

平成 13 年度卒業論文

gem-ジフルオロアルケンの合成法

平成 13 年 3 月 15 日

東京大学理学部化学科

指導教官 奈良坂 紘一 教授

神保 尚久

目次

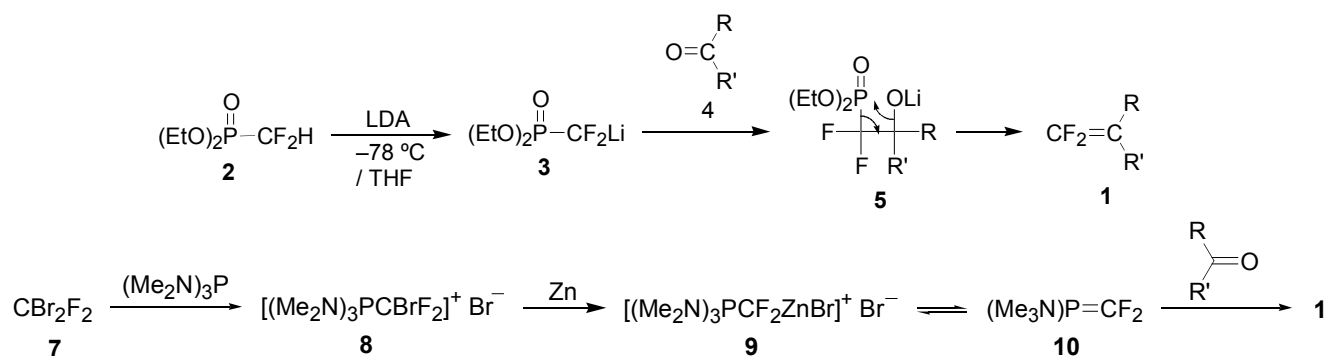
序論	1
本論	6
実験の部	25
結論	29
引用文献	30
謝辞	31

序論

含フッ素有機化合物は通常の有機化合物には見られない、フッ素原子に起因する特異な物性や生理活性を有することが多い。このため、様々な分野で含フッ素化合物の実用化が行われている。例えば、材料科学の分野におけるテフロンなどのフッ素系高分子材料が挙げられ、耐熱性、耐化学薬品性、ならびに電気絶縁性といった優れた物性を示す。また、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には、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、医農薬の分野において重要な地位を占めている。

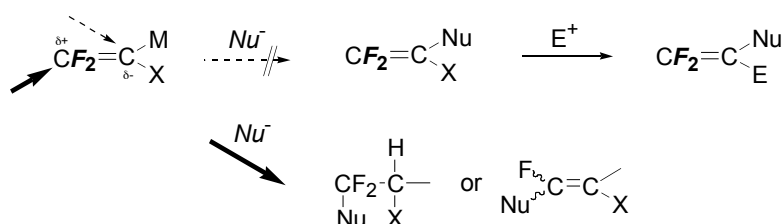
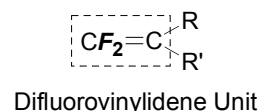
gem-ジフルオロアルケン **1** は、こうした含フッ素有機化合物の合成ブロックとして有用な化合物群であり、同時にフッ素系高分子材料のモノマーとしての重要性も担う。また、*gem*-ジフルオロオレフィン部位を持つ化合物で生理活性をもつものがあり、最近医農薬の分野で研究が進められている。ところが、*gem*-ジフルオロアルケン **1** のこれまで知られている合成法を見ると、多様な置換基に対応できる自由度の高い手法は極めて少ない。

gem-ジフルオロアルケンを標的化合物としてみた場合、フッ素の直接導入を除けば、まず Wittig タイプの反応（スキーム 1）を用いたジフルオロメチレン基（CF₂）の導入による合成法が考えられ、実際これが現在の主流となっている⁽¹⁾。しかし、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



Scheme 1

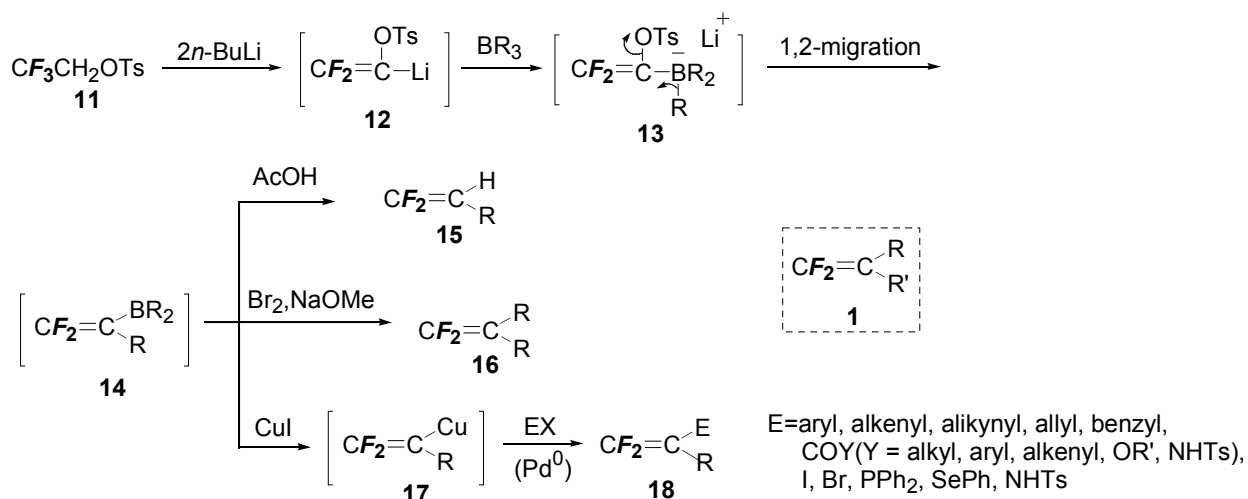
もうひとつの方法として、ジフルオロビニリデン基の導入による合成法が考えられる。この手法は、合成過程の中でアルケン上の二つの置換基 R 、 R' を選んで導入できるという点で高い一般性を有する。さらに、ジフルオロビニリデンをアンビファイルとし、これに求核剤と求電子剤を段階的に導入できれば、より多用なジフルオロアルケン類の合成が可能となる (スキーム 2)。但し、*gem*-ジフルオロアルケンはフッ素原子の非共有電子対とアルケン部の π 電子との反発により炭素-炭素二重結合は大きく分極しており、求核攻撃はもっぱらフッ素置換炭素上へ起こるという問題点がある⁽²⁾。



Scheme 2

こういった背景から当研究室では、フッ素とホウ素の特性を利用することにより、上記の問題点を解決した二置換ジフルオロアルケンの **one-pot** 合成法を確立している。すなわち、ホウ素アート錯体からの 1,2-転位を利用することにより、求核種を外部からではなく分子内から導入する手法である (スキーム 3)。この方法では、まず安価で入手容易な 2,2,2-トリフルオロエタノールをトシル化することによって得られる 2,2,2-トリフルオロエチルトシラート **11** を、2 倍モル量の *n*-BuLi により脱 HF、脱プロトンしてジフルオロビニルリチウム **12** を発生させる⁽³⁾。次に、ボラン BR_3 を作用させることによってホウ素アート錯体 **13** を形成し、置換基 R の 1,2-転位によってジフルオロビニルボラン **14** とし、ジフルオロビニル位への置換基導入に成功している。**14** は多様な変換が可能な炭素-ホウ素結合を備えており、有用な鍵中間体である。すなわち、**14** を酢酸処理によりプロトン化すると 1,1-ジフルオロ-1-アルケン **15** が得られる⁽⁴⁾。臭素で処理すると、ホウ素上の置換基が再転位して対称二置換 *gem*-ジフルオロアルケン **16** を与える⁽⁵⁾。また、銅塩の添加によってジフルオロビニル銅 **17** とした後、求電子剤を直接作用させたりパラジウム触媒存在下クロスカップリングを行なうことにより、 R, R' に各種の置換基を有する *gem*-ジフルオロアルケ

ン **18** が合成できる⁽⁶⁾。



但しこの方法では、ボラン BR_3 を対応するアルケンのヒドロホウ素化によって調製しているため、導入可能な置換基 R は一部のアルキル基に限定され、たとえばアリール基やメチル基などの置換基の導入はできない。これは、図 1 下段に示すようなボラン化合物は、ヒドロホウ素化では合成することができない、またヒドロホウ素化による配向性や化学選択性の問題から望みのボランを調製できないためである。したがって、例えばジフルオロアルケン **1** の R, R' として 2 つのアリール基をもつものを合成することができない。そこで本卒業研究では、 BR_3 を別の調製法で発生させることによって、本ジフルオロアルケン合成法の置換基 R に関する一般性の拡張を試みた。

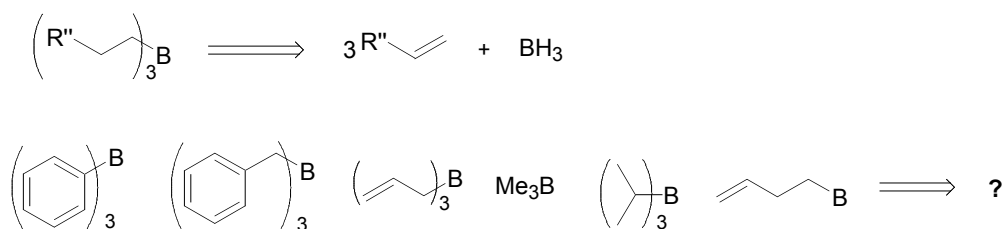
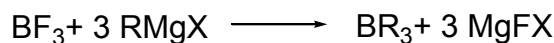


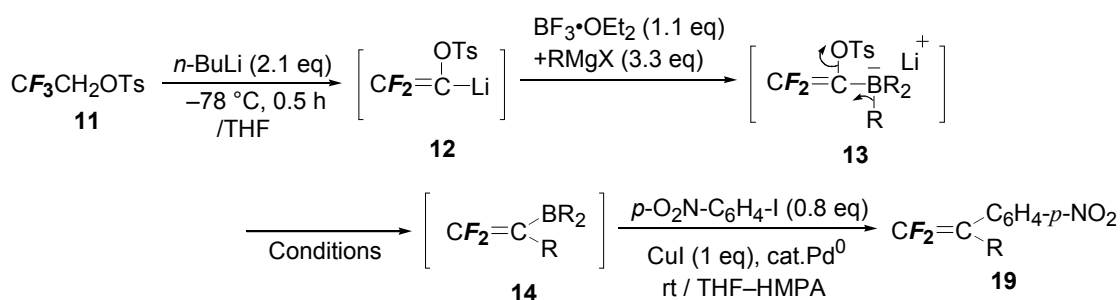
Fig. 1

ヒドロホウ素化以外で簡便なボラン BR_3 の調製法としては、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ に 3 倍モル量のグリニャール試薬を作用させる方法が知られている (スキーム 4)⁽⁷⁾。そこで筆者は、この調製法を用いれば置換基 R としてアリール基などグリニャール試薬由来の置換基を導入することができると考えた。



