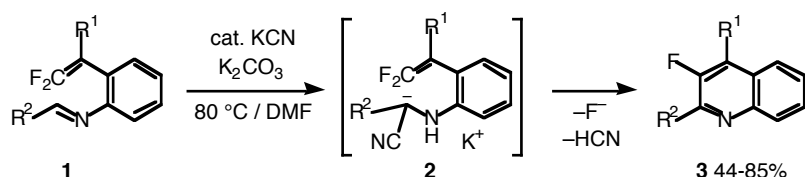


Abstracts

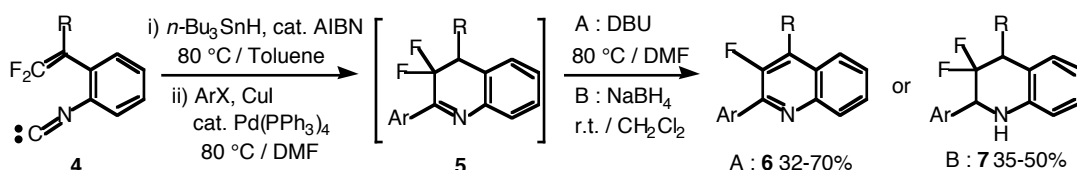
Fluorine-containing heterocyclic compounds exhibit a variety of biological activities. Thus, the development of a general method for the synthesis of fluoroheterocycles is a highly desirable goal. Focusing on the properties of fluorine, its electron-withdrawing and leaving-group ability, the author has established systematic methods for the synthesis of fluorine-containing 6- and 5-membered heterocycles via intramolecular nucleophilic addition to difluorovinyl or trifluoromethylvinyl compounds.

Synthesis of fluoroquinoline derivatives via intramolecular nucleophilic addition or radical addition to *gem*-difluorovinyl compounds

Addition of CN^- to imines **1** followed by proton transfer generated α -cyanocarbanions **2**, which were readily trapped by the intramolecular difluoroalkene moiety. Successive elimination of HCN gave the desired 3-fluoroquinolines **3**. This process proceeded with a catalytic KCN in the presence of K_2CO_3 .

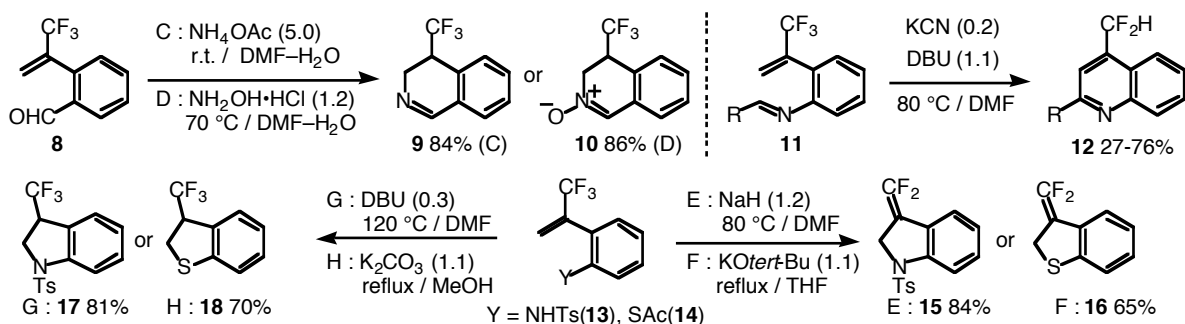


Isocyanides **4** were treated with *n*- Bu_3SnH and AIBN to undergo intramolecular 6-*endo-trig* radical cyclization via the α -stannylimidoyl radicals, leading to 2-stannyldihydroquinolines. When these intermediates were subjected to the Stille coupling and subsequent (A) dehydrofluorination or (B) reduction, 3-fluoroquinolines **6** or 3,3-difluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinolines **7** were obtained, respectively.



Synthesis of 6- and 5-membered fluorine-containing heterocycles via cyclization of trifluoromethylvinyl compounds

Generation of imine, oxime, α -cyanocarbanions, tosylamidate ion, or thiolate ion at the *ortho* position of α -trifluoromethylstyrenes **8**, **11**, **13**, and **14** promoted the intramolecular cyclization, leading to the construction of fluorinated 6- and 5-membered rings. These reactions provided isoquinoline (**9**, **10**), quinoline **12**, indole (**15**, **17**), and benzothiophene (**16**, **18**) derivatives bearing a trifluoromethyl, difluoromethyl, or difluoromethylene group. It should be noted that the normally disfavored nucleophilic 5-*endo-trig* cyclization was accomplished with trifluoromethylvinyl compounds.

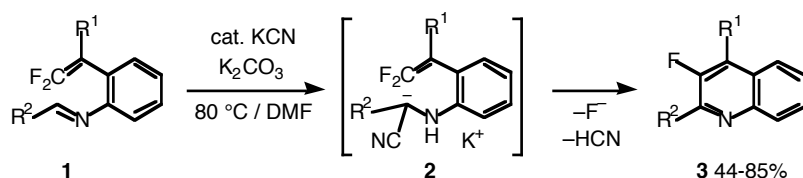


研究概要

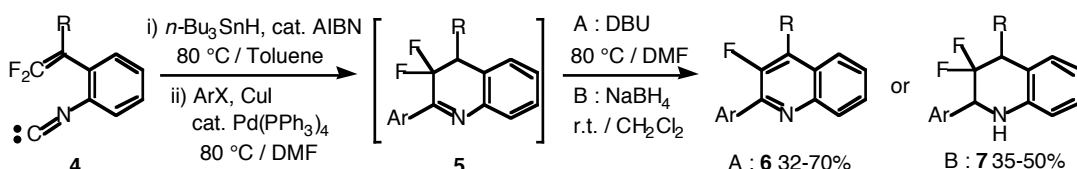
含フッ素ヘテロ環化合物は様々な生理活性を示すことが知られており、その簡便な合成法の開発は有機合成化学の重要な課題である。筆者は、フッ素の代表的な性質である強い電子求引性と脱離能に着目し、ジフルオロビニル化合物およびトリフルオロメチルビニル化合物への分子内求核的付加反応を利用して、フッ素置換基をもつ各種5、6員環ヘテロ環化合物合成法を開発した。

ジフルオロビニル化合物への分子内アニオンおよびラジカル付加を利用するフルオロキノリン類の合成

イミン1に、塩基と触媒量の KCN を作用させることにより、3-フルオロキノリン3を得ることができた。ここでは、発生する α -シアノカルボアニオン2によるビニル位フッ素の分子内置換と HCN の脱離によりキノリン3を与える。また、生じた HCN からシアニ化物イオンが再生するため、触媒的に反応が進行する。

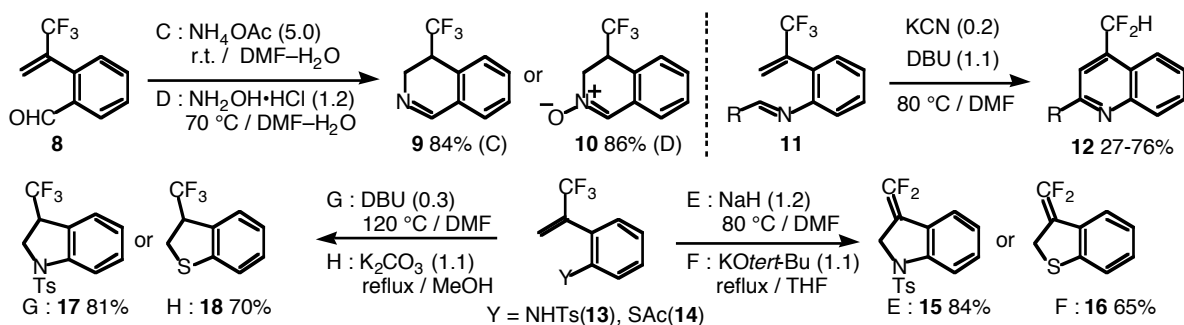


また、イソシアニド4にスズヒドリドと AIBN を作用させると、発生する α -スタニルイミドイルラジカルが、ラジカル付加では通常起こり難い 6-endo-trig 環化して、2-スタニルジヒドロキノリンを与える。引き続き、Stille カップリングを行い5とし、(A)脱 HF または (B)還元を行うことで、3-フルオロキノリン6または3,3-ジフルオロテトラヒドロキノリン7を合成することができた。



トリフルオロメチルビニル化合物を出発物質とする各種フルオロアルキル基をもつ6、5員環ヘテロ環化合物の合成

オルト置換 α -トリフルオロメチルスチレン誘導体8,11,13,14を用いて、イミン、オキシム、 α -シアノカルボアニオン、トシルアミダートイオン、チオラートイオンによる分子内置換および付加反応を行わせることにより、CF₃、CF₂H、CF₂=基をもつイソキノリン9,10、キノリン12、インドール15,17、ベンゾチオフェン16,18 誘導体を合成することができた。特に5員環形成においては、Baldwin 則で不利とされ報告例の少ない求核的 5-endo-trig 環化が進行したことになる。



序論

フランスの化学者 Moissan (1906 年ノーベル化学賞受賞) が、フッ化水素 (HF) の電気分解によりフッ素ガスの合成・単離に初めて成功したのは 1886 年であったが¹、その後の約半世紀は、フッ素ガスが持つ激しい反応性、腐食性、毒性への懸念から、その利用はなかなか進まなかった。しかし、1930 年以降、フッ素化合物の実用的展開は徐々に拡大し、今やフッ素原子は現代化学の基盤を支える重要な元素の一つとして認識されるようになった。すなわち、フッ素化合物、特に炭化水素の水素を全てまたは大部分をフッ素で置換したペルまたはポリフルオロ化合物や、一部分をフッ素で置換した部分フッ素化合物には、優れた性質を有するものが数多く見出し出されており、日常的にも広く用いられている²。

フッ素原子は、周期表で希ガスを除いて最も右上に位置し、他の原子に比べて特徴ある性質を持っている。その主なものとして以下の 3 つが挙げられる。

(1) 全元素中最大の電気陰性度

(2) 水素原子に近い van del Waals 半径

[van del Waals 半径(Å) : H(1.2), F(1.35), Cl(1.80)]

(3) 大きな C-F 結合エネルギー

[C-X 結合エネルギー(kcal mol⁻¹) : C-F (116), C-H (99.5), C-Cl (78)]

これらの特徴により、有機フッ素化合物は興味深い物理的および化学的性質を有し、材料化学や医薬品の分野で活用されている。

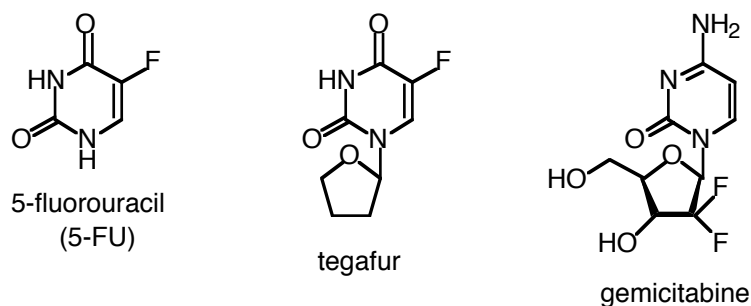
材料化学分野においては、分子中に多数のフッ素原子を導入したペルもしくはポリフルオロ化合物がフッ素系材料として用いられている。このようなフッ素化合物は、一般に極めて高い熱的・化学的安定性を持ち、さらには撥水・撥油性という際立った界面活性を有しているのが特徴である。例えば、テフロンの商品名で知られるポリ(テトラフルオロエチレン)³ は、優れた耐薬品性、耐溶媒性、不燃性、熱的安定性、潤滑性、電気絶縁性、耐候性、湿気不透過性を有し、絶対零度近くから +260 °C までの温度範囲で使用できる。

一方、医薬品の分野においては、分子中の特定の位置のみを選択的にフッ素化した部分フッ素化合物(フッ素系生理活性物質)が、医薬品や農薬として極めて重要な位置を占めるようになってきている。部分フッ素化合物の性質と生理活性との関連

に着目すると、以下の効果が挙げられる。

フッ素は立体的には水素に次いで小さな原子であり、フッ素導入による分子の立体的変化は小さい。このため、生理活性有機化合物の水素原子をフッ素原子に置換しても、生体は立体的に識別できないため、それらは生体内に取り込まれる（ミミック効果）。一方、炭素-フッ素結合は非常に強く、置換反応を起こし難く、酵素による切断反応も受けにくい（ブロック効果）。よって、生体内に取り込まれた含フッ素有機化合物は、代謝されず、また部分的に代謝されてもフッ素の結合位置が関与するところで代謝を止めてしまう。こうしたミミック効果とブロック効果を応用した制がん剤の最初の例が、5-フルオロウラシル（5-FU）である。Heidelbergerらは、5-FUの制がん剤作用の発現にフッ素の存在が必須であることを作用機序の解明に基づいて示し⁴、今日でも5-FUの誘導体の研究開発は盛んに行われている。例えば、5-FUの7位の窒素原子上にテトラヒドロフラン環を導入したテガフルは、消化器系のがんや乳がんの治療に用いられており、また、核酸の糖部分にフッ素を導入したゲミシタビンは、膵臓がんなどの難治性のがんに対して臨床的に用いられている(Fig. 0-1)⁵。

