

平成 13 年度修士論文

gem-ジフルオロビニルシランを鍵中間体とする
gem-ジフルオロアルケンの合成

東京大学大学院理学系研究科化学専攻

奈良坂研究室

石橋 雄一郎

目次

序論	1
本論	
第1節 (1-トリフルオロメチルビニル)シランの調製	10
1-1 緒言	
1-2 アルコール誘導体の脱離反応による調製	
1-3 シリルメタル種による調製	
1-4 1-トリフルオロメチル=シリル=ケトンのメチレン化による調製	
1-5 (1-トリフルオロメチルビニル)メタル種による調製	
第2節 S_N2' 反応による <i>gem</i> -ジフルオロビニルシランの合成	24
2-1 緒言	
2-2 トリフェニル(1-トリフルオロメチルビニル)シランの S_N2' 反応	
2-3 ジメチルフェニル(1-トリフルオロメチルビニル)シランの S_N2' 反応	
第3節 <i>gem</i> -ジフルオロビニルシランの求電子置換反応による <i>gem</i> -ジフル オロアルケンの合成	33
3-1 緒言	
3-2 一置換 <i>gem</i> -ジフルオロアルケンの合成	
3-3 ブロモ <i>gem</i> -ジフルオロアルケンの合成	
3-4 二置換 <i>gem</i> -ジフルオロアルケンの合成	
3-5 その他の変換反応：シリカートを経由するアルキル化とアシル化、 Friedel-Crafts 型反応、クロスカップリング反応および玉尾酸化	
総括	47
実験項	49
参考文献	61
謝辞	63

序論

フッ素原子は周期律表で希ガス族を除いて最も右上に位置し、他の原子に比べ際立った特徴を持っている。その主なものとして

- 1) 元素中最大の電気陰性度
- 2) 水素原子に近いファンデルワールス半径
- 3) 大きな C-F 結合エネルギー

が挙げられる。これらの特徴によって、多くの含フッ素有機化合物は興味深い物理的および化学的性質を有し、そのため近年様々な分野で注目を集めている。

中でも特に含フッ素有機化合物が活用されているのは、材料科学と医農薬の二分野である。材料科学分野においては、分子中に多数のフッ素を導入したペルフルオロもしくはポリフルオロ化合物がフッ素系高分子材料として用いられている。このようなフッ素化合物は、一般に極めて高い熱的・化学的安定性を持ち、さらには撥水・撥油性という際立った界面特性を有しているのが特徴である。一方、分子中の特定の位置のみをフッ素化した部分フッ素化合物は、強い生理活性や特異な作用選択性を発現するものが多く見出され、医農薬分野において重要な地位を占めている。

こうした含フッ素有機化合物は天然にほとんど存在しないため、その供給は有機合成化学的手法に頼ることとなる。上述のフッ素系高分子化合物や部分フッ素化合物を合成するために必要な合成素子を考えてみると、前者ではポリマー原料となるモノマーとして含フッ素ビニル化合物が必要であり、後者でも分子の特定の位置へフッ素を導入するには含フッ素ビニル化合物が有効なビルディングブロックとなることに気付く。こうした観点から、ビニル末端部位に二つのフッ素原子を有する *gem*-ジフルオロアルケン **1** は、合成中間体として意義深い化合物群と言える。

ところが、*gem*-ジフルオロアルケン **1** のこれまで知られている合成法を見ると、多様な置換基に対応できる自由度の高い手法は極めて少ない。従来法の多くが Wittig タイプの反応であり、アルデヒド¹⁾、ケトン¹⁾、ラクトン²⁾などのカルボニル化合物を *gem*-ジフルオロ



石橋雄一郎

コメント: ページ: 1

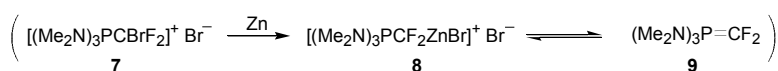
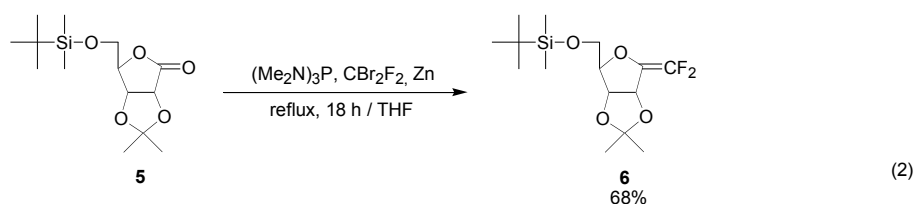
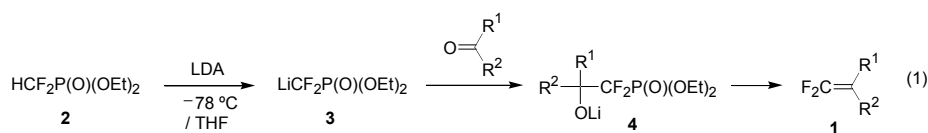
(1) M. Obayashi, E. Ito, K. Matsui, K. Kondo, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2323 (1982), S. R. Piettre, et al., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5881 (1996)

石橋雄一郎

コメント: ページ: 1

(2) W. B. Motherwell, J. S. Houlto, B. C. Ross, M. J. D. J. Tozer, M. Z. Williams, Slawin, *Tetrahedron* **49**, 8087 (1993)

アルケン **1** へと変換するものである(式 1、2)。

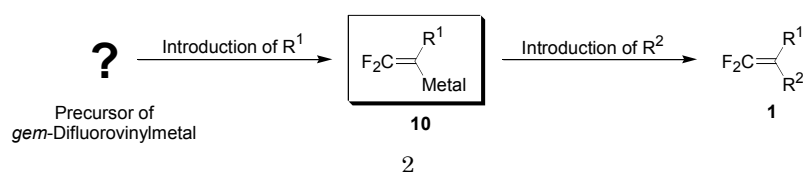


式 1 では、ジフルオロメチルホスホナート **2** から調製できるホスフィノイルジフルオロメチルリチウム **3** と種々のカルボニル化合物との反応によって、対応する *gem*-ジフルオロアルケン **1** を合成している。また式 2 では、ジブロモジフルオロメタンとヘキサメチリン酸トリアミン、亜鉛から調製されるリンイリド **9** を用いることで、反応性の低いカルボニル化合物であるラク톤のジフルオロメチレン化を達成している。

しかしながら、これら Wittig タイプの方法を広範な *gem*-ジフルオロアルケン合成に適用するには障害も多い。第一に、アルデヒドとの反応は比較的円滑に進行するが、ケトンとの反応による二置換アルケン合成では多くの場合収率が低下し、一般性に乏しい。第二に、望みの *gem*-ジフルオロアルケンを合成するためには、各々に対応するケトンの調製が必要であり、多種類の *gem*-ジフルオロアルケンを合成したい場合には操作が煩雑となる。

従って、Wittig タイプの合成法に比べ一般性が高く、置換基を自由に選んで導入できる *gem*-ジフルオロアルケンの合成法が望まれる。こうした高い柔軟性を有する手法の一つとして、鍵中間体に *gem*-ジフルオロビニルメタル種を経由するジフルオロビニリデン基の導入法が考えられる(Scheme 1)。

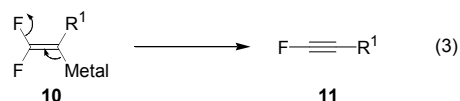
Scheme 1



Wittig タイプの合成法では、生成する *gem*-ジフルオロアルケン の置換基 R^1 、 R^2 はカルボニル化合物に由来していたが、この方法では、二つの置換基 R^1 、 R^2 を順次外部から導入できる。すなわち、まず一つ目の置換基 R^1 を導入しながら *gem*-ジフルオロビニルメタル種を調製し、次に求電子剤による *gem*-ジフルオロビニルメタル種の置換反応を行い、二つ目の置換基の導入を行う。このため、置換基 R^1 、 R^2 を自由に組み合わせることができ、多様な *gem*-ジフルオロアルケンを単一の原料から合成することが可能となる。

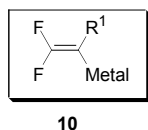
こうした *gem*-ジフルオロビニルメタル種を経由する合成法は、その有用性にもかかわらずこれまであまり知られていない。その原因は、次の二つの問題点にあると思われる。

- 1) *gem*-ジフルオロビニル位への置換基 R^1 の導入が困難なこと
- 2) 中間体の *gem*-ジフルオロビニルメタル種 **10** が β 脱離し易いこと(式 3)



β 脱離によるフルオロアセチレン **11** への分解は、 R^1 を電子求引基とすることによりある程度抑えられる。そのため、*gem*-ジフルオロビニルメタル種 **10** の例はいくつか報告されているものの、 R^1 は電子求引基に限定され³⁾、電子供与基や水素原子である **10** はほとんど見られない(Fig. 1)⁴⁾。このように上記 1)、2) の問題点を同時に解決することが困難なため、Scheme 1 のような一般性の高い *gem*-ジフルオロアルケン の合成法は知られていなかった。

Fig. 1



Metal = Li R^1 = OPh, SPh, OTs, OC(O)NEt₂, OMEM,
O-allyl, O-phosphazene, Cl, F

Metal = Cu R^1 = Ar

Metal = ZnX R^1 = CF₃

naohisa.jimbo

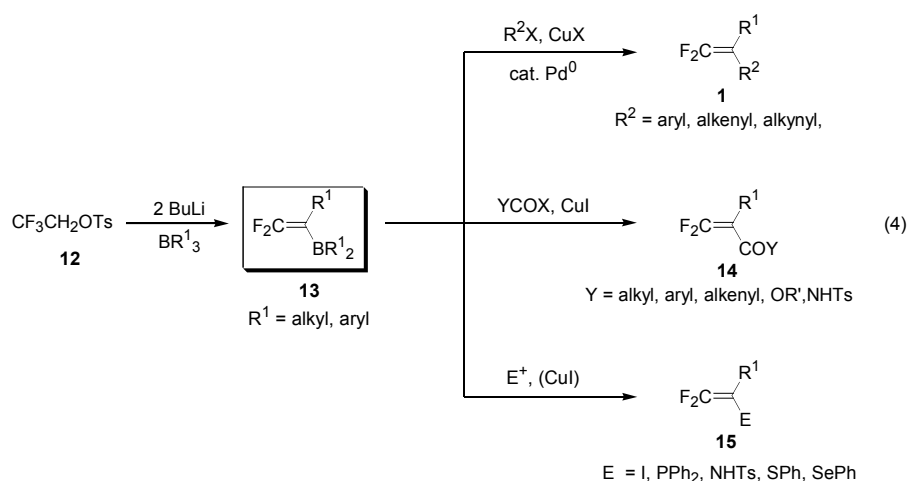
コメント: (3) K. Tanaka, T. Nakai, N. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4809, P. J. Crowley, J. A. Howarth, W. M. Owton, J. M. Percy, K. Stansfield, *Tetrahedron lett.* **37**, 5975 (1993)

石橋雄一郎

コメント: ページ : 3

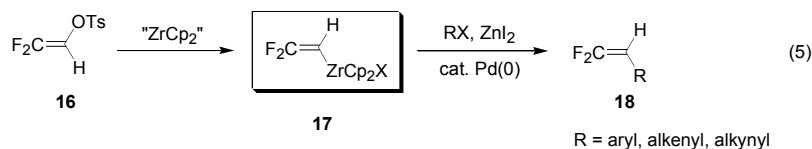
(4) B. V. Nguyen, D. J. Burton, *J. Org. Chem.*, **62**, 7758 (1997)

こうした背景から当研究室では、熱的に安定な *gem*-ジフルオロビニルメタル種を鍵中間体に用いる以下の *gem*-ジフルオロアルケン合成法を開発している(式 4)。すなわち、安価



で安定な 2,2,2-トリフルオロエチルトシラート **12** から出発して、ホウ素アート錯体の1,2-転位を利用することで置換基 R^1 を導入し、熱的に安定な *gem*-ジフルオロビニルボラン **13**を調製している。これに種々の求電子剤を作用させることにより、対応する *gem*-ジフルオロアルケン合成できる⁵⁾。この手法は、ホウ素の特性を利用することで前述の二つの問題を解決し、広範な二置換 *gem*-ジフルオロアルケンの合成を可能にしている。

また、*gem*-ジフルオロビニルボラン経由の合成法を補うものとして、当研究室では*gem*-ジフルオロビニルジルコニウム **17**を経由する方法も報告している(式 5)。ここでは、2,2-



ジフルオロビニルトシラート **16**に低原子価ジルコノセンを作用させることで、*gem*-ジフルオロビニルジルコニウム **17**を調製し、求電子剤とのカップリング反応を行っている。これにより、前述したボラン経由の合成法が適用困難な、 sp^2 あるいは sp 炭素置換基を有する一置換 *gem*-ジフルオロアルケン **18**を合成することができる⁶⁾。

上記二種類の *gem*-ジフルオロアルケン合成法は、どちらも金属の種類を選ぶことによっ

naohisa.jimbo

コメント: (5) J. Ichikawa, C. Ikeura, T. Minami, *J. Fluorine Chem.*, **63**, 281 (1993), J. Ichikawa, S. Hamada, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 337 (1992), J. Ichikawa, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6379 (1989)

naohisa.jimbo

コメント: (6) J. Ichikawa, M. Fujiwara, T. Okauchi, T. Minami, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8799 (1996)

てβ脱離を防ぎ、これまで困難であった電子供与基を含む多様な *gem*-ジフルオロアルケンの合成を可能にした。また、二つの置換基の導入を *one-pot* で行えることも大きな特徴の一つである。

ただし、これらの合成法にも問題点はある。*gem*-ジフルオロビニルボラン経由の方法では、置換基 R^1 の導入のためにボラン BR^1_3 の調製が必要であり、ホウ素上の三つの置換基のうち一つしか目的化合物の合成に利用できない。また、*gem*-ジフルオロジルコニウム経由の合成法では、高価なジルコニウム錯体を化学量論量用いる必要がある。さらに、*gem*-ジフルオロビニルボラン **13** やジルコニウム **17** はともに空気中では不安定で、長期保存は難しい。従って、1)、2)の問題点に加えてこれらの欠点を克服し、かつ長期保存が可能な *gem*-ジフルオロビニルメタル種を開発することができれば、*gem*-ジフルオロアルケンの極めて有用な合成法になると期待できる。

問題点 2)のβ脱離は、炭素－金属結合のイオン結合性が高く、容易にフッ化物イオンの脱離を引き起こすことが原因である。したがって、目標とする新規 *gem*-ジフルオロアルケンの合成法を開発する上で、共有結合性の大きな炭素－金属結合を持つメタル種を創製する必要がある。実際、β脱離を防ぎ、熱的に安定な *gem*-ジフルオロビニルボランやジルコニウムでは、炭素－金属結合の共有結合性が大きい。そこで、炭素－金属結合が共有結合性を有し空気中で熱的にも安定であり、しかも適当な条件下で十分な反応性を示すジフルオロビニルメタル種として、筆者は*gem*-ジフルオロビニルシラン **19** に着目した。ケイ素の電気陰性度は1.7と金属原子の中では大きく (Fig. 2)、炭素－ケイ素結合が共有結合性を持つため、有機ケイ素化合物は空気中で扱うことができ、熱的にも安定なものが多い。また、炭素－ケイ素結合の切断を伴う反応については現在までに多くの反応が開発されており、これを利用して新たな置換基の導入が見込める。

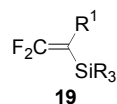
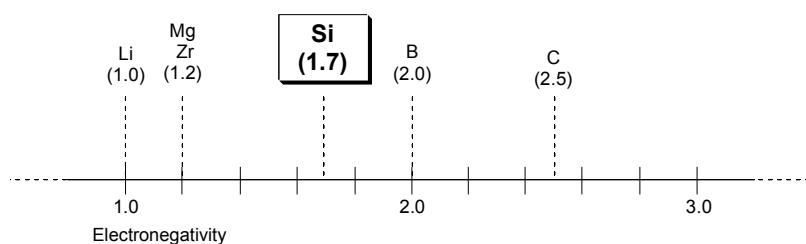
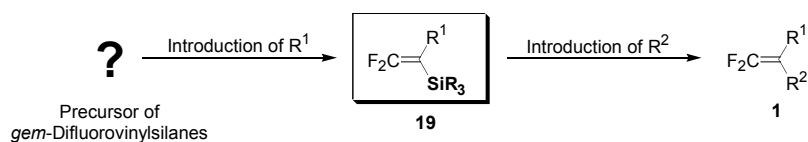


Fig. 2

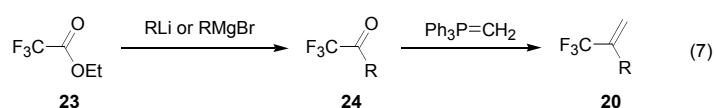
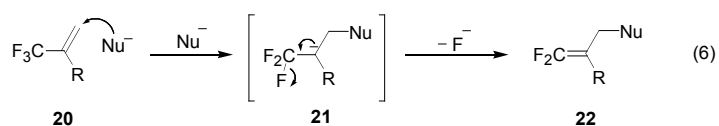


gem-ジフルオロビニルシラン **19** については、これまでに単離した例は知られておらず、熱的安定性などの物性についての知見も全く得られていなかった。そこでまず、*gem*-ジフルオロビニルシランの安定性を調べるとともに、その調製法を開発する必要がある。一般性の高い *gem*-ジフルオロアルケン の合成法を開発するためには、問題点1)で指摘したように、様々な置換基 R^1 の導入を行いながら簡便に **19** を調製することが極めて重要となる (Scheme 2)。

Scheme 2

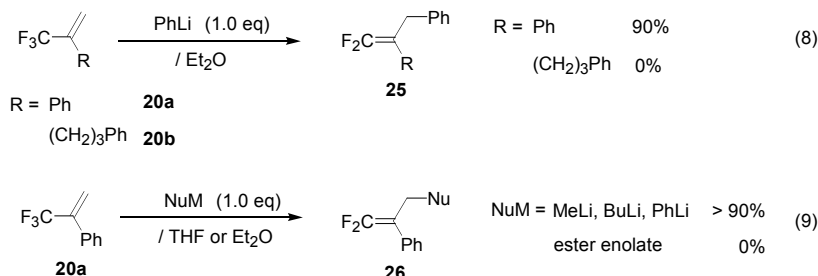


ところで、3,3,3-トリフルオロプロペン誘導体 **20** に求核剤を作用させると、二重結合の転位を伴ってフッ化物イオンが脱離する S_N2' 反応が進行し、*gem*-ジフルオロアルケンを与えることが知られる(式 6)⁷。この方法は、原料となる 3,3,3-トリフルオロプロペン誘導体 **20** が市販のトリフルオロ酢酸エステル **23** から調製できるという利点を持つ(式 7)。



その一方で、この S_N2' 反応は基質 **20** と求核剤の種類によって反応性が大きく変化し、

一般性に乏しい。例えば、電子求引基であるフェニル基を2位に有する **20a** はフェニルリチウムとの反応が円滑に進行するものの、アルキル基を有する **20b** は全く反応しない(式8)。また、反応性の高い **20a** を用いた場合でさえ、エステルエノラートのような求核性の低い反応剤になると S_N2' 反応は進行しない(式9)。こうした基質、求核剤の制約が原因となって、**20** の S_N2' 反応を用いた *gem*-ジフルオロアルケンの合成法は、報告例が数例ある



naohisa.jimbo

コメント: (7a) R = Ph, Alkyl J. P.

Begue, D. B. Delpon, M. H. Rock

Tetrahedron Lett., **36**, 5003 (1995) (7b) R

= CO₂Na, T. Fuchikami, Y. Shibata, Y.

Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3173

(1986) (7c) R = F, H. M. Park, T. Uegami,

T. Konno, T. Ishihara, H. Yamanaka,

Tetrahedron Lett. **40**, 2985 (1999) (7d) R

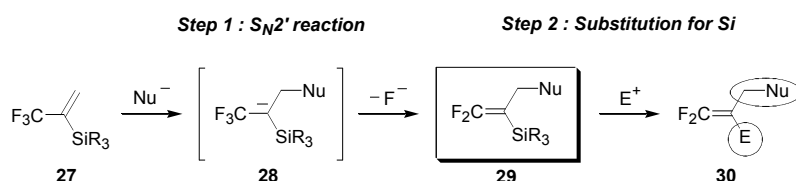
= H, D. A. Kendrick, M. Kolb, J. Fluorine

Chem. **45**, 265 (1989)

ものの汎用性の高い方法にはなり得ていない。

ここで、**20** の置換基 R をシリル基とすれば、 S_N2' 反応によって *gem*-ジフルオロビニルシランが得られることになる。しかも、ケイ素の持つ α -アニオン安定化効果によって中間体のカルボアニオン **28** が生成し易くなり、律速段階である付加反応が加速されることによって、結果的に S_N2' 反応が促進される。つまり、広範な求核剤の利用が可能となるため多種のビニルシランを調製することができ、上述の問題点 1) を解決できることになる。さらに、ビニルシランの反応性を利用してシリル基を種々の求電子剤で置換することができれば、二つの置換基の組み合わせを自由に選ぶことができ、従来の方法に比べて多様な二置換 *gem*-ジフルオロアルケンを合成できるものと期待した(Scheme 3)。

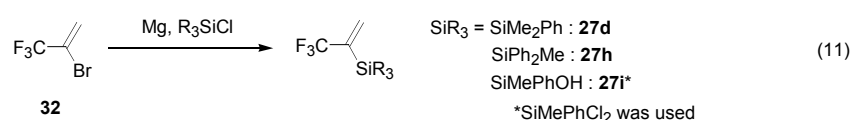
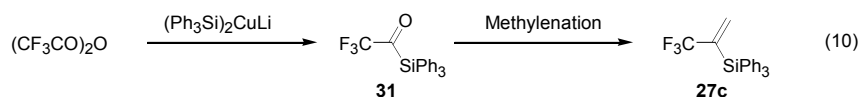
Scheme 3



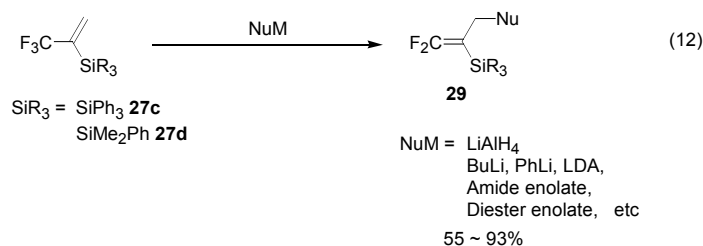
これらの点を踏まえ、筆者は修士課程において、新規 *gem*-ジフルオロビニルメタル種である *gem*-ジフルオロビニルシラン **29** を鍵中間体として用いる汎用性の高い *gem*-ジフルオロアルケン合成法の開発を目指した。すなわち、まず(1-トリフルオロメチルビニル)シラン

27 と種々の求核剤との S_N2' 反応を行い、鍵中間体である *gem*-ジフルオロビニルシラン **29** を調製する (Step 1)。さらに、得られた **29** のシリル基を求電子剤で置換することにより (Step 2)、広範な *gem*-ジフルオロアルケン **30** に適応できる合成法を開発することとした。

上式の反応を円滑に進行させるには、ケイ素上の置換基の選択が重要となる。そこで各種ビニルシラン **27** を選び、(i) シリルケトン **31** のメチレン化 (式 10) および (ii) (1-トリフルオロメチルビニル)マグネシウムのシリル化 (式 11) の二種類の手法によって調製した。この結果について、本論第 1 節で述べる。

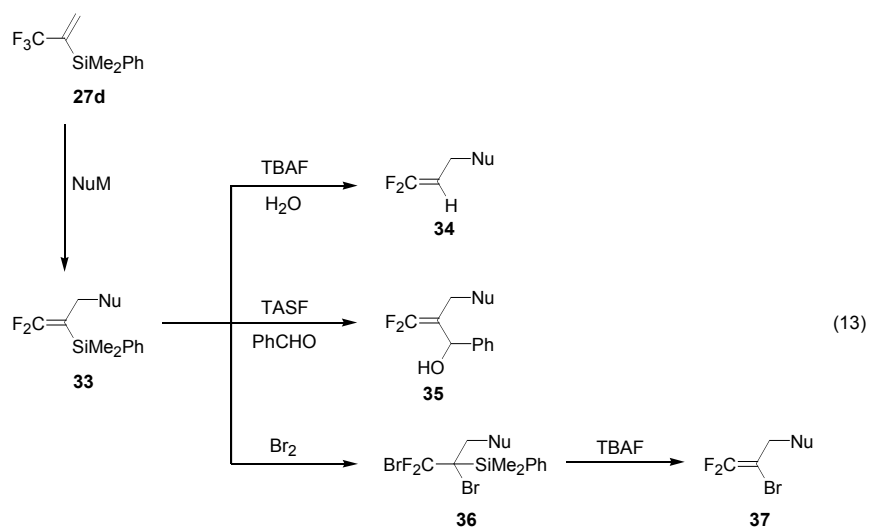


上記二つの方法で調製した(1-トリフルオロメチルビニル)シラン **27** に種々の求核剤を作用させ、 S_N2' 反応における一般性を調べた。その結果、**27** は期待通り広範な求核剤と円滑に反応し、**20a** 等のこれまで知られていた 3,3,3-トリフルオロプロペン誘導体に比べ、反応性に優れていることが明らかになった(式 12)。この結果について第 2 節で述べる。



次に、 S_N2' 反応によって得られた *gem*-ジフルオロビニルシラン **33** の *gem*-ジフルオロアルケンへの変換反応を検討した。フッ化物イオンやアルコキシドイオンを作用させると、**33** は *gem*-ジフルオロビニルアニオン等価体として水やアルデヒド等の求電子剤と反応し、対応する一置換 *gem*-ジフルオロアルケン **34**、*gem*-ジフルオロアリルアルコール **35** が合成できることを見出した。また、これらの反応を S_N2' 反応と組み合わせ連続的に行うことにより、出発物質の(1-トリフルオロメチルビニル)シラン **27b** から one-pot で **34**、**35** を合

成することに成功した。さらに、電子不足であるジフルオロアルケンへの求電子付加反応は通常困難とされるが、ケイ素原子の持つ β -カチオン安定化効果によって *gem*-ジフルオロビニルシランの臭素化も円滑に進行し、引き続き脱プロモシランによって **33** から *gem*-ジフルオロビニルブロミド **37** への変換が収率よく進行することも明らかにした(式 13)。これらシリル置換基の求電子置換反応について第 3 節で述べる。



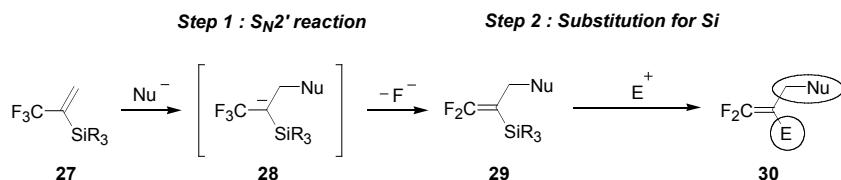
本論

第 1 節 (1-トリフルオロメチルビニル)シランの調製

1-1 緒言

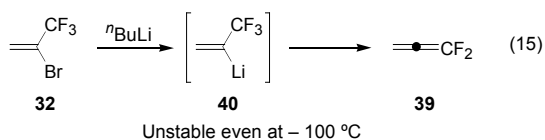
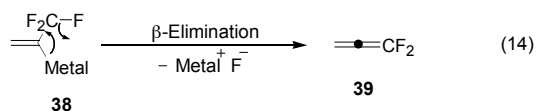
序論でも述べたように筆者は、広範な置換基に適用できる二置換 *gem*-ジフルオロアルケンの合成法を実現するため、シリル基の有する特性を活用した二段階の反応(Step 1, Step 2)からなる合成スキームを計画した(Scheme 4)。すなわち、Step 1(**27**→**29**)の S_N2' 反応では、シリル基の持つ α -アニオン安定化効果により中間体 **28** の安定性を高め、律速段階と考えられる求核剤の付加 **28**→**29** を促進することで、置換基(Nu)を導入しながら *gem*-ジフルオロビニルシラン **29** を効率良く調製する。続く Step 2(**29**→**30**)では、炭素-ケイ素結合を利用することによって、もう一つの置換基(E)を導入し、二置換 *gem*-ジフルオロアルケン **30** を合成する。従って、本ジフルオロアルケン合成法では、二種類の置換基(Nu, E)を異なる極性で導入することが可能となる。

Scheme 4

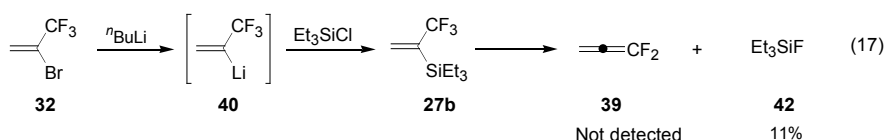
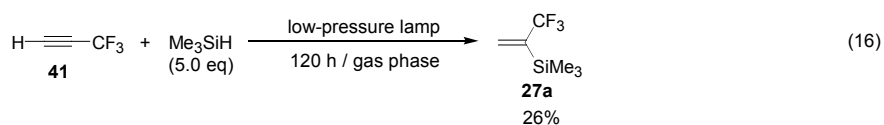


上述した各反応の反応性は、シリル基の立体的、電子的性質を決定するケイ素上の置換基に大きく左右されるため、その選択が極めて重要となる。以下に、Scheme 1 の反応を円滑に進行させるために、シリル基が満たすべき条件を述べる。

まず、出発物質となる(1-トリフルオロメチルビニル)シラン **27** を取り扱い易いものとするため、その安定性を確保する必要がある。一般に(1-トリフルオロメチルビニル)メタル種 **38** は不安定であり、 β 脱離を起こして分解する(式 14)。例えば、(1-トリフルオロメチルビニル)リチウム **40** はエーテル中-100 °Cで調製できるが、このような極低温でも 30 分程度の短時間でジフルオロアルケン **39** へと分解してしまう(式 15)⁸。



同様に、(1-トリフルオロメチルビニル)シラン **27** も不安定であることが予想され、実際単離された例は気相反応による **27a** のみである(式 16)⁹。また直接の証拠は無いものの、エーテル中でトリエチル(1-トリフルオロメチルビニル)シラン **27b** がβ脱離を起こし、トリエチルシリルフルオリド **42** が生成するとの報告がある(式 17)⁸。

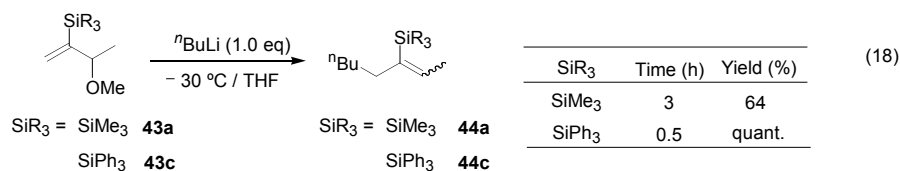


こうした **27** からのβ脱離は、ケイ素への求核剤の攻撃が引き金になって進行すると考えられる。従って **27** の安定性を高めるためには、ケイ素上の置換基を嵩高くして求核剤の攻撃を抑制することが有効である。

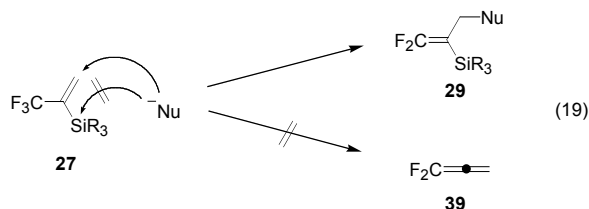
次に、本合成スキームの第一段階(Step 1 : S_N2'反応)では、シリル基の電子的性質が重要となる。ケイ素上に電子求引基を導入することによってアニオン **28** を安定化すれば、律速段階である **27**→**28** を促進することになり、円滑な S_N2'反応が期待できる。実際、フッ素を含まないビニルシラン **43** の S_N2'反応においてシリル基上の置換基効果が調べられており、トリフェニルビニルシラン **43c** はトリメチルビニルシラン **43a** に比べ反応性の高いことが分かっている(式 18)¹⁰。

石橋雄一郎

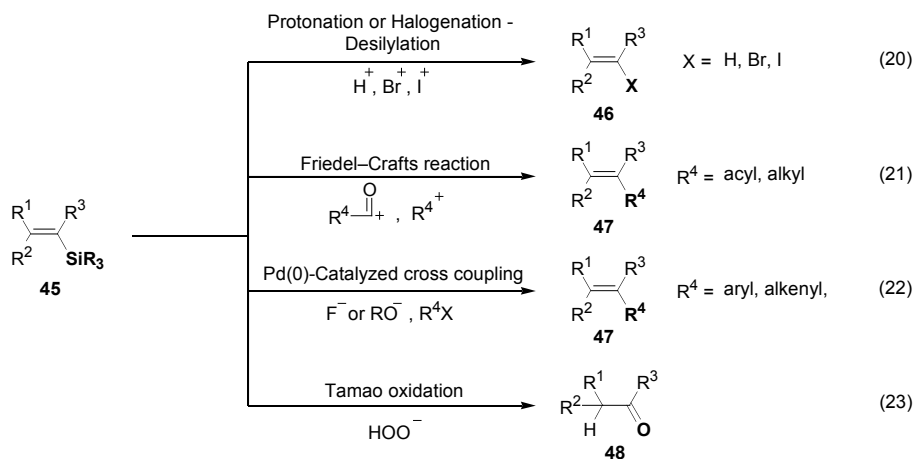
コメント: (10) N. Kishi, H. Imma, K. Mikami, T. Nakai, *Synlett*, **1992**, 189.



また、求核剤は **27** のビニル末端だけでなくケイ素を攻撃する可能性もある (式 19)。そこで、目的とする S_N2' 反応を進行させるには、求核剤のケイ素への攻撃を立体的に防ぐ必要がある。



合成スキームの第二段階(Step 2)では、ここまでの炭素-ケイ素結合を保持するための議論とは逆に、積極的に炭素-ケイ素結合を切断して他の結合へ変換することが求められる。ビニルシランの炭素-ケイ素結合を利用した変換については、これまでに数多くの研究がなされその応用例は多岐に渡るが(式 20 ~ 23)^{10,11, 12, 13, 14}、大きく次の二種類に分けられる。すなわち、求電子剤であるプロトンやハロゲン、カルボカチオンのアルケン部への攻撃によって開始する反応(式 20、21)と、求核剤であるフッ化物イオンや過酸化イオンによるシリカートの形成で開始する反応(式 22、23)がある。従って、前者では電子豊富なシリル基を、後者では逆に電子不足なシリル基を選択することにより、それぞれ反応が促進されることが考えられる。また、いずれの形式の反応でも総じて、立体的には嵩の小さいシリル基のほうが反応性は高いことが知られる。



上で述べたシリル基の効果を考慮に入れ、以下の 1. から 3. に示した置換基をケイ素上に有する **27** を調製して各段階の反応を検討することにした。

1. フェニル基：基質を安定化する嵩高さと、 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応を促進する電子求引性を併せ持つ
2. アルコキシ基：シリルクロリドの加水分解により容易に導入でき、電子求引性が強い
3. アルキル基：多様な置換基があり、反応性の微調整が可能

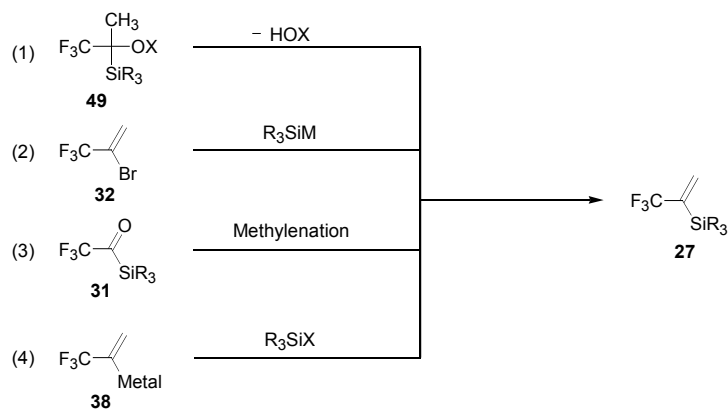
そこで、多様な置換基を有する **27** の調製法として次の四つの方法を試みた(Scheme 5)。

すなわち、

- (1) アルコール誘導体 **49** の脱離反応、
- (2) 2-ブロモ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロペン **32** とシリルメタル種の反応
- (3) トリフルオロメチル=シリル=ケトン **31** のメチレン化
- (4) (1-トリフルオロメチルビニル)メタル種 **38** とシリルハライドの反応

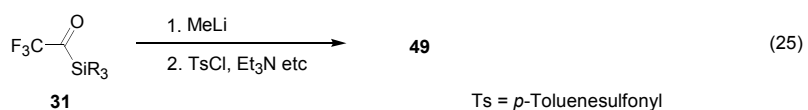
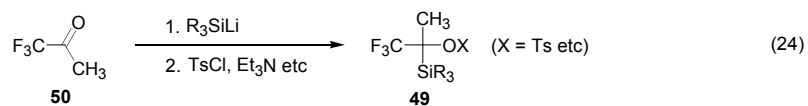
その結果、(3)、(4)の方法を用いて(1-トリフルオロメチルビニル)シラン **27** の調製に成功した。

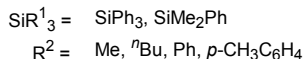
Scheme 5



1-2 アルコール誘導体の脱離反応による **27** の調製

トリフルオロメチル基とシリル基を有するアルコール誘導体 **49** は、脱離反応によって **27** に変換可能と考え、まず **49** の調製法を検討することにした。**49** は、既知化合物であるトリフルオロアセトン **50** やトリフルオロメチル=シリル=ケトン **31**^{15, 16}に、それぞれシリルリチウムやメチルリチウム等を作用させ、生じるヒドロキシ基を保護することで調製できると考えた(式 24、25)。但し、すでに Xu らによって、**31** にアルキルリチウムを作用させると Brook 転位により 2,2-ジフルオロビニルシリルエーテル **53** が得られるという報告がなされている(式 26)¹⁶。従って、Brook 転移を抑えるために、この反応は低温で行う必要がある。



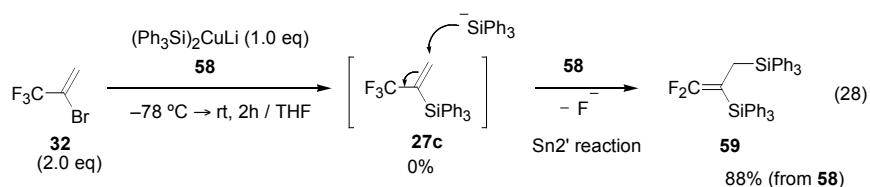


困難であると判断した。

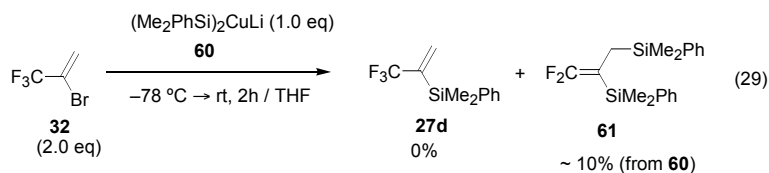


1-3 シリルメタル種による **27** の調製

を用いて検討を行った(式 28、29)。



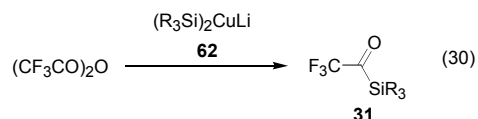
ビス(トリフェニルシリル)クプラート **58** を **32** に作用させたところ、トリフェニルシリル基が二つ導入された *gem*-ジフルオロビニルシラン **59** が高収率で得られた(式 28)。これは、系中で望みの **27c** が生成しているものの、クプラートに対し **32** より **27c** の反応性が高いために過剰反応が進行し、**59** が得られたと考えられる。一方、ビス(ジメチルフェニルシリル)クプラート **60** を **32** に作用させた場合は、目的とする **27d** が全く得られず、過剰反応の進行したジシシル体 **61** も低収率であった(式 29)。



以上のように、ジシシルクプラートは 2-ブロモ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロペン **32** と反応するものの、目的化合物 **27** と過剰反応を起こすため、この手法も **32** の合成法としては適切でないことが分かった。

1-4 トリフルオロメチル=シリル=ケトンのメチレン化による **27** の合成

前項で述べたように、シリルクプラートを直接 2-ブロモ-3,3,3-トリフルオロ-1-プロペン **32** に作用させると過剰反応が進行するが(式 28、29)、トリフルオロ酢酸無水物との反応では対応するトリフルオロメチル=シリル=ケトン **31** を与える(式 30)^{16, 17}。そこで、このトリフルオロメチル=シリル=ケトン **31** のメチレン化による **27** の合成法を検討した。



