(昭和34年2月9日受理)

有機フッ素化合物の合成に関する研究 (第1報)

Syntheses of Organic Fluorine Compounds. I

トリ-*p*-フルオルフェニルエチレンおよびトリ-(*m*-フル オル-*p*-メトキシフェニル)エチレンの合成

Tri-*p*-fluorophenylethylene and Tris-(*m*-fluoro-*p*-methoxy-
phenyl)ethylene.

舟 阪 渡*・安 藤 貞 一*

Wataru FUNASAKA

Teiichi ANDO

尾 崎 博 巳*・村 上 宏 二*

Hiromi OZAKI

Koji MURAKAMI

Tri-*p*-fluorophenylethylene has been synthesized by the action of *p*-fluoro-phenylmagnesium bromide upon ethyl *p*-fluorophenylacetate or upon α -*p*-fluorophenyl-*p*-fluoroacetophenone, as well as by the action of *p*-fluorobenzylmagnesium chloride upon *p*, *p'*-difluorobenzophenone. The procedures for the preparation of the intermediates have also been given. The reaction of ethyl chloroacetate with *m*-fluoro-*p*-methoxyphenylmagnesium bromide has been found to yield α -(*m*-fluoro-*p*-methoxyphenyl)-*m*-fluoro-*p*-methoxyacetophenone or tris-(*m*-fluoro-*p*-methoxyphenyl)ethylene, depending on the molar ratio of the reactants.

最近フッ素化学が発達するにつれて有機フッ素化合物の合成が盛んとなり、またこれに応じてその生物学的な作用に関する研究が活発となってきている。これらのうち、副腎皮質ホルモンや天然性ホルモンなどのステロイドにフッ素を導入したときの効果については、特に大きな関心が払われているようであるが、ジエチルスチルベストロール、ヘキセステロール、トリアリールエチレンなどのいわゆる合成女性ホルモンの分子内にフッ素を導入してその作用をしらべようとする試み¹⁻⁶⁾は、現在のところまだ意外に少ない。著者らは、今回フッ素を含む数種の新しいトリアリールエチレン体を合成したので、ここにその大要を報告することにした。

母体として選んだ化合物は、トリ-*p*-メトキシフェニルエチレン (1) (この化合物のクロール置換体すなわち1,1,2-トリ-*p*-メトキシフェニル-2-クロールエチレンはTACEと呼ばれ、特に効力持続の長い合成エストロゲンとして知られている)であって、本報には、その中

の3個のメトキシ基のすべてをフッ素におきかえたトリ-*p*-フルオルフェニルエチレン (2)、および3個のメトキシ基の *o*-位にそれぞれ1個のフッ素を導入したトリ-(*m*-フルオル-*p*-メトキシフェニル)エチレン (3)の合成について報告する。

一般に、この種のトリアリールエチレン体を合成するには、相当する1,1,2-トリアリールエタノールを脱水するのが最も簡単であり、かつ確実であるのはいうまでもないが、ここでこの中間体を得るにはつぎの3種の方

* 京都大学工学部工業化学教室 (京都市左京区吉田)

法が考えられる。

(a) $\text{RCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ 型のエステルと RMgX との反応

(b) RCH_2COR 型のケトンと RMgX との反応

(c) RCOR 型のケトンと RCH_2MgX との反応

1,1,2-トリ-*p*-フルオルフェニルエタノール (4) の合成を目的とする場合についていえば, (a) (b) (c) 3 種の方法における原料はそれぞれ *p*-フルオルフェニル酢酸エチル (5), *p*, *p'*-ジフルオルデスオキシベンゾイン (6) および *p*, *p'*-ジフルオルベンゾフェノン (7) となる。

これらの原料のうち, (5) および (6) はまだ文献に記載がないので, 著者らは, *p*-フルオルフェニル酢酸(8)を濃硫酸の存在の下にエタノールと加熱することによって (5) を合成し, また (8) を塩化チオニルで処理して酸塩化物 (9) とした後, これを無水塩化アルミニウムの存在の下にフルオルベンゼンと反応させることによって (6) を合成した。なお後者のフリーデル・クラフツ縮合がフルオルベンゼンのフッ素の *p*-位において起こることは, *p*-フルオルフェニルアセトニトリル (10) と臭化 *p*-フルオルフェニルマグネシウムとを用いる別途合成によって確認した。

