

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2010年11月25日(25.11.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/134580 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 37/07 (2006.01) C07C 45/30 (2006.01)
C07C 39/27 (2006.01) C07C 45/63 (2006.01)
C07C 39/42 (2006.01) C07C 49/687 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/058563
- (22) 国際出願日: 2010年5月20日(20.05.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2009-122801 2009年5月21日(21.05.2009) JP
特願 2009-249565 2009年10月29日(29.10.2009) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 静岡県公立大学法人(Shizuoka Prefecture Public University Corporation) [JP/JP]; 〒4228021 静岡県静岡市駿河区小鹿二丁目2番1号 Shizuoka (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 赤井 周司 (AKAI-Shuji) [JP/JP]; 〒4228021 静岡県静岡市駿河区小鹿二丁目2番1号 静岡県公立大学法人 静岡県立大学内 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 島野 美伊智 (SHIMANO-Yoshiichi); 〒4200852 静岡県静岡市葵区紺屋町1-1-6 チサンマンション紺屋町203号 Shizuoka (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING AROMATIC FLUORINE COMPOUND AND NOVEL COMPOUND

(54) 発明の名称: 芳香族フッ素化合物の製造方法および新規化合物

(57) Abstract: A conventional method for producing an aromatic fluorine compound uses toxic mercury or tin, and therefore has a risk of contamination of a final compound with such a toxic metal and the final compound cannot be used as a pharmaceutical or a test agent. The development of a method for conversion into an aromatic fluoro compound in high yield under mild conditions with no risk of contamination with such a toxic metal has been demanded. An aromatic fluorine compound can be produced by oxidizing a compound having a phenolic hydroxy group to form an oxo compound and reacting the oxo compound with a fluorinating agent, followed by reduction, thereby converting a phenol group into a fluoro group. There is no risk of contamination with a toxic metal, and also the reaction conditions are mild and the yield is good.

(57) 要約: 【課題】 芳香族フッ素化合物を製造する従来法では、有毒な水銀や錫を使用するために、最終化合物にこれら有毒金属が含まれる危険性があり、医薬品や検査薬としては使用できない。これらの有毒金属が含まれる危険性がなく、緩和な条件で収率良く芳香族フルオロ化合物に変換する方法の開発が求められている。【解決手段】 フェノール性水酸基を持つ化合物を酸化してオキシ化合物としオキシ化合物にフッ素化剤を反応させ、還元することによりフェノール基をフルオロ基に変換した芳香族フッ素化合物が製造できる。有毒金属が含まれる危険性がなく、かつ、反応条件は緩和で、収率も良好である。



WO 2010/134580 A1

明 細 書

発明の名称：芳香族フッ素化合物の製造方法および新規化合物 技術分野

[0001] 本発明は、フッ素化合物、特に、芳香族フッ素化合物の新規な製造方法並びにその製造方法によって得られる新規化合物に関する。

背景技術

[0002] 医薬や農薬等の生物活性物質において、特定位置にフッ素を導入することにより、安定性・脂溶性・生体内利用率等が劇的に変化する例が多数見出されている。医薬品の約20%、農薬の約30~40%がフッ素を含んでいることから、医農薬の開発におけるフッ素原子の重要性は言を待たない(Thayer, A. M. Chem. & Eng. News, 2006, 84, 15)。これら含フッ素医農薬の多くは、フルオロ基による「ミミック効果」や「ブロック効果」によるものと考えられている。

[0003] 一方、新薬開発の際に、生物学的等価性の概念から、水酸基からフルオロ基への置換が汎用されている。さらに、グルコース等価体として開発された¹⁸F-フルオロデオキシグルコース(FDG)は、ポジトロン・エミッション・トモグラフィ(PET)と組み合わせることにより、癌診断等に利用されている。

[0004] このようなフッ素化合物の重要性から、水酸基からフルオロ基への変換を可能にする新しいフッ素化試薬の研究・開発が世界中で展開されており、その結果、脂肪族化合物については、HF-Py(フッ化水素-ピリジン)、DAST(三フッ化ジエチルアミノイオウ)、PhPF₄(フェニルテトラフルオロホスホラン)等が見出され、脂肪族化合物の水酸基からフルオロ基への変換はかなりの進歩を遂げた。

[0005] 尚、本願に直接関係するものではないが、先行する関連技術を開示するものとして、非特許文献1がある。

先行技術文献

非特許文献

[0006] 非特許文献1：ORG. LETT. 2005、7、3239-3242.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 一方、芳香族フッ素化合物は、電子豊富な芳香環に求電子的なフッ素化剤 (MeCOOF ; アセチルハイポフルオライト、SELECTFLUOR; 1-クロロメチルー4-フルオロー1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタンビス (テトラフルオロボラート)、 CsSO_4F ; 硫酸セシウムフルオライト等) を反応させる方法が考えられるが、求電子的なフッ素化剤は毒性が強く、反応性が極めて高いために、取り扱いには特殊な装置と訓練を要し、好適な方法とは言えない。又、フェノール性水酸基をアミノ化し、バルツ・シーマン反応によりフルオロ基を導入することが報告されているが、反応工程が長く、全収率も低い。すなわち、芳香環上で水酸基をフルオロ基に置換する方法は未だ皆無である。尚、本発明の目的物の内、幾つかの2-フルオロフェノール類は、次の4つの合成ルートによって合成されている。(1) 予めフッ素を含む化合物から、数工程を経て合成する。これについては、例えば、非特許文献2、非特許文献3に開示されている。(2) $^{18}\text{F}_2$ ガス等を用い、フェノールのオルト又はパラ位へ ^{18}F を導入する方法。この場合には、オルト、パラ位の選択性が低く効率的ではない。これについては、例えば、非特許文献4に開示されている。(3) 予め導入したい炭素に錫や水銀を含む置換基を導入しておき、最後に ^{18}F に置換する。この場合にはそれら毒性の高い金属の使用が問題となる。これについては、例えば、非特許文献5、非特許文献6に開示されている。(4) ジフルオロジエノンの還元による方法が特許文献1に開示されているが、原料の製造が困難であり、反応工程も長く、収率も低い。

非特許文献2：Journal of Medicinal Chemistry、1990、33、2408-12

非特許文献3：J. Fluorine Chem. 1995、70、39

非特許文献4：Applied Radiation and Isotopes、1991、42、113

非特許文献5：Applied Radiation and Isotopes、1990、41、801-7

非特許文献6：Nuclear Medicine and Biology、2004、31、103-110

特許文献1：特開2005-47838号公報

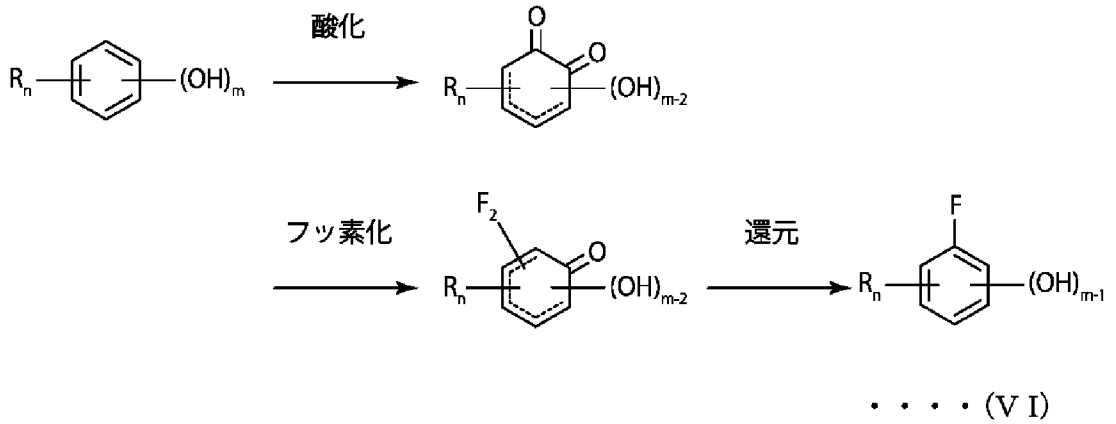
[0008] 本発明はこのような現状に基づいてなされたもので、その目的とするところは、水銀、錫等の有毒金属を用いることなく、緩和な反応条件で収率よく、安全に、芳香環上の水酸基をフルオロ基に置換する方法を提供することにある。又、本発明の別の目的は、このような新規な方法によって得られる新規化合物を提供することにある。又、本発明の別の目的は、オルトフルオロフェノールを優先的に合成する方法を提供することにある。さらに、本発明の別の目的は、天然に豊富に存在するカテキン、フラボン、イソフラボン類等に含まれるカテコールやピロガロール構造からオルトフルオロフェノールを合成する方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 上記目的を達成するべく本願発明の請求項1による芳香族フッ素化合物の製造方法は、同一ベンゼン環上に2個又は3個のフェノール性水酸基を持つ化合物を酸化してキノン化合物とし、キノン化合物に求核的フッ素化剤を反応させてジフルオロケトン化合物とし、ジフルオロケトン化合物を還元することを特徴とするものである。

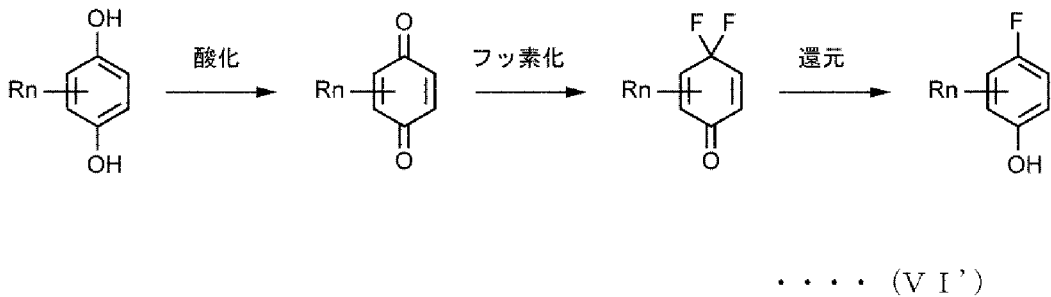
[0010] この反応は、次の一般式(VI)のように示すことができる。

[化1]



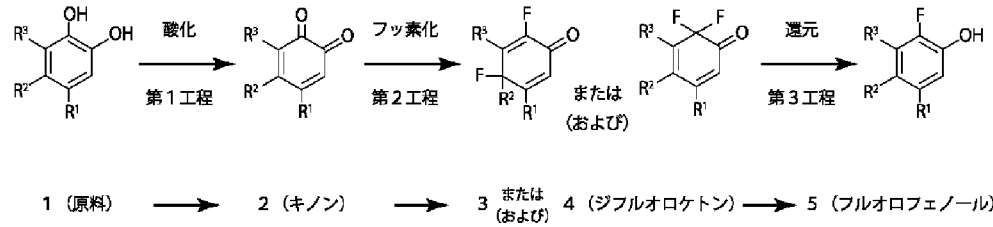
但し、式中、Rは置換基を、nは0又は1から4の整数、mは2又は3を示し、nとmの和は6以下であり、(. . .)は二重結合が合わせて2個存在することを示す。さらに、パラジヒドロキシ化合物においても、次の一般式(VI')に示すように、同様の反応が進行する。

[化2]



又、この反応において、置換基が4位と5位に存在する場合は、次の一般式(VII)で表わされる。

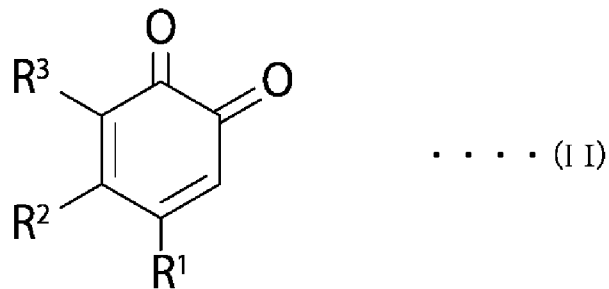
[化3]



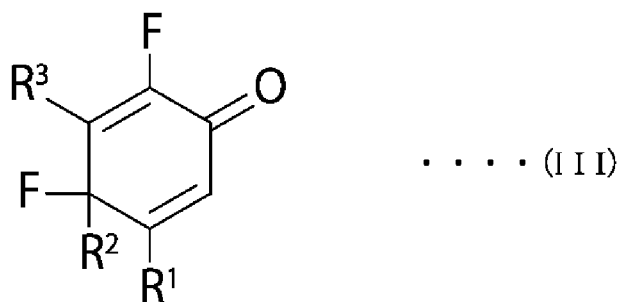
..... (VII)

但し、式中、 R^3 は水素原子又は水酸基又はアルコキシ基であり、 R^1 、 R^2 はそれぞれ水素原子又はRと同様の置換基を意味する。又、請求項2は、次の一般式 (I I) であらわされるキノン化合物に求核的フッ素化剤を反応させることを特徴とする一般式 (I I I) 又は/及び (I V) であらわされるジフルオロケトン化合物の製造方法である。

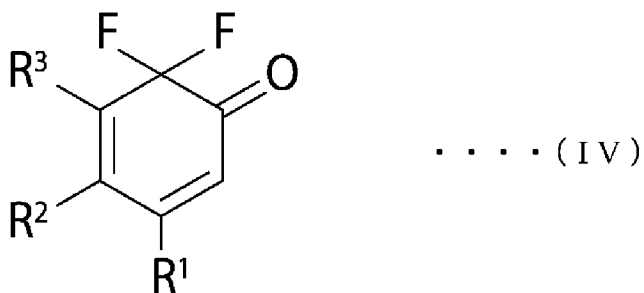
[化4]



[化5]

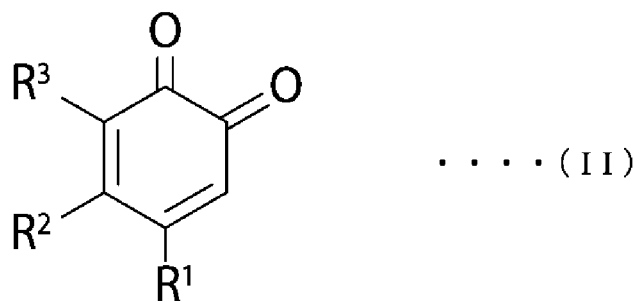


[化6]

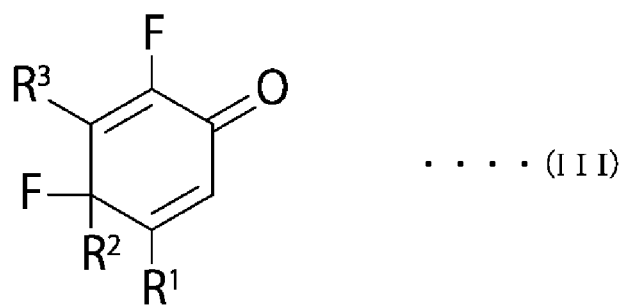


但し、式中、 R^3 は水素原子又は水酸基又はアルコキシ基であり、 R^1 、 R^2 は水素原子又は置換基を示す。又、請求項3は、一般式(I I)であらわされるキノン化合物に求核的フッ素化剤を反応させて一般式(I I I)又は/及び(I V)のジフルオロケトン化合物とし、次にこのジフルオロケトン化合物に還元剤を反応させることを特徴とする一般式(V)であらわされる芳香族フッ素化合物の製造方法である。

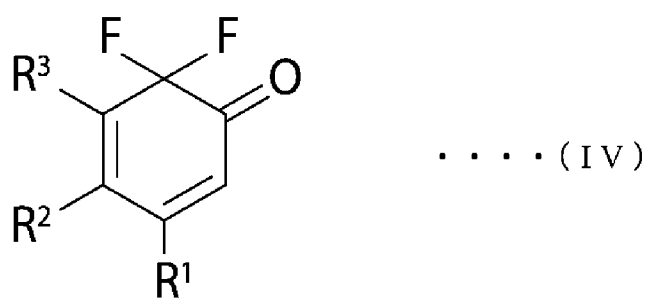
[化7]



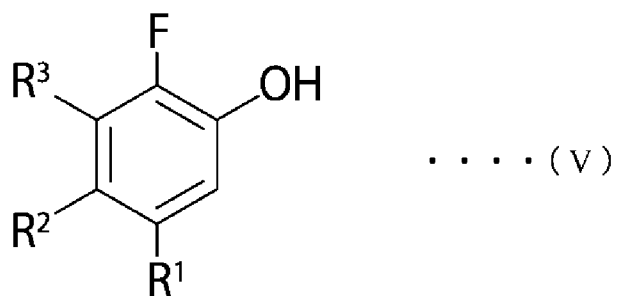
[化8]



[化9]

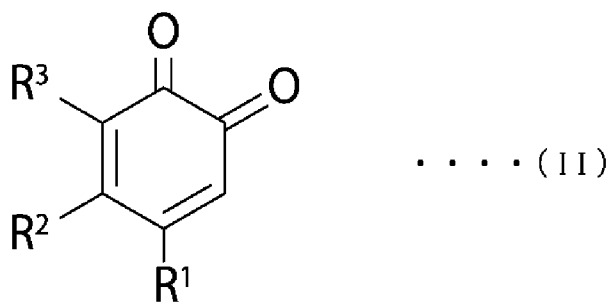


[化10]

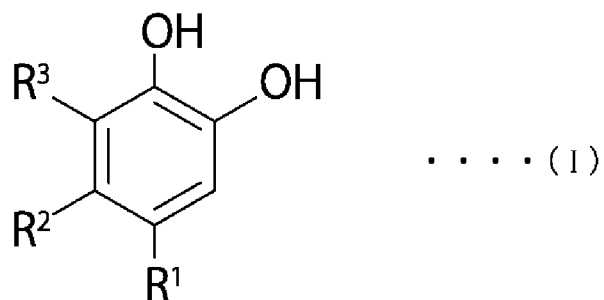


但し、式中、 R^3 は水素原子又は水酸基又はアルコキシ基であり、 R^1 、 R^2 は水素原子又は置換基を示す。又、請求項4は、一般式(I I)であらわされるキノン化合物が、一般式(I)であらわされる同一ベンゼン環上に2個又は3個のフェノール性水酸基を持つ化合物を酸化して得られたものであることを特徴とする請求項3の一般式(V)であらわされる芳香族フッ素化合物の製造方法である。

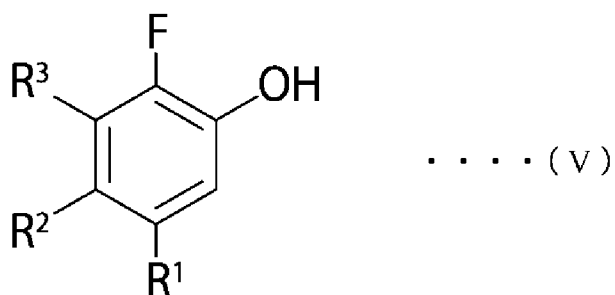
[化11]



[化12]

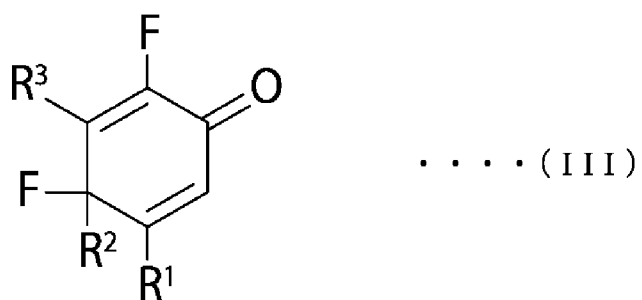


[化13]