まず、文献の方法に従ってジメチルフェニルシリル基やトリフェニルシリル基を有する

31 の調製を試みた (式 31)。その結果、トリフルオロ酢酸無水物にビス(トリフェニルシリル)クプラート **58** を作用させることによって、トリフェニルシリルケトン **31c** を調製できた。この **31c** を用いてメチレン化の検討を行った結果を Table 1 にまとめる。

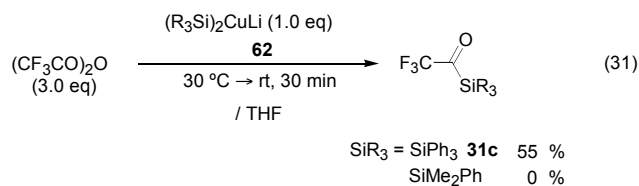


Table 1

$\text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{SiPh}_3$ 31c $\xrightarrow[\text{Conditions}]{\text{Reagents}}$ $\text{F}_3\text{C}-\text{C}(\text{SiPh}_3)=\text{CH}_2$ 27c					
Entry	Reagents (eq)	Solv.	Temp.	Time / h	27c / %
1	CH ₂ =PPh ₃ (1.0)	THF	0 °C	0.2	0
2	KCH ₂ P(O)(OEt) ₂ (1.0)	DMF	80 °C	2	0
3	Cp ₂ ZrCl ₂ (1.1), CH ₂ I ₂ (1.5), Zn (4.5)	THF	reflux	1	15
4	Cp ₂ ZrCl ₂ (2.1), CH ₂ I ₂ (3.1), Zn (5.2)	THF	rt	6	30
5	Cp ₂ ZrCl ₂ (2.0), CH ₂ I ₂ (3.0), Zn (5.0)	THF	rt → 30 °C	4	45
6	Cp ₂ TiMe ₂ (2.0)	toluene	rt → 80 °C	2	0
7	Cp ₂ Ti $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \text{Cl} \end{smallmatrix}$ AlMe ₂ (1.5)	THF	0 °C	0.3	trace
8	TiCl ₄ (1.1), CH ₂ I ₂ (1.5), Zn (4.5)	THF	0 °C → rt	0.2	0
9	TiCl ₄ (3.0), CH ₂ Br ₂ (4.0), Zn (5.0)	THF	rt → 45 °C	0.5	trace
10	Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ (1.1), CH ₂ Br ₂ (1.5), Zn (4.5)	THF	reflux	10	< 10
11	Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ (1.1), CH ₂ I ₂ (1.5), Zn (4.5)	THF	rt → reflux	3	51

初めに Wittig タイプのメチレン化を試みたが、目的とするビニルシラン**27c**は全く生成せず、**31c**が分解するのみであった(Entries 1, 2)。そこで、他の方法としてジルコノセنجクロリドとジハロメタンから系中で発生させたカルベン錯体により **31c** のメチレン化を試みたところ、最高 45%の収率で **27c** が得られた(Entries 3 ~ 5)¹⁹。しかし、ジルコノセنجクロリドは高価であり収率も満足のいくものではなかったため、同様のカルベン錯体

の反応をチタン化合物を用いて検討した(Entries 6 ~ 11)。その結果、ジメチルチタノセンや Tebbe 試薬は反応性が高すぎ、基質 **31c** が分解してしまったが、金属亜鉛存在下、テトラキスイソプロポキシチタンとジヨードメタンから調製されるカルベン錯体が **31c** のメチレン化に適していることが分かった²⁰。このように、シリルケトン **31c** のメチレン化により、トリフェニルビニルシラン **27c** を 51% の収率で得ることができた。

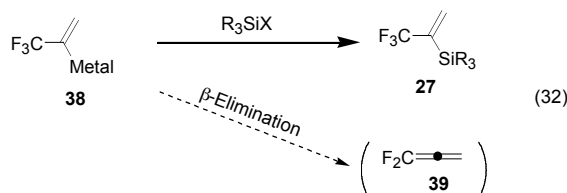
1-5 (1-トリフルオロメチルビニル)メタル種による **27** の調製

上記シリルケトンのメチレン化を利用する手法では、対応するケトンの合成に問題があり、トリフェニルビニルシラン **27c** のみ調製可能であった。そこで、フェニル基に加えアルキル基やアルコキシ基、ヒドロキシ基など多様な置換基を有する **27** を調製するため、ビニルメタル種のシリル化による **27** の調製を試みた。

ビニルリチウムなどのビニルメタル種とシリルハライドとの反応は、ビニルシランの調製法としてよく知られている。但し、(1-トリフルオロメチルビニル)メタル種 **38** は一般に不安定である(式 32)。そこで、

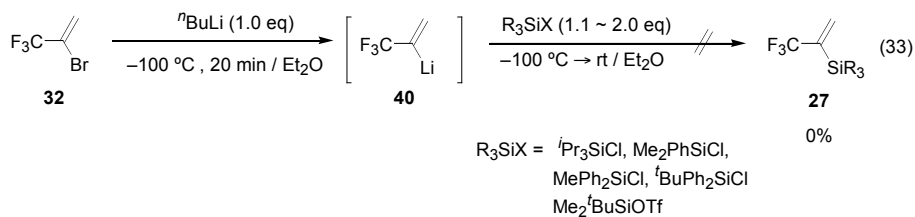
- 1) 低温で反応を行う
- 2) β 脱離を起こしにくい比較的安定なメタル種を用いる
- 3) シリルハライド共存下でメタル種を調製する

という三つの手法を用いて検討を行った。

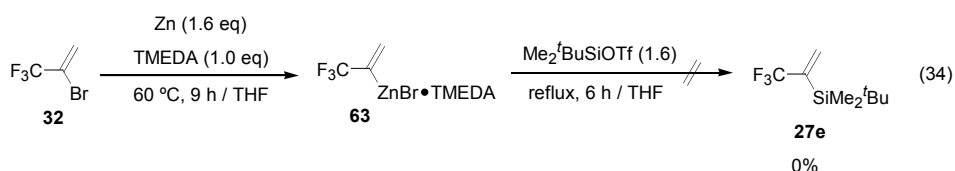


最初に、最も反応性の高い(1-トリフルオロメチルビニル)メタル種と考えられる(1-トリフルオロメチルビニル)リチウム **40** を低温で調製し、昇温せず直ちにシリルクロリドやシリルトリフラートを加えた(式 33)⁸。しかし、種々のシリルクロリドや *tert*-ブチルジメチルシリルトリフラートを反応させてみたものの、対応するビニルシランは全く得られなかった。**40** が存在できる $-100\text{ }^\circ\text{C}$ 以下の低温ではシリルクロリドやシリルトリフラートの反

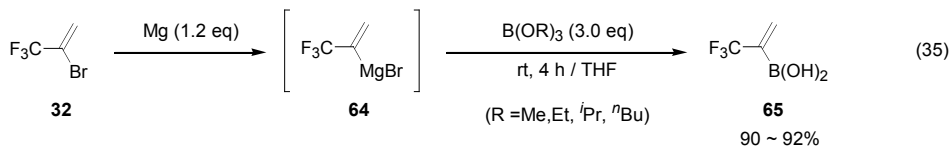
応性が十分でなかったと考えられる。



そこで、室温以上でも分解しない (1-トリフルオロメチルビニル)メタル種 **38** を用い、加熱条件下で反応を行うことにより、**27** の調製を試みた。*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)存在下、THF 中で **32** に亜鉛を作用させると、(1-トリフルオロメチルビニル)亜鉛 **63** が生成することが知られている²¹。**63** は THF 中加熱還流条件下でも安定であることが報告されているので、同条件で *tert*-ブチルジメチルシリルトリフラートと反応させた。しかし、この場合も **27e** は全く得られなかった(式 34)。**63** は安定である分、反応性も低いいため反応が起こらなかったと考えられる。

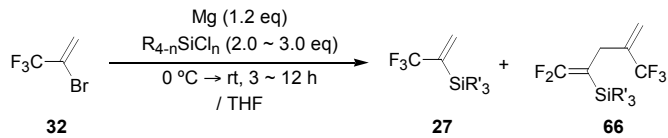


最近になって、系中で発生させた(1-トリフルオロメチル)ビニルマグネシウムブロミド **64** とボロン酸エステルとを反応させることにより、対応するビニルボロン酸 **65** を合成した例が報告された(式 35)²²。**64** は THF 中 0 °C 以上でマグネシウムと **32** を反応させることで調製できるが、不安定なため短時間の保存もできない。ここでは、生成する **64** があらかじめ系中に存在するボロン酸エステルとすぐに反応するため、**65** が高収率で得られている。そこで、この反応を **27** の合成に応用することとした。すなわち、シリルクロリドがマグネシウムと反応せず、かつ **64** との十分な反応性を有するならば、ボロン酸エステルの代わりにシリルクロリドを加えても同様な反応が進行し、対応するビニルシランを与えると予想した。



32 とマグネシウムから調製されるビニルマグネシウムブロミド **64** と種々のシリルクロリドの反応を行ったところ、期待通り対応する(1-トリフルオロメチルビニル)シラン **27** が生成した (Table 2)。

Table 2



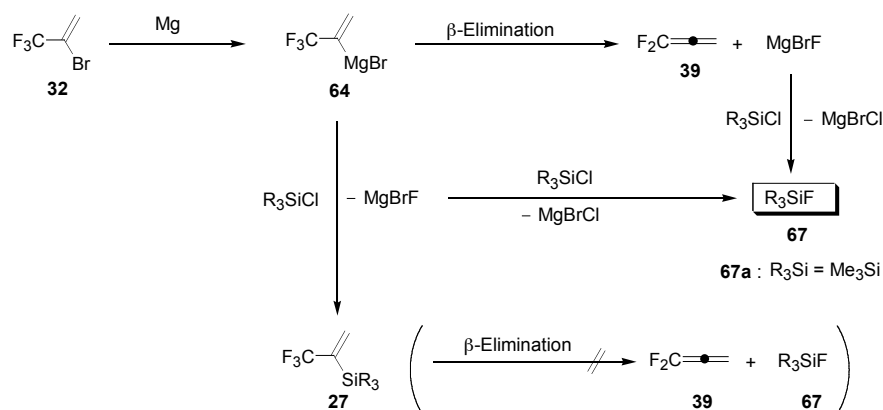
Entry	R_nSiCl_{4-n}	SiR'_3	27 (%) ^a	66 (%) ^a
1	Me_3SiCl	$SiMe_3$ (27a)	25	0
2	iPr_3SiCl	Si^iPr_3 (27f)	< 5	0
3	$Me_2(^nC_{18}H_{37})SiCl$	$SiMe_2(^nC_{18}H_{37})$ (27g)	4	0
4	$Me_2PhSiCl$	$SiMe_2Ph$ (27d)	70	~2
5	$Ph_2MeSiCl$	$SiPh_2Me$ (27h)	39	3
6	Ph_3SiCl	$SiPh_3$ (27c)	N.R.	
7	$MePhSiCl_2$	$SiMePhOH$ (27i)	39	~5
8	$MeSiCl_3$	$SiMe(OH)_2$ (27j)	C.M.	
9	$SiCl_4$	$Si(OH)_3$ (27k)	N.R.	

N.R. : No Reaction C.M. : Complex Mixture a : ^{19}F NMR Yield

まず、トリアルキルビニルシランの調製を試み、(1-トリフルオロメチルビニル)マグネシウムブロミド **64** とトリメチルシリルクロリドの反応を行ったところ、**27a** が NMR 収率で 25% 生成した (Entry 1)。**27a** はシリル基上が立体的に小さく β 脱離が最も進行し易いと思われるが、 β 脱離によって生成すると予想されるトリメチルシリルフルオリド **67a** は少量確認されたのみであった。反応時間を長くしても **27a** と **67a** の存在比が変わらなかったことから、**67a** は **27a** からの β 脱離によって生成したものではなく、系中に存在するマグネシウムフルオリドとトリメチルシリルクロリドとのハロゲン交換に由来していると思われる。

る(Scheme 6)。

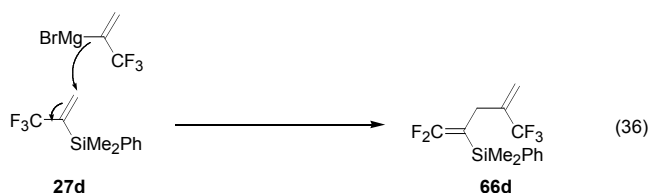
Scheme 6



27a の収率がビニルボロン酸合成の場合(式 35)に比べて低いのは、トリメチルシリルクロリドの反応性が十分でなく、**64** からの β 脱離が先に起こってしまったためと考えられる。低収率ではあるが望みの化合物である **27a** が得られ、しかも **27a** の炭素－ケイ素結合は予想に反し室温でも安定であり、β 脱離による分解はほとんど起こらないことが分かった。但し、**27a** は低沸点で単離精製が困難なため、高沸点で取り扱いの容易な **27** を調製する目的で他のシリルクロリドとの反応を検討した。

嵩高いシリルクロリドであるトリイソプロピルシリルクロリドを用いると、収率が低下した(Entry 2)。これはビニルマグネシウムブロミド **64** のケイ素原子への攻撃が立体的に阻害されたためと考えられる。トリイソプロピルシリルクロリドに比べ立体的に小さいと思われるジメチルオクタデシルシリルクロリドを用いた場合も、**27g** はわずかに生成するのみであった(Entry 3)。以上のように、トリアルキルシリルクロリドの **64** に対する反応性は、立体障害の最も小さいトリメチルシリルクロリドでさえ十分ではないことが分かった。

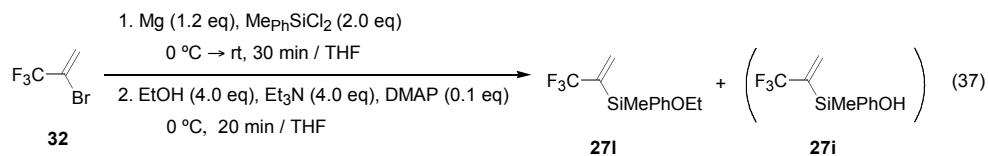
そこで次に、電子求引性のフェニル基をケイ素上に持つシリルクロリドを用いた。ジメチルフェニルシリルクロリドと **64** の反応は円滑に進行し、対応するビニルシラン **27d** を 70%で得ることができた(Entry 4)。このとき、生成した **27d** がさらに **64** と反応した S_N2' 生成物 **66d** がわずかに得られた(式 36)。収率がトリアルキルシリルクロリドに比べ向上し



たのは、電子求引性のフェニル基を導入したことによる電子的効果が立体障害の増大を上回り、**64** の攻撃が加速されたためと考えられる。しかし、フェニル基をさらに導入したジフェニルメチルシリルクロリド、トリフェニルシリルクロリドはかえって反応性が低下した(Entries 5, 6)。フェニル基が複数あると、立体障害が電子的因子に勝るためであろう。

さらに、ケイ素上にヒドロキシ基を有する基質 **27i-k** の調製を検討した。これらの基質は、**64** と R_2SiCl_2 あるいは RSiCl_3 の反応を行い、反応終了後に残る $\text{Si}-\text{Cl}$ 結合を加水分解することで得られる。ヒドロキシ基を一つ有する **27i** は調製できたが(Entry 7)、二つのヒドロキシ基を持つ **27j** は得られず、系が複雑になった(Entry 8)。おそらく生成したジヒドロキシビニルシランが重合し、ポリシロキサンを形成したためであろう。テトラクロロシランは反応性が低く、対応する **27k** は全く得られなかった(Entry 9)。

また、ケイ素上にアルコキシ基を有する **27l** を調製するため、水の代わりにエタノールを用いて反応を停止した(式 37)。しかし、 ^{19}F NMR により **27l** と思われるピーク(100.6 ppm(1F, s))を確認したものの、精製時のシリカゲル上で容易に加水分解して **27i** になってしまい、現在のところ単離に至っていない。**27l** は電子求引基であるアルコキシ基を有するため S_N2' 反応やシリケート形成を促進すると期待でき、今後単離法の検討を行う必要がある。



以上述べたように、系中で調製したビニルマグネシウムブロミドにシリルクロリドを用させる方法により、多様な置換基を有する1-トリフルオロメチルビニルシラン **27a**、**27c**、**27d**、**27h**、**27i** を合成することに成功した。**27** は、過去の報告から予想された熱的な不安定性を示さず、ケイ素上の置換基にかかわらずβ脱離を起こさないことが明らかになった。例えばジメチルフェニル(1-トリフルオロメチルビニル)シラン **27d** は、室温で1ヶ月以上経過後も分解は全く見られない。

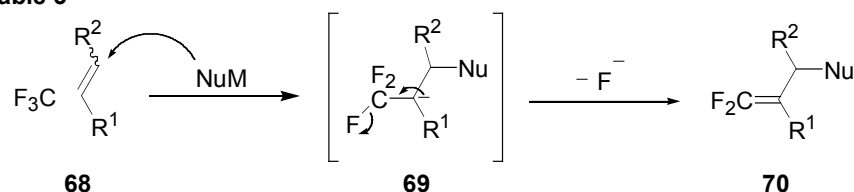
第1節の結果をまとめると次のようになる。トリフルオロメチル=シリル=ケトン **31** のメチレン化、および(1-トリフルオロメチルビニル)マグネシウムブロミド **64** とシリルハライドの反応の二つの方法により、本反応の出発物質となる(1-トリフルオロメチルビニル)シラン **27** を調製することができた。次節では、得られた **27** のS_N2'反応について述べる。

第2節 S_N2' 反応による *gem*-ジフルオロビニルシランの合成

2-1 緒言

序論で述べたように、3,3,3-トリフルオロ-1-プロペン誘導体 **68** と求核剤の S_N2' 反応は、*gem*-ジフルオロアルケン **70** を与えるが、2位の置換基 R^1 と求核剤の組み合わせが限定される点に問題があった。これまで報告されている結果を Table 3 にまとめて示す^{7a-d}。

Table 3

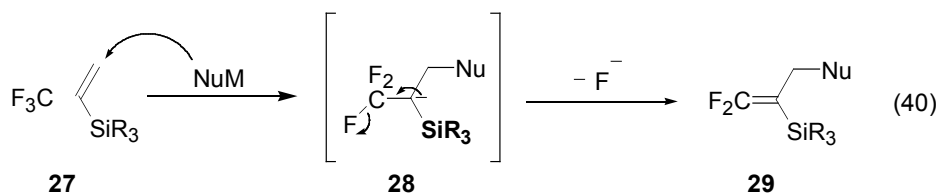


Entry	R^1	R^2	NuM	Yield / %	Ref.
1	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3$	H	RLi ($R = \text{Alkyl}$)	0 ~ 90	7a
2			PhLi	0	7a
3	Ph	H	RLi ($R = \text{Alkyl, Vinyl, Phenyl}$)	65 ~ 93	7a
4			R_2NLi	60 ~ 90	7a
5			Ester enolate	0	7a
6	CO_2Na	H	$\text{H}^- (\text{LiAlH}_4)$	54	7b
7	F	NMe_2	RMgBr ($R = \text{Alkyl, Vinyl, Alkynyl, Aryl}$)	21 ~ 92	7c
8	H	H	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{C}(\text{OLi})\text{O}^t\text{Bu}$ $n = 1, 2$	65 ~ 86	7d
9	H	H	$\text{LiCPh}(\text{CO}_2\text{Et})_2$	0	7d

S_N2' 反応は、アニオン中間体 **69** の安定性が反応性に大きく影響する。このため、置換基 R^1 がアルキル基の場合、フェニルリチウムのような強い求核剤でさえ全く反応が進行しない(Entry 2)。 R^1 をフェニル基、カルボキシ基、フッ素置換基のような電子求引基にすることで反応性は向上するが、それでも求核剤にアルキルリチウム、リチウムアミド、水素化アルミニウムリチウム等の求核性の高い反応剤を必要とする。例えば、比較的広範な求核剤と反応する α -トリフルオロメチルスチレン(**68a**, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$)でも、エステルエノラートとの S_N2' 反応は進行しない(Entry 5)。エステルエノラートを求核剤とする唯一の反応例は、無置換の 3,3,3-トリフルオロプロペンについて報告されているが、この基質もさら

に求核性の弱いジエステルエノラートとは S_N2' 反応を起こさない(Entry 9)。

一方、(1-トリフルオロメチルビニル)シラン **27** は、ケイ素の α -アニオン安定化効果により S_N2' 反応の付加中間体 **28** を安定化する(式 38)。このため、**27** はこれまで報告されたト