これに対して, (c) 法の原料ケトン (7) は, 塩化 *p*-フルオルベンゾイルとフルオルベンゼンとのフリーデル・クラフツ縮合によってすでに合成されているが⁷⁾, 著者らは, フルオルベンゼンと四塩化炭素とを無水塩化アルミニウムの存在の下に反応させ, 生成するシクロル体 (11) を加水分解することによっても, このケトンを得ることができることを確かめた。

以上の原料を用いて実際に (a) (b) (c) 3 種のグリニャール反応を試みたところ, 反応はいずれの場合も容易に進行したが, マグネシウムの活性化に臭化エチルを用い, 加水分解に塩化アンモニウムを用い, 減圧下常温で溶剤を留去するなどの方法をとったにもかかわらず, 生成物としては 1,1,2-トリ-*p*-フルオルフェニルエチレン (2) が得られただけで, 相当するカルビノール (4) は単離できなかった。これは恐らくこのカルビノール (またはそのブロムマグネシウム塩) がきわめて不安定で, 加水分解と同時に (または反応系内ですでに) オレフィンに変化してしまうためであると思われる。

このようにして得られた トリ-*p*-フルオルフェニルエチレン (2) は, mp 72~73°C の物質で, 氷酢酸中でクロム酸による酸化を行うとき, *p*, *p'*-ジフルオルベンゾフェノンおよび *p*-フルオル安息香酸を好収量で生成することによって, その構造を確認した。

トリ-*p*-フルオルフェニルエチレン (2) が新化合物であるのに対して, トリ-*m*-フルオル-*p*-メトキシフェニルエチレン (3) は, 相当する第二カルビノールを脱水する方法によって, すでに合成されている⁹⁾が, 発表された合成過程はかなり複雑である。著者の一人は, さきにクロル酢酸エチルとグリニャール化合物との反応について報告し, この反応がデスオキシベンゾイン型のケトンやトリアリールエチレンに対する簡単な実験室的製法として利用できることを示した⁹⁾が, この方法はいま

目的としているエチレン (3) の合成にも適用できると予想され, かつこの方法によれば合成経路はいちじるしく簡単化される。

そこでこの点を実際に確

かめるため, *o*-フルオル-*p*-ブロムアニソールをグリニャール化合物にかえてクロル酢酸エチルと反応させたところ, エステルとグリニャール化合物とのモル比を 1:2 としたときには *m*, *m'*-ジフルオル-*p*, *p'*-ジメトキシデスオキシベンゾイン (12) が, モル比を 1:3 としたときにはトリ-*m*-フルオル-*p*-メトキシフェニルエチレン (3) が得られることが明らかとなった。生成物の構造は, ケトン (12) に対してはニトリル (13) を経由する別途合成により, エチレン (3) に対しては既知の方法⁹⁾

によって製した標品との混融によって確認した。

なおクロル酢酸エチルとグリニャール化合物との反応は、*p,p'*-ジフルオルデスオキシベンゾイン (6) やトリ-*p*-フルオルフェニルエチレン (2) の合成に対しても利用できるが、このことについては別報⁸⁾に報告したので、ここでは触れないことにする。

実験の部

1. *p*-ブロムフルオルベンゼン⁹⁾ *p*-ブロムアニリンから相当する碇フッ化ジアゾニウムをつくり、これを熱分解する方法⁹⁾によって製した。bp 150~2°C (文献値⁹⁾ 151.6~1.9°C/755 mmHg), 収率 63~67%。ただし原料としては、アセトアニリドを氷酢酸中で臭素化して*p*-ブロム体としたものを塩酸で加水分解するときを得られる*p*-ブロムアニリン塩酸塩をそのままの形で用い、遊離のアミンにかえる操作を省略した。アセトアニリドよりの*p*-ブロムアニリン塩酸塩の収率 69~72%。

