

卒業論文

α -フルオロカルボカチオンを経由する

gem-ジフルオロオレフィンの分子内Friedel-Crafts反応

九州工業大学

工学研究科 物質工学専攻

応用化学コース 分子設計研究室

94103059 工藤 隆生



1998年3月

序論

第1章 ジフルオロオレフィンの分子内Friedel-Crafts反応による二環式ケトンの合成

第1節 緒言

第2節 環化における酸及び溶媒の検討

第3節 環化体の立体構造の決定

第4節 置換基の選択性に及ぼす影響

第5節 立体選択性の発現機構の考察

第2章 分子内Friedel-Crafts反応におけるフッ素置換基の効果

第1節 緒言

第2節 フッ素置換基の効果 (1)

—ジクロロオレフィン、ジブロモオレフィンとの比較—

第3節 フッ素置換基の効果 (2)

—モノフルオロオレフィン、ノンフルオロオレフィンとの比較—

結論

実験項

謝辞

序論

含フッ素有機化合物は特異な物理的及び化学的性質を示し、現代医薬や農薬から機能性材料に至る様々な分野で脚光を浴びている¹⁾。このように含フッ素化合物が示す特異的な性質の多くは、フッ素原子そのものの性質に由来している。その主なものとして

i) フッ素原子は水素原子に近いファン・デル・ワールス半径をもつ

ii) 電気陰性度が原子中で最も大きい

iii) C-F結合はC-H結合より結合エネルギーが大きい

ことがあげられる。

例えば、医薬品の中には生体関連物質のいくつかの水素原子をフッ素で部分的に置換したものが多くみられる。これは、フッ素化された化合物がi)の性質から、もとの化合物と区別されることなく生体系（特に酵素中）に取り込まれ〔偽似効果（ミミック効果）〕、次の代謝過程においてはフッ素に置換した部分が反応に関与するため、ii)、iii)の性質によりC-F結合の開裂が起こらず、これ以降の代謝経路が阻害されて〔代謝阻害効果（ブロック効果）〕、種々の生理活性を発現するためである¹⁾。

このように、含フッ素有機化合物の生理活性をはじめとして応用面での極だった有用性が明らかになるにつれ、フッ素化合物に対する需要は年々高まっている。しかしながら、フッ素を含む有機化合物は天然にはほとんど存在しないため、これらの効率的な合成法の開発が有機合成化学上の重要な課題となっている。以前は、含フッ素有機化合物の合成にフッ素の直接導入が多く試みられてきたが、例えばフッ化水素はガラスを侵し、フッ素ガスは各種金属と激しく反応して毒性も高い等、他のハロゲン化に比較してフッ化反応には操作上多くの困難があった。

一方、最近では有機フッ素化学工業の発展に伴い、単純な含フッ素化合物が容易に入手できるようになってきた。このため、フッ素導入法の1つとして、フッ素を含む小分子を合成ブロックに用いることにより、さらに有用なフッ素化合物を効率よく合成することに重点がおかれるようになっている。

このように、様々な含フッ素化合物が比較的安価に合成され、その性質が明らかにされている現状を考えると、今やこれらを合成化学的に利用するための諸条件が整ったと言える。すなわち、フッ素の導入を最終的な目的とするのではなく、フッ素の特異性に注目し

た新しい合成法を開発することも、今後のフッ素化学の重要な役割になると考えられる。

こうした考えのもとに、当研究室では「フッ素を合成化学的立場から捉えた研究」を行っている。これは、単に従来の反応を含フッ素化合物に適用するのではなく、反応におけるフッ素の特性を積極的に活用することで、新しい合成法を開発を目指すものである。

ここで、有機合成に利用できるフッ素の特性として次の3つを挙げることができる (fig. 1)。

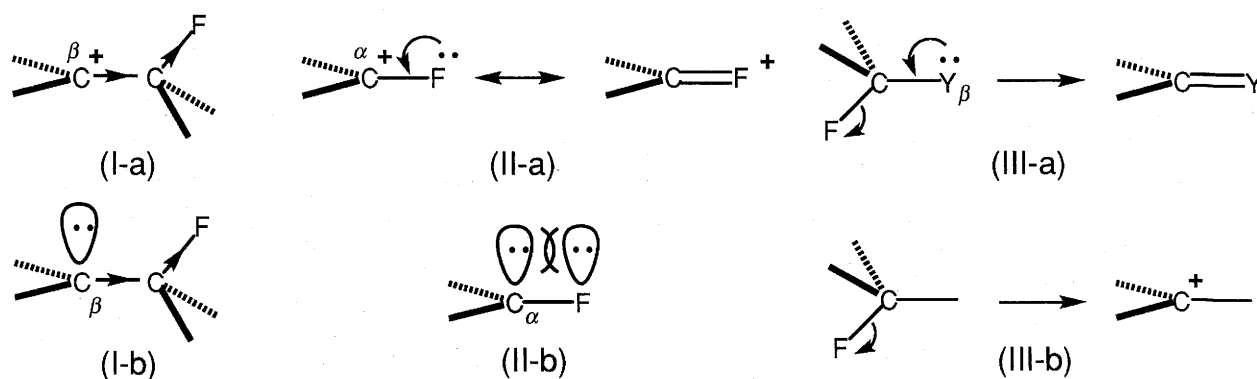


fig. 1

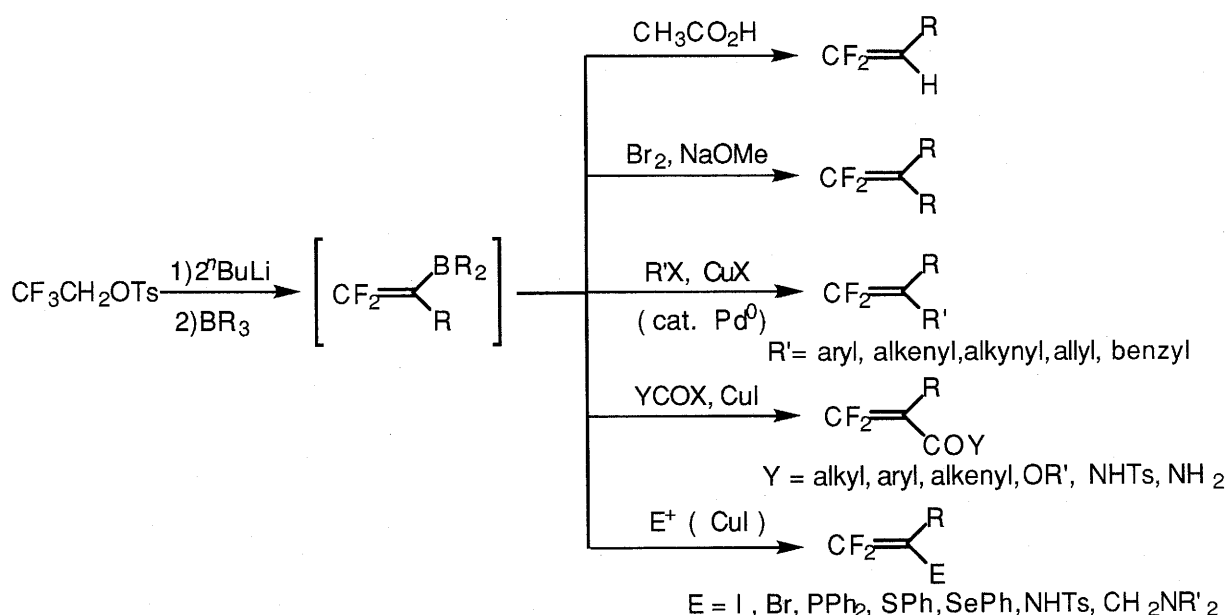
(I) β -カルボカチオンに対する不安定化効果(I-a)、及び β -カルボアニオンに対する安定化効果(I-b)

(II) α -カルボカチオンに対する安定化効果(II-a)、及び α -カルボアニオンに対する不安定化効果(II-b)

(III) フッ化物イオンとしての脱離能(III-a,b)

これらの特徴のうち、(I)、(III)はフッ素原子の大きな電気陰性度由来する電子求引性の誘起効果によって発現する。また、(II-a)は α -炭素の空軌道にフッ素の非共有電子対が流れ込むことによる共鳴効果のあらわれであり、(II-b)はその非共有電子対と π 電子とのp- π 反発に起因する。

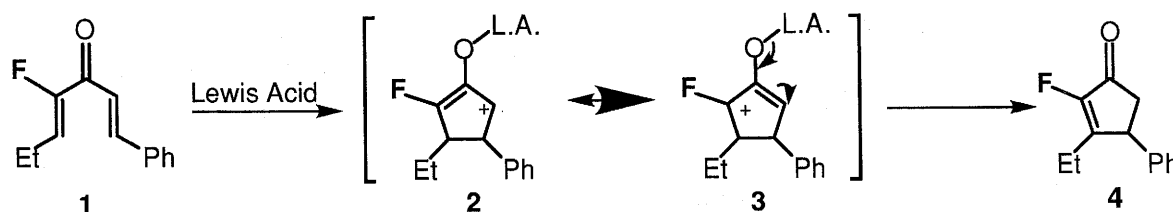
含フッ素化合物の中でも、フルオロオレフィン類は上記の性質を利用するのに最も適した化合物群の一つである。当研究室では、こうした点に逸早く着目し、安価な2,2,2-トリフルオロエタノール誘導体を利用して、様々なgem-ジフルオロオレフィンに対する効率的な合成戦略を展開し、既に成功を納めている(Scheme 1)²⁾。



Scheme 1

さらに得られたジフルオロオレフィン類を用い、フッ素の特性を利用した新しい合成法の開発も当研究室で展開している。これまでにフッ素の特性のうち、(I-b) β -カルボアニオンの安定化効果、(II-b) α -カルボアニオンに対する不安定化効果、及び (III-a) フッ化物イオンとしての脱離能を利用して、ジフルオロビニルケトンの求核剤によるフッ素置換を行い、 α -オキソテン誘導体や含フッ素ヘテロ環化合物の合成に成功している³⁾。

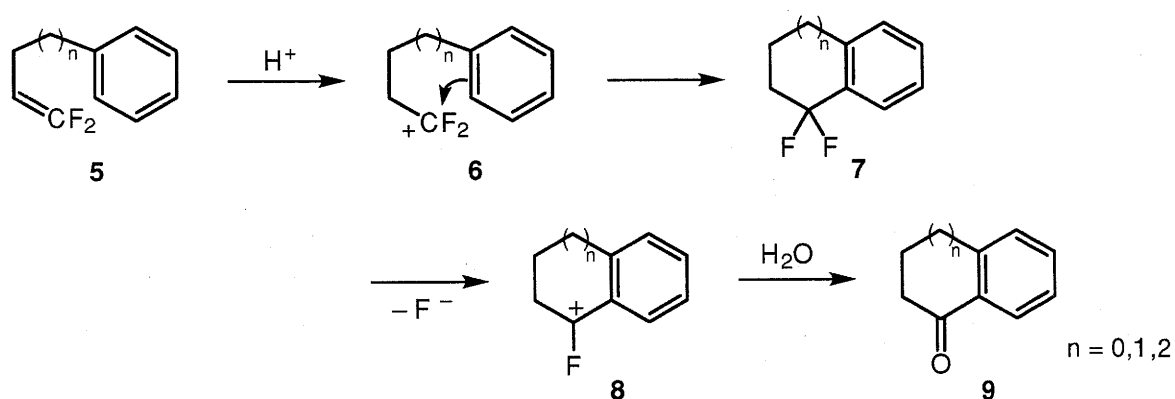
また、もう一つのフッ素の特性である (II-a) α -フルオロカルボカチオンの安定化効果を有機合成に利用している例として、当研究室では1-フルオロビニル=ビニル=ケトンから発生する α -フルオロカルボカチオン**3**を経由する環状電子反応によって、シクロペンテノン**4**の高選択的合成を既に達成している(Scheme 2)。



Scheme 2

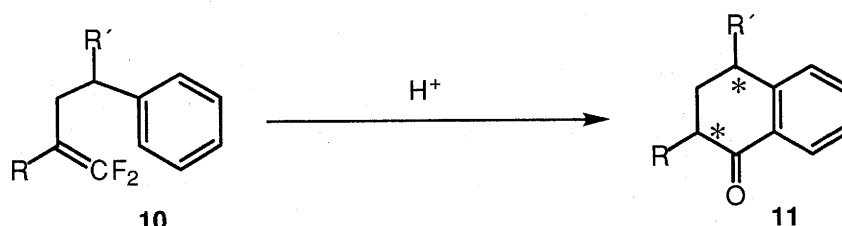
この他、カルボニル基のない *gem*-ジフルオロオレフィン**5**に酸を作用させることにより、生じるカチオン**6**と分子内アリール基とのFriedel-Crafts反応が進行し、二環式ケトン**9**を得

る合成手法も見い出されている(Scheme 3)。



Scheme 3

しかしながら、この反応においては置換基の検討はなされておらず、またその立体化学についての知見もない。そこで、本研究ではこの二環式ケトンの合成反応を取り上げ、その適用範囲と立体化学について詳細な検討を行った。すなわち、種々の置換基(R, R')を有する *gem*-ジフルオロオレフィン **10** を調製し、Scheme 3 と同様の環化における酸と溶媒の検討を行うことでテトラロン誘導体 **11** の立体選択的な合成(Scheme 4)を試みるとともに、立体化学の決定と選択性に関する考察を行った。その結果、 1H -NMR の測定により *trans* 体、*cis* 体の同定を行うことができた。また、その生成比は置換基によって大きく異なることがわかり、そこから立体選択性発現の機構を考察した。