Figure 0-1. 制がん剤



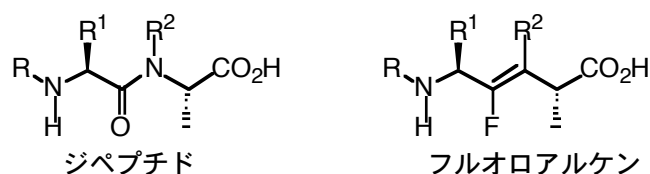
また、有機化合物へのフッ素原子あるいはトリフルオロメチル基などのフルオロアルキル基を導入すると、疎水性（親油性）が増加するので、生体内での吸収、輸送が促進される。Table 0-1 に、置換基 R などの芳香族化合物の疎水性パラメーター(Π 値)を示す^{2g,h}。 Π 値が大きい程疎水性が大きくなることを意味しており、特にトリフルオロメチル基を導入したものは、疎水性が大きく増大している。

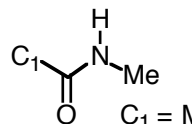
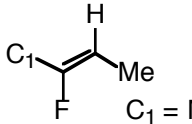
Table 0-1. 疎水性パラメーター

R (C ₆ H ₅ -R)	Π^a	$^a\Pi_R = \log (P_R / P_H)$
F	0.14	$P = \text{オクタノール / 水 間の分配係数}$
Cl	0.71	
OH	-0.67	
CF₃	0.88	
Me	0.56	
OCF ₃	1.04	
OMe	-0.02	

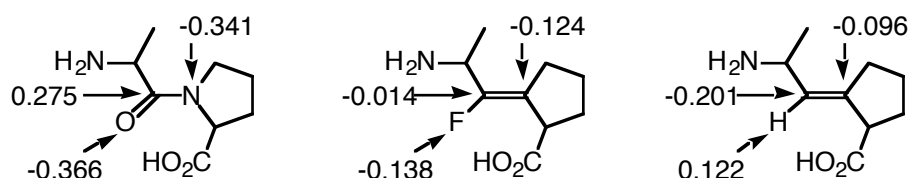
さらに近年、生理活性物質の部分構造を、化学的に安定かつ等価な機能を有する官能基（バイオイソスター）に置き換える化学修飾が、医薬品開発において盛んに検討されている。このような例としてフッ素置換官能基を用いるものが多く、例えばフルオロビニル基をアミド結合の等価置換基として利用する試みが挙げられる⁶。これは、アミド結合とフルオロアルケンの結合角、結合距離、電荷分布の類似性に基づくもので、生理活性ペプチド内のアミド結合をフルオロアルケンで置き換えて、本来の活性を維持しながらも、加水分解酵素に対する安定性と疎水性の増大を指向したものである(Table 0-2)。

Table 0-2. アミドとフルオロアルケンの比較



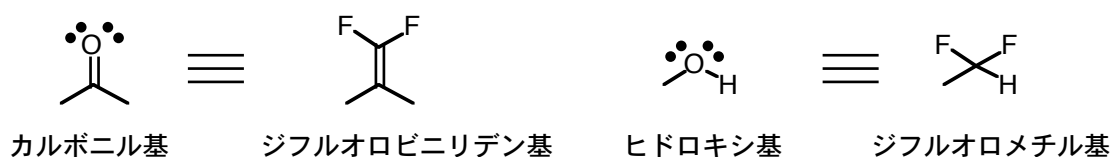
 C₁ = Me		 C₁ = Me	
結合角	結合距離	結合角	結合距離
C ₁ -C-N 114°	C-N 1.32 Å	C ₁ -C _F -C 124°	C-C 1.32 Å
N-C-O 125°	C-O 1.24 Å	C-C _F -F 121°	C-F 1.36 Å
C ₁ -C-O 121°	C ₁ -C 1.53 Å	C ₁ -C _F -F 115°	C ₁ -C _F 1.52 Å

<電荷分布の比較(AM1計算)>



また、ジフルオロメチレン基を酸素原子と等価と見なすことで、ジフルオロビニリデン基がカルボニル基の、またジフルオロメチル基がヒドロキシ基のバイオイソスターとして、各々期待されている(Fig.0-2)⁷。

Figure 0-2. バイオイソスターの例



以上述べたように、医農薬の分野において、フッ素原子およびトリフルオロメチル基、ジフルオロメチレン基やジフルオロメチル基をもつ有機フッ素化合物は極めて興味深い化合物群であるといえる。その中でも特にヘテロ環化合物は、医農薬や染料、液晶などの構成要素であるため、このようなフッ素置換基を有するヘテロ環化合物の性質は、近年非常に注目されている⁸。しかし、天然には含フッ素ヘテロ環化合物は存在しないので、その供給は有機合成化学的手法に頼ることになる。

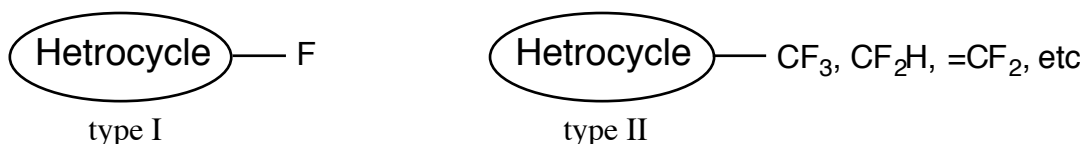
含フッ素ヘテロ環化合物は、次の二つのタイプに大別される(Fig. 0-3)。

(I) 環炭素上にフッ素原子を有するもの

(II) 環炭素上にフルオロアルキル基またはフルオロアルケニル基

(CF_3 , CF_2H , $=\text{CF}_2$, etc) を有するもの

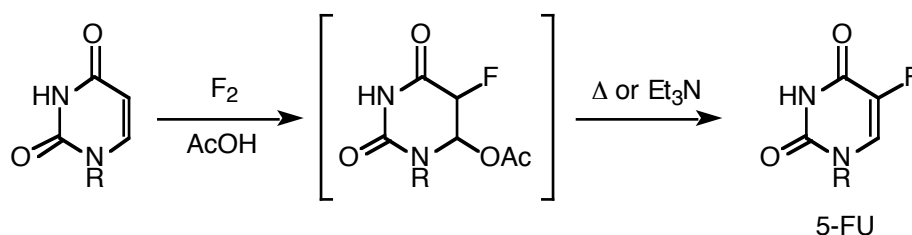
Figure 0-3. 含フッ素ヘテロ環化合物



まず、環炭素にフッ素を含むヘテロ環化合物の合成には、主としてフッ素化反応が使われており^{2f}、これらはさらに(a)求電子的フッ素化剤と(b)求核的フッ素化剤を用いる二種類の手法に分類することができる。すなわち前者は F^+ の形で、後者は F^- の形でヘテロ環にフッ素を導入している。

求電子的フッ素化剤の代表例はフッ素ガスであり、その例としてウラシルから 5-フルオロウラシルの合成がある (Scheme 0-1)⁹。

Scheme 0-1. F_2 ガスを用いたフッ素化

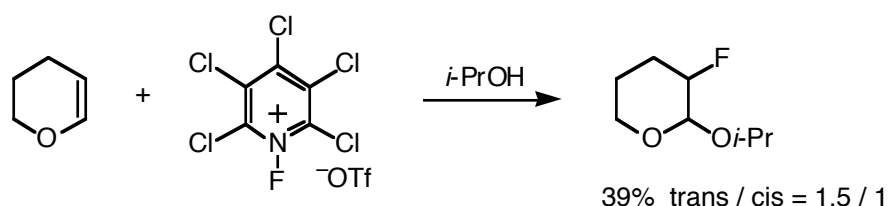


しかし、フッ素ガスは、反応性や毒性が極めて高く、取り扱いが困難なために一般的に利用しやすいものではない¹⁰。このため、トリフルオロメチルハイポフルオライト(CF_3OF)¹¹、硫酸セシウムフルオライト(CsSO_4F)¹²、フッ化キセノン(XeF_2)¹³、フッ化過クロリル(ClO_3F)¹⁴ など、フッ素ガスより取り扱いやすい求電子的フッ素化剤が開発されたが、いずれも爆発性を有したり、熱的な安定性に欠けるなどの問題点がある。

最近では、*N*-フルオロピリジニウム塩に代表される N-F 結合をもつ求電子的フ

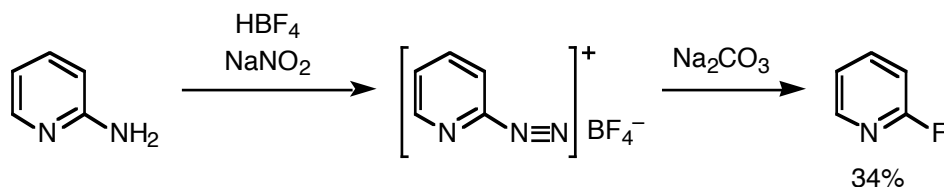
フッ素化剤が、開発・市販されている^{2g,h}。これを用いた環状ビニルエーテルのフッ素化の例を以下に示す(Scheme 0-2)¹⁵。この付加反応においては、一電子移動機構(Single Electron Transfer)が提唱されており、一般に立体特異性は見られない。また、*N*-フルオロピリジニウム塩のような求電子的フッ素化剤は一般に高価であり、その適用範囲は比較的電子豊富な基質に限られる。

Scheme 0-2. *N*-フルオロピリジニウム塩を用いたフッ素化



一方、求核的フッ素化剤による含フッ素ヘテロ環化合物合成の代表例として、Balt-Schiemann 反応¹⁶やハロゲン交換フッ素化¹⁷が挙げられる。Balt-Schiemann 反応はアミノ基をジアゾ化したのち、フッ素置換基へと変換する手法である。Scheme 0-3 に示すように、Hawkins らは Balt-Schiemann 反応を利用して、2-アミノピリジンから 2-フルオロピリジン合成している¹⁸。

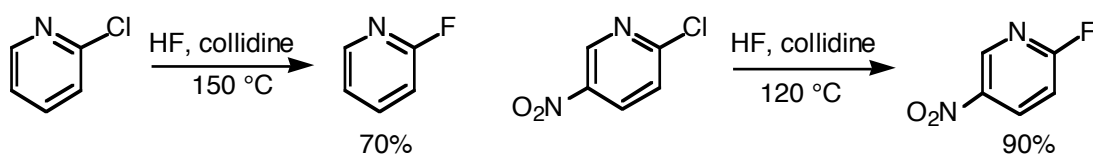
Scheme 0-3. Balt-Schiemann反応を用いた2-フルオロピリジンの合成



しかし、ヘテロ環を有するジアゾニウム塩は、一般に非常に不安定で単離が難しいため、対応するフッ素化体の収率が低く、実用性に欠ける。

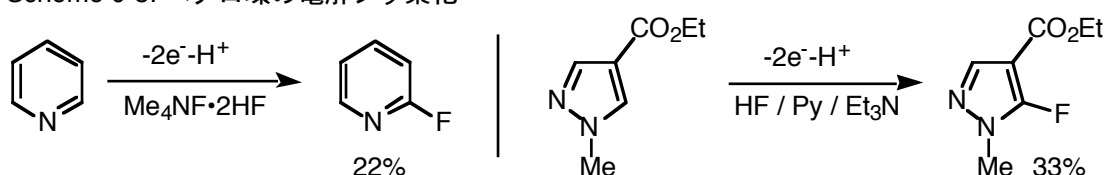
ハロゲン交換フッ素化反応は、相当するヘテロ環上に塩素原子をもつ化合物を、フッ化水素(HF)あるいはフッ化カリウム(KF)に代表されるアルカリ金属フッ化物でハロゲン交換する手法である。しかし、この手法は、高い反応温度や、フッ化物イオンの付加を促進させるため、基質に強力な電子求引基の導入を必要とする場合が多い(Scheme 0-4)¹⁹。

