[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07C323/22
C07C319/20

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 00101889.2

[43]公开日 2000年10月18日

[11]公开号 CN 1270165A

[22]申请日 2000.2.3 [21]申请号 00101889.2

[30]优先权

[32]1999.2.4 [33]JP [31]027147/1999

[71]申请人 SS制药株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 武田直 金子泰史
江藤博通 佐藤进

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

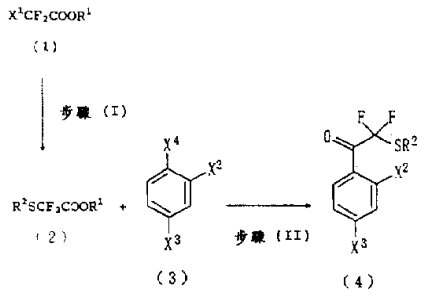
代理人 郭建新

权利要求书1页 说明书9页 附图页数0页

[54]发明名称 二氟苯乙酮衍生物的制备方法

[57]摘要

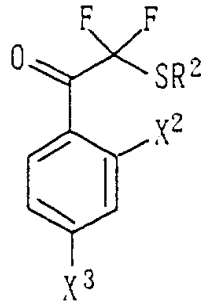
本发明涉及一种制备二氟苯乙酮衍生物(4)的方法，即通过将化合物(1)烷硫基化成化合物(2)，再将该化合物与化合物(3)反应。式中X^1是Cl、Br或I，X^2和X^3独立地是卤原子、H或全氟烷基，X^4是卤原子，R^1是烷基、芳基或芳烷基，R^2是甲基、乙基或环丙基。



ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种制备由如下通式（4）表示的二氟苯乙酮衍生物的方法:

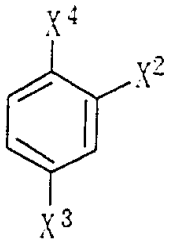


（4）

其中 R^2 是甲基、乙基或环丙基，X^2 和 X^3 是相同的或者彼此不同，并且独立地是卤原子或氢原子，或全氟烷基，该方法包括：将如下通式（2）表示的烷硫基二氟乙酸酯衍生物:

$$R^2SCF_2COOR^1 \quad （2）$$

其中 R^1 是烷基、芳基或芳烷基，R^2 具有与如上定义相同的意义，
偶合到下列通式（3）表示的卤代苯衍生物上:



（3）

其中 X^4 是卤原子，X^2 和 X^3 具有与如上定义相同的意义。

2. 权利要求 1 的方法，其中由通式（2）表示的烷硫基二氟乙酸酯衍生物是通过对下列通式（1）表示的卤代二氟乙酸酯衍生物的烷硫基化作用获得的:

$$X^1CF_2COOR^1 \quad （1）$$

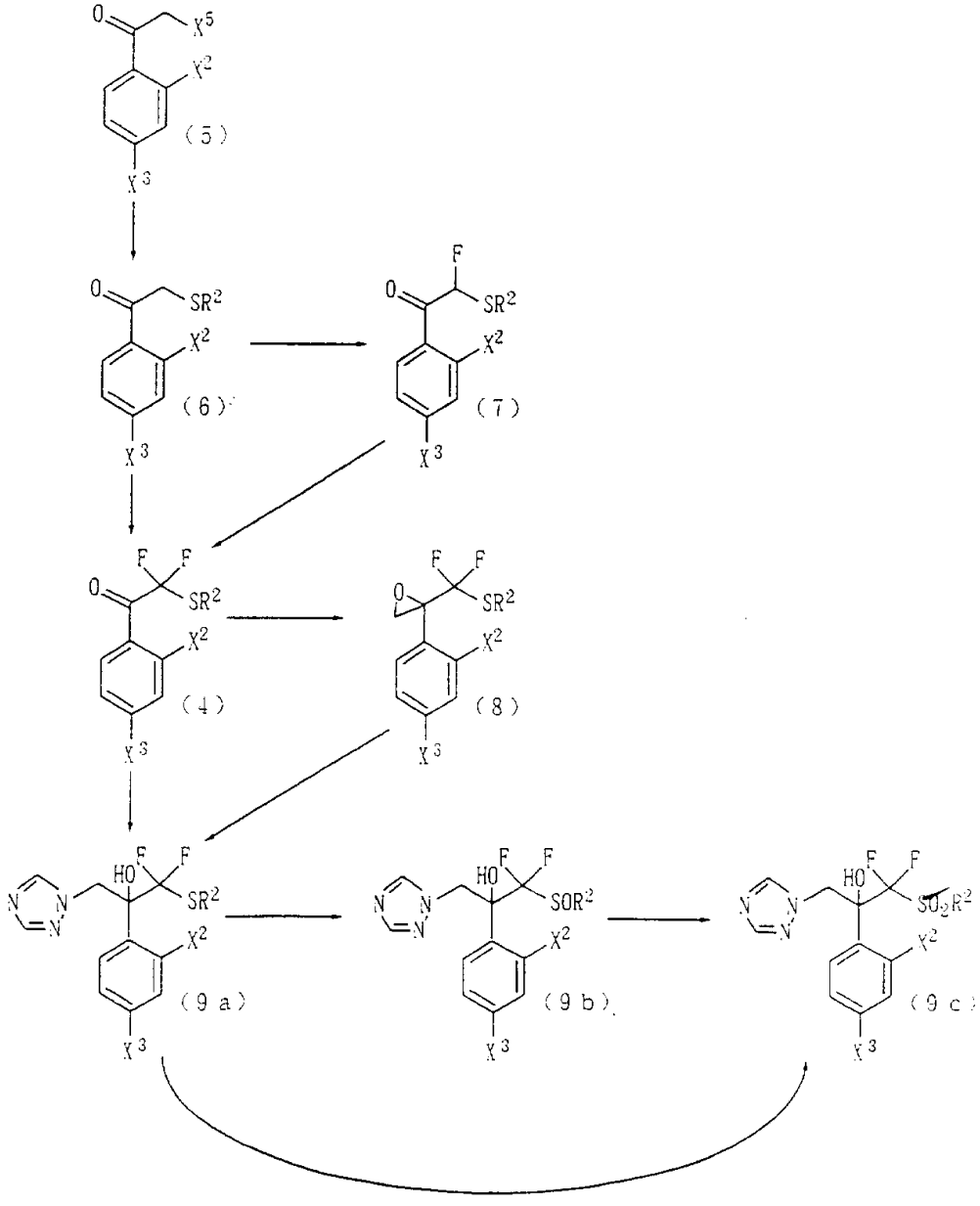
其中 X^1 是氯、溴或碘原子，R^1 是烷基、芳基或芳烷基。

说　　明　　书

二氟苯乙酮衍生物的制备方法

本发明涉及一类二氟苯乙酮衍生物，它适用作制备具有优良的抗真菌作用和高度安全性的三唑衍生物的中间体。

三唑衍生物(9a)~(9c)具有优良的抗真菌作用和高度安全性，适用作治疗真菌感染病的药剂并且可按如下反应图式制备（参见日本专利申请公开 No. 227531/1997 等）：