2. *p*-フルオルフェニルアセトニトリル (10)¹¹⁾ 臭化*p*-フルオルベンジル¹⁰⁾を、含水エタノール中でシアン化カリウムと反応させる方法によって製した。bp 120~124°C/25 mmHg (文献値¹¹⁾ 115~6°C/16 mmHg), 収率 75%。反応の条件は、塩化*p*-フルオルベンジルとシアン化ナトリウムとの反応¹¹⁾に準じた。

3. *p*-フルオルフェニル酢酸 (8)¹¹⁾ *p*-フルオルフェニルアセトニトリルを希硫酸で加水分解する方法¹¹⁾によって製した。bp 154~6°C/20 mmHg, mp 84~5°C (文献値 85°C¹¹⁾, 86°C¹²⁾), 収率 81%。ただし生成物は再結晶によらず、エーテルで抽出し蒸留することによって単離した。

4. 塩化*p*-フルオルフェニルアセチル (9) *p*-フルオルフェニル酢酸 15.4 g (0.1 mol) と塩化チオニル 15.5 g (0.13 mol) とを混じ、これを湯浴上に 2 hr 還流した後、蒸留して bp 102~4°C/12 mmHg の留分を

集めた。収量 14.5 g (84%)。

C₆H₅OFCI に対する計算値 C 55.67%, H 3.50%
実測値 C 55.92%, H 3.76%。

5. *p,p'*-ジフルオルデスオキシベンゾイン (6)

i. 塩化*p*-フルオルフェニルアセチル (9) とフルオルベンゼンより フルオルベンゼン 25 g (0.26 mol) を二硫化炭素 200 cc に溶かし、無水塩化アルミニウム 40 g (0.3 mol) を加え、かきまぜながら 0~5°C でこれに塩化*p*-フルオルフェニルアセチル 45 g (0.26 mol) を滴下し、滴下終了後 2 hr 還流し、冷却後水と塩酸との混合物上に注ぎ、有機層を水洗、乾燥後蒸留して bp 178~80°C/15 mmHg の留分を集めた。収量 31 g (52%)。リグロインから再結晶して mp 96~7°C。

C₁₄H₁₀F₂ に対する計算値 C 72.41%, H 4.34%
実測値 C 72.37%, H 4.42%。

ii. *p*-フルオルフェニルアセトニトリル (10) と臭化*p*-フルオルフェニルマグネシウムより *p*-ブロムフルオルベンゼン 38.5 g (0.22 mol), マグネシウム 5.4 g (0.22 グラム原子) およびエーテル 200 cc からグリニャール溶液を製し、かきまぜながら 5~10°C でこれに*p*-フルオルフェニルアセトニトリル 6.8 g (0.05 mol) をエーテル 20 cc に溶かした溶液を滴下し、室温で 4 hr かきまぜ、氷 100 g と濃塩酸 60 cc との混合物上に注ぎ、水層をわかちとり、1 hr 還流し、冷却後器底に沈む油をエーテルで抽出し、エーテル層を水洗、乾燥後蒸留してエーテルを留去し、残査をリグロインから再結晶した。収量 1.8 g (8%), mp 96~7°C。このものは i の方法で得られた結晶と混融しても mp の降下を示さなかった。

6. 塩化*p*-フルオルベンジル¹¹⁾ 過酸化ベンゾイルの存在の下に、*p*-フルオルトルエンを塩化スルフリルと反応させる方法¹¹⁾によって製した。bp 61~3°C/12 mmHg (文献値¹¹⁾ 70~1°C/17.5 mmHg), 収率 60%。

7. *p,p'*-ジフルオルベンゾフェノン (7) 四塩化炭素 200 cc と無水塩化アルミニウム 34 g (0.25 mol) との混合物をかきまぜ、20~5°C でこれにフルオルベンゼン 48 g (0.5 mol) を滴下し、滴下終了後さらに同温度に 2 hr かきまぜ、一夜放置し、水 100 cc を徐々に加え、水蒸気蒸留によって溶剤の大部分を除き、冷却器内で留液が固化するようになったところで一たん蒸留を中止し、残査を水とともに 6 hr 還流し、さきに回収した四塩化炭素 (生成物の一部が溶存している) で抽出し、抽出液を蒸留して bp 150~4°C/12 mmHg の留分を集めた。収量 42 g (77%)。エタノールから再結晶を繰返して mp 106~7°C (文献値⁷⁾ 107.5~8.5°C)。