Scheme 0-4. ハロゲン交換反応を用いたヘテロ環のフッ素化



また、電解によるヘテロ環化合物の直接フッ素化の報告例もあるが、収率が低くまた特殊な実験装置が必要である (Scheme 0-5)²⁰。

Scheme 0-5. ヘテロ環の電解フッ素化

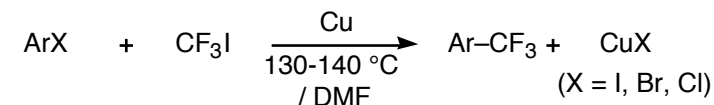


以上のように、ヘテロ環の環炭素上にフッ素原子を導入する代表的な手法として、フッ素ガスに代表される求電子的フッ素化 (Scheme 0-1, 2)や、Balz-Scheimann 反応 (Scheme 0-3)、ハロゲン交換フッ素化反応 (Scheme 0-4)、電解フッ素化 (Scheme 0-5) などの求核的フッ素化反応を紹介した。しかし、いずれも対応するフッ素化体の収率が低かったり、汎用性に乏しいなどの問題点があるため、効率的なフッ素置換ヘテロ環化合物合成法の開発が強く望まれている。

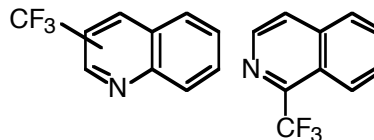
一方、フルオロアルキル基をもつヘテロ環化合物の合成で、トリフルオロメチル化合物については古くから研究されており、多くの報告例がある²¹。これらは、(A)トリフルオロメチル化剤の使用と(B)トリフルオロメチル化合物の合成ブロックの使用の2つの手法に分類することができる。

トリフルオロメチル化剤としては、トリフルオロメチル金属種(CF_3M)やトリフルオロメチルラジカル($\text{CF}_3\cdot$)が主に用いられている。トリフルオロメチル金属種のうち、グリニャール試剤($\text{M} = \text{Mg}$)、リチウム試剤($\text{M} = \text{Li}$)は不安定で利用されていないが、亜鉛²²や銅試薬²³がよく研究され、かつ利用されている。ヨウ化トリフルオロメチル(CF_3I)と銅より調製したトリフルオロメチル銅(CF_3Cu)を用いた 2-クロロキノリン等のトリフルオロメチル化の例を示す (Table 0-2)²⁴。この反応では高い反応温度や過剰量の銅が必要である等の難点がある。

Table 0-3. CF₃Cuを用いるキノリンやイソキノリンのトリフルオロメチル化

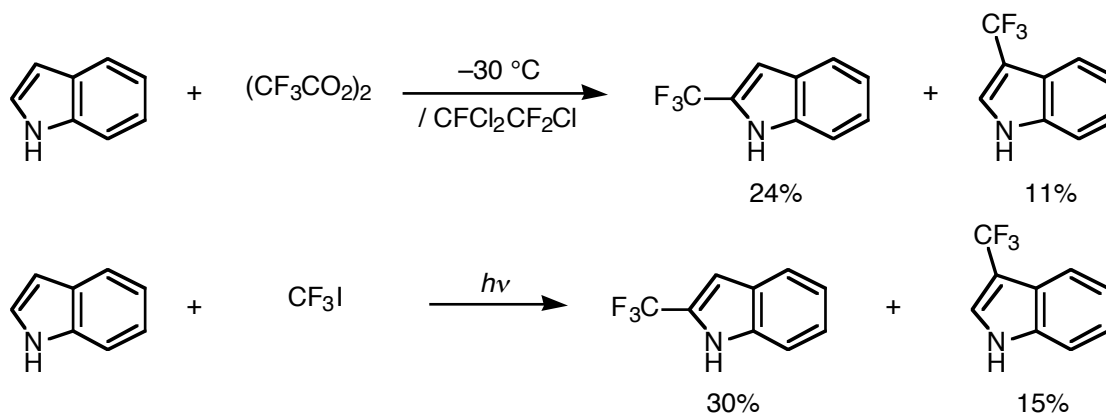


Starting Material	Product	Yield /%
2-Chloroquinoline	2-CF ₃ -quinoline	10
2-Iodoquinoline	2-CF ₃ -quinoline	60
3-Iodoquinoline	3-CF ₃ -quinoline	11
4-Chloroquinoline	4-CF ₃ -quinoline	11
1-Chloroisoquinoline	1-CF ₃ -isoquinoline	30



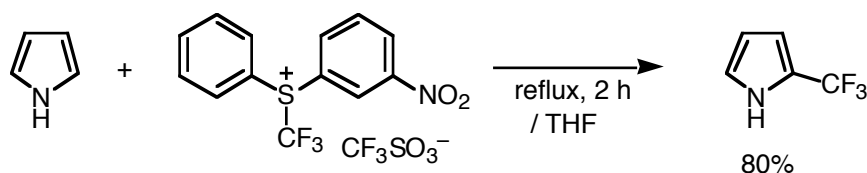
また、トリフルオロ酢酸の過酸化物(CF₃CO₂)₂や CF₃I と光より発生させたトリフルオロメチルラジカルをヘテロ環に付加させる方法も知られているが(Scheme 0-6)²⁵、収率および位置選択性などに問題がある。

Scheme 0-6. CF₃ラジカルを用いるインドールのトリフルオロメチル化



報告例は極めて少ないが、CF₃⁺等価体（求電子的 CF₃ 化剤）を利用したヘテロ環のトリフルオロメチル化がある。Shreeve らは、トリフルオロメチルスルホニウム塩を合成し、これを用いたピロールのトリフルオロメチル化を報告した(Scheme 0-7)²⁶。収率は良いが、この求電子的フッ素化剤の調製には多段階を必要とし、また求核性の高いヘテロ環化合物にしか適用できないなどの難点がある。

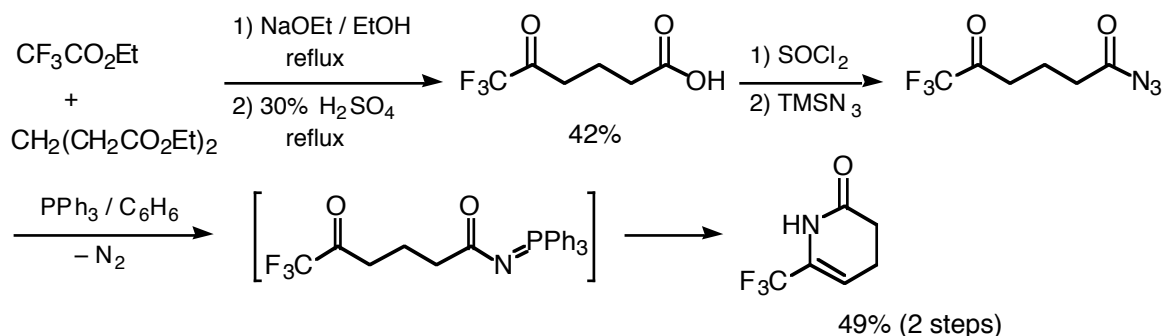
Scheme 0-7. 求電子的CF₃化剤を用いるピロールのトリフルオロメチル化



トリフルオロメチル化剤を用いる代わりに、トリフルオロメチル基を含む合成ブロックを出発物質としてヘテロ環を合成する手法もある。

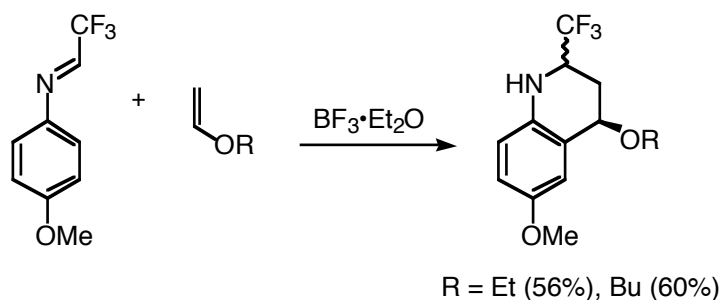
Eguchi らは、Staudinger/aza-Wittig 反応を利用し、6位にトリフルオロメチル基を有する 3,4-ジヒドロピリドンを合成している(Scheme 0-8)²⁷。

Scheme 0-8. Staudinger/aza-Wittig反応を利用する6-トリフルオロメチル-4,5-ジヒドロピリドン合成

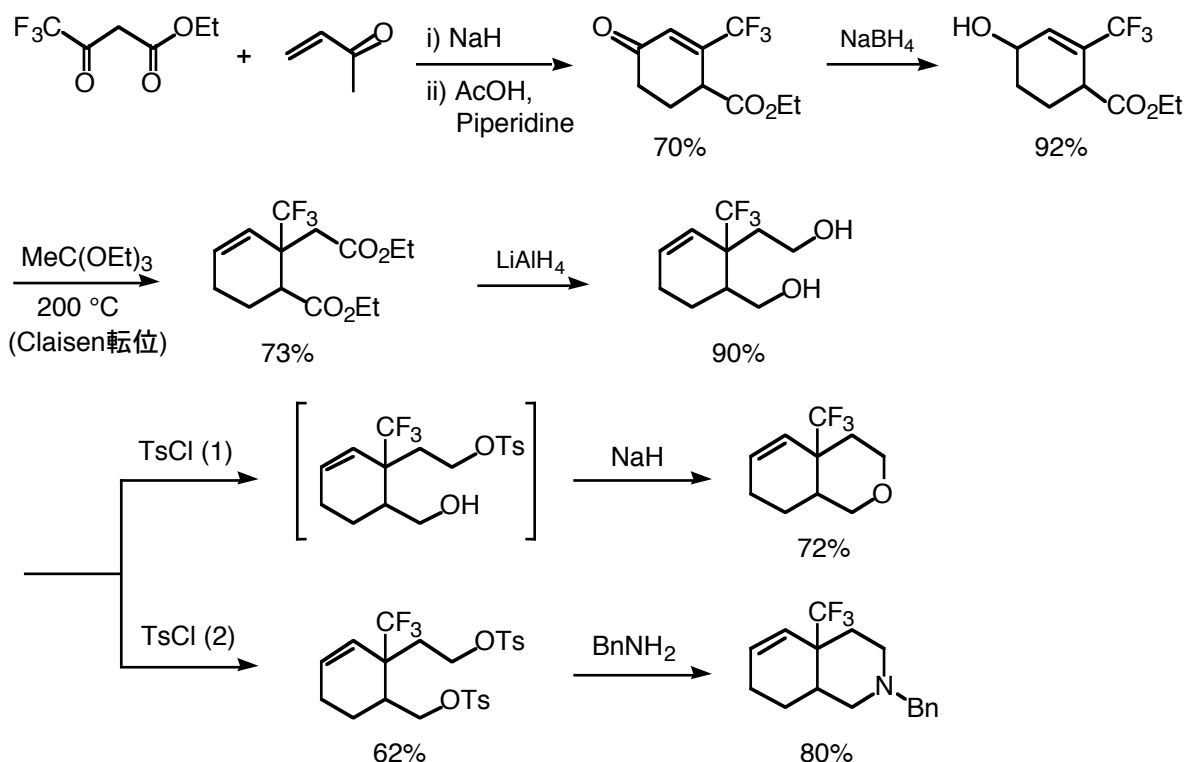


また、Aza-Diels-Alder 反応や、Claisen 転位を利用することでトリフルオロメチル基を有するテトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソクロマンおよびオクタヒドロイソキノリンを合成することができる(Scheme 0-9, 10)^{28,29}。

Scheme 0-9. Aza-Diels-Alder反応を利用した2-トリフルオロメチルテトラヒドロキノリンの合成



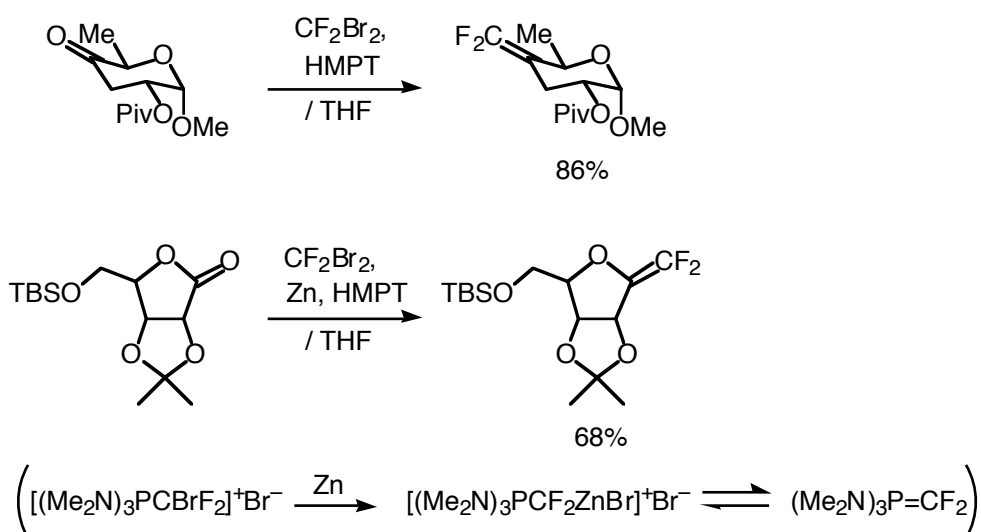
Scheme 0-10. Claisen転位を用いたCF₃基を有するヘテロ環化合物の合成