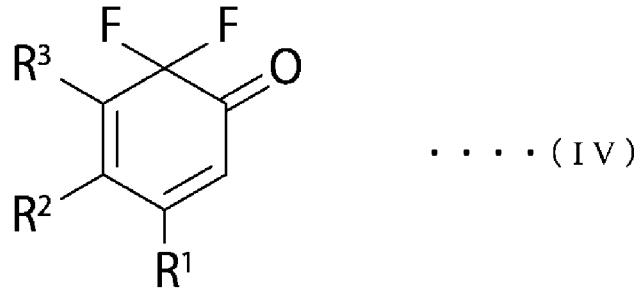


但し、式中、R³は水素原子又は水酸基又はアルコキシ基であり、R¹、R²は水素原子又は置換基を示す。又、請求項5は、一般式 (I I I) 又は／及び (I V) であらわされるジフルオロケトン化合物である。

[化14]

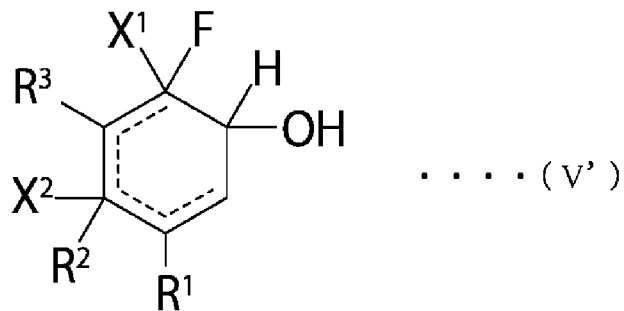


[化15]



但し、式中、 R^3 は水素原子又は水酸基又はアルコキシ基であり、 R^1 、 R^2 は水素原子又は置換基を示す。又、請求項6は、一般式(V')であらわされるジフルオロ化合物である。これは一般式(III)又は/及び(IV)であらわされるジフルオロケトン化合物に還元剤を反応させると最初に生じる化合物である。

[化16]

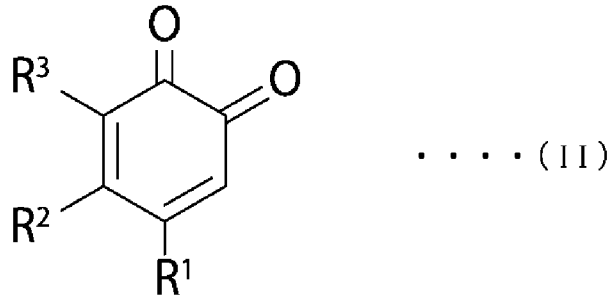


但し、式中、 X^1 及び X^2 は何れか一方がフッ素原子を示し、 R^1 、 R^2 及び R^3 は水素原子又は置換基を示し、(.....)は二重結合が2個存在することを示す。

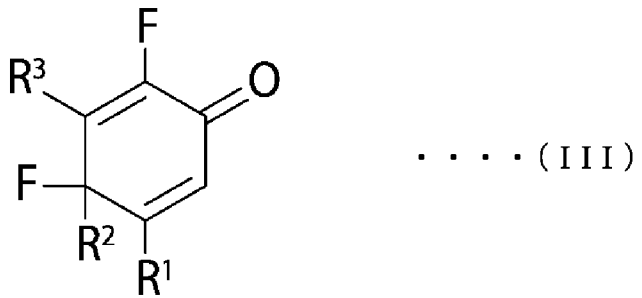
又、請求項7は、一般式(II)であらわされるキノン化合物に求核的フッ素化剤を反応させて一般式(III)又は/及び(IV)であらわされるジフルオロケトン化合物とし、ついでジフルオロケトン化合物を還元すること

により得られることを特徴とする一般式 (V) であらわされる芳香族フッ素化合物である。

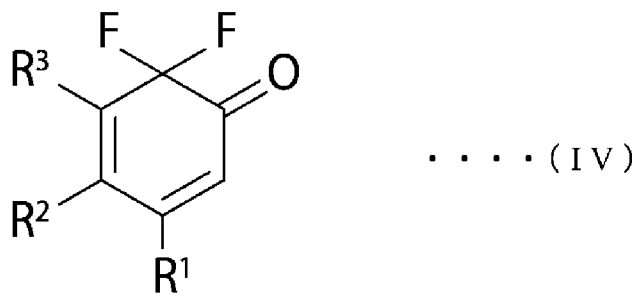
[化17]



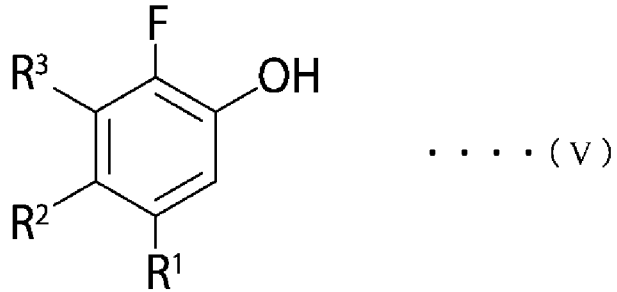
[化18]



[化19]



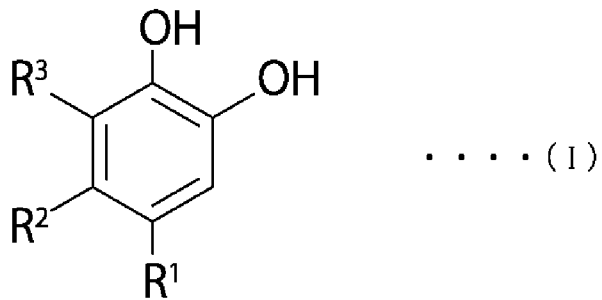
[化20]



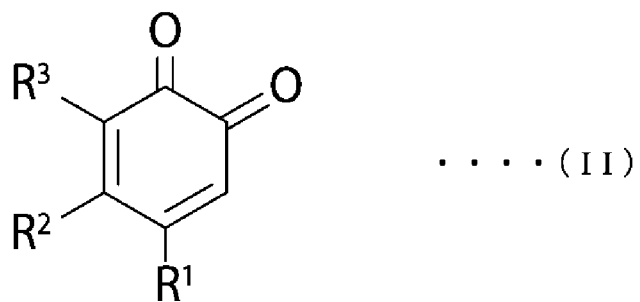
但し、式中、 R^3 は水素原子又は水酸基又はアルコキシ基であり、 R^1 、 R^2 は水素原子又は置換基を示す。

又、請求項8は、一般式(I)であらわされる同一ベンゼン環上に2個又は3個のフェノール性水酸基を持つ化合物を酸化して得られるキノン化合物(I I)に求核的フッ素化剤を反応させて一般式(I I I)又は/及び(I V)であらわされるジフルオロケトン化合物とし、ついでジフルオロケトン化合物を還元することにより得られることを特徴とする一般式(V)であらわされる芳香族フッ素化合物である。

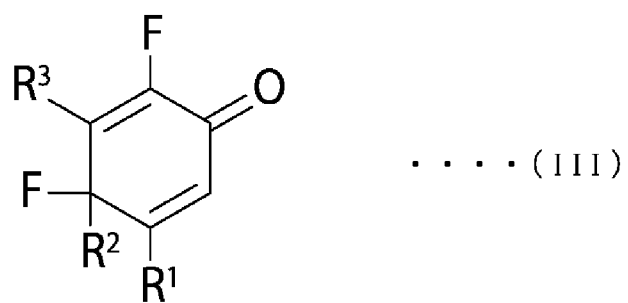
[化21]



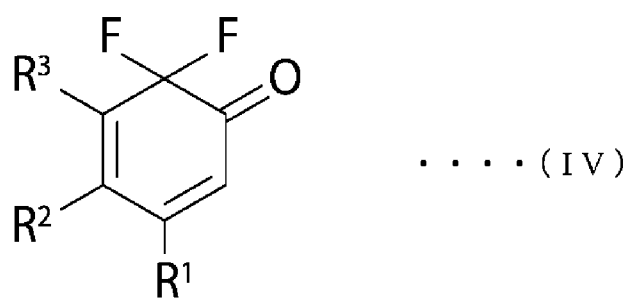
[化22]



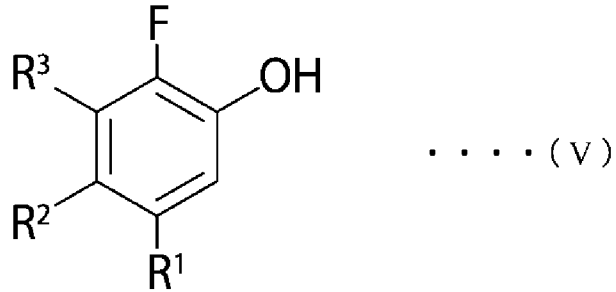
[化23]



[化24]



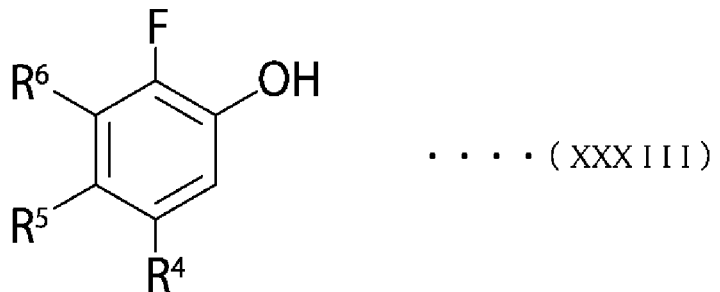
[化25]



但し、式中、 R^3 は水素原子又は水酸基又はアルコキシ基であり、 R^1 、 R^2 は水素原子又は置換基を示す。

又、請求項9は、一般式 (XXXIII) であらわされるオルトフルオロフェノール化合物。

[化26]



但し、 R^4 は、低級アルキル、シクロアルキル、フェニル、アルキルオキシ、フェニル低級アルキル、ジフェニル低級アルキル、アミノ低級アルキル、水酸基又は低級アルコキシカルボニルオキシ又は低級アシルオキシで置換されてもよいクロマン-2-イル、窒素原子 (N) 上にベンジル、ベンジルオキシカルボニル又は低級アルコキシカルボニルに置換されているアミノ低級アルキルであり、 R^5 は、水素原子又はフッ素原子又は低級アルキル、又は R^4 と R^5 が合して置換されていても良いピペリジン環を構成する基、 R^6 は水素

原子、水酸基又は低級アルコキシ基である。もしくは、R⁵は、低級アルキル、シクロアルキル、フェニル、アルキルオキシ、フェニル低級アルキル、ジフェニル低級アルキル、アミノ低級アルキル、水酸基又は低級アルコキシカルボニルオキシ又は低級アシルオキシで置換されてもよいクロマン-2-イル、窒素原子（N）上にベンジル、ベンジルオキシカルボニル又は低級アルコキシカルボニルに置換されているアミノ低級アルキルであり、R⁴は、水素原子又は低級アルキル、又はR⁴とR⁵が合して置換されていても良いピペリジン環を構成する基、R⁶は水素原子である。具体的には次のようなものである。5-シクロヘキシル-2-フルオロフェノールである。5-ジフェニルメチル-2-フルオロフェノールである。2-フルオロ-5-(3-フェニルプロピル)フェノールである。4-フルオロビフェニル-3-オールである。4-ジフェニルメチル-2-フルオロフェノールである。2-フルオロ-4-(3-フェニルプロピル)フェノールである。5-ジフェニルメチル-2,4-ジフルオロフェノールである。2,4-ジフルオロ-5-(3-フェニルプロピル)フェノールである。4,6-ジフルオロビフェニル-3-オールである。4-ブチル-2-フルオロ-5-メチルフェノールである。5-ブチル-2-フルオロ-4-メチルフェノールである。6-フルオロ-1-フェニル-2-トシル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-オールである。7-フルオロ-1-フェニル-2-トシル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-オールである。3-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェノールである。5-(デシルオキシ)-2-フルオロフェノールである。t-ブチル 4-フルオロ-3-ヒドロキシフェネチルカルバメートである。t-ブチル ベンジル[2-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)エチル]カルバメートである。ベンジル 2-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)エチルカルバメートである。ベンジル ベンジル[2-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)エチル]カルバメートである。t-ブチル 3-フルオロ-4-ヒドロキシフェネチルカルバメートである。t-ブチル ベンジル[2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ

フェニル) エチル]カルバメートである。ベンジル ベンジル[2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) エチル]カルバメートである。t-ブチル 2, 4-ジフルオロ-5-ヒドロキシフェネチルカルバメートである。t-ブチル ベンジル[2-(2, 4-ジフルオロ-5-ヒドロキシフェニル) エチル]カルバメートである。ベンジル 5-ヒドロキシ-2, 4-ジフルオロフェネチルカルバメートである。ベンジル ベンジル[2-(2, 4-ジフルオロ-5-ヒドロキシフェニル) エチル]カルバメートである。3-ヒドロキシ-4-フルオロフェネチルアミン塩酸塩である。3-ヒドロキシ-4, 6-ジフルオロフェネチルアミン塩酸塩である。t-ブチル (6R, 7S) -6-(4-フルオロ-3-t-ブトキシカルボニルオキシフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1, 3, 7-トリイル トリカルボネートである。t-ブチル (6R, 7S) -6-(3-フルオロ-4-t-ブトキシカルボニルオキシフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1, 3, 7-トリイル トリカルボネートである。(6R, 7S) -6-(2, 4-ジフルオロ-5-t-ブトキシカルボニルオキシフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1, 3, 7-トリイル トリカルボネートである。(6R, 7S) -6-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1, 3, 7-トリイル トリアセテートである。(6R, 7S) -6-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1, 3, 7-トリイル トリアセテートである。(6R, 7S) -6-(2, 4-ジフルオロ-5-ヒドロキシフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1, 3, 7-トリイル トリアセテートである。(6R, 7S) -6-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1, 3, 7-トリオールである。(6R, 7S) -6-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1, 3, 7-トリオールである。(6R, 7S) -6-(2, 4-ジフルオロ-5-ヒドロキシフェニル) -5, 6, 7, 8-

テトラヒドロナフタレン-1, 3, 7-トリオールである。3-ベンジルオキシ-4-フルオロフェノールである。N, N-ビス(t-ブトキシカルボニル)-2, 4-ジフルオロ-5-ヒドロキシフェネチルアミンである。N, N-ビス(t-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-3-ヒドロキシフェネチルアミンである。N, N-ビス(t-ブトキシカルボニル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシフェネチルアミンである。メチル 3-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-5-ヒドロキシベンゾエートである。

発明の効果

[0011] 以上説明したように本願発明の請求項1による芳香族フッ素化合物の製造方法は、同一ベンゼン環上に2個又は3個のフェノール性水酸基を持つ化合物を酸化してキノン化合物とし、キノン化合物に求核的フッ素化剤を反応させてジフルオロケトン化合物とし、ジフルオロケトン化合物を還元することを特徴とするものであり、それによって、芳香環上の水酸基をフルオロ基に置換することが可能となり、水銀や錫等の有毒な金属を用いる必要がなく、緩和な反応条件で安全に、収率よく目的物を製造することができる。

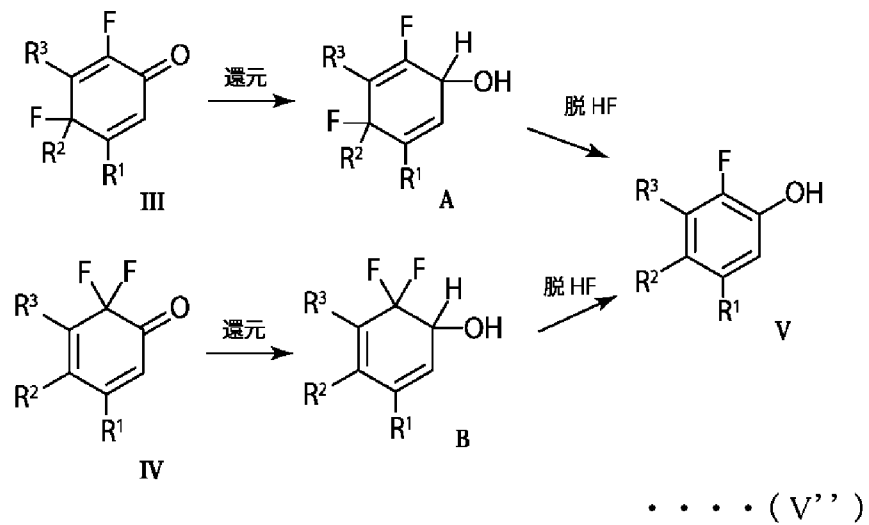
又、本発明によればオルトフルオロフェノールを優先的に合成する方法を提供することができる。

又、本発明によれば、天然に豊富に存在するカテキン、フラボン、イソフラボン類等に含まれるカテコールやピロガロール構造からオルトフルオロフェノールを合成する方法を提供することができる。

又、請求項2によれば、このような請求項1の芳香族フッ素化合物の製造方法における重要な工程、すなわち、一般式(I I)であらわされるキノン化合物に求核的フッ素化剤を反応させる、一般式(I I I)又は/及び(I V)であらわされるジフルオロケトン化合物の製造工程を提供することができる。又、請求項3によれば、請求項2と請求項3の工程を連続して行って、一般式(I I)のキノン化合物にフッ素化剤を反応させて一般式(I I I)又は/及び(I V)のジフルオロケトン化合物とし、次にこのジフルオロケトン化合物に還元剤を反応させる、一般式(V)の芳香族フッ素化合物の製造

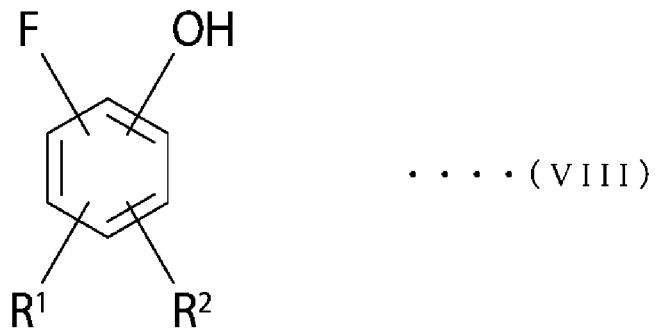
方法を提供することができる。又、請求項4によれば、請求項4の出発原料たる一般式(I I)のキノン化合物が、一般式(I)であらわされる同一ベンゼン環上に2個又は3個のフェノール性水酸基を持つ化合物を酸化して得られたものであることを特徴とする一般式(V)の芳香族フッ素化合物の製造方法を提供することができる。又、請求項5によれば、一般式(I I I)又は/及び(I V)のジフルオロケトン化合物であり、本発明方法の鍵となる中間体化合物であると共に、目的物の芳香族フッ素化合物(V)と類似の薬効・効果が認められる。尚、(I I I)又は(I V)の還元反応においては、次の式(V'')に示すごとく、A、Bが生成され、A、Bは速やかに脱HFを起こして(V)を生成すると考えられる。この脱HFはDBU(1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0,]-7-ウンデセン)等の塩基により促進される。

[化27]



又、請求項6、請求項7、請求項8の化合物は、一般に、フルオル基導入前の化合物と類似の薬効を示すと共に、その作用が増強されたり、副作用が軽減されたり、持続性となる。このような芳香族フッ素化合物の望ましい例は、次の一般式(V I I I)で示すことができる。

[化28]



但し、式中の記号は前記に同じ。又、請求項9による一般式（X X X I I I）であらわされるオルトフルオロフェノール化合物の場合も同様の効果を奏することができる。

発明を実施するための形態

[0012] 本件特許出願の発明者は、フラボノイドやカテコールアミン等生物学的に極めて重要、且つ、多量に存在するフェノール性水酸基を持つ天然物の水酸基をフルオロ基に変換する方法に関して鋭意検討した結果、緩和な条件で安全に収率よくフッ素化合物を製造する方法を新たに見出した。すなわち、本発明は、同一ベンゼン環上に2個又は3個フェノール性水酸基を持つ化合物を酸化してキノン化合物とし、キノン化合物に求核的フッ素化剤を反応させ、還元することを特徴とする芳香族フッ素化合物の製造方法であり、前述の反応式で示される。反応式中、R、R¹、R²であらわされる置換基は、本発明で用いられる酸化剤、求核的フッ素化剤・還元・脱フッ素化剤により、悪影響を受けない基を示し、例えば、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルケニル基、置換基を有していてもよい低級アルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ

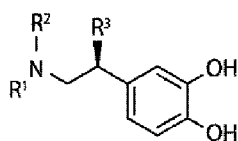
基、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ基、置換基を有していてもよいアリールチオ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールチオ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアシルアミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいシリル基、置換基を有していてもよいシリルオキシ基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシカルボニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基を表わす。又は、 R^1 、 R^2 の各アルキル基は互いに結合して脂肪族単環または脂肪族複素単環を形成していてもよく、さらに、同単環には芳香環が縮合していてもよい。又、これらの環には二重結合が含まれていてもよく、環中に酸素、硫黄、窒素等の原子を含んでいてもよい。

[0013] 又、 R 、 R^1 、 R^2 であらわされる置換基に結合する置換基には、アミノ基、カルボキシ基、アシル基、オキシ基、水酸基、クロル、フルオロ等のハロゲン、メチル、エチル、ブチル等の低級アルキル基、ビニル、アリル等のアルケニル基、エチニル、ペンチニル等のアルキニル基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基、フェニル等のアリール基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等の低級アルコキシ基等が挙げられる。上記ヘテロアリール基は特に限定されないが、例えば、ピリジン、ピリミジン、クロマン、クロメン、クロマノン環等が挙げられる。

[0014] 上記同一ベンゼン環上に2個又は3個フェノール性水酸基を持つ化合物において、3個の水酸基を有する場合には、先の反応式に記載したように、本発明の酸化反応は2個の水酸基のみに作用することが多い。又、望ましい原料化合物としては4位に種々の置換基を有するカテコール類が用いられ、例えば、次の一般式(I X)、(X)、(X I)に示すカテコールアミン類、一般式(X I I)、(X I I I)に示すフラボン類、一般式(X I V)に示す

イソフラボン類が用いられる。尚、これら一般式 (IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV) における各記号は、各式中のみで使用されており、本発明請求項等の記号とは異なった意味で用いられている。

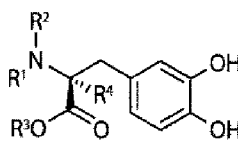
[化29]



..... (IX)

ドーパミン R¹=R²=H, R³=H
 アドレナリン R¹=Me, R²=H, R³=OH
 ノルアドレナリン R¹=R²=H, R³=OH
 イソプレナリン R¹=iPr, R²=H, R³=OH

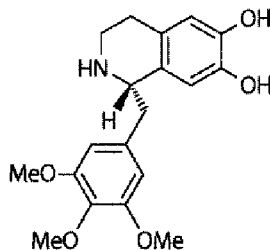
[化30]



..... (X)

L-DOPA R⁴=H
 メチルドパ R⁴=Me

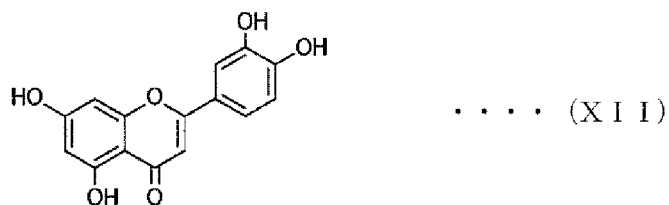
[化31]



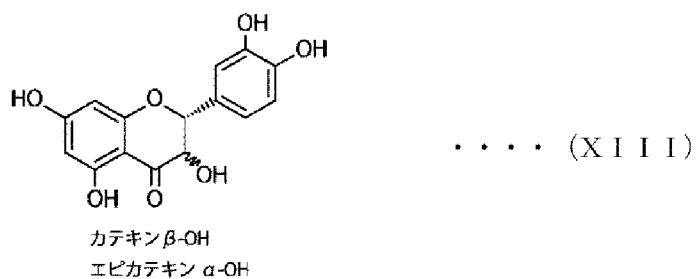
..... (XI)

トリメトキノール

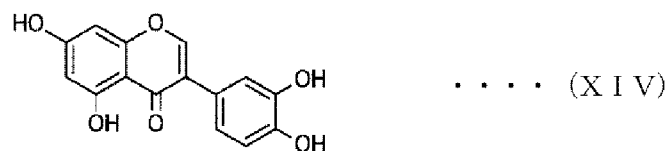
[化32]



[化33]



[化34]



又、同一ベンゼン環上に2個又は3個フェノール性水酸基を持つベンゼン環には、フェノール性水酸基の他に如何なる置換基Rが存在してもよいが、本発明反応に敏感な置換基が並存する場合には、反応に先立って保護基を導入しておくこともできる。

[0015] 例えば、アミノ基や水酸基が共存する場合には公知のアミノ保護基や水酸基保護基で保護してもよく、この場合、本発明方法における還元条件で脱保護

できるような保護基を選択することが好都合である。又、同一ベンゼン環に2個又は3個のフェノール性水酸基を有する場合には、酸化して得られるカルボニル基はその性質が異なり、その違いを利用して、例えば、一つのカルボニル基を選択的に保護した後、フッ素化、還元、脱保護を効率的に行って、フッ素位置の異なる2種の異性体を選択的に合成することもできる。

[0016] さらに、ベンゼン環の置換基にもフェノール性水酸基を有していてもよく、このような場合にも反応性の違いを考慮して、保護基の導入等を選択することにより、種々の化合物を合成することができる。このような2個又は3個のフェノール性水酸基を持つ化合物としては、例えば、カテコール、4-*t*-ブチルカテコール、イソフラボン、ダイゼイン、ゲニステイン、3'-ヒドロキシダイゼイン、アドレナリン、ノルアドレナリン、イソプレナリン、ドパミン、L-ドーパ、メチルドパ、トリメトキノール、カテキン、エピカテキン、フラボン、ルテオリン、エピガロカテキン、カテキンガラート等がある。

[0017] 又、本発明においては、フェノール性水酸基をキノン化合物に導くために、酸化剤を反応させる構成になっている。本反応は、比較的緩和な酸化剤で効率よく進行し、公知の酸化剤の内比較的緩和なもので十分である。本反応に好適な酸化剤としては、例えば、メタ過ヨウ素酸ナトリウム(NaIO_4)、ヨードソベンゼン(PhIO)、ジアセトキシヨードベンゼン $\{\text{PhI}(\text{OAc})_2\}$ 、ヨードキシベンゼン(PhIO_2)等の超原子価ヨウ素化合物並びにポリマー担持型超原子ヨウ素試薬、オルトクロラニル、2、3-ジクロロ-5、6-ジシアノ-1、4-ベンゾキノン(DDQ)、*N*-クロロスクシンイミド(NCS)とジメチルスルフィドの組み合わせ、空気酸化、セレンオキシド化合物、テルルオキシド化合物、ジメチルスルホキシドを用いる酸化、ハロゲン、過ホウ素酸ナトリウム、過酸類等の非金属酸化剤、Cu、Fe、Ru、Co、V、Cr、Pd、Ir、Pt、W、Mn、Znを含む金属触媒と酸素、過酸化水素等の再酸化剤の組み合わせ、セライト担持型炭酸銀(Fetizon試薬)、酸化銀(I)、酸化銀(II)、過マンガン酸カリウム、過マン

ガン酸バリウム、二酸化マンガン、塩化鉄(III)、クロム鉄、ピリジニウムクロメイト、フェリシアン化カリウム、セリウムアンモニウムナイトレート、二酸化鉛、酸化水銀、塩化銅(II)等の金属酸化剤、例えば、ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー、263巻8017-8021頁に記載されている酸化酵素等の生体触媒等が好適に用いられる。又、これらの酸化反応は酸化マグネシウム等の塩基存在下に行うこともできる。

[0018] このようにして得られたキノン化合物にフッ素化剤を反応させる。キノン化合物は求電子性のため、求核的フッ素化剤の求核攻撃を受けやすく、極めて高収率でフッ素化合物に変換され、還元処理によりフェノール性水酸基がフルオロ基に変換された芳香族フッ素化合物を製造することができる。ここで用いられる求核的フッ素化剤としては、例えば、デオキソフルオール{ビス(2-メトキシエチル)アミノスルファートリフルオリド}、DAST(ジメチルアミノスルファートリフルオリド)、ジエチルアミノスルファートリフルオリド($\text{Et}_2\text{N}-\text{SF}_3$)、モルホリノアミノスルファートリフルオリド等に代表される $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-\text{SF}_3$ 型試薬、2-フルオロピリジニウム塩、 SF_4 、 UF_6 、 $\text{HF}-\text{SbF}_5$ 、 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ 、 IF_5 、 $\text{IF}_5/\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ 等のフッ素化剤がある。

[0019] 上記 $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}-\text{SF}_3$ 型試薬に用いられる R^1 、 R^2 は、求核的フッ素化剤中のみの記号で、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルケニル基、置換基を有していてもよい低級アルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ基、置換基を有していてもよいアリールチオ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールチオ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアシルアミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいシリル基、置換基を

有していてもよいシリルオキシ基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアリーロキシカルボニル基、置換基を有していてもよいヘテロアリーロキシカルボニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基を表わす。又は、 R^1

、 R^2 の各アルキル基は互いに結合して脂肪族単環または脂肪族複素単環を形成していてもよく、さらに、同単環には芳香環が縮合していてもよい。

[0020] 又、得られたジフルオロ化合物は、還元と脱フッ化水素を行うことにより、目的とするフッ素化合物に変換される。還元・脱フッ素化剤としては、例えば、ナトリウムボロヒドリド ($NaBH_4$)、リチウムアルミニウムヒドリド ($LiAlH_4$)等のヒドリド金属還元剤、 Ru 、 Rh 等の触媒と水素源(水素ガス、ギ酸等)の水素添加反応、ミヤワイン・ポンドルフ・バーリー型の還元反応、還元酵素を適宜用いることができる。

[0021] そして、これらの反応は、原料たるフェノール性水酸基を持つ化合物や酸化剤や還元剤をある程度溶解し得る有機溶媒の存在下に行なうのが望ましい。酸化反応では、特に限定されないが、好ましくは、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル系溶媒；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン等のケトン系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；ニトロメタン、ニトロエタン等のニトロ系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。場合によっては若干の水性溶媒の共存下に行うことが望ましい。反応は加圧下に行うこともできるが、通常は常圧で行う。反応温度は、常圧反応の場合、 $-100^{\circ}C$ から溶媒の沸点までの間で行うことができるが、好ましくは $-50^{\circ}C \sim 50^{\circ}C$ である。

[0022] フッ素化反応では、特に限定されないが、好ましくは、ジエチルエーテル、

ジイソプロピルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル系溶媒；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン等のケトン系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；ニトロメタン、ニトロエタン等のニトロ系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。又、メタノール、エタノール等のアルコール、硫酸、硝酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、フッ化水素酸等の酸、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体、三フッ化アンチモン、四フッ化チタン、三フッ化アルミニウム、四フッ化錫等のルイス酸、フッ化水素酸-ピリジン等の塩、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の共存下に行うこともできる。反応は加圧下に行うこともできるが、通常は常圧で行う。反応温度は、常圧反応の場合、-100℃から溶媒の沸点までの間で行うことができるが、好ましくは0℃~50℃である。

[0023] 還元・脱フッ化水素反応は、特に限定されないが、好ましくは、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール等が挙げられる。反応は加圧下に行うこともできるが、通常は常圧で行う。反応温度は、常圧反応の場合、-100℃から溶媒の沸点までの間で行うことができるが、好ましくは-80℃~80℃である。又、トリエチルアミン、ピリジン、DBU（1, 8-ジアザビジクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン）、炭酸ナトリウム、炭化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の塩基、塩化セリウム等のルイス酸の共存下に行うこともできる。又、還元反応の後に、トリエチルアミン、ピリジン、DBU（1, 8-ジアザビジクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン）、炭酸ナト

リウム、炭化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の塩基で脱フッ化水素を完結させることもできる。

実施例

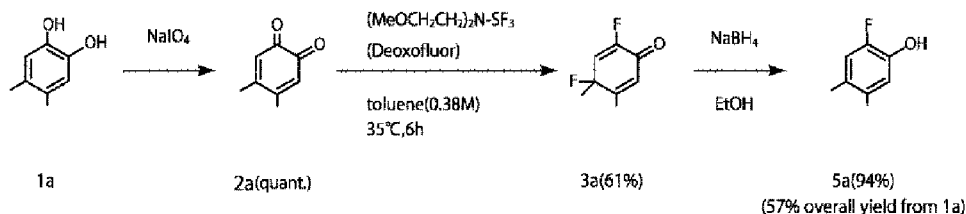
[0024] 以下に本発明の実施例を説明する。

[0025] まず、実施例 1 から説明する。

実施例 1

[0026] この実施例 1 は次の一般式 (XV) によって示されるものである。

[化35]



..... (XV)

[0027] 4, 5-Dimethylcyclohexa-3, 5-diene-1, 2-dione (2a) 1a (50mg, 0.36mmol) の塩化メチレン-水 (5 : 1) (2.1mL) 溶液に室温で過ヨウ素酸ナトリウム (77mg, 0.36mmol) を加え、同温度で30分間攪拌した。塩化メチレンで3回抽出し、有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、2a (50mg, quant) を得た。

[0028] 赤褐色結晶: mp 83-86°C (lit 102°C), $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 2.15 (6H, s), 6.24 (2H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 20.9, 127.5, 152.7, 180.1. IR (CHCl_3): 1668 cm^{-1} . 2a は文献既知物質である Minisci, F; Citterio, A; Vismara, E;

Fontana, F; Bernardis, S; Correale, M. J. Org. Chem. 1989. 66. 6263-6267.

[0029] 2, 4-Difluoro-4, 5-dimethylcyclohexa-2, 5-dienone (3a) 2a (30mg, 0.22mmol) の無水トルエン (0.57mL) 溶液に氷冷下、Deoxofluor (0.12mL, 0.66mmol) を滴下し、35°Cで6時間攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt:Et₃N=100:20:1) で精製し、3a (21.2mg, 61%) を得た。

[0030] 淡黄色油状物: ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 1.67 (3H, dd, J=1.0, 21.0Hz), 2.11 (3H, d, J=1.5Hz), 6.05-6.07 (1H, m), 6.44 (1H, dd, J=11.5, 7.0Hz). ¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) δ: 17.5 (d, J=2.5Hz), 25.6 (d, J=29.0Hz), 90.3 (dd, J=11.0, 178Hz), 122.9 (dd, J=12.0, 24.0Hz), 125.2 (t, J=4.0Hz), 152.7 (dd, J=12.0, 269Hz), 158.3 (d, J=20.0Hz), 180.0 (dd, J=5.0, 23.0Hz). ¹⁹F-NMR (470MHz, CDCl₃) δ: -133.6--133.7 (1F, m), -152.2 (1F, tq, J=7.0, 21.0Hz). IR (CHCl₃): 1695, 1668 cm⁻¹. HRMS Calcd for C₈H₉F₂O (M+H⁺) m/z: 159.0622, found: 159.0631.

[0031] 2-Fluoro-4, 5-dimethylphenol (5a) 3a (32.0mg, 0.20mmol) のエタノール (1.0mL) 溶液に氷冷下、NaBH₄ (23.0mg, 0.60mmol) を加え、室温で一時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt=4:1) で精製し、5a (2

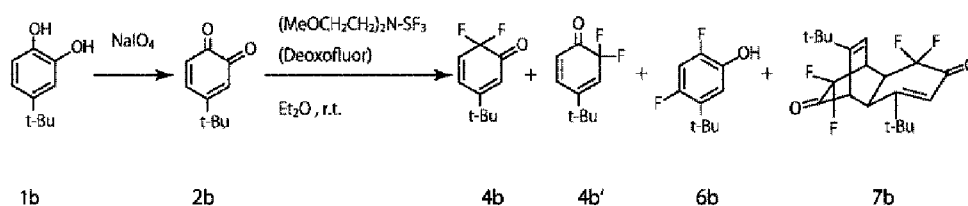
6. 6 mg, 94%) を得た。

[0032] 無色結晶 : mp 48–49. 5°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.16 (3H, s), 2.17 (3H, s), 4.86 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 6.77 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 6.83 (1H, d, $J=11.0$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 18.9, 19.1, 116.2 (d, $J=18.0$ Hz), 118.1, 128.8 (d, $J=6.0$ Hz), 132.8 (d, $J=2.5$ Hz), 140.7 (d, $J=13.0$ Hz), 148.9 (d, $J=23.4$ Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ : -149.3 (1F, dd, $J=3.5, 9.0, 11.0$ Hz). IR (CHCl_3) : 3584 cm^{-1} . 以上の実験 : カテコールから一気にフルオロフェノールを得たもの 1a (50 mg, 0.360 mmol) と酸化マグネシウム (33.0 mg, 2.3 eq.) の無水クロロホルム (1.80 mL, 0.2 M) 溶液に氷冷下で $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (122 mg, 1.05 eq.) を加え、室温で5分間攪拌することで 2a を得た。前記反応液を氷冷後、 Deoxofluor (0.40 mL, 6.0 eq.) をゆっくりと滴下し、40°Cで1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して 3a を得た。この混合物をエタノール (1.80 mL, 0.2 M) に溶解し、氷冷下 NaBH_4 (68.0 mg, 5.0 eq.) を加え、50°Cで30分間攪拌した。氷冷下、1 N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 5 : 1) で精製し 5a (30.2 mg, 1aからの通算収率60%) を得た。

実施例 2

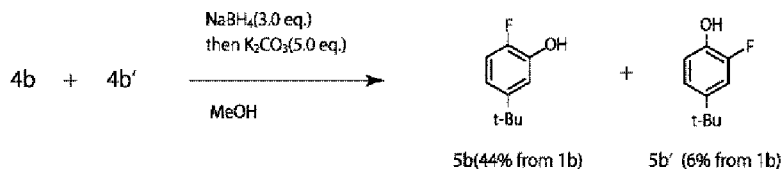
[0033] この実施例 2 は次の一般式 (XVI)、(XVII) によって示されるものである。

[化36]



. . . . (XVI)

[化37]



. . . . (XVII)

[0034] 4-tert-Butyl cyclohexa-3,5-diene-1,2-dione (2b) 1aから2aの合成と同様にして、2bを定量的に得た。2bは文献既知物質である(Takata, T; Rieko, T; Ando, W. J. Org. Chem. 1983, 48, 47640-4766)。

[0035] 2bのフッ素化2b (30mg, 0.18mmol)の無水ジエチルエーテル(0.47mL)溶液に氷冷下、Deoxofluor(0.20mL, 1.1mmol)をゆっくり滴下し、室温で2時間攪拌した。氷冷下、反応液を酢酸エチルで希釈後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane:AcOEt=15:1)で精製し4b, 4b'の88:12混合物(17.0mg, 51%)及び6bと7bを得た。

- [0036] 3-tert-Butyl-6,6-difluorocyclohexa-2,4-dienone (4b) 15.0mg, 45% yield, $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (9H, s), 6.04 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.34 (1H, dt, $J=6.0, 10.5\text{ Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J=2.0, 10.5\text{ Hz}$).
- [0037] 4-tert-Butyl-6,6-difluorocyclohexa-2,4-dienone (4b') 2.0mg, 6% yield, $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (9H, s), 6.08 (1H, dt, $J=2.5, 7.0\text{ Hz}$), 6.17 (1H, d, $J=10.5\text{ Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=10.5, 2.5\text{ Hz}$).
- [0038] 1-tert-Butyl-2,4-difluorophenol (6b) 無色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (9H, s), 4.84 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 6.78 (1H, dd, $J=10.5, 11.5\text{ Hz}$), 6.93 (1H, dd, $J=8.0, 10.0\text{ Hz}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 29.8 (d, $J=3.5\text{ Hz}$), 34.0 (d, $J=3.5\text{ Hz}$), 104.5 (dd, $J=21.0, 30.0\text{ Hz}$), 115.3 (dd, $J=2.5, 7.0\text{ Hz}$), 133.7 (dd, $J=5.0, 13.0\text{ Hz}$), 138.2 (dd, $J=2.4, 13.0\text{ Hz}$), 148.3 (dd, $J=13.0, 23.7\text{ Hz}$), 154.6 (dd, $J=9.5, 24.2\text{ Hz}$). $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -119.6 (1F, dd, $J=10.5, 23.0$), -144.3 (1F, dd, $J=11.5, 23.0$). IR (CHCl_3): 3584 cm^{-1} .
- [0039] 6,12-Di-tert-butyl-3,3,10,10-tetrafluoro-tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-5,11-diene-4,9-dione (7b) 白色固体: mp 196°C (sublimation), $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

) δ : 0.92 (9H, s), 1.26 (9H, s), 3.20 (1H, dd, $J=2.5, 9.0, 28.0$ Hz), 3.46 (1H, dd, $J=3.5, 9.0$ Hz), 3.56 (1H, t, $J=2.5$ Hz), 3.64 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 6.09 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 6.22 (1H, d, $J=4.5$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 27.9, 29.0, 35.2, 35.6 (d, $J=5.0$ Hz), 38.3, 39.8 (tdd, $J=3.5, 19.0, 30.0$ Hz), 40.2 (tt, $J=8.5, 23.0$ Hz), 108.6 (t, $J=258$ Hz), 113.5 (dd, $J=240, 258$ Hz), 123.3 (t, $J=3.5$ Hz), 123.9 (d, $J=3.5$ Hz), 149.7, 168.5, 184.5 (t, $J=26.0$ Hz), 192.8 (t, $J=23.0$ Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ : -127.1 (1F, d, $J=257$ Hz), -114.45~-114.52 (2F, m), -89.9 (1F, dd, $J=28.0, 257$ Hz). IR (CHCl_3) : 1763, 1719 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 373.1791, found : 373.1794.