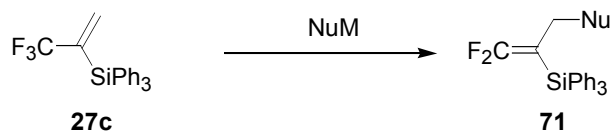


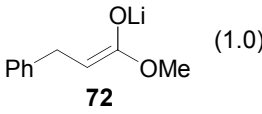
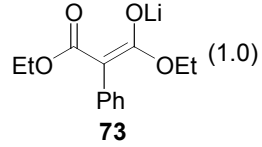
リフルオロプロペン誘導体に比べて反応性が高く、様々な求核剤と反応できるものと期待できる。この仮説に基づき、**27** と各種求核剤との S_N2' 反応を試みることにした。

2-2 トリフェニル(1-トリフルオロメチルビニル)シランの S_N2' 反応

第1節で調製した(1-トリフルオロメチルビニル)シラン **27** のうち、トリフェニルシリル基を有する **27c** は、安定な固体であるために取り扱い易く、空气中室温でも長期保存が可能である。そこで、まず **27c** を基質として S_N2' 反応の検討を行った(Table 4)。

Table 4

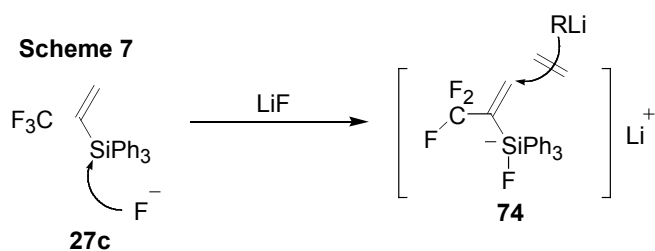


Entry	NuM (eq.)	Solv.	Temp.	Time / h	71 / % (conv. / %)	27c / %
1	MeLi (1.5)	THF	-78 °C → 0 °	1.0	79 (89) (71a)	11
2	ⁿ BuLi (2.0)	THF	-78 °C	0.1	84 (84) (71b)	0
3	PhLi (1.4)	THF	-78 °C → 0 °C	2.5	68 (76) (71c)	12
4	 (1.0)	THF	-78 °C → reflux	7	29 (61) ^a (71d)	53
5	 (1.0)	THF	-78 °C → reflux	27	0 ^b	85
6	KCN (1.0)	CH ₃ CN	0 °C → reflux	95	0	14
7	TMSCN (1.0)	THF	rt → reflux	16	0	46
8	TMSCN (1.0)	CH ₂ Cl ₂	rt → reflux	19	0	93

a : 求核剤のエステルが先に消失

b : 求核剤のジエステルを 82%回収

アルキルリチウムやフェニルリチウムとの反応はいずれも収率よく進行した(Entries 1~3)。ただし、反応終点近くで反応速度が遅くなり、等モル量の求核剤を加えても **27c** は消失しなかった。この原因は明らかではないが、S_N2'反応によって脱離したフッ化物イオンが **27c** のケイ素原子を攻撃してシリカート **74** を形成し、反応を阻害している可能性もある(Scheme7)。



反応性の低い求核種であるエステルエノラート **72** との反応では、**27c** が完全に消費されなかったものの、61%の変換収率で生成物が得られた。Table 3 からわかるように、アル

キルリチウムとエステルエノラートの両求核剤と S_N2' 反応を起こすトリフルオロプロペン類はこれまで報告例が無かった。従って、トリフェニル(1-トリフルオロメチルビニル)シラン **27c** は、これまでに知られるトリフルオロプロペン誘導体に比べて反応性に富むと言える。ただし、エステルエノレートより反応性の低いマロン酸エステルのエノレート **73** とは、THF 中加熱還流を行っても全く反応しなかった。

続いて、官能基として有用なシアノ基の導入を試みた。シアニ化カリウムをアセトニトリル中で **27c** に作用させ、さらにクラウンエーテルを加えたが、反応は全く進行しなかった。これは、シアニ化カリウムのアセトニトリルへの溶解度が低いためと考え、次にトリメチルシリルシアニドを THF やジクロロメタン中で作用させた。しかしやはり反応は進行せず、ルイス酸として三フッ化ホウ素-エーテル錯体を加えても S_N2' 生成物は全く得られなかった。

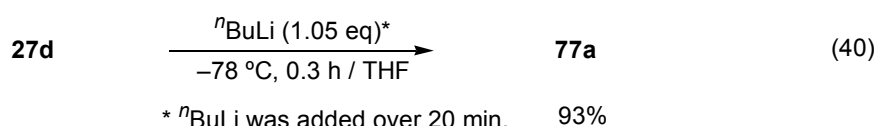
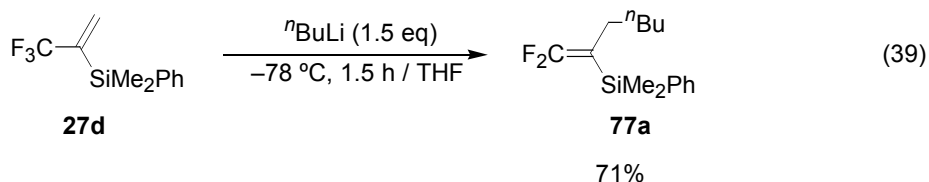
以上の検討により、(1-トリフルオロメチルビニル)シラン **27c** はアルキルリチウム、アリールリチウム、エステルエノレートと反応し、これまでの基質に比べ、広範な求核剤と反応できることが明らかになった。またマロン酸エステルのエノレートやシアニ化物イオンとは反応しないなど、求核剤の適用限界についての知見も得られた。

2-3 ジメチルフェニル(1-トリフルオロメチルビニル)シランの S_N2' 反応

先に反応を検討したトリフェニル(1-トリフルオロメチルビニル)シラン **27c** は、ケイ素上に三つのフェニル基を持つかなり嵩高いシリル基を有しており、求核剤の攻撃を立体的に妨げている可能性がある。そこで、適度な電子求引性と嵩高さを有する基質として、ジメチルフェニル(1-トリフルオロメチルビニル)シラン **27d** を用いて S_N2' 反応を検討することにした。**27d** も、**27c** と同様に空气中室温でも安定で長期保存に耐えることから、ジフルオロアルケン合成の出発物質として適している。

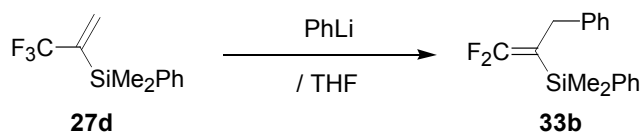
まず、**27d** に 1.5 倍モル量のブチルリチウムを作用させたところ、対応する *gem*-ジフルオロビニルシラン **33a** が 71% の収率で得られた(式 39)。このとき原料は消失したが、**33a** 以外に同定不可能な副生成物が多数観察された。この原因として、**27d** に比べてシリル基が立体的に小さくなったために求核剤がケイ素を攻撃し易くなり、ブチルリチウムを加え

たときの温度上昇で副反応が進行してしまったことが考えられる。そこで、1.05 倍モル量のブチルリチウムを 20 分かけてゆっくり滴下したところ、反応が完結し **33a** の収率は 93% まで向上した(式 40)。



ブチルリチウムとの反応から、**27d** は反応性が高い優れた基質であることがわかったので、次にフェニルリチウムとの $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応について調べることにした(Table 5)。

Table 5



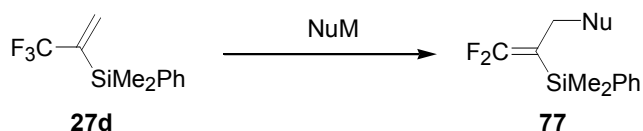
Entry	Eq of PhLi	Temp.	Time / h	33b / %	27d / %	Comments
1	1.1	-78 °C → rt	1.5	77	8	
2	1.3	-78 °C → 0 °C	0.5	82	0	
3	1.1	-78 °C → rt	5	44	34	Et ₂ O 溶媒
4	1.1	-78 °C	0.5	77	0	THF-HMPA (4:1) 混合溶媒
5	1.1	-78 °C → reflux	16	53	24	PhMgBr 使用
6	1.1	-78 °C → 0 °C	5	85	9	TMEDA (1.0 eq) 添加
7	1.4	-78 °C	0.5	85	1	TMEDA (1.0 eq) 添加

1.1 倍モル量のフェニルリチウムを **27d** に作用させると、**27d** が 8%回収され、 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応生成物 **33b** の収率は 77%であった(Entry 1)。他の溶媒やフェニルマグネシウムブロミドを用いて同様に反応を行ったが、良い結果を与えなかった (Entries 3, 4, 5)。*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)を加えて反応を行ったところ、**33b**

の収率が 85%まで向上した(Entries 6, 7)。これは、TMEDA の添加でフェニルリチウムの反応性が高くなったためと考えられる。

以上の検討で、**27d** とブチルリチウムやフェニルリチウムとの反応が極めて円滑に進行することがわかった。さらに、反応性が低い求核剤との反応を試みた(Table 6)。

Table 6



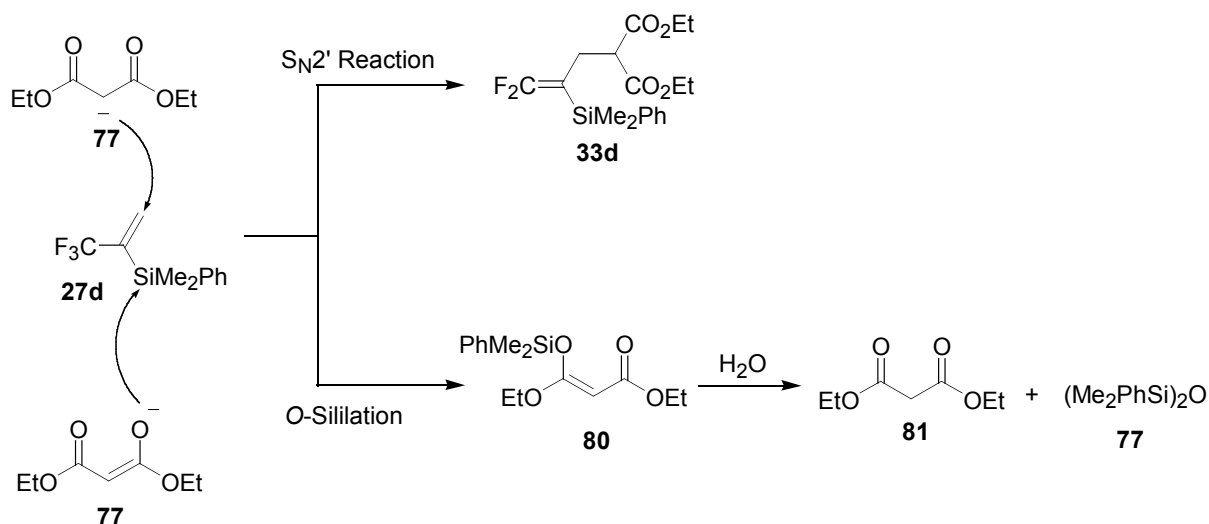
Entry	NuM (eq)	Solv.	Temp.	Time / h	33 / %	27d / %	Comments
1	75 (1.1)	THF	−78 °C → rt	1.5	65 (33c)	18	
2	75 (1.5)	THF	−78 °C → 0 °C	1.5	85 (33c)	0	
3	76 (2.0)	THF	0 °C → reflux	24	55 (33d)	2	77 ~10%
4	76 (1.1)	DMF	0 °C → 70 °C	24	44 (33d)	0	77 34%
5	78 (1.1)	THF	−78 °C → rt	1.0	75 (33e)	8	
6	KCN (1.5)	DMF	0 °C → 70 °C	7	0	0	
7	Et ₄ NCN (1.1)	CH ₂ Cl ₂	rt → reflux	13	0	44	
8	LDA (1.5)	THF	−78 °C → 0 °C	1.0	75 (33f)	0	
9	79 (1.1)	THF	−78 °C	1.0	51 (33g)	> 7	
10	LiAlH ₄ (2.0)	THF	0 °C	3	76 (91 ^a) (33h)	0	
11	NaOMe (1.1)	DMF	−47 °C → rt	0.3	0	0	77 75%

77 : (Me₂PhSi)₂O a : ¹⁹F NMR Yield

27d はアミドエノラート **75** と速やかに反応し、65%の収率で S_N2' 生成物を与えた(Entry 1)。**75** を 1.5 倍モル量に増やしたところ、原料が完全に消失し、**33c** の収率は 85%まで向上した(Entry 2)。また **27d** は、これまで報告例のないマロン酸エステルのエノラート **79**

とも反応し、THF 溶媒中 2 倍モル量の **76** を **27d** に作用させると、対応する *gem*-ジフルオロビニルシラン **33d** を 55%の収率で与えた (Entry 3)。このときジシロキサン **77** も少量得られた (Scheme 8)。溶媒を DMF に代えると、**77** の生成量が増加するとともに **33d** の収率が低下した (Entry 4)。

Scheme 8



この他、アシルアニオン等価体であるジチアンのアニオン **78** や、窒素求核種であるリチウムジイソプロピルアミド (LDA)、リチウムピロリジド **79**、ヒドリド反応剤である水素化アルミニウムリチウムを用いた場合も **27d** への $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応が円滑に進行した (Entries 5, 8, 9, 10)。

シアン化カリウムやテトラエチルアンモニウムシアニドを用いてシアン化物イオンの $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応を試みたが、期待した生成物は全く得られなかった (Entries 6, 7)。また、ナトリウムメトキシドを求核剤に用いた場合は、アルコキシドがアルケン部ではなくケイ素を選択的に攻撃し、ジシロキサン **77** を高収率で与えるのみで、目的とする $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応は進行しなかった (Entry 11)。

本節では、(1-トリフルオロメチルビニル)シラン **27** が広範な求核剤と反応することを明らかにした。従来、 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応に活性なトリフルオロプロペン類としては、 α -トリフルオロメチルスチレン **20a** が知られる。この **20a** とビニルシラン **27** の反応性を比較すると、次のようになる (Table 7)。

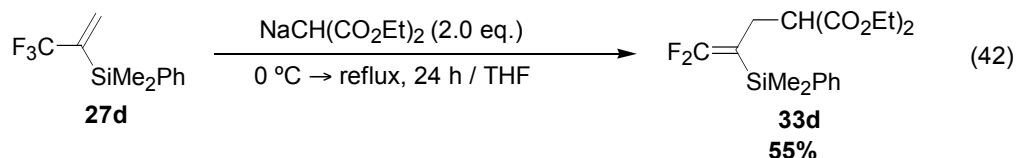
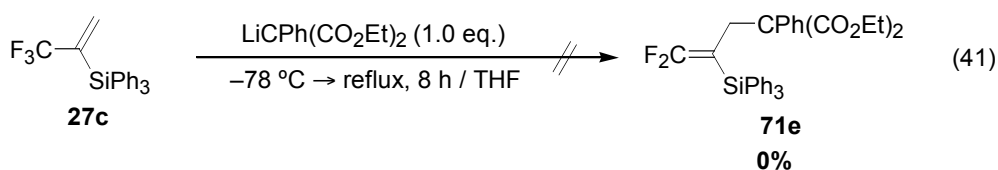
Table 7



Entry	NuM	Yield of 22 / % (eq of NuM)		
		R = Ph ^a (20a)	SiMe ₂ Ph (27d)	SiPh ₃ (27c)
1	ⁿ BuLi	93 (1.0)	93 (1.05)	84 (2.0)
2	PhLi	90 (1.0)	85 (1.1)	68 (1.4)
3	PhCH ₂ CH=C(OLi)OMe	0 ^b	— ^c	29 (1.0)
4	PhCH ₂ CH=C(OLi)NMe ₂	— ^d	85 (1.5)	6 (1.5)

a: 文献値。ref. 7a b: エステルエノラートとのみ記載 c: 未検討 d: 報告なし

ブチルリチウムやフェニルリチウムといった反応性の高い求核剤を作用させた場合は、ビニルシラン **27d** と α -トリフルオロメチルスチレン **20a** がほぼ同程度の高い収率で S_N2' 生成物を与え、**27c** での収率はやや落ちる(Entries 1,2)。一方、**20a** が求核性の低いエステルエノラートとは全く反応しないのに対し、**27c** は 29%と低収率ながら S_N2' 生成物を与える(Entry 3)。また、**27c** と **27d** にアミドエノラートを同一条件で作用させると、**27c** はほとんど反応しないのに対し **27d** は反応が効率よく進行する (Entry 4)。さらに求核性が落ちるマロン酸ジエチルのエノラートでは、式 41、42 に示すように **27d** のみ S_N2' 反応が進行する。



以上の比較から、ジメチルフェニルビニルシラン **27d** は、S_N2' 反応の一般性においてこれまで報告されたトリフルオロプロペン誘導体に勝るだけでなく、トリフェニルビニルシラン **27c** と比べても反応性の高い優れた基質であるといえる。

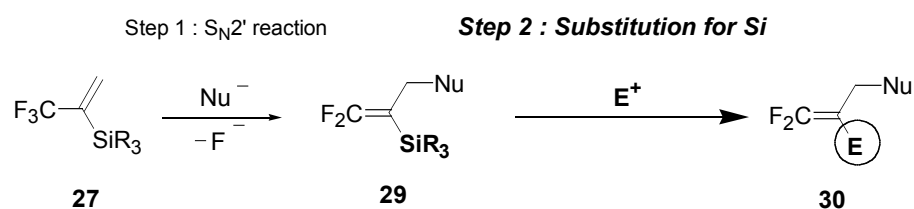
本節において、(1-トリフルオロメチルビニル)シラン **27** が S_N2' 反応の基質として有用であり、多様な *gem*-ジフルオロビニルシラン **29** の出発物質となることを立証できた。次節では、こうして調製した *gem*-ジフルオロビニルシラン **29** の変換反応について述べる。

第 3 節 *gem*-ジフルオロビニルシランの置換反応による *gem*-ジフルオロアルケンの合成

3-1 緒言

第 2 節では、(1-トリフルオロメチルビニル)シラン **27** を出発物質とし、その S_N2' 反応によって多様な *gem*-ジフルオロビニルシラン **29** が収率よく調製できることを明らかにした。続いて、**29** のシリル基を求電子的な置換反応により望みの官能基に変換できれば、本研究の目標である *gem*-ジフルオロアルケン **30** の合成を達成することができる (Scheme 9)。

Scheme 9

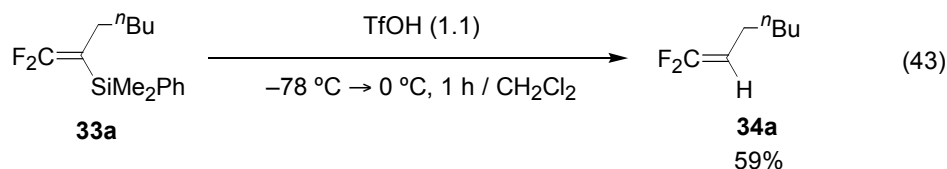


ビニルシランの反応に関しては、現在までに多くの研究がなされている。初期には、アルケンやアルケニルハライド合成^{10,11,12}や、Friedel-Crafts アシル化による不飽和ケトン合成¹²、アルデヒドとの反応¹⁰が知られる。また、最近ではパラジウム触媒を用いるクロスカップリング反応¹³が見出され、現在も改良法が開発されている。しかしながら、ビニルシランの反応性が他のビニルメタル種に比べ低いため、上記の既知反応は一般性に乏しいことも多く、必ずしも *gem*-ジフルオロビニルシランに適用できるとは限らない。

そこで筆者は、*gem*-ジフルオロビニルシラン **29** を用い、そのシリル基を他の置換基に変換する反応を検討した。

3-2 一置換 *gem*-ジフルオロアルケンの合成

最初に、シリル基の水素原子による置換を行うため、酸によるビニルシラン **33a** のプロトン化を試みた。 S_N2' 反応により調製した *gem*-ジフルオロビニルシラン **33a** は酢酸のような弱酸とは反応しなかったが、強酸であるトリフルオロメタンスルホン酸で処理したところ、プロトン化が進行し一置換 *gem*-ジフルオロアルケン **34a** を与えた(式 43)。



33a から **34a** への変換に用いた酸によるプロトン化の機構は、下の Scheme 10 に示す通りである。すなわち、まず **33a** のジフルオロアルケン部がプロトン化される。この時、フッ素の α 位炭素上に生じるカチオン **82** は、フッ素による α -カチオン安定化とケイ素による β -カチオン安定化効果により二重に安定化されている。そのため中間体 **82** の生成が促進され、続いてシリル基が脱離することにより、**34a** が生成している。当研究室ではすでに、シリル基を持たないジフルオロアルケン **83** をプロトン化するには、超強酸の $\text{FSO}_3\text{H} \cdot \text{SbF}_5$ を用いる必要があることを明らかにしている (Table 8)²²。このことから、一般に求電子剤とは反応しにくいジフルオロアルケンが、本反応で円滑にプロトン化を受けるのは、シリル基の効果に負うところが大きいと言える。

