¹) C=O
Me	88	102/53 [83~85/19] ^{d)}	116 (50.0)	1730, 1760
n-Pr	95	83~85/8	118 (50.4)	1735, 1760
n-Bu	95	83~84/5	117 (50.4)	1735, 1760
n-C ₉ H ₁₉	97	114~116/3	117 (51.0)	1735, 1760

a) The structures were identified or confirmed by IR and NMR spectra. The microanalyses were in satisfactory agreements with the calculated values.

b) Isolated yield of [4] from [1].

c) δ ppm upfield from ext. CF₃CO₂H.

d) E. D. Bergmann, S. Cohen, I. Shahak, *J. Chem. Soc.*, 1959, 3278, 3286.

[5]と置換体のエナミン[6]の混合物が生じる。この[5]と[6]の混合物はアルコールやカルボン酸のフッ素化剤⁵⁾としてすでに HPDA 試薬として市販されている。これらを加水分解すればただちに *N,N*-ジエチル-2,3,3,3-テトラフルオロプロピオンアミド[7]が生成する。

この[7]に対して種々のアリール Grignard 試薬を反応させると、ジエチルアミノ基がアリール基によって置換され、1-アリール-2,3,3,3-テトラフルオロ-1-プロパノン[8]が得られる。この[8]をアルコール分解すると、アルコキシドによって脱フッ化水素され、トリフルオロビニルケトン[9]を生成したのち、[4]の生成と同様に、オルトエステル[10]を経由して、こ

Scheme 2

れを酸で処理して、 α -フルオロ- β -アリール- β -ケトエステル[11]が高収率で得られることがわかった²⁾。

その結果を表2に示す。

2.2 ヘキサフルオロプロペンからのフルオロマロン酸エステルの合成

HFP を MeONa/MeOH 中に吹きこむことにより付加体のメチル=1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロピル=エーテル[12a]を生成する。つぎに Knunyants らの方法⁶⁾に準じてこのエーテル[12a]に濃硫酸を作用させ、2,3,3,3-テトラフルオロプロピオン酸メチル[13a]を得た。

エステル[13a]から2-フルオロマロン酸ジメチル[16a]の合成はさきに述べた α -フルオロ- β -ケトエステル[4]または[11]の合成と同様に行なった。すなわち[13a]をメトキシドイオンによって脱フッ化水素させて、トリフルオロアクリル酸メチル[14a]としたのち、メタノール分解でオルトエステル[15a]とし、ついで酸を処理して2-フルオロマロン酸ジメチル

Scheme 3

Table 2 Preparation of α -fluoro- β -aryl- β -keto esters [11]

Compd. [11] ^{a)}		Yield ^{b)} (%)	bp(°C/mmHg) [Lit] (mp °C)	¹⁹ F-NMR δ ppm(J_{H-F} Hz)	IR(cm ⁻¹)	
Ar	R				Ester	Ketone
Ph	Me	87	114~115/10	115 (47.0)	1750	1680
Ph	Et	71	120~121/12 [125~128/4] ^{c)}	114 (43.2)	1750	1680
4-ClC ₆ H ₄	Me	77	152~153/8	112 (49.8)	1770	1695
4-FC ₆ H ₄	Me	74	150~152/18	114 (43.7)	1760	1690
4-MeC ₆ H ₄	Me	83	135~136/2	112 (47.9)	1760	1690
3-MeC ₆ H ₄	Me	73	150~152/10	114 (47.0)	1760	1690
4-MeOC ₆ H ₄	Me	78	(80~83)	114 (42.8)	1760	1670
4-Me ₂ NC ₆ H ₄	Me	87	(60~61)	111 (48.9)	1755	1660

a) The structures were identified or confirmed by IR and NMR spectra. The microanalyses were in satisfactory agreements with the calculated values.

b) Isolated yield of [11] from [8].

c) E. D. Bergmann, S. Cohen, I. Shahak, *J. Chem. Soc.*, 1959, 3278.

5) A. Takaoka, H. Iwakiri, N. Ishikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 52, 3377(1979).

6) M. D. Bargamova, Y. A. Cheburkov, B. L. Dyatkin, P. V. Petrovskii, I. L. Knunyants, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1967, 611.