Scheme 4

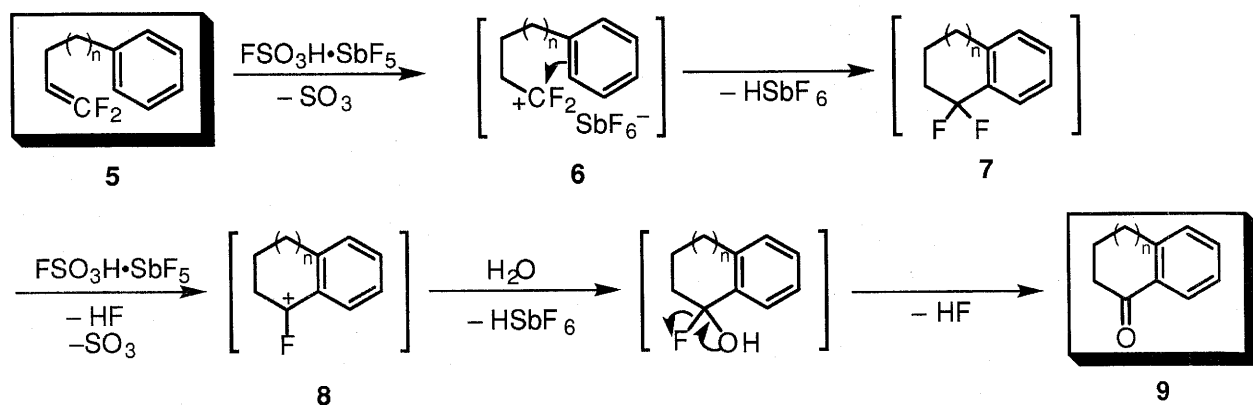
次に、フッ素置換基が環化に及ぼす影響を明らかにするための検討を行った。まず、環化反応を、他のハロゲン元素を含むジクロロオレフィンやジブロモオレフィンに対して行った。その結果、環化反応にはジフルオロオレフィンが最も有効であることを明らかにした。さらにScheme 4と同様の反応を、モノフルオロ体、及びフッ素を含まない基質に対して行った。その結果、いずれの場合も系は複雑となり、単一生成物を与えなかった。このことから環化反応に2つのフッ素が有効に働いていることを明らかにした。

これらの結果について、以下2章にわたり詳細に述べる。

第1章 ジフルオロオレフィンの分子内Friedel–Crafts反応による二環式ケトンの合成

第1節 緒言

序論で述べたように、フッ素は置換基として特徴ある性質をもち、合成化学的な利用価値も高い。これまでに当研究室ではフッ素の特性のうち、 α -カチオン安定化効果（序論fig. 1, II-a）と、フッ化物イオンとしての脱離能（序論fig. 1, III-b）を利用することによって、*gem*-ジフルオロオレフィン**5**を出発物質に用いた二環式ケトンの合成に成功している（Scheme4）。



Scheme 4

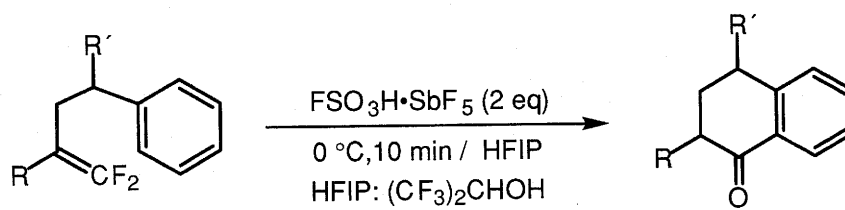
ジフルオロオレフィン**5**に $\text{FSO}_3\text{H} \cdot \text{SbF}_5$ を作用させると、フッ素の α -カチオン安定化効果のために、フッ素の β 位の炭素へプロトネーションがおこり、 α -フルオロカルボカチオン**6**を発生する。ここから分子内アリール基との Friedel–Crafts反応が進行し、一旦はジフルオロ体**7**が生成する。しかし、さらにもう1当量の酸によりフッ化物イオン(F^-)が脱離し、再び α -フルオロカルボカチオン**8**が発生する。これが反応停止時に水の攻撃を受け、さらに脱 HF が進行して、二環式ケトン**9**を与えている。

この反応では、超強酸である $\text{FSO}_3\text{H} \cdot \text{SbF}_5$ を用いている。これは、*gem*-ジフルオロオレフィンが通常のアレフィンとは異なり、フッ素の高い電気陰性度によって、アレフィン部の電子密度が低く、弱い酸では初めのプロトネーションが進行しないためである。

さらに、溶媒として1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール(HFIP)を用いることにより、本反応を飛躍的に促進できることが見い出されている⁴⁾。HFIPはイオン化力が高くしかも求核力が低いため、カチオンの発生を助けるとともに、生じたカチオンに対しては不

活性である。これらが、本反応のようなカチオン経由の反応を促進する要因になっている。

これまでに城野は、この分子内Friedel–Crafts反応を利用し、種々の二環式ケトンの合成を達成している(Scheme 5)。すなわち、ジフルオロオレフィン **12–15**に酸を作用させることにより、6員環ケトンであるテトラロン誘導体(Table 1, Entries 2–4)を高収率で合成している。また、この反応では6員環の他に5員環ケトンも収率良く与えることを見い出しており、さらに比較的環化の起こりにくい7員環でも低収率ながら目的物であるベンゾスベロン(Table 1, Entry 5)を得ている。

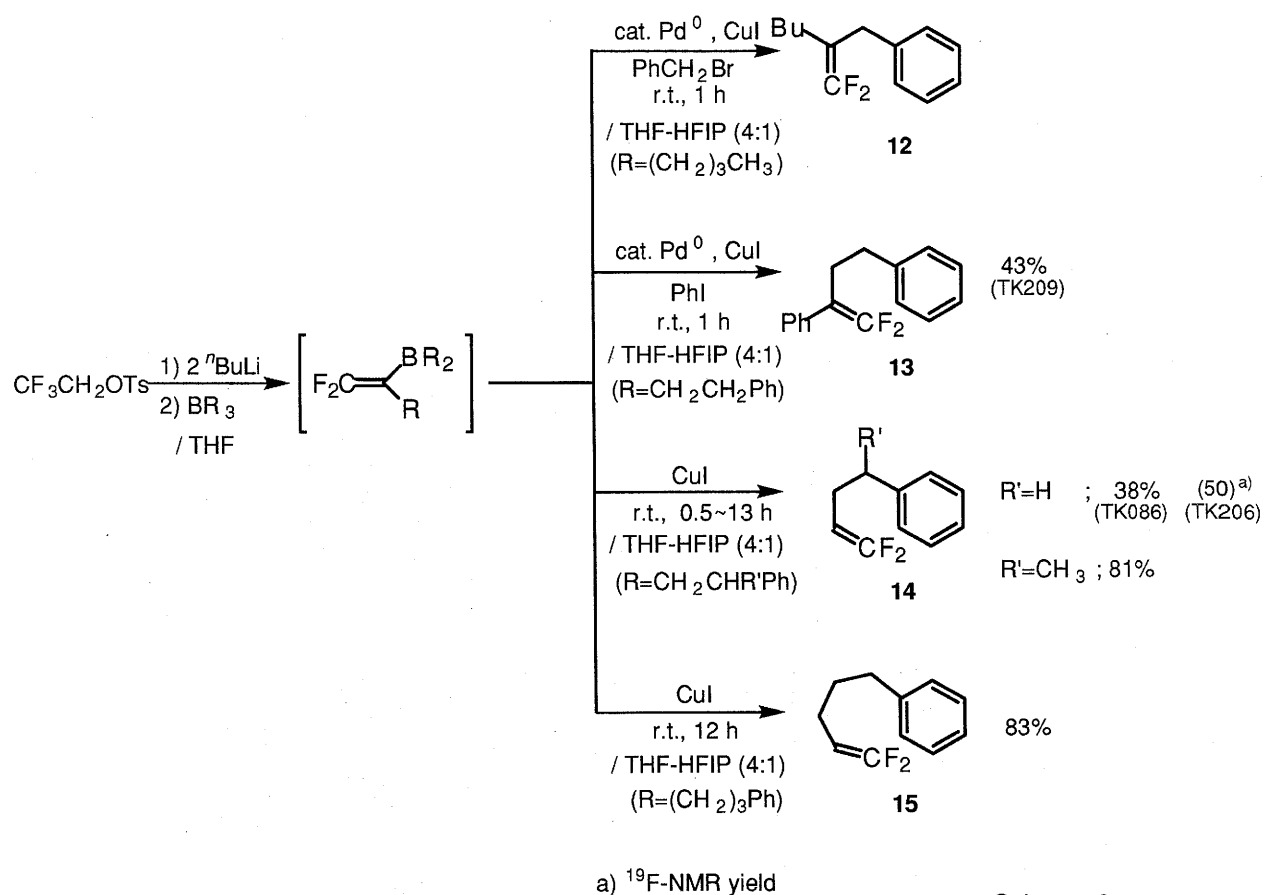


Scheme 5

Table 1

Entry	Substrate	Product	Yield / %
1	 12		72
2	 13	 R' = H	82
3		 R' = Me	83
4	 14		87
5	 15		23

また、これらの環化反応の出発原料となるジフルオロオレフィンは、既に当研究室で確立された方法を用いて合成を行うことができる(Scheme 6)^{5),6)}。

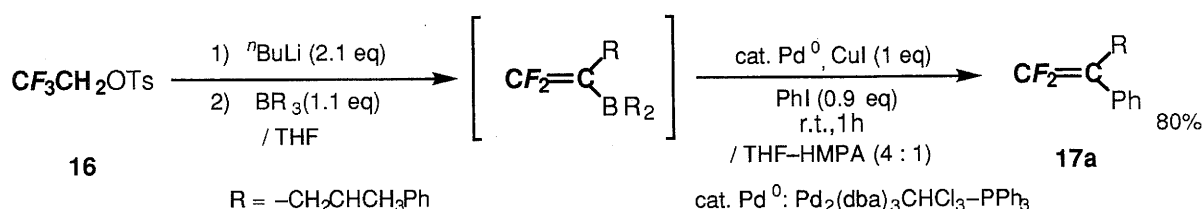


Scheme 6

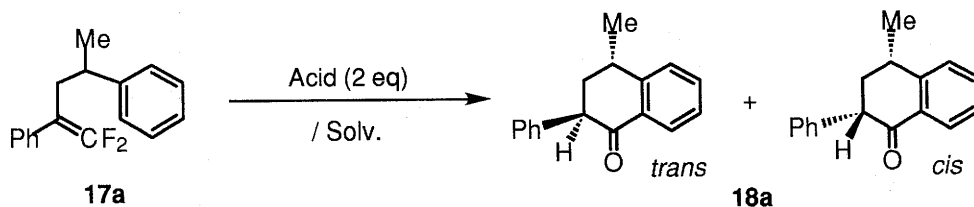
しかし、これまでにこの反応において2つの置換基(R, R')を有する基質を用いた環化反応については検討されておらず、その立体化学についての知見も全くない。そこで著者はこの反応の適用範囲と立体化学についての詳細な検討を行った。すなわち、環化における酸と溶媒の検討を行うことで、収率及び立体選択性に及ぼす影響を調べた。また、種々の置換基が収率及び選択性に及ぼす影響も調べ、その選択性の違いから立体選択性を発現する機構の考察を行った。

第2節 環化における酸及び溶媒の検討

まず環化によってテトラロンの2位にPh基、4位にMe基を導入できるジフルオロオレフィン**17a**をモデル化合物に選び、環化における酸と溶媒の検討を行うことで、収率及び選択性に及ぼす影響を調べた(Scheme 8, Table 2)。原料となるモデル化合物**17a**は、当研究室で確立された方法を用いて**16**からOne-Potで合成した(Scheme 7)⁹。



Scheme 7



Scheme 8

Table 2

Entry	Acid	Solv.	Conditions	Yield / %	trans / cis ^{a)}
1	FSO₃H·SbF₅	(CF ₃) ₂ CHOH	0 °C, 10 min	85	65 / 35
2	CF ₃ SO ₃ H·SbF ₅		0 °C, 1 h → r.t., 2 h	57	65 / 35
3	SbF₅		0 °C, 10 min	62	73 / 27
4	TiCl ₄		0 °C, 1 h → r.t., 3 h → reflux, 3 h	—	
5	BF ₃ ·OEt		0 °C, 1 h → r.t., 3 h → reflux, 3 h	—	
6	FSO ₃ H·SbF ₅	CF ₃ CH ₂ OH	0 °C, 2 h → r.t., 3 h → reflux, 10 h	6	57 / 43
7	FSO ₃ H·SbF ₅	Ph(CF ₃) ₂ COH	0 °C, 10 min	38	60 / 40
8	SbF ₅	Ph(CF ₃) ₂ COH	0 °C, 1 h → r.t., 10 h	25	75 / 25
9	FSO ₃ H·SbF ₅	(CF ₃) ₃ COH	0 °C, 1 h → r.t., 3 h → reflux, 2 h	3	54 / 46

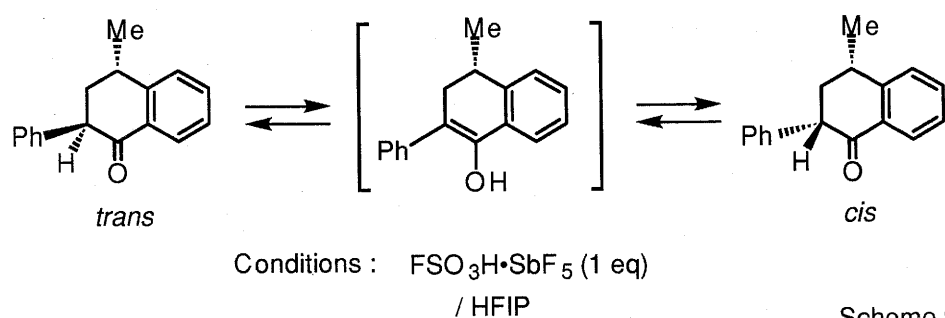
a) Determined by HPLC .