Scheme 10

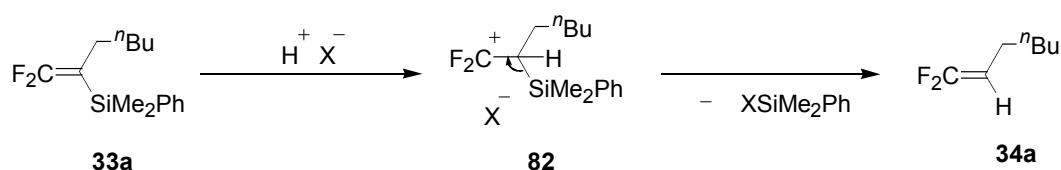
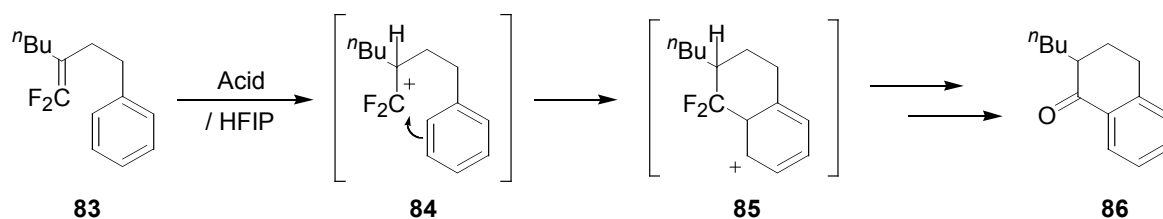


Table 8



Acid	Temp.	Time / h	86 /%
FSO ₃ H•SbF ₅ (2 eq)	0 °C	0.2	72
TfOH (10 eq)	rt	15	22

上に述べた **33a** のプロトン化は強酸を必要とするため、官能基を有する基質に対しては必ずしも適用できるとは限らない。そこで、より穏和な条件下でシリル基を水素原子に置換する反応として、シリカートを経由する反応を検討した。ビニルシランにフッ化物イオンを加えるとシリカートが生成し、穏やかな条件で炭素–ケイ素結合の加水分解が起こってシリル基が水素原子で置換されたアルケンを与える。この反応は古くから知られ、ケイ素上の置換基が反応に及ぼす影響についての研究も行われている(式 44, 45)¹¹。これらの報告を見ると、シリル基をシリカート経由で水素原子へ置換する反応では、ジメチルフェニルシリル基が高活性であり、トリフェニルシリル基、トリメチルシリル基の順に反応性が低くなることが分かる。これらの例と同様に、S_N2'反応によって調製した *gem*-ジフルオロビニルシラン **33a** を加水分解すれば、一置換 *gem*-ジフルオロアルケン **34a** が得られる。そこで筆者は、これらの報告を参考にして **33a** からの一置換アルケン合成を検討した。その結果を Table 9 に示す。

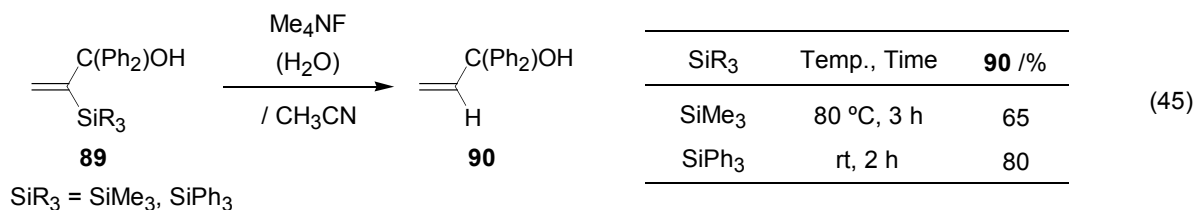
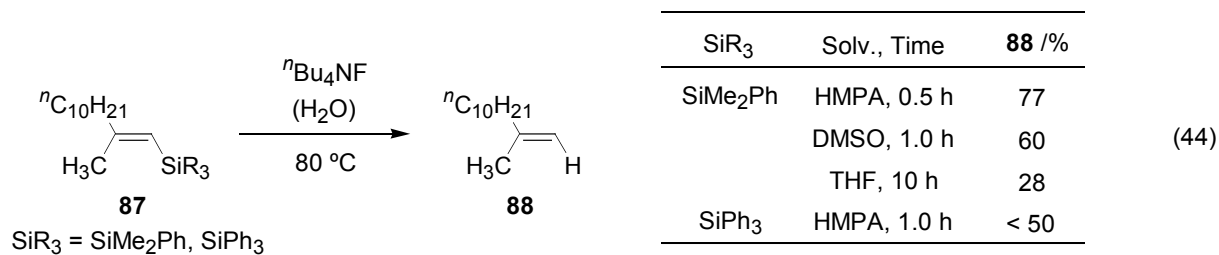
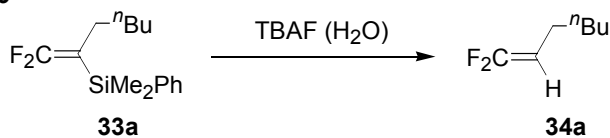


Table 9



Entry	Solv.	Temp.	Time /h	34a /% ¹
1	THF	rt	1.0	63
2	DMF	− 45 °C → 0 °C	0.6	66
3	DMSO	rt	0.1	57
4	DMI	0 °C	0.1	70
5	MeOH	− 78 °C → reflux	4.0	N.R.
6	THF ²	rt	2.0	N.R.

1 : ¹⁹F NMR Yield

2 : H₂O を **33a** の 10 倍モル量添加

gem-ジフルオロビニルシラン **33a** に対し THF 中室温でテトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)の THF 溶液を作用させたとこ、試薬に微量に含まれる水により加水分解が速やかに進行し、望みの一置換 *gem*-ジフルオロアルケン **34a** が 63%の収率で得られた (Entry 1)。 **33a** から **34a** への変換は、フッ素を含まないビニルシランの加水分解に比べて穏和な条件で進行している(式 44 参照)。これは、ジフルオロアルケン部の電子求引性によりケイ素上が電子不足になり、フッ化物イオンの攻撃が促進されたためと考えられる。溶媒を非プロトン性極性溶媒である DMF、DMSO、DMI に代えると反応が促進され、DMI

中で反応を行った際に最高収率である 70%で **34a** が得られた(Entry 4)。Entries 5, 6 では、プロトン性溶媒中で反応を行う、あるいは THF 溶媒に積極的に水を添加することで収率の向上を図った。しかし、いずれの場合も反応が全く進行せず、原料回収に終わった。これは TBAF 中のフッ化物イオンが多量の水やメタノールによる溶媒和を受け、失活したためと考えている。

反応終了時に反応液の ^{19}F NMR スペクトルを測定したところ、**34a** 以外に副生物を観測することができなかった。そこで、水をほとんど含まないフッ化物イオン源としてトリス(ジエチルアミノ)スルホニウムトリメチルジフルオロシリカート ((Et_2N) $_3\text{S}^+ \text{SiMe}_3\text{F}_2^-$, TASF(Et)) を加え、 ^{19}F NMR による反応の追跡を行った(Table 10)。反応開始から 15 分後には原料の 70%が消費され、**33a** にフッ化物イオンが配位したシリカートと思われる **87** のピークが観測された。時間とともに **33a**、**87** が減少し、アルケン **34a** が増加したが、**33a**、**34a**、**87** の合計の物質量は徐々に減少した。従って、Scheme 10 に示すように、シリルフルオリドの β 脱離により **87** がフルオロアセチレン **88** となって分解する経路が考えられる。

Table 10

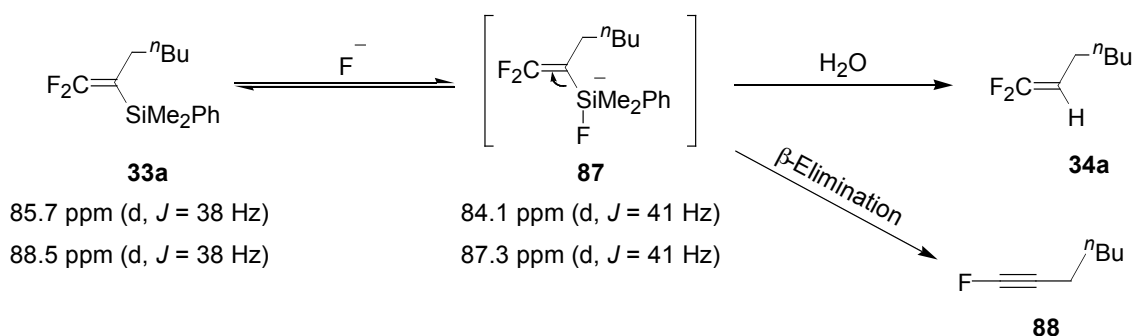
33a **34a**

87

$\left(\text{TASF} = (\text{Et}_2\text{N})_3\text{S}^+ \text{SiMe}_3\text{F}_2^- \right)$

Time / h	33a / %	87 / %	34a / %
0.25	32	7	6
1	24	4	6
3	18	4	9
8	11	2	10
24	3	0	13

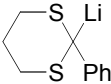
Scheme 11



シリカートを経由することにより穏やかな条件下でシリル基の水素原子による置換が進

行することが分かったので、この反応を S_N2' 反応と組み合わせることにより、出発物質の (1-トリフルオロメチルビニル)シランから one-pot で一置換 *gem*-ジフルオロアルケンを合成しようと考えた。**27d** と求核剤との S_N2' 反応を第 2 節で述べた条件で行った後、そのままテトラブチルアンモニウムフルオリドを作用させると、期待通り対応する一置換 *gem*-ジフルオロアルケンが一举に効率良く得られた (Table 11)。

Table 11

$ \begin{array}{ccccc} \text{F}_3\text{C}-\text{C}(\text{SiMe}_2\text{Ph})=\text{CH}_2 & \xrightarrow[\text{/ THF}]{\text{NuM}} & \text{F}_2\text{C}=\text{C}(\text{SiMe}_2\text{Ph})-\text{CH}_2\text{Nu} & \xrightarrow[\text{/ THF}]{\text{TBAF (1.1) Conditions}} & \text{F}_2\text{C}=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2\text{Nu} \\ \mathbf{27d} & & \mathbf{33} & & \mathbf{34} \end{array} $			
Entry	NuM (eq)	Conditions	34 / %
1	$n\text{C}_6\text{H}_{13}\text{Li}$ (1.0)	rt, 2 h	(91) ^a (34i)
2	 (1.0)	rt, 2 h	80 (34j)
3	$\text{PhCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{OLi})\text{NMe}_2$ (1.5)	0 °C, 2 h	64 (34c)

a : 19F NMR Yield

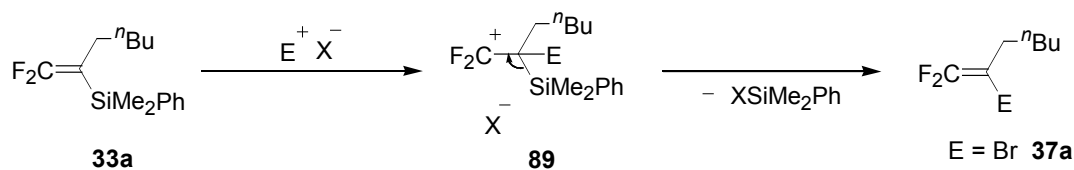
以上のように、*gem*-ジフルオロビニルシラン **33** に酸やフッ化物イオンを作用させることで、一置換 *gem*-ジフルオロアルケンが得られることを示した。また、この反応を S_N2' 反応と組み合わせ連続して行うことにより、出発物質である (1-トリフルオロメチルビニル)シランから one-pot で一置換 *gem*-ジフルオロアルケンを合成することにも成功した。さらに、ケイ素の β -カチオン安定化効果により、**33** の酸に対する反応性が通常のジフルオロアルケンに比べ高くなっていることも明らかにした。

3-3 臭化 *gem*-ジフルオロビニルの合成

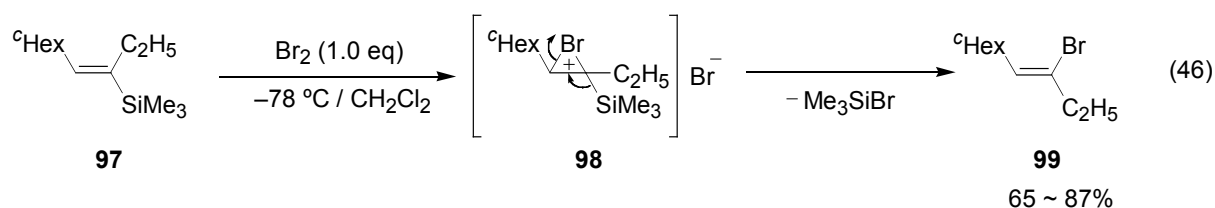
3-2 で述べた通り、*gem*-ジフルオロビニルシラン **33a** の二重結合は通常の *gem*-ジフルオロアルケンに比べプロトン化を受けやすい。ここで、プロトンの代わりに他の求電子剤を **33a** に作用させれば、官能基化された *gem*-ジフルオロアルケンを得ることができるはずである (Scheme 12)。すでに、*gem*-ジフルオロアルケンに臭素を作用させるとジブロモ化が進行することが知られている²³。そこでまず、**33a** を臭化 *gem*-ジフルオロビニル **37a** へ変

換することを検討した。

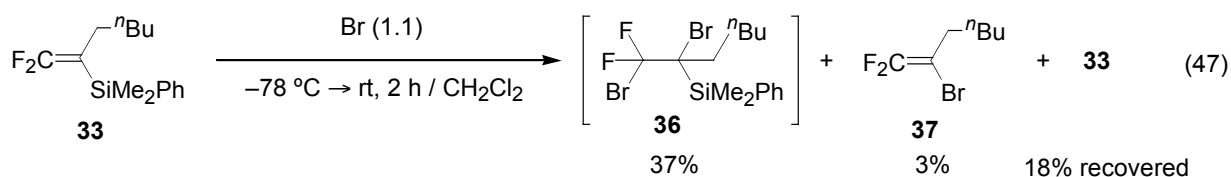
Scheme 12



ビニルシランに臭素を作用させると、求電子置換反応によって臭化ビニルを与えることが知られている(式 46)¹¹。そこで、*gem*-ジフルオロビニルシラン **33a** に臭素を作用させたところ、ジブロモ体 **36a** が 37% の収率で得られた(式 47)。この時、目的とする臭化ビニル

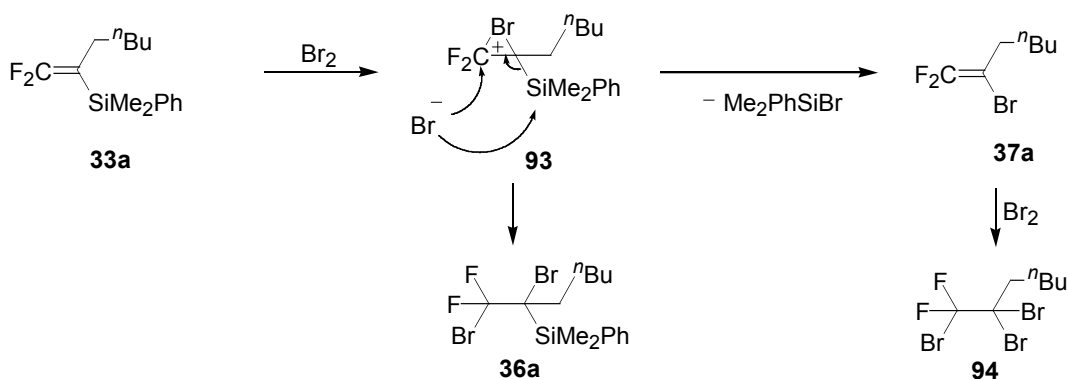


37a もわずかに生成したが、物質収支が悪く、同定できない不安定な化合物も得られた上、

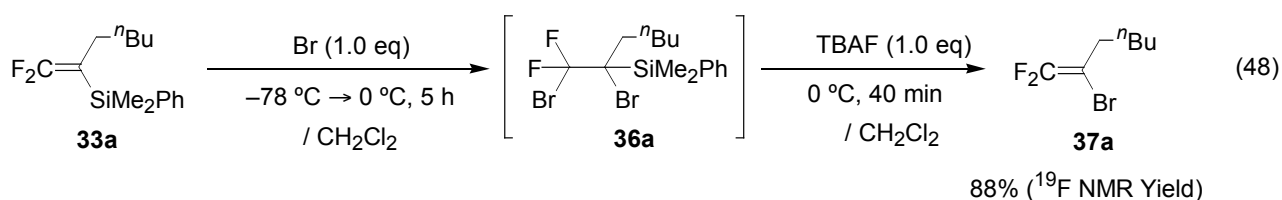


33a も完全には消費しなかった。式 46 の場合と違い脱シリルブロミドが自発的に進行しなかった原因は、フッ素の α 位に生じたカチオン **93** が安定でシリル基の脱離が遅く、ブロミドイオンの攻撃が優先して起こったためと考えられる(Scheme 13)。一方、未反応の臭素が **37a** に付加した **94** と思われる化合物も、単離には至らなかったものの粗生成物の ^{19}F NMR や GC-MS で確認できた。

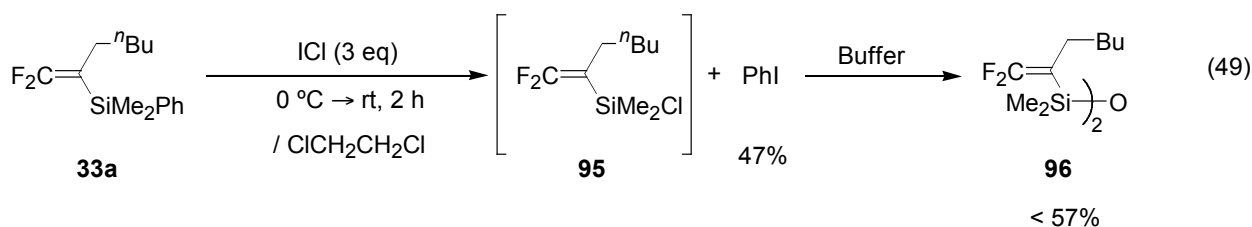
Scheme 13



そこで、ジブロモ体 **36a** を調製した後、脱シリルブロミドにより **37a** の合成を試みた。 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ で **33a** に臭素を一時間かけて滴下したところ、**33a** がほぼ完全に消失し、ジブロモ体 **36a** のみが確認された。そこで、さらに TBAF を添加し反応液を ^{19}F NMR で観測したところ、**33a** から 88% という高収率で **37a** が生成していることを確認できた(式 48)。



gem-ジフルオロビニルシラン **33a** の臭素置換に成功したので、次にヨウ素置換を試みた。まずヨウ素を **33a** に作用させたが、全く反応しなかった。そこで、より活性な I^+ を発生すると思われる一塩化ヨウ素を用いて反応を行ったところ(式 49)、目的とするヨウ素化は進行せずにケイ素上のフェニル基が切断され、*gem*-ジフルオロビニルジメチルクロロシラン **95** から生成したと思われるジシロキサン **96** とヨードベンゼンが得られた。



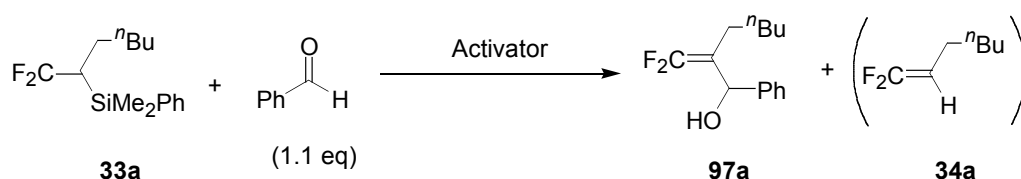
ヨウ素への変換については今後さらに検討する必要があるが、ジブロモ化－脱シリルブロミドの二段階反応を one-pot で行うことにより、*gem*-ジフルオロビニルシラン **33a** から臭化 *gem*-ジフルオロビニル **37a** への変換を達成できた。