Table 3 Preparation of 2,3,3,3-tetrafluoropropionates [13] and 2-fluoromalonates [16] by exhaustive alcoholysis of hexafluoropropene

Compd. No.	R	Yield (%)	bp [Lit] (°C/mmHg)	IR (cm ⁻¹) Ester	¹⁹ F-NMR δ (ppm)	
					CHF	CF ₃
[13 a]	Me	74 ^{a)}	95~96 [95] ^{c)}	1780	129.0 (dq)	0.0 (dd)
[13 b]	Et	82 ^{a)}	108~109 [108~109] ^{c)}	1775	127.5 (dq)	0.5 (dd)
[16 a]	Me	71 ^{b)}	100~102/22 [80~83/13] ^{d)}	1765	117.0 (d)	—
[16 b]	Et	63 ^{b)}	110~111/22 [82~83/1] ^{d)}	1770	117.5 (d)	—

a) Isolated yield from HFP.

b) Isolated yield of [16] from [13].

c) Ref. 6).

d) F. L. M. Pattison, R. L. Buchanan, F. H. Dean, *Can. J. Chem.*, 43, 1700(1965).

Table 4 Dimethyl [17 a] and diethyl alkyl fluoromalonate [17 b]

Compd. [17] No.	R	Yield (%)	bp [Lit] (°C/mmHg)	IR (cm ⁻¹) COOR	¹⁹ F-NMR δ (ppm) [CF(R)] J _(vte, HF)
[17 a]	Me	66	79~80/9	1750	78.5 (q, 21.1)
[17 b]	Me	74	104~105/23	1750	77.8 (q, 20.9)
[17 a]	Et	63	80~82/8	1750	90.0 (q, 22.6)
[17 b]	Et	79	125~126/25 [96~99.5/13] ^{a)}	1750	89.5 (q, 22.2)
[17 a]	n-Bu	72	98~99/3	1755	88.5 (q, 21.6)
[17 b]	n-Bu	85	133~135/25 [54~55/0.07] ^{a)}	1750	87.1 (q, 22.2)
[17 a]	PhCH ₂	64	154~156/5	1755	86.6 (q, 23.4)

a) F. I. M. Pattison, R. L. Buchann, F. H. Dean, *Can. J. Chem.*, 43, 1700(1965).

[16 a] を HFP からの通算収率 50~55% で得た³⁾。2-フルオロマロン酸ジエチル [16 b] も同様にして EtONa/EtOH 系を用いることにより得られた。結果を表 3 に示す。

2.3 2-フルオロマロン酸ジエステルのアルキル化

2-フルオロマロン酸ジエステル [16 a] または [16 b] のフルオロメチレン基の水素を塩基によって引き抜き、カルボアニオンを生じさせたのち、ハロゲン化アルキルを反応させるとアルキル化が起こり、対応する 2-フルオロマロン酸ジエステルのアルキル化体 [17 a], [17 b] が生成する⁷⁾。その結果を表 4 に示す。

7) N. Ishikawa, A. Takaoka, M. Kamal Ibrahim, *J. Fluorine Chem.*, 25, 203(1984).

このアルキル化の反応はマロン酸エステルのそれにくらべ遅かったが、これはカルボアニオンとフッ素原子との間の pπ-反発による不安定化のためと推定される。

2.4 α-フルオロ-β-ケトエステルからの 3-アルキル (またはアリール)-4-フルオロ-5-ヒドロキシピラゾール類の合成

複素環化合物のモノフルオロ体はしばしば生理活性をもつもの

Table 5 Preparation of 3-alkyl(or aryl)-4-fluoro-5-hydroxypyrazoles [18]^{a)}

Compd. [18]		Yield (%)	mp (°C)	¹⁹ F-NMR ^{b)} δ ppm[CF]
R	R'			
Me	H	52	104~106	112.0
n-Pr	H	53	126~128	110.0
Ph	H	61	184~186	110.0
4-MeC ₆ H ₄	H	98	205~206	110.0
4-ClC ₆ H ₄	H	94	230~233	109.0
Me	Me	56	101~103	112.5
n-Pr	Me	58	123~125	111.0
Ph	Me	65	130~132	110.0
4-MeC ₆ H ₄	Me	80	200~202	110.0
4-ClC ₆ H ₄	Me	79	229~230	109.0
4-Me ₂ NC ₆ H ₄	Me	58	250~252	110.5
3-MeC ₆ H ₄	Me	52	220~221	110.0
4-FC ₆ H ₄	Me	85	234~235	112.0

a) New compounds: The structures were confirmed on the basis of their IR and NMR spectral data and the microanalysis was in satisfactory agreement with the calculated value.