トリフルオロメチル基をもつヘテロ環化合物の合成法が比較的多く報告されているのに対し、ジフルオロメチレン基やジフルオロメチル基もつヘテロ環化合物を合成する手法は極めて報告例が少なく、実際、医農薬の分野でジフルオロビニリデン基やジフルオロメチル基がカルボニル基やヒドロキシ基のバイオイソスターとして期待されながらも、これらの置換基をもつヘテロ環化合物の例が少ないのは、このような置換基を有するヘテロ環化合物の効率的な合成法が未だ確立されていないためと考えられる。

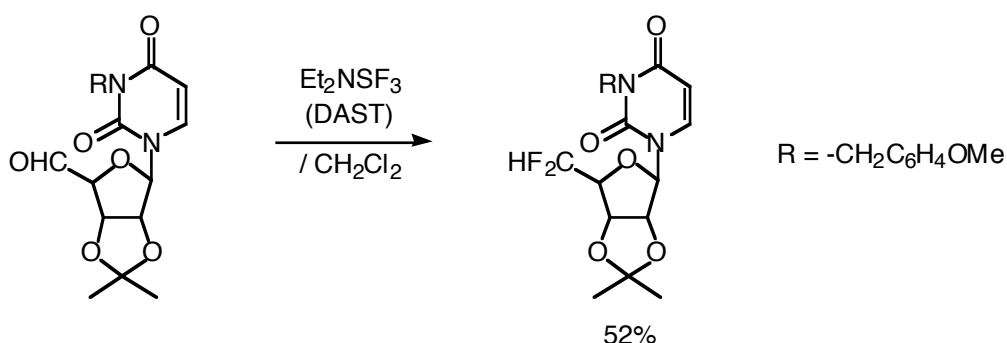
ジフルオロメチレン基をもつヘテロ環化合物の合成法としては、古くからWittig型の反応が用いられており、アルデヒド、ケトン、ラクトンなどのカルボニル基をジフルオロメチレン化できる。ただしこの手法では、発ガン性のヘキサメチル亜リン酸トリアミド(HMPT)が必要であり、またアルデヒドとは良好な収率で反応が進行するものの、ケトンなどの反応収率は低い (Scheme 0-11)^{30,31}。

Scheme 0-11. Wittig型の反応を利用したヘテロ環へのジフルオロメチレン基の導入

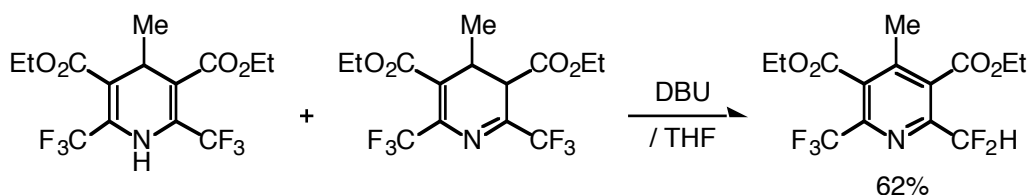


また、ジフルオロメチル基をもつヘテロ環化合物の合成法は、ジフルオロメチレン基をパラジウム-炭素の存在下で水素添加する手法(Scheme 0-11)³⁰、ジエチルアミノ三ッ化硫黄(DAST)を作用させて、ホルミル基をジフルオロメチル化する手法(Scheme 0-12)³²、トリフルオロメチル基からの HF の脱離と芳香族化を利用してジフルオロメチル基へと誘導する手法(Scheme 0-13)³³がある。Scheme 0-11, 12 の手法は、官能基許容性に問題があり、とくに DAST は強いッ素化剤なので、ヒドロキシ基もッ素化されてしまう。

Scheme 0-12. DASTを用いたアルデヒドのジフルオロメチル化



Scheme 0-13. CF₃基の脱HFおよび芳香族化を経由するジフルオロメチル基の導入

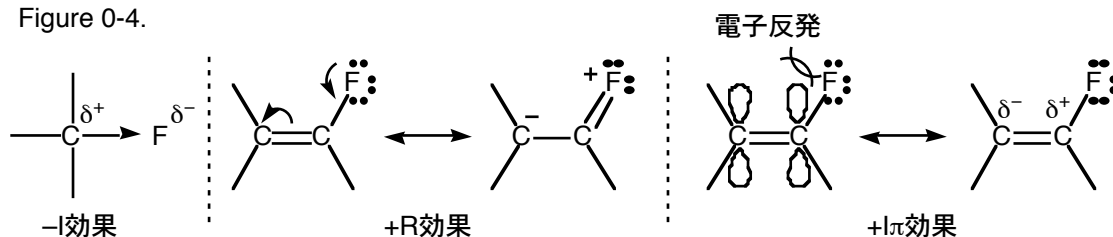


以上、フッ素原子あるいはトリフルオロメチル基などのフルオロアルキル基をもつ含フッ素ヘテロ環化合物の代表的な合成法を述べてきたが、医薬品や新素材として望まれる含フッ素ヘテロ環化合物は、多くの官能基が置換していることが多く、効率的かつ汎用性に富む優れた合成手法の開発が切望されている。

一方当研究室では、これまで物性の観点から注目されていたフッ素化合物を“合成化学反応の立場から捉えた研究”を行っている。つまり、化合物中のフッ素が近傍に及ぼす電子的な性質およびフッ化物イオンとしての脱離能を活用することで、含フッ素化合物であるが故に進行する選択的な合成反応の開発を目指している。フッ素の性質に着目した含フッ素化合物に特徴的な新しい合成反応が開発出来れば、今後のフッ素化学の新たな展開が図れるだけでなく、有機合成化学の分野においても、“合成の道具”としてのフッ素の有用性が認知されるのではないかと考えられる。

ここで、置換基としてのフッ素の働きを見てみると、フッ素の大きな電気陰性度に基づくσ結合を通じた強い誘起効果 (-I 効果)と、フッ素の非共有電子対による電子供与性の効果がある。後者は、フッ素が結合する炭素上にπ軌道がある場合にその寄与が大きく、π軌道へ電子を送り込む共鳴効果(+R)と、非共有電子対との電子反発によってα位のπ電子をβ位に押しやるπ誘起効果(+Iπ)がある(Fig. 0-4)。フッ素の置換基効果には、このような電子求引性(-I)と電子供与性(+R あるいは+Iπ)という相反する効果が共存し、しかもフッ素原子の結合している炭素が、sp³(正四面体)構造か、あるいはsp²(平面)構造かによって、総和としてどちらの効果が支配的になるかが異なる。この点が、有機フッ素化合物の反応性を支配する電子効果の最大の特徴である。

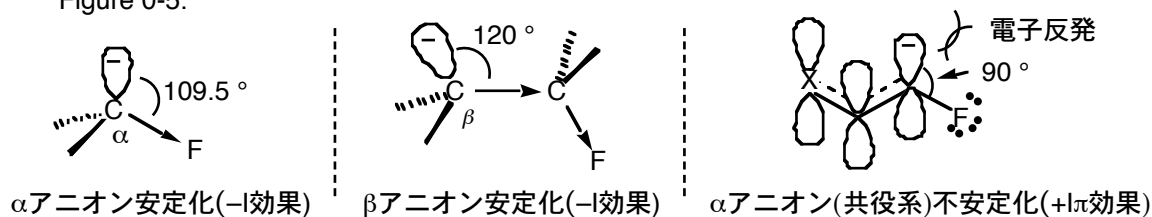
Figure 0-4.



sp^3 炭素に結合したフッ素の場合は -I 効果が支配的に働き、例えば正四面体構造のカルボアニオンは、フッ素の α 位だけでなく β 位までも安定化される。ところが、その α -カルボアニオンがエノラートのように共役系に組み込まれて sp^2 平面構造をとる場合には、 π 電子とフッ素の非共有電子対がより接近するため、+I π 効果が増大して -I 効果に優り、結果として不安定化を受ける (Fig. 0-5)。このことは、酢酸エチルの α -水素の酸性度がフッ素の導入によって低下する現象

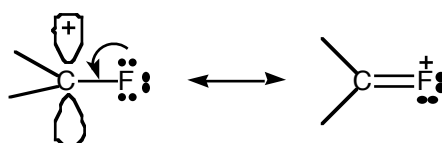
($CH_3CO_2Et > CHF_2CO_2Et$) に見ることができる³⁴。

Figure 0-5.



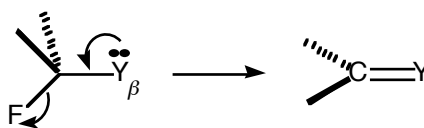
また、フッ素が結合している炭素上のカチオンは、 sp^2 構造のために +R 効果を強く受け、これが -I 効果に優るために、安定化される (Fig. 0-6)³⁵。

Figure 0-6. カチオンにおける +R 効果



さらにフッ素は、フッ化物イオンとしての安定性から脱離能を有する。このため、通常安定とされるフッ素-炭素結合も、フッ素の β 位に非共有電子対が生じると開裂し、二重結合を生成する (Fig. 0-7)³⁶。

Figure 0-7. フッ化物イオンとしての脱離能

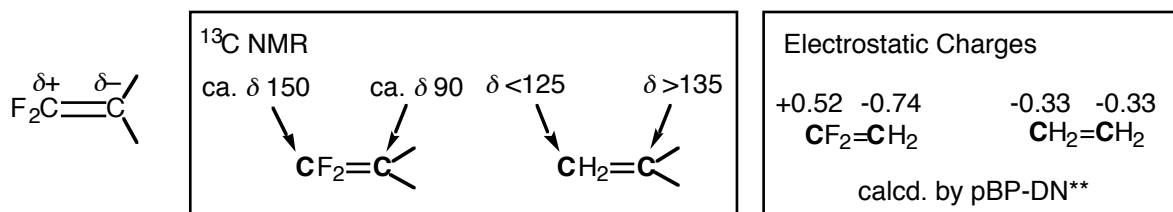


上記のフッ素の性質は、合成化学的に魅力的なものであり、殊にフッ素の近傍のアニオンとカチオンに対する個々の電子的効果は、他のハロゲン原子に比べて大きい。これらの性質を活用することを考え、筆者は博士課程において、ジフルオロビニル化合物およびトリフルオロメチルビニル化合物を出発物質とする合成反応を検討することにした。すなわち、これらのフルオロアルケン類の分子内アニオンおよびラジカル環化を利用して、フッ素原子、フルオロアルキル基あるいはフルオロアルケニル基を有する含フッ素ヘテロ環構築法の開発を目指すことにした。

1) ジフルオロビニル化合物の分子内求核置換を利用する 3-フルオロキノリンの合成

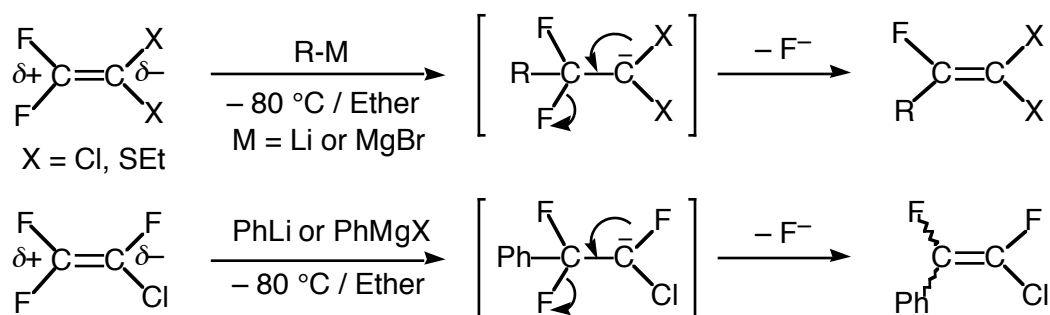
ジフルオロビニル化合物の大きな特徴は、炭素-炭素二重結合が電子求引性の強いフッ素原子の効果により、求電子性を有する点である。アルケン部位は、 π 電子とフッ素原子の非共有電子対の電子反発の影響で、フッ素が直接結合した炭素は δ^+ 、反対側の炭素は δ^- にと大きく分極している(Fig. 0-8)。この分極は、ジフルオロビニル化合物の ^{13}C NMR や電子密度の計算結果に見て取れる。