まず初めに、HFIP溶媒中での酸の検討を行った。酸の種類としては、プロトン酸とルイス酸の1 : 1 混合物である超強酸(Entries 1, 2)やルイス酸(Entries 3–5)を用いた。既に本環化反応に利用されているFSO₃H·SbF₅を酸として用いたところ、85%と収率に関しては最も良い結果を与えた(Entry 1)。他の超強酸であるCF₃SO₃H·SbF₅も用いたが、FSO₃H·SbF₅に比べ収率が低下し、選択性に関しても向上は見られなかった(Entry 2)。一方ルイス酸であるSbF₅を酸として用いた場合には、立体選択性に関して最も良いtrans / cis比である73 / 27を

与えた(Entry 3)。その他のルイス酸として TiCl_4 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いたが反応は全く進行しなかった。

また、Entries 6, 7, 9では酸を $\text{FSO}_3\text{H} \cdot \text{SbF}_5$ に固定して行った溶媒の検討結果を示す。HFIPと同じ CF_3 基を有するアルコールとして $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ を用いたところ、収率が悪く選択性の向上も見られなかった(Entry 6)。立体的に嵩高い $\text{Ph}(\text{CF}_3)_2\text{COH}$ や $(\text{CF}_3)_3\text{COH}$ を用いても、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ の場合と同様に収率も悪く選択性にも向上が見られなかった(Entries 7, 9)。また酸の検討で選択性に最も良い結果を与えた SbF_5 を $\text{Ph}(\text{CF}_3)_2\text{COH}$ 溶媒中で作用させてみたところ、収率は悪かったものの選択性に関してはわずかながらさらに向上し、 $\text{trans} / \text{cis} = 75 / 25$ となった(Entry 8)。これらの結果から、収率及び選択性に良好な結果を与えた $\text{FSO}_3\text{H} \cdot \text{SbF}_5$ を酸として、 $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ を溶媒として用い、以下の検討を行った。

ここで、Entries 6, 9では反応が進行しなかったために加熱還流条件で反応を行っており、得られた生成物の $\text{trans} / \text{cis}$ 比はほぼ1:1になっている。これは、溶媒として用いたHFIPに含まれる微量の水によって、既に系中ではケトン**18a**が存在し、酸性条件下で異性化が起こった結果であると考えられる。このため、生成物のケトンに対し、酸性条件下での異性化実験を行った(Scheme 9, Table 3)。



Scheme 9

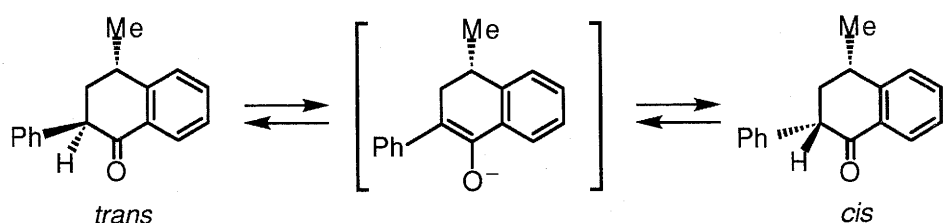
Table 3

Temp.	Time / h	$\text{trans} / \text{cis}^{\text{a}}$
	0	70 / 30
r. t.	0.25	70 / 30
r. t.	3	70 / 30
reflux	1	49 / 51
reflux	2	49 / 51

a) Determined by HPLC .

その結果、室温では異性化が進行しなかったものの、還流条件下では異性化し、*trans* / *cis* 比はほぼ1:1となった。この結果は、Table 2、Entries 6, 9の反応中に異性化が進行したため、**18a**は熱力学的安定性に従った*trans* / *cis* 比で得られたことを示唆する。また、これは逆にEntries 1–3では速度論的支配をうけた結果の生成比であると考えられる。

そこで、次に**18a**の*trans*体と*cis*体の熱力学的安定性に差がないことを確認するため、塩基性条件での異性化実験も行った(Scheme 10, Tables 4, 5)。Tables 4, 5に示すように、*trans*体がmajor成分の*trans* / *cis* 混合物からの異性化及び*cis*体がmajor成分の混合物からの異性化を両方試みたが、いずれの場合も*trans* / *cis*比はほぼ1:1となった。このことは酸性条件での異性化実験同様、*trans*体、*cis*体両異性体の熱力学的安定性がやはり等しいということを示している。



Conditions : NaOMe (1 eq)
r. t. / MeOH

Scheme 10

Table 4

Time / h	<i>trans</i> / <i>cis</i> ^{a)}
0	65 / 35
1	55 / 45
2	56 / 46
3	51 / 49

a) Determined by HPLC .

Table 5

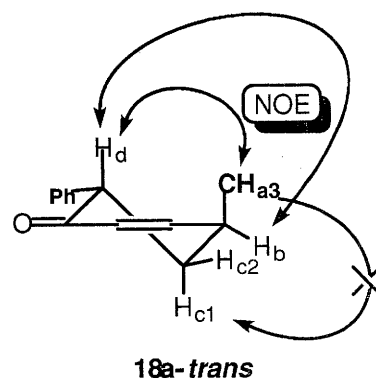
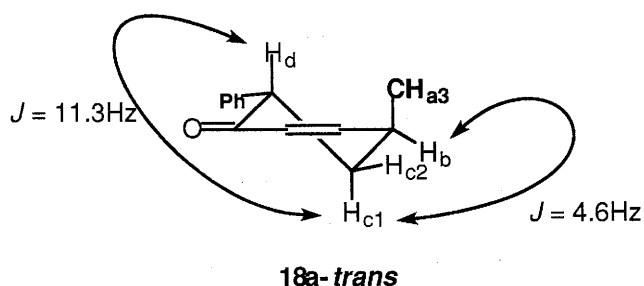
Time / h	<i>trans</i> / <i>cis</i> ^{a)}
0	20 / 80
1	48 / 51
4	53 / 47

a) Determined by HPLC .

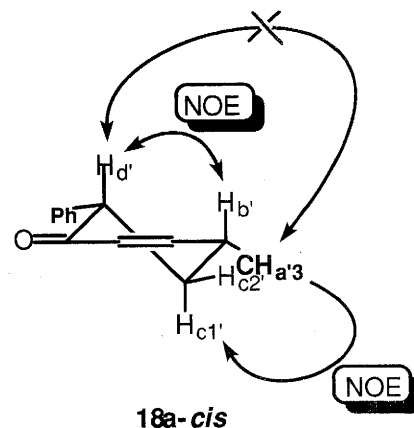
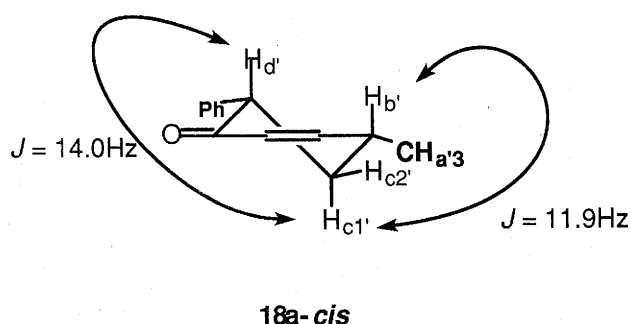
第3節 環化体の立体構造の決定

テトラロン**18a**の*trans*体、*cis*体の構造決定は、以下に示す¹H-NMRのカップリング定数及びNOEの測定により行った(fig. 2)。

– trans –



– cis –



簡略化のためベンゼン環の部分を二重結合で表している。

fig. 2

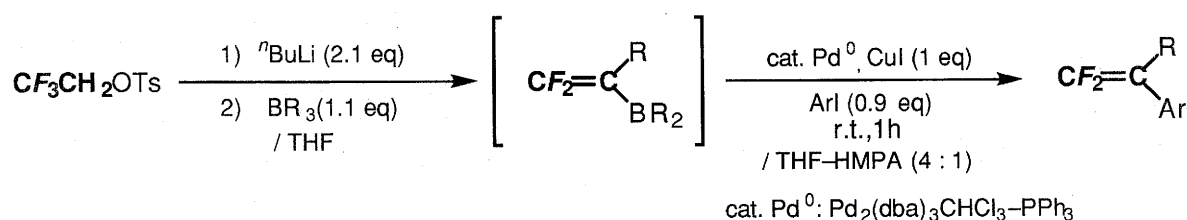
まず**18a-trans**では、H_dとH_{c1}とのカップリング定数が11.3 Hzと大きいことから両者ともにaxial位のプロトンであるとし、H_{c1}とH_bとのカップリング定数が4.6 Hzと小さいことからH_bはequatorial位プロトンであると決定した。このことは、Ph基がequatorial位、Me基がaxial位にあることを示しており、*trans*体と決定できた。

一方**18a-cis**では、H_{d'}とH_{c1'}とのカップリング定数は*trans*体と同様に14.0 Hzと大きいことから、axial位のプロトンであると決定したが、H_{c1'}とH_{b'}とのカップリング定数は*trans*体とは異なり、11.9 Hzと大きいためにH_{b'}をaxial位のプロトンであると決定した。このことは、Ph基、Me基ともにequatorial位を占めていることを示しており、*cis*体であると決定できた。また、H_dあるいはH_{d'}と隣接するプロトンとの間のNOEを観測したところ、*trans*体ではMe基のプロトンとの間に、また*cis*体ではH_{b'}のプロトンとの間に観測された。このことから、カップリング定数によって同定した両異性体の構造が確かめられた。

また、以下に記す化合物(**18b**, **18c**, **18e**)の両異性体も同様のカップリング定数を示しており、これらの値から**18a**に従って立体を決定した。

第4節 置換基の選択性に及ぼす影響

次に種々の置換基(R, R')を導入したジフルオロオレフィン(**17a–17e**)に対してHFIP溶媒中2当量のFSO₃H·SbF₅を作用させ、その収率及び選択性に及ぼす影響を調べた(Scheme 12, Table 7)。原料となるジフルオロオレフィンの合成はScheme 7と同様に当研究室で確立された方法を用いて行った(Scheme 11)⁶⁾。Table 6に示すように、フェニル基のオルト位にCF₃基が存在するとカップリングが進行せず(Entry 3)、またRにⁱPr基のような嵩高い基が存在する基質ではハイドロボレーションによるトリアルキルボランの調製が困難であったため(Entry 6)、目的生成物は得られなかった。



Scheme 11

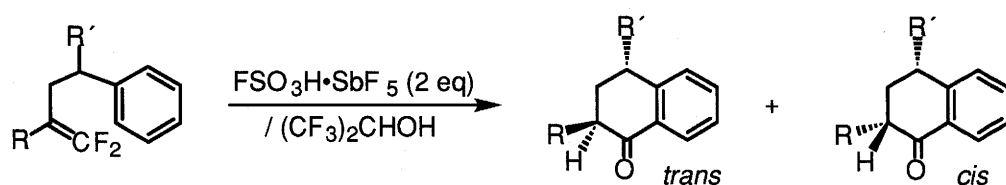
Table 6

Entry	R	Ar	Product	Yield / %
1	-CH ₂ CHMePh	1-Naphthyl	17b	57
2	-CH ₂ CHMePh	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	17c	>21 ^{a)}
3	-CH ₂ CHMePh	<i>o</i> -CF ₃ C ₆ H ₄		0
4	-CH ₂ CHMePh	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	17d	29
5	-CH ₂ CH(Et)Ph	Ph	17e	45
6	-CH ₂ CH(ⁱ Pr)Ph	Ph		0

a) Heated at 50 °C.