b) Chemical shifts are given in δ ppm from ext. CF₃CO₂H in DMSO-d₆.

があるが、モノフルオロピラゾール類は現在までに報告されていない。α-フルオロ-β-ケトエステル類〔4〕または〔11〕とヒドラジン類とをアルコール中で加熱閉環させることにより 4-フルオロピラゾール類〔18〕が好収率で得られた⁸⁾。結果を表5に示す。

得られた化合物の DMSO-d₆/CCl₄ 中における ¹⁹F-NMR はいずれも δ 110 ppm 付近に一重線を示し、また ¹H-NMR で δ 10 ppm 付近に OH による幅広いシグナルを示した。したがってこの溶液中ではピラズロン構造〔19〕よりもピラゾール構造〔18〕

の方が -O-H·····F- の水素結合による五員環を形成し安定化していると考えられる。またアリールヒドラジンあるいはトシルヒドラジン類は α-フルオロ-β-ケトエステル類〔4〕または〔11〕とはヒドラズンを生成するにとどまり環化させることはできなかった。

2.5 α-フルオロ-β-ケトエステルからの 4-アルキル (またはアリール)-3-フルオロクマリン類の合成

クマリンならびにその誘導体は植物の代謝生成物であり、植物中に数多く存在する。それらは生物活性を有することから注目すべき化合物である。最近、Dmowski らは α-(2,3,3,3-テトラフルオロプロピオニル)フェノールを水酸化ナトリウム水溶液中またはメタノール分解することにより、3-フルオロ-4-ヒドロキシクマリンを得ている⁹⁾。また最近、活性フェノール類とたとえばトリフルオロアセト酢酸エステルから Pechmann 反応を利用して、4-(トリフルオロメチル)クマリン類を合成している報告例もある^{10,11)}。

同様に α-フルオロ-β-ケトエステル類〔4〕または〔11〕とフェノール類を縮合剤として CF₃CO₂H を用い煮沸還流下または濃硫酸中室温で縮合させることにより、3-フルオロクマリン類〔20〕が好収率で得られた。

その結果を表6に示す。

2.6 2-フルオロマロン酸ジエチルからフルオロピリミジン類の合成

5-フルオロウラシルに代表されるようにフルオロピリミジン誘導体は特異な生理活性を示すことから、最近、非常に注目されている。2-フルオロマロン酸ジエチル〔16b〕とアミジンの塩酸塩を EtONa/EtOH 系で還流し、冷却後 1 mol·dm⁻³ HCl で中和する

Table 6 Preparation of 4-alkyl(or aryl)-3-fluorocoumarins [20]^{a)}

3-Fluorocoumarins [20]					Reaction conditions			Yield (%)	mp (°C)	¹⁹ F-NMR δ (ppm)
R (or Ar)	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Condensing agents	Temp. (°C)	Time (h)			
Me	H	OH	H	H	CF ₃ CO ₂ H	refl.	3	83	231~232	64.0 q
Me	OH	OH	H	H	CF ₃ CO ₂ H	refl.	5	70	>270	64.5 q
Me	H	OH	H	OH	CF ₃ CO ₂ H	refl.	10	81	>270	67.5 q
Me	Me	OH	H	H	CF ₃ CO ₂ H	refl.	10	95	192~193	61.0 q
Me	H	Me	OH	H	CF ₃ CO ₂ H	refl.	8	94	>270	63.3 q
Me	H	Me	H	Me	c-H ₂ SO ₄	rt	24	73	146~148	57.0 q
Ph	H	OH	H	H	CF ₃ CO ₂ H	refl.	5	100	>270	62.5 s
Ph	Me	OH	H	H	CF ₃ CO ₂ H	refl.	5	93	223~224	61.3 s

a) The structures were confirmed on the basis of their IR and NMR spectral data and microanalysis was in satisfactory agreement with the calculated value.