3-4 二置換 *gem*-ジフルオロアルケンの合成

3-2 では、*gem*-ジフルオロビニルシラン **33a** のシリル基を TBAF でシリカートとすることにより、求電子剤である水分子との反応を促進した。同様にして **33a** のシリル基をアート錯体化し、炭素求電子剤と反応させれば、炭素－炭素結合が生成できると考えられる。そこでまず初めに、アルデヒドを用いて炭素－炭素結合の形成を検討した。

DMF 溶媒中ベンズアルデヒド共存下、**33a** にビニルシランの活性化剤として TBAF の THF 溶液を加えたところ、**33a** は速やかに消失し、ベンズアルデヒドと反応したアリルアルコール **97a** が 22%得られた (Table 4, Entry1)。この際、同時にジフルオロアルケン **34a** も 51%副生したが、これは TBAF の THF 溶液に含まれる微量の水によって生成している。そこで、**97a** の収率向上のために TBAF 以外の活性化剤を検討することにした (Table 4)。

Table 12



Entry	Activator (eq)	Solv.	Temp., Time / h	97a / %
1 ¹	TBAF (2.0)	THF	rt, 1.5 h	22
2	CsF (2.0)	THF	rt → reflux, 3 h	0
3	CsF (2.0)	DMI	rt → 80 °C, 12 h	51
4	TASF(Me)	THF	rt → 70 °C, 2 h	49
5	TASF(Me)	CH ₃ CN	rt → 50 °C, 2.5	Trace ²
6	TASF(Me)	DMI	rt, 3 h	65
7	TASF(Me)	DMI	rt → 70 °C, 6 h	50
8	TASF(Et) (1.1)	THF	rt, 5 h	69
9	TASF(Et) (1.1)	DMF	rt, 5 h	56
10	TASF(Et) (1.1)	DMI	rt, 2.5 h	62

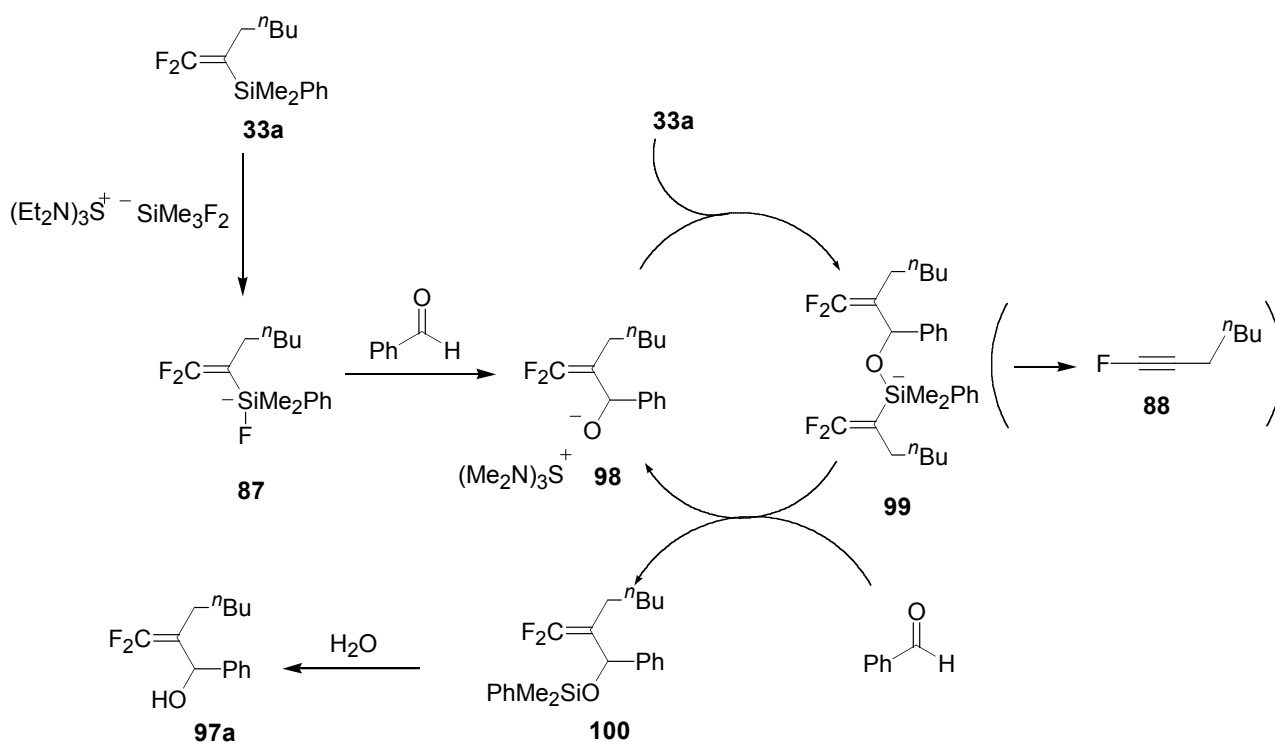
1: ベンズアルデヒド 2.3 eq 使用

2: **34a** が主生成物

活性化剤となるフッ化物イオン源としてフッ化セシウムを用い、DMI 中で反応を行うと、

97a の収率が 51%に向上した(Entry 3)。また、トリス(ジメチルアミノ)スルホニウムトリメチルジフルオロシリケート ((Me₂N)₃S⁺ SiMe₃F₂, TASF(Me)) を用いても **97a** が 49% 得られた(Entry 4)が、TASF(Me)は THF に難溶であったため、他の溶媒を検討した。活性プロトンを持つアセトニトリル中では **97a** はほとんど得られず、反応液の ¹⁹F NMR を観測すると、反応停止前に既にジフルオロアルケン **34a** が主生成物として存在することが確かめられた(Entry 5)。これは、シリケート **87** がアセトニトリルの α 位のプロトンを引き抜いたためと考えられる。TASF(Me)が溶解する DMI 中では反応が速やかに進行し、収率も 65%まで上昇した(Entry 6)。興味深いことに、触媒量(10 mol %)の TASF(Me)を用いた場合も、収率は 50%とやや低下するものの反応が進行した(Entry 7)。この反応機構は次のように考えられる(Scheme 14)。

Scheme 14

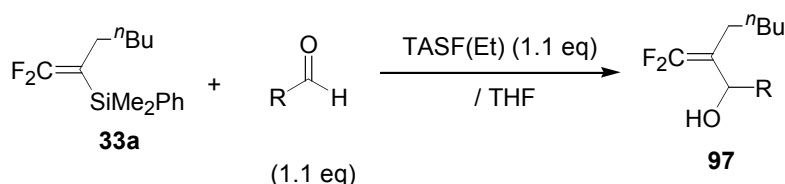


33a にフッ化物イオンが作用するとシリケート **87** が生成し、ベンズアルデヒドと反応してアルコキシド **98** となる。この **98** が **33a** のシリル基を攻撃することで酸素配位子を持つシリケート **99** が形成し、これがさらにベンズアルデヒドと反応してアルコキシドイオン **98** を再生する。つまり、**98** がフッ化物イオンの代わりに活性化剤として働くため、反応は触媒的に進行する。一方、シリルエーテル **100** は反応停止時に加水分解され、目的のア

ルコール **97a** を与える。TASF(Me)を触媒量用いた場合、等モル量用いたときよりも高い反応温度を必要としたが、これはシリカート **99** の反応性が **87** に比べて低いためと考えられる。また収率の低下は、一部の **99** がアルデヒドと反応する前にフルオロアセチレン **34a** へと分解したためであろう。

最終的には、溶解度の高い TASF(Et)を THF 中用いることにより 69%で **97a** が得られた (Entry 8)。こうしてベンズアルデヒドとの反応による炭素-炭素結合の形成が進行することを見出したので、次にこの条件を他のアルデヒドへ適用し、反応の一般性を検討することにした(Table 13)。

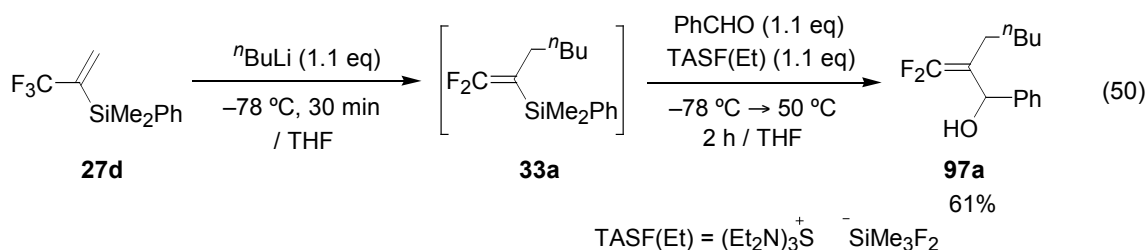
Table 13



Entry	R	Conditions	97 /%
1	Ph	rt, 5 h	69 (97a)
2	PhCH ₂ CH ₂	rt → reflux, 1.5 h	< 21 (97b)
3	c-Hex	rt → 70 °C, 6 h	0 (97c)
4	(CH ₃) ₃ C	rt, 1 h	< 16 (97d)
5	PhCH=CH	rt → 50 °C, 1.5 h	0 (97e)

第一級アルデヒドの 3-フェニルプロパナールを基質として用い、ベンズアルデヒドと同様の条件で反応を行ったところ、アルコール **97b** の収率は 21%以下であった(Entry 2)。また、第二級アルデヒドであるシクロヘキサンカルバルデヒドは、対応するアルコール **97c** を全く与えなかった(Entry 3)。3-フェニルプロパナールを用いたときに反応液の ¹⁹F NMR を測定すると、**34a** が主なシグナルとして観測されたことから、シリカート **87** がカルボニル基の α-水素を引き抜いたと考えられる。そこで、α-水素を持たないピバルアルデヒドを基質として用いたが(Entry 4)、アルコール **97d** はわずかに生成するのみだった。シナムアルデヒドは対応するアルコール **97e** を全く与えなかった(Entry 5)。

次に、*gem*-ジフルオロビニルシランの S_N2' 反応による調製とアルデヒドへの付加を one-pot で行うことにより、二置換 *gem*-ジフルオロアルケン の合成を試みた。**27d** とブチルリチウムとの S_N2' 反応を行った後、反応を停止することなく TASF(Et) とベンズアルデヒドを作用させると、アリルアルコール **97a** が収率 61% で得られた(式 50)。これは、**33a** を単離した場合とほぼ同程度の収率であり、煩雑な中間体の単離操作が不要となる点で優れている。

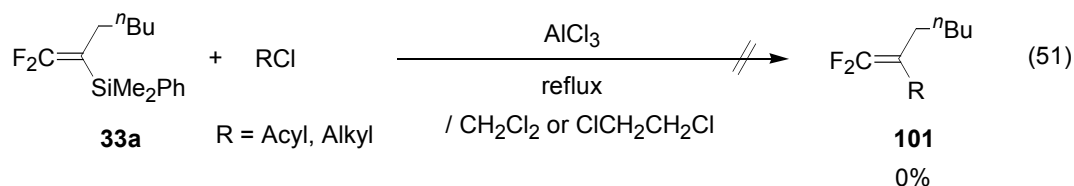


以上のように、TASF(Et)のようなフッ化物イオン源を添加することにより、*gem*-ジフルオロビニルシラン **33a** のアルデヒドに対する求核攻撃が進行し、*gem*-ジフルオロアリルアルコールを与えることが分かった。但し、ベンズアルデヒド以外のアルデヒドでは反応が円滑に進行しないなど、改善の余地が残されている。

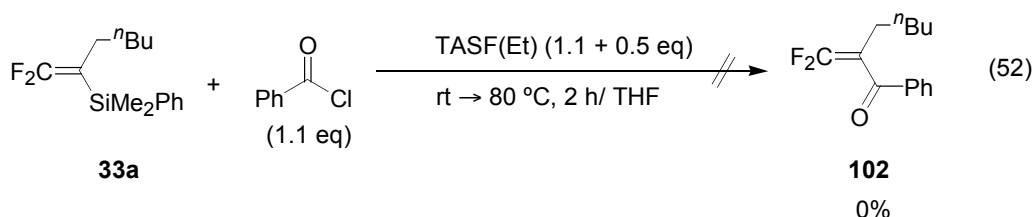
3-5 その他の変換反応：シリカートを経由するアルキル化とアシル化、Friedel-Crafts 型反応、クロスカップリング反応および玉尾酸化

ここまで述べた検討から、*gem*-ジフルオロビニルシラン **33a** は臭素やトリフルオロメタンスルホン酸のような強い求電子剤と反応し、また活性なシリカートを形成すると弱い求電子剤である水やアルデヒドとの反応も進行することが分かった。そこで、これらの知見を基に他の反応について検討を行った。

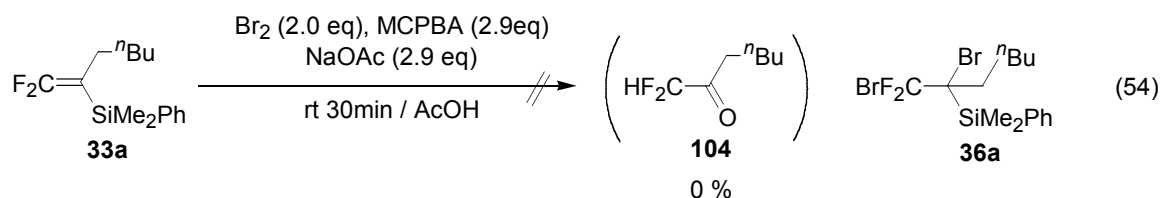
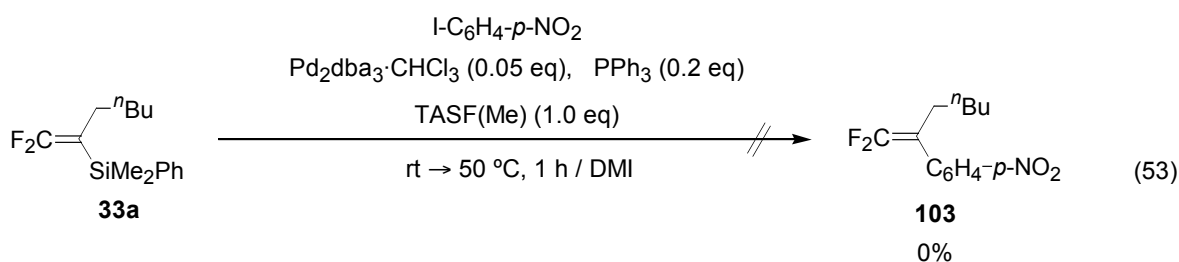
まず、Friedle-Crafts アシル化及びアルキル化を検討した。しかし、ベンゾイルクロリドやアセチルクロリド、アルキルクロリドをルイス酸存在下 **33a** に作用させても目的とする不飽和ケトンやアルケンはほとんど得られなかった(式 51)。



Friedel–Crafts タイプの反応が進行しなかったため、**33a** をシリカートとすることでシリル基の変換を試みた。すなわち、TASF(Et)存在下 **33a** に酸塩化物を作用させ、不飽和ケトンを得ようとしたが、酸塩化物が速やかに酸フッ化物に変換されてしまい、TASF(Et)を過剰に加えても反応は進行しなかった(式 52)。また、ベンゾイルクロリドの代わりにベンジルクロリドやアリルクロリドを用いた場合も、望みの化合物はごくわずかに得られるのみだった。



シリカートを利用する他の反応として、パラジウム触媒を用いるクロスカップリング反応や玉尾酸化が知られる。そこでこれらの反応について検討を行ったが、いずれも望みの反応はほとんど進行しなかった。クロスカップリング反応では原料が消費されるのみで、カップリング体は確認できなかった(式 53)。一方、玉尾酸化の検討では、添加した臭素によってアルケン部が臭素化され、ケトンは生成しなかった(式 54)。



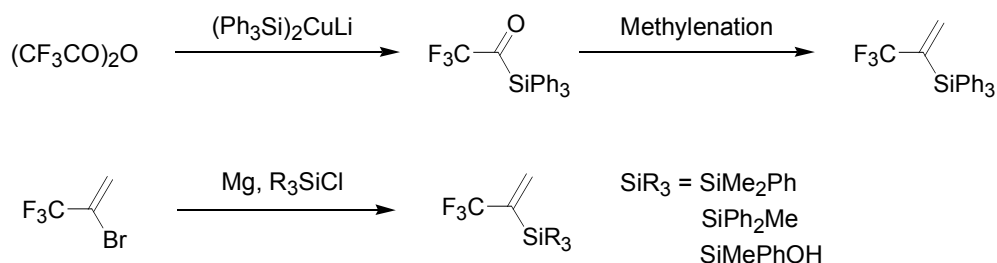
第3節において、*gem*-ジフルオロビニルシラン **33a** のシリル基を種々官能基へ変換することを試みた。その結果、プロトン化、ブロモ化に成功し、さらに炭素–炭素結合生成反

応であるビニルシランのアルデヒドへの求核付加が進行することを見出し、対応する *gem*-ジフルオロアリルアルコールの合成が可能なことを示した。

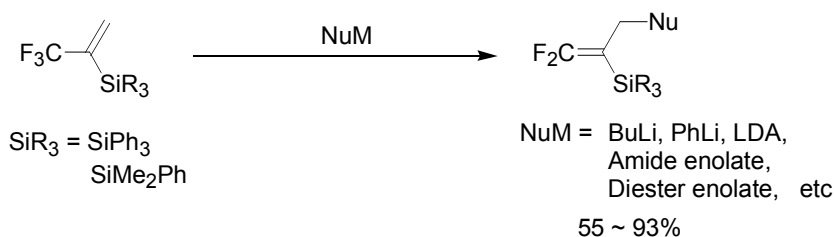
総括

筆者は修士課程において、ケイ素化合物の持つ特異な性質に注目し、(1-トリフルオロメチルビニル)シランから *gem*-ジフルオロビニルシランを経由する新しい *gem*-ジフルオロアルケンの合成法を開発した。

第 1 節では、これまで単離例のなかった(1-トリフルオロメチルビニル)シランを合成、単離した結果について述べた。トリフルオロメチル=シリル=ケトンのメチレン化、あるいは(1-トリフルオロメチルビニル)マグネシウムブロミドのシリル化によって、各種(1-トリフルオロメチルビニル)シランの調製に成功し、これまでの報告とは異なり、空气中室温でも安定な化合物であることを明らかにした。

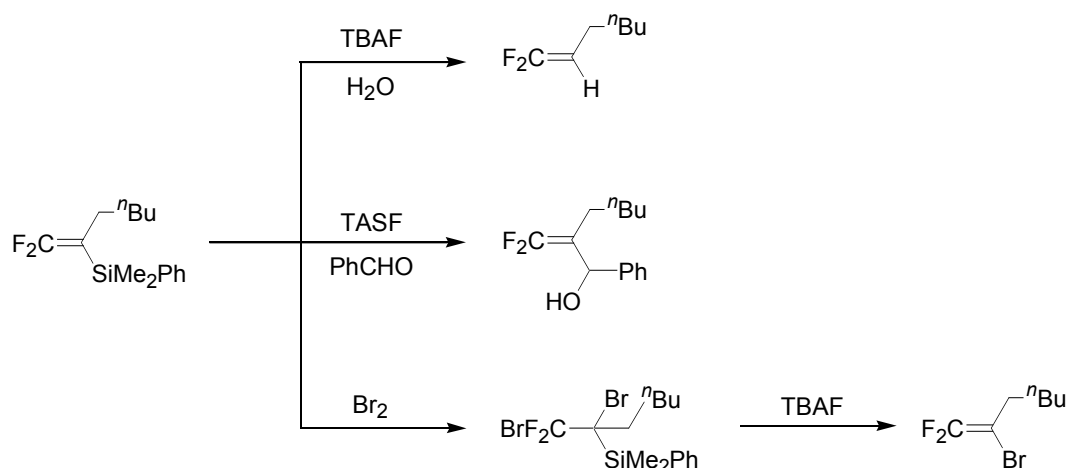


第 2 節では、調製した(1-トリフルオロメチルビニル)シランと種々の求核剤との S_N2' 反応を行った結果について述べた。(1-トリフルオロメチルビニル)シランはマロン酸エステルのエノラートなどの比較的反応性の低いものを含む広範な求核剤との S_N2' 反応が進行することを明らかにし、これまで報告例のなかった *gem*-ジフルオロビニルシランの調製法を確立することができた。