こうして得られた**17a–17e**に対し環化反応を行った(Scheme 12, Table 7)。その結果、種々の置換基を導入したジフルオロオレフィンでも収率良く目的物のケトン

(18a, 18b, 18c, 18e)を得ることができた(Entries 1–3, 5)。また、ここで置換基により立体選択性に大きな差を生じることがわかった(Entries 1–3, 5)。すなわち、R = Ph, R' = Meの場合 *trans* / *cis*比は65 / 35で*trans*体を優先して与えたが(Entry 1)、R'をMe基から嵩高いEt基に変わると*trans* / *cis*比は最も良い75 / 25となり、選択性が向上した(Entry 2)。一方、RをPh基から *o*-Tolyl基(Entry 3)、及びNaphthyl基(Entry 5)のように嵩高くしていくと、*trans*体優先から *cis*体優先へと変化することがわかった。以上の検討結果(Entries 1–3, 5)から、R'が嵩高くなるにつれ、又Rの嵩が小さくなるにつれ*trans* / *cis*比は向上するという傾向が見られる。この結果から、本反応の立体選択性発現の機構についての考察を行った。



Scheme 12

Table 7

Entry	R	R'	acid	solv.	Conditions	Product	Yield / %	<i>trans</i> / <i>cis</i> ^{a)}
1	Ph	Me	FSO ₃ H·SbF ₅	(CF ₃) ₂ CHOH	0 °C, 10 min	18a	85	65 / 35
2	Ph	Et			0 °C, 10 min	18e	83	75 / 25
3	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	Me			0 °C, 1 h → r.t., 1 h	18c	65	51 / 49
4	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Me			0 °C, 20 min	18d	—	
5	1-Naphthyl	Me			0 °C, 0.5 h → r.t., 3 h → 45 °C, 2 h	18b	58	35 / 65
6	1-Naphthyl	Me	FSO ₃ H·SbF ₅	Ph(CF ₃) ₂ COH	0 °C, 0.5 h → r.t., 3 h → 45 °C, 2 h → reflux, 3 h	18b	trace	—
7	1-Naphthyl	Me	SbF ₅	(CF ₃) ₂ CHOH	0 °C, 0.5 h → r.t., 3 h → 45 °C, 2 h	18b	11	45 / 55
8	1-Naphthyl	Me	TfOH ₂ ⁺ B(OTf) ₄ ⁻	(CF ₃) ₂ CHOH	0 °C, 1 h → r.t., 36 h	18b	< 49	54 / 46 ^{b)}

a) Determined by HPLC. b) Determined by ¹H-NMR.

ここで、オルト位にニトロ基のような分極した官能基を導入した**17d**の場合には環化反応が進行せず、HFIPが付加したと思われる副生成物を与えた(Entry 4)。

また *cis* 体を優先して与えた **17b** (Entry 5) に関しては種々条件検討を行った (Entries 6–8)。すなわち、選択性の向上を期待して溶媒に嵩高い $\text{Ph}(\text{CF}_2)_2\text{COH}$ を用いたが、目的物であるケトンは痕跡量しか得られなかった (Entry 6)。Table 2 で選択性に最も良い結果を与えた SbF_5 や $\text{TfOH}_2^+\text{B}(\text{OTf})_4^-$ を用いた場合⁷⁾ も、収率及び選択性に向上は見られなかった (Entries 7, 8)。また、ここでも第2節で述べた様に、**18b** の両異性体の熱力学的安定性を調べるために、塩基性条件下 ($\text{NaOMe} / \text{MeOH}$) での異性化実験を行った。その結果、室温 1 時間で *trans* / *cis* 比は 8 / 92 から 50 / 50 となり、その後変化はなかった。このことから、**18b** の両異性体の熱力学的安定性も等しいことがわかった。

第5節 立体選択性の発現機構の考察

trans 体、*cis* 体の立体を決定しているのは、それぞれの基質 (**17a**, **17b**, **17e**) のオレフィン部に対して初めに起こるプロトネーションの方向であり、オレフィン平面の上側から起こるか、あるいは下側から起こるかが鍵となる。それぞれの基質には、このプロトネーションを受ける前の初期構造として、allylic strain (図中太線) を考慮した2つの安定なコンフォメーションが考えられる (fig. 3)。このようなコンフォメーションからのプロトネーションは立体的に空いた紙面の裏側から優先して起こることになる。

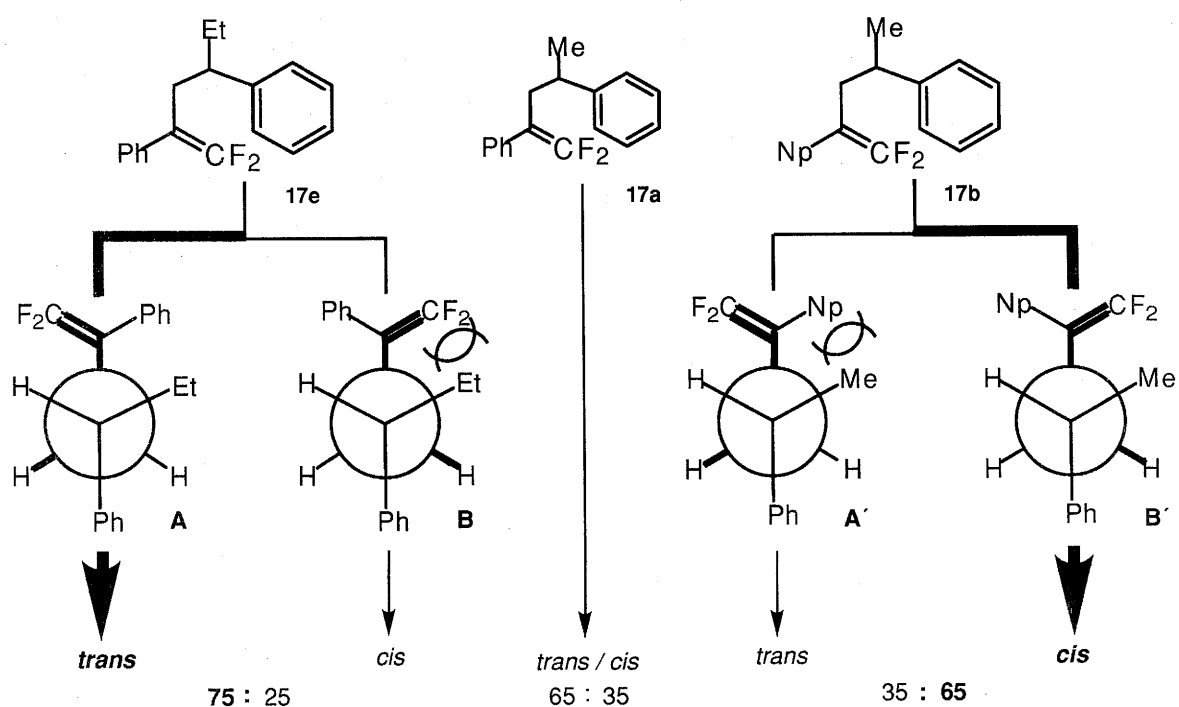


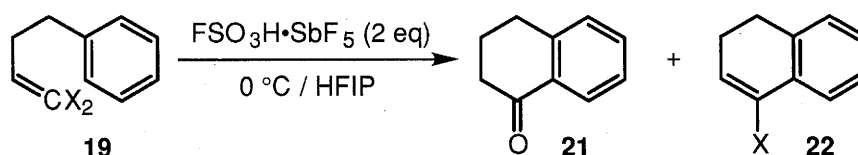
fig. 3

fig. 3に示した3つの基質は、*trans*体を最も優先して与えた**17e**と*cis*体を優先して与えた**17b**及びモデル化合物**17a**である。モデル化合物**17a**が環化によって*trans*体を優先して与えることを基準に考えると、次のように理解できる。すなわち、**17e**の場合CF₂基とEt基との立体反発がCF₂基とMe基との立体反発よりも大きくなって**A**のコンフォメーションが優先する。これに対して**17b**では、Ph基がNp基のように嵩高くなることにより、Np基とMe基との立体反発がCF₂基とMe基との立体反発よりも大きくなり、**B'**のコンフォメーションが優先する。このように**A**あるいは**B'**から環化反応が進行することで、**17e**からは*trans*体が、また**17b**からは*cis*体が優先して得られたものと考えている。

2章 分子内Friedel-Crafts反応におけるフッ素置換基の効果

第1節 緒言

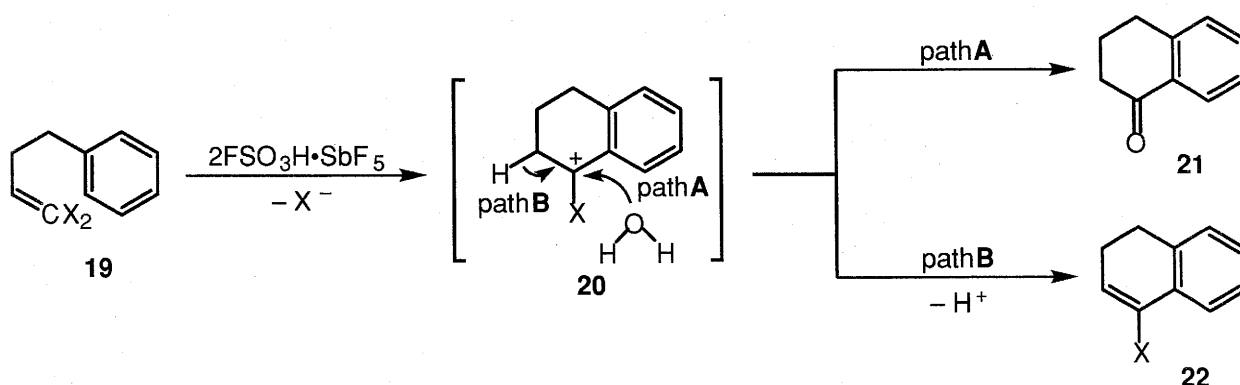
これまで述べてきた分子内Friedel-Crafts反応において、ビニル位のフッ素が有効に働いているのを確認するため、フッ素以外に、塩素及び臭素を有するオレフィンを用いた比較検討が既に城野によって行われている(Schemes 13, 14, Table 8)。



Scheme 13

Table 8

Entry	X	Time / min	21 / %	22 / %
1	F	10	82	—
2	Cl	30	65	18
3	Br	60	52	34



Scheme 14

Xがフッ素から塩素、臭素になるにつれて反応時間が長くなり、副生成物としてビニルハライド**22**が得られてくるため、ケトン**21**の収率は低下することが確認されている(Table 8)。これに対し、フッ素の場合にはビニルフルオリドの生成確認はなされていなかった(Table 8, Entry 1)。

そこで筆者は、ビニルフルオリドが系中에서도存在しないこと、**22**から**21**のpathは存在し

ないことを確認し、合わせて α -フルオロカルボカチオンの存在を確認する目的で、この反応を ^{19}F -NMRで追跡した。また、この環化反応をモノフルオロ体及びフッ素を含まない基質で試すことにより、フッ素置換基による反応性の比較も行った。

第2節 フッ素置換基の効果 (1)

— ジクロロオレフィン、ジブromoオレフィンとの比較 —

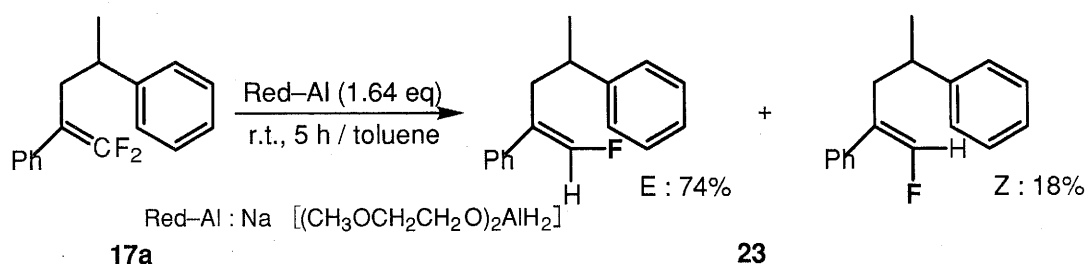
ジフルオロオレフィン(**19**: $\text{X} = \text{F}$)に対し、2当量の $\text{FSO}_3\text{H} \cdot \text{SbF}_5$ を0 °Cで添加して10分間攪拌した後、その反応液をサンプリングし ^{19}F -NMRの測定を行った。その結果、主に3つのピークが86ppm付近に観測されたが、これらはいずれもHFIP由来のものと考えられ、ビニルフルオリド及び、 α -フルオロカルボカチオンと思われるピークは観測されなかった。

この実験では、 α -フルオロカルボカチオン**20**の存在を確認することはできなかったものの、 ^{19}F -NMRの結果よりビニルフルオリド**22**の生成はないと思われる。Xがフッ素の場合、カチオン**20**は安定性が大きいため、quench直前まで脱HFを起こすことなく存在し、ここからquench時に水の攻撃を受け、脱HFを伴って**21**のみを生成すると考えられる。従って、フッ素の場合には他のハロゲンに比べて α -カチオン安定化効果が強く、これがケトンの効率的な生成の鍵になっていると言える。

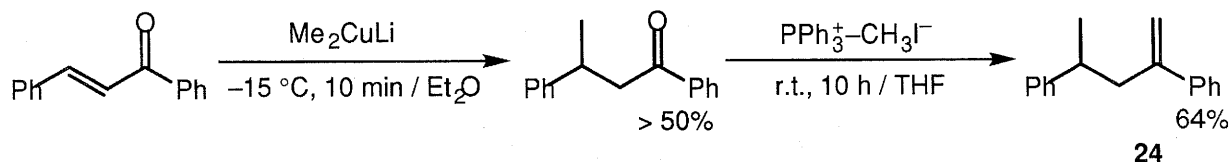
第3節 フッ素置換基の効果 (2)