其中 X^2 和 X^3 是相同的或者彼此不同，并且独立地是卤原子或氢原子，或全氟烷基，X^5 是卤原子，R^2 是甲基、乙基或环丙基。

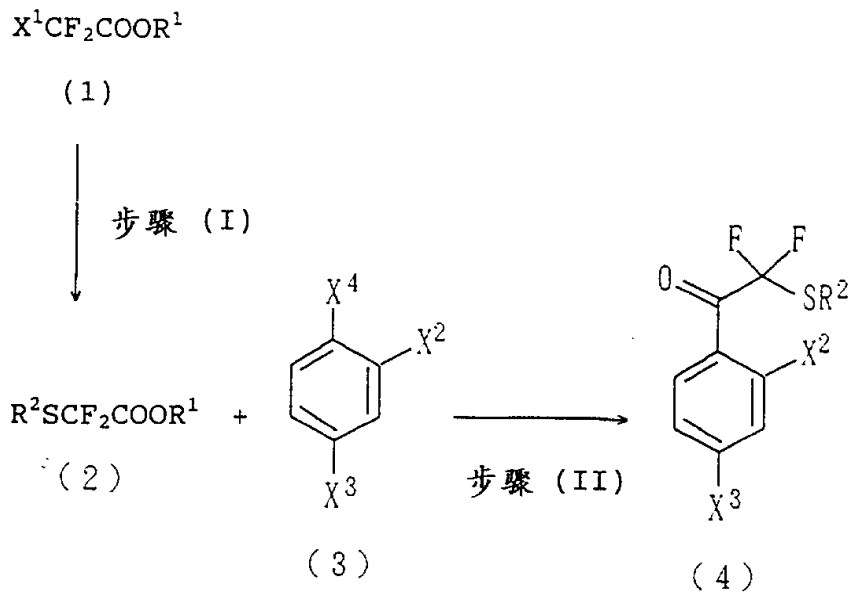
按该方法，必须将化合物（6）或（7）氟化而给出二氧苯乙酮衍生物（4），它是用于该合成的中间体。

但是，该氟化方法只能在受限的氟化装置中在严格的氟化条件下应用昂贵的氟化试剂进行。

因此，本发明的一个目的是提供工业上适用的制备二氟苯乙酮衍生物（4）的方法。

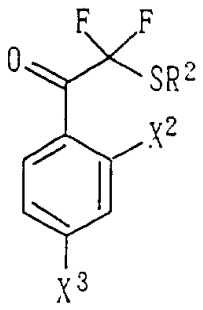
鉴于上述情况，本发明人进行了广泛研究。结果，发现了当将卤代二氟乙酸酯（它容易获得）用作起始原料、该化合物被烷硫基化并且将生成的产物偶合到卤代苯衍生物上时，就能以工业优势制备所述二氟苯乙酮衍生物（4），于是导致完成本发明。

本发明由如下反应图式表示：



其中 X^1 是氯、溴或碘原子，X^4 是卤原子，R^1 是烷基、芳基或芳烷基，并且 X^2、X^3 和 R^2 具有与前面定义相同的意义。

于是，按本发明，提供了一种制备由如下通式（4）表示的二氟苯乙酮衍生物的方法：

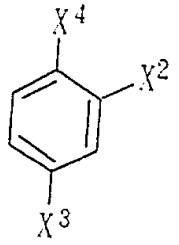


（4）

其中 R^2 是甲基、乙基或环丙基，X^2 和 X^3 是相同的或者彼此不同，并且独立地是卤原子或氢原子，或全氟烷基，该方法包括：将如下通式（2）表示的烷硫基二氟乙酸酯衍生物：

$$R^2SCF_2COOR^1 \qquad (2)$$

其中 R^1 是烷基、芳基或芳烷基，R^2 具有与如上定义相同的意义，偶合到下列通式（3）表示的卤代苯衍生物上：



（3）

其中 X^4 是卤原子，X^2 和 X^3 具有与如上定义相同的意义。

按本发明，适用作制备具有优良的抗真菌作用的三唑衍生物(9a)~(9c)的中间体的二氟苯乙酮衍生物可以以工业优势制备。

本发明的如上目的和其它目的、特征和优势将容易被理解，因为从本发明优选的实施方案（后面将对它们详细描述）和从后附的权利要求书将使它们变得更好理解。

本发明的方法包括如前面反应图式所示的步骤（I）和步骤（II）。

步骤（I）：

化合物（2）的烷硫基二氟乙酸酯衍生物可通过对如上通式（1）表示的卤代二氟乙酸酯衍生物的烷硫基化作用制备。在起始原料化合物（1）中，通式（1）中 X^1 的实例包括氯原子、溴原子和碘原子。这些

原子中，氯原子或溴原子是优选的。R^1的实例包括烷基、芳基和芳烷基。具有 1～10 个碳原子的烷基是优选的，以低级烷基为特别优选的。低级烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基和正己基等。乙基是特别优选的。所述芳基包括具有 6～14 个碳原子的芳基，例如苯基和萘基。所述芳烷基包括苯基－$C_{1\sim6}$－烷基，例如苯甲基和苯乙基等。