[0040] 4b, 4b' の還元反応 4b, 4b' の混合物 (88 : 12, 17.0 mg, 0.091 mmol) のメタノール (0.45 mL) 溶液に氷冷下 NaBH_4 (10 mg, 0.27 mmol) を加え、同温度で 10 分間攪拌した。氷冷下で炭酸カリウム (63 mg, 0.45 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 10% 塩酸を加え、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 10 : 1) で精製し 5b (13.2 mg, 44% from 1b) 及び 5b' (2.1 mg, 7.0% from 1b) を得た。

[0041] 5-tert-Butyl-2-fluorophenol (5b) 無色油

状物： $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 5.10 (1H, brs), 6.86 (1H, ddd, $J=2.5, 4.5, 8.5\text{ Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J=8.5, 11.5\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.5, 9.0\text{ Hz}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 31.4, 34.4, 114.6 (d, $J=16.5\text{ Hz}$), 117.5 (d, $J=6.0\text{ Hz}$), 142.6 (d, $J=14.5\text{ Hz}$), 148.3 (d, $J=3.5\text{ Hz}$), 148.9 (d, $J=23.4\text{ Hz}$). $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -149.1 (1F, ddd, $J=4.5, 9.0, 11.5\text{ Hz}$). IR (CHCl_3): 3585, 3568 cm^{-1} .

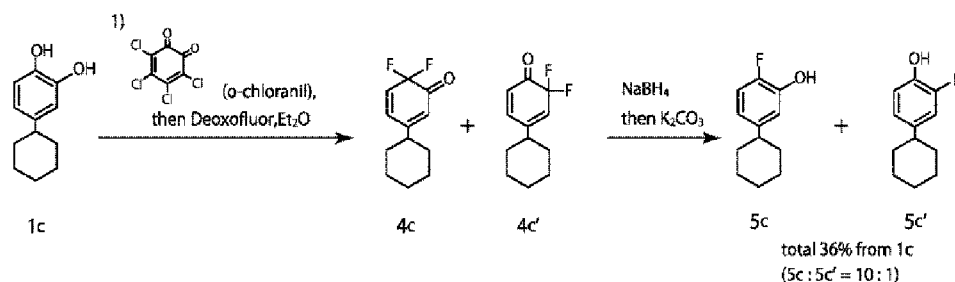
[0042] 4-tert-Butyl-2-fluorophenol (5b') 無色油状物, $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (9H, s), 4.99 (1H, s), 6.92 (1H, t, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.03 (1H, ddd, $J=1.5, 2.5, 9.0\text{ Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=2.5, 13.0\text{ Hz}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 31.4, 34.2, 112.6 (d, $J=18.0\text{ Hz}$), 116.5, 121.4 (d, $J=2.5\text{ Hz}$), 140.8 (d, $J=14.0\text{ Hz}$), 144.6 (d, $J=5.0\text{ Hz}$), 150.6 (d, $J=23.5\text{ Hz}$). $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -144.5 (1F, dd, $J=9.0, 13.0\text{ Hz}$). IR (CHCl_3): 3585, 3568 cm^{-1} . 以上の反応をカテコールから一気に行う方法1b (100mg, 0.60mmol) の無水クロロホルム (3.0mL, 0.2M) 溶液に氷冷下オルトクロラニル (155mg, 1.05eq.) を加え、室温で5分間攪拌することで2bを得た。前記反応液を氷冷後、Deoxofluor (0.66 mL, 6.0eq.) をゆっくりと滴下し、室温で1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 15 : 1 及び h

hexane : CH₂Cl₂ = 1 : 1)で精製し6b (10%)及び4b, 4b'の混合物(70.0mg)を得た。この4b, 4b'の混合物をエタノール(3.0mL, 0.2M)に溶解し、氷冷下NaBH₄(68.0mg, 5.0eq.)を加え、50°Cで30分間攪拌した。氷冷下、1N塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(hexane : AcOEt = 10 : 1)で精製し5b (40.1mg, 40% from 1b)及び5b' (13.3mg, 13% from 1b)を得た。

実施例 3

[0043] この実施例3は次の一般式(XVIII)によって示されるものである。

[化38]



..... (XVIII)

[0044] 1c (40mg, 0.21mmol)の無水ジエチルエーテル(0.55mL)溶液に0°Cでオルトクロラニル(51mg, 0.21mmol)を加え、同温度で30分間攪拌した。Deoxofluor(0.23mL, 1.26mmol)をゆっくり滴下し、5°Cで2時間攪拌した。氷冷下、反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和NaHCO₃水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane : AcOEt : Et₃N = 190 : 10 : 1)で精製し4c, 4c

' の 10:1 混合物 (20.3 mg, 46%) を得た。

[0045] 4c, 4c' の還元反応 4c, 4c' の 10:1 混合物 (20.3 mg, 0.096 mmol) のメタノール (0.5 mL) 溶液に、氷冷下 NaBH_4 (11 mg, 0.27 mmol) を加え、同温度で 10 分間攪拌した。氷冷下で炭酸カリウム (66 mg, 0.46 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 10% 塩酸を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 10 : 1) で精製し 5c と 5c' の 10:1 混合物 (15.0 mg, 36% from 1c) を得た。

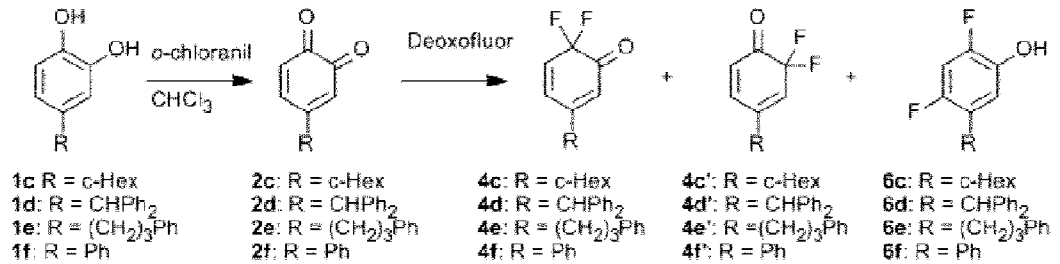
[0046] 5-Cyclohexyl-2-fluorophenol (5c) 無色油状物, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.20–1.39 (5H, m), 1.72–1.84 (5H, m), 2.39–2.46 (1H, m), 5.02 (1H, brs), 6.68 (1H, ddd, $J=2.5, 5.0, 8.0$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J=8.0, 10.0$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 26.0, 26.8, 34.5, 43.9, 114.9 (d, $J=18.0$ Hz), 115.4, 118.9 (d, $J=6.0$ Hz), 143.0 (d, $J=14.0$ Hz), 145.1 (d, $J=3.5$ Hz), 149.1 (d, $J=233$ Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ : -148.6 (1F, m).

[0047] 4-Cyclohexyl-2-fluorophenol (5c') $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.18–1.42 (6H, m), 1.70–1.88 (4H, m), 2.39–2.46 (1H, m), 5.01 (1H, brs), 6.82–6.94 (3H, m). $^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ : -144.6 ~ -144.7 (1F, m).

実施例 4

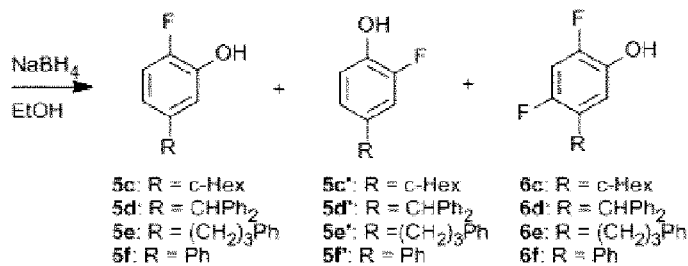
[0048] この実施例 4 は、次の一般式 (X I X)、(X X) によって示されるものである。

[化39]



..... (X I X)

[化40]



..... (X X)

[0049] (1) 5 d, 5 d', 6 dの合成法 (一般合成操作) 1 d (50 mg, 0.18 mmol) の無水クロロホルム (0.90 mL, 0.2 M) 溶液に0°Cでオルトクロラニル (47 mg) を加え, 同温度で5分間攪拌して2 dを得た。この反応液に同温度でDeoxofluor (0.20 mL, 6.0 eq.) をゆっくりと滴下し, 室温で1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え, 塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧濃縮し, 4 d, 4 d', 6 dの混合物を得た。この混合物をエタノール (0.90 mL, 0.2 M) に溶解し, 0°CでNaBH₄ (34 mg, 5.0 eq.) を加え, 50°Cで30分間攪拌した。氷冷下, 1 N塩

酸水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 5 : 1) で精製し5 d, 5 d', 6 dを合わせて38 mg得た。

[0050] 5-Diphenylmethyl-2-fluorophenol (5 d)
) 41% from 1 d無色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 5.07 (1H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 5.49 (1H, s), 6.62 (1H, ddd, $J=2.5, 4.5, 8.5\text{ Hz}$), 6.77 (1H, dd, $J=2.5, 8.5\text{ Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=8.5, 10.0\text{ Hz}$), 7.11 (4H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.23 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.30 (4H, t, $J=7.0\text{ Hz}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 56.1, 115.1 (d, $J=18.0\text{ Hz}$), 118.3, 121.7 (d, $J=6.0\text{ Hz}$), 126.4, 128.4, 129.3, 140.9 (d, $J=3.5\text{ Hz}$), 143.1 (d, $J=14.5\text{ Hz}$), 143.5, 149.6 (d, $J=235\text{ Hz}$). $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -147.4 (1F, ddd, $J=4.5, 8.5, 10.0\text{ Hz}$). IR (CHCl_3): 3580 cm^{-1} .

[0051] 4-Diphenylmethyl-2-fluorophenol (5 d')
) 19% from 1 d無色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 4.99 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 5.47 (1H, s), 6.79 (1H, dd, $J=2.5, 8.5\text{ Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J=2.5, 12.0\text{ Hz}$), 6.91 (1H, t, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.10 (4H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.22 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.29 (4H, t, $J=7.5\text{ Hz}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 55.8, 116.4 (d, $J=18.0\text{ Hz}$), 116.8, 125.6 (d, $J=2.5\text{ Hz}$), 126.5, 128.4, 129.3, 137.0 (d, $J=5.0\text{ Hz}$), 141.7 (d, $J=$

14.5 Hz), 143.5, 150.8 (d, $J=236$ Hz). ^{19}F -NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -147.4 (1F, m). IR (CHCl_3): 3580 cm^{-1} .

[0052] 5-Diphenylmethyl-2,4-difluorophenol (6d) 15% from 1d 白色固体: mp 100.5-103.0 °C: ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.85 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 5.73 (1H, s), 6.56 (1H, dd, $J=7.5, 10.0$ Hz), 6.84 (1H, t, $J=10.0$ Hz), 7.09 (4H, d, $J=7.5$ Hz), 7.23 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.30 (4H, t, $J=7.5$ Hz). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 48.9, 103.8 (dd, $J=21.5, 27.5$ Hz), 118.5 (t, $J=2.5$ Hz), 126.7, 127.5 (dd, $J=3.5, 16.0$ Hz), 128.4, 129.1, 139.3 (dd, $J=2.5, 13.0$ Hz), 142.1, 148.9 (dd, $J=12.0, 238$ Hz), 153.4 (dd, $J=11.0, 241$ Hz). ^{19}F -NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -142.3 (1F, m), -126.2 (1F, m). IR (CHCl_3): 3582 cm^{-1} . 上記反応を一般操作法ではなくし、反応途中で6dを単離精製する方法1d (150 mg, 0.54 mmol) の無水クロロホルム (2.7 mL, 0.2 M) 溶液に氷冷下 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (183 mg, 1.05 eq.) を加え、室温で5分間攪拌して2dを得た。前記反応液を氷冷後、Deoxofluor (0.60 mL, 6.0 eq.) をゆっくりと滴下し、室温で1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 2 : 3 \rightarrow 1 : 1$) で精製し6d (17%) 及び4d, 4d' の混合物を得た。この4d, 4d' の混合物をエタノール (2.7 mL, 0.2 M) に溶解し、氷冷下 NaBH_4 (102.0 mg, 5.0 eq.) とDBU (0.41 mL, 5.0 eq.) を

加え、50°Cで30分間攪拌した。氷冷下、1N塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 5 : 1) で精製し5d (55.0 mg, 41% from 1d) 及び5d' (15.0mg, 10% from 1d) を得た。

[0053] (2) 上記一般合成操作に従って、1cから5c, 5c', 6cを得た。5-Cyclohexyl-2-fluorophenol (5c) 37% from 1c 無色油状物, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.39 (5H, m), 1.72-1.84 (5H, m), 2.39-2.46 (1H, m), 5.02 (1H, brs), 6.68 (1H, ddd, $J=2.5, 5.0, 8.0\text{ Hz}$), 6.85 (1H, dd, $J=2.5, 8.5\text{ Hz}$), 6.97 (1H, dd, $J=8.0, 10.0\text{ Hz}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 26.0, 26.8, 34.5, 43.9, 114.9 (d, $J=18.0\text{ Hz}$), 115.4, 118.9 (d, $J=6.0\text{ Hz}$), 143.0 (d, $J=14.0\text{ Hz}$), 145.1 (d, $J=3.5\text{ Hz}$), 149.1 (d, $J=233\text{ Hz}$). $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -148.6 (1F, m).

[0054] 4-Cyclohexyl-2-fluorophenol (5c') 15% from 1c $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.18-1.42 (6H, m), 1.70-1.88 (4H, m), 2.39-2.46 (1H, m), 5.01 (1H, brs), 6.82-6.94 (3H, m). $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -144.5 (1F, m).

[0055] 5-Cyclohexyl-2,4-difluorophenol (6c) 21% from 1c $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.18-1.42 (6H, m), 1.70-1.88 (4H, m), 2.

7.3-2.82 (4H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 4.95 (1H, brs), 6.78 (1H, t, J=10.0 Hz), 6.82-6.93 (1H, m). ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -144.1 (1F, m), -129.6 (1F, m).

[0056] (3) 上記一般合成操作に従って、1eから5e, 5e', 6eを得た。2-Fluoro-5-(3-phenylpropyl)phenol (5e) 37% from 1e ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.88-1.97 (2H, m), 2.56-2.68 (4H, m), 5.12 (1H, d, J=4.5 Hz), 6.66 (1H, ddd, J=2.5, 4.5, 8.0 Hz), 6.83 (1H, dd, J=2.5, 7.5 Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.5, 10.5 Hz) 7.18-7.34 (5H, m). ^{19}F -NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -145.2 (1F, m).

[0057] 2-Fluoro-4-(3-phenylpropyl)phenol (5e') 15% from 1e ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.88-1.97 (2H, m), 2.56-2.68 (4H, m), 4.95 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.66 (1H, ddd, J=2.5, 4.5, 8.0 Hz), 6.83 (1H, dd, J=2.5, 7.5 Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.5, 10.5 Hz) 7.18-7.34 (5H, m). ^{19}F -NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -141.2 (1F, m).

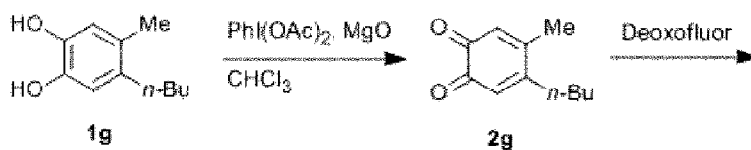
[0058] 2,4-Difluoro-5-(3-phenylpropyl)phenol (6e) 34% from 1e ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.88-1.97 (2H, m), 2.56-2.68 (4H, m), 4.95 (1H, d, J=4.0 Hz), 6.66 (1H, ddd, J=2.5, 4.5, 8.0 Hz), 6.83 (1H, dd, J=2.5, 7.5 Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.5, 10.5 Hz) 7.18-7.34 (5H, m). ^{19}F -NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -

140. 1 (1 f, m), -125. 3 (1 f, m).
- [0059] (4) 上記一般合成操作に従って、1 f から 5 f, 5 f', 6 f を得た。4-Fluorobiphenyl-3-ol (5 f) 22% from 1 f $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 6. 85-7. 50 (8 H, m). $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -143. 2 (1 F, m).
- [0060] 3-Fluorobiphenyl-4-ol (5 f') 11% from 1 f $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 6. 85-7. 50 (8 H, m). $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -140. 6 (1 F, m). 5 f' は文献既知物質である。Yang, Cuijian; Edsall, Richard; Harris, Heather A.; Zhang, Xiaochun; Manas, Eric S.; Mewshaw, Richard E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2004), 12 (10), 2553-2570.
- [0061] 4, 6-Difluorobiphenyl-3-ol (6 f) 17% from 1 f $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 6. 85-7. 50 (7 H, m). $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -137. 7 (1 F, m), -124. 5 (1 F, m).