Scheme 4

ボラン BR_3 として、フェニルマグネシウムブロミド と三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体よりトリフェニルボランを調製し、これを単離することなくそのままビニルリチウム **12** との反応に用いた。予期したようにホウ素上のフェニル基の 1,2-転位が円滑に進行し、さらにパラジウム触媒存在下、**14** と *p*-ヨードニトロベンゼンとのクロスカップリングを行ったところ、目的とする *gem*-ジフルオロアルケン **19a** を得ることができた。また同様の手法によって、ヒドロホウ素化では得られない置換基 **R** であるベンジル基、メチル基を導入した **19b**, **19c** を合成することにも成功した。このように、グリニャール試薬から系内でボラン BR_3 を調製することで、より広範な置換基を有する *gem*-ジフルオロアルケンの合成が可能となった(スキーム 5、表 1)。



Scheme 5

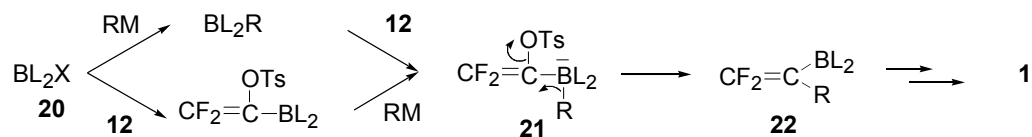
Table 1

Entry	R	X	Conditions	19	Yield of 19 / % ^a
1	Ph	Br	reflux, 0.5 h	19a	62
2	PhCH ₂	Cl	reflux, 0.5 h	19b	70
3	Me	I	rt, 1h	19c	48

^a Based on *p*-O₂N-C₆H₄-I

ところで、スキーム 5 では、置換基 **R** をボラン BR_3 より導入しているが、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ていない。そこで次なる課題として、ホウ素上の置換基の転位能の差を利用して、ダミーリガンドを用いた *gem*-ジフルオロアルケンの合成を試みた。すなわち、ボラート **21** のホウ素上の置換基のうち二つを転位能の低い **L** とし、残りの一つの置換基 **R** のみを転位させて目的化合物の合成に利用するとい

うものである。(スキーム 6)。筆者はこの合成法の確立についても若干の検討をおこなった。



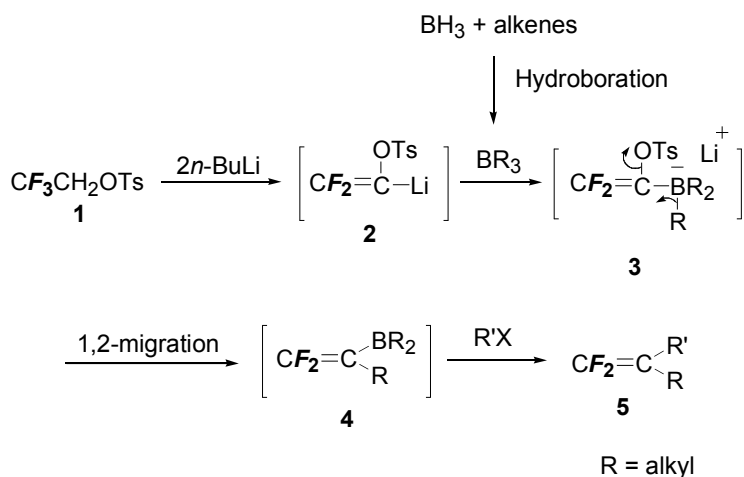
Scheme 6

以下、得られた結果について本論で詳細に述べる。

本論 *gem*-ジフルオロアルケンの合成法

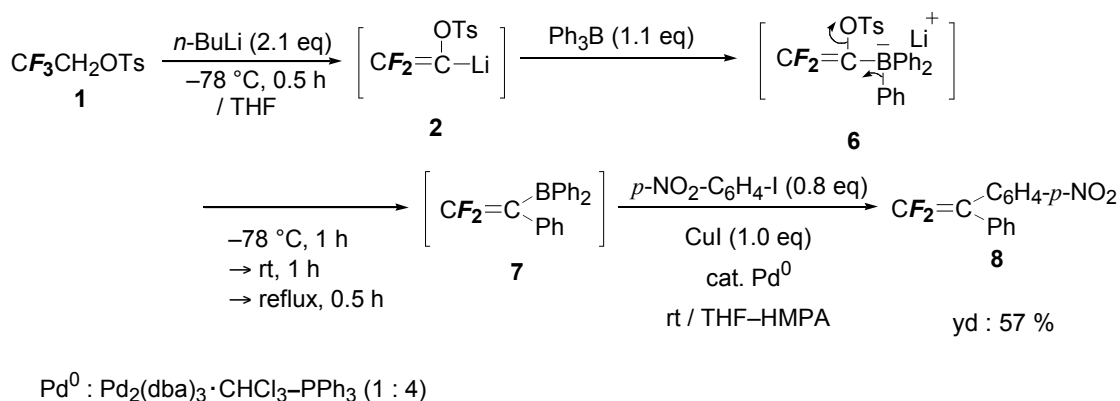
第一節 緒言

序論でも述べたように、ビニルボラン **4** を経由する *gem*-ジフルオロアルケンの合成法において、ジフルオロビニル位の置換基 **R** はトリアルキルボランに由来している。これまで、トリアルキルボランの調製はヒドロホウ素化によって調製していたため、置換基 **R** が一部のアルキル基に限定されていた(スキーム 1-1)。そこで、ヒドロホウ素化以外の手法を用いることでトリアリールボラン、トリメチルボランなどを調製し、アリール基やメチル基なども導入することを目指した。まずはじめに、*gem*-ジフルオロアルケン **5** の置換基 **R** としてフェニル基を選び検討することとした。



Scheme 1-1

予備実験として市販のトリフェニルボランを用い、2,2-ジフルオロ-1-フェニルビニルボラン **7** の調製と、パラジウム触媒存在下 *p*-ヨードニトロベンゼンとのカップリングを順次行うことによって、これまで検討のなされていなかったジフルオロビニリデン基に二つのアリール基を有する *gem*-ジフルオロアルケンの合成を試みた(スキーム 1-2)。



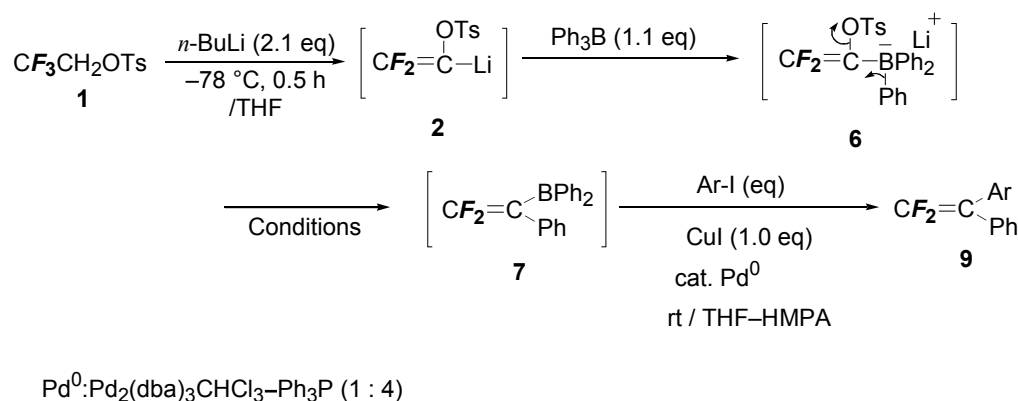
Scheme 1-2

その結果、目的とする **8** の収率は **57%** の収率で得られたが、再現性がみられず、トリフェニルボラン THF 溶液は一度開封してしまうと保存が困難であると判断した。そこで、こうした保存の問題とともにアリール基への拡張性を考慮し、トリフェニルボランをほぼ定量的に得られる調製法の検討を行った(第二節)。次に、その調製法によって得られたトリフェニルボランを単離することなく上述したスキーム 1-2 の反応に用い、ジフルオロビニル位の置換基がいずれもアリール基である *gem*-ジフルオロアルケンの合成を検討した(第三節)。さらに、トリベンジルボラン、トリメチルボランを調製し、これらをやはり単離することなく反応に用いることで *gem*-ジフルオロアルケンにベンジル基、メチル基を導入することを検討した(第四節)。最後に、ダミー配位子を用いた *gem*-ジフルオロアルケンの合成法についての検討を行った(第五節)。

第二節 トリフェニルボランの調製法の検討

2-1 市販のトリフェニルボランの調製法の検討

市販のトリフェニルボランを用いて、当研究室で確立されたスキーム(スキーム 2-1)に従い、次のようにジフルオロビニル位の置換基がいずれもアリール基である *gem*-ジフルオロアルケン **8** の合成を試みた。



Scheme 2-1

2,2,2-トリフルオロエチルトシラート **1** に−78 °Cでブチルリチウムを作用させ、脱 HF と脱プロトンによってビニルリチウム **2** とし、**2** にトリフェニルボランを作用させ、−78 °C で 1 時間経過後、室温に昇温し 3 時間放置した。次いでパラジウム触媒存在下、ヨードベンゼンとクロスカップリングを行ったところ、対応する *gem*-ジフルオロアルケン **9a** は全く得られなかった(表 2-1, Entry 1)。目的物が得られなかった原因を明らかにするため、この反応を ¹⁹F NMR で追跡することとした。すなわち、ビニルリチウム **2** にトリフェニルボランの THF 溶液 (0.25 M)を加え、−78 °Cで 1 時間経過後室温に昇温し、さらに 12 時間経過してから反応液の ¹⁹F NMR を観測した。その結果、ホウ素アート錯体 **6** と見られるピーク (δ_F = 59.2 (d, *J* = 56.5 Hz), 75.9 (d, *J* = 56.5 Hz))が主であった。このことから室温では長時間放置しても転位は進行しないと判断した。そこで加熱還流を 1 時間行ったところ、先のホウ素アート錯体 **6** と見られるピークは完全に消失し、新たなピーク (δ_F = 86.2 (m), 77.9 (m))が主となった。このことから、加熱によってフェニル基の転位が促進され、ビニルボラン **7** が生成したと判断した。これを確かめるため、反応液にパラジウム触媒と、ヨードベンゼンを加えたところ、ジフルオロビニル位の置換基がいずれもフェニル基の *gem*-ジフルオロアルケン **9a** が 55%以下の収率で得られた(Entry 2)。同様にトリフェニルボラン THF 溶液 (0.25M)を用いて **6** まで調製し、室温で 1 時間放置後、加熱還流を 0.5 時間行った。パラジウム触媒存在下で、得られた **7** と、*p*-ヨードニトロベンゼンとのカップリングを行うと、**9b** が 57%の収率で得られた(Entry 3)。但し同じ実験を、トリフェニルボラン THF 溶液(0.25 M)の開封後数日経って再び行ったところ、**9b** の収率は 27%まで低下し、再現性のある結果は得られなかった(Entry 4)。これは、トリフェニルボラン THF