Figure 0-8. ジフルオロアルケンの分極



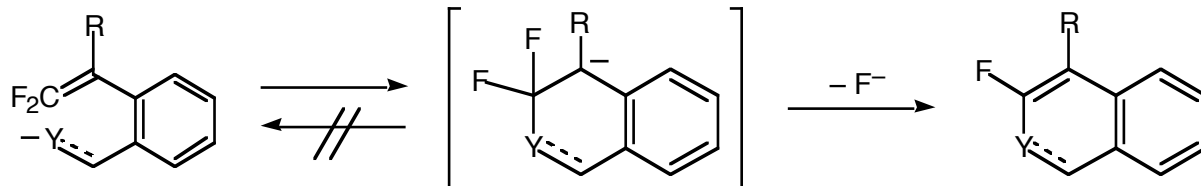
このため、Scheme 0-14 に示すように、ジフルオロビニル化合物に求核剤を作用させると、求核攻撃はフッ素が直接結合した炭素に選択的に起こり、その後付加中間体からフッ化物イオンが脱離することで、結果としてフッ素が求核剤で置換される

Scheme 0-14. ジフルオロビニル化合物の求核剤による分子間置換反応



しかしこのような置換反応は、グリニャール試薬やリチウム試薬のような強い求核剤を用いないと反応が進行しない。そこで筆者は、この反応を分子内へ適用すれば反応が促進され、比較的弱い求核種を用いても反応が進行するのではないかと考えた。すなわち、Scheme 0-15 に示すように、発生した求核種はフッ素が結合した炭素に付加し、その後フッ化物イオンが脱離することで逆反応となる開環反応を抑制し、位置選択的にフッ素原子を有するヘテロ環の構築が可能となる。

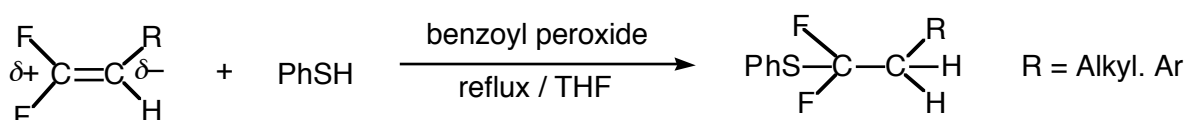
Scheme 0-15. ジフルオロビニル化合物の分子内求核種による置換反応



2) ジフルオロビニル化合物への分子内ラジカル付加を利用するフルオロキノリン類の合成

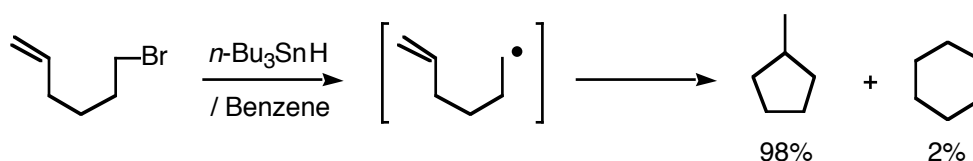
ジフルオロビニル化合物は求核的なラジカルに高い反応性を示すことが報告されており³⁹、例えば Scheme 0-16 に示すように、ジフルオロアルケンにフェニルチオラジカルが付加して、対応するスルフィドを与える⁴⁰。

Scheme 0-16. ジフルオロビニル化合物への分子間ラジカル付加



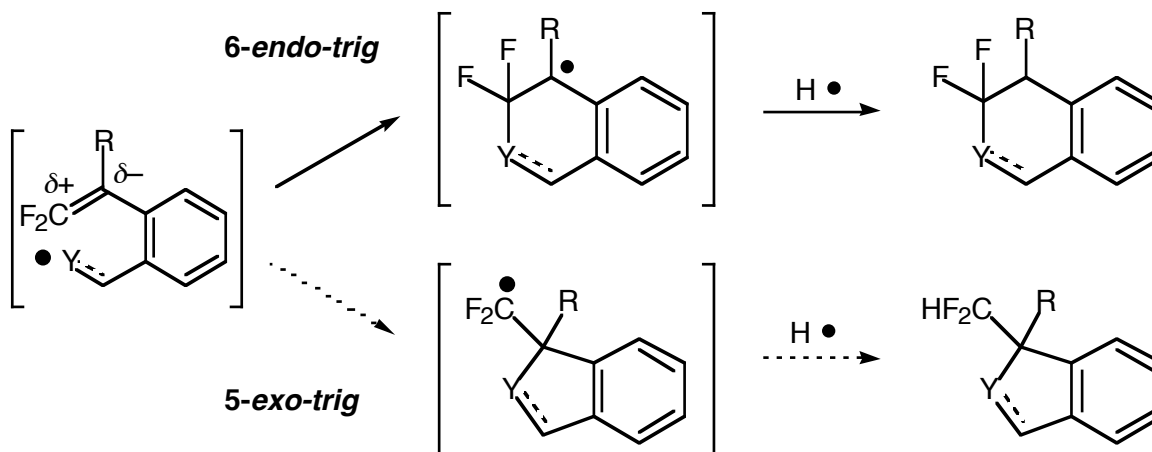
そこで筆者は、このような分子間でのラジカル付加を分子内へと利用すれば、通常のラジカル環化では見られぬ選択性が発現するのではないかと考えた。すなわち 5-ヘキセニルラジカルの分子内ラジカル環化では、通常 6-*endo-trig* 環化に比べて 5-*exo-trig* 環化が速やかに起こるため、5員環化合物を優先的に生成する (Scheme 0-17)⁴¹。

Scheme 0-17. 5-ヘキセニルラジカルの分子内環化



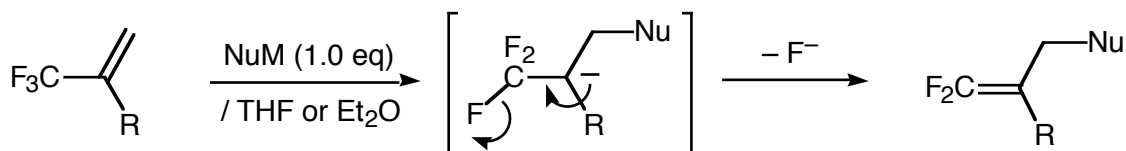
一方、対応する *gem*-ジフルオロアルケンでは、ジフルオロメチレン炭素は強い求電子性を有するため、分子内に求核性ラジカルを発生させれば、フッ素の α 位炭素へラジカルが付加することで、選択的な 6-*endo-trig* 環化が進行し、この結果フッ素原子を2つもつ6員環化合物の生成が期待できる (Scheme 0-18)。

Scheme 0-18. ジフルオロビニル化合物の分子内ラジカル種による付加反応



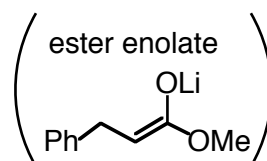
3)トリフルオロメチルビニル化合物を出発物質とする含フッ素6、5員環ヘテロ環化合物の合成

Table 0-4. 求核剤を用いたトリフルオロビニル化合物の置換反応



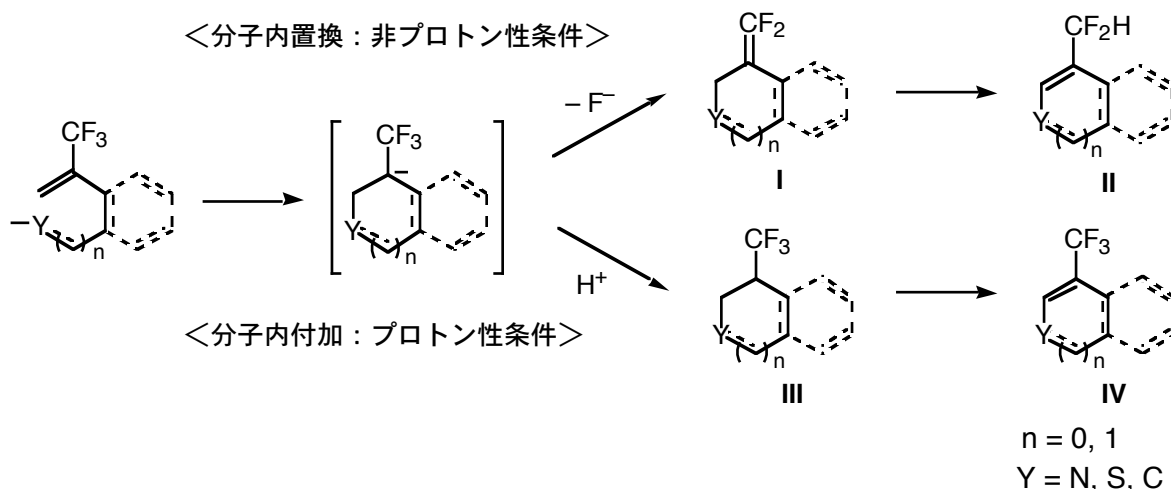
R = Ph, Ph(CH₂)₃

R	NuM Yield/%				
	MeLi	<i>n</i> -BuLi	PhLi	(<i>i</i> -Pr) ₂ NLi	ester enolate
Ph	90	93	90	90	0
Ph(CH ₂) ₃	85	87	0	0	—



トリフルオロメチルビニル化合物も、CF₃基の強い電子求引性によって求核剤が付加しやすく、さらに付加体からフッ化物イオンが脱離して、形式的には S_N2'型の生成物が得られる(Table 0-2)⁴²。この反応は基質や求核剤の制約が大きく、その合成化学的な利用は限られていた。例えば、トリフルオロメチル基のα位炭素にフェニル基を有する基質は、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基質では付加は全く起こらない。また、フェニル基を有する基質を用いても、エステルエノラートのような弱い求核剤とは反応しない。しかし筆者は、このトリフルオロメチルビニル化合物の置換反応を分子内で行えば、エントロピー的に有利になることで反応が促進され、比較的弱い求核剤を用いても反応が進行するのではないかと考えた。この分子内反応を利用する含フッ素ヘテロ環化合物合成の概念図を Scheme 0-19 に示す。

Scheme 0-19. トリフルオロビニル化合物の分子内置換および付加反応



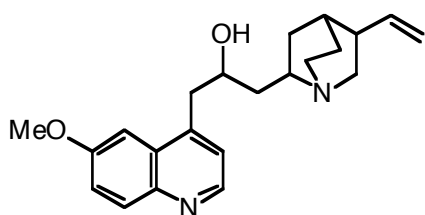
すなわち、トリフルオロメチルビニル化合物の分子内にヘテロ原子を含む求核種を発生させ、これによる置換反応が進行すれば、ジフルオロメチレン基を有するヘテロ環Ⅰが合成できることになる。またⅠのオレフィン部位が内部へと異性化すれば、ジフルオロメチル基を有するヘテロ環Ⅱへ誘導することができる。一方、トリフルオロメチル基の効果で付加中間体であるアニオン種が安定化されるので、プロトン性条件下で反応を行えば、フッ化物イオンが脱離する前にプロトン化が進行し、トリフルオロメチル基を有するヘテロ環Ⅲが合成できると予想した。⁴³ Ⅲから脱水素が進行すれば、トリフルオロメチル基を有するヘテロ環Ⅳが得られることになる。このように、トリフルオロメチル基の効果で置換あるいは付加という二つのタイプの反応を行うことができれば、単一の出発物質から種々のフルオロアルキル基をもつヘテロ環が系統的に合成できることになる。

以下、ジフルオロビニル化合物の分子内求核置換を利用する 3-フルオロキノリンの合成（第一章）、ジフルオロビニル化合物への分子内ラジカル付加を利用するフルオロキノリン類の合成（第二章）、およびトリフルオロメチルビニル化合物を出発物質とする含フッ素 6 員環および 5 員環ヘテロ環化合物の合成（6 員環：第三章、5 員環：第四章）について、これらの詳細を述べる。

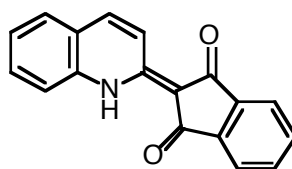
第一章 ジフルオロビニル化合物の分子内求核置換を利用する 3-フルオロキノリンの合成

1-1 緒言

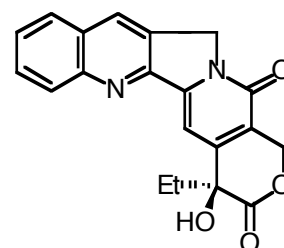
キノリン類は、抗マラリア原虫剤のキニーネ、染料として用いられているキノフタイン、制がん作用をもつカンプトテシンの基本骨格であり、ヘテロ環化合物の中でも重要なものの一つである¹。



Quinine (抗マラリア原虫剤)



Quinophthainone (染料)

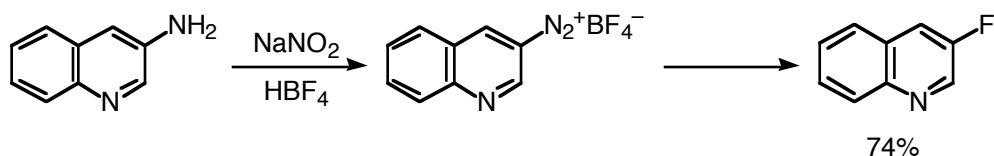


Camptothecin (制がん剤)