$C_{13}H_9OF_2$ に対する計算値 C 71.56%, H 3.70%
実測値 C 71.54%, H 3.67%。

8. *p*-フルオルフェニル酢酸エチル (5) *p*-フルオルフェニル酢酸 46.2 g (0.3 mol), エタノール 100 cc および濃硫酸 20 cc の混合物を湯浴上で 4 hr 加熱し, 冷却後水に投じ, 油層 (これはほとんど純粋な *p*-フルオルフェニル酢酸エチルであり, 強冷すれば固化する) をエーテルで抽出し, 抽出液を蒸留して bp 112~4°C/18 mm Hg の留分を集めた。収量 52 g (95%)。石油エーテルから再結晶して mp 35~35.2°C。

$C_{11}H_{11}O_2F$ に対する計算値 C 65.92%, H 6.09%
実測値 C 65.86%, H 6.19%。

9. トリ-*p*-フルオルフェニルエチレン (2)

i. *p*, *p'*-ジフルオルデスオキシベンゾイン (6) より *p*-ブromフルオルベンゼン 26.3 g (0.15 mol), マグネシウム 3.6 g (0.15 グラム原子) およびエーテル 100 cc を用い常法によって製したグリニャール溶液に, *p*, *p'*-ジフルオルデスオキシベンゾイン 23.2 g (0.1 mol) をベンゼン 100 cc に溶かした溶液を -10~-5°C でかきまぜながら加え, さらに -10°C に 2 hr かきまぜて一夜放置し, 氷と塩化アンモニウムで分解し, 水洗乾燥後溶剤を減圧で留去し, 残査を結晶化させようとしたが成功しなかったので再びこれを減圧蒸留に付し, bp 195~205°C/12 mm Hg の留分を集めた。収量 16 g (52%), リグロインまたはメタノールから再結晶を繰返して mp 72~73°C。

$C_{20}H_{13}F_3$ に対する計算値 C 77.41%, H 4.22%
実測値 C 77.43%, H 4.14%。

ii. *p*, *p'*-ジフルオルベンゾフェノン (7) より 塩化 *p*-フルオルベンジル 17.3 g (0.12 mol), マグネシウム 2.9 g (0.12 グラム原子) およびエーテル 100 cc から製したグリニャール溶液に, *p*, *p'*-ジフルオルベンゾフェノン 17.4 g (0.08 mol) をベンゼン 100 cc に溶かした溶液を 5~10°C でかきまぜながら滴下し, 滴下終了後室温に 2 hr かきまぜ, 氷と塩化アンモニウムとの混合物上に注ぎ, 有機層から溶剤を減圧蒸留によって除き, 残査をトルエン 70 cc に溶かし, *p*-トルエンスルホン酸 2 g を加えて 2 hr 還流し, 冷後水で洗い, 乾燥後蒸留して bp 195~205°C/12 mm Hg の留分を集めた。収量 22 g (89%)。メタノールから再結晶して精製すると mp 72~73°C となり, この結晶は i で得られた結晶と混融して mp の降下を示さなかった。

iii. *p*-フルオルフェニル酢酸エチル (5) より *p*-ブromフルオルベンゼン 35.0 g (0.2 mol), マグネシウム 4.9 g (0.2 グラム原子) およびエーテル 120 cc を用い