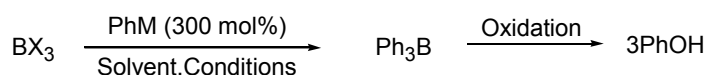
溶液がは一度開封すると分解し易く、純度が低下してしまうため、保存が困難であることを示唆している。

Table 2-1

Entry	Ph ₃ B	Conditions	Arl (equevalent)	9	Yield of 5 / % ^a
1	solid	-78 °C, 1 h → rt, 3 h	PhI (0.9)	9a	0
2	THF solution	-78 °C, 1 h → rt, 12 h → reflux, 1 h	PhI (0.9)	9a	< 55
3	THF solution	-78 °C, 1 h → rt, 1 h → reflux, 0.5 h	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -I (0.8)	9b	57
4	THF solution	-78 °C, 1 h → rt, 1 h → reflux, 0.5 h	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -I (0.8)	9b	27

^a based on ArI

そこで、トリフェニルボランを定量的に調製し、これを単離することなく反応に用いればよいと考え、その調製法の検討をすることとした。一般にトリアルキルボランの合成法には、ヒドロホウ素化による合成法のほかに、トランスメタル化による合成法⁽⁸⁾、すなわちホウ酸エステルまたはハロゲン化ホウ素(BX₃)と有機金属試薬との反応がある。そこで、BX₃ にフェニル金属を反応させてトリフェニルボランとした後、炭素－ホウ素結合を酸化してフェノールへ変換することによって、トリフェニルボランの定量を試みた(スキーム 2-2)。フェニル金属には調製が容易なフェニルマグネシウムブロミドを採用することとし、溶媒、酸化方法、BX₃ の検討を行った。



Scheme 2-2

2-2 溶媒の検討

三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体と、フェニルマグネシウムブロミドを用い、酸化方法は水酸化ナトリウム水溶液による塩基性条件下で、過酸化水素水で処理することとし、フェニルマグネシウムブロミドの溶媒、及び反応溶媒の検討を行った(表 2-2)。

Table 2-2 (BX₃ : BF₃·OEt, PhM : PhMgBr, Oxidation : H₂O₂ / NaOH aq.)

Entry	PhMgBr	Solvent	Conditions	Yield of PhOH / %	Comments
1	Et₂O solution	m-Xylene	rt → 138 °C	84^a	
2	Et₂O solution	m-Xylene	rt → 138 °C	74^b	1 の再実験
3	Et ₂ O solution	THF	reflux, 30 min	37 ^b	
4	THF solution	THF	reflux, 3 h	34 ^b	

^a Isolated ^b Determined by GC analysis (internal *n*-C₁₀H₂₂ standard)

Entries 1, 2 では三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体の *m*-キシレン溶液にフェニルマグネシウムブロミドのエーテル溶液を滴下後、エーテルを留去しながら *m*-キシレンの沸点である 138 °C に達するまで加熱した。これらの結果より、フェニルマグネシウムブロミドの溶媒はエーテル、反応溶媒は *m*-キシレンが良いことがわかった。なお、Entry 2 は Entry 1 の追試であり、若干再現性に問題が見えたが、次節(2-3)で述べるように酸化方法を変更することによりこれを解決することができた。

2-3 酸化方法の検討

2-1 の Entries 1,2 において、過酸化水素水による炭素－ホウ素結合の酸化では再現性があまり見られないことがわかった。そこで、同じ反応において、炭素－ホウ素結合の酸化方法が定量的に進行するとされ、操作が簡便な過ホウ酸ナトリウム－水による方法⁽⁹⁾を試みた(表 2-3)。Entries 3, 4 に見られるように、過ホウ酸ナトリウムで酸化することにより十分な再現性が見られた。

Table 2-3 (BX₃ : BF₃·OEt, PhM : PhMgBr, Solvent : *m*-Xylene)

Entry	Oxidation	Yield of PhOH / %	Comments
1	H₂O₂ / NaOHaq	84^a	
2	H ₂ O ₂ / NaOHaq	74 ^b	1 の再実験
3	NaBO₃ / H₂O	86^b	
4	NaBO₃ / H₂O	88^b	2 の再実験

^a Isolated ^b Determined by GC analysis (internal *n*-C₁₀H₂₂ standard)

2-4 BX₃の検討

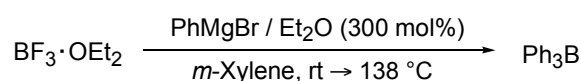
フェニル金属としてフェニルマグネシウムブロミドのエーテル溶液を用い、酸化は過ホウ酸ナトリウム-水により処理することとし、他の BX₃ の検討をおこなった(表 2-4)。

Table 2-4 (PhM : PhMgBr Et ₂ O solution , Oxidation : NaBO ₃ / H ₂ O)				
Entry	BX ₃	Solvent	Conditions	Yield of PhOH / %
1	BF ₃ ·OEt ₂	m-Xylene	rt → 138 °C	86 ^a
2	B(OMe) ₃	Et ₂ O	reflux, 3 h	46 ^a
3	BCl ₃	m-Xylene	rt → 138 °C	83 ^a

^a Determined by GC analysis (internal *n*-C₁₀H₂₂ standard)

ホウ酸トリメチルではフェノールの収率が低下した。また、三塩化ホウ素では三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体と同程度の結果を与えたが、取り扱いが容易な三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を用いることとした。

2-1 から 2-4 の検討から、トリフェニルボランの調製には *m*-キシレン中で三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体にフェニルマグネシウムブロミドのエーテル溶液を滴下することとした(スキーム 2-3)。



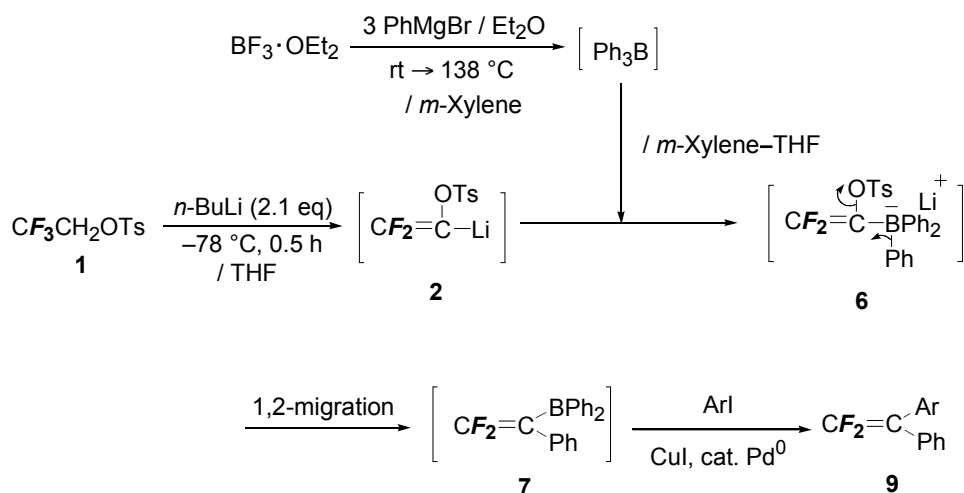
Scheme 2-3

第 3 節 *gem*-ジフルオロアルケンの合成の検討

3-1 合成法の概要

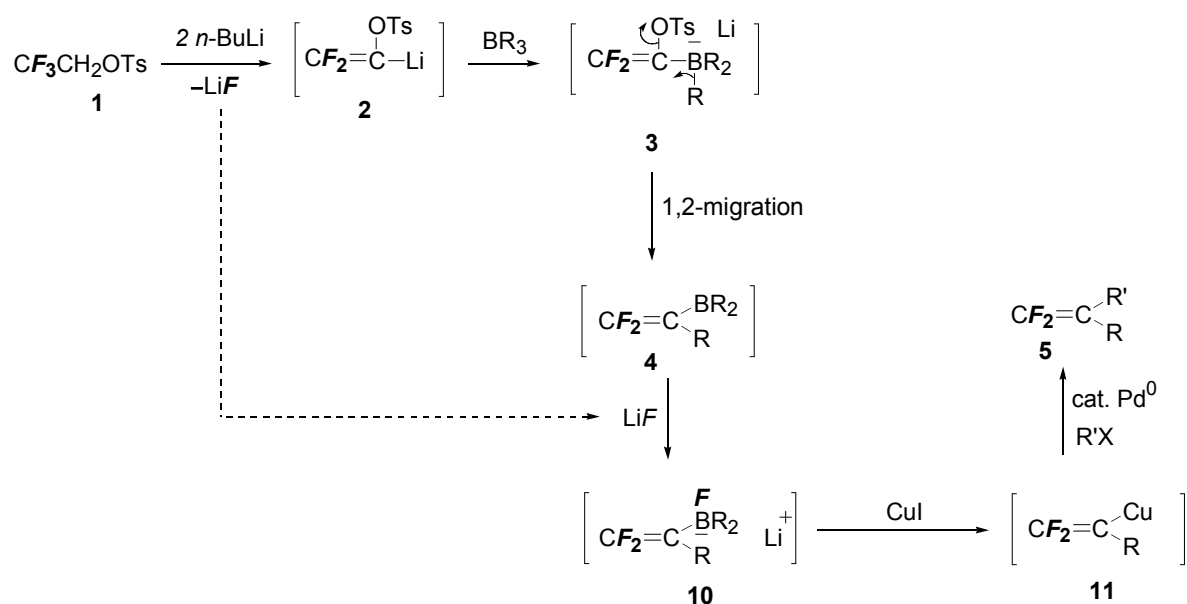
前節の表 2-3 にある通り、スキーム 2-3 の調製法はフェノールが高収率で得られることから、トリフェニルボランを効率良く与えるということがわかった。そこでこの方法を用いてトリフェニルボランを調製し単離することなく *gem*-ジフルオロアルケンの合成に用いることとした。すなわち、*m*-キシレン中で調製したトリフェニルボランに THF を加えて均一溶液とした後、ビニルリチウム **2** に作用させることによってホウ素アート錯体 **6** とし、ホウ素上のフェニル基の 1,2-転位によってビニルボラン **7** とする。次いで、パラジウム触媒存在下、ヨウ化銅を用いてヨウ化アリールとカップリングすることにより、ジフルオロ