従って、キノリン骨格にフッ素を導入したフルオロキノリン類は、フッ素化合物にしばしば見られる特異な生理活性の発現が期待できるため、極めて興味深い化合物である^{2,3}。フルオロキノリンの中でも 3-フルオロキノリンは注目すべき化合物であり、例えば近年 Kato らにより 3 位のフッ素置換基が、キノリンの変異原性を抑制することが明らかにされ、医薬品への応用が期待されている⁴。しかし、3-フルオロキノリンのようにピリジン環の 3 位がフッ素化されたキノリンの合成法に関する報告は極めて少ない。

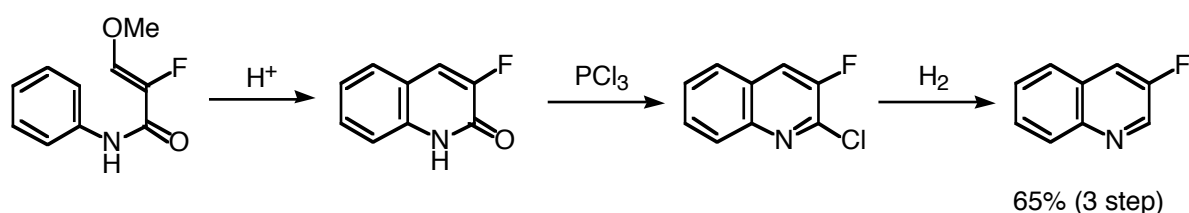
古くから用いられている 3-フルオロキノリンの合成手法は、序論でも述べた Balt-Schiemann 反応である⁵。これは、アミノ基をジアゾ化したのちフッ素置換基へと変換する手法であり、Hawkins らは、Balt-Schiemann 反応を利用して、3-アミノキノリンから 3-フルオロキノリンを合成している(Scheme 1-1)⁶。

Scheme 1-1. Balz-Schiemann反応を用いた 3-フルオロキノリンの合成



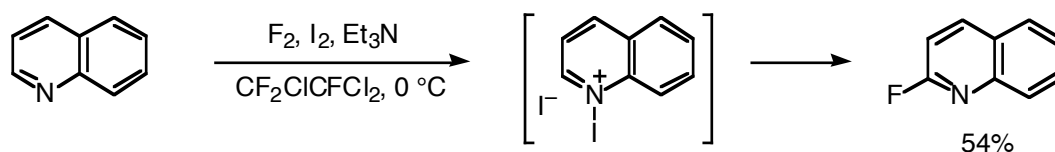
Schlosser らは、2-フルオロ-3-メトキシアクリルアニリドを出発物質とし、3工程で 3-フルオロキノリンを得ているが (Scheme 1-2)⁷、多段階の合成経路となる。

Scheme 1-2. 3-フルオロキノリンの合成



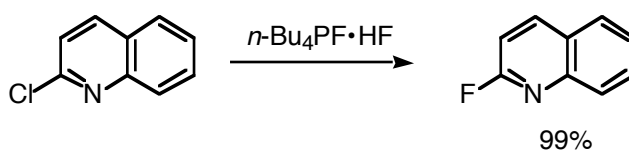
3-フルオロキノリンに限らず、ピリジン環がフッ素化されたキノリン合成の最近の報告例を見てみると、以下の3つが挙げられる。Chambers らは、フッ素とヨウ素の混合物を利用したキノリンの2位のフッ素化を報告している (Scheme 1-3)⁸。しかし、この反応に用いられるフッ素ガスは、毒性や腐食性が強く、通常の実験室では取扱いが困難である。

Scheme 1-3. フッ素-ヨウ素混合物を用いたキノリンのフッ素化



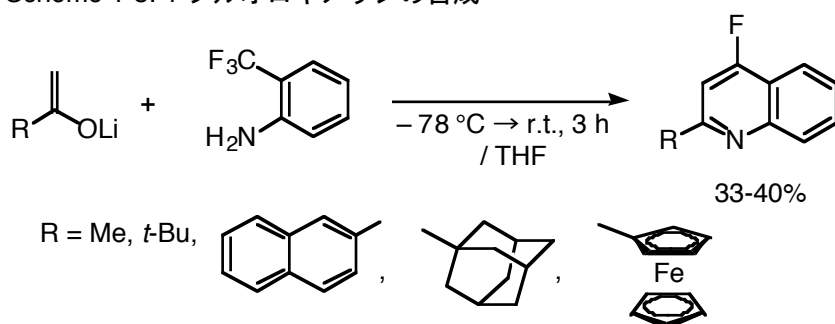
Uchibori らは、2-クロロキノリンの塩素原子をフッ素に置換することで、2-フルオロキノリンを合成している (Scheme 1-4)⁹。この手法で用いられる $n\text{-Bu}_4\text{PF}\cdot\text{HF}$ は、 $n\text{-Bu}_4\text{POH}$ とフッ化水素酸から調製できるが¹⁰、フッ化水素酸は毒性が強く、取扱いには注意を要する。

Scheme 1-4. ハロゲン交換反応フッ素化反応



Strekowski らは、2-トリフルオロメチルアニリンとメチルケトンエノラートを反応させることで、対応する 4-フルオロキノリンが得られることを報告している (Scheme 1-5)¹¹。

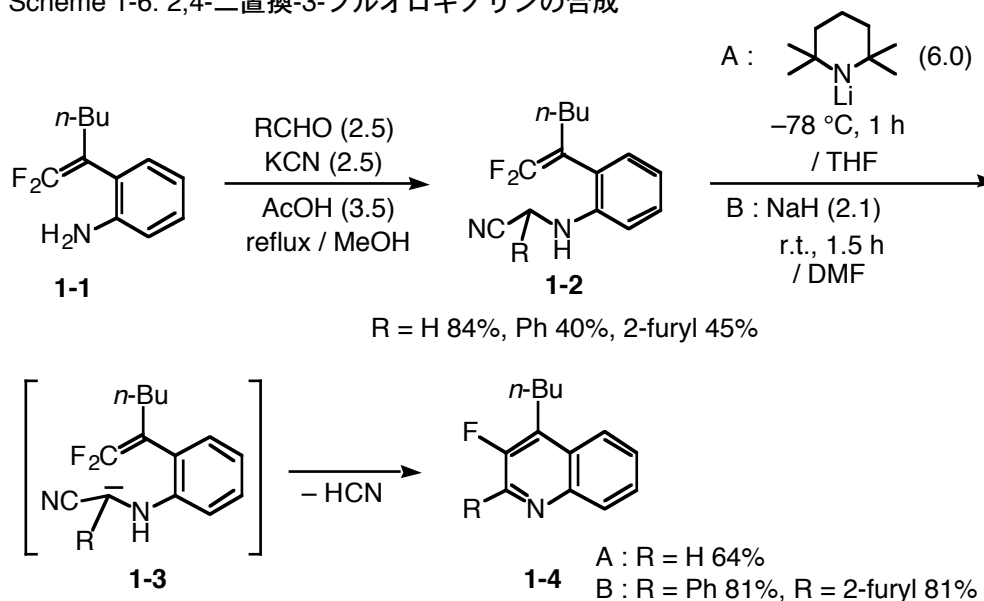
Scheme 1-5. 4-フルオロキノリンの合成



しかしいずれの反応も、その適用範囲や収率等に問題点を有することから、ピリジン環が選択的にフッ素化されたキノリンの効率的な合成法の開発が望まれている。さらに Scheme 1-5 の方法は、2位にエノラート由来の置換基をもつ 4-フルオロキノリンを合成しているが、多様な置換基の導入が可能な自由度の高い含フッ素キノリン環の構築法は、今日に至るまで報告例が極めて少ない。

一方、序論でも述べたように *gem*-ジフルオロアルケン は、グリニャール試薬や有機リチウム試薬などの強い求核剤と反応し、付加-脱離を経てフッ素の置換が進行する¹²。当研究室では、この反応を分子内反応へと展開することで、比較的弱い求核種でも分子内置換が進行するようになり、位置選択的にフッ素原子を導入することが困難な各種含フッ素ヘテロ環化合物の合成を報告している。その中の一例として、オルト位にシアノメチルアミノ基を有する β,β -ジフルオロスチレン 1-2 の反応がある。1-2 に、LiTMP や NaH などの塩基を作用させると脱プロトンが進行し、発生する α -シアノカルボアニオン 1-3 によるビニル位フッ素の分子内置換を行うことで、2,4-二置換-3-フルオロキノリン 1-4 を得ている (Scheme 1-6)¹³。

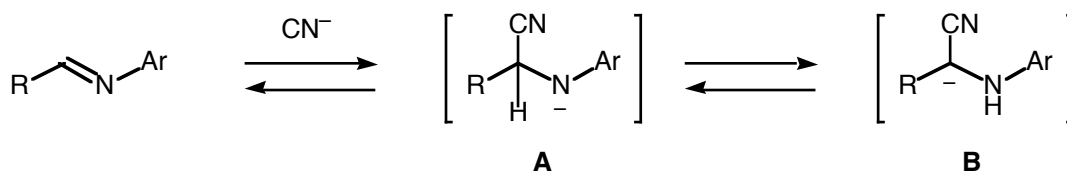
Scheme 1-6. 2,4-二置換-3-フルオロキノリンの合成



この反応では、シアノ基の α 位炭素上に発生する比較的弱い求核種によりビニル位フッ素の分子内置換が進行し、最後に脱 HCN が起こり芳香族化している。この手法は、キノリンの2位にアルデヒド由来の様々な置換基の導入が可能であり、適用範囲の広い 3-フルオロキノリンの合成法といえる。

但し、この手法ではカルボアニオン 1-3 を発生させるために LiTMP や NaH などの強塩基を用いなければならぬことや、環化の出発物質 1-2 をアニリン 1-1 から調製する際に、過剰量の KCN が必要であることなど、改善すべき点が残されている。そこで筆者は、中間体の α -シアノカルボアニオン 1-3 を簡便に発生させるため、シアニ化物イオンとイミンの反応に着目した (Scheme 1-7)。すなわち、シアニ化物イオンをイミンに作用させると、シアニ化物イオンはイミノ基炭素に付加し窒素アニオン A が生成する。A からプロトン移動が進行すれば B のような α -シアノカルボアニオンが発生し、これは Scheme 1-6 の中間体 1-3 と同じである。

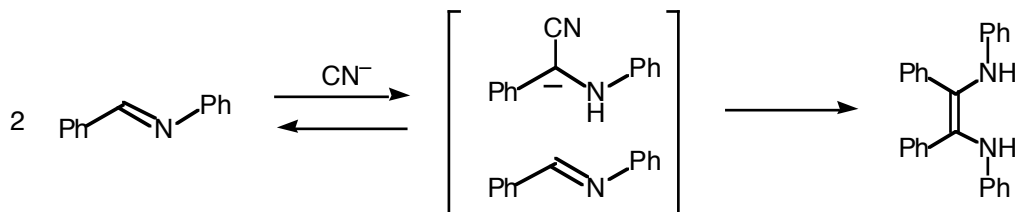
Scheme 1-7. シアニ化物イオンとイミンの反応



こうしたイミンのベンゾイン型反応に関しては、これまでイミンの二量化が知ら

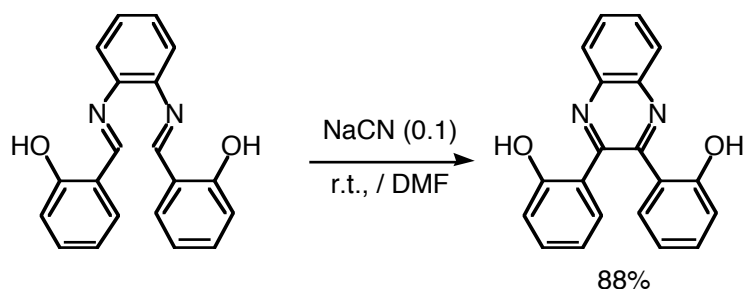
れるのみであった。Strain はイミンにシアニ化物イオンを反応させると、発生する α -シアノカルボアニオンが他のイミンに付加することで、二量化が進行すると報告している(Scheme 1-8)¹⁴。

Scheme 1-8. 分子間アルドイミンカップリング



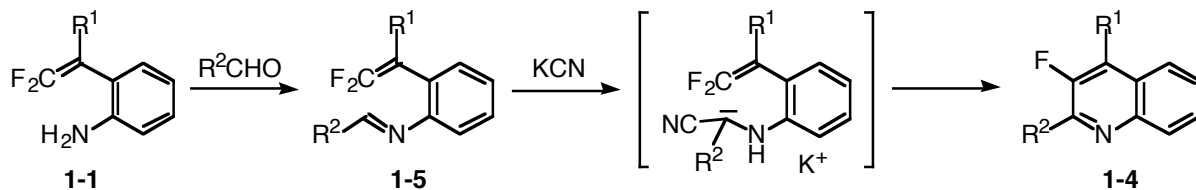
また、ごく最近Miller らは、シアニ化物イオンを用いた分子内アルドイミンカップリングを報告している(Scheme 1-9)¹⁵。