— モノフルオロオレフィン、ノンフルオロオレフィンとの比較 —

次に、環化におけるフッ素置換基の効果を別の角度から調べるために、**17a**に対応するモノフルオロ体、及びフッ素を含まない基質を調製し、Scheme 5と同様の条件で反応を行った(Scheme 17)。原料となるモノフルオロオレフィン**23**はジフルオロオレフィン**17a**をRed-Alで還元することで調製した(Scheme 15)。得られたE/Z両異性体を含むモノフルオロオレフィン**23**は、薄層クロマトグラフィーによりE体とZ体に分離した。オレフィン**24**は、カルコンに Me_2CuLi をMichael付加を行った後、Wittig反応によって調製した(Scheme 16)。

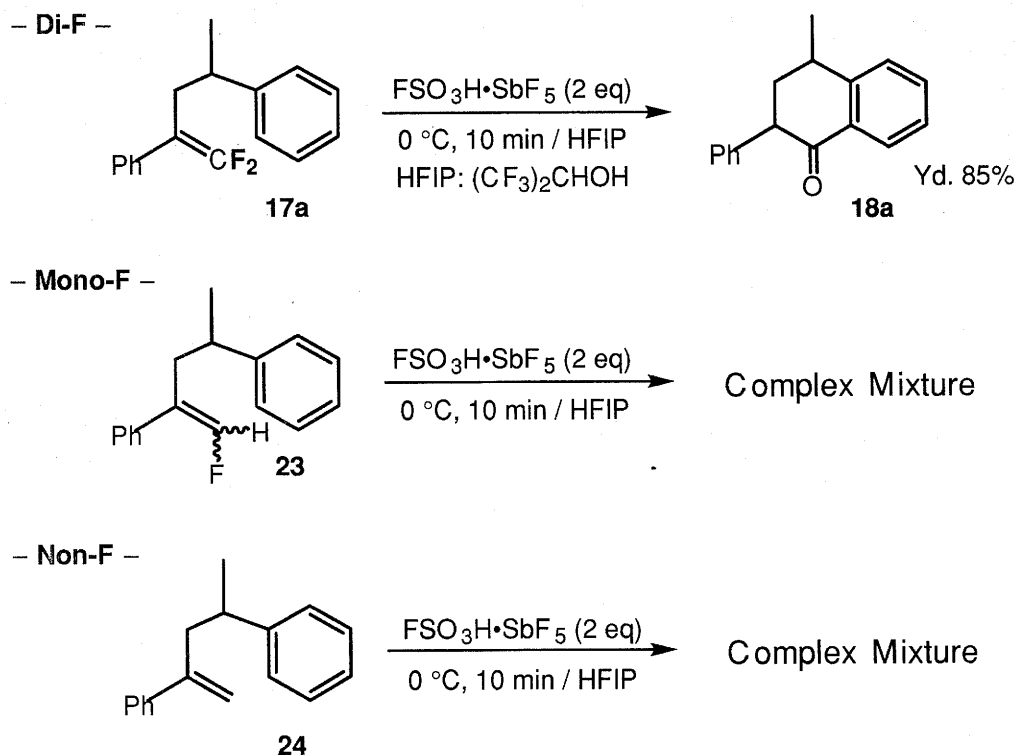


Scheme 15



Scheme 16

得られた基質に対し、ジフルオロオレフィン**17a**と同様の反応を試みて反応性の差を調べた(Scheme 17)。ジフルオロ体**17a**の場合は速やかに環化反応が進行するのに対し、E体及びZ体のモノフルオロオレフィン**23**、またフッ素を含まないオレフィン**24**の場合にはいずれも反応系が複雑となり単一生成物を与えなかった。この結果から、この環化反応に2つのフッ素が有効に働いているということを明らかにすることができた。



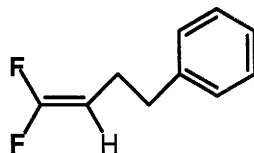
Scheme 17

結論

本論文は「 α -フルオロカルボカチオンを経由する *gem*-ジフルオロオレフィンの分子内 Friedel–Crafts 反応」と題し、2 章 8 節より成っている。筆者は、フッ素原子の特性である α -カルボカチオン安定化効果を利用することによって、*gem*-ジフルオロオレフィンを出発物質に用いた 2, 4-二置換テトラロン誘導体の立体選択的合成に成功し、さらにこの環化反応におけるフッ素置換基の効果についても明らかにした。

第 1 章では、種々の置換基を有する *gem*-ジフルオロオレフィンを調製し、環化における酸と溶媒の検討を行うことで、2, 4-二置換テトラロン誘導体を立体選択的に合成できることを述べた。さらに、 $^1\text{H-NMR}$ による *trans* 体、*cis* 体の同定を行い、この環化反応の立体選択性発現の機構を考察した。

第 2 章では、環化反応におけるフッ素置換基の効果について述べた。他のハロゲン原子を含むジクロロオレフィン、ジブロモオレフィンと反応性を比較することにより、目的生成物のケトンを得るためには、ジフルオロオレフィンが最も有効であることを明らかにした。また、モノフルオロオレフィン、及びフッ素を含まないオレフィンと反応性を比較することにより、環化反応を進行させるためには、ジフルオロオレフィンが最も有効であることを示した。今後、この α -フルオロカルボカチオンを足掛かりとする骨格構築法を拡張することにより、様々な医農薬及び機能性材料への誘導も期待できる。



1,1-difluoro-4-phenyl-1-butene (14). (TK086)

Butyllithium (7.00 mL, 1.50 M in hexane, 10.5 mmol) was added to a solution of 2,2,2-trifluoroethyl *p*-toluenesulfonate (CF₃CH₂OTs, 127 g, 5.00 mmol) in tetrahydrofuran (THF, 25 mL) at -78 °C over 10 min under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C, and then trialkylborane was added at -78 °C over 15 min. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for an additional 3 h (Trialkylborane was prepared as below: Borane-THF complex (6.10 mL, 0.98 M in THF, 6.00 mmol) was added to a solution of styrene (1.89 mL, 16.5 mmol) in THF (3.2 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred for 2.5 h at room temperature.). The vinylborane solution thus obtained was cooled to 0 °C and treated with hexamethyl-phosphoric triamide (HMPA, 8.5 mL) and cuprous iodide (1.90 g, 10.0 mmol). After the mixture had been stirred for 0.5 h at room temperature, the reaction was quenched with phosphate buffer (pH 7). The mixture was filtered, and then organic materials were extracted with diethyl ether (Et₂O) three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (pentane) to give **14** (315 mg, 1.88 mmol, 38%) as a colorless liquid.

IR (neat) 3026, 2926, 1736, 1603, 1493, 1450, 1375, 1028, 760, 700 cm⁻¹.

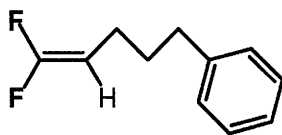
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.29 (2H, dtdd, *J* = 7.6, 7.6, 1.5, 1.5 Hz), 2.68 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 4.15 (1H, dtd, *J* = 25.3, 7.6, 2.4 Hz), 7.16-7.22 (3H, m), 7.29 (2H, t, *J* = 7.6 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 24.1 (d, *J*_{CF} = 4 Hz), 35.7 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 77.3 (dd, *J*_{CF} = 22, 22 Hz), 126.1, 128.4, 128.4, 141.0, 156.3 (dd, *J*_{CF} = 287, 287 Hz).

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃ / C₆F₆) 70.7 (1F, ddd, *J*_{FF} = 47 Hz, *J*_{FH} = 23, 2 Hz), 72.7 (1F, d, *J*_{FF} = 46 Hz) ppm.

MS (70 eV) *m/z* (rel intensity) 168 (M⁺; 22), 91 (100).

HRMS calcd for C₁₀H₁₀F₂ 168.0751 (M⁺); found 168.0747.



1,1-difluoro-5-phenyl-1-pentene (15). (HJ864)

Butyllithium (6.40 mL, 1.69 M in hexane, 10.8 mmol) was added to a solution of 2,2,2-trifluoroethyl *p*-toluenesulfonate (CF₃CH₂OTs, 1.31 g, 5.15 mmol) in tetrahydrofuran (THF, 24 mL) at –78 °C over 10 min under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 min at –78 °C, and then trialkylborane was added at –78 °C over 15 min. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for an additional 3 h (Trialkylborane was prepared as below: Borane-THF complex (5.70 mL, 1.00 M in THF, 5.70 mmol) was added to a solution of allylbenzene (2.01 g, 17.0 mmol) in THF (5.0 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred for 2 h at room temperature.). The vinylborane solution thus obtained was cooled to 0 °C and treated with hexamethyl-phosphoric triamide (HMPA, 6 mL) and cuprous iodide (1.96 mg, 10.3 mmol). After the mixture had been stirred for 12 h at room temperature, the reaction was quenched with phosphate buffer (pH 7). The mixture was filtered, and then organic materials were extracted with diethyl ether (Et₂O) three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (pentane) to give **15** (777 mg, 4.29 mmol, 83%) as a colorless liquid.

IR (neat) 3030, 2939, 1747, 1603, 1497, 1454, 1308, 1228, 1030, 899, 698 cm⁻¹.

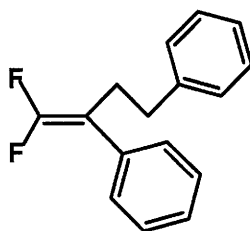
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.70 (2H, tt, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 2.01 (2H, dtdd, *J* = 7.6, 7.6, 1.5, 1.5 Hz), 2.62 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 4.15 (1H, dtd, *J* = 25.6, 7.6, 2.4 Hz), 7.15-7.21 (3H, m), 7.28 (2H, t, *J* = 7.6 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.8 (d, *J*_{CF} = 4 Hz), 31.2 (dd, *J*_{CF} = 3, 3 Hz), 35.2, 77.7 (dd, *J*_{CF} = 22, 22 Hz), 125.9, 128.4, 128.4, 141.9, 156.4 (dd, *J*_{CF} = 287, 287 Hz).

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃ / C₆F₆) 70.3 (1F, ddt, *J*_{FF} = 48 Hz, *J*_{FH} = 26, 2 Hz), 72.6 (1F, dd, *J*_{FF} = 48 Hz, *J*_{FH} = 2 Hz) ppm.

MS (70 eV) *m/z* (rel intensity) 182 (M⁺; 83), 117 (41), 105 (36), 91 (100).

HRMS calcd for C₁₁H₁₂F₂ 182.0907 (M⁺); found 182.0917.



1,1-difluoro-2,4-diphenyl-1-butene (13). (TK209)

Butyllithium (1.40 mL, 1.51 M in hexane, 2.10 mmol) was added to a solution of 2,2,2-trifluoroethyl *p*-toluenesulfonate (CF₃CH₂OTs, 254 mg, 1.00 mmol) in tetrahydrofuran (THF, 5 mL) at –78 °C over 10 min under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 min at –78 °C, and then trialkylborane was added at –78 °C over 15 min. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for an additional 3 h (Trialkylborane was prepared as below: Borane-THF complex (1.20 mL, 0.92 M in THF, 1.1 mmol) was added to a solution of styrene (0.38 mL, 3.3 mmol) in THF (1.2 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred for 2 h at room temperature.). The vinylborane solution thus obtained was cooled to 0 °C and treated with hexamethyl-phosphoric triamide (HMPA, 1.3 mL), triphenylphosphine (21 mg, 0.08 mmol), and tris(dibenzylideneacetonyl)bispalladium-chloroform (1/1) (Pd₂(dba)₃•CHCl₃, 21 mg, 0.02 mmol) and stirred for 10 min. To the resulting solution was added iodobenzene (0.10 mL, 0.90 mmol) and cuprous iodide (190 mg, 1.0 mmol). After the mixture had been stirred for 1 h at room temperature, the reaction was quenched with phosphate buffer (pH 7). The mixture was filtered, and then organic materials were extracted with ethyl acetate (AcOEt) three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (hexane–ethyl acetate 10:1) to give **13** (96 mg, 0.39 mmol, 43%) as a colorless liquid.

IR (neat) 3062, 2927, 1736, 1497, 1458, 1232, 1120, 1018, 764, 696 cm^{–1}.

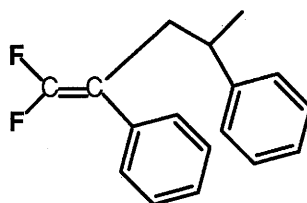
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.62–2.73 (4H, m), 7.13 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.19 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.24–7.34 (4H, m), 7.37 (2H, t, *J* = 7.3 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 29.7, 34.0 (dd, *J*_{CF} = 3, 3 Hz), 91.8 (dd, *J*_{CF} = 22, 3 Hz), 126.1, 127.3, 128.3 (dd, *J*_{CF} = 3, 3 Hz), 128.4, 128.4, 128.7, 133.5 (t, *J*_{CF} = 4 Hz), 141.0, 153.7 (dd, *J*_{CF} = 291, 291 Hz).

^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3 / C_6F_6) 70.2 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 42$ Hz), 70.6 (1F, dd, $J_{\text{FF}} = 42$ Hz, $J_{\text{FH}} = 3$ Hz) ppm.

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 244 (M^+ ; 68), 166 (16), 91 (100).

HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2$ 244.1063 (M^+); found 244.1063.