8) S. R. F. Kagaruki, T. Kitazume, N. Ishikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 3221(1981).

9) W. Dmowski, *J. Fluorine Chem.*, **20**, 589(1982).

10) V. Bayer, R. Pastor, A. Cambon, *J. Fluorine Chem.*, **20**, 187(1982).

11) E. R. Bissell, A. R. Mitchell, R. E. Smith, *J. Org. Chem.*, **45**, 2283(1980).

Scheme 8

Table 7 Alkyl (or aryl)-5-fluoro-4-hydroxy-4(3H)-pyrimidinones [21]^{a)}

Compd. [21] R	Yield (%)	mp (°C)	IR (cm ⁻¹)			¹⁹ F-NMR δ (ppm)
			C=N	CONH	OH, NH	
Me	83	310	1625	1680	3450	105.0 (s)
Ph	80	273	1590	1660	3400	98.5 (s)

a) The structures were confirmed on the basis of their IR and NMR spectral data and microanalysis was in satisfactory agreement with the calculated value.

Scheme 9

と 5-フルオロ-6-ヒドロキシ-4(3H)-ピリミジノン類 [21] が合成できた。その結果を表 7 に示す。

4-フルオロピロラゾール [18] の場合と同様 NMR および IR

の分析データからケト形 [22] よりエノール形 [21] の方が -O-H...F- の水素結合により安定化していると考えられる。また 2-アミノチアゾールと 2-フルオロマロン酸ジエチル [16b] とを同様に EtONa/EtOH 系で数時間還流したのち冷却し 1 mol·dm⁻³ HCl で中和すると 6-フルオロ-5H-チアゾロ [3,2-a] ピリミジン-5,7(6H)-ジオンが好収率で得られた。[16b] と他の環式アミジンの反応により縮合複素環系フルオロピリミジンジオン類 [23] または [24] が得られた。結果を表 8 に示す。

2.7 3-フルオロ-1,5-ベンゾジアゼピン誘導体の合成

2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン誘導体, ジアゼパムがまず利用され, その誘導体の開発の途中で, 含フッ素化合物にも精神安定化作用のあるものが多数見だされている。ジアゼパムの 5-フェニル基上にフッ素を有するもの以外に縮合ベンゼン環上にフッ素置換基をもつもの, ジアゼピン環を修飾したものが合成されている。α-フルオロ-β-アリール-β-ケトエステル [11] (Ar=Ph) 類も o-フェニレンジアミン類と酢酸中で加熱し, 縮合させると閉環して, 3-フルオロ-4-フェニル-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン [25] が得られた。結果を表 9 に示す。

また一方, 2-フルオロマロン酸ジエチル [16b] またはそのア

Table 8 Preparation of fluoro-substituted Fused pyrimidine diones [23]^{a)} or [24]^{a)}

Heterocycles <div>[23] or [24]</div>	Yield (%)	mp (°C)	IR (cm ⁻¹)			¹⁹ F-NMR δ (ppm) (<i>J</i> _{H-F} , Hz)	
			C=N	C=O	NH
90	270	1560	1700	1760	—	114.5 (d, 39.5)
85	232	1600	1660	1700	—	114.5 (d, 41.4)
83	178	1550	1660	1700	3400	109.0 (d, 41.4)
<i>b)</i>	75	270	1595	1660	1700	3200	113.0 (d, 35.1)

a) The structures were confirmed on the basis of their IR and NMR spectral data and the microanalysis was in satisfactory agreement with the calculated value.

b) Reaction conditions: Fusion at 150°C, 5 h.

Table 9 Preparation of 3-fluoro-4-phenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-ones [25]^{a)}

1,5-Benzodiazepine [25] X	Yield (%)	mp (°C)	IR (cm ⁻¹)			¹⁹ F-NMR δ (ppm)
			C=N	C=O	NH	
H	53	178	1605	1685	3400	124 (d, 41.4)
Me	61	188	1620	1690	3430	123 (d, 43.2)
Cl	45	252	1600	1680	3420	122 (d, 41.8)

a) The structures were confirmed on the basis of their IR and NMR spectral data and microanalysis was in satisfactory agreement with the calculated value.