Scheme 1-9. 分子内アルドイミンカップリング



Scheme 1-8, 9 の反応とは異なり、下の Scheme 1-10 に示す反応では、発生する α -シアノカルボアニオンを分子内でジフルオロアルケン部位で速やかに捕捉することで、イミン同士の二量化を抑え、簡便にキノリン環が構築できると期待される。さらに、環化の出発物質となるイミン 1-5 はアニリン 1-1 とアルデヒドより容易に調製可能であり、合成上の利点も兼ね備えている。そこで、イミン 1-5 とシアニ化物イオンの反応を利用する 3-フルオロキノリン 1-4 の合成を検討することにした。

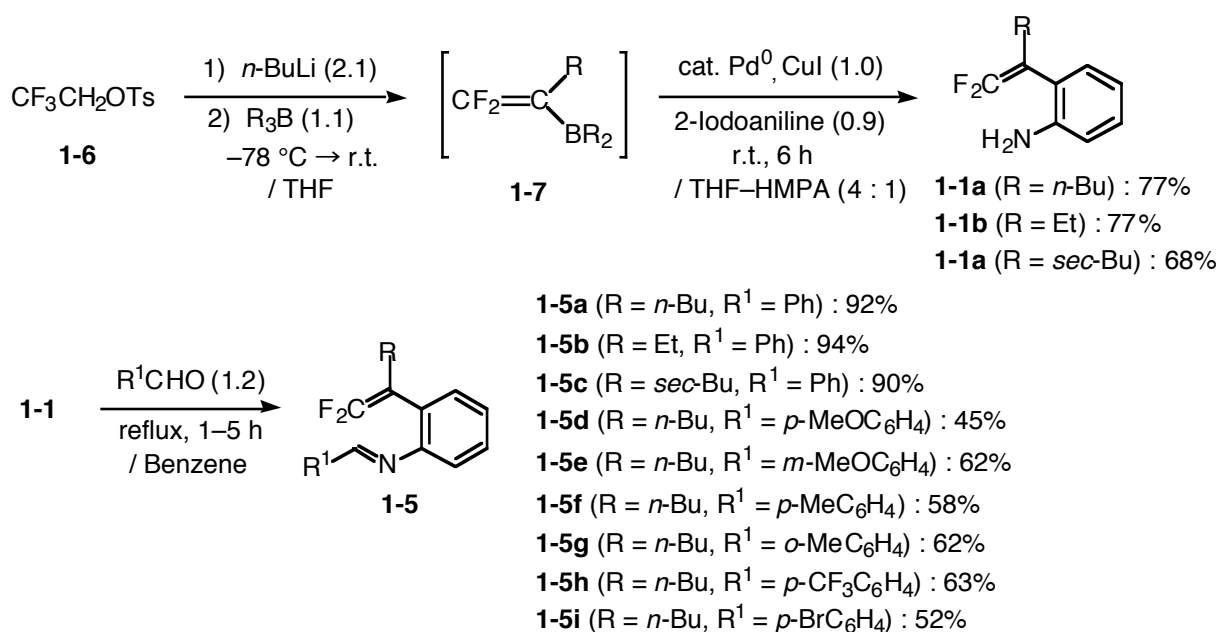
Scheme 1-10. シアニ化物イオンを用いた3-フルオロキノリン合成法の開発



1-2 オルト位にイミン部位をもつ β,β -ジフルオロスチレンの調製

既に当研究室では、トリフルオロエチルトシレート 1-6 を出発物質とする、 β,β -ジフルオロスチレンの合成法を報告している¹⁶。この反応は、ホウ素アート錯体の 1,2-転位を使うことにより、系中でジフルオロビニルボラン 1-7 を調製し、パラジウム触媒とヨウ化銅存在下、ヨウ化アリールとクロスカップリングさせ、 β,β -ジフルオロスチレンを得るというものである。そこで、*o*-ヨードアニリンを用いることで、オルト位にアミノ基を有する β,β -ジフルオロスチレン 1-1 を合成した。1-1 とアルデヒドを反応させ、対応するイミン 1-5 を調製した (Scheme 1-11)。

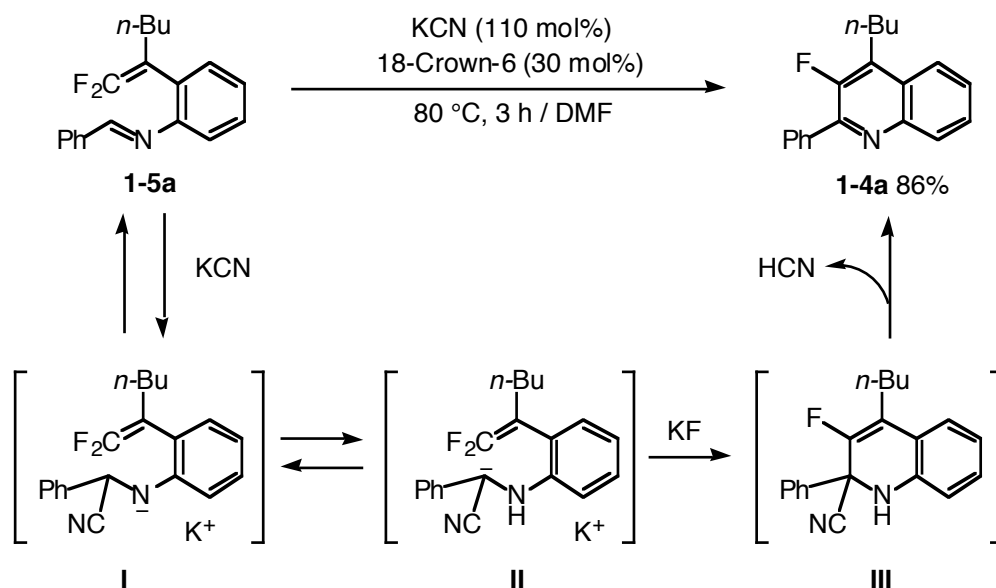
Scheme 1-11. オルト位にイミン部位をもつ β,β -ジフルオロスチレンの調製



1-3 触媒量の KCN を用いる 3-フルオロキノリンの合成

このようにして合成したイミン 1-5 を用いて、3-フルオロキノリン 1-4 の合成の検討をした。まず、基質 1-5a に、DMF 中 110 mol% の KCN を作用させ、80 °C で3時間加熱攪拌を行うと、予期したように目的の 3-フルオロキノリン 1-3a を 86% の高収率で得ることができた (Scheme 1-12)。

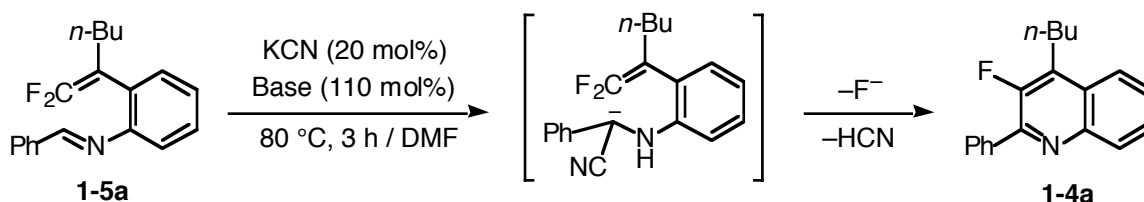
Scheme 1-12. 3-フルオロキノリンの合成



この生成機構は、次の3つの段階を経由して進行している。すなわち、(i)シアニ化物イオンがイミノ基炭素に付加し、その後プロトン移動が起こることで α -シアノカルボアニオン II が発生する。(ii)発生した II により、分子内付加脱離が進行する。(iii)脱 HCN を伴う芳香族化が進行し、対応する 3-フルオロキノリン 1-4a が生成する。

次に筆者は、塩基の存在下で反応を行えば、発生する HCN はシアニ化物イオンへ戻すことができ、本反応の触媒化が図れると考え検討を行った。そこで基質 1-5a に、DMF 中、20 mol% の KCN および塩基として各々 110 mol% の DBU, Et₃N, NaH, K₂CO₃ を作用させ、80 °C で 3 時間反応を行ったところ、K₂CO₃ を用いた場合、反応は触媒的に進行し、85% という高収率で対応する 3-フルオロキノリン 1-4a を得ることができた。以上の結果をまとめて Table 1-1 に示す。

Table 1-1. 3-フルオロキノリンの合成(塩基の検討)



Entry	Base (pKa)	Yield of 1-4a /%	Recovery of 1-5a /%
1 ^a	DBU (11-12)	32	33
2 ^a	Et ₃ N (10.7)	41	23
3 ^a	NaH (35)	20	11
4	K ₂ CO ₃ (10.3)	85	0

*pKa
HCN (9.1)
HF (3.2)

続いて、得られた最適条件〔溶媒:DMF、KCN:20 mol%、塩基:K₂CO₃ (110 mol%)〕をもとに、2,4-二置換-3-フルオロキノリン **1-4** の合成において、基質一般性の検討を行った (Table 1-3)。まず、イミノ基炭素上にフェニル基をもつ場合 ($R^2 = \text{Ph}$)、 R^1 の置換基をブチル基、エチル基、*sec*-ブチル基と代えても反応性に大きな差は見られず、対応する 3-フルオロキノリン **1-3a-c** を高収率で得ることができた (Entries 1-3)。

また、イミノ基炭素上のアリール基に電子供与基や (Entries 4-7)、電子求引基を (Entries 8 and 9) 導入しても、反応は円滑に進行し、対応する 3-フルオロキノリン **1-4d-i** を得ることができた。しかし、アリール基上のオルト位やメタ位に置換基が導入されると、パラ置換の基質に比べ反応時間が長くなった (Entries 5 and 7)。これは、イミノ基周辺の立体障害の影響で、シアニ化物イオンがイミノ基炭素に付加しにくくなったためと考えられる。

一方、 R^2 としてアリール基以外の、2-ピリジル基や (Entry 10)、ベンゾイル基、エトキシカルボニル基のような電子求引基を導入しても (Entries 11 and 12)、対応する 3-フルオロキノリン **1-4j-l** が得られる。なお、Entries 9-11 においては、イミンを単離せずに、アニリンから one-pot で反応を行ったので、3-フルオロキノリン **1-4j-l** の収率はアニリン **1-1** より算出した。イミンは、¹⁹F NMR を用いて内部標準物質 ((CF₃)₂CTol₂) による定量を行ったところ、いずれも 80% 程度生成していることを確認している。以上の結果をまとめて Table 1-2 に示す。

Table 1-2. Syntheses of 2,4-Disubstituted 3-Fluoroquinolines **1-4**

Entry	R ¹	R ²	1-5	Conditions	Yield%
1	<i>n</i> -Bu	Ph	1-5a	80 °C, 3 h	85 (1-4a)
2	Et	Ph	1-5b	80 °C, 2 h	72 (1-4b)
3	<i>sec</i> -Bu	Ph	1-5c	80 °C, 2 h	64 (1-4c)
4	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	1-5d	80 °C, 1.5 h	79 (1-4d)
5	<i>n</i> -Bu	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	1-5e	80 °C, 5 h	69 (1-4e)
6	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	1-5f	80 °C, 2 h	79 (1-4f)
7	<i>n</i> -Bu	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	1-5g	80 °C, 14 h	58 (1-4g)
8	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	1-5h	80 °C, 2.5 h	77 (1-4h)
9	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	1-5i	80 °C, 4 h	81 (1-4i)
10	<i>n</i> -Bu	2-Pyridyl	1-5j ^a	80 °C, 1 h	61 (1-4j) ^b
11	<i>n</i> -Bu	PhCO	1-5k ^a	80 °C, 4 h	46 (1-4k) ^b
12	<i>n</i> -Bu	EtO ₂ C	1-5l ^a	80 °C, 4 h	44 (1-4l) ^b

^a Substrates **1-5i-l** were prepared from the corresponding aniline and 2-pyridinecarboxaldehyde (120 mol%) or phenylglyoxal hydrate (130 mol%) or ethyl glyoxylate (150 mol%) in refluxing benzene (2 h), respectively, and used without purification. ^b Yield based on the aniline.

