ケミカルス覚え書き

2-フルオロ-2-ホスホノ酢酸トリエチル

菊池 眞仁*・小野 沢 孝*

Triethyl 2-Fluoro-2-phosphonoacetate

Masahito KIKUCHI* and Takashi ONOZAWA*

標題化合物 2-フルオロ-2-ホスホノ酢酸トリエチルは、(ジエトキシホスフィニル)フルオロ酢酸エチル、(ジエトキシホスホリル)フルオロ酢酸エチル、(エトキシカルボニル)フルオロメチルホスホン酸ジエチルとも呼ばれている。

2-フルオロ-2-ホスホノ酢酸トリエチルは 1964 年、H. Machleidt と R. Wessendorf により初めて合成され、カルボニル化合物から α -フルオロ- α,β -不飽和エステルを合成する試剤として用いられた¹⁾。近年、含フッ素生理活性化合物が注目され、2-フルオロ-2-ホスホノ酢酸トリエチルは有用な含フッ素合成ブロックとして盛んに利用されている。

1. 製 法

前述の H. Machleidt らは、亜リン酸トリエチルとブロモフルオロ酢酸エチルとの Arbuzov 反応により、2-フルオロ-2-ホスホノ酢酸トリエチルを合成した¹⁾。その後、多くの研究者がこの方法により 2-フルオロ-2-ホスホノ酢酸トリエチルを合成しており²⁾、最も一般的な合成法と思われる。

また、最近では、求電子的フッ素化剤である *N*-フルオロ-*o*-ベンゼンジスルホンイミドを用いて、2-ホスホノ酢酸トリエチルの α 位炭素原子にフッ素原子を選択

的に導入する方法³⁾、ジブロモフルオロメチルホスホン酸ジエチルとクロロギ酸エチルから合成する方法⁴⁾も報告されている。

国内では東京化成工業(株)が製造している。

2. 性 質

分子式	$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{FO}_5\text{P}$
分子量	242.18
外 観	透明液体
沸 点	$75^\circ\text{C}/0.01 \text{ mmHg}$
引火点	73°C
比 重	1.19 (20°C)
屈折率	1.43 (n_D^{20})

3. 用 途

医薬・農薬などの生理活性化合物の特定位置にフッ素原子を導入することで、著しく毒性が軽減されたり、薬効が増大することがある。これはフッ素原子が小さく、立体的に C-H 結合を C-F 結合に代えてもほとんど区別されずに代謝系に取り込まれてしまうミミック効果と、フッ素原子の大きな電気陰性度により周辺の電子密度が下がり、酸化などの反応が起こりにくくなるブロック効果によるものである。この成功例として、5-フルオロウ

* 東京化成工業(株) ()

* TOKYO KASEI KOGYO Co., Ltd. ()

ラシルなど多くの化合物が報告されている。

また、液晶をはじめとする機能性材料も、特定の位置にフッ素原子を導入すると優れた特性を示す。このように、含フッ素化合物を効率的に合成する試みが多方面で行われている。特定の位置にフッ素原子を導入する方法はいくつか見いだされているが、含フッ素合成ブロックを用いる方法は、特殊な反応装置を必要としないため、最も手軽な方法である。

中でも2-フルオロ-2-ホスホノ酢酸トリエチルは、塩基の存在下、フルオロカルボアニオンを生じ、カルボニル化合物との Horner-Emmons 反応により α -フルオロ- α,β -不飽和エステルを生成する。このエステルはアルデヒドやアルコールに還元でき、生理活性化合物合成の前駆体として非常に有用である。2-フルオロ-2-ホスホノ酢酸トリエチルを用いた含フッ素生理活性化合物の合成例として、ビタミンA誘導体⁵⁾、昆虫の性フェロモン⁶⁾、殺虫効力のあるピレスロイド⁷⁾などが挙げられる。