Table 10 Preparation of 3 fluoro-1*H*-1,5 benzodiazepin-2,4 dione [26]^{a)}

1,5-Benzodiazepine[26]		Yield (%)	mp (°C)	IR (cm ⁻¹)		¹⁹ F-NMR δ (ppm)
R	X			C=O	NH	
H	H	66	>300	1680	3200	132.1 (d, 39.5)
H	Me	72	>300	1670	3260	130.0 (d, 39.5)
H	Cl	71	>300	1690	3340	129.5 (d, 39.5)
H	NO ₂	55	262	1690	3350	119.5 (d, 39.5)
Me	H	59	245	1680	3200	78.0 (q, 20.7)
Et	H	62	283	1660	3170	87.5 (t, 19.8)
Bu	H	48	204	1690	3200	85.5 (t, 18.8)

a) The structures were confirmed on the basis of their IR and NMR spectral data and the microanalysis was in satisfactory agreement with the calculated value.

ルキル化物 [17 b] と *o*-フェニレンジアミン類を EtONa/EtOH 系中数時間煮沸還流させることにより対応する 3-フルオロ-1*H*-1,5-ベンゾジアゼピン-2,4-ジオン類 [26] を好収率で得ることができた。

3 実 験

¹H-NMR スペクトルは Varian EM-390 核磁気共鳴装置 ¹⁹F-NMR スペクトルは日立 R-24 F 核磁気共鳴装置でそれぞれ測定した。¹H-NMR スペクトルではテトラメチルシランを内部標準に、¹⁹F-NMR スペクトルではトリフルオロ酢酸を外部標準として、それぞれシフト値 δ(ppm) で表わした。また、IR スペクトルは JASCO A-102 赤外分光光度計を用いて測定し、ν (cm⁻¹) で表わした。

元素分析は Perkin Elmer 240-0002 によって行なった。なお、沸点、融点は未補正である。

質量スペクトルは日立 M-52 を用いて測定した。

3.1 4-クロロ-3,4,4-トリフルオロ-2-ブタノン

耐圧反応管中に、ジクロロメタン 100 ml, AlCl₃ 16 g (0.12 mol) および塩化アセチル 7.9 g (0.10 mol) を仕込み、溶液が均一になるまで室温でかきまぜる。つぎにそれをドライアイスバスで冷却し、TiFE 9.0 g (0.11 mol) を導入する。混合物を室温にもどし、その温度で2日間かきまぜる。反応混合物を希塩酸中に注ぎ油層を分離する。水層はエーテル抽出し、油層に合わせ NaHCO₃ 溶液、ついで水洗し、MgSO₄ で乾燥する。エーテルを留去したのち蒸留すると bp 98~100°C のケトン 10.2 g が得られる。収率 64%。

IR(neat): 1740 (C=O)

¹⁹F-NMR(neat): -14, -18 (m, AB pattern, CF₂Cl, 2 F) 115.0(m, CHF, 1 F)

¹H-NMR(CCl₄): 4.87 (m, CHF, 1 H), 3.73 (s, CH₃, 3 H)

3.2 α-フルオロアセト酢酸エチル

Na 4.5 g (200 mmol) のエタノール (100 ml) 溶液中に、室温で 4-クロロ-3,4,4-トリフルオロ-2-ブタノン 8.0 g (50 mmol)

を加え、その温度で2時間かきまぜる。混合物を水にあげ、エーテル抽出し、エーテル層に 1 mol·dm⁻³ HCl を数滴加え、室温で 15 時間かきまぜる。つぎに NaHCO₃ 溶液、ついで水洗し、MgSO₄ で乾燥する。エーテルを留出したのち減圧蒸留して bp 102°C/53 mmHg の α-フルオロアセト酢酸エステル 7.4 g を得た。収率 88%。

IR(neat): 1760 (COOEt), 1730 (C=O)

¹⁹F-NMR(CCl₄): 116.0 (d, J_{H-F}=50 Hz)