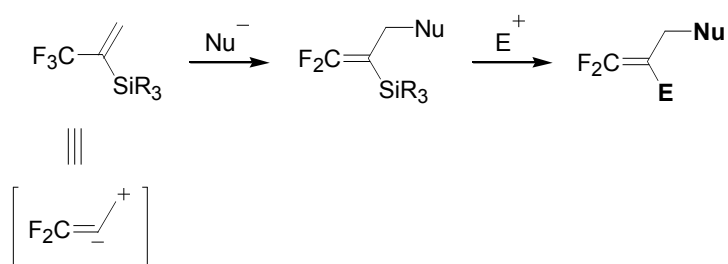
第 3 節では、*gem*-ジフルオロビニルシランから *gem*-ジフルオロアルケンへの変換法を検討した結果について述べた。すなわち、シリル基を水素原子、臭素原子、ヒドロキシアルキル基へと変換することに成功し、多様な *gem*-ジフルオロアルケンの合成を達成した。シリル基の水素原子、ヒドロキシアルキル基への変換は S_N2' 反応と one-pot で行うことが

でき、対応する一置換、二置換 *gem*-ジフルオロアルケンを一挙に合成することができた。またこの際、*gem*-ジフルオロビニルシランがフッ素やシリル基の電子的効果によって、通常の *gem*-ジフルオロアルケンやビニルシランに比べ高い反応性を示すことを明らかにした。

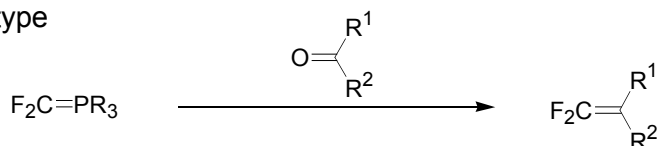


以上のように筆者は、空气中室温でも安定なケイ素化合物を出発物質および合成中間体として用いることにより、広範な置換様式に対応できる *gem*-ジフルオロアルケンの合成法を開発した。本法は、形式的に求核剤 **Nu** と求電子剤 **E** を導入しながら *gem*-ジフルオロアルケン合成する手法であり、自由に **Nu** と **E** を選択しながら合成することができる点で、下に示す Wittig タイプの従来法と比べ高い一般性を有している。

This method



Wittig type



実験の部

各種分析装置は以下に示した機種を使用した。

^1H 核磁気共鳴スペクトル (^1H NMR)

Bruker DRX500 (500 MHz)

Bruker Avance500 (500 MHz)

JEOL-AL270 (270 Hz)

^{13}C 核磁気共鳴スペクトル (^{13}C NMR)

Bruker DRX500 (125 MHz)

Bruker Avance500

赤外吸収スペクトル (IR)

Horiba FT-300S

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)

ガスクロマトグラフィー(GC-MS, GC)

Shimadzu GC-17A, QP-5000

J&W Scientific DB-WAX (0.25 mm x 30 m) (He, 130 kPa)

NMR スペクトルは、特に断らない限り ^1H NMR ではテトラメチルシラン($\delta = 0.00$)を、 ^{13}C NMR では重クロロホルム($\delta = 77.0$)を、 ^{19}F NMR ではヘキサフルオロベンゼン($\delta = 0.00$)をそれぞれ内部標準として使用した。 ^{19}F NMR 収率の計算は、ベンゾトリフルオリドを内部標準に用いて行った。

融点(mp)は未補正值を示す。

薄層クロマトグラフィー(TLC)には Wakogel-B5f (silica gel)を、カラムクロマトグラフィーには関東化学株式会社 シリカゲル 60 N (球状、中性)、をそれぞれ使用した。

ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリルは五酸化リン、次いで水素化カ

ルシウムより蒸留し、モレキュラーシーブ 4A(MS 4A)を加えて乾燥、保存したものを使用した。トルエンは共沸により水を除去した後、蒸留したものに MS 4A を加え保存したものを使用した。メタノールはマグネシウムメトキシドより蒸留し、モレキュラーシーブ 3A(MS3A)を加えて保存したものを用いた。*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)は減圧下水素化ナトリウムより蒸留し、アルゴン下で MS 4A を加えて密封、保存したものを用いた。テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテルは市販の乾燥品(関東化学)に MS 4A を加え保存したものを使用した。2,2,2-トリフルオロエタノールは硫酸マグネシウムと炭酸カルシウムの混合物より蒸留し、アルゴン下でモレキュラーシーブ 4A(MS4A)を加えて密封、保存したものを用いた。

なお、全ての実験はアルゴン雰囲気下で行った。

第 1 節 (1-トリフルオロメチルビニル)シランの調製

2,2,2-トリフルオロ-1-トリフェニルシリルエタノン(**50c**)は文献の方法に従って調製した¹⁸。

トリフェニル(1-トリフルオロメチルビニル)シラン(**27c**)は以下のように合成した。

アルゴン雰囲気下、亜鉛(2.92 g, 44.7 mmol)の THF けん濁液(100 ml)に、室温でジヨードメタン(4.01 g, 15.0 mmol)をゆっくり加える。室温で 30 分攪拌する。テトライソプロポキシチタン(3.03 ml, 11.0 mmol)を加え、30 分攪拌した後 2,2,2-トリフルオロ-1-トリフェニルシリルエタノン(**50c**)(3.53 g, 9.92 mmol)の THF 溶液(10 ml)を加え、3 時間加熱還流する。TLC で原料の消失を確認後、室温まで冷却してから水 100 ml を加え反応を停止する。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られる残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、トリフェニル(1-トリフルオロメチルビニル)シラン(**27c**)(2.02 g, 5.70 mmol)を得る。

ジメチルフェニル(1-トリフルオロメチルビニル)シラン(**27d**)、ジフェニルメチル(1-トリフルオロメチルビニル)シラン(**27h**)、メチルフェニル(1-トリフルオロメチルビニル)シラン(**27i**)は以下のように合成した。

アルゴン雰囲気下、マグネシウム(2.92 g, 0.12 mmol)を THF(200 ml)にとり、ジメチルフェニルクロロシラン(33.6 ml, 0.2 mol)を加え 0 °C に冷却する。3,3,3-トリフルオロ-2-ブromo-プロペン(**32**)(10.4 ml, 0.1 mol)の THF 溶液(20 ml)を 2 時間かけて加え、さらに 0 °C で 1 時間攪拌後、室温で 19 時間攪拌する。溶液を 0 °C に冷却後、水(200 ml)で反応を停止する。ジエチルエーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒をロータリーエバポレーターで注意深く留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した後、減圧蒸留によりジメチルフェニル(1-トリフルオロメチルビニル)シラン(**27d**)が得られる。沸点 68 °C (8 mmHg)。

以下、(1-トリフルオロメチルビニル)シランの物性を示す。

トリフェニル(1-トリフルオロメチルビニル)シラン(**27c**)

白色結晶

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.96 (1H, s), 6.72 (1H, bs), 7.35–7.41 (2H, m), 7.43–7.47 (1H, m), 7.54–7.57 (2H, m)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 125.4 (q, J_{CF} = 279 Hz), 128.0, 130.1, 131.9, 136.2, 138.2 (q, J_{CF} = 31 Hz), 138.9 (q, J_{CF} = 8 Hz)

^{19}F NMR (254 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{D}_6$) δ 102.6 (3F, s)

ジメチルフェニル(1-トリフルオロメチルビニル)シラン(**27d**)

無色油状物

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.32 (6H, s), 5.32 (1H, s), 5.84 (1H, bs), 7.33–7.41 (3H, m), 7.46–7.51 (1H, m)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ -2.9, 125.7 (q, J_{CF} = 274 Hz), 128.0, 129.7, 134.0, 134.2 (q, J_{CF} = 17.1 Hz), 135.6, 140.9 (q, J_{CF} = 30.4 Hz), 13.9, 22.2, 22.8, 28.5 (dd, J_{CF} = 2, 2

Hz), 31.6, 69.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 6, 1 \text{ Hz}$), 93.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 16, 11 \text{ Hz}$), 125.5, 127.5, 128.3, 141.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 3, 2 \text{ Hz}$), 154.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 288, 288 \text{ Hz}$)

^{19}F NMR (471 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{D}_6$) δ 101.9 (3F, s)

IR (neat) 2967, 1614, 1413, 1255, 1120, 975, 836, 811

Anal. Calcd for CHFSi : C, 57.37; H, 5.69. Found: C, 57.43; H, 5.53.

第2節 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応による *gem*-ジフルオロビニルシランの合成

(1-エチル-2,2-ジフルオロビニル)-トリフェニルシラン(**73a**)、(1-ペンチル-2,2-ジフルオロビニル)-トリフェニルシラン(**73b**)、(1-ベンジル-2,2-ジフルオロビニル)-トリフェニルシラン(**73c**)、2-ベンジル-5,5-ジフルオロ-4-トリフェニルシリル-4-ペンテノン酸メチル(**73d**)、(2,2-ジフルオロ-1-ペンチル-ビニル)ジメチルフェニルシラン(**77a**)、(1-ベンジル-2,2-ジフルオロ-ビニル)ジメチルフェニルシラン(**77b**)、*N,N*-ジメチル-2-ベンジル-4-(ジメチルフェニルシリル)-5,5-ジフルオロ-4-ペンテノン酸アミド(**77c**)、2-[2-(ジメチルフェニルシリル)-3,3-ジフルオロアリル]-マロン酸ジエチル(**77d**)、(1-[1,3]ジチアン-2-イルメチル-2,2-ジフルオロビニル)-ジメチルフェニルシラン(**77e**)、[2-(ジメチルフェニルシリル)-3,3-ジフルオロ-アリル]-ジイソプロピルアミン(**77f**)、1-[2-(ジメチルフェニルシリル)-3,3-ジフルオロ-アリル]ピロリジン(**77g**)は次の方法で合成した。

ジメチルフェニル(1-トリフルオロメチル)ビニルシラン(**27d**) 94.0 mg (0.408 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (4 ml) にテトラメチルエチレンジアミン 0.062 ml (0.41 mmol) を加え、 -78°C に冷却した後フェニルリチウムのジエチルエーテル-シクロヘキサン溶液 0.423 ml (1.06 mol/l, 0.449 mmol) を 15 分かけて加える。TLC で反応を追跡しながら昇温し、 0°C においてリン酸緩衝液 (pH 7) を加えて反応を停止し、ジエチルエーテルで抽出する。飽和食塩水で洗浄後、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られる残渣を PTLC により精製し、(1-ベンジル-2,2-ジフルオロ-ビニル)ジメチルフェニルシラン(**77b**, 100.1 mg, 0.347 mmol, 85.1%) を得る。

ただし 2-ベンジル-5,5-ジフルオロ-4-トリフェニルシリル-4-ペンテノン酸メチル(**73d**)、N,N-ジメチル-2-ベンジル-4-(ジメチルフェニルシリル)-5,5-ジフルオロ-4-ペンテノン酸アミド(**77c**)、(1-[1,3]ジチアン-2-イルメチル-2,2-ジフルオロビニル)-ジメチルフェニルシラン(**77e**)、[2-(ジメチルフェニルシリル)-3,3-ジフルオロ-アリル]-ジイソプロピルアミン(**77f**)、1-[2-(ジメチルフェニルシリル)-3,3-ジフルオロ-アリル]ピロリジン(**77g**)はそれぞれ求核剤のテトラヒドロフラン溶液(3 ml)にトリフェニル(1-トリフルオロメチル)ビニルシラン(**27c**)あるいはジメチルフェニル(1-トリフルオロメチル)ビニルシラン(**27d**)のテトラヒドロフラン溶液(1 ml)を滴下した。また 2-[2-(ジメチルフェニルシリル)-3,3-ジフルオロアリル]-マロン酸ジエチル(**77d**)は N,N-ジメチルホルムアミド中で反応を行った。

以下各 *gem*-ジフルオロビニルシランの物性値を示す。

(1-エチル-2,2-ジフルオロビニル)-トリフェニルシラン(**73a**)

白色結晶

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.81 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.04 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 7.34–7.40 (6H, m), 7.40–7.45 (3H, m), 7.55–7.58 (6H, m)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.5, 19.7 (dd, $J_{\text{CF}} = 4.7, 4.7$ Hz), 80.7 (dd $J_{\text{CF}} = 45.6, 45.6$ Hz) 127.9, 129.7, 133.2, 135.9, 157.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 308.2, 287.1$ Hz)

^{19}F NMR (254 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{D}_6$) δ 92.3 (d, $J_{\text{FF}} = 26$ Hz), 96.0 (d, $J_{\text{FF}} = 26$ Hz)

(1-ペンチル-2,2-ジフルオロビニル)-トリフェニルシラン(**73b**)

白色結晶

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.72 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.00–1.10 (4H, m), 1.10–1.16 (2H, m), 1.97 (3H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.34–7.40 (6H, m), 7.40–7.45 (3H, m), 7.55–7.58 (6H, m)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.9, 22.0, 26.2 (dd, $J_{\text{CF}} = 4.1, 4.1$ Hz), 29.4, 31.4, 79.3 (dd

$J_{\text{CF}} = 46.2, 46.2 \text{ Hz}$), 16.9, 129.7, 133.2, 135.9, 157.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 307.9, 286.7 \text{ Hz}$)

^{19}F NMR (254 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{D}_6$) δ 90.1 (d, $J_{\text{FF}} = 26 \text{ Hz}$), 92.5 (d, $J_{\text{FF}} = 26 \text{ Hz}$)

(1-ベンジル-2,2-ジフルオロビニル)-トリフェニルシラン(73c)

白色結晶

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 3.38 (2H, s), 6.78 (2H, bs), 7.08 (3H, dd, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 7.28–7.46 (5H, m)

^{19}F NMR (254 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{D}_6$) δ 91.8(d, $J_{\text{FF}} = 22 \text{ Hz}$), 92.8(d, $J_{\text{FF}} = 22 \text{ Hz}$)

2-ベンジル-5,5-ジフルオロ-4-トリフェニルシリル-4-ペンテノン酸メチル(73d)

無色油状物

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.11 (2H, bd, $J = 13.9 \text{ Hz}$), 2.27 (1H, dddd, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 4.9 Hz, 4.9 Hz, 4.9 Hz), 2.33 (1H, dd, $J = 13.4 \text{ Hz}$, 5.2 Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 13.7 \text{ Hz}$, 9.7 Hz), 2.68 (1H, dd, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 10.0 Hz), 3.49 (3H, s), 6.77 (2H, bd, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 7.10–7.17 (3H, m), 7.37–7.40 (6H, m), 7.43–7.46 (3H, m), 7.57–7.60 (6H, m)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 29.6, 38.5, 47.6, 51.3, 77.7 (dd, $J_{\text{CF}} = 46.2, 46.2 \text{ Hz}$), 126.2, 128.0, 128.2, 128.7, 129.9, 132.7, 136.0, 138.7, 157.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 310.0, 287.3 \text{ Hz}$), 174.8

^{19}F NMR (254 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{D}_6$) δ 91.8(d, $J_{\text{FF}} = 22 \text{ Hz}$), 92.8(d, $J_{\text{FF}} = 22 \text{ Hz}$)

Anal. Calcd for CHFOSi : C, 74.67; H, 5.89. Found: C, 74.38; H, 5.89.

(2,2-ジフルオロ-1-ペンチル-ビニル)ジメチルフェニルシラン(77a)

無色油状物

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.42 (6H, s), 0.80 (3H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 1.12–1.27 (6H, m), 1.93 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.32–7.39 (3H, m), 7.48–7.54 (2H, m)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ -2.4, 13.9, 22.3, 25.7 (dd, $J_{\text{CF}} = 5, 5 \text{ Hz}$), 29.5, 31.5, 81.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 51, 51 \text{ Hz}$), 127.8, 129.2, 133.7, 137.5, 156.6 (dd, $J_{\text{CF}} = 306, 306 \text{ Hz}$)

^{19}F NMR (471 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{D}_6$) δ 85.6 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 38 \text{ Hz}$), 88.6 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 36 \text{ Hz}$),

IR (neat) 3070, 2958, 2931, 1689, 1428, 1251, 1110, 813, 779, 701 cm^{-1}

Anal. Calcd for CHFSi : C, 67.12; H, 8.26. Found: C, 67.37; H, 8.22

(1-ベンジル-2,2-ジフルオロ-ビニル)ジメチルフェニルシラン(77b)

無色油状物

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.30 (6H, s), 3.32 (2H, s), 7.00–7.03 (2H, m), 7.13–7.17 (1H, m), 7.18–7.22 (2H, m), 7.27–7.33 (2H, m), 7.33–7.40 (3H, m)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ -2.5, 31.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 6.5$ Hz, 4.8 Hz), 80.7 (27.9 Hz, 3.8 Hz), 126.1, 126.7, 128.4, 129.3, 133.8, 136.8, 157.3 (307.1 Hz, 283.9 Hz)

^{19}F NMR (471 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{D}_6$) δ 85.7 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 33$ Hz), 88.9 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 33$ Hz),

IR (neat) 3027, 2958, 1689, 1600, 1427, 1112, 1027, 779, 734, 700 cm^{-1}

Anal. Calcd for CHFSi : C, 70.80; H, 6.29. Found: C, 70.79; H, 6.48

N,N-ジメチル-2-ベンジル-4-(ジメチルフェニルシリル)-5,5-ジフルオロ-ペンタ-4-エノン酸アミド(77c)

無色油状物

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.43 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.28 (1H, dd, $J = 14.7$ Hz, 5.7 Hz), 2.35 (1H, dd, $J = 14.7$ Hz, 8.7 Hz), 2.55–2.63 (1H, m), 2.68 (3H, s), 2.71–2.79 (1H, m), 6.93–6.96 (2H, m), 7.11–7.15 (1H, m), 7.15–7.21 (2H, m), 7.32–7.41 (3H, m), 7.51–7.56 (2H, m), 7.13–7.17 (1H, m), 7.18–7.22 (2H, m), 7.27–7.33 (2H, m), 7.33–7.40 (3H, m)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ -2.6, -2.3, 28.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 6, 3$ Hz), 35.3, 36.5, 43.2, 126.2, 128.0, 128.1, 128.8, 129.4, 133.7, 137.3, 139.5, 157.1 (309.4, 284.6 Hz), 174.1

^{19}F NMR (471 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{D}_6$) δ 88.2 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 31$ Hz), 92.4 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 31$ Hz)

Anal. Calcd for CHFNOSi : C, 68.18; H, 7.02; N, 3.61. Found: C, 68.30; H, 7.05; N, 3.45

2-[2-(ジメチルフェニルシリル)-3,3-ジフルオロアリル]-マロン酸ジエチル(77d)

無色油状物

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.46 (3H, s), 0.46 (3H, s), 1.21 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.59 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 3.21 (1H, t, 7.9 Hz), 4.11 (q, 7.2 Hz), 7.26–7.39 (3H, m), 7.51–7.54 (2H, m)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ -2.6, -2.3, 28.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 6, 3$ Hz), 35.3, 36.5, 43.2, 126.2, 128.0, 128.1, 128.8, 129.4, 133.7, 137.3, 139.5, 157.1 (309.4, 284.6 Hz), 174.1

^{19}F NMR (471 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{D}_6$) δ 88.2 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 31$ Hz), 92.4 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 31$ Hz)

Anal. Calcd for CHFNOSi : C, 68.18; H, 7.02; N, 3.61. Found: C, 68.30; H, 7.05; N, 3.45

(1-[1,3]ジチアン-2-イルメチル-2,2-ジフルオロビニル)-ジメチルフェニルシラン(77e)

無色油状物

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 0.47 (3H, s), 0.47 (3H, s), 1.75–1.85 (1H, m), 1.98–2.05 (1H, m), 2.43 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 2.59–2.67 (1H, m), 2.73–2.78 (2H, m), 3.64 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.25–7.40 (3H, m), 7.55–7.58 (2H, m)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) -2.4, 25.7, 29.9, 31.6 (dd, $J_{\text{CF}} = 7, 0.3$ Hz), 46.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 78.2 (dd, $J_{\text{CF}} = 25, 4$ Hz), 127.9, 129.4, 133.8, 136.9, 157.2 (dd, $J_{\text{CF}} = 308.9, 285.5$ Hz)

^{19}F NMR (471 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{D}_6$) 88.2 (d, $J_{\text{FF}} = 29$ Hz), 93.6 (d, $J_{\text{FF}} = 29$ Hz)

Anal. Calcd for CHFSSi : C, 54.51; H, 6.10; S, 19.40. Found: C, 54.55; H, 5.99; S, 19.68

[2-(ジメチルフェニルシリル)-3,3-ジフルオロ-アリル]-ジイソプロピルアミン (77f)