実施例 5

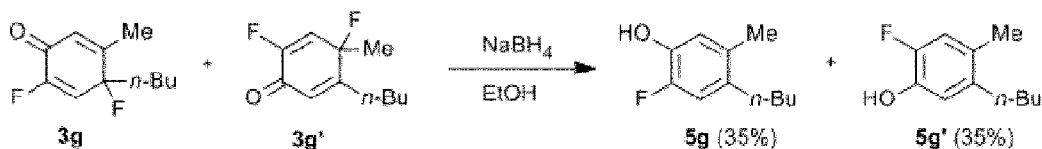
- [0062] この実施例 5 は、次の一般式 (XXI)、(XXII) によって示されるものである。

[化41]



. . . . (XX I)

[化42]



. . . . (XX I I)

[0063] 1 g (30 mg, 0.166 mmol) と酸化マグネシウム (15.4 mg, 2.3 eq.) の無水クロロホルム (0.82 mL, 0.2 M) 溶液に氷冷下 PhI(OAc)_2 (56 mg, 1.05 eq.) を加え、室温で5分間攪拌することで2gを得た。前記反応液を氷冷後、Deoxofluor (0.18 mL, 6.0 eq.) をゆっくりと滴下し、40°Cで1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して3gと3g'の混合物を得た。この混合物をエタノール (0.82 mL, 0.2 M) に溶解し、氷冷下 NaBH_4 (31.4 mg, 5.0 eq.) を加え、50°Cで30分間攪拌した。氷冷下、1 N塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane

: AcOEt = 10 : 1) で精製し 5 g と 5 g' の 1 : 1 混合物 (21.1 mg, 1 g からの通算収率 70%) を得た。

[0064] 4-Butyl-2-fluoro-5-methylphenol (5 g, NOEにより決定) 35%無色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.38 (2H, hex, $J=7.0\text{Hz}$), 1.51 (2H, quint, $J=7.5\text{Hz}$), 2.21 (3H, s), 2.50 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.91 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 14.0, 18.8, 22.5, 32.2, 32.4, 115.4 (d, $J=17.0\text{Hz}$), 118.5, 132.2 (d, $J=2.5\text{Hz}$), 133.6 (d, $J=5.0\text{Hz}$), 140.6 (d, $J=13.0\text{Hz}$), 149.1 (d, $J=232\text{Hz}$). $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -148.9 (1F, d d d, $J=3.0, 9.0, 12.0\text{Hz}$). IR (CHCl_3): 3584 cm^{-1} .

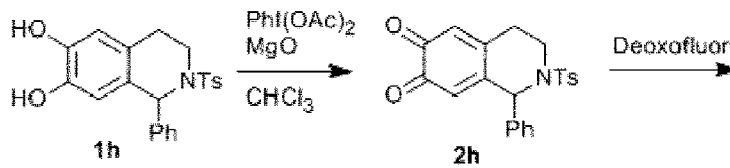
[0065] 5-Butyl-2-fluoro-4-methylphenol (5 g', NOEにより決定) 35%無色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.38 (2H, hex, $J=7.0\text{Hz}$), 1.51 (2H, quint, $J=7.5\text{Hz}$), 2.20 (3H, s), 2.49 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.92 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.0, 18.5, 22.6, 32.4, 32.4, 116.6 (d, $J=18.0\text{Hz}$), 117.3, 128.3 (d, $J=6.0\text{Hz}$), 137.5, 140.8 (d, $J=14.5\text{Hz}$), 148.8 (d, $J=234\text{Hz}$). $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -149.1 (1F, d d d, $J=3.5, 9.0, 11.5\text{Hz}$)

IR (CHCl₃) : 3584 cm⁻¹.

実施例 6

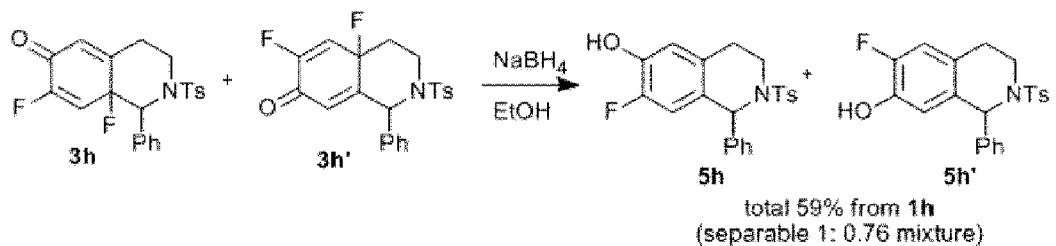
[0066] この実施例 6 は、次の一般式 (XXIII)、(XXIV) によって示されるものである。

[化43]



..... (XXIII)

[化44]



..... (XXIV)

[0067] 5 g, 5 g' の合成法と同様にして 5 h, 5 h' の混合物 (1 : 0.76 の比、収率 59%) を得た。7-Fluoro-1-phenyl-2-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ol (5 h, NOE より決定) 33% 白色固体 : mp 166.0-167.0 °C : ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.34 (3H, s), 2.47 (1H, dd, J=3.5, 17.5 Hz), 2.58 (1H, ddd, J=6.0, 11.5, 17.5 Hz), 3.33 (1H, dd

d, J=3.5, 11.5, 14.5 Hz), 3.76 (1H, dd, J=6.0, 14.5 Hz), 5.29 (1H, br s), 6.13 (1H, s), 6.62 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.70 (1H, d, J=10.5 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.15-7.19 (2H, m), 7.23-7.29 (4H, m), 7.55 (2H, d, J=8.5 Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.5, 26.1, 38.6, 58.4, 114.8 (d, J=18.0 Hz), 116.9 (d, J=12.0 Hz), 126.3 (d, J=6.0 Hz), 127.0, 127.8, 128.3, 128.6, 129.4, 130.5 (d, J=3.5 Hz), 137.6, 141.1, 142.5 (d, J=15.5 Hz), 143.2, 149.3 (d, J=236 Hz). ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -146.0-146.2 (1F, m). IR (CHCl_3): 3578 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 396.1270, found: 396.1260.

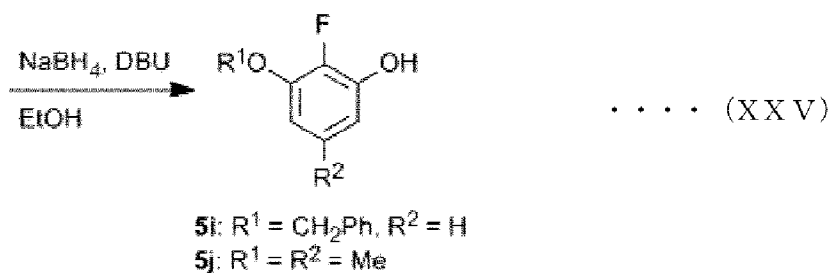
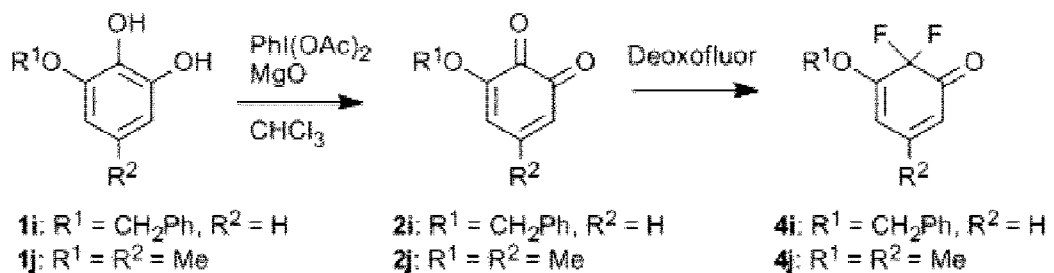
[0068] 6-Fluoro-1-phenyl-2-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ol (5h', NOEより決定) 26%白色固体: mp 159.5-160.5°C: ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (3H, s), 2.45 (1H, m), 2.57 (1H, ddd, J=6.5, 11.5, 17.0 Hz), 3.23 (1H, ddd, J=5.0, 11.5, 14.5 Hz), 3.76 (1H, dd, J=6.5, 14.5 Hz), 5.10 (1H, d, J=3.0 Hz), 6.13 (1H, s), 6.63 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.70 (1H, d, J=11.0 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.15-7.19 (2H, m), 7.23-7.29 (4H, m), 7.55 (2H, d, J=8.5 Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.4, 25.8, 38.6, 58.6, 115.3 (d, J=18.0 Hz), 116.6 (d, J=10.5 Hz), 126

. 5 (d, $J=6.5$ Hz), 127.0, 127.7, 128.3, 128.6, 129.3, 130.3 (d, $J=2.5$ Hz), 137.6, 140.9, 141.7 (d, $J=15.5$ Hz), 143.2, 150.0 (d, $J=238$ Hz). ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -144.9 (1F, m). IR (CHCl_3): 3580 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_n\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 398.1226, found: 398.1223.

実施例 7

[0069] この実施例 7 は、次の一般式 (XXV) によって示されるものである。

[化45]

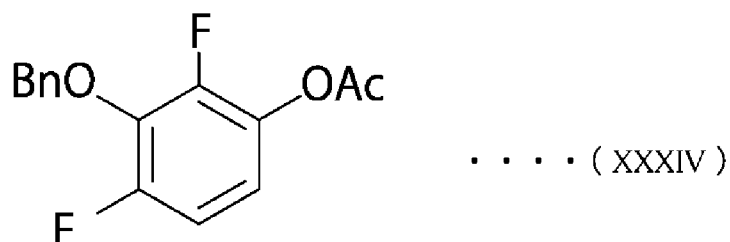


[0070] (1) 1i (400 mg, 1.85 mmol) と酸化マグネシウム (171 mg, 2.3 eq.) の無水クロロホルム (9.3 mL, 0.2 M) 溶液に氷冷下 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (626 mg, 1.05 eq.) を加え、室温で5分間攪拌することで2iを得た。前記反応液を氷冷後、 Deoxofluor (0.15 mL, 6.0 eq.) をゆっくりと滴下し、室温で1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲ

ルクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 3 : 1, 1% Et₃N → hexane : AcOEt = 3 : 1, 1% AcOH) で精製し 4 i と化合物 X を得た。4 i のエタノール (9.3 mL) 溶液に、氷冷下 NaBH₄ (193 mg, 5.0 eq.) と DBU (0.27 mL, 5.0 eq.) を加え、80°C で 30 分間攪拌した。氷冷下、1 N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 5 : 1) で精製し 5 i (202 mg, 2 工程の通算収率 50%) を得た。また、化合物 X の塩化メチレン (1.5 mL) 溶液に、無水酢酸 (0.07 mL)、ピリジン (0.12 mL)、DMAP (2.0 mg) を加え一晩攪拌した。減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに (hexane : AcOEt = 10 : 1) で精製し化合物 6 i' (37.0 mg, 7.2%) を得た

[0071] 5-(Benzyloxy)-6,6-difluorocyclohexa-2,4-dienone (4 i) 黄色結晶: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 5.05 (2H, s), 5.46 (1H, d, J=7.0 Hz), 5.93 (1H, td, J=2.0, 10.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J=7.0, 10.0 Hz), 7.35-7.44 (5H, m). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 71.2, 98.4 (t, J=5.0 Hz), 102.0 (t, J=248 Hz), 117.9 (t, J=3.0 Hz), 127.3, 128.7, 128.8, 134.3, 143.6, 156.7 (t, J=21.0 Hz), 187.0 (t, J=23.0 Hz). ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ: -117.2 (2F, t, J=2.0 Hz). IR (CHCl₃): 1697, 1647, 1562 cm⁻¹.

[化46]



[0072] 3-(Benzyloxy)-2,4-difluorophenyl acetate (6i') XXVの反応で得られるマイナー生成物のアセチル体

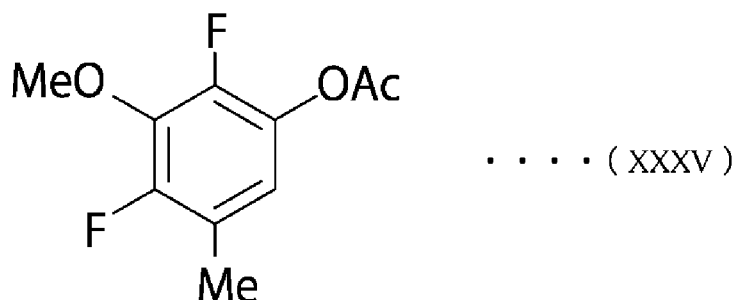
無色油状物： $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.79 (1H, ddd, $J=4.5, 7.5, 9.5\text{ Hz}$), 6.87 (1H, dt, $J=2.0, 9.5\text{ Hz}$), 7.32-7.47 (5H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 20.4, 76.2 (t, $J=3.0\text{ Hz}$), 110.7 (dd, $J=14.5, 21.5\text{ Hz}$), 116.8 (d, $J=8.5\text{ Hz}$), 128.2, 128.46, 128.49, 135.1 (dd, $J=3.5, 7.0\text{ Hz}$), 136.0 (dd, $J=12.0, 15.5\text{ Hz}$), 136.1, 148.3 (dd, $J=6.0, 249\text{ Hz}$), 153.8 (dd, $J=5.0, 246\text{ Hz}$), 168.2. $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -143.3 (1F, dt, $J=2.0, 7.5\text{ Hz}$), -132.6 (1F, ddd, $J=4.5, 7.5, 9.5\text{ Hz}$). IR (CHCl_3): 1771 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 279.0833, found: 279.0848.

[0073] 3-(Benzyloxy)-2-fluorophenol (5i) 白色固体: mp 50.0-52.0°C, $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 5.13 (2H, s), 5.32 (1H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 6

. 57 (1H, dt, $J=1.0, 8.5$ Hz), 6.63 (1H, dt, $J=1.0, 8.5$ Hz), 6.89 (1H, dt, $J=2.5, 8.5$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.40 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=7.5$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 71.4, 107.0, 109.8, 123.7 (d, $J=5.0$ Hz), 127.4, 128.1, 128.6, 136.4, 140.9 (d, $J=235$ Hz), 144.6 (d, $J=12.0$ Hz), 147.2 (d, $J=9.5$ Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ : -165.42 (1F, m). IR (CHCl_3): 3578 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_1\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 219.0821, found: 219.0816.

[0074] (2) 上記(1)の合成法と同様にして、1jから4j, 6j', 5jを得た。尚、この場合は1jの酸化反応で酸化マグネシウムを使用しなかった。6,6-Difluoro-5-methoxy-3-methylcyclohexa-2,4-dienone (4j) 黄色結晶: mp 84.0-86.0°C, $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.13 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.27 (1H, brs), 5.79 (1H, brs). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 24.6, 56.4, 100.9 (t, $J=6.0$ Hz), 101.2 (t, $J=246$ Hz), 115.9 (t, $J=2.5$ Hz), 156.8 (t, $J=20.0$ Hz), 156.9, 186.0 (t, $J=23.0$ Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ : -117.8 (2F, s). IR (CHCl_3): 1690, 1651, 1690 cm^{-1} . 化合物Y'

[化47]



2, 4-Difluoro-3-methoxy-5-methylphenyl acetate (6j') XXVの反応で得られるマイナー生成物のアセチル体無色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 2.22 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.63 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 14.2 (d, $J=3.5\text{ Hz}$), 20.4, 61.9 (t, $J=2.5\text{ Hz}$), 117.6 (d, $J=5.0\text{ Hz}$), 120.7 (dd, $J=13.0, 17.0\text{ Hz}$), 134.1 (dd, $J=3.5, 12.0\text{ Hz}$), 137.0 (t, $J=3.5\text{ Hz}$), 145.9 (dd, $J=5.0, 247\text{ Hz}$), 151.8 (dd, $J=3.5, 243\text{ Hz}$), 168.5. $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -137.3 (1F, m), -148.9 (1F, t, $J=7.5\text{ Hz}$). IR (CHCl_3): 1775 cm^{-1} .

[0075] 2-Fluoro-3-methoxy-5-methylphenol (5j) 57% from 1j

無色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 2.26 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.15 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 6.33 (1H, dd, $J=1.0, 7.5\text{ Hz}$), 6.42 (1H, dd, $J=1.0, 7.5\text{ Hz}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 21.4, 56.3, 105.7, 109.8, 133.7 (d, $J=5$

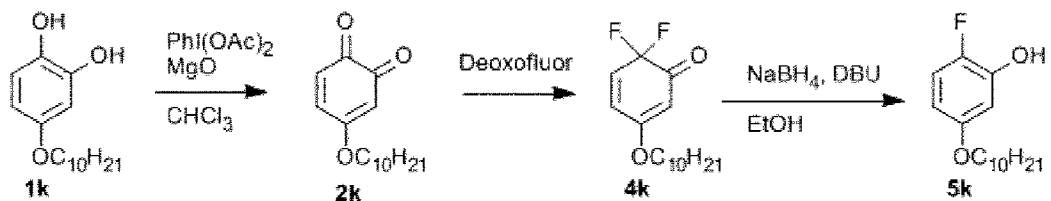
. 0 Hz), 139.5 (d, J=231 Hz), 143.8 (d, J=12.0 Hz), 147.6 (d, J=8.5 Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ : -171.2 (1F, dt, J=4.0, 7.5 Hz). IR (CHCl_3): 3578 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{FO}_2$ (M+H $^+$) m/z: 157.0665, found: 157.0655.

5j は文献既知物質である。Pirrung, Michael C.; Park, Kaapjoo; Tumej, L. Nathan. Journal of Combinatorial Chemistry (2002), 4(4), 329-344.

実施例 8

[0076] この実施例 8 は、次の一般式 (XXVI) によって示されるものである。

[化48]



..... (XXVI)

[0077] 実施例 7 の (1) の合成法と同様にして、1k から 4k, 5k を得た。尚、 NaBH_4 による 4k の還元反応では、一時間 80°C で攪拌した。3-(Decyloxy)-6,6-difluorocyclohexa-2,4-dienone (4k) 60% 無色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.21-1.44 (14H, m), 1.78 (2H, quint, J=7.0 Hz), 3.96 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.47 (1H, q, J=2.5 Hz), 6.33 (1H, dd, J=2.5, 10.5 Hz), 6.42 (1H,

t d, $J=5.0, 10.5$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.1, 22.7, 25.7, 28.2, 29.1, 29.3, 29.4, 29.5, 31.8, 70.2, 98.3, 103.1 (t, $J=240$ Hz), 129.8 (t, $J=9.5$ Hz), 131.4 (t, $J=27.5$ Hz), 168.7 (t, $J=2.5$ Hz), 86.2 (t, $J=24.0$ Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ : -108.6 (2F, dd, $J=2.0, 5.0$ Hz). IR (CHCl_3): 2927, 2856, 1678, 1583 cm^{-1} .

[0078] 5-(Decyloxy)-2-fluorophenol (5k) 80%, 48% from 1k

無色油状物: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.21-1.46 (13H, m), 1.75 (2H, quint, $J=6.5$ Hz), 3.87 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 5.19 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 6.36 (1H, td, $J=3.0, 9.0$ Hz), 6.55 (1H, dd, $J=3.0, 7.5$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J=9.0, 10.5$ Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.1, 22.7, 26.0, 29.1, 29.3, 29.4, 29.6, 31.9, 68.6, 103.5, 106.2 (d, $J=6.0$ Hz), 115.3 (d, $J=19.0$ Hz), 143.8 (d, $J=15.5$ Hz), 145.6 (d, $J=227$ Hz), 155.9. $^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, CDCl_3) δ : -108.6 (1F, dddd, $J=3.0, 4.5, 7.5, 10.5$ Hz). IR (CHCl_3): 3580 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{FO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 269.1917, found: 269.1910.

実施例 9

[0079] この実施例 9 は、次の一般式 (XXVII)、(XXVIII) によって示されるものである。

え、50°Cで30分間攪拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（hexane : AcOEt = 3 : 1）で精製し5 l , 5 l' , 6 lの混合物（22.0 mg, 43%, 5 l : 5 l' : 6 l = 10 : 3 : 7）を得た。

[0081] tert-Butyl 4-fluoro-3-hydroxyphenethyl carbamate (5 l) 21%¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.43 (9H, s), 2.70 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.33 (2H, br), 4.58 (1H, br), 6.64 (1H, br), 6.82 (1H, br), 6.97 (1H, dd, J=8.5, 11.0 Hz). ¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃) δ : -143.4 (1F, m).

[0082] tert-Butyl 3-fluoro-4-hydroxyphenethyl carbamate (5 l') 6%¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.43 (9H, s), 2.70 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.33 (2H, br), 4.58 (1H, br), 6.90 (1H, d, J=11.0 Hz), 6.92 (1H, t, J=8.5 Hz). ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ : -140.0 (1F, m).