ビニリデン基に二つのアリール基を有する *gem*-ジフルオロアルケンの合成を行った(スキーム 3-1)。



Scheme 3-1

この *gem*-ジフルオロアルケン合成におけるヨウ化銅を用いたクロスカップリングは、以下のような反応機構(スキーム 3-2)で説明される。ビニルホウ素化合物への炭素置換基の導入には、鈴木・宮浦らによるパラジウム触媒を用いた有機ハロゲン化物とのクロスカップリング反応が知られている⁽¹⁰⁾が、このカップリング法を用いると目的とする *gem*-ジフルオロアルケン は得られるものの、同時にホウ素上の置換基 **R** ともカップリングが起こってしまう。そこで、ジフルオロビニル基をホウ素から直接パラジウム上に移すのではなく、間にヨウ化銅を用いてビニル銅 **11** へと選択的にトランスメタル化する⁽¹¹⁾ことによって、ジフルオロビニル基のみを活性化し、目的とするカップリング生成物が選択的に得られている。なお、ここでは **2** を生成する際に脱離したフッ化物イオンがホウ素をアート錯体化し、ホウ素上のジフルオロビニル基の選択的トランスメタル化を助けて、ビニルボラン **4** からビニル銅 **11** へと変換している。

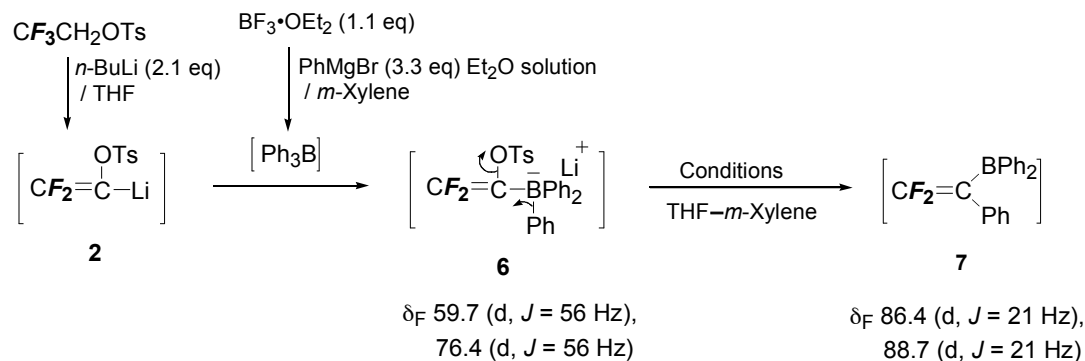


Scheme 3-2

本研究では、トリアルキルボランをトリフェニルボランへと変更するにあたり、**3** → **4** における 1,2-転位の条件、及び **4** → **5** におけるカップリングの条件につき、改めて検討を行うこととした。

3-2 フェニル基の 1,2-転位の条件検討

ホウ素アート錯体 **6** におけるフェニル基の 1,2-転位の条件検討を、 ^{19}F NMR による反応追跡により行った。すなわち、まずビニルリチウム **2** に、1.1 倍モル量の三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体と 3.3 倍モル量のフェニルマグネシウムブロミドから調製したトリフェニルボランを加え、ホウ素アート錯体 **6** とした。この際、ホウ素アート錯体 **6** が 1,2-転位によってビニルボラン **7** に変化していく様子を、 ^{19}F NMR により追跡した。



Scheme 3-3

追跡の結果を表 3-1 に示す。市販のトリフェニルボランを用いた場合(2-1 参照)には、室温では転位が全く進行しなかったのに対し、系内で調製したトリフェニルボランでは予期に反し、室温でも 1,2-転位は進行した(Entries 1~3)。しかし転位は非常に遅く、またホウ素アート錯体 **6** と転位後のビニルボラン **7** の合計収率がしだいに減少し細かいピークも増えてくることから、副反応が起こっていくことがわかった。そこで、加熱することによって転位を促進しようと試みた。室温で 0.5 時間経過後、加熱還流を 0.5 時間行ったところ、ほぼ完全に転位が進行し、**6** と見られる化合物は 80%の好収率で生成していることがわかった(Entry 4)。これらの結果により、1,2-転位を進行させるのに最適な条件は加熱還流 0.5 時間だと判断した。

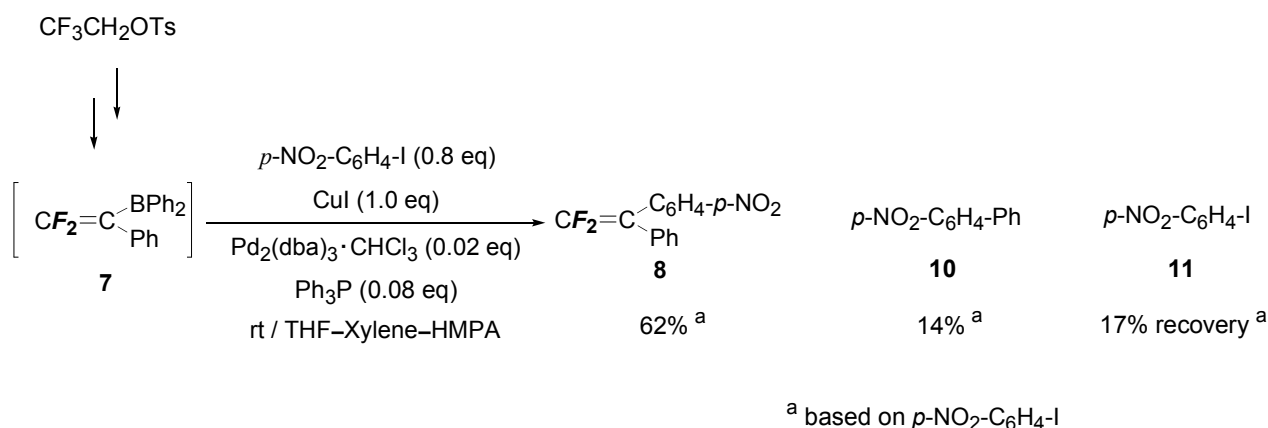
Table 3-1

Entry	Conditions	Yield / % ^a		
		6	7	6+7
1	-78 °C, 1 h → rt, 3 h	22	52	74
2	-78 °C, 1 h → rt, 5 h	8	65	73
3	-78 °C, 1 h → rt, 11h	1	67	68
4	-78 °C, 10 min → rt, 0.5 h → reflux 0.5 h	0	80	80

^a Based on CF₃CH₂OTs. Determined by ¹⁹F NMR (internal benzotrifluoride (Entries 1~3) or C(tol)₂(CF₃)₂ (Entry 4) standard)

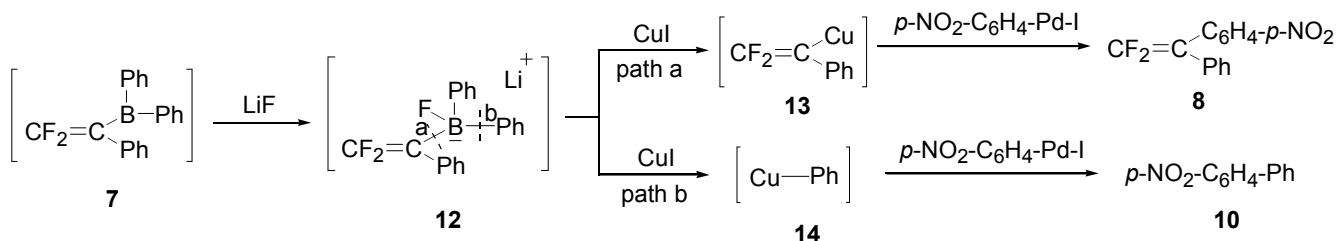
3-3 クロスカップリングの条件検討

前項(3-2)で 1,2-転位の最適条件は加熱還流 0.5 時間だとわかった。そこで、まずはじめに 1,2 転位の最適条件に従ってビニルボラン **7** とし、当研究室で確立された条件でカップリングを行った(スキーム 3-4)。ここではカップリングを行うヨウ化アリールとして *p*-ヨードニトロベンゼンを用いた。



Scheme 3-4

8 は 62 % の収率で得られたが、 p -ヨードニトロベンゼン **11** が 17 % 回収された。またビフェニル **10** が 14% 副生した。この副生成物 **10** の推定反応機構は以下のとおりである(スキーム 3-5)。ビニルボラン **7** に、系内で生じたフッ化物イオンが配位してホウ素アート錯体 **12** となる。**12** のホウ素原子上にはジフルオロビニル基と二つのフェニル基が結合しているが、選択的にジフルオロビニル基がトランスメタル化(path a)されず、同じ sp^2 炭素置換基であるフェニル基も一部が同時にトランスメタル化され、フェニル銅を経てカップリングが進行したためと考えられる(path b)。



Scheme 3-5

以上の結果と考察より、目的物 **8** の収率向上には、①カップリング反応を促進して p -ヨードニトロベンゼン **11** の消費をより高め、また②ビニルボラン **7** からの **10** への副反応を抑制すればよいと考えた。そこで、クロスカップリングにおける p -ヨードニトロベンゼンの使用量、ホスフィン配位子、金属塩の検討を行った。

3-3-1 p -ヨードニトロベンゼンの使用量の検討(表 3-2)

Table 3-2				
Entry	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -I eq	Yield / % ^a		
		8	10	11
1	0.8	62 ^a	17 ^a	14 ^a
2	1.2	36 ^b	3 ^a	25 ^a

^a Based on *p*-NO₂-C₆H₄-I.