1,1-difluoro-2,4-diphenyl-1-pentene (17a). (TK037)

Butyllithium (6.50 mL, 1.61 M in hexane, 10.5 mmol) was added to a solution of 2,2,2-trifluoroethyl *p*-toluenesulfonate ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OTs}$, 1.27 g, 5.00 mmol) in tetrahydrofuran (THF, 25 mL) at -78°C over 10 min under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 min at -78°C , and then trialkylborane was added at -78°C over 15 min. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for an additional 3 h (Trialkylborane was prepared as below: Borane-THF complex (6.12 mL, 0.98 M in THF, 6.0 mmol) was added to a solution of α -methylstyrene (2.15 mL, 16.5 mmol) in THF (6.6 mL) at 0°C , and the mixture was stirred for 3 h at room temperature.). The vinylborane solution thus obtained was cooled to 0°C and treated with hexamethyl-phosphoric triamide (HMPA, 6.3 mL), triphenylphosphine (106 mg, 0.40 mmol), and tris(dibenzylideneacetonyl)bispalladium-chloroform (1/1) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 104 mg, 0.10 mmol) and stirred for 10 min. To the resulting solution was added iodobenzene (0.50 mL, 4.5 mmol) and cuprous iodide (955 mg, 5.0 mmol). After the mixture had been stirred for 1 h at room temperature, the reaction was quenched with phosphate buffer (pH 7). The mixture was filtered, and then organic materials were extracted with ethyl acetate (AcOEt) three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane) to give **15a** (925 mg, 3.58 mmol, 80%) as a colorless liquid.

IR (neat) 2960, 1735, 1490, 1450, 1240, 1125, 960, 760, 700 cm^{-1} .

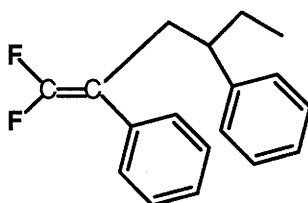
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.58-2.72 (3H, m), 7.12 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.18 (1H, tt, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.22-7.29 (5H, m), 7.35 (2H, t, $J = 7.5$ Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.1, 36.3, 37.7 (dd, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 91.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 22, 14$ Hz), 126.2, 126.9, 127.3, 128.3, 128.4, 128.4, 133.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 146.2, 154.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 290, 287$ Hz).

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃ / C₆F₆) 70.0 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz), 70.5 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz) ppm.

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 258 (M^+ ; 51), 180 (42), 107 (100), 81 (42).

HRMS calcd for C₁₇H₁₆F₂ 258.1220 (M^+); found 258.1190.



1, 1-difluoro-2, 4-diphenyl-1-hexene (17e). (TK112)

Butyllithium (4.30 mL, 1.39 M in hexane, 5.96 mmol) was added to a solution of 2,2,2-trifluoroethyl *p*-toluenesulfonate (CF₃CH₂OTs, 722mg, 2.84 mmol) in tetrahydrofuran (THF, 14 mL) at –78 °C over 10 min under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 min at –78 °C, and then trialkylborane was added at –78 °C over 15 min. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for an additional 3 h (Trialkylborane was prepared as below: Borane-THF complex (3.5 mL, 0.98 M in THF, 3.4 mmol) was added to a solution of 2-phenyl-1-butene (1.24g, 9.4 mmol) in THF (3.4 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred for 5 h at room temperature.). The vinylborane solution thus obtained was cooled to 0 °C and treated with hexamethyl-phosphoric triamide (HMPA, 4.4 mL), triphenylphosphine (60.0 mg, 0.23 mmol), and tris(dibenzylideneacetonyl)bispalladium-chloroform (1/1) (Pd₂(dba)₃•CHCl₃, 59.0 mg, 0.057 mmol) and stirred for 10 min. To the resulting solution was added iodobenzene (0.29 mL, 2.56 mmol) and cuprous iodide (541 mg, 2.84 mmol). After the mixture had been stirred for 1 h at room temperature, the reaction was quenched with phosphate buffer (pH 7). The mixture was filtered, and then organic materials were extracted with ethyl acetate (AcOEt) three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (hexane–ethyl acetate 10:1) to give **17e** (310 mg, 1.14 mmol, 45%) as a colorless liquid.

IR (neat) 3062, 2962, 1736, 1495, 1452, 1236, 1124, 1072, 758, 698 cm^{–1}.

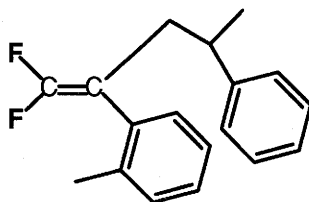
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.70 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.58 (1H, ddq, *J* = 16.8, 9.5, 7.3 Hz), 1.70 (1H, dqd, *J* = 16.8, 7.3, 5.2 Hz), 2.40 (1H, dddd, *J* = 9.5, 8.2, 7.0, 5.2 Hz), 2.65 (1H, dddd, *J* = 14.4, 8.2 Hz, *J*_{HF} = 2.4, 1.2 Hz), 2.71 (1H, dddd, *J* = 14.4, 7.0 Hz, *J*_{HF} = 2.7, 2.7 Hz), 7.03 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 7.18 (3H, dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz), 7.21-7.28 (3H, m), 7.33 (2H, t, *J* = 7.3 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 12.0, 28.6, 34.7, 45.4 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 91.2 (dd, *J*_{CF} = 22, 13 Hz), 126.2, 127.2, 127.3, 128.2, 128.4, 128.4 (dd, *J*_{CF} = 3, 3 Hz), 133.6 (dd, *J*_{CF} = 4, 4 Hz), 144.1, 153.9 (dd, *J*_{CF} = 290, 290 Hz).

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃ / C₆F₆) 69.7 (1F, d, *J*_{FF} = 43 Hz), 70.4 (1F, d, *J*_{FF} = 43 Hz) ppm.

MS (70 eV) *m/z* (rel intensity) 272 (M⁺; 42), 119 (91), 91 (100).

HRMS calcd for C₁₈H₁₈F₂ 272.1376 (M⁺); found 272.1361.



1, 1-difluoro-4-phenyl-2-*o*-tolyl-1-pentene (17c). (TK116)

Butyllithium (4.20 mL, 1.50 M in hexane, 6.30 mmol) was added to a solution of 2,2,2-trifluoroethyl *p*-toluenesulfonate (CF₃CH₂OTs, 763 g, 3.00 mmol) in tetrahydrofuran (THF, 15 mL) at -78 °C over 10 min under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C, and then trialkylborane was added at -78 °C over 15 min. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for an additional 3 h (Trialkylborane was prepared as below: Borane-THF complex (3.70 mL, 0.98 M in THF, 3.6 mmol) was added to a solution of α-methylstyrene (1.29 mL, 9.9 mmol) in THF (3.6 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred for 3 h at room temperature.). The vinylborane solution thus obtained was cooled to 0 °C and treated with hexamethyl-phosphoric triamide (HMPA, 4.7 mL), triphenylphosphine (63 mg, 0.24 mmol), and tris(dibenzylideneacetonyl)bispalladium-chloroform (1/1) (Pd₂(dba)₃•CHCl₃, 62 mg, 0.06 mmol) and stirred for 10 min. To the resulting solution was added *o*-iodotoluene (0.34 mL, 2.7 mmol) and cuprous iodide (571 mg, 3.0 mmol). After the mixture had been stirred for 1 h at 50 °C, the reaction was quenched with phosphate buffer (pH 7). The mixture was filtered, and then organic materials were extracted with ethyl acetate (AcOEt)

three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane) to give **17c** (198 mg, 0.73 mmol, 27%) as a colorless liquid.

IR (neat) 3062, 2962, 1738, 1495, 1452, 1238, 1119, 950, 760, 700 cm^{-1} .

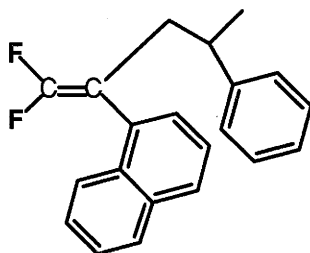
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.12 (3H, s), 2.53-2.71 (3H, m), 7.03 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.11 (2H, dd, $J = 7.0, 1.2$ Hz), 7.13-7.23 (4H, m), 7.23-7.29 (2H, m).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 19.4, 22.3, 36.9, 37.6 (dd, $J_{\text{CF}} = 4, 4$ Hz), 90.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 22, 18$ Hz), 125.6, 126.2, 127.0, 127.7, 128.4, 129.6, 130.4, 132.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 5, 5$ Hz), 136.9, 146.4, 153.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 287, 289$ Hz).

^{19}F NMR (470 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{F}_6$) 68.2 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz), 72.7 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz) ppm.

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 272 (M^+ ; 8), 105 (100), 57 (14).

HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2$ 272.1377 (M^+); found 272.1370.



1, 1-difluoro-2-Naphthyl-4-phenyl-1-pentene (**17a**). (TK097)

Butyllithium (7.60 mL, 1.39 M in hexane, 10.5 mmol) was added to a solution of 2,2,2-trifluoroethyl *p*-toluenesulfonate ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OTs}$, 1.27 g, 5.00 mmol) in tetrahydrofuran (THF, 25 mL) at -78°C over 10 min under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 min at -78°C , and then trialkylborane was added at -78°C over 15 min. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for an additional 3 h (Trialkylborane was prepared as below: Borane-THF complex (6.12 mL, 0.98 M in THF, 6.0 mmol) was added to a solution of α -methylstyrene (2.15 mL, 16.5 mmol) in THF (6.6 mL) at 0°C , and the mixture was stirred for 3 h at room temperature.). The vinylborane solution thus obtained was cooled to 0°C and treated with hexamethyl-phosphoric triamide (HMPA, 6.3 mL), triphenylphosphine (106 mg, 0.40 mmol), and tris(dibenzylideneacetonyl)bispalladium-chloroform

(1/1) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 104 mg, 0.10 mmol) and stirred for 10 min. To the resulting solution was added 1-iodonaphthalene (0.66 mL, 4.5 mmol) and cuprous iodide (955 mg, 5.0 mmol). After the mixture had been stirred for 1 h at room temperature, the reaction was quenched with phosphate buffer (pH 7). The mixture was filtered, and then organic materials were extracted with ethyl acetate (AcOEt) three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane) to give **17b** (791 mg, 2.57 mmol, 57%) as a colorless liquid.

IR (neat) 3061, 2962, 1738, 1495, 1452, 1240, 802, 777, 700 cm^{-1} .

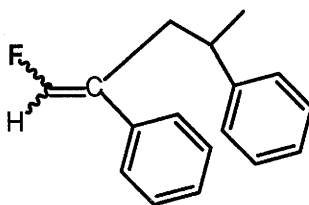
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, br. d, $J = 7.0$ Hz), 2.58-2.95 (3H, m), 7.01-7.32 (7H, m), 7.38-7.52 (2H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 8.2, 7.0$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.2, 37.6, 38.0, 89.2 (dd, $J_{\text{CF}} = 22, 18$ Hz), 125.1, 125.2, 125.9, 126.2, 127.1, 127.3, 128.3, 128.3, 128.5, 131.2, 131.2, 131.5, 133.8, 146.2, 153.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 289, 287$ Hz).

^{19}F NMR (470 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{F}_6$) 69.6 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 38$ Hz), 73.7 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 41$ Hz) ppm.

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 308 (M^+ ; 28), 105 (100).

HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2$ 308.1376 (M^+); found 308.1359.



1-Fluoro-2,4-diphenyl-1-pentene (23). (TK169)

Red-Al (0.80 mL, 3.40 M in toluene, 2.69 mmol) was added to a solution of 1,1-difluoro-2,4-diphenyl-1-pentene (424 mg, 1.64 mmol) in toluene (6.5 mL) at room temperature over 10 min under a nitrogen atmosphere. After the mixture had been stirred for 5 h at room temperature, the reaction mixture was poured into ice-water and acidified with conc. hydrochloric acid. The mixture was filtered, and then organic materials were extracted with hexane three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced

pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (hexane) to give *E*-1-fluoro-2,4-diphenyl-1-pentene as a colorless liquid (290 mg, 1.21 mmol, 74%) and *Z*-1-fluoro-2,4-diphenyl-1-pentene as a colorless liquid (70 mg, 0.29 mmol, 18%).

***E*-1-Fluoro-2,4-diphenyl-1-pentene**

IR (neat) 3061, 2962, 1664, 1601, 1493, 1452, 1122, 982, 758, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.70-2.87 (3H, m), 6.73 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 85.8$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.18 (1H, dt, $J = 7.3, 1.8$ Hz), 7.22 (2H, dt, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.27-7.35 (3H, m).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.1, 35.1, 37.6 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 123.8 (d, $J_{\text{CF}} = 9$ Hz), 126.0, 126.9, 126.9 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 127.4, 128.2, 128.6, 136.3 (d, $J_{\text{CF}} = 9$ Hz), 146.4 (d, $J_{\text{CF}} = 261$ Hz), 146.6.

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃ / C₆F₆) 32.1 (1F, d, $J_{\text{FH}} = 85$ Hz) ppm.

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 240 (M^+ ; 100), 220 (46), 105 (57).

HRMS calcd for C₁₇H₁₇F 240.1314 (M^+); found 240.1332.

***Z*-1-Fluoro-2,4-diphenyl-1-pentene**

IR (neat) 3059, 2960, 1662, 1603, 1495, 1452, 1119, 1074, 762, 698 cm⁻¹.