O. Piva は、塩基の存在下、 α -フルオロ- α,β -不飽和エステルに 254 nm の光を照射することにより、高収率で α -フルオロ- β,γ -不飽和エステルに変換できることを見いだしている⁸⁾。塩基として光学活性アミンを用いると光学対掌体の一方を優先的に得ることができる。今後、この反応を用いた光学活性含フッ素合成ブロックの開発が期待される。

この他に α -フルオロ- β -ケトエステルの合成⁹⁾も報告されている。

4. 取り扱い上の注意

消防法では第4類第3石油類に該当する引火性液体で、皮膚・粘膜等を刺激する。毒性に関する十分な知見は得られていない。したがって、火気・熱源などの着火源を避け、適切な保護具を着用の上、ドラフト内で取り扱う必要がある。廃棄に際しても同様な注意が必要である。なるべく早く使いきることが原則であるが、保存する際は火気、熱源および直射日光を避け、冷暗所に貯蔵する。

5. 識別名番号・適用法規・その他

CAS Reg. No. 2356-16-3

国際統一商品分類 2931.00

消防法 危険物第4類 第3石油類 危険等級Ⅲ

文 献

- 1) H. Machleidt, R. Wessendorf, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **674**, 1 (1964)
- 2) E. Elkik, M. Imbeaux, *Synthesis*, **1989**, 861; A. Thenappan, D.J. Burton, *J. Org. Chem.*, **55**, 4639 (1990); H.-J. Tsai, A. Thenappan, D. J. Burton, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **105**, 205 (1995)
- 3) F.A. Davis, W. Han, C.K. Murphy, *J. Org. Chem.*, **60**, 4730 (1995)
- 4) C. Patois, P. Savignac, *Synth. Commun.*, **24**, 1317 (1994)
- 5) R.S.H. Liu, H. Matsumoto, A.E. Asato, M. Denny, Y. Shichida, T. Yoshizawa, F.W. Dahlquist, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 7195

- (1981); A.J. Lovey, B.A. Pawson, *J. Med. Chem.*, **25**, 71 (1982); A.E. Asato, A. Kini, M. Denny, R.S.H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2923 (1983); T. Shinada, N. Sekiya, N. Bojkova, K. Yoshihara, *Synlett*, **1995**, 1247
- 6) F. Camps, J. Coll, G. Fabrias, A. Guerrero, *Tetrahedron*, **40**, 2871 (1984)
- 7) Ph. Coutrot, C. Grison, R. Sauvêtre, *J. Organomet. Chem.*, **332**, 1 (1987)
- 8) O. Piva, *Synlett*, **1994**, 729
- 9) D.Y. Kim, D.Y. Rhie, D.Y. Oh, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 653 (1996)
- (平成8年9月30日受理)

第 55 巻第 2 号予定

巻 頭 言

21 世紀の化学への期待 安藤 亘

総説および総合論文

三配位ヨウ素化合物の特性を活かした有機ラジカル反応 東郷 秀雄ら
 イミン類の不斉還元反応 橋口 昌平ら
 プレフェルディン類合成の最近の進歩 小林 雄一ら
 エステル基を活性化基とする芳香族求核置換反応の開発と応用 服部徹太郎ら
 中心不斉-軸不斉変換を伴う NAD(P)H モデル化合物の合成と反応 三方 裕司
 癌転移およびウイルス感染阻害剤を指向したイミノ糖質系グリコシダーゼ阻害剤シアスタチン B
 類の合成 西村 吉雄

ラ ウ ン ジ

新しい医薬品創製のためのリード化合物を求めて 松田 譲

ケミカルス覚え書き

トリフルオロメタンスルホン酸 t-ブチルジメチルシリル 鈴木 禎久ら

十 字 路

Hofmann-Löffler-Freytag 型反応 東郷 秀雄
 プロテオグリカン } 西村 吉雄
 ヘマグルチニン }
 プロト癌遺伝子 関根 進

REVINDEX, 新しい合成ほか