^b Based on CF₃CH₂OTs.

p-ヨードニトロベンゼンの使用量を 0.8 倍モル量から 1.2 倍モル量に増やしてカップリングの促進を図ったが、目的物 **8** の収率向上には至らなかった。

3-3-1 ホスフィン配位子の検討

触媒であるパラジウム上のホスフィン配位子を換えることで、ジフルオロビニル基のカップリングを促進することを目指し、以下の検討を行った(表 3-3)。

Table 3-3				
Entry	Phosphine (eq)	Yield ^a		
		8	10	11
1	Ph₃P (0.08)	62	17	14
2	(<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄) ₃ P (0.08)	14	23	31
3	<i>t</i> -Bu ₃ P (0.08)	49	38	19
4	<i>t</i> -Bu ₃ P (0.16)	42	16	32

^a Based on *p*-NO₂-C₆H₄-I.

Entry 2 では電子供与性の低い配位子を、Entry 3 ではかさ高い配位子を用い、Entry 4 ではパラジウムを配位飽和種にすることによって収率の向上を図ったが、目的物 **8** の収率の向上には至らなかった。しかし、ホスフィン配位子によって **8** とビフェニル **10** の生成比は大きく変化することが分かった。従って、他の適切なホスフィン配位子を選ぶことにより、**8** を選択的に合成することも可能と思われる。

3-3-2 金属塩およびカップリングの温度条件の検討

添加する金属塩を変えることで、スキーム 3-5 のハウ素アート錯体 **12** から銅以外のビニルメタル種(path a)へ選択的にトランスメタル化することを試みた(表 3-5)。しかし、ヨウ

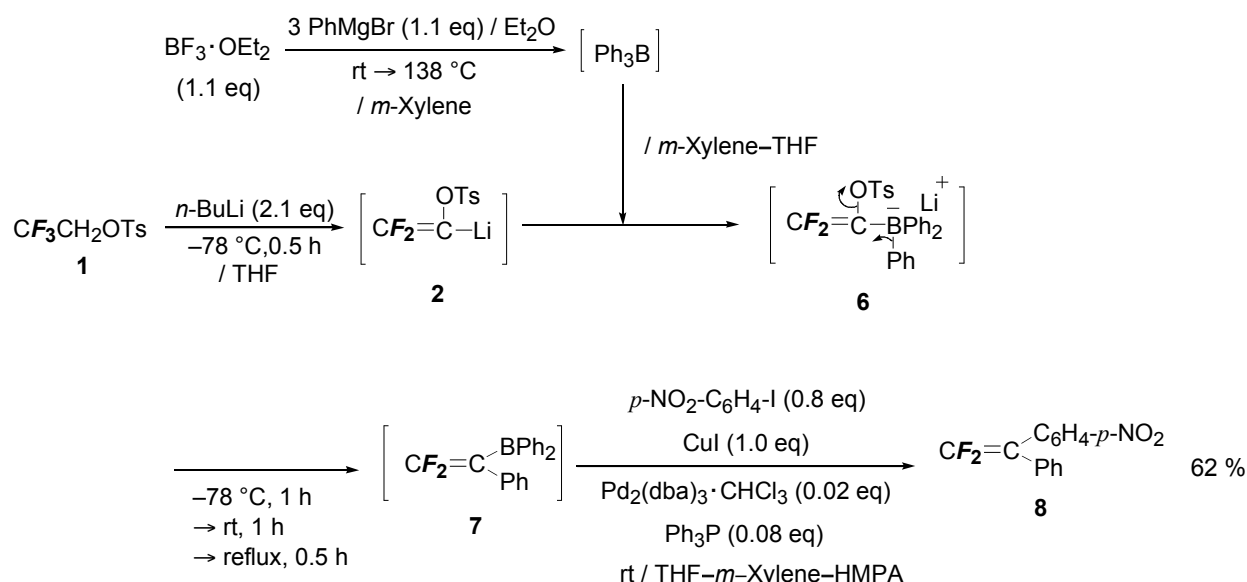
化亜鉛を用いたところ、目的物 **8** の収率は 46%まで低下した。

Table 3-4				
Entry	Metal salt	Yield ^a		
		8	10	11
1	CuI	62	17	14
2	ZnI_2 ^b	46	15	25

^a Based on $p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-I}$.

^b Refluxing for 1 h was needed.

以上、目的物とする *gem*-ジフルオロジアリールアルケン **8** の最高収率を与えるスキームをまとめると次のようになる。



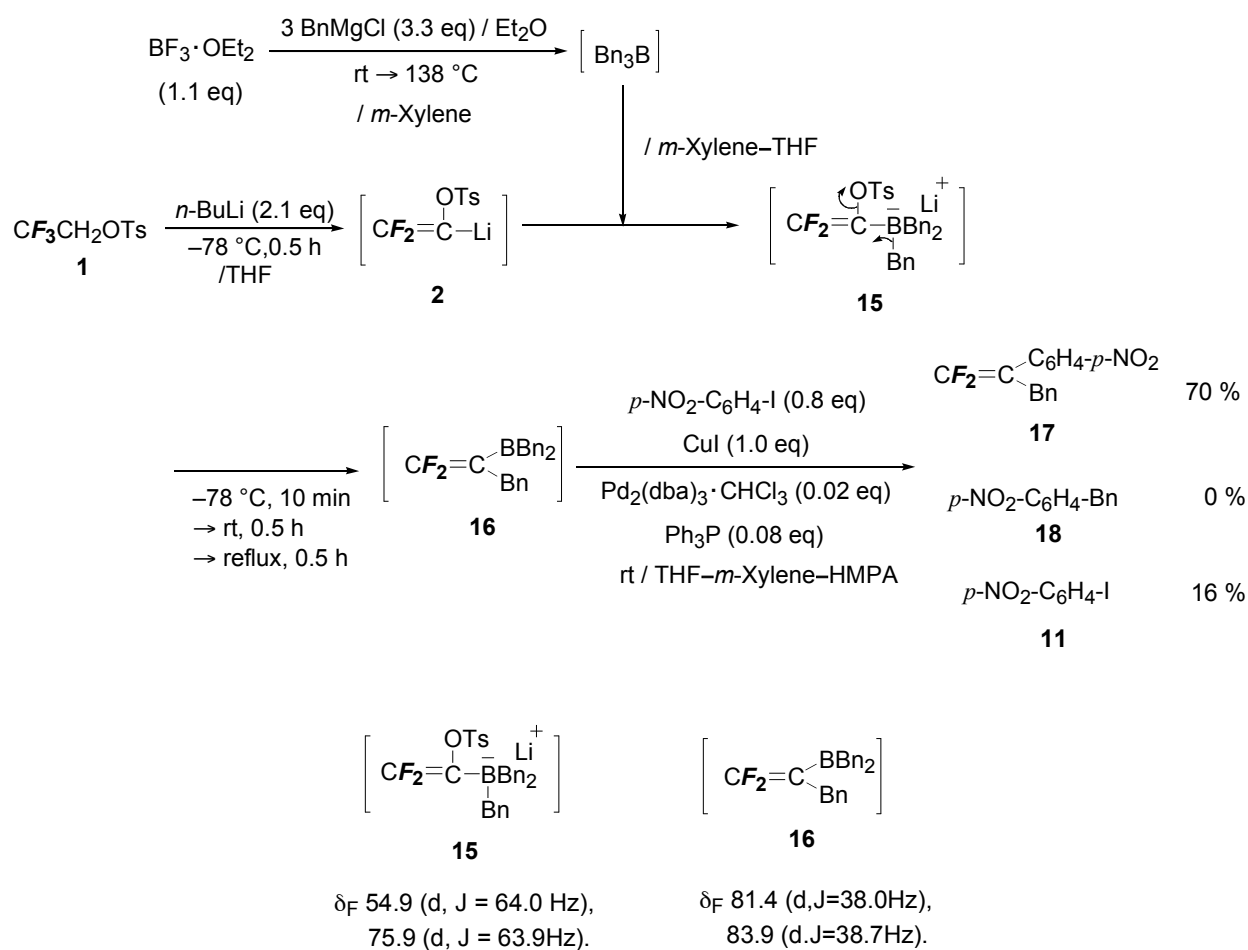
Scheme 3-6

第四節 ジフルオロビニル位へのベンジル基、メチル基導入の検討

4-1 ベンジル基の導入

ビニル位にベンジル基を有するを合成する *gem*-ジフルオロアルケンを合成するため、第二節で述べたトリフェニルボランの合成法に従ってトリベンジルボランを調製し、これとビニルリチウム **2** との反応を試みた。まず、*m*-キシレン中で三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体にベンジルマグネシウムクロリドのエーテル溶液を滴下することによってトリベンジルボランを調製した。次に、調製したトリベンジルボランを単離することなくビニルリチウム **2** との反応に用い、**15**→**16** の 1,2-転位の条件検討を行った。引き続き *p*-ヨード

ニトロベンゼンとカップリングを行うことによってベンジル基を導入した *gem*-ジフルオロアルケン **17** の合成を検討した。(スキーム 4-1)。

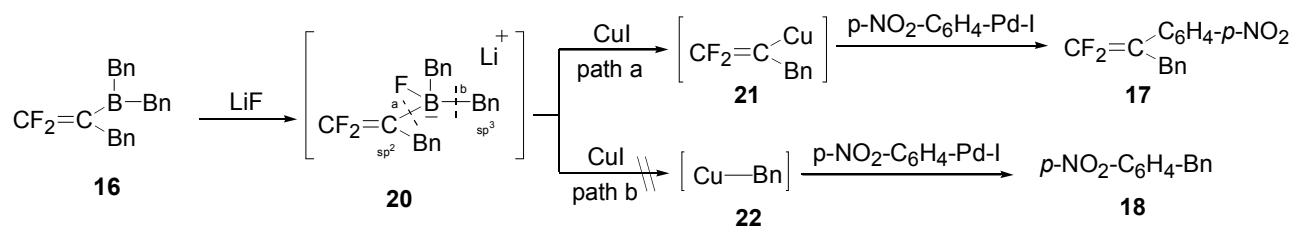


Scheme 4-1

15 → **16** において ^{19}F NMR による反応の追跡を行ったところ、 -78 °C で 1 時間、室温で 1 時間経過後では、反応液の ^{19}F NMR においてホウ素アート錯体 **15** とみられるシグナルが主なものとして観測され、他のシグナルはほとんど見られなかった。これをさらに 30 分間加熱還流したところ、転位が進行してできた **16** と見られるシグナルに変化した。このことから加熱還流 30 分で転位は速やかに進行すると判断した。