[0083] tert-Butyl 2,4-difluoro-5-hydroxyphenethyl carbamate (6 l) 16%¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.43 (9H, s), 2.74 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.33 (2H, br), 4.63 (1H, br), 6.80 (1H, dd, J=9.0, 10.0 Hz), 6.82 (1H, br). ¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃) δ : -138.0 (1F, m), -125.6 (1F, m).

[0084] 5 n' は文献既知化合物である。Iwakuma, Takeo; Kawaguchi, Takayuki; Yamashita, Toyoharu; S

asaki, Yasuhiko; Shimazaki, Tamotu. Eur. Pat. Appl. (1989), EP325245, A1-19890726.

[0085] (2) 上記(1)の合成操作にしたがって、1m ($R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R^2 = \text{COOtBu}$) から、5m、5m'、6mを得た。但し、DBUを加えて攪拌する操作は省略した。又、1mからの収率は、5mが16%、5m'が7%、6mが19%であった。

[0086] tert-Butyl benzyl [2-(4-fluoro-3-hydroxyphenyl)ethyl] carbamate (5m) $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.70 (2H, m), 3.30 (2H, m), 4.40 (2H, s), 5.50 (1H, br), 6.65-7.00 (3H, m), 7.01 (5H, m). $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -144.0 (1F, m).

[0087] tert-Butyl benzyl [2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)ethyl] carbamate (5m') $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.70 (2H, m), 3.30 (2H, m), 4.40 (2H, s), 5.56 (1H, br), 6.65-7.00 (3H, m), 7.01-7.34 (5H, m). $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -143.0 (1F, m).

[0088] tert-Butyl benzyl [2-(2,4-difluoro-5-hydroxyphenyl)ethyl] carbamate (6m) $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.70 (2H, m), 3.39 (2H, m), 4.33 (2H, s), 5.50 (1H, br), 6.65-7.00 (3H, m), 7.01-7.34 (5H, m). $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -138.5 (1F, m), -125.6 (1F, m).

[0089] (3) 上記(2)の合成操作にしたがって、1n ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{COOC}$

H₂Ph) から、5n、5n'、6nを得た。但し、1nの酸化はPhI(OAc)₂の代わりに、1.05当量のp-クロラニルを用いた。又、1nからの収率は、5nが14%、5n'が11%、6nが15%であった。

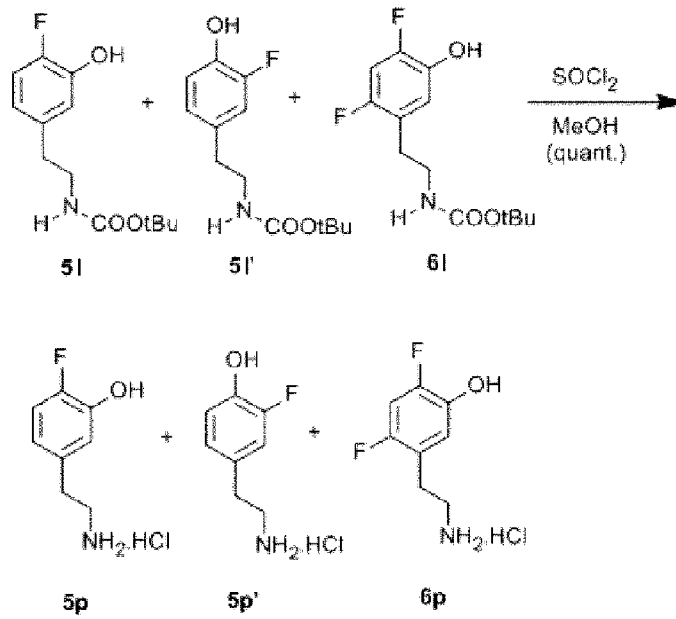
[0090] Benzyl 2-(4-fluoro-3-hydroxyphenyl)ethylcarbamate (5n) ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 2.73 (2H, t, J=7.0Hz), 3.41 (2H, q, J=7.0Hz), 4.81 (1H, brs), 5.09 (2H, s), 5.87 (1H, brs), 6.63 (1H, m), 6.76-7.00 (2H, m), 7.29-7.40 (5H, m). ¹⁹F-NMR (470MHz, CDCl₃) δ: -143.2 (1F, m).

[0091] Benzyl 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)ethylcarbamate (5n') ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 2.76 (2H, t, J=7.0Hz), 3.41 (2H, q, J=7.0Hz), 4.81 (1H, brs), 5.11 (2H, s), 5.70 (1H, brs), 6.76-7.00 (3H, m), 7.29-7.40 (5H, m). ¹⁹F-NMR (470MHz, CDCl₃) δ: -139.8 (1F, m). 5n' は文献既知化合物である。Iwakuma, Takeo; Kawaguchi, Takayuki; Yamashita, Toyoharu; Sasaki, Yasuhiko; Shimazaki, Tamotu. Eur. Pat. Appl. (1989), EP325245, A1-19890726

[0092] Benzyl 2-(2,4-difluoro-5-hydroxyphenyl)ethylcarbamate (6n) ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 2.73 (2H, t, J=7.0Hz), 3.41 (2H, q, J=7.0Hz), 4.87 (1H, brs), 5.09 (2H, s), 5.81 (1H, brs), 6.76-7.00 (2H, m), 7.29-7.40 (5H, m). ¹⁹F-NMR (470MHz, CDCl₃) δ: -137.7 (1F, m), -125.5 (1F, m).

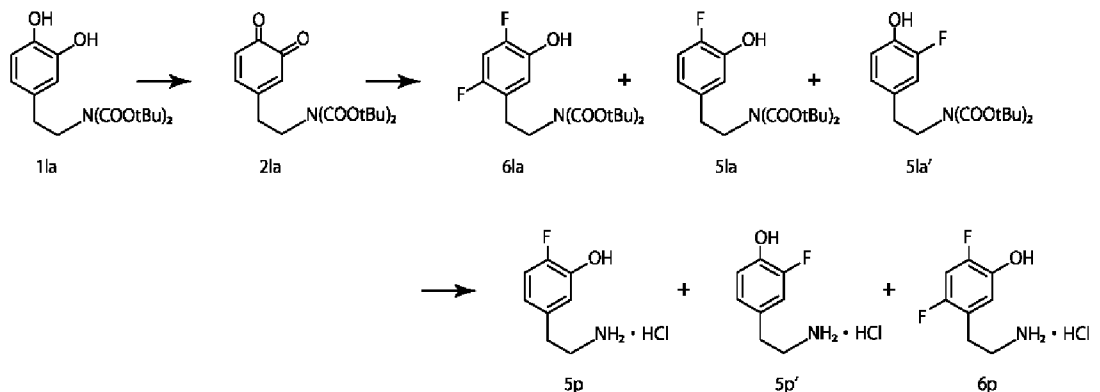
- [0093] (4) 上記 (3) の合成操作にしたがって、10 (R¹=CH₂Ph、R²=COOCH₂Ph) から、50、50'、60を得た。又、10からの収率は、50が21%、50'が5%、60が21%であった。
- [0094] Benzyl benzyl [2-(4-fluoro-3-hydroxyphenyl)ethyl] carbamate (50) ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 2.62-2.83 (2H, m), 3.43-3.50 (2H, m), 4.40-4.46 (2H, m), 5.13-5.23 (2H, m), 5.64-6.01 (1H, m), 6.49 (1H, m), 6.58-6.98 (2H, m), 7.10-7.44 (5H, m). ¹⁹F-NMR (470MHz, CDCl₃) δ: -143.3 (1F, m).
- [0095] Benzyl benzyl [2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)ethyl] carbamate (50') ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 2.62-2.83 (2H, m), 3.43-3.50 (2H, m), 4.40-4.46 (2H, m), 5.13-5.23 (2H, m), 5.64-6.01 (1H, m), 6.58-6.98 (3H, m), 7.10-7.44 (5H, m). ¹⁹F-NMR (470MHz, CDCl₃) δ: -140.0 (1F, m).
- [0096] Benzyl benzyl [2-(2,4-difluoro-5-hydroxyphenyl)ethyl] carbamate (60) ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 2.83 (2H, m), 3.43-3.50 (2H, m), 4.40-4.46 (2H, m), 5.13-5.23 (2H, m), 5.64-6.01 (1H, m), 6.58-6.98 (2H, m), 7.10-7.44 (5H, m). ¹⁹F-NMR (470MHz, CDCl₃) δ: -137.7 (1F, m), -125.7 (1F, m).
- [0097] (5) 上記 (1) で得られた51、51'、61はメタノール中SOCl₂で還元して対応するアミン塩酸塩 (5p、5p'、6p) を得た。

[化51]



[0098] 又、5 l 5 l' , 6 l の混合物 (18. 0 mg , 0. 070 mmol) を MeOH (1. 0 mL) に溶解し、氷冷下、SOCl₂ (0. 05 mL) を滴下した。室温で30分間攪拌後、濃縮し5 p , 5 p' , 6 p の混合物 (13. 4 mg . quant.) を得た。

[化52]



1 l a (500 mg , 1. 40 mmol) の無水クロロホルム (7. 1 mL , 0. 2 M) 溶液に氷冷下 PhI (OAc)₂ (478 mg , 1. 05 eq.

)を加え、室温で5分間攪拌して21aを得た。前記反応液を氷冷後、Dioxofluor (1.57 mL, 6.0 eq.)をゆっくりと滴下し、室温で1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 5 : 1 → hexane : AcOEt = 3 : 1)で精製し、61a、51a、51a'の混合物を得た。その混合物をメタノール (6.6 mL)に溶解し、氷冷下SOCl₂ (0.96 mL, 20 eq.)を加え室温で5分間攪拌し、反応溶液を減圧濃縮した。残渣を分取HPLC (使用分取カラム : Kanto, Mightysil, RP-18, GP250-10, Water, FLOW3.0 mL/m

in)で5p (48.6 mg, 18.0%), 5p' (34.6 mg, 13.0%), 6p (38.5 mg, 13.0%)を得た。尚、上記61a、51a、51a'は次のようなものである。61a N,N-ビス (t-ブトキシカルボニル) -2,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシフェネチルアミン。51a N,N-ビス (t-ブトキシカルボニル) -4-フルオロ-3-ヒドロキシフェネチルアミン。51a' N,N-ビス (t-ブトキシカルボニル) -3-フルオロ-4-ヒドロキシフェネチルアミン。

[0099] 2-(4-Fluoro-3-hydroxyphenyl)ethanamine hydrochloride (5p) 無色固体 : mp 160.0-162.0°C, ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 2.90 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.17 (2H, t, J=7.5 Hz), 6.72-6.79 (1H, m), 6.89 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.04 (1H, t, J=11.0 Hz). ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 33.9, 41.2, 117.2 (d, J=19.0 Hz), 119.1 (d, J=3.5 Hz), 120.9 (d, J=6.0 Hz), 134.4, 146.3 (d, J=13.0 Hz), 152.2 (d, J=238 Hz). ¹⁹F-NMR (470 MHz, CD₃OD) δ : 141.4

(1F, ddd, J=4.5, 8.0, 11.0Hz).

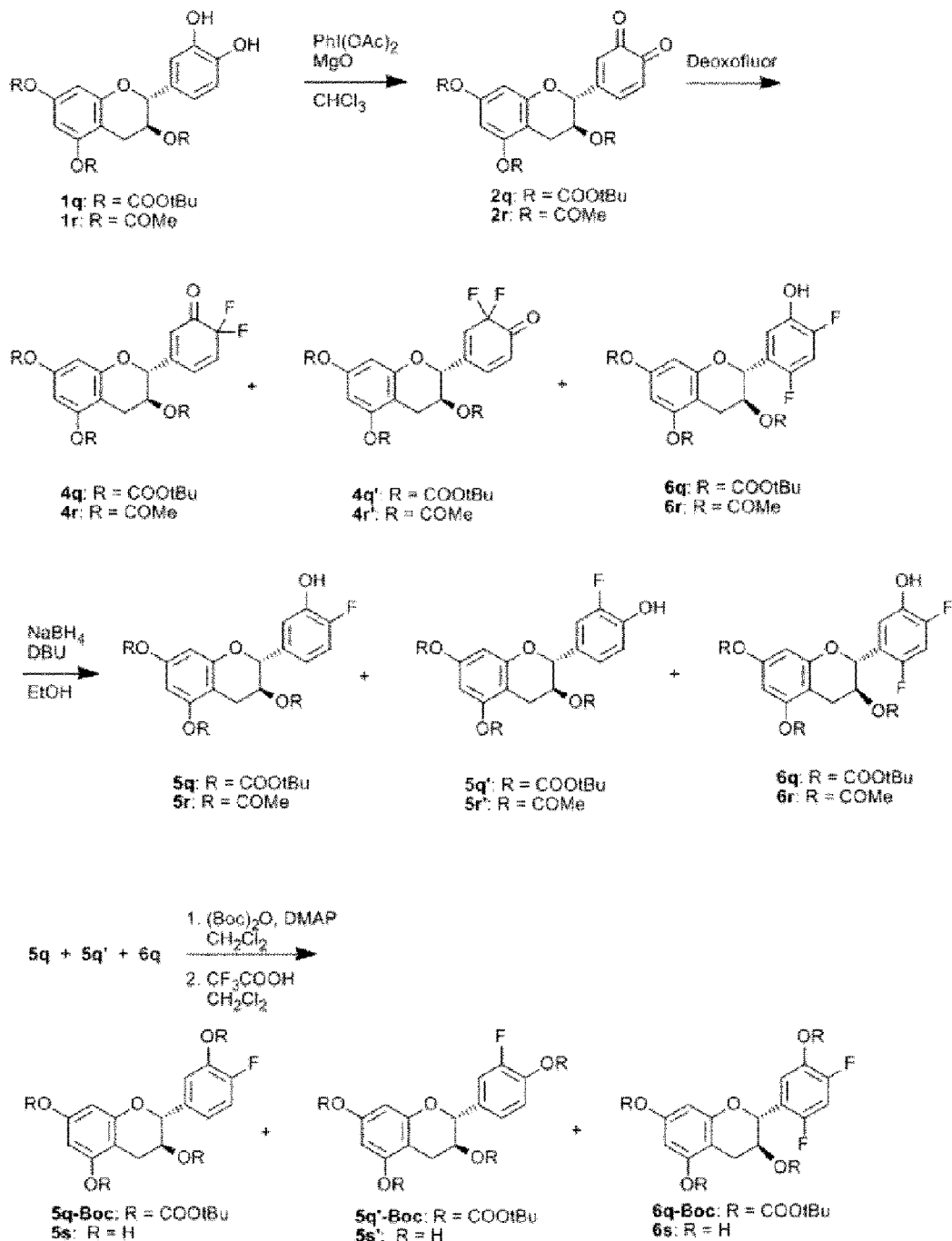
[0100] 2-(3-Fluoro-4-hydroxyphenyl)ethanamine hydrochloride (5p') 無色固体: mp 230.0-235.0°C, $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ : 2.89 (2H, t, J=7.0Hz), 3.15 (2H, d, J=7.0Hz), 6.90-6.95 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J=2.0, 11.0Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CD_3OD) δ : 33.5, 41.9, 117.2 (d, J=18.0Hz), 119.1 (d, J=3.5Hz), 125.9 (d, J=3.5Hz), 127.4 (d, J=6.0Hz), 145.3 (d, J=13.0Hz), 152.9 (d, J=24.0Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CD_3OD) δ : -138.3 (1F, m). 5p' は文献既知化合物である。Kirk, Kenneth L. *Journal of Organic Chemistry* (1976), 41 (14), 2373-6.

[0101] 2-(2,4-Difluoro-5-hydroxyphenyl)ethanamine hydrochloride (6p) 無色固体: mp 215.0-220.0°C, $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ : 2.94 (2H, t, J=7.5Hz), 3.16 (2H, t, J=7.5Hz), 6.89 (1H, dd, J=7.5, 10.0Hz), 6.99 (1H, t, J=10.0Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CD_3OD) δ : 27.8, 40.7, 105.3 (dd, J=23.0, 27.5Hz), 119.9 (t, J=19.0Hz), 120.3 (dd, J=3.5, 17.0Hz), 142.9 (dd, J=2.5, 12.0Hz), 151.7 (dd, J=12.0, 24.2Hz), 154.8 (dd, J=11.0, 23.7Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CD_3OD) δ : -135.8 (1F, t, J=10.0Hz), -128.6 (1F, t, J=7.5Hz).

実施例 10

[0102] この実施例 10 は次の一般式 X X X によって示されるものである。

[化53]



... (XXX)

[0103] 1 q (300 mg, 0.51 mmol) の無水クロロホルム (2.5 mL, 0.2 M) 溶液に氷冷下 PhI(OAc)₂ (172 mg, 1.05 eq.) を加え、室温で5分間攪拌して2 qを得た。前記反応液を氷冷後、Deoxyfluor (0.56 mL, 6.0 eq.) をゆっくりと滴下し、室温で1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、4 q, 4 q', 6 qの混合物を得た。この混合物をエタノール (2.5 mL, 0.2 M) に溶解し、氷冷下 NaBH₄ (96 mg, 5.0 eq.) と DBU (0.38 mL, 5.0 eq.) を加え、50°Cで30分間攪拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。この混合物を塩化メチレン (12.6 mL, 0.04 M) に溶かし氷冷下 TFA (12.6 mL) を加え室温で5分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 5 : 1) で精製し、5 q, 5 q', 6 qの混合物を得た。更に、分取HPLC (使用分取カラム : Kanto, Mightysil, RP-18, GP250-10, Water : CH₃CN = 2 : 8, FLOW 3.0 mL/min) で5 s (34.0 mg, 23%), 5 s' (42.1 mg, 28%), 6 s (13.1 mg, 9%) を得た。

[0104] tert-Butyl (6R, 7S)-6-(4-fluoro-3-tert-butoxycarbonyloxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1,3,7-triyl tricarbonate (5q-Boc) ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.37 (9H, s), 1.50-1.60 (27H, m), 2.80-3.03 (2H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 6.70-6.77 (1H, m), 7.13-7.27 (3H, m). ¹⁹F-NMR (470 MHz, CDCl₃) δ : -131.9 (1F, ddd, J = 4.5, 6.5, 11.0 Hz).

- [0105] *tert*-Butyl (6*R*, 7*S*)-6-(3-fluoro-4-*tert*-butoxycarbonyloxyphenyl)-5, 6, 7, 8-tetrahydronaphthalene-1, 3, 7-triyl tricarbonate (5*q'*-Boc) ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (9H, s), 1.50-1.60 (27H, m), 2.80-3.03 (2H, m), 5.04-5.12 (1H, m), 6.70-6.77 (1H, m), 7.13-7.27 (3H, m). ¹⁹F-NMR (470MHz, CDCl₃) δ: -131.1 (1F, dd, J = 7.5, 10.0 Hz).
- [0106] *tert*-Butyl (6*R*, 7*S*)-6-(2, 4-difluoro-5-*tert*-butoxycarbonyloxyphenyl)-5, 6, 7, 8-tetrahydronaphthalene-1, 3, 7-triyl tricarbonate (6*q*-Boc) ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (9H, s), 1.50-1.60 (27H, m), 2.80-3.03 (2H, m), 5.18 (1H, dt, J = 5.0, 7.5 Hz), 5.30 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.70-6.77 (2H, m), 6.95 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.13-7.27 (2H, m). ¹⁹F-NMR (470MHz, CDCl₃) δ: -126.3 (1F, m), -118.7 (1F, m)
- [0107] (6*R*, 7*S*)-6-(4-fluoro-3-hydroxyphenyl)-5, 6, 7, 8-tetrahydronaphthalene-1, 3, 7-triol (5*s*) 白色固体: mp 116.0-119.0°C, [α]_D²⁰ -6.2 (c 0.58, acetone). ¹H-NMR (500MHz, Acetone-d₆) δ: 2.54 (1H, dd, J = 8.5, 16.0 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 6.0, 16.0 Hz), 3.95-4.02 (1H, m), 4.10 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.89 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.04 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.90 (1H, ddd,

J=2.5, 4.5, 8.5 Hz), 7.04-7.10 (2H, m), 8.06 (1H, brs), 8.26 (1H, brs), 8.68 (1H, brs). ^{13}C -NMR (125MHz, Acetone- d_6) δ : 68.4, 82.2, 95.5, 96.3, 100.6, 116.3 (d, J=18.0 Hz), 117.7, 119.9 (d, J=6.0 Hz), 137.4 (d, J=2.5 Hz), 145.4 (d, J=13.0 Hz), 152.0 (d, J=238 Hz), 156.7, 157.3, 157.8. ^{19}F -NMR (470MHz, Acetone- d_6) δ : -140.4 (1F, m).