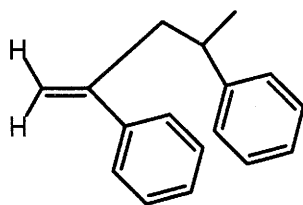
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.40 (1H, dddd, $J = 14.1, 7.9, 0.6, J_{\text{HF}} = 0.6$ Hz), 2.56-2.61 (1H, m), 2.68 (1H, ddq, $J = 7.0, 7.0, 7.0$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 84.5$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.18 (1H, tt, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.24-7.29 (3H, m), 7.36 (4H, d, $J = 4.3$ Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.0, 37.3 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 39.3 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 120.8, 126.1, 126.9, 127.4, 128.3, 128.3, 128.3, 134.5, 144.7 (d, $J_{\text{CF}} = 264$ Hz), 146.5.

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃ / C₆F₆) 31.1 (1F, dt, $J_{\text{FH}} = 84, 3$ Hz) ppm.

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 240 (M^+ ; 100), 220 (19), 105 (58).

HRMS calcd for C₁₇H₁₇F 240.1314 (M^+); found 240.1302.



2,4-Diphenyl-1-pentene (**24**). (TK182, 183)

Metyllithium (18.2 mL, 1.10 M in hexane, 20.0 mmol) was added to a suspension of cuprous iodide (1.90 g, 10.0 mmol) in diethylether (Et₂O, 20 mL) at -15°C over 10 min under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred for 30 min at -15°C , and then chalcone in diethylether (2mL) was added at -15°C over 10 min. After being stirred for 10 min, the reaction mixture was quenched with phosphate buffer (pH 7). The mixture was filtered, and then organic materials were extracted with ethyl acetate (AcOEt) three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by recrystallization from ethanol to give 1,3-diphenylbutane-1-one (1.15 g, 5.10 mmol, 50%) as a white solid.

Next, Butyllithium (1.20 mL, 1.49 M in hexane, 1.83 mmol) was added to a suspension of Methyltriphenylphosphonium iodide (PPh₃⁺-CH₃I⁻, 738 mg, 1.83 mmol) in tetrahydrofuran (THF, 9.2 mL) at 0°C over 10 min under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0°C , and then 1,3-diphenylbutane-1-one (1.15 g, 5.10 mmol) in tetrahydrofuran (THF, 1.0 mL) was added at 0°C over 15 min. After being stirred for 10 h at room temperature, the reaction was quenched with phosphate buffer (pH 7). The mixture was filtered, and then organic materials were extracted with ethyl acetate (AcOEt) three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the remaining solid was washed with hexanes and the new solution was evaporated again to have oil. This oil was purified by column chromatography on silica gel (hexane) to give **24** (208 mg, 0.94 mmol, 64%) as a colorless liquid.

IR (neat) 3026, 2960, 1628, 1601, 1493, 1452, 899, 777, 698 cm⁻¹.

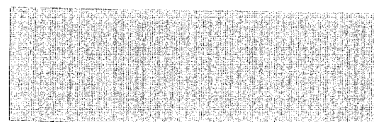
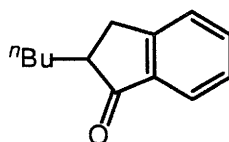
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 13.4, 7.9$ Hz), 2.80 (1H, ddq, $J = 7.0, 7.0, 7.0$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 13.4, 6.4$ Hz), 4.96 (1H, s), 5.21 (1H, s), 7.12-7.19 (3H, m), 7.27 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.27 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.33 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 7.6$ Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.2, 37.8, 44.6, 114.3, 125.9, 126.4, 126.9, 127.3, 128.3, 128.3,

141.4, 147.0, 147.2.

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 222 (M^+ ; 16), 115 (56), 105 (100), 91 (83), 77(83).

HRMS calcd for $C_{17}H_{18}$ 222.1408 (M^+); found 222.1388.



2-Butyl-1-indanone (HJ655)

2-Butyl-1,1-difluoro-3-phenyl-1-propene (37 mg, 0.175 mmol) in 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP, 1 ml) was added to a solution of fluorosulfuric acid-antimony pentafluoride(1/1) (117 mg, 0.37 mmol) in HFIP (2 ml) at 0 °C under a nitrogen atmosphere. After the mixture had been stirred for 10 min at 0 °C, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with dichloromethane three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (hexane–ethyl acetate 20:1) to give 2-butyl-1-indanone (24 mg, 0.126 mmol, 72%) as a colorless liquid.

IR (neat) 2925, 1710, 1470, 750 cm⁻¹.

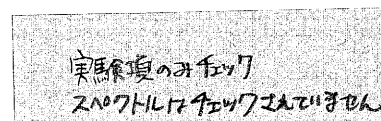
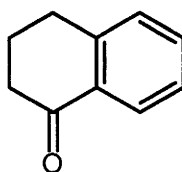
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.30–1.49 (5H, m), 1.92–2.00 (1H, m), 2.60–2.66 (1H, m), 2.80 (1H, dd *J* = 17.1, 3.7 Hz), 3.31 (1H, dd, *J* = 17.1, 7.9 Hz), 7.34 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.44 (1H, dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz), 7.56 (1H, td, *J* = 7.6, 1.1 Hz), 7.74 (1H, d, *J* = 7.6 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 22.7, 29.6, 31.2, 32.9, 47.5, 123.8, 126.6, 127.3, 134.6, 136.9, 153.8, 209.1.

MS (70 eV) *m/z* 188 (M⁺), 145, 132 (base peak), 115, 103, 91, 77.

HRMS calcd for C₁₃H₁₆O 188.1201 (M⁺); found 188.1213.

Anal. calcd for C₁₃H₁₆O: C, 82.94; H, 8.57. found: C, 82.64; H, 8.53.



3,4-Dihydro-1(2*H*)-naphthalenone (α -tetralone) (HJ871)

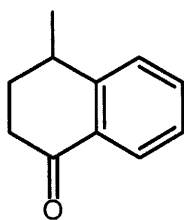
1,1-Difluoro-4-phenyl-1-butene (62 mg, 0.37 mmol) in 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP, 1 ml) was added to a solution of fluorosulfuric acid-antimony pentafluoride(1/1) (237 mg, 0.75 mmol) in HFIP (2 ml) at 0 °C under a nitrogen atmosphere. After the mixture had been stirred for 10 min at 0 °C, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with dichloromethane three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (hexane–ethyl acetate 5:1) to give 3,4-Dihydro-1(2*H*)-naphthalenone (44 mg, 0.30 mmol, 82%) as a colorless liquid.

IR (neat) 3066, 2945, 1686, 1601, 1454, 1325, 1286, 1227, 1026, 764 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.15 (2H, tt, J = 6.4, 6.4 Hz), 2.66 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.97 (2H, t, J = 6.1 Hz), 7.25 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.9, 7.3 Hz), 7.47 (1H, ddd, J = 7.3, 7.3, 1.2 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 7.9, 0.9 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 23.3, 29.7, 39.2, 126.6, 127.2, 128.8, 132.6, 133.4, 144.5, 198.4.

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 146 (M⁺ ; 97), 118 (100), 90 (96).



3,4-Dihydro-4-methyl-1(2*H*)-naphthalenone (HJ 825)

1,1-Difluoro-4-phenyl-1-pentene (52 mg, 0.28 mmol) in 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP, 1 ml) was added to a solution of fluorosulfuric acid-antimony pentafluoride(1/1) (180 mg, 0.57 mmol) in HFIP (2 ml) at 0 °C under a nitrogen atmosphere. After the mixture had been stirred for 10 min at 0 °C, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with dichloromethane three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (hexane–ethyl acetate 5:1) to give 3,4-Dihydro-4-

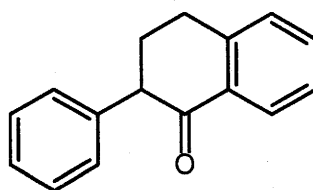
methyl-1(2*H*)-naphthalenone (38 mg, 0.24 mmol, 83%) as a colorless liquid.

IR (neat) 2970, 1690, 1600, 1460, 1335, 1290, 1195, 1010, 770 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.85–1.95 (1H, m), 2.20–2.28 (1H, m), 2.59 (1H, ddd, $J = 17.4, 8.6, 4.5$ Hz), 2.79 (1H, ddd, $J = 17.4, 8.5, 4.4$ Hz), 3.05–3.13 (1H, m), 7.30 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.50 (1H, td, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 20.7, 30.5, 32.8, 36.3, 126.5, 127.2, 127.4, 131.8, 133.6, 148.9, 198.4.

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 160 (M^+ ; 100), 145 (69), 132 (74), 118 (62), 104 (64).



3,4-Dihydro-2-phenyl-1(2*H*)-naphthalenone (HJ889)

1,1-Difluoro-2,4-diphenyl-1-butene (40 mg, 0.164 mmol) in 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP, 1 ml) was added to a solution of fluorosulfuric acid-antimony pentafluoride(1/1) (138 mg, 0.44 mmol) in HFIP (2 ml) at 0 °C under a nitrogen atmosphere. After the mixture had been stirred for 10 min at 0 °C, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with dichloromethane three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (hexane–ethyl acetate 10:1) to give 3,4-Dihydro-2-phenyl-1(2*H*)-naphthalenone (32 mg, 0.142 mmol, 87%) as a colorless solid.

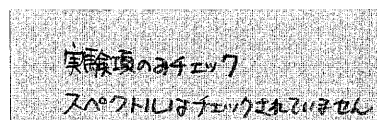
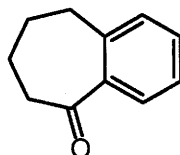
IR (KBr Disk) 3050, 1680, 1600, 1460, 1230, 765, 740, 700 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.40–2.47 (2H, m), 3.05 (1H, ddd, $J = 16.7, 4.7, 4.7$ Hz), 3.12 (1H, ddd, $J = 16.7, 7.9, 7.9$ Hz), 3.80 (1H, dd, $J = 8.9, 6.7$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.26–7.30 (2H, m), 7.34 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.50 (1H, td, $J = 7.5, 1.2$ Hz), 8.10 (1H, dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 28.7, 31.2, 54.4, 126.7, 126.9, 127.8, 128.4, 128.5, 128.8, 132.8, 133.4, 139.7, 144.0, 198.2

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 222 (M^+ ; 57), 131 (37), 118 (100), 90 (48).

Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$: C, 86.45; H, 6.35. found: C, 86.39; H, 6.30.



6,7,8,9-Tetrahydro-5-benzocycloheptenone (1-benzosuberone) (HJ868)

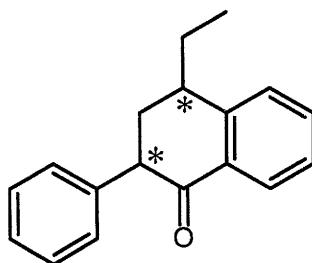
1,1-Difluoro-5-phenyl-1-pentene (78 mg, 0.43 mmol) in 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP, 1 ml) was added to a solution of fluorosulfuric acid-antimony pentafluoride(1/1) (274 mg, 0.87 mmol) in HFIP (2 ml) at 0 °C under a nitrogen atmosphere. After the mixture had been stirred for 10 min at 0 °C, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with dichloromethane three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (hexane–ethyl acetate 10:1) to give 6,7,8,9-Tetrahydro-5-benzocycloheptenone (16 mg, 0.100 mmol, 23%) as a colorless liquid.

IR (neat) 3064, 2939, 1676, 1599, 1454, 1261, 1201, 1109, 964, 769 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.81 (2H, ttd, $J = 6.4, 6.4, 1.8$ Hz), 1.88 (2H, tt $J = 6.4, 6.4$ Hz), 2.71-2.75 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.30 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.42 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 20.9, 25.3, 32.5, 40.9, 126.6, 128.6, 129.7, 132.2, 138.9, 141.3, 206.2.

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 160 (M^+ ; 100), 131 (69), 104 (76).



Trans体のみ

4-Ethyl-2-phenyl-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenone (18c). (TK103)

1,1-Difluoro-2,4-diphenyl-1-hexene (50 mg, 0.18 mmol) in 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP, 1mL) was added to a solution of fluorosulfuric acid-antimony pentafluoride(1/1) (118 mg, 0.37 mmol) in HFIP (2 ml) at 0 °C under a nitrogen atmosphere. After the mixture had been stirred for 10 min at 0 °C, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with dichloromethane three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (hexane–ethyl acetate 10:1) to give *trans*- and *cis*-4-ethyl-2-phenyl-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenone as a colorless liquid (38 mg, 0.15 mmol, 83%, *trans* / *cis* = 75 / 25).

The *trans* / *cis* mixture was separated by thin layer chromatography on silica gel (hexane-butyl acetate-benzene 50:1:6).

trans-4-Ethyl-2-phenyl-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenone

IR (neat) 3062, 2960, 1684, 1599, 1497, 1456, 1309, 1232, 750, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.07 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.82 (1H, ddq, *J* = 14.0, 7.3, 7.3 Hz), 1.85 (1H, ddq, *J* = 14.0, 7.3, 7.3 Hz), 2.37 (1H, ddd, *J* = 13.4, 4.6, 3.7 Hz), 2.58 (1H, ddd, *J* = 13.4, 4.6, 4.6 Hz), 2.94 (1H, dddd, *J* = 7.3, 7.3, 4.6, 3.7 Hz), 3.97 (1H, dd, *J* = 13.4, 4.6 Hz), 7.20 (2H, dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz), 7.24–7.36 (5H, m), 7.51 (1H, td, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 8.07 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 12.6, 28.1, 34.5, 39.3, 49.4, 126.8, 126.9, 127.9, 128.5, 128.6, 128.7, 131.9, 133.3, 140.3, 148.1, 198.3.