烷硫基化的方法可通过在碱的存在下将化合物（1）与甲硫醇、乙硫醇或环丙硫醇反应（美国化学学会会志(J. Am. Chem. Soc.), 114, 3492 (1992)）或者直接与甲硫醇、乙硫醇或环丙硫醇的碱金属盐反应来进行。作为反应溶剂，可应用醇溶剂，例如甲醇或乙醇；醚溶剂，例如乙醚、1，4－二噁烷或四氢呋喃；非水极性溶剂，例如 N，N－二甲基甲酰胺或二甲亚砜；碱性溶剂，例如吡啶或三乙胺；或者其混合溶剂。二甲亚砜以及二甲亚砜与乙醚的混合溶剂是特别优选的。作为碱，可应用无机碱，例如碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡、氢化钠、甲醇钠或乙醇钠；或者有机碱，例如吡啶或三乙胺。氢化钠是特别优选的。作为烷基硫醇的碱金属盐，可应用锂盐、钠盐或钾盐，以钠盐为特别优选的。该反应可在－40℃～100℃范围内的温度下进行。－10℃～80℃的范围内的反应温度是特别优选的。

步骤（II）：

化合物（4）可通过这样制备：使有机金属试剂作用于卤代苯衍生物（3）而形成化合物（3）的金属化合物，然后将该金属化合物偶合到化合物（2）上。

本文应用的卤代苯衍生物（3）的通式中的 X^2 和 X^3 独立地是卤原子，例如氟原子、氯原子、溴原子或碘原子，氢原子，或全氟烷基。作为卤原子，优选的是氟原子或氯原子。全氟烷基的实例包括具有 1～6 个碳原子的全氟烷基，以三氟甲基或五氟乙基为优选的。X^4 是卤原子，例如氟原子、氯原子、溴原子或碘原子，以溴原子、氯原子或碘原子为优选的。顺便说一句，从产率角度考虑，优选地 X^4 是比 X^2 和 X^3 具有更高反应性的卤原子。例如，X^4 的卤原子优选具有比 X^2 和 X^3 的卤原子更高的原子量。

作为步骤（II）中应用的溶剂，优选的是醚，例如乙醚，异丙醚、叔丁基甲基醚或四氢呋喃，烃，例如戊烷或正己烷，或者其混合溶剂。醚溶剂（尤其是乙醚、异丙醚或叔丁基甲基醚）是特别优选的。作为有机金属化合物，优选的是正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂、甲基锂、乙基锂、苯基锂、二异丙基氨基化锂、六甲基二硅烷基胺钾（potassium hexamethyldisilazane）或氨基化钠，以正丁基锂为特别优选的。作为化合物（3）的金属化合物的稳定剂，可添加六甲替磷酰三胺、四甲基乙二胺等。反应温度优选是－100℃～20℃，特别优选为－78℃～－20℃。

对于从上述反应的反应混合物分离所需产品的方法没有特别限制，并且例如可通过蒸馏、各种色谱法和/或类似方法进行分离。

这样获得的二氟苯乙酮衍生物（4）可通过直接将化合物（4）三唑基甲基化而转化成三唑衍生物（9a）或者一旦将它转化成环氧化合物（8）就按上述反应图式将该化合物三唑化。该三唑衍生物（9a）可被氧化成衍生物（9b）并进一步转化成衍生物（9c）（参见日本专利申请公开 No. 227531/1997 等）。

下面将通过如下实施例更详细地描述本发明。但是本发明不限于这些实施例。

实施例 1:

2，2－二氟－2－甲硫基－乙酸乙酯的合成:

将氯代二氟乙酸乙酯(7.9g, 50.0mmol)于二甲亚砜(20ml)中的溶液滴加到用冰冷却下甲硫醇钠(4.6g, 65mmol)于二甲亚砜(60ml)的溶液中，在室温下将该混合物搅拌 1 小时。反应完成后，将该反应混合物倾入冰水中用乙醚进行提取。在减压下从形成的提取液中蒸馏出溶剂。在减压下蒸馏形成的残余物而得无色油状所需产物(3.7g; 产率: 43.2%)。