[0108] (6R, 7S)-6-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1,3,7-triol (5s') 白色固体: mp 121.0-127.0°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +11.5$ (c 0.56, Acetone). ^1H -NMR (500MHz, Acetone- d_6) δ : 2.53 (1H, dd, J=8.5, 16.0 Hz), 2.96 (1H, dd, J=6.0, 16.0 Hz), 3.95-4.02 (1H, m), 4.09 (1H, d, J=5.0 Hz), 4.60 (1H, d, J=8.5 Hz), 5.89 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.04 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.98 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.09 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.0, 12.0 Hz), 8.05 (1H, brs), 8.26 (1H, brs), 8.67 (1H, brs). ^{13}C -NMR (125MHz, Acetone- d_6) δ : 68.4, 82.1, 95.5, 96.3, 100.7, 115.9 (d, J=19.0 Hz), 118.2 (d, J=2.0 Hz), 124.8 (d, J=2.5 Hz), 132.8 (d, J=6.0 Hz), 145.3 (d, J=13.0 Hz), 152.1 (d, J=237 Hz), 156.8, 157.3, 157.9. ^{19}F -NMR (470MHz, Acetone- d_6) δ : -139.2 (1F, m).

- [0109] (6R, 7S) - 6 - (2, 4 - d i f l u o r o - 5 - h y d r o x y p h e n y l) - 5, 6, 7, 8 - t e t r a h y d r o n a p h t h a l e n e - 1, 3, 7 - t r i o l (6 s) 白色固体 : mp 120. 0 - 127. 0 °C, $[\alpha]_D^{20} + 16. 6$ (c 0. 71, a c e t o n e) . $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, A c e t o n e - d₆) δ : 2. 59 (1H, d d, J = 8. 0, 16. 0 Hz) , 2. 93 (1H, d d, J = 6. 0, 16. 0 Hz) , 4. 05 - 4. 13 (1H, m) , 4. 31 (1H, d, J = 5. 0 Hz) , 4. 95 (1H, d, J = 8. 0 Hz) , 5. 89 (1H, d, J = 2. 5 Hz) , 6. 06 (1H, d, J = 2. 5 Hz) , 7. 01 (1H, d d, J = 10. 0, 11. 0 Hz) , 7. 08 (1H, d d, J = 2. 0, 9. 0 Hz) , 8. 10 (1H, b r s) , 8. 31 (1H, b r s) , 8. 72 (1H, b r s) . $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, A c e t o n e - d₆) δ : 67. 5, 76. 3, 95. 4, 96. 5, 100. 4, 104. 9 (d d, J = 23. 0, 27. 5 Hz) , 117. 4 (d, J = 3. 5 Hz) , 123. 7 (d, J = 14. 5 Hz) , 142. 2 (d, J = 12. 0 Hz) , 151. 4 (d d, J = 12. 0, 24. 2 Hz) , 154. 2 (d d, J = 11. 0, 23. 8 Hz) , 156. 6, 157. 3, 157. 9. $^{19}\text{F-NMR}$ (470 MHz, A c e t o n e - d₆) δ : - 135. 3 (1F, m) , - 128. 0 (1F, m) .
- [0110] 1 r (30 mg, 0. 070 mmol) の無水クロロホルム (0. 35 mL, 0. 2 M) 溶液に 0 °C で Ph I (O A c)₂ (24 mg, 1. 05 eq.) を加え、同温度で 5 分間攪拌して 2 r を得た。この反応液に同温度で D e o x o f l u o r (0. 08 mL, 6. 0 eq.) をゆつくりと滴下し、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、4 r, 4 r', 6 r の混合物を得た。この混合物をエタノール (0. 35 mL, 0. 2 M) に溶解し、氷冷下 NaBH₄ (13 mg, 5. 0 eq.) を加え、50 °C で 30 分間攪拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エ

チルで3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 1 : 1) で精製し5r, 5r', 6rを合わせて10.0mg得た (30%, 5r : 5r' : 6r = 34 : 49 : 17)。

[0111] (6R, 7S)-6-(4-fluoro-3-hydroxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1,3,7-triyl triacetate (5r) $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.95-2.10 (9H, m), 2.61-2.87 (2H, m), 4.99 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 5.21-5.32 (1H, m), 5.95 (1H, brs), 6.01 (1H, brs), 6.77 (1H, ddd, $J=2.0, 4.0, 8.0\text{Hz}$), 6.87-7.08 (2H, m). $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -139.2 (1F, m).

[0112] (6R, 7S)-6-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1,3,7-triyl triacetate (5r') $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.95-2.10 (9H, m), 2.61-2.87 (2H, m), 4.95 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 5.21-5.32 (1H, m), 5.95 (1H, brs), 6.01 (1H, brs), 6.87-7.08 (3H, m). $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -138.4 (1F, m).

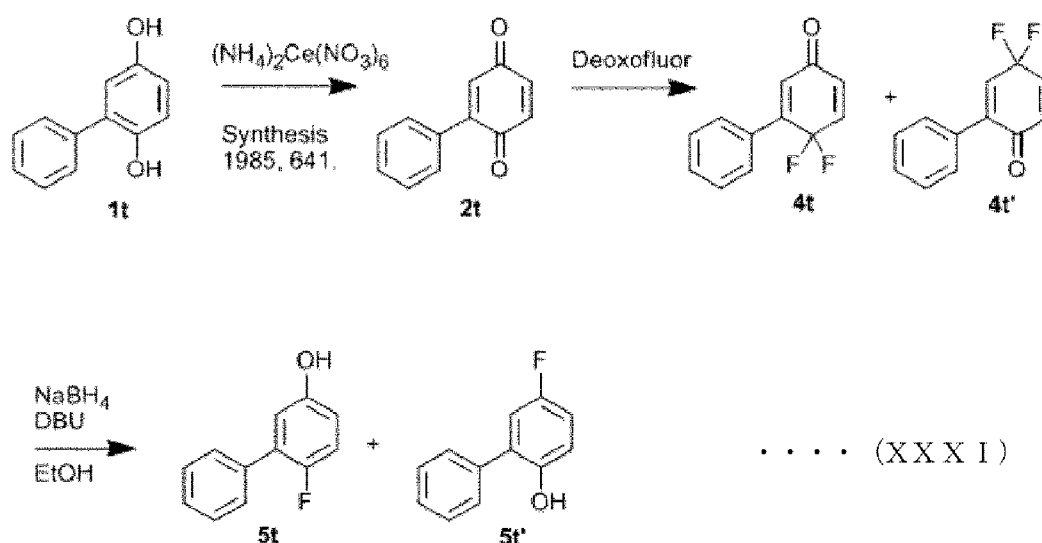
[0113] (6R, 7S)-6-(2,4-difluoro-5-hydroxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-1,3,7-triyl triacetate (6r) $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.95-2.10 (9H, m), 2.61-2.87 (2H, m), 4.95 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 5.21-5.32 (1H, m), 5.95 (1H, brs), 6.01 (1H, b

r s), 6.77–7.08 (2H, m). ^{19}F -NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -133.7 (1F, m), -125.7 (1F, m).

実施例 11

[0114] この実施例 11 は、次の一般式 (XXXI) によって示されるものである。

[化54]



[0115] 2t (200 mg, 0.109 mmol) の無水クロロホルム (2.9 mL, 0.4 M) 溶液に氷冷下 Deoxofluor (0.12 mL, 6.0 eq.) をゆっくりと滴下し、4 時間加熱還流した。氷冷下反応液に水を加え、塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 20 : 1, 1% Et₃N) で精製し 4t (68.3 mg, 30%), 4t' (45.3 mg, 20%) を得た。

[0116] 4,4-Difluoro-3-phenylcyclohexa-2,5-dienone (4t) 黄色固体: mp 86.0–88.5°C, ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.42 (1H, dd, J = 2.0,

10.0 Hz), 6.58 (1H, q, $J=2.0$ Hz), 6.90 (1H, td, $J=5.5, 10.0$ Hz), 7.44–7.52 (3H, m), 7.72 (2H, d, $J=7.0$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 111.9 (t, $J=231$ Hz), 127.2 (t, $J=6.0$ Hz), 128.1, 128.9, 130.7 (t, $J=5.0$ Hz), 130.8, 132.1, 137.9 (t, $J=30.0$ Hz), 148.2 (t, $J=25.0$ Hz), 184.4 (t, $J=3.5$ Hz). ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -99.4 (1F, d, $J=5.5$ Hz). IR (CHCl_3): 1693, 1672, 1645 cm^{-1} .

[0117] 4,4-Difluoro-2-phenylcyclohexa-2,5-dienone (4t')

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.45 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 6.83–6.92 (2H, m), 7.39–7.45 (5H, m). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 110.7 (t, $J=224$ Hz), 128.4, 128.9, 129.4, 131.8 (t, $J=8.5$ Hz), 132.9, 133.5 (t, $J=17.0$ Hz), 136.7 (t, $J=30.0$ Hz), 141.3 (t, $J=9.5$ Hz), 183.2 (t, $J=5.0$ Hz). ^{19}F -NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -99.9 (1F, t, $J=6.0$ Hz). IR (CHCl_3): 1686, 1657 cm^{-1} .

4tの還元反応

4t' (15.0 mg, 0.073 mmol) のエタノール (0.73 mL, 0.1 M) 溶液に、氷冷下 NaBH_4 (5.5 mg, 2.0 eq.) と DBU (22 μl , 2.0 eq.) を加え、50°C で30分間攪拌した。氷冷下、1 N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を分取 TLC (hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製し 5t (11.7 mg, 85%, 2tからの通算収率26%) を得た。

4 t' の還元反応

4 t から 5 t の合成と同様にして 4 t' から 5 t' (76%、2 t からの通算収率 15%) を得た。

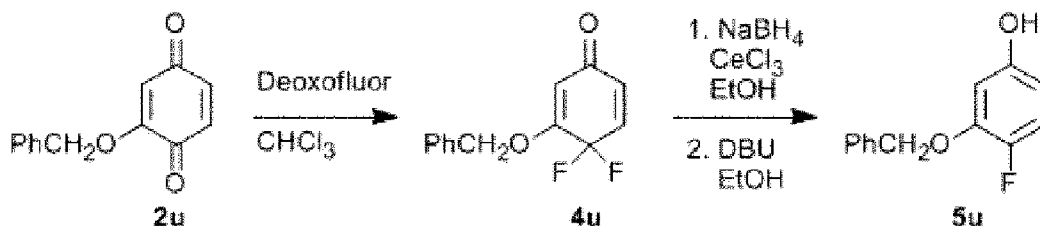
[0118] 6-Fluorobiphenyl-3-ol (5 t) 22% 無色油状物, $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 4.98 (1H, s), 6.76 (1H, td, $J=3.5, 9.0\text{Hz}$), 6.90 (1H, dd, $J=3.5, 6.5\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=9.0, 10.0\text{Hz}$), 7.36–7.55 (5H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 115.2 (d, $J=8.5\text{Hz}$), 116.8 (d, $J=15.5\text{Hz}$), 116.9 (d, $J=9.5\text{Hz}$), 127.8, 128.4, 128.9 (d, $J=2.5\text{Hz}$), 129.8 (d, $J=15.5\text{Hz}$), 135.5, 151.5 (d, $J=2.5\text{Hz}$), 153.2, 155.2. $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -132.1 (1F, m). IR (CHCl_3): 3597cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FO}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z : 219.0821, found: 219.0821. 5 t は文献既知化合物である。Lefebvre, Olicier, Brigaud, Thierry; Portella, Charles. *Tetrahedron* 1988, 54 (22), 5939–5948。

[0119] 5-Fluorobiphenyl-2-ol (5 t') 14% 無色油状物, $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 5.08 (1H, s), 6.90–6.99 (3H, m), 7.40–7.53 (5H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 115.4 (d, $J=24.0\text{Hz}$), 116.3 (d, $J=23.0\text{Hz}$), 116.7 (d, $J=8.5\text{Hz}$), 128.3, 128.89, 128.93 (d, $J=12.0\text{Hz}$), 129.4, 136.1, 148.4 (d, $J=2.5\text{Hz}$), 156.0, 157.9. $^{19}\text{F-NMR}$ (470MHz, CDCl_3) δ : -127.4 (1F, dt, $J=4.5, 8.0\text{Hz}$). IR (CHCl_3)

: 3559 cm⁻¹. 5 t' は文献既知化合物である。Ishikawa, Shunpei; Manabe, Kei. *Synthesis* 2008, 3180-3182。

実施例 12

[0120] [化55]



..... (XXXII)

[0121] 2u (100mg, 0.47mmol) の無水クロロホルム (2.3mL, 0.2M) 溶液に0°CでDeoxofluor (0.52mL, 6.0eq) をゆっくりと滴下し、4時間加熱還流した。氷冷下反応液に水を加え、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 5 : 1) で精製し4u (82.4mg, 75%) を得た。

[0122] 3-Benzyloxy-4,4-difluorocyclohex-2,5-dienone (4u) 白色結晶 : mp 81-82°C, ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 5.07 (2H, s), 5.64 (1H, q, J=3.0Hz), 6.28 (1H, dd, J=2.0, 10.0Hz), 6.70 (1H, dd, J=5.5, 10.0Hz), 7.35-7.44 (5H, m). ¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) δ : 71.2, 104.0 (t, J=3.5Hz), 108.2 (t, J=23.5Hz), 127.5, 128.9, 131.5 (t, J=8.5Hz), 133.8, 134.3 (t, J=28.5Hz), 162.2 (t, J=21.5Hz), 184.7 (t, J=2.5Hz). ¹⁹F-NMR (470MHz, C

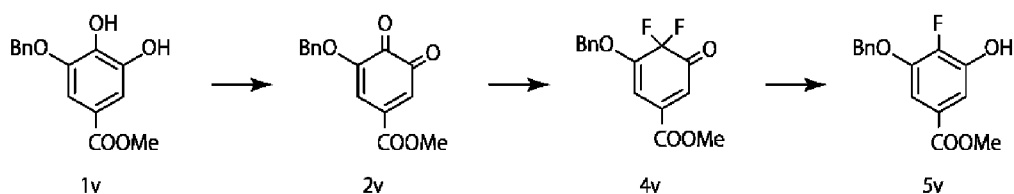
DCI₃) δ : -108.2 (2F, dd, J=3.0, 5.5 Hz). IR (CHCl₃) : 1678, 1647, 1618 cm⁻¹. HRMS Calc for C₁₃H₁₁F₂O₂ (M+H⁺) m/z : 237.0727, found : 237.0726.

[0123] 4u (104mg, 0.44mmol) をEtOH (2.2mL, 0.2M) に溶解し、氷冷下CeCl₃·7H₂O (328mg, 2.0eq.) とNaBH₄ (33.0mg, 2.0eq.) を加え50°Cで30分間攪拌した。氷冷下反応液に1N塩酸水溶液を加え酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をEtOH (2.2mL, 0.2M) に溶解し、続いて室温でDBU (0.13mL, 2.0eq.) を加え、80°Cで30分攪拌した。反応液を氷冷後、1N塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製し5u (94mg, 98%、2uからの通算収率74%) を得た。

[0124] 3-Benzyl oxy-4-fluorophenol (5u) 白色固体 : mp 49-55°C, ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 4.77 (1H, brs), 5.10 (2H, s), 6.33 (1H, td, J=3.0, 8.5 Hz), 6.52 (1H, dd, J=3.0, 7.0 Hz), 6.93 (1H, dd, J=8.5, 11.0 Hz), 7.31-7.45 (5H, m). ¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) δ : 71.3, 103.5, 106.9 (d, J=6.0 Hz), 116.2 (d, J=19.0 Hz), 127.4, 128.1, 128.6, 136.3, 147.1 (d, J=12.0 Hz), 147.5 (d, J=236 Hz), 151.8. ¹⁹F-NMR (470MHz, CDCl₃) δ : -147.5 (1F, ddd, J=3.0, 7.0, 11.0 Hz). IR (CHCl₃) : 3597 cm⁻¹. 5uは新規化合物である。

実施例 13

[0125] [化56]



.....(XXXVII)

1v (1.00g, 3.64mmol)の無水クロロホルム(18.2mL, 0.2M)溶液に氷冷下PhI(OAc)₂(1.23g, 1.05eq.)を加え、室温で5分間攪拌して2vを得た。前記反応液を氷冷後、Deoxofluor(4.03mL, 6.0eq.)をゆっくりと滴下し、室温で1時間攪拌した。氷冷下反応液に水を加え、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(hexane:AcOEt=5:1)で精製し、4vを得た。4vをメタノール(4.5mL)に溶解し、氷冷下NaBH₄(96mg, 5.0eq.)とCeCl₃·7H₂O(250mg)とDBU(0.33mL)を加え50°Cで30分間攪拌した。氷冷下反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(hexane:AcOEt=3:1)で精製し、5v(100mg、1vからの通算収率10%)を得た。methyl 5-(benzyloxy)-4,4-difluoro-3-oxocyclohexa-1,5-dienecarboxylate(4v)黄色結晶:mp 95.0-100.0°C, ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ: 3.90(3H, s), 5.09(2H, s), 6.02(1H, d, J=1.5Hz), 6.60(1H, q, J=1.5Hz), 7.35-7.42(5H, m). ¹³C-NMR(125MHz, CDCl₃) δ: 53.4, 71.5, 97.2(t, J=5.0Hz), 101.3(t, J=248Hz

), 119.7 (t, J=3.5 Hz), 127.6, 128.8, 134.1, 143.0, 156.1 (t, J=21.5 Hz), 164.7, 187.9 (t, J=23.0 Hz). ^{19}F -NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -116.4 (2F, d, J=1.5 Hz). IR (CHCl_3): 1728, 1701 cm^{-1} . methyl 3-(benzyloxy)-4-fluoro-5-hydroxybenzoate (5v) 白色結晶: 120.0-122.5°C, ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.89 (3H, s), 5.16 (2H, s), 5.67 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.32-7.47 (7H, m). ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 52.4, 71.3, 108.0, 111.7, 125.7 (d, J=3.5 Hz), 127.6, 128.3, 128.6, 135.8, 144.3 (d, J=12.0 Hz), 144.7 (d, J=24.3 Hz), 147.0 (d, J=9.5 Hz), 166.3. ^{19}F -NMR (470 MHz, CDCl_3) δ : -157.0 (1F, dt, J=4.0, 7.5 Hz). IR (CHCl_3): 3574, 1718 cm^{-1} .