そこで、**15** → **16** において -78 °C で 10 分、室温で 30 分経過後、加熱還流 30 分間を行い、**20** とした後に引き続きカップリングの検討をした。スキーム 4-1 のようにパラジウム触媒存在下、*p*-ヨードニトロベンゼンとクロスカップリングを行うことによって、**8** を 70% の収率で得ることができた。

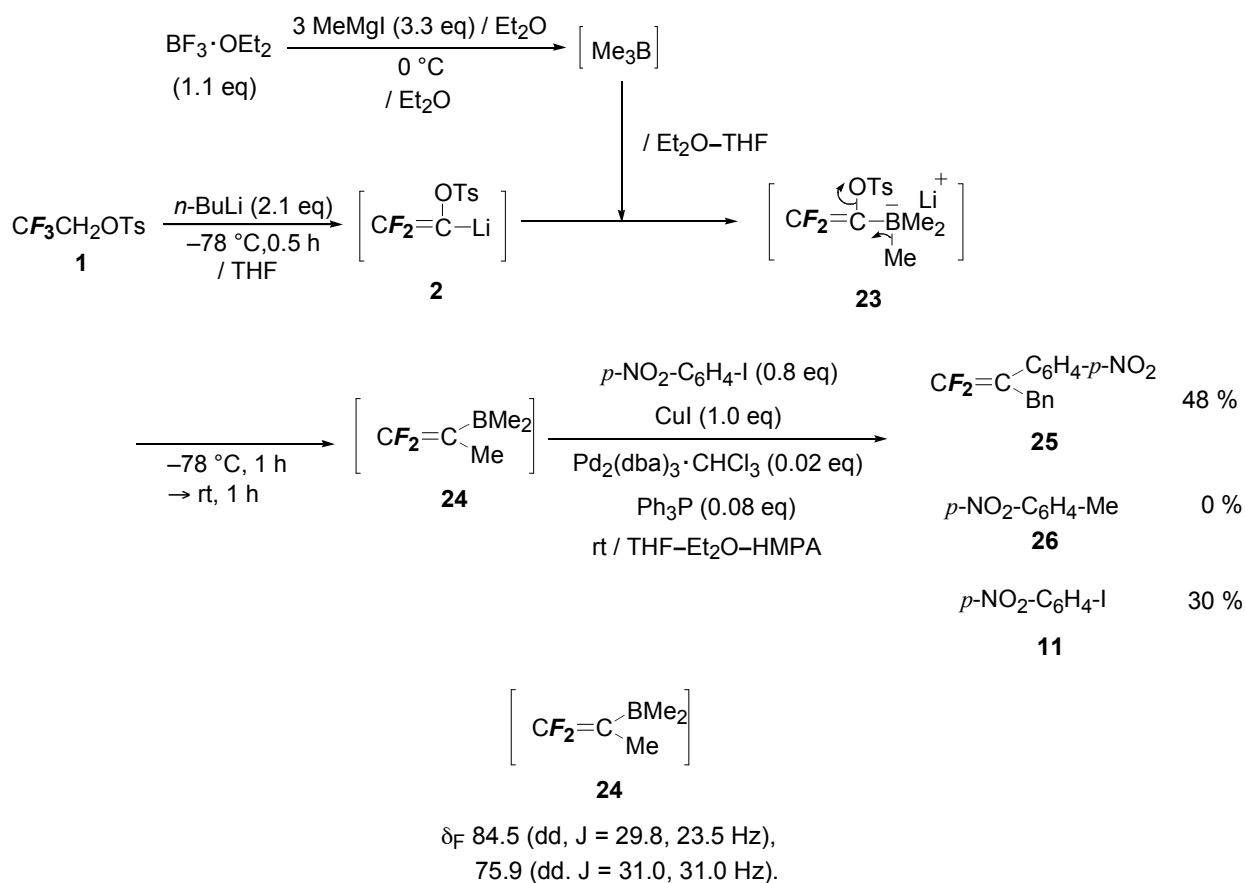
この際、 $p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Bn}$ **18** は全く副生しなかった。これはスキーム 4-2 のようにホウ素上の置換基のなかで唯一の sp^2 炭素置換基であるジフルオロビニル基が選択的に銅へとトランスメタル化した(パス a)ためと思われる。



Scheme 4-2

4-2 メチル基の導入

gem-ジフルオロアルケンのビニル位にメチル基を導入するため、トリメチルボランを調製し、先と同様の反応を試みた。ただし、トリメチルボランは沸点が $-20\text{ }^\circ\text{C}$ と常温で気体のため、 $138\text{ }^\circ\text{C}$ まで加熱して調製するトリフェニルボランと同様の手法は通用できない。そこで氷冷下、エーテル中で三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体にメチルマグネシウムヨードを滴下することによってトリメチルボランを調製し、そのまま **2** との反応に用いることとした。**23** $\rightarrow$ **24** の 1,2-転位の条件を検討し、引き続き *p*-ヨードニトロベンゼンとカップリングを行うことによってメチル基を導入した *gem*-ジフルオロアルケン **25** の合成を検討した。(スキーム 4-3)。

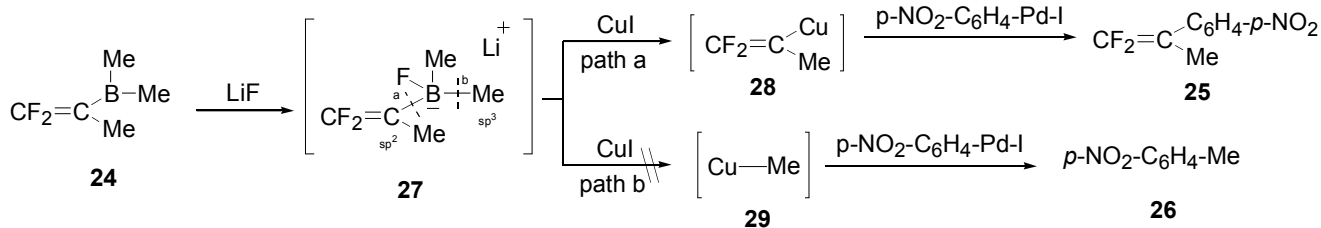


Scheme 4-3

まず、**23** → **24** において ^{19}F NMR による反応の追跡を行った。−78 °C で 1 時間、室温で 1 時間経過したところ、 ^{19}F NMR において転位が進行してできた **24** と見られるシグナルが主として観測された。このことから、転位基がメチル基の場合は室温 1 時間で速やかに転位が進行すると判断した。

こうして **24** とした後、引き続きカップリングを行った。パラジウム触媒存在下、*p*-ヨードニトロベンゼンとクロスカップリングを行うことによって、**25** を 70% の収率で得ることができた。

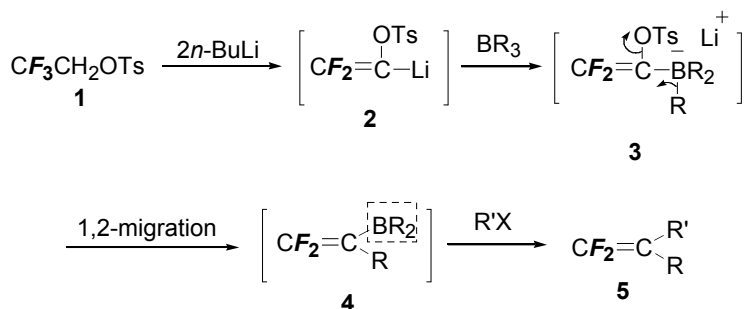
この際、*p*-NO₂-C₆H₄-Me は全く副生しなかった。これはスキーム 4-4 のようにホウ素上の置換基のなかで唯一の sp^2 炭素置換基であるジフルオロビニル基が選択的にトランスメタル化したためと思われる(パス a)。



Scheme 4-4

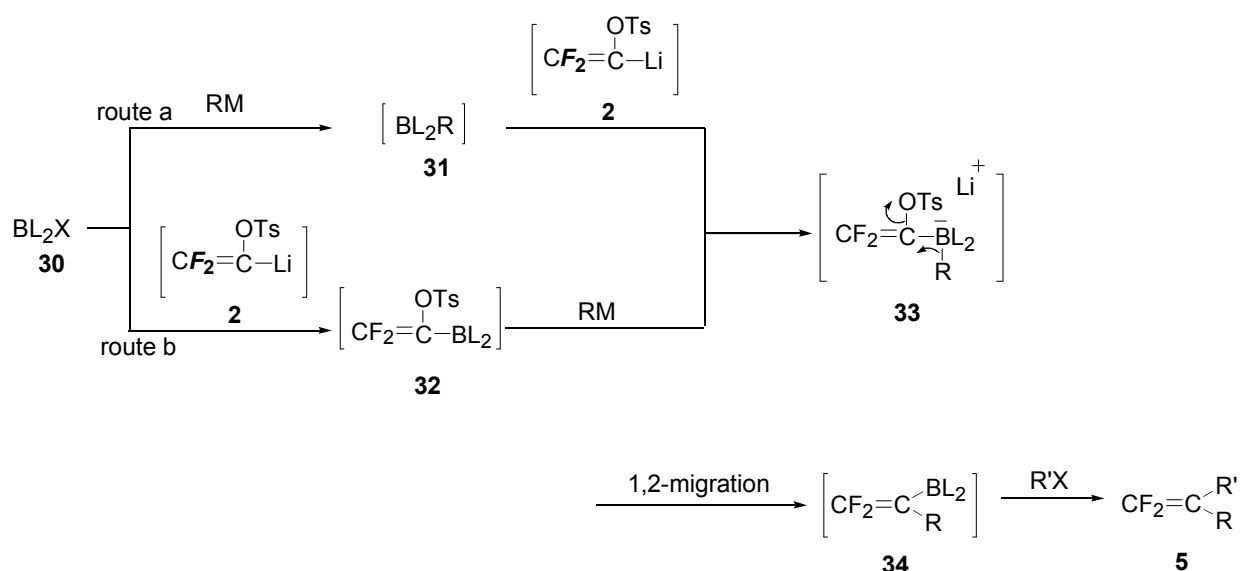
第五節 ダミーリガンドを用いる *gem*-ジフルオロアルケン合成法の検討

gem-ジフルオロアルケンの合成法(スキーム 5-1)では、置換基 **R** をボラン BR_3 より導入しているが、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(スキーム 5-1)。