沸点: 68℃/20mmHg。

^{1}H－NMR($CDCl_3$):

1.38 (3H, t, J=7.3Hz), 2.35 (3H,s), 4.37 (2H, q, J=7.3Hz)。

实施例 2:

2－乙硫基－2，2－二氟乙酸乙酯的合成:

将乙硫醇（6.8g,109.7mmol）滴加到用冰冷却下 60％氢化钠(2.6g,

65mmol)于二甲亚砜(80ml)的溶液中，在室温下将该混合物搅拌 10 分钟。将溴代二氟乙酸乙酯(11.2g, 55.2mmol)于二甲亚砜(20ml)中的溶液滴加到用冰冷却下的该溶液中，在室温下搅拌形成的混合物达 1 小时。完成反应后，将该反应混合物倾入冰水中用乙醚进行提取。在减压下从形成的提取液中蒸馏出溶剂。在减压下蒸馏形成的残余物而得无色油状所需的产物(6.8g; 产率: 66.7%)。

沸点: 115～117℃/35mmHg。

^{1}H－NMR($CDCl_3$):

1.37 (6H, t, J=7.0Hz), 2.91 (2H, q, J=7.0Hz),

4.37 (2H, q, J=7.0Hz)。

实施例 3:

2－环丙基硫基－2, 2－二氟乙酸乙酯的合成:

将按文献中描述的方法（美国化学学会会志，114，3492(1992)）从环丙基溴(50.0g, 413mmol)合成的环丙硫醇的乙醚溶液滴加到用冰冷却下 60％氢化钠(5.4g, 135mmol)于二甲亚砜(100ml)的溶液中，在室温下将该混合物搅拌 10 分钟。将溴代二氟乙酸乙酯(27.4g, 135mmol)于二甲亚砜(200ml)中的溶液滴加到用冰冷却下的该溶液中，在室温下搅拌形成的混合物达 1 小时。完成反应后，将该反应混合物倾入冰水中用乙醚进行提取。在减压下从形成的提取液中蒸馏出溶剂。在减压下蒸馏形成的残余物而得无色油状所需的产物（12.3g; 产率: 46.0%）。

沸点: 125～130℃/90mmHg。

^{1}H-NMR（$CDCl_3$）:

0.7-1.1(4H, m), 1.38 (3H, t, J=7.0Hz), 1.9-2.3 (1H, m),

4.37 (2H, q, J=7.0Hz)。

实施例 4:

1－(2, 4-二氟苯基)-2, 2-二氟-2-甲硫基-1-乙酮(ethanone)的合成:

在－70℃下将 1.58M 正丁基锂的己烷溶液(13.7ml, 21.6mmol)滴加到 1－溴－2, 4－二氟苯(4.2g, 21.8mmol)的无水乙醚(60ml)溶液中，在同一温度下将该混合物搅拌 15 分钟。在－70℃下将 2, 2－二氟－2－甲硫基乙酸乙酯(3.7g, 21.6mmol)的无水乙醚（20ml）溶液加到该溶液中。在

同样的温度下将形成的混合物搅拌 1 小时后，将该反应混合物的温度升高到 0℃达 1 小时。将该反应混合物倾入含稀盐酸的冰中，用乙醚进行提取。用水洗涤形成的醚溶液并干燥后，蒸馏出溶剂。通过在减压下蒸馏纯化形成的残余物而得无色油状 1-(2, 4-二氟苯基)-2, 2-二氟-2-甲硫基-1-乙酮(4.1g, 产率: 90.0%)。

沸点: 90℃/2mmHg。

^{1}H - NMR($CDCl_3$):

1.37(3H, t, J=7.5Hz), 2.91(2H, q, J=7.5Hz),

6.7-7.2(2H, m), 7.8-8.2(1H, m)。

实施例 5:

1-(2, 4-二氟苯基)-2-乙硫基 - 2, 2-二氟-1-乙酮的合成:

按与实施例 4 中相同的方法获得无色油状 1- (2, 4-二氟苯基)-2-乙硫基-2, 2-二氟-1-乙酮，不同的是用 2-乙硫基-2, 2-二氟乙酸乙酯代替 2, 2 - 二氟-2-甲硫基乙酸乙酯。（产率: 78.2%）

沸点: 90 ~ 95℃/2mmHg。

^{1}H - NMR($CDCl_3$):

2.35(3H, s), 6.7~7.1 (2H, m), 7.8~8.2(1H, m)。

实施例 6:

2 - 环丙基硫基 - 1 - (2, 4 - 二氟苯基) - 2, 2 - 二氟 - 1 - 乙酮的合成:

按与实施例 4 中相同的方法获得无色油状 2 - 环丙基硫基 - 1 - (2, 4 - 二氟苯基)-2, 2-二氟-1-乙酮，不同的是用 2-环丙基硫基-2, 2-二氟乙酸乙酯代替 - 2, 2-二氟-2-甲硫基乙酸乙酯。(产率: 57.0%)

沸点: 150℃/10mmHg。

^{1}H - NMR($CDCl_3$):

0.6-1.1 (4H, m), 1.9-2.2 (1H, m), 6.7-7.1(2H, m),

7.8-8.2(1H, m)。

实施例 7:

2, 2 - 二氟 - 1 - (4 - 氟苯基) - 2 - 甲硫基 - 1 - 乙酮的合成:

按与实施例 4 中相同的方法获得无色油状 2, 2 - 二氟 - 1 - (4 - 氟

苯基)－2－甲硫基－1－乙酮，不同的是用1－溴－4－氟苯代替1－溴－2，4－二氟苯。(产率：59.8％)

沸点：80～83℃/2mmHg。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)：

2.37 (3H, s), 7.18 (2H, t, J=8.4Hz), 8.0~8.3(2H, m)。

实施例8：

2－乙硫基－2，2－二氟－1－(4－氟苯基)－1－乙酮的合成：

按与实施例4中相同的方法获得无色油状2－乙硫基－2，2－二氟－1－(4－氟苯基)－1－乙酮，不同的是用1－溴－4－氟苯代替1－溴－2，4－二氟苯，并且用2－乙硫基－2，2－二氟乙酸乙酯代替2，2－二氟－2－甲硫基－乙酸乙酯。（产率：63.9%）

沸点：83～85℃/2mmHg。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)：

1.38(3H, t, J=7.3Hz), 2.93(2H, q, J=7.3Hz),

7.17(2H, t, J=8.6Hz), 8.0-8.3 (2H, m)。

实施例9：

2－环丙基硫基－2，2－二氟－1－(4-氟苯基)－1－乙酮的合成：

按与实施例4中相同的方法获得无色油状2－环丙基硫基－2，2－二氟－1－(4-氟苯基)－1－乙酮，不同的是应用1－溴－4－氟苯代替1－溴－2，4－二氟苯，并且用2－环丙基硫基－2，2－二氟乙酸乙酯代替2，2－二氟－2－甲硫基乙酸乙酯。（产率：24.0%）

沸点：90～93℃/5mmHg。

^{1}H－NMR($CDCl_3$)：

0.6-1.1 (4H, m), 1.9-2.2(1H, m), 7.18(2H, t, J=8.1Hz),

8.1-8.3 (2H, m)。

实施例10：

2，2－二氟－2－甲硫基－1－[4－(三氟甲基)苯基]－1－乙酮的合成：

按与实施例4中相同的方法获得无色油状2，2－二氟－2－甲硫基－1－[4－(三氟甲基)苯基]－1－乙酮，不同的是应用1－溴－4－(三氟

苯基)苯代替 1－溴－2, 4－二氟苯。（产率：78.3%）

沸点：92～95℃/8mmHg。

^{1}H－NMR($CDCl_3$):

2.39(3H, s), 7.77(2H, d, J=8.4Hz), 8.25(2H, d, J=8.4Hz)。