淡黄色油状物

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 0.45 (6H, s), 0.86 (12H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.93 (2H, 7, $J = 6.7$ Hz), 3.11 (2H, s), 7.32–7.34 (3H, m), 7.52–7.54 (2H, m)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) -2.0 , 20.1 , 40.7 (dd, $J_{\text{FF}} = 8.7$, 4.4 Hz), 80.6 (dd, $J_{\text{FF}} = 21.6$, 5.2 Hz), 127.6 , 129.0 , 133.9 , 138.0 , 157.5 (dd, $J_{\text{FF}} = 306$, 286 Hz)

^{19}F NMR (471 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{D}_6$) 89.0 (d, $J_{\text{FF}} = 33$ Hz), 89.1 (d, $J_{\text{FF}} = 33$ Hz)

Anal. Calcd for CHFSSi : C, 65.55; H, 8.74; N, 4.50. Found: C, 65.27; H, 8.62; N, 4.35

1-[2-(ジメチルフェニルシリル)-3,3-ジフルオロ-アリル]ピロリジン (77g)

淡黄色油状物

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 0.45 (6H, s), 1.66 (4H, bs), 2.31 (4H, bs), 2.99 (2H, s), 7.33 – 7.35 (3H, m), 7.57 – 7.59 (2H, m)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) -2.0 , 20.1 , 40.7 (dd, $J_{\text{FF}} = 8.7$, 4.4 Hz), 80.6 (dd, $J_{\text{FF}} = 21.6$, 5.2 Hz), 127.6 , 129.0 , 133.9 , 138.0 , 157.5 (dd, $J_{\text{FF}} = 306$, 286 Hz)

^{19}F NMR (471 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{D}_6$) 86.4 (d, $J_{\text{FF}} = 31$ Hz), 88.7 (d, $J_{\text{FF}} = 31$ Hz)

Anal. Calcd for CHFSSi : C, 64.02; H, 7.52; N, 4.98. Found: C, 64.00; H, 7.45; N, 4.74

第3節 *gem*-ジフルオロビニルシランの置換反応による *gem*-ジフルオロアルケンの合成

トリス(ジエチルアミノ)スルホニウムトリメチルジフルオロシリカート(TASF(Et))は、文献の方法によって調製した²⁵。

テトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)を用いる 1,1-ジフルオロ-ヘプテン(34)の合成

(2,2-ジフルオロ-1-ペンチル-ビニル)ジメチルフェニルシラン(**77a**) (80.8 mg, 0.301 mmol) の DMI 溶液(3 ml)を 0°C に冷やし、TBAF の THF 溶液(1.0 mol/l, 0.331 ml, 0.331 mmol) を 7 分かけて滴下する。 0°C で 5 分攪拌した後室温まで昇温し、10 分後に反応液の ^{19}F

NMR を測定し、70%の NMR 収率で 1,1-ジフルオロ-ヘプテン(**34**)を確認した。

34 : ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3 / C_6D_6) δ 69.6 (dd, $J_{\text{FF}} = 52$ Hz, $J_{\text{FH}} = 26$ Hz), 72.2 (d, $J_{\text{FF}} = 52$ Hz)

トリフルオロメタンスルホン酸を用いる 1,1-ジフルオロ-ヘプテン(**34**)の合成

(2,2-ジフルオロ-1-ペンチル-ビニル)ジメチルフェニルシラン(**77a**)(82.2 mg, 0.306 mmol)のジクロロメタン溶液(3 ml)を -78 °Cに冷やし、トリフルオロメタンスルホン酸(0.030 ml, 0.337 mmol)を滴下する。40 分後 0 °Cに昇温し、TLC で **77a** の消失を確認した後室温まで昇温し、反応液の ^{19}F NMR を測定することで 59%の NMR 収率で 1,1-ジフルオロ-ヘプテン(**34**)を確認した。

(2,2-ジフルオロ-1-ペンチル-ビニル)ジメチルフェニルシラン(**77a**)と臭素の反応による[1-ブロモ-1-(ブロモ-ジフルオロメチル)-ヘキシル]-ジメチルフェニルシラン(**36**)の合成

[1-ブロモ-1-(ブロモ-ジフルオロメチル)-ヘキシル]-ジメチルフェニルシラン(**36**)は、以下の方法によって調製した。

(2,2-ジフルオロ-1-ペンチル-ビニル)ジメチルフェニルシラン(**77a**)(79.7 mg, 0.297 mmol)のトルエン溶液(3 ml)を -78 °Cに冷やし、臭素(292.1 mg, 1.83 mmol)のトルエン溶液(1 ml)を3分かけて加える。4時間後、臭素(238.1 mg, 1.49 mmol)のトルエン溶液(1 ml)を追加し、さらに 30 分後 -45 °Cに昇温し、2 時間後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え反応停止し、すぐ室温に昇温する。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後溶媒を減圧留去して得られる残渣を PTLC で精製すると、[1-ブロモ-1-(ブロモ-ジフルオロメチル)-ヘキシル]-ジメチルフェニルシラン(**36**) (107.4 mg, 0.251 mmol, 84%)が得られる。

[1-ブロモ-1-(ブロモ-ジフルオロメチル)-ヘキシル]-ジメチルフェニルシラン(**36**)

白色結晶

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.63 (6H, s), 0.85 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.15–1.30 (4H, m), 1.40–1.55 (1H, m), 1.90–2.00 (1H, m), 2.03–2.10 (1H, m), 7.35–7.40 (2H, m), 7.40–7.44 (1H, m), 7.62–7.65 (2H, m)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ -1.8, -1.6, 13.9, 22.2, 25.8, 32.1, 38.8, 63.7 (dd, $J_{\text{CF}} = 28$ Hz, 19 Hz), 126.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 312, 305$ Hz), 127.7, 130.0, 134.7, 135.1

^{19}F NMR (471 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{D}_6$) δ 129.9 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 158$ Hz), 125.5 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 158$ Hz)

Anal. Calcd for CHBrF : C, 42.07; H, 5.18; Br, 37.32 Found: C, 42.13; H, 5.13; Br, 37.22.

(2,2-ジフルオロ-1-ペンチル-ビニル)ジメチルフェニルシラン(77a)とアルデヒドとの反応によるホモアリルアルコール 104 の合成

3,3-ジフルオロ-2-ペンチル-1-フェニル-プロ-2-エン-1-オール(104a)、1,1-ジフルオロ-2-ペンチル-5-フェニル-ペンタ-1-エン-3-オール(104b)、1,1-ジフルオロ-4,4-ジメチル-2-ペンチル-ペンタ-1-エン-3-オール (104d)は以下の方法で合成した。

(2,2-ジフルオロ-1-ペンチル-ビニル)ジメチルフェニルシラン(77a)(108.1 mg, 0.403 mmol)の THF 溶液(2 ml)に、室温でベンズアルデヒド(45.0 mg, 0.424 mmol)の THF 溶液(2.0 ml)、TASF(Et)の THF 溶液(1.0 mol / l, 0.44 ml, 0.44mmol)を順次加え、室温で 5 時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した後、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去した後残渣を PTLC で精製することにより、3,3-ジフルオロ-2-ペンチル-1-フェニル-プロ-2-エン-1-オール(104a)(67.0 mg, 0.278 mmol, 70%)を得る。

以下にホモアリルアルコール 104 の物性を示す。

3,3-ジフルオロ-2-ペンチル-1-フェニル-プロ-2-エン-1-オール(104a)

淡黄色油状物

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.80 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.08–1.23 (5H, m), 1.25–1.34 (1H, m), 1.79–1.86 (1H, m), 1.87 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 1.89–1.97 (1H, m), 5.69 (1H, ddd, $J = 3, 7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 1.6, 1.6$ Hz), , 7.35–7.39 (4H, m)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.9, 22.2, 22.8, 28.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 2, 2$ Hz), 31.6, 69.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 6, 1$ Hz), 93.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 16, 11$ Hz), 125.5, 127.5, 128.3, 141.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 2, 2$ Hz), 154.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 288, 288$ Hz)

^{19}F NMR (471 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{D}_6$) δ 69.2 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 49$ Hz), 69.6 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 49$ Hz)

IR (neat) 3388, 2956, 2931, 1739, 1452, 1261, 1211, 1130, 1009, 700

Anal. Calcd for CHFO : C, 69.98; H, 7.55. Found: C, 70.08; H, 7.51.

参考文献

- (1) M. Obayashi, E. Ito, K. Matsui, K. Kondo, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2323 (1982), S. R. Piettre, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5881 (1996), M. L. Edwards, D. M. Stemerick, E. T. Jarvi, D. P. Matthews, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5571 (1990) W. A. Vinson, K. S. Prickett, B. Spahic, P R. Ortiz de Montellano, *J. Org. Chem.*, **48**, 4661 (1983), R. Filler, S. Lin, Z. Zhang, *J. Fluorine, Chem.*, **74**, 69 (1995), R. Waschbusch, M. Samadi, P. Savignac, *J. Organomet. Chem.* **529**, 267 (1997)
- (2) W. B. Motherwell, J. S. Houlto, B. C. Ross, M. J. D. J. Tozer, M. Z. Williams, Slawin, *Tetrahedron* **49**, 8087 (1993) W. B. Motherwell, M. J. Tozer, B. C. Ross, *Chem. Commun.* **1989**, 1437
- (3) (3a) M = Li, EWG = OTs: K. Tanaka, T. Nakai, N. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4809, (3b) M = Li, EWG = OPh, SPh: T. Nakai, K. Tanaka, N. Ishikawa, *Chem. Lett.*, **1976**, 1263, (3c) M = Li, EWG = O-allyl: B. W. Metcalf, E. T. Jarvi J. P. Burkhardt, *Tetrahedron Lett.* **26**, 2861 (1985), (3d) M = Li, EWG = OMEM: S. T. Patel, J. M. Percy, R. D. Wilkers, *J. Org. Chem.*, **61**, 166 (1996), (3e) M = Li, EWG = OCONEt₂: P. J. Crowley, J. A. Howarth, W. M. Owton, J. M. Percy, K. Stansfield, *Tetrahedron lett.* **37**, 5975 (1993), J. Lee, M. Tsukazaki, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **34**, 415 (1993), (3f) M = Li, EWG = Cl or F: D. J. Burton, P. L. Coe, I. B. Haslock, R. L. *Chem. Commun.*, **1996**, 49 (3g) M = Zn, EWG = CF₃, P. A. Morken, D. J. Burton, *J. Org. Chem.*, **58**, 1167 (1993), M = Cu, EWG = aryl: T. Ishihara, Mm Yamana, T. Ando, *Tetrahedron Lett.* **24**, 5657 (1983)
- (4) B. V. Nguyen, D. J. Burton, *J. Org. Chem.*, **62**, 7758 (1997)
- (5) J. Ichikawa, C. Ikeura, T. Minami, *J. Fluroine Chem.*, **63**, 281 (1993), J. Ichikawa, S. Hamada, T. sonoda, H. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 337 (1992), J. Ichikawa, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6379 (1989)
- (6) J. Ichikawa, M. Fujiwara, T. Okauchi, T. Minami, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8799 (1996)
- (7) (7a)R = Ph, Alkyl: J. P. Begue, D. B. Delpon, M. H. Rock *Tetrahedron Lett.*, **36**,

- 5003 (1995) , (7b) R = CO₂Na: T. Fuchikami, Y. Shibata, Y. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3173 (1986), (7c) R = F, H: M. Park, T. Uegami, T. Konno, T. Ishihara, H. Yamanaka, *Tetrahedron Lett.* **40**, 2985 (1999), (7d) R = H: D. A. Kendrick, M. Kolb, *J. Fluorine Chem.* **45**, 265 (1989)
- (8) F. G. Drakesmith, O. J. Stewart, P. Tarrant, *J. Org. Chem.*, **33**, 280 (1968)
- (9) R. N. Haszeldine, C. R. Pool, A. E. Tipping, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1*, **1974**, 2293
- (10) N. Kishi, H. Imma, K. Mikami, T. Nakai, *Synlett*, **1992**, 189.
- (11) *Protonation* H. Oda, M. Sato, Y. Morizawa, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2877 (1983), T. H. Chan, W. Mychajlowskij, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3479 (1974)
- (12) *Bromination* Friedel-Crafts acylation T. H. Chan, P. W. K. Lau, W. Mychajlowskij, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3317 (1977)
- (13) *Pd(0) catalyzed Cross Coupling* Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.*, **54**, 270 (1989) S. E. Denmark, R. F. Sweis, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 6439 (2001)
- (14) *Tamao oxidation* Review: G. R. Jones, Y. Landais, *Tetrahedron* **52**, 7599 (1996); K. Tamao, T. Yamauchi, Y. Ito, *Chem. Lett.*, **1987**, 171; I. Fleming, P. E. J. Sanderson, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4229 (1987)
- (15) B. F. Bonini, M. Comes-Franchini, M. Fochi, G. Mazzanti, C. Nanni, A. Ricci, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6737 (1998) (16) F. Jin,; B. Jiang, Y. Xu, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1221 (1992)
- (16) M. V. George, D. J. Peterson, H. Gilman, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 403 (1960)
- (17) S. Sharma, A. C. Oehlschlager, *J. Org. Chem.*, **54**, 5483 (1983)
- (18) J. M. Tour, P. V. Bedworth, R. Wu, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3927 (1989)
- (19) K. Takai, Y. Hotta, K. Oshima, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 1968 (1980)
- (20) B. Jiang, Y. Xu, *J. Org. Chem.* **56**, 7336 (1991)
- (21) Q. F. Wang, C. G. Yang, M. Xu, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4083 (2001)
- (22) 藤原昌生, 博士論文, 九州工業大学, 2000
- (23) M. Suda, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2555 (1980)

謝辞

本研究を進めるにあたり終始御指導御鞭撻を賜りました、本学教授奈良坂紘一先生に心から感謝致します。

また本研究を進めるにあたり、直接御指導頂きました本学助教授市川淳士博士に深く感謝致します。

実験を進める上で数々の有益なご助言を頂きました大阪大学講師櫻井英博博士、本学助手北村充博士、本学助手山根基博士ならびに奈良坂研究室のみなさまに感謝致します。

修論提出三日前に私のコンピューターが起動しなくなった際、購入直後の NEC Lavie LL 700/2 を快く貸与してくださった奈良坂研究室 4 年、神保尚久君に特別に感謝の意を表します。

最後に、私を育ててくれた父保および母朋子、いつも私を励ましてくれる弟の達朗に感謝します。

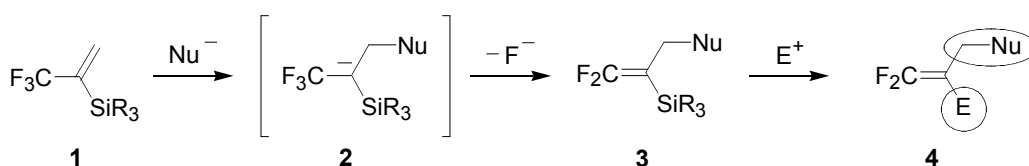
2002 年 2 月 6 日

gem-ジフルオロアルケンは、フッ素系ポリマーや含フッ素生理活性物質の原料となるため、合成化学上意義深い化合物群である。しかしながら、多様な置換基を持つ *gem*-ジフルオロアルケンに対応できる自由度の高い合成法は極めて少ない。これに対して当研究室では、既にジフルオロビニルボランおよびジルコニウムを鍵中間体とする *gem*-ジフルオロアルケン類の一般的合成法を確立している。筆者は修士課程において、他の安定な *gem*-ジフルオロビニル金属種としてケイ素化合物に着目し、*gem*-ジフルオロアルケン合成への利用を検討した。

3,3,3-トリフルオロ-1-プロペン誘導体に求核剤を作用させると、 S_N2' 反応が進行して *gem*-ジフルオロアルケンを与えることが知られるが、この反応は基質と求核剤に関して制約が多い。そこで、シリル基の α -アニオン安定化効果を利用して 1-トリフルオロメチルビニルシラン **1** と種々の求核剤との S_N2' 反応を促進し (Step 1)、さらに得られる *gem*-ジフルオロビニルシラン **3** のシリル基を求電子的な置換に活用することで (Step 2)、広範な *gem*-ジフルオロアルケン **4** に適用できる合成法の開発を目指した。

Step 1 : S_N2' reaction

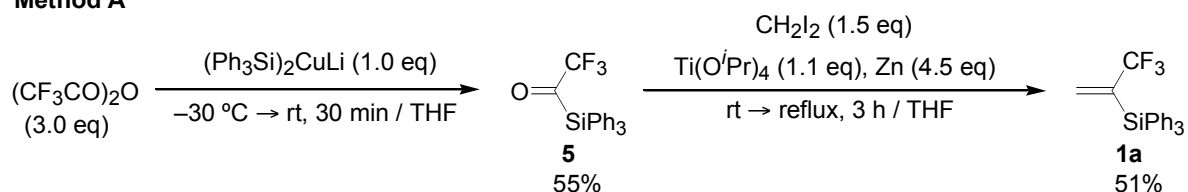
Step 2 : Substitution for Si



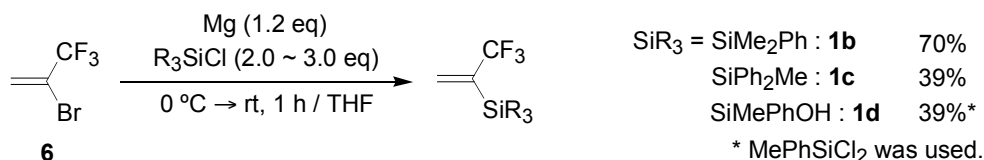
1. トリフルオロメチルビニルシランの調製

上式の反応を円滑に進行させるには、ケイ素上の置換基の選択が重要となる。**1** からのシリルフルオリドの脱離を抑えるために、ケイ素上は嵩高い方が良い。また、ケイ素上にフェニル基などの電子求引基があれば、中間体 **2** の安定化により反応性の向上が期待できる。その一方で、置換基が大きすぎると求核剤(**1**→**2**)や求電子剤(**3**→**4**)との反応を阻害する。これらの点を考慮してビニルシラン **1a-d** を選び、シリルケトンメチレン化 (A 法) および(1-トリフルオロメチルビニル)アニオンのシリル化 (B 法) の 2 種類の手法によって調製した。

Method A

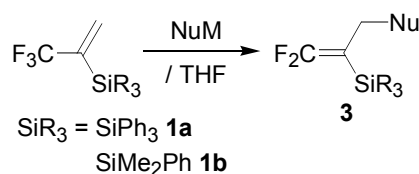


Method B



2. 1-トリフルオロメチルビニルシランの S_N2' 反応: *gem*-ジフルオロビニルシランの合成

トリフェニルビニルシラン **1a** に対し、求核剤としてブチルリチウムを作用させたところ、対応する S_N2' 生成物が得られた。ジメチルフェニルビニルシラン **1b** はより高い反応性を示し、炭素求核剤であるアミドやマロン酸エステルのエノラート、嵩高い窒素求核剤であるリチウムジイソプロピルアミドなど、求核性の低い反応剤でも目的とする S_N2' 反応が円滑に進行した。このようにシリル基の効果によって、多様な置換基を持つジフルオロビニル化合物がはじめて合成可能となった。



1	NuM (eq)	Temp.	Time (h)	Yield (%)
1a	BuLi (2.0)	-78 °C	0.1	84
1b	BuLi (1.05)	-78 °C	0.3	93
1b	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OLi}-\text{NMe}_2$ (1.5)	-78 °C → 0 °C	1.0	85
1b	NaCH(CO ₂ Et) ₂ (2.0)	0 °C → reflux	24	55*
1b	^{<i>i</i>} Pr ₂ NLi (1.5)	-78 °C → 0 °C	1.5	75

*DMF solv.

3. シリル基の求電子置換反応：一置換および二置換 *gem*-ジフルオロアルケンの合成

S_N2' 反応によって得られた *gem*-ジフルオロビニルシランは、フッ化物イオンを作用させることにより *gem*-ジフルオロビニルアニオン等価体として利用できる。**7** に ⁿBu₄NF (TBAF) を作用させると、微量に含まれる水が求電子剤として反応し、シリル基が水素で置換された *gem*-ジフルオロアルケン **8** を好収率で与えた。これに対し、フッ化物イオン源として (Et₃N)₃SiMe₃F₂ (TASF) を用いた場合には、アルデヒドとの反応によって炭素-炭素結合の生成が可能となり、対応するアルコール **9** が効率良く得られた。一方、**7** に臭素を作用させると、シリル基の β-カチオン安定化効果によって、通常困難とされるジフルオロアルケン部への求電子付加反応が進行し、ジブロモ体 **10** が生成した。さらにこの **10** を TBAF で処理することにより、臭素置換基を有するジフルオロアルケン **11** へも誘導できた。