Scheme 5-1

そこで、ホウ素上の置換基の転位能の差を利用して、ダミーリガンドを用いた *gem*-ジフルオロアルケンの合成を試みた。すなわち、ホウ素アート錯体 **33** のホウ素上の置換基のうち二つを転位能の低い置換基 **L** とし、残りの一つの置換基 **R** のみを転位させてビニルボラン **34** へ変換し、*gem*-ジフルオロアルケン **5** を合成するというものである。ホウ素アート錯体 **33** を調製するには二通りのルートが考えられる。すなわち、**30** から有機金属試薬 **RM** を作用させてボラン **31** とし、それをビニルリチウム **2** に作用させて **33** とする方法(ルート a)と、**30** をビニルリチウム **2** に作用させて **32** とし、これに有機金属試薬 **RM** を作用させて **33** とする方法(ルート b)である。本卒業研究では、このダミーリガンドを用いた *gem*-ジフルオロアルケンの合成法について検討を行った(スキーム 5-2)。

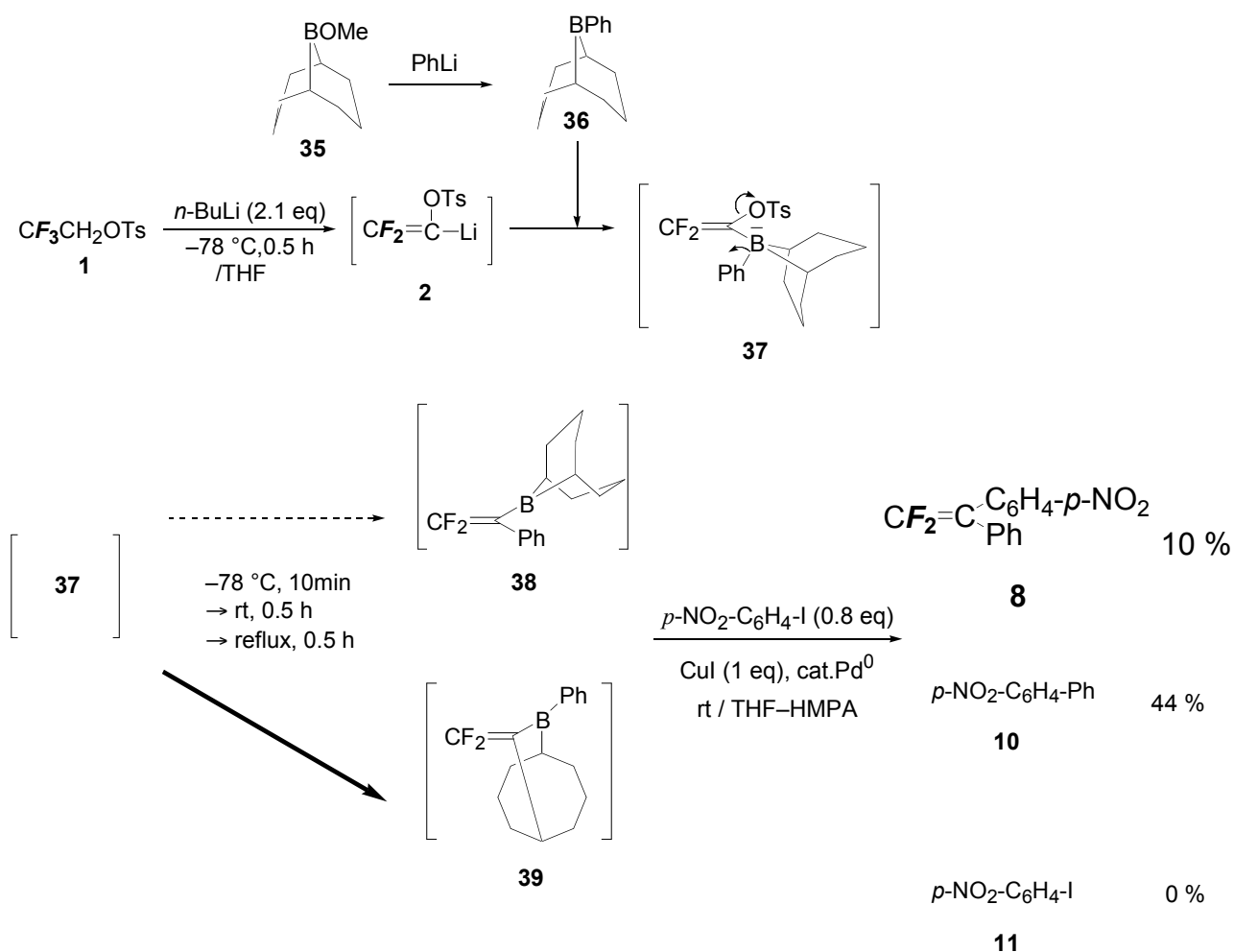


Scheme 5-2

まず初めにスキーム 5-3 に従い、ルート a による合成法を検討した。 BL_2X として B-メトキシ-9-BBN **35** を選び、これをフェニルリチウムと反応させることにより B-フェニル-9-BBN **36** を得た⁽¹²⁾。これを単離し、ビニルリチウム **2** と反応させることによりホウ素アート錯体 **37** とした。**37** のホウ素上のフェニル基の 1,2-転位によってビニルボラン **38** が生成することを期待し、引き続く *p*-ヨードニトロベンゼンとのカップリングによって *gem*-ジフルオロアルケン **8** の合成を試みた(スキーム 5-3)。

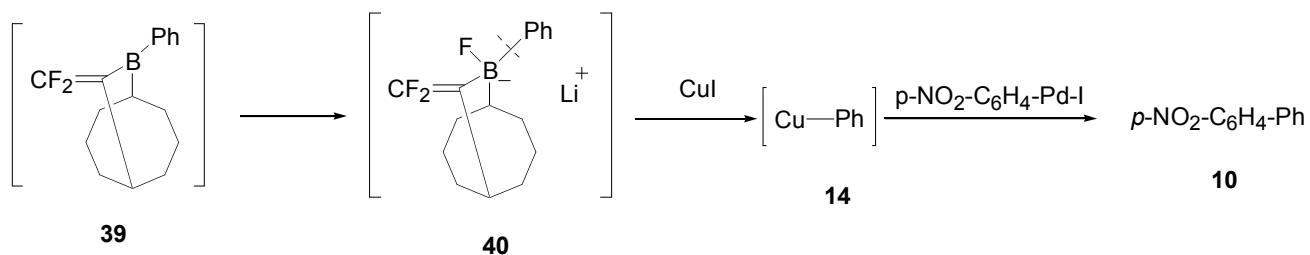
ホウ素アート錯体 **37** のフェニル基が 1,2-転位する様子を ^{19}F NMR で追跡した。 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ で 1 時間、室温で 1 時間経過したところ反応液の ^{19}F NMR を測定したところ、**37** とみられるシグナル(δ_{F} 48.3 (d, $J = 69.3\text{ Hz}$), 73.8 (d, $J = 69.3\text{ Hz}$))が主であり、1,2-転位が進行したと見られるシグナルが(δ_{F} 86.7, 93.0)に現れた。さらに加熱還流を 30 分間行ったところ、**37** とみられるシグナルは消失し、ほとんど転位が進行したと見られる上記シグナルのみとなった。このことから加熱還流 30 分で転位は速やかに進行すると判断した。

そこで、引き続き *p*-ヨードニトロベンゼンとのクロスカップリングを検討した。すなわち、ビニルリチウム **2** に B-フェニル-9-BBN **36** を作用させたあと、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ で 10 分、室温で 0.5 時間経過後、加熱還流 0.5 時間を行い、スキーム 5-3 のようにパラジウム触媒存在下、*p*-ヨードニトロベンゼンとクロスカップリングを行った。しかしながら予期に反して **8** の収率は 10%と低収率にとどまった。



Scheme 5-3

この際、*p*-ヨードニトロベンゼンは完全に消費され、ビフェニル **10** が多量に副生した。この理由は次のように考えている。 ^{19}F NMR での反応の追跡で転位が進行したと見られること、及びビフェニル **10** はビニルボラン **38** からは生成し得ないことから、ホウ素アート錯体 **37** ではフェニル基よりもシクロオクチル基の転位が優先し、ビニルボラン **39** を主に与えたと考えられる。この **39** 上のフェニル基と *p*-ヨードニトロベンゼンとのカップリングが進行し、ビフェニル **10** が生成することになる(スキーム 5-4)。



Scheme 5-4

今回、低収率ながら、9-BBN をダミーリガンドとした、ジフルオロビニル位へのフェニル基の導入に成功した。今後ダミーリガンドとして適切な置換基を選び、検討していきたいと考えている。

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 Avance500 (500 MHz)

JEOL-AL270 (270 MHz)

^{13}C 核磁気共鳴スペクトル (^{13}C NMR)

Bruker Avance500 (126 MHz)

^{19}F 核磁気共鳴スペクトル (^{19}F NMR)

Bruker Avance500 (471 MHz)

赤外吸収スペクトル (IR)

Horiba FT-300S

ガスクロマトグラフィー (GC)

SHIMADZU GC-14B

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(δ 0.00)を、 ^{13}C NMR では重クロロホルム(δ 77.0)を、 ^{19}F NMR ではヘキサフルオロベンゼン(δ_{F} 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及び 2,2-ビス(4-メチルフェニル)ヘキサフルオロプロパンを、GC 収率の計算は *n*-デカンを内部標準に用いて行った。

分取用薄層クロマトグラフィー(PTLC)には Wakogel-B5f (silica gel)を使用した。

なお、実験は全てアルゴン雰囲気下で行った。

1-(2,2-ジフルオロ-1-フェニルビニル)-4-ニトロベンゼン

30 ml 二径ナスフラスコに三フッ化ホウ素ジエチルエーテル ($55\ \mu\text{l}$, 0.43 mmol) のキシレン (3 ml) 溶液を入れ、攪拌しながら室温にてフェニルマグネシウムブロミドのエーテル

