

ジフルオロシクロプロパンの位置選択的開環による 2-ジフルオロエチル-1,3-ベンゾオキサジンの合成法

(筑波大数理¹⁾) ○松尾 太郎¹・ 潤辺 耕平¹・ 市川 淳士¹

Synthesis of 2-Difluoroethyl-1,3-benzoxazines via Regioselective Ring Opening of Difluorocyclopropanes (Faculty of Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba) ○Taro Matsuo, Kohei Fuchibe, Junji Ichikawa

In 1,1-difluorocyclopropanes, the C–C bond distal to the CF₂ moiety is elongated due to the strongly electron-withdrawing inductive effect of fluorine substituents. On the basis of properties of 1,1-difluorocyclopropanes, we developed a synthetic method for 1,1-difluoroethyl-substituted 1,3-benzoxazines. When 1,1-difluorocyclopropanes were treated with 1.5 equiv of nitriles in the presence of 5.0 equiv of trifluoromethanesulfonic acid in 1,2-dichloroethane, regioselective ring opening of difluorocyclopropanes occurred via protonation. Subsequent nucleophilic addition of nitriles generated the corresponding nitrilium ions, whose Friedel–Crafts cyclization afforded the desired 2-difluoroethyl-1,3-benzoxazines.

Keywords: benzoxazines; bioisosteres; cyclopropanes; difluoroethyl group; ring opening

1,1-ジフルオロエチル基は、メトキシ基のバイオイソスターとして特に注目を集める置換基である。また 1,3-ベンゾオキサジン環は、医薬品等の有用化合物に見られる部分構造である。このため、1,1-ジフルオロエチル基を導入したベンゾオキサジンは生理活性化合物として期待されるが、その合成例は報告されていない。そこで我々は、フッ素置換基の電子求引性からその遠隔位 C–C 結合が伸長している 1,1-ジフルオロシクロプロパンに着目し、この性質を利用することで、1,1-ジフルオロエチル基の導入と環の構築を同時に行う新たな 1,3-ベンゾオキサジン合成法を開発した。

1,1-ジフルオロシクロプロパン **1** に対し、1,2-ジクロロエタン溶媒中で 5.0 倍モル量のトリフルオロメタンスルホン酸と 1.5 倍モル量のニトリルを作用させたところ、目的とする 2-(1,1-ジフルオロエチル)-1,3-ベンゾオキサジン **2** が収率 61–95% で得られた。ここでは、1,1-ジフルオロシクロプロパンの位置選択的プロトン化により、オキソカルベニウムイオン **A** が発生すると考えている。これをニトリルが求核攻撃した後、生じたニトリリウムイオン **B** が Friedel–Crafts 環化を起こし、目的とする 2-ジフルオロエチル基置換ベンゾオキサジンを与える。