MS (70 eV) *m/z* (rel intensity) 250 (M⁺; 100), 221 (50), 159 (27).

HRMS calcd for C₁₈H₁₈O 250.1358 (M⁺); found 250.1339.

cis-4-Ethyl-2-phenyl-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenone

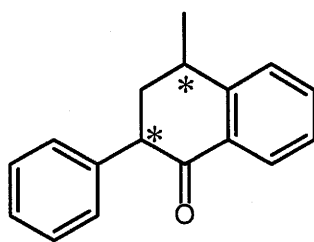
IR (neat) 3062, 2962, 1684, 1599, 1558, 1497, 1456, 1221, 746, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.79 (1H, ddq, *J* = 14.0, 7.6, 7.6 Hz), 2.17 (1H, dqd, *J* = 14.0, 7.6, 4.0 Hz), 2.19 (1H, ddd, *J* = 14.0, 13.1, 11.9 Hz), 2.43 (1H, ddd, *J* = 13.1, 4.3, 4.0 Hz), 3.19 (1H, dddd, *J* = 11.9, 7.6, 4.0, 4.0 Hz), 3.79 (1H, dd, *J* = 14.0, 4.3 Hz), 7.20–7.24 (2H, m), 7.29 (1H, tt, *J* = 7.9, 1.5 Hz), 7.33–7.39 (3H, m), 7.49 (1H, d, *J* = 7.9 Hz) 7.57 (1H, td, *J* = 7.9, 1.5 Hz), 8.10 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 10.2, 26.1, 36.3, 39.2, 54.9, 126.3, 126.5, 127.0, 128.0, 128.5, 128.6, 133.2, 133.4, 140.0, 146.5, 198.3.

MS (70 eV) *m/z* (rel intensity) 250 (*M*⁺; 100), 221 (28), 159 (15).

HRMS calcd for C₁₈H₁₈O 250.1358 (*M*⁺); found 250.1352.



4-Methyl-2-phenyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-naphthalenone (18a). (TK040)

1,1-Difluoro-2,4-diphenyl-1-pentene (66 mg, 0.26 mmol) in 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP, 1mL) was added to a solution of fluorosulfuric acid-antimony pentafluoride(1/1) (167 mg, 0.53 mmol) in HFIP (2 ml) at 0 °C under a nitrogen atmosphere. After the mixture had been stirred for 10 min at 0 °C, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with dichloromethane three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (hexane–ethyl acetate 10:1) to give *trans*- and *cis*-4-methyl-2-phenyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-naphthalenone as a colorless liquid (51 mg, 0.22 mmol, 85%, *trans* / *cis* = 65 / 35).

The *trans* / *cis* mixture was separated by thin layer chromatography on silica gel (hexane-butyl acetate-benzene 50:1:6).

***trans*-4-Methyl-2-phenyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-naphthalenone**

IR (neat) 3064, 2927, 1686, 1601, 1452, 1298, 1238, 995, 762, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 2.21 (1H, ddd, *J* = 13.4, 4.9, 4.9 Hz), 2.62 (1H, ddd, *J* = 13.4, 11.3, 4.6 Hz), 3.22 (1H, qdd, *J* = 7.0, 4.6, 4.6 Hz), 4.02 (1H, dd, *J* = 11.3, 4.9

Hz) 7.18 (2H, dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz), 7.25 (1H, tt, $J = 7.6, 1.5$ Hz), 7.30-7.35 (4H, m), 7.52 (1H, td, $J = 7.6, 1.5$ Hz), 8.08 (1H, dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.3, 31.5, 37.9, 49.7, 126.7, 126.9, 127.8, 128.1, 128.5, 128.5, 131.8, 133.7, 139.9, 148.7, 198.3.

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 236 (M^+ ; 100), 221 (29), 145 (75), 132 (80), 104 (50).

Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$: C, 86.41; H, 6.82. found: C, 86.30; H, 6.91.

***cis*-4-Methyl-2-phenyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-naphthalenone**

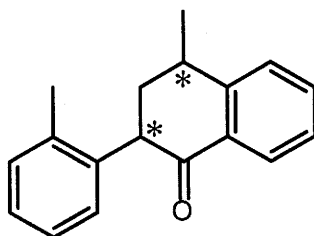
IR (disk) 3064, 2964, 1676, 1601, 1452, 1331, 1223, 1005, 748, 698 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.21 (1H, ddd, $J = 14.0, 13.1, 11.9$ Hz), 2.37 (1H, ddd, $J = 13.1, 4.3, 4.3$ Hz), 3.27 (1H, qdd, $J = 11.9, 6.7, 4.3$ Hz), 3.81 (1H, dd, $J = 14.0, 4.3$ Hz) 7.20-7.22 (2H, m), 7.29 (1H, tt, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7.34-7.38 (3H, m), 7.46 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.57 (1H, td, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 8.10 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 20.1, 33.4, 40.6, 55.2, 126.4, 126.6, 127.0, 128.9, 128.5, 128.6, 132.6, 133.6, 139.9, 147.9, 198.3.

MS (70 eV) m/z (rel intensity) 236 (M^+ ; 100), 221 (28), 145 (47), 132 (80), 104 (48).

HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$ 250.1201 (M^+); found 236.1194.



4-Methyl-2-*o*-tolyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-naphthalenone (18c). (TK137)

1,1-Difluoro-4-diphenyl-2-*o*-tolyl-1-pentene (71 mg, 0.26 mmol) in 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP, 1mL) was added to a solution of fluorosulfuric acid-antimony pentafluoride(1/1) (165 mg, 0.52 mmol) in HFIP (2 ml) at 0 °C under a nitrogen atmosphere. After being stirred for 1 h at 0 °C, the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for an additional 1 h. The reaction mixture was quenched with phosphate buffer (pH 7). Organic materials were

extracted with dichloromethane three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (hexane–ethyl acetate 10:1) to give *trans*- and *cis*-4-methyl-2-*o*-tolyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-naphthalenone as a colorless liquid (42 mg, 0.17 mmol, 65%, *trans* / *cis* = 51 / 49).

The *trans* / *cis* mixture was separated by thin layer chromatography on silica gel (hexane-butyl acetate-benzene 50:1:6).

***trans*-4-Methyl-*o*-tolyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-naphthalenone**

IR (neat) 2926, 2856, 1686, 1601, 1458, 1383, 1219, 1159, 1051, 756 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (3H, d, *J* = 7.3 Hz), 2.15 (1H, ddd, *J* = 13.4, 4.6, 4.6 Hz), 2.34 (3H, s), 2.61 (1H, ddd, *J* = 13.4, 12.2, 4.6 Hz), 3.27 (1H, qdd, *J* = 7.3, 4.6, 4.6 Hz), 4.26 (1H, dd, *J* = 12.2, 4.6 Hz) 7.02-7.06 (1H, m), 7.12-7.24 (3H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.54 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.5 Hz), 8.08 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 19.8, 21.3, 32.1, 37.0, 46.1, 126.2, 126.7, 126.9, 127.8, 127.8, 128.3, 130.6, 132.0, 133.7, 136.5, 138.8, 148.7, 198.3.

MS (70 eV) *m* / *z* (rel intensity) 250 (M⁺ ; 100), 145 (68), 132 (60), 104 (39).

HRMS calcd for C₁₈H₁₈O 250.1358 (M⁺); found 250.1373.

***cis*-4-Methyl-*o*-tolyl-3,4-dihydro-1(2*H*)-naphthalenone**

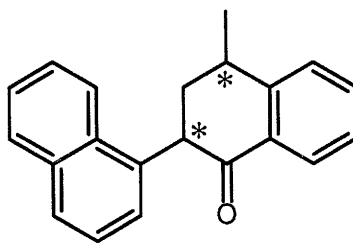
IR (neat) 2926, 2854, 1686, 1601, 1458, 1383, 1219, 1119, 748 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 2.16-2.36 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.28 (1H, dqd, *J* = 11.3, 6.7, 5.2 Hz), 4.03 (1H, dd, *J* = 13.4, 4.6 Hz) 7.10-7.14 (1H, m), 7.16-7.24 (3H, m), 7.36 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.58 (1H, ddd, *J* = 7.9, 7.9, 1.5 Hz), 8.18 (1H, d, *J* = 7.9 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 20.0, 20.1, 29.7, 33.7, 39.7, 126.2, 126.3, 126.6, 126.9, 127.6, 127.9, 130.4, 132.7, 133.6, 136.5, 138.5, 147.9, 198.0.

MS (70 eV) *m* / *z* (rel intensity) 250 (M⁺ ; 100), 145 (54), 132 (43), 104 (25).

HRMS calcd for C₁₈H₁₈O 250.1358 (M⁺); found 250.1349.



4-Methyl-2-naphthyl-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenone (18b). (TK138)

1,1-Difluoro-2-naphthyl-4-phenyl-1-hexene (78 mg, 0.25 mmol) in 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP, 1mL) was added to a solution of fluorosulfuric acid-antimony pentafluoride(1/1) (161 mg, 0.51 mmol) in HFIP (1.7 ml) at 0 °C under a nitrogen atmosphere. After being stirred for 0.5 h at 0 °C, the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for an additional 3 h and then 45 °C for an additional 2 h. The reaction mixture was quenched with phosphate buffer (pH 7). Organic materials were extracted with dichloromethane three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (hexane–ethyl acetate 10:1) to give *trans*-and *cis*-4-methyl-2-naphthyl-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenone as a colorless liquid (42 mg, 0.15 mmol, 58%, *trans* / *cis* = 35 / 65).

The *trans* / *cis* mixture was separated by thin layer chromatography on silica gel (hexane-butyl acetate-benzene 50:1:6).

***trans*-4-Methyl-2-naphthyl-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenone**

IR (neat) 3055, 2960, 1682, 1601, 1452, 1238, 1007, 806, 750 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (3H, d, *J* = 7.3 Hz), 2.29 (1H, ddd, *J* = 13.4, 4.6, 4.6 Hz), 2.75 (1H, ddd, *J* = 13.4, 11.3, 4.6 Hz), 3.26 (1H, qdd, *J* = 7.3, 4.6, 4.6 Hz), 4.21 (1H, dd, *J* = 11.3, 4.6 Hz), 7.31-7.38 (3H, m), 7.42-7.47 (2H, m), 7.55 (1H, td, *J* = 7.6, 1.5 Hz), 7.64 (1H, s), 7.75-7.79 (1H, m), 7.79-7.85 (2H, m), 8.12 (1H, dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.4, 31.6, 37.9, 49.8, 125.7, 126.0, 126.7, 126.7, 127.1, 127.6, 127.7, 127.9, 128.1, 128.2, 131.8, 132.5, 133.5, 133.8, 137.4, 148.8, 198.3.

MS (70 eV) *m/z* (rel intensity) 286 (M⁺; 100), 149 (43), 132 (45), 88 (56), 61 (60).

HRMS calcd for C₂₁H₁₈O 286.1358 (M⁺); found 286.1338.

***cis*-4-Methyl-2-naphthyl-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenone**

IR (neat) 3059, 2927, 1686, 1601, 1508, 1458, 1001, 1217, 856, 746 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.51 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 2.32 (1H, ddd, *J* = 14.0, 13.1, 11.9 Hz), 2.43 (1H, ddd, *J* = 13.1, 4.6, 4.3 Hz), 3.32 (1H, ddd, *J* = 11.9, 6.7, 4.3 Hz), 4.00 (1H, dd, *J* = 14.0, 4.6 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz), 7.37 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.42-7.50 (3H, m), 7.59 (1H, td, *J* = 7.6, 1.5 Hz), 7.68 (1H, s), 7.78-7.86 (3H, m), 8.12 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 20.1, 33.5, 40.6, 55.3, 125.6, 126.0, 126.4, 126.7, 126.9, 127.3, 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 132.6, 132.6, 133.6, 133.7, 137.5, 148.0, 198.3.

MS (70 eV) *m/z* (rel intensity) 286 (*M*⁺; 100), 271 (34), 145 (63), 132 (58), 104 (32).

HRMS calcd for C₂₁H₁₈O 286.1358 (*M*⁺); found 286.1337.

謝辞

本研究を行うにあたり、適切な助言、御指導をして頂いた南 享先生に深く感謝致します。日々の研究活動で常に御指導御鞭撻を賜り、研究者としての資質を養わせて頂いた市川 淳士先生に深く感謝致します。また、幾度の困難に多方面から支援して頂いた岡内 辰夫先生に深く感謝致します。

さらに、1年間実験の基礎を教えてくれ、実験結果に対する多大な援助、アドバイスを
して頂いた藤原 昌生修士をはじめとし、決して楽とは言えない研究活動で、苦楽を共に
し何度も励まして頂いた和田 幸周修士、細川 周也修士、宇津井 崇学士、宮崎 裕之
学士、横山 誉治学士、森山 浩子学士及び分子設計研究室の学生各位並びに本学機器分
析センターの分析機器オペレーター各位に厚くお礼申し上げます。

また、連日深夜におよぶ研究活動の中、幾度も快く泊めてくれた友人達にも合わせてお
礼申し上げます。

最後に4年間の大学生活を送るにあたり、いつもあたたかく見守り支えてくれた両親に
心から感謝致します。