3.3 1-フェニル-2,3,3,3-テトラフルオロ-1-プロパノン

500 ml の三つ口フラスコに乾燥した THF (100 ml) およびマグネシウムリボン 4.4 g (0.18 mol) を仕込み、プロモベンゼン 17.5 g (0.18 mol) の THF (50 ml) 溶液を N₂ 気流下で加えた。1 時間還流させたのち、ドライアイス-アセトンバスでフラスコ内部を-40~-35°C にし、N,N-ジエチル-2,3,3,3-テトラフルオロプロピオンアミド 20 g (0.1 mol) の THF (50 ml) 溶液を滴下した。その間反応温度は -35~-30°C にたもった。反応混合物はその温度で1時間かきまぜ氷水を加えて反応を停止させた。ついで濃塩酸で中和、エーテル抽出し水洗したのち MgSO₄ で乾燥した。エーテル留去後、残留物を減圧蒸留し bp 85~87°C/18mmHg のケトン 14.6 g 得た。収率 71%。

元素分析: 分析値 C 52.30%, H 2.88%

計算値 C 52.42%, H 2.91%

IR(neat): 1710 (C=O)

¹⁹F-NMR(neat): -3.0 (dd, CF₃, 3 F), 126 (dq, CHF, 1 F)

¹H-NMR(CCl₄): 7.18~8.01 (m, Aromatic H, 5 H), 5.66(dq, CHF, 1 H)

3.4 α-フルオロベンゾイル酢酸メチル

1-フェニル-2,3,3,3-テトラフルオロ-1-プロパノン 21 g (0.1 mol) をメタノール 100 ml に溶かし、これに 2 mol·dm⁻³ NaOH 80 ml を加え、室温で1時間かきまぜた。反応液を濃塩酸で酸性としたのちエーテル抽出し、つぎに飽和 NaHCO₃ 溶液で洗い、ついで水洗し、MgSO₄ で乾燥する。エーテルを留去したのち、

減圧蒸留することにより bp 144~145°C/10 mmHg の β -ケトエステル 17.0 g を得た。収率 87%。

元素分析：分析値 C 61.14%, H 4.68%

計算値 C 61.22%, H 4.62%

IR(neat) : 1760 (COOMe), 1700 (C=O)

^{19}F -NMR(neat) : 114.0(d, $J_{\text{H-F}}=43.0$ Hz)

^1H -NMR(CCl_4) : 7.40~8.15 (m, Aromatic H, 5 H), 5.73 (d, CHF, 1 H), 3.73(s, OCH_3 , 3 H)

3.5 2,3,3,3-テトラフルオロプロピオン酸メチル

メタノールを含むメチル=1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロピルエーテル 400 ml をポリエチレン製ビーカーに入れ外部を氷で冷却する。つぎに濃硫酸を反応温度 30°C 以下にたもって 400 ml 滴下し、室温で1時間かきまぜた。反応混合物は氷中にあげ、油層を分離した。ついで 5% NaHCO_3 水溶液で洗い、 MgSO_4 で乾燥した。常圧蒸留して bp 94~95°C のプロピオン酸メチル 203 g を得た。収率 74%。

IR(neat) : 1780 (CO_2Me)

^{19}F -NMR(CCl_4) : 0 (dd, CF_3 , 3 F), 129.0 (dq, CHF, 1 F)

3.6 α -フルオロマロン酸ジメチル

アイスバスで冷却した MeONa 20.4 g (3.8 mol) の MeOH (600 ml) 溶液中にテトラフルオロプロピオン酸メチル 203 g (1.3 mol) を滴下したのち室温で 30 分間かきまぜた。つぎに濃塩酸で酸性とし、 MeOH の一部を留去したのち水にあげた。エーテル抽出し飽和 NaHCO_3 溶液で洗い、ついで水洗し MgSO_4 で乾燥した。エーテル留去後減圧蒸留して bp 111~112°C/45 mmHg の α -フルオロマロン酸ジメチル 107 g を得た。収率 71%。

IR(neat) : 1765 (C=O)

^{19}F -NMR(CCl_4) : 117.0 (d, $J_{\text{H-F}}=47.4$ Hz)