溶液 (1.01 M, 1.28 ml, 1.30 mmol) を 10 分間かけて滴下する。滴下後エーテルを留去し、さらに油浴で加熱を続けキシレンの沸点 (138 °C) に達したら加熱を止める。攪拌しながら室温まで冷却して THF 2 ml で希釈し、トリフェニルボラン溶液とする。別の二径ナスフラスコに 2,2,2-トリフルオロエチルトシラート (101 mg, 0.40 mmol) の THF 溶液 (3ml) を入れて -78 °C まで冷却し、攪拌しながら *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.55M, 0.53ml, 0.83 mmol) を器壁を伝わらせながら 10 分間かけて加える。加え始めてから 30 分後、先ほど調製したトリフェニルボラン溶液を、キャヌラーを用いて器壁を伝わらせながら 10 分間かけて加え、トリフェニルボラン溶液を調製した 30 ml 二径ナスフラスコを THF (1 ml) で洗い、その洗液もキャヌラーにて加える。すべて加え終わった後 -78 °C に保ったまま 1 時間攪拌し、さらに室温で 1 時間攪拌後、30 分間加熱還流する。室温まで冷却したら、ヘキサメチルリン酸トリアミド (1.5 ml)、トリフェニルホスフィン (7.9 mg, 0.030 mmol)、パラジウムジベンジリデンアセトン・クロロホルム錯体 (8.2 mg, 0.0079 mmol) を加え、15 分間攪拌する。その後 *p*-ヨードニトロベンゼン (77 mg, 0.31 mmol)、ヨウ化銅 (I) (75 mg, 0.40 mmol) を加え、一晚攪拌する。リン酸緩衝溶液 (pH 7) を加えることによって反応を停止し、反応液をセライトろ過する。ろ液より有機物を酢酸エチルによって三回抽出し、合わせた有機相を水、飽和食塩水でそれぞれ洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、分取用薄層クロマトグラフィー (ヘキサンを展開溶媒として 3 回展開) で分離精製することによって、表題化合物と 4-ニトロビフェニルとの混合物 (60mg) が得られる。それを NMR のピークの面積比によって混合比を求め、収量を決定する。収量 50 mg、収率 62 %。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (2H, brd, $J = 4.0$ Hz), 7.35-7.45 (5H, m), 8.20 (2H, ddd, $J = 9.0, 2.2, 2.2$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 95.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 21, 17$ Hz), 123.6, 128.3, 128.8, 129.7 (dd, $J_{\text{CF}} = 6, 6$ Hz), 130.2 (dd, $J_{\text{CF}} = 4, 4$ Hz), 132.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 3, 3$ Hz), 141.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 4, 4$ Hz), 146.9, 154.2 (dd, $J_{\text{CF}} = 297, 296$ Hz); ^{19}F NMR (500MHz, CDCl_3) δ 77.0(d, $J_{\text{FF}} = 24$ Hz), 78.2 (d, $J_{\text{FF}} = 24$ Hz); IR (neat) 1707, 1597, 1525, 1516, 1350, 1255, 1213, 989, 854, 764, 754, 698 ; Anal. Found: C, 64.54; H, 3.72; N, 5.23 %. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}_2$: C, 64.37; H, 3.47; N, 5.36 %.

1-(1-ベンジル-2,2-ジフルオロビニル)-4-ニトロベンゼン

1-(2,2-ジフルオロ-1-フェニルビニル)-4-ニトロベンゼンと同様の操作により、以下の試薬を用いて合成した。三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 ($55 \mu\text{l}$, 0.43 mmol)、キシレン (3 ml)、ベンジルマグネシウムクロリドのエーテル溶液 (1.0 M, 1.30 ml, 1.30 mmol)、2,2,2-トリフルオロエチルトシラート (99.7 mg, 0.392 mmol) の THF 溶液 (3 ml)、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.56 M, 0.53 ml, 0.83 mmol)、ヘキサメチルリン酸トリアミド 1.5 ml、トリフェニルホスフィン (8.6 mg, 0.033 mmol)、パラジウムジベンジリデンアセトン・クロロホルム錯体 (8.0 mg, 0.0077 mmol)、*p*-ヨードニトロベンゼン 78 mg (0.31 mmol) ヨウ化銅 (I) 75 mg (0.39 mmol)。ただし、トリベンジルボラン溶液を加えた後 -78°C で 1 時間攪拌するところを 30 分間、室温で 1 時間攪拌するところを 30 分間に変更した。また分離精製は PTLC (酢酸エチルーヘキサン (1 : 10) 混合溶媒) にて行った。収量 61 mg、収率 70%。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.79 (2H, dd, $J_{\text{HF}} = 1.8, 1.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.20 (1 H, tt, $J = 7.3, 1.5$ Hz), 7.26 (2H, tdd, $J = 7.3, 1.5, 1.5$ Hz), 7.42-7.45 (2H, m), 8.13 (2H, ddd, $J = 9.0, 2.3, 2.3$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 33.4, 91.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 23, 12$ Hz), 123.6, 126.8, 128.1, 128.7, 129.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 4, 4$ Hz), 137.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 3, 3$ Hz), 140.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 5, 5$ Hz), 146.7, 154.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 296, 291$ Hz); ^{19}F NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 74.7 (d, $J_{\text{FF}} = 32$ Hz), 75.4 (d, $J_{\text{FF}} = 32$ Hz); IR (neat) 1718, 1513, 1342, 1305, 991, 848, 727, 700; Anal. Found: C, 65.47; H, 4.31; N, 4.92 %. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_2$: C, 65.45; H, 4.03; N, 5.09 %.

1-(2,2-ジフルオロ-1-メチルビニル)-4-ニトロベンゼン

30 ml 二径ナスフラスコに三フッ化ホウ素ジエチルエーテル ($55 \mu\text{l}$, 0.43 mmol) のエーテル (3 ml) 溶液を入れ、攪拌しながら氷冷下フェニルマグネシウムブロミドのエーテル溶液 (1.00 M, 1.30 ml, 1.30 mmol) を 10 分間かけて滴下し、1 時間以上攪拌する。氷冷下、攪拌しながら THF 2 ml で希釈し白沈の存在するトリメチルボラン溶液とし、そのま

ま放置する。別の二径ナスフラスコに 2,2,2-トリフルオロエチルトシラート (100 mg, 0.39 mmol) の THF 溶液 (3ml) を入れて -78°C まで冷却し、攪拌しながら *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.63M, 0.51ml, 0.83 mmol) を器壁を伝わらせながら 10 分間かけて加える。加え始めてから 30 分後、先ほど調製したトリメチルボラン溶液の上澄み液を、キャヌラーを用いて器壁を伝わらせながら 10 分間かけて加え、トリフェニルボラン溶液を調製した 30 ml 二径ナスフラスコに沈んでいるマグネシウム塩を THF (1 ml) で洗い、その洗液もキャヌラーにて加える。すべて加え終わった後 -78°C に保ったまま 1 時間攪拌し、さらに室温で 1 時間攪拌する。これ以後は 1-(2,2-ジフルオロ-1-フェニルビニル)-4-ニトロベンゼンと同様の操作により、以下の試薬を用いて合成した。ヘキサメチルリン酸トリアミド 1.5 ml、トリフェニルホスフィン (8.7 mg, 0.033 mmol)、パラジウムジベンジリデンアセトン・クロロホルム錯体 (8.1 mg, 0.0082 mmol)、*p*-ヨードニトロベンゼン 78 mg (0.31 mmol) ヨウ化銅 (I) 75 mg (0.39 mmol)。分離精製は PTLC (酢酸エチルーヘキサン (1 : 10) 混合溶媒) にて行い、表題化合物と *p*-ヨードニトロベンゼンとの混合物 (53mg) が得られる。それを NMR のピークの面積比によって混合比を求め、収量を決定する。収量 30 mg、収率 48%。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.03 (3H, dd, $J_{\text{HF}} = 3.4, 3.4$ Hz), 7.52-7.55 (2H, m), 8.22 (2H, ddd, $J = 9.0, 2.3, 2.3$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 12.8, 86.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 24, 13$ Hz), 123.6, 128.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 5, 4$ Hz), 141.7 (dd, $J_{\text{CF}} = 5, 5$ Hz), 146.5, 154.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 294, 289$ Hz); ^{19}F NMR (500MHz, CDCl_3) δ 75.4 (dd, $J_{\text{FF}} = 33, J_{\text{FH}} = 3$ Hz), 75.4 (ddd, $J_{\text{FF}} = 32, J_{\text{FH}} = 6, 3$ Hz); IR (neat) 1728, 1599, 1514, 1350, 1323, 1250, 1140, 1111, 1070, 856, 754, 696.

結論

本論文は、「*gem*-ジフルオロアルケンの合成法」と題し、一章五節よりなっている。筆者は、当研究室において確立されているジフルオロビニルボランを鍵中間体とした *gem*-ジフルオロアルケンの合成法を再検討し、ジフルオロビニリデン基に導入可能な置換基の一般性を拡張した。

本論ではまず、トリフェニルボランなどのヒドロホウ素化では得られないボランを、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体とグリニャール試薬から調製し、これを単離することなく *gem*-ジフルオロアルケンの合成に用いた。その結果グリニャール試薬に由来する、フェニル基、ベンジル基、メチル基といった、従来検討がなされていなかった置換基の導入に成功した。本手法は、ヒドロホウ素化によって調製したボランからの置換基導入における一般性の不足を補うことができ、より広範な置換基を有する *gem*-ジフルオロアルケンの合成を可能にするものである。また第五節においては、ダミーリガンドを有するボランを用いた *gem*-ジフルオロアルケンの合成も検討し、低収率ながらジフルオロビニル位への置換基導入にも成功した。今後この手法をさらに検討し、より効率的で一般性の高い *gem*-ジフルオロアルケンの合成法の確立をしたいと考えている。

引用文献

- (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) M. Hudlicky, *Chemistry of Organic Fluorine Compounds, 2nd Edition*, Ellis Horwood, Chichester, 1976, Chap.5.
- (3) K. Tanaka, T. Nakai, and N. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4809
- (4) J. Ichikawa, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1641 (1989)
- (5) J. Ichikawa, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6379 (1989)
- (6) J. Ichikawa, T. Minami, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3779 (1992), J. Ichikawa, S. Hamada, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 337 (1992), J. Ichikawa, S. Yonemaru, T. Minami, *Synlett*, 1992, 883
- (7) Mikahailov, B. M.; Bubnov, Yu. "Organoboron Compounds in Organic Synthesis"; Harwood Academic Science Publishers: Switzerland, 1984
- (8) A. Pelter, K. Smith, and H. C. Brown, "Borane Reagents" Academic (1988)
- (9) George W. Kabalka, Timothy M. Shoup, and Naganna M. Goudgaon, *J. Org. Chem.*, **54**, 5930 (1989)
- (10) N. Miyamura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **95**, 2457 (1995)
- (11) P. Wipf, *Synthesis*, **1993**, 537
- (12) G. W. Kramer and H. C. Brown, *J. Organomet. Chem.*, **73**, 1 (1974).

謝辞

本卒業研究を進めるにあたり、終止ご指導ご鞭撻を賜りました本学教授、奈良坂絃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、直接ご指導頂きました森高氏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本学助教授市川淳士博士、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深く感謝致します。

平成 13 年 3 月 15 日