て製したグリニャール溶液をかきまぜ, 8~10°C で *p*-フルオルフェニル酢酸エチル 9.1 g (0.05 mol) をエーテル 20 cc にとかした溶液を滴下し, 滴下終了後同温に 2 hr かきまぜ, 氷と塩化アンモニウムで分解し, 有機層から減圧でエーテルを留去し, 残査にメタノールを加えて放置し, 析出する結晶をろ別し, ロ液を減圧蒸留に付して bp 195~205°C/12 mm Hg の留分を集めた。収量 6.8 g (44%)。メタノールより再結晶して mp 72~73°C, i または ii の方法によって製したものと混融しても mp の降下は認められなかった。なお最初の蒸留残査にメタノールを加えたとき析出した結晶は, リグロインから繰返し再結晶することにより mp 144~5°C となったが, 酢酸や *p*-トルエンスルホン酸と加熱しても全く変化をうけず, したがってカルピノール体でないことは確実であると思われるが, 現在まだその構造を確認するには至っていない。

10. トリ-*p*-フルオルフェニルエチレンの酸化 トリ-*p*-フルオルフェニルエチレン 6.2 g (0.02 mol) を水酢酸 60 cc に溶かしてかきまぜ, 50~60°C に保ちながら無水クロム酸 4.4 g (0.044 mol) を少量ずつ 6 hr にわたって添加し, 一夜放置し, さらに湯浴上に 3 hr 加熱した。冷却後水 200 cc を加え, 析出する沈殿をエーテルで抽出し, 水層をエーテル 100 cc ずつで 3 回抽出したものと合わせた。このエーテル層は, まず水で洗って酢酸と無機塩とを除き, ついで 10% 水酸化ナトリウム水溶液 50 cc ずつで 3 回抽出し, アルカリ性抽出液を塩酸で酸性とし, 析出する沈殿をろ取した。これを水から再結晶して精製すると, mp 181~2°C の結晶 2.1 g (75%) が得られ, この結晶は *p*-フルオルトルエンの酸化¹³⁾によって製した *p*-フルオル安息香酸の標品 (mp 181~2°C) と混融して mp の降下を示さなかった。一方アルカリ抽出を終えたエーテル層を, 水洗乾燥後蒸留してエーテルを除き, 残査をメタノールから再結晶すると mp 106~7°C の結晶 3.2 g (73%) が得られ, このものは実験 7 において得た *p*, *p'*-ジフルオルベンゾフェノンの結晶と混融して mp の降下を示さなかった。

11. *o*-フルオル-*p*-ブromアニソール¹⁴⁾ *o*-フルオルアニソールをクロロホルム中で臭素化する方法¹⁴⁾によって製した。bp 94~6°C/12 mm Hg (文献値¹⁴⁾ 96~6.5°C/14 mm Hg), 収率 85%。

12. *m*-フルオル-*p*-メトキシフェニルアセトニトリル (13)¹⁵⁾ *o*-フルオルアニソールをクロルメチル化し, ついでこれをシアン化カリウムで処理する方法¹⁵⁾によって製した。mp 47~9°C (文献値¹⁵⁾ 49~50°C), *o*-フルオルアニソールよりの収率 48%。

13. *m*, *m'*-ジフルオル-*p*, *p'*-ジメトキシデスオキシベンゾイン (12)

i. クロル酢酸エチルより *o*-フルオル-*p*-ブロムアニソール 41 g (0.2 mol), マグネシウム 4.9 g (0.2 グラム原子) およびエーテル 100 cc から製したグリニャール溶液をかきまぜ、クロル酢酸エチル 11 g (0.09 mol) をベンゼン 100 cc に溶かした溶液を $-3\sim 0^{\circ}\text{C}$ で滴下し、滴下終了後 0°C に 30 min かきまぜ、徐々に温度をあげながらエーテルの大部分とベンゼンの一部とを留出させ、内容物の bp が 72°C となったところで蒸留をやめ、さらに 4 hr 還流し、冷後水と塩酸で分解した。水層と有機層との中間部に析出する結晶をロ取し、メタノールから再結晶すると mp $149\sim 50^{\circ}\text{C}$ の結晶 4.7 g (18%) が得られた。また有機層を水洗乾燥後蒸留して bp $200\sim 20^{\circ}\text{C}/6\text{ mm Hg}$ の留分を集め、メタノールから再結晶すると、同一の結晶 1.1 g (4%) が得られた。これらの結晶は ii によって製したものと混融しても mp の降下を示さなかった。