^1H -NMR(CCl_4) : 5.23 (d, CHF, 1 H), 3.90 (s, OCH_3 , 3 H)

3.7 ブチルフルオロマロン酸ジメチル

Na 1.2 g (50 mmol) の MeOH (50 ml) 溶液に α -フルオロマロン酸ジメチル 7.7 g (51 mmol) の MeOH (20 ml) 溶液を室温で滴下し、室温で 30 分かきまぜたのち臭化ブチル 6.9 g (50 mmol) を加え煮沸還流を 1.5 時間行なった。 MeOH を一部留去したあと水にあげエーテル抽出ついで水洗いし、 MgSO_4 で乾燥した。エーテルを留去後減圧蒸留してブチルフルオロマロン酸ジメチル bp 98~99°C/3 mmHg 7.4 g を得た。収率 72%。

元素分析：分析値 C 52.60%, H 7.24%

計算値 C 52.42%, H 7.33%

IR(neat) : 1755 (C=O)

^{19}F -NMR(CCl_4) : 88.5 (t, $J_{\text{H-F}}=21.6$ Hz)

^1H -NMR(CCl_4) : 3.83(s, (OCH_3)₂, 6 H), 1.88~3.43(m, CH_2 , 2 H), 1.18~1.50(m, CH_2CH_2 , 4 H), 0.90(t, CH_3 , 3 H)

3.8 4-フルオロ-5-ヒドロキシ-3-フェニルピラゾール

α -フルオロベンゾイル酢酸メチル 1.96 g (10 mmol), ヒドラジン水和物 0.50 g (10 mmol) を溶媒 EtOH (3 ml) 中で煮沸還流 3 時間行なう。冷却後水にあげ、 H_2O 過し、水洗し乾燥すると 1.2 g の粗結晶を得る。収率 61%。 EtOH から再結晶して mp 184~186°C のピラゾール誘導体を得た。

元素分析：分析値 C 58.95%, H 3.92%, N 14.95%

計算値 C 58.67%, H 3.96%, N 15.72%

IR(KBr) : 3600 (broad, OH), 1620 cm^{-1} (C=N)

^{19}F -NMR(DMSO) : 110 (s)

^1H -NMR(DMSO- d_6 / CCl_4) : 7.37~7.73 (m, Aromatic H)

MS(m/e) : 178 (M^+)

3.9 4,8-ジメチル-3-フルオロ-7-ヒドロキシクマリン

2-メチルレゾルジノール 1.3 g (10 mmol), α -フルオロアセト酢酸エチル 1.5 g (10 mmol) を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (10 ml) 中 10 時間還流した。冷却後過剰の水にあげ、 H_2O 過し、水洗し乾燥すると 2.0 g の粗結晶を得る。収率 95%。 MeOH から再結晶して mp 192~193°C の結晶を得た。

IR(KBr) : 3340 (OH), 1750 (C=O)

^{19}F -NMR(DMSO) : 61.0 (s)

^1H -NMR(DMSO- d_6) : 8.43 (s, OH, 1 H), 7.67~8.17 (m, Aromatic H, 2 H), 3.27 (s, 2CH_3 , 6 H)

MS(m/e) : 208 (M^+)

3.10 5-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-メチル-4(3H)-ピリミジノン

2-フルオロマロン酸ジエチル 1.8 g (10 mmol), アセトアミジン塩酸塩 0.95 g (10 mmol) を Na 0.46 g (20 mmol) の EtOH (20 ml) 溶液中 5 時間還流する。冷却後 1 mol·dm⁻³ HCl 中にあげ H_2O 過し、乾燥すると粗結晶 1.2 g を得る。収率 83%。 H_2O から再結晶して mp>310°C のピリミジン誘導体の結晶を得た。

元素分析：分析値 C 40.87%, H 3.40%, N 19.14%

計算値 C 41.67%, H 3.49%, N 19.43%

IR(KBr) : 3450 (OH), 1680 (CONH), 1625 (C=N)

^{19}F -NMR(DMSO) : 105.3 (s)

^1H -NMR(DMSO- d_6 / CCl_4) : 7.16 (s, NH, OH, 2 H), 2.16(s, CH_3 , 3 H)