産業上の利用可能性

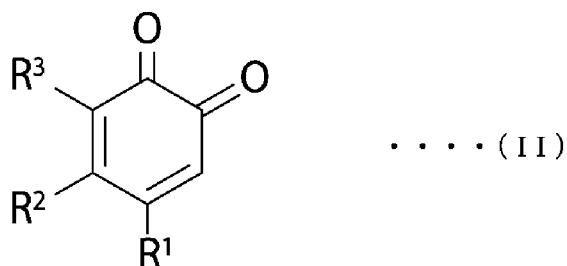
- [0126] 本願発明方法によれば、芳香環上の水酸基を極めて緩和な条件で安全に効率良くフルオロ基に変換できるので、芳香環上にフルオロ基を有する化合物を効率的に合成することができる。また、 ^{18}F を導入した放射活性含フッ素体も容易に合成できるので、 ^{18}F ラベル体の体内動態の研究を可能にする。

請求の範囲

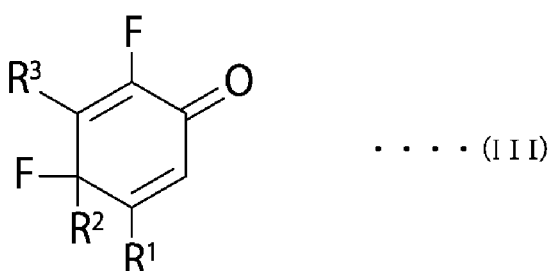
[請求項1] 同一ベンゼン環上に2個又は3個のフェノール性水酸基を持つ化合物を酸化してキノン化合物とし、キノン化合物に求核的フッ素化剤を反応させてジフルオロケトン化合物とし、ジフルオロケトン化合物を還元することを特徴とする芳香族フッ素化合物の製造方法。

[請求項2] 次の一般式 (I I) であらわされるキノン化合物に求核的フッ素化剤を反応させることを特徴とする一般式 (I I I) 又は/及び (I V) であらわされるジフルオロケトン化合物の製造方法。

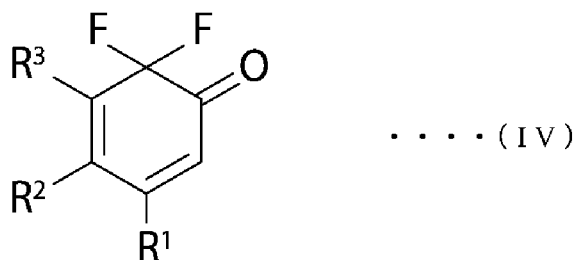
[化57]



[化58]



[化59]

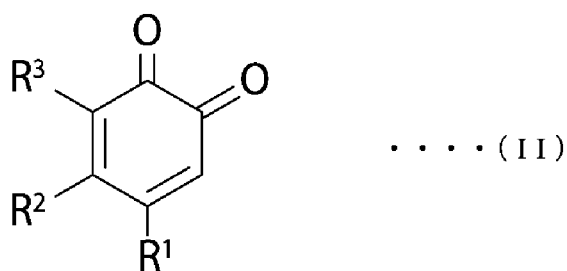


但し、式中、 R^3 は水素原子又は水酸基又はアルコキシ基であり、 R^1 、 R^2 は水素原子又は置換基を示す。

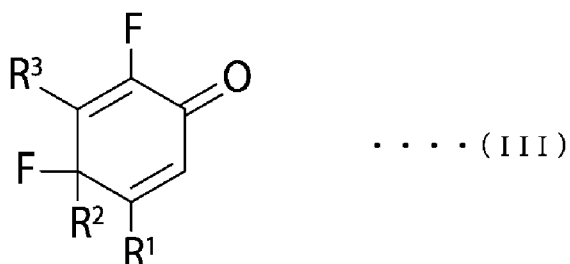
[請求項3]

一般式 (I I) であらわされるキノン化合物に求核的フッ素化剤を反応させて一般式 (I I I) 又は/及び (I V) であらわされるジフルオロケトン化合物とし、次にこのジフルオロケトン化合物に還元剤を反応させることを特徴とする一般式 (V) であらわされる芳香族フッ素化合物の製造方法。

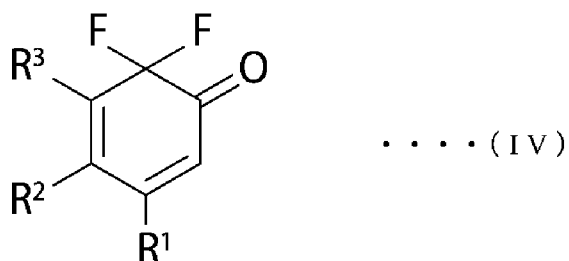
[化60]



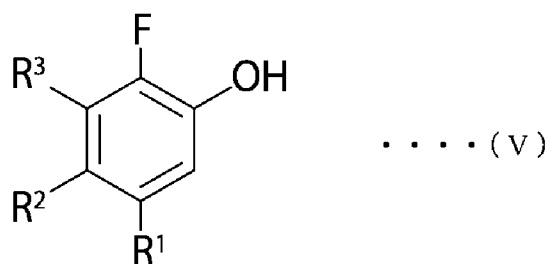
[化61]



[化62]



[化63]



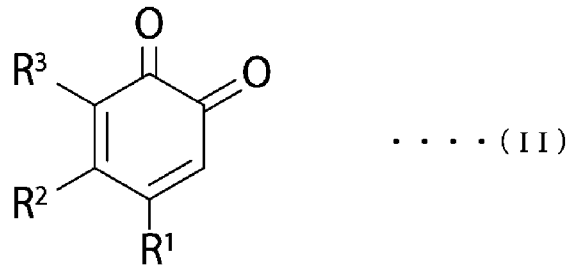
但し、式中、 R^3 は水素原子又は水酸基又はアルコキシ基であり、 R^1 、 R^2 は水素原子又は置換基を示す。

[請求項4]

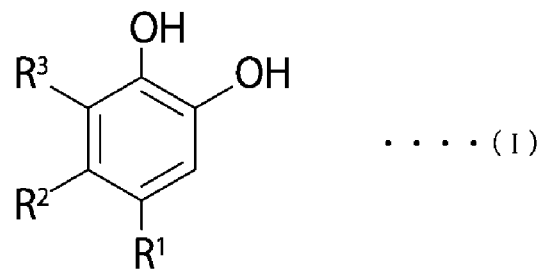
一般式 (I I) であらわされるキノン化合物が、一般式 (I) であらわされる同一ベンゼン環上に2個又は3個のフェノール性水酸基を持つ化合物を酸化して得られたものであることを特徴とする請求項3の

一般式（V）であらわされる芳香族フッ素化合物の製造方法。

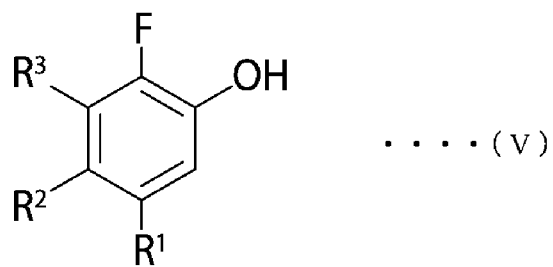
[化64]



[化65]



[化66]

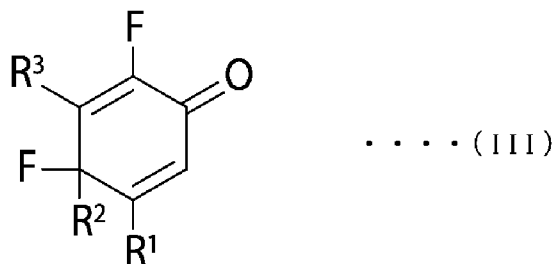


但し、式中、R³は水素原子又は水酸基又はアルコキシ基であり、R¹、R²は水素原子又は置換基を示す。

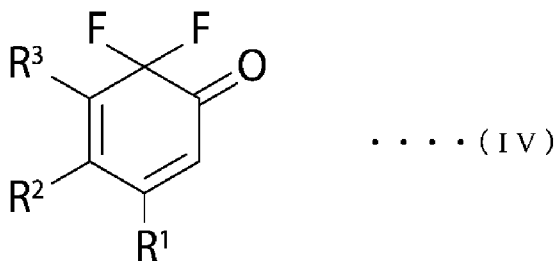
[請求項5]

一般式（III）又は／及び（IV）であらわされるジフルオロケトン化合物。

[化67]



[化68]

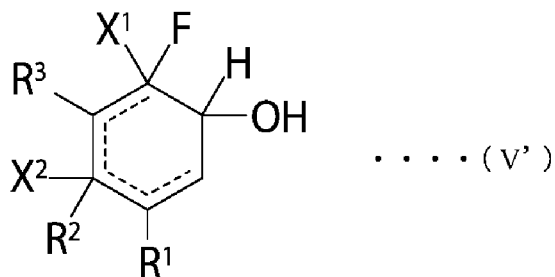


但し、式中、 R^3 は水素原子又は水酸基又はアルコキシ基であり、 R^1 、 R^2 は水素原子又は置換基を示す。

[請求項6]

一般式 (V') であらわされるジフルオロ化合物。

[化69]



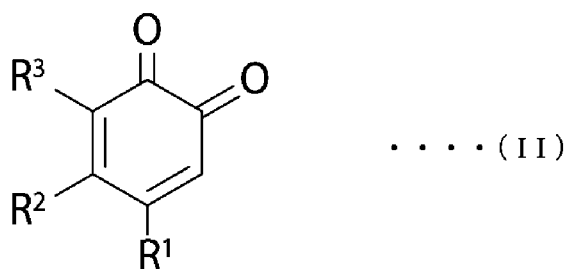
但し、式中、 X^1 及び X^2 は何れか一方がフッ素原子を示し、 R^1 、 R^2 及び R^3 は水素原子又は置換基を示し、(.....)は二重結合が2

個存在することを示す。

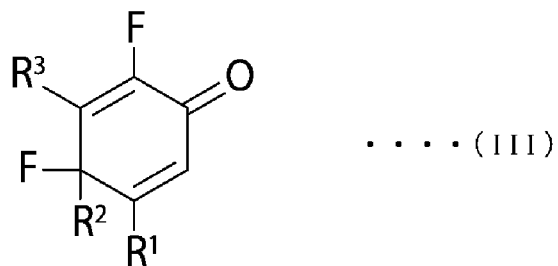
[請求項7]

一般式 (I I) であらわされるキノン化合物に求核的フッ素化剤を反応させて一般式 (I I I) 又は/及び (I V) であらわされるジフルオロケトン化合物とし、ついでジフルオロケトン化合物を還元することにより得られることを特徴とする一般式 (V) であらわされる芳香族フッ素化合物。

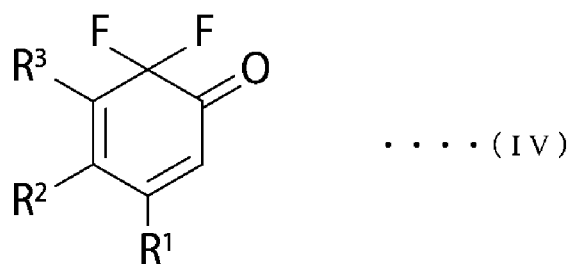
[化70]



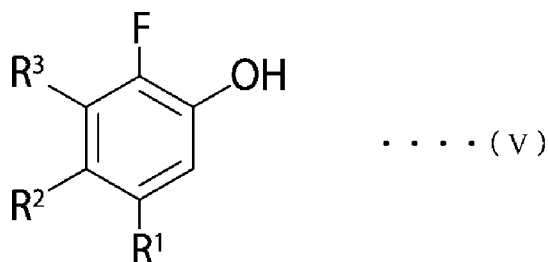
[化71]



[化72]



[化73]

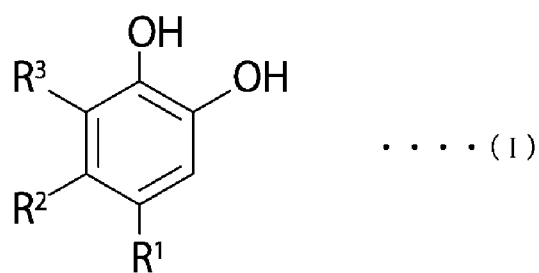


但し、式中、 R^3 は水素原子又は水酸基又はアルコキシ基であり、 R^1 、 R^2 は水素原子又は置換基を示す。

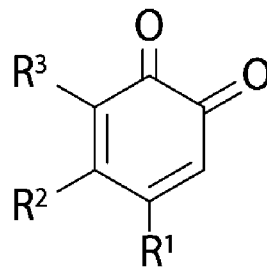
[請求項8]

一般式 (I) であらわされる同一ベンゼン環上に2個又は3個のフェノール性水酸基を持つ化合物を酸化して得られるキノン化合物 (II) に求核的フッ素化剤を反応させて一般式 (III) 又は/及び (IV) であらわされるジフルオロケトン化合物とし、ついでジフルオロケトン化合物を還元することにより得られることを特徴とする一般式 (V) であらわされる芳香族フッ素化合物。

[化74]

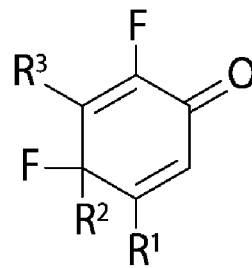


[化75]



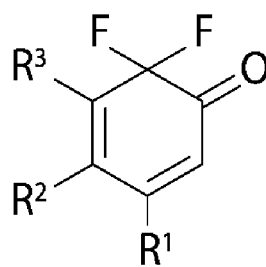
..... (II)

[化76]



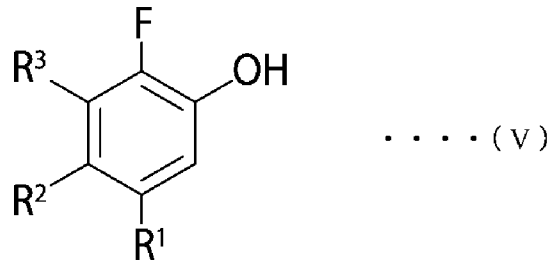
..... (III)

[化77]



..... (IV)

[化78]

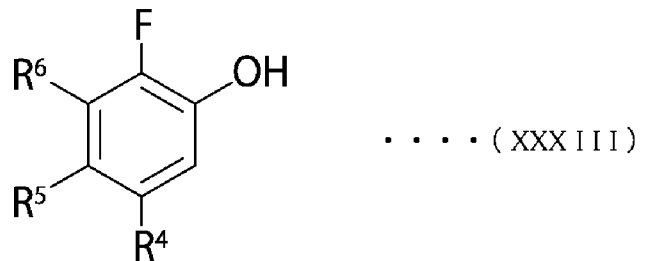


但し、式中、 R^3 は水素原子又は水酸基又はアルコキシ基であり、 R^1 、 R^2 は水素原子又は置換基を示す。

[請求項9]

一般式 (XXXIII) であらわされるオルトフルオロフェノール化合物。

[化79]



但し、 R^4 は、低級アルキル、シクロアルキル、フェニル、アルキルオキシ、フェニル低級アルキル、ジフェニル低級アルキル、アミノ低級アルキル、水酸基又は低級アルコキシカルボニルオキシ又は低級アシルオキシで置換されてもよいクロマン-2-イル、窒素原子 (N) 上にベンジル、ベンジルオキシカルボニル又は低級アルコキシカルボニルに置換されているアミノ低級アルキルであり、 R^5 は、水素原子又はフッ素原子又は低級アルキル、又は R^4 と R^5 が合して置換されていても良いピペリジン環を構成する基、 R^6 は水素原子、水酸基または低級アルコキシ基である。もしくは、 R^5 は、低級アルキル、シ

クロアルキル、フェニル、アルキルオキシ、フェニル低級アルキル、ジフェニル低級アルキル、アミノ低級アルキル、水酸基又は低級アルコキシカルボニルオキシ又は低級アシルオキシで置換されてもよいクロマン-2-イル、窒素原子（N）上にベンジル、ベンジルオキシカルボニル又は低級アルコキシカルボニルに置換されているアミノ低級アルキルであり、R⁴は、水素原子又は低級アルキル、又はR⁴とR⁵が合して置換されていても良いピペリジン環を構成する基、R⁶は水素原子である。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/058563

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C37/07(2006.01)i, C07C39/27(2006.01)i, C07C39/42(2006.01)i, C07C45/30(2006.01)i, C07C45/63(2006.01)i, C07C49/687(2006.01)i

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)

C07C37/00, C07C39/00, C07C45/00, C07C49/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PRAVST, Igor et al., The role of F-N reagent and reaction conditions on fluoro functionalization of substituted phenols, Tetrahedron, 2006, 62(18), p.4474-4481	7-9
X	ZUPAN, Marko et al., Chemistry of organo halogenic molecules. 140. Role of the reagent structure on the transformations of hydroxy-substituted organic molecules with the N-fluoro class of fluorinating reagents, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1995, 68(6), p.1655-1660	5, 7-9

Further documents are listed in the continuation of Box C.

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
29 June, 2010 (29.06.10)

Date of mailing of the international search report
13 July, 2010 (13.07.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/058563

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 8-509468 A (Astra AB.), 08 October 1996 (08.10.1996), page 34 & US 5883129 A & EP 686145 A1 & WO 1994/019316 A1	7-9
X	JP 2-45468 A (Nippon Telegraph And Telephone Corp.), 15 February 1990 (15.02.1990), page 7, example 11 (Family: none)	7-9
X	GB 2277928 A (Merck Patent GmbH), 16 November 1994 (16.11.1994), page 33 (Family: none)	7-9
X	US 4122288 A (UPO Inc.), 24 October 1978 (24.10.1978), examples I, III (Family: none)	7-9
X	US 3510528 A (Chevron Research Co.), 05 May 1970 (05.05.1970), examples 3, 10 & GB 1170037 A & DE 1768236 A	7-9
X	US 3259639 A (Merck & Co., Inc.), 05 July 1966 (05.07.1966), example 1 (Family: none)	5
A	JP 2003-12584 A (Daikin Industries, Ltd.), 15 January 2003 (15.01.2003), (Family: none)	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07C37/07(2006.01)i, C07C39/27(2006.01)i, C07C39/42(2006.01)i, C07C45/30(2006.01)i, C07C45/63(2006.01)i, C07C49/687(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07C37/00, C07C39/00, C07C45/00, C07C49/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2010年
 日本国実用新案登録公報 1996-2010年
 日本国登録実用新案公報 1994-2010年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CA/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	PRAVST, Igor et al., The role of F-N reagent and reaction conditions on fluoro functionalization of substituted phenols, Tetrahedron, 2006, 62(18), p. 4474-4481	7-9
X	ZUPAN, Marko et al., Chemistry of organo halogenic molecules. 140. Role of the reagent structure on the transformations of hydroxy-substituted organic molecules with the N-fluoro class of fluorinating reagents, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1995, 68(6), p. 1655-1660	5, 7-9

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

<p>* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>	<p>の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献</p>
--	---

国際調査を完了した日 29.06.2010	国際調査報告の発送日 13.07.2010
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 前田 憲彦	4H	8318
	電話番号 03-3581-1101 内線 3443		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 8-509468 A (アストラ・アクチエボラージュ) 1996. 10. 08, 第34頁 & US 5883129 A & EP 686145 A1 & WO 1994/019316 A1	7-9
X	JP 2-45468 A (日本電信電話株式会社) 1990. 02. 15, 第7頁の実施例11 (ファミリーなし)	7-9
X	GB 2277928 A (Merck Patent GmbH) 1994. 11. 16, p. 33 (ファミリーなし)	7-9
X	US 4122288 A (UP0 Inc.) 1978. 10. 24, Example I, III (ファミリーなし)	7-9
X	US 3510528 A (Chevron Research Company) 1970. 05. 05, Example 3, 10 & GB 1170037 A & DE 1768236 A	7-9
X	US 3259639 A (Merck & Co., Inc.) 1966. 07. 05, Example 1 (ファミリーなし)	5
A	JP 2003-12584 A (ダイキン工業株式会社) 2003. 01. 15, (ファミリーなし)	1-9