ii. *m*-フルオル-*p*-メトキシフェニルアセトニトリル (13) より *o*-フルオル-*p*-ブロムアニソール 29.8 g (0.15 mol), マグネシウム 3.5 g (0.15 グラム原子) およびエーテル 120 cc から製したグリニャール溶液をかきまぜ、*m*-フルオル-*p*-メトキシフェニルアセトニトリル 5.9 g (0.36 mol) をエーテル 30 cc に溶かした溶液を $-8\sim -5^{\circ}\text{C}$ で滴下し、滴下終了後室温に 4 hr かきまぜ、一夜放置の後水 50 g と濃塩酸 30 cc との混合物上に注ぎ、水層を 4 hr 還流し、冷却後析出する結晶を集め、メタノールから再結晶した。mp $149\sim 50^{\circ}\text{C}$, 収量 0.8 g (7.6%)。

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{F}_2$ に対する計算値 C 65.75%, H 4.83%
実測値 C 65.63%, H 4.95%。

14. トリ-(*m*-フルオル-*p*-メトキシフェニル) エチレン (3) *o*-フルオル-*p*-ブロムアニソール 41 g (0.2 mol), マグネシウム 4.9 g (0.2 グラム原子) およびエーテル 100 cc から製したグリニャール溶液をかきまぜ、

クロル酢酸エチル 7 g (0.057 mol) をベンゼン 100 cc に溶かした溶液を $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ で滴下し、滴下終了後 0°C に 30 min かきまぜ、実験 13 の i と同様にして $72\sim 3^{\circ}\text{C}$ に 4 hr 還流し、水と塩化アンモニウムで分解し、有機層を蒸留して bp $205\sim 25^{\circ}\text{C}/2\text{ mm Hg}$ の留分を集めた。収量 4.1 g (18%)。メタノールから再結晶すると、mp は $113\sim 4^{\circ}\text{C}$ となり、1,2,2-トリ-(*m*-フルオル-*p*-メトキシフェニル) エタノールの脱水⁶⁾によって製した標品 (mp $113\sim 4^{\circ}\text{C}$) と混融して mp の降下を示さなかった。

$\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{F}_6$ に対する計算値 C 68.99%, H 4.78%
実測値 C 68.81%, H 4.85%。

文 献

- 1) T. C. Myers, R. J. Pratt, R. L. Morgan, J. O'Donnell, E. V. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.* **77** 5655 (1955)
- 2) R. L. Morgan, P. Tannhauser, R. J. Pratt, T. C. Myers, E. V. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.* **77** 5658 (1955)
- 3) N. P. Buu-Hoi, N. D. Xuong, D. Lavit, *J. Org. Chem.* **19** 1563 (1954)
- 4) N. P. Buu-Hoi, E. Lescot, N. D. Xuong, *J. Org. Chem.* **22** 1057 (1957)
- 5) N. P. Buu-Hoi, E. Lescot, N. D. Xuong, *J. Org. Chem.* **23** 1261 (1958)
- 6) 穴戸, 岡野, 日本化学会近畿支部常会 (1957)
- 7) R. D. Dunlop, J. H. Gardner, *J. Am. Chem. Soc.* **55** 1665 (1933)
- 8) 安藤, 有合化 (投稿中)
- 9) G. Schiemann, R. Pillarky, *Ber.* **64** 1340 (1931)
- 10) J. R. Vaughan, G. W. Anderson, R. C. Clapp, J. H. Clark, J. P. English, K. L. Howard, H. W. Marson, L. H. Sutherland, J. J. Denton, *J. Org. Chem.* **14** 228 (1949)
- 11) F. L. M. Pattison, B. C. Saunders, *J. Chem. Soc.* **1949** 2745
- 12) J. F. J. Dippy, F. R. Williams, *J. Chem. Soc.* **1934** 1466
- 13) J. H. Slothouer, *Rec. trav. chim.* **33** 324 (1914)
- 14) G. Schiemann, *J. prakt. Chem.* **143** 18 (1935)
- 15) K. Kraft, *Ber.* **84** 150 (1951)