3.11 6-フルオロ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-5,7(6H)-ジオン

2-フルオロマロン酸ジエステル 1.8 g (10 mmol), 2-アミノチアゾール 1.0 g (10 mmol) を Na 0.46 g (20 mmol) の EtOH (20 ml) 溶液中 5 時間還流する。冷却後、1 mol·dm⁻³ HCl 中にあげ H_2O 過し、乾燥すると、粗結晶 1.7 g を得る。収率 90%。 DMF から再結晶し、エタノールで洗浄すると mp>265°C の結晶を得た。

IR(KBr) : 1760, 1700 (C=O), 1560 cm^{-1} (C=N)

^{19}F -NMR(DMSO) : 114.5 (d, $J_{\text{H-F}}=39.5$ Hz)

^1H -NMR(DMSO- d_6) : 7.56~7.86(m, Thiazole-H, 2 H), 6.13 (d, CHF, 1 H)

MS(m/e) : 186 (M^+)

3.12 3-フルオロ-4-フェニル-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オン

α -フルオロベンゾイルアセト酢酸エチル 2.1 g (10 mmol), o -フェニレンジアミン 1.1 g (10 mmol) を EtOH (30 mmol) と AcOH (10 ml) の混合溶液中で 3 時間還流した。反応混合物を氷水中にあげ H_2O 過し、乾燥すると粗結晶 1.3 g を得る。収率 51%。 AcOH から再結晶して mp 178°C の結晶を得た。

IR(KBr) : 3200 (NH), 1685 (C=O), 1605 (C=N)

^{19}F -NMR(DMSO) δ : 124.0 (d, $J_{\text{H-F}}=41.4$ Hz)

^1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 11.2 (s, NH, 1H), 7.16~8.10 (m, Aromatic H, 9 H), 5.50 (d, CHF, 1 H)

MS(*m/e*): 254 (*M*⁺)3.13 3-フルオロ-1*H*-1,5-ベンゾジアゼピン 2,4-ジオン

フルオロマロン酸ジエチル 1.8 g (10 mmol), *o*-フェニレンジアミン 1.1 g (10 mmol) を Na 0.23 g (10 mmol) の EtOH (10 mmol) 溶液中還流 5 時間行なう。冷却後 1 mol·dm⁻³ HCl 中における過、水洗後乾燥すると粗結晶 1.2 g を得る。収率 60%。AcOH から再結晶して mp > 300°C の結晶を得た。

元素分析: 分析値 C 56.03%, H 3.65%, N 14.54%

計算値 C 55.63%, H 3.63%, N 14.43%

IR(KBr): 3200(NH), 1728, 1682(C=O), 1605(C=N)

¹⁹F-NMR(DMSO): 132.0 (d, *J*_{H-F} = 39.5 Hz)¹H-NMR(DMSO *d*₆): 101.76(s, 2 NH, 2 H), 7.16(s, Aromatic H 4 H), 5.45(d, CHF, 1 H)

Special Articles on

Fluorine Chemistry and Its Application

Synthesis of Monofluoro Heterocycles Using Fluoroolefins as Starting Materials

Akio TAKAOKA, M. Kamal IBRAHIM, S. R. F. KAGARUKI
and Nobuo ISHIKAWA*

*Department of Chemical Technology, Tokyo Institute
of Technology; Meguro-ku, Tokyo 152 Japan*

The compounds carrying an active fluoromethylene group such as α -fluoro- β -keto esters and β -diesters are recognized as useful intermediates for the synthesis of monofluoro compounds which are of great interest from the biological point of view. These building blocks were readily prepared from commercially available trifluoroethene or hexafluoropropene.

The monofluoro heterocycles synthesized from these building blocks include pyrazoles, coumarins, pyrimidines and benzodiazepines etc.

α -Fluoro- β -keto esters derived from trifluoroethene or hexafluoropropene as described above, were potent intermediates for monofluoro heterocycles.

As an example of those, 3-alkyl(or aryl)-4-fluoro-5-hydroxypyrazoles were prepared by the reaction with hydrazines. The reaction proceeded in refluxing ethanol smoothly, and 4-fluorophrazoles were obtained in good yields.