このように筆者は、触媒量の KCN を用いる効率的な 3-フルオロキノリン合成法を開発することが出来た。本手法では、イミンとシアニ化物イオンとの反応で発生するアミノ(シアノ)メチルアニオンを、ジフルオロアルケン部位で速やかに捕捉することでイミン同士の二量化を抑えるとともに、環化を収率良く行わせることができた。

実験の部

General. NMR spectra were obtained on a Bruker DRX-500 or a Bruker Avance-500 spectrometer. Chemical shift values were given in ppm relative to internal Me₄Si (for ¹H NMR: δ 0.00), CDCl₃ (for ¹³C NMR: δ 77.0), and C₆F₆ (for ¹⁹F NMR: δ_F 0.00). IR spectra were recorded on a Horiba FT-300S spectrometer. High resolution mass spectra were taken with a JEOL MS-700M mass spectrometer. Elemental analyses were performed with a YANAKO MT-6 CHN Corder apparatus. Column chromatography and preparative thin-layer chromatography (PTLC) were performed on silica gel. Toluene and 1,4-dioxane were freshly distilled from lithium aluminium hydride before use. Tetrahydrofuran (THF) was purchased in anhydrous from Kanto Chemical Co., Inc. Dichloromethane was distilled from phosphorus peroxide and calcium hydride, successively, and dried over MS 4A.

第一章実験の部

第一章第 1 – 2 節

2-(1-Butyl-2,2-difluorovinyl)aniline (1-1a)

Butyllithium (1.56 ml, 1.63 M in hexane, 2.54 mmol) was added to a solution of 2,2,2-trifluoroethyl *p*-toluenesulfonate **1-6** (301 mg, 1.21 mmol) in THF (10 ml) at –78 °C over 10 min under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 20 min at –78 °C, and then tributylborane (1.33 ml, 1.00 M in THF, 1.33 mmol) was added at –78 °C. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for an additional 3 h. The solution was treated with hexamethylphosphoric triamide (HMPA, 3 ml), triphenylphosphine (25 mg, 0.1 mmol), and tris(dibenzylideneacetonyl)bispalladium-chloroform (1/1) (25 mg, 0.02 mmol) and stirred for 15 min. To the resulting solution was added *N*-butylmagnesium-*o*-iodoaniline [generated from *o*-iodoaniline (238 mg, 1.09 mmol) and dibutylmagnesium (2.47 ml, 0.44 M in Et₂O, 1.09 mmol) in THF (3 ml) at 0 °C for 30 min] and copper(I) iodide (230 mg, 1.21 mmol). After the mixture had been stirred for 1 h at room temperature, the reaction was quenched with phosphate buffer (pH 7). The mixture was filtered through Celite, and then organic materials were extracted with AcOEt three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) to give **1-1a** (176 mg, 77%) as a pale yellow liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.30–1.35 (4H, m), 2.29 (2H, tdd, $J = 7.0$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.3, 2.3$ Hz), 3.66 (2H, br s), 6.70–6.77 (2H, m), 7.00 (1H, dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz), 7.12 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.5$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.4, 27.7, 29.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 3, 3$ Hz), 89.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 22, 17$ Hz), 115.6, 118.4, 119.0 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 128.9, 130.6, (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 144.3, 152.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 290, 288$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 68.7 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz), 72.7 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz). IR (neat) 3475, 3375, 2960, 2930, 2860, 1740, 1620, 1495, 1230 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NF}_2$: C, 68.23; H, 7.16; N, 6.63. Found: C, 68.14; H, 7.07; N, 6.52.

2-(1-Ethyl-2,2-difluorovinyl)aniline (1-1b)

Compound **1-1b** was prepared by the method described for **1-1a** using butyllithium (15.3 ml, 1.59 M in hexane, 24.4 mmol), 2,2,2-trifluoroethyl *p*-toluenesulfonate (2.96 g, 11.6 mmol), THF (10 ml), triethylborane (12.8 ml, 1.0 M in THF, 12.8 mmol), HMPA (12 ml), triphenylphosphine (244 mg, 0.93 mmol), tris(dibenzylideneacetonyl)bispalladium-chloroform (1/1) (267 mg, 0.47 mmol), *N*-butylmagnesio-*o*-iodoaniline [generated from *o*-iodoaniline (2.04 g, 9.30 mmol) and dibutylmagnesium (9.30 ml, 0.44 M in Et_2O , 9.30 mmol) in THF (10 ml) at 0 °C for 30 min], and copper(I) iodide (2.21 g, 11.6 mmol). Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) gave **1-1b** (1.32 g, 77%) as a pale yellow liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (3H, dt, $J = 7.1$ Hz, $J_{\text{HF}} = 1.0$ Hz), 2.29–2.35 (2H, m), 3.62 (2H, s), 6.70 (1H, dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz), 6.74 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.4$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz), 7.11 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.4$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 12.4, 21.3, 90.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 22, 17$ Hz), 115.4, 118.3, 118.7 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 128.9, 130.4, (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 144.4, 152.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 289, 289$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 68.5 (1F, dt, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz, $J_{\text{FH}} = 2$ Hz), 72.3 (1F, dt, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz, $J_{\text{FH}} = 2$ Hz). IR (neat) 3390, 2972, 1736, 1616, 1498, 1454, 1228, 908 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NF}_2$ 184.0938 (M^+); found 189.0938.

2-(1-sec-Butyl-2,2-difluorovinyl)aniline (1-1c)

Compound **1-1c** was prepared by the method described for **1-1a** using butyllithium (1.56 ml, 1.63 M in hexane, 2.54 mmol), 2,2,2-trifluoroethyl *p*-toluenesulfonate (301 mg, 1.21 mmol), THF (10 ml), tri(*sec*-butyl)borane (1.33 ml, 1.0 M in THF, 1.33 mmol), HMPA (3 ml), triphenylphosphine (25 mg, 0.10 mmol), tris(dibenzylideneacetonyl)bispalladium-chloroform (1/1) (25 mg, 0.02 mmol), *N*-butylmagnesio-*o*-iodoaniline [generated from *o*-iodoaniline (238

mg, 1.09 mmol) and dibutylmagnesium (2.47 ml, 0.44 M in Et₂O, 1.09 mmol) in THF (3 ml) at 0 °C for 30 min], and copper(I) iodide (230 mg, 1.21 mmol). Purification by PTLC on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) gave **1-1c** (157 mg, 68%) as a pale yellow liquid.

¹H NMR (500 MHz, (CD₃)₂SO, 100 °C) δ 0.99 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.03–1.15 (3H, m), 1.31–1.45 (1H, m), 1.54–1.66 (1H, m), 2.44–2.58 (1H, m), 4.58 (2H, br s), 6.62 (1H, dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 6.79 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 6.92 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 7.07 (1H, dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, (CD₃)₂SO, 100 °C) δ 10.1, 17.2, 26.9, 34.5, 92.4 (dd, *J*_{CF} = 16, 16 Hz), 114.5, 115.4, 116.1, 127.8, 129.6, 145.8, 151.7 (dd, *J*_{CF} = 290, 288 Hz). ¹⁹F NMR (471 MHz, (CD₃)₂SO, 100 °C) δ_F 71.2 (1F, d, *J*_{FF} = 49 Hz), 74.1 (1F, d, *J*_{FF} = 49 Hz). IR (neat) 3390, 2960, 1730, 1615, 1495, 1455, 1300, 1215, 935, 750 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₂H₁₅NF₂ 211.1173 (M⁺); found 211.1184.

Benzylidene-[2-(1-butyl-2,2-difluorovinyl)phenyl]amine (**1-5a**)

To a solution of **1-1a** (169 mg, 0.80 mmol) in benzene (7 mL) was added with benzaldehyde (102 mg, 0.96 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 3 h, and the solvent was removed under reduced pressure. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on Florisil (hexane) to give **1-5a** (219 mg, 92%) as a pale yellow liquid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.31–1.34 (4H, m), 2.38–2.41 (2H, m), 6.99 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 7.23 (1H, dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.45–7.49 (3H, m), 7.86–7.88 (2H, m), 8.35 (1H, s). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 22.1, 27.9, 29.6, 90.7 (dd, *J*_{CF} = 24, 16 Hz), 118.4, 125.4, 127.8 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 128.3, 128.7, 128.8, 130.4, 131.1, 131.3, 136.4, 151.2, 153.0 (dd, *J*_{CF} = 286, 286 Hz), 160.1. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 67.1 (1F, d, *J*_{FF} = 43 Hz, *J*_{FH} = 2 Hz), 71.0 (1F, d, *J*_{FF} = 43 Hz). IR (ZnSe) 2956, 1741, 1631, 1452, 1220, 1190, 912 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₉H₁₉NF₂ 300.1564 (M⁺); found 300.1556.

Benzylidene-[2-(1-ethyl-2,2-difluorovinyl)phenyl]amine (**1-5b**)

Compound **1-5b** was prepared by method described for **1-5a** using **1-1b** (255 mg, 1.39 mmol), benzaldehyde (177 mg, 1.67 mmol) in benzene (10 mL). Purification by column chromatography on Florisil (hexane) gave **1-5b** (356 mg, 94%) as a pale yellow liquid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (3H, td, *J* = 7.5 Hz, *J*_{HF} = 1.0 Hz), 2.42 (2H, qdd, *J* = 7.5 Hz, *J*_{HF} = 2.3, 2.3 Hz), 7.00 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.2 Hz), 7.20 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.2 Hz),

7.22 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.46 (2H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.35 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 12.4, 21.6, 92.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 23, 15$ Hz), 118.4, 125.4, 127.5, 127.6 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 128.7, 128.8, 130.6, 131.4, 136.3, 151.2 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 152.7 (dd, $J_{\text{CF}} = 286, 286$ Hz), 160.1. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 66.8 (1F, dt, $J_{\text{FF}} = 46$ Hz, $J_{\text{FH}} = 2$ Hz), 70.4 (1F, dt, $J_{\text{FF}} = 46$ Hz, $J_{\text{FH}} = 2$ Hz). IR (ZnSe) 2971, 1739, 1629, 1452, 1223, 1190, 749 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NF}_2$ 272.1251 (M^+); found 272.1260.

Benzylidene-[2-(1-sec-butyl-2,2-difluorovinyl)phenyl]amine (1-5c)

Compound **1-5c** was prepared by method described for **1-5a** using **1-1c** (123 mg, 0.58 mmol), benzaldehyde (74 mg, 0.70 mmol) in benzene (8 mL). Purification by column chromatography on Florisil (hexane) gave **1-5c** (156 mg, 90%) as a pale yellow liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.10 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.33–1.41 (1H, m), 1.53–1.61 (1H, m), 2.52 (1H, qt, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 6.8, 6.8$ Hz), 7.31–7.35 (1H, m), 7.44–7.48 (3H, m), 7.87 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 6.8$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 12.3, 18.8, 28.0, 36.0, 93.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 15, 15$ Hz), 118.4, 125.1, 127.1 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 128.7, 128.8, 128.9, 130.9, 131.3, 136.4, 151.9, 152.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 284, 284$ Hz), 160.3. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 68.5 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 46$ Hz), 72.9 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 46$ Hz). IR (ZnSe) 2964, 1734, 1631, 1452, 1225, 912, 742 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NF}_2$ 300.1564 (M^+); found 300.1564.

[2-(1-Butyl-2,2-difluorovinyl)phenyl]-(4-methoxybenzylidene)amine (1-5d)

Compound **1-5d** was prepared by method described for **1-5a** using **1-1a** (189 mg, 0.89 mmol), *p*-methoxybenzaldehyde (183 mg, 1.34 mmol) in benzene (8 mL). Purification by column chromatography on Florisil (hexane) gave **1-5d** (132 mg, 45%) as a pale yellow liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.84 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.28–1.35 (4H, m), 2.39 (2H, tdd, $J = 7.3$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.0, 2.0$ Hz), 3.87 (3H, s), 6.98 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz), 7.17 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.1$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz), 7.31 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.6$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.27 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.1, 27.8, 29.6, 55.4, 90.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 23, 16$ Hz), 114.1, 118.5, 125.0, 128.4, 128.7, 129.5, 130.0, 130.4, 130.4, 153.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 286, 286$ Hz), 159.3, 162.2. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 66.9 (1F, td, $J_{\text{FF}} = 45$ Hz, $J_{\text{FH}} = 2$ Hz), 70.9 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 45$ Hz). IR (ZnSe) 2927, 1738, 1604, 1512, 1252, 1219, 1163, 1032, 831, 771 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NF}_2\text{O}$: C, 72.93; H,

6.43; N, 4.25%. Found: C, 73.22; H, 6.67; N, 4.10%.

[2-(1-Butyl-2,2-difluorovinyl)phenyl]-(3-methoxybenzylidene)amine (1-5e)

Compound **1-5e** was prepared by method described for **1-5a** using **1-1a** (216 mg, 1.02 mmol), *m*-methoxybenzaldehyde (208 mg, 1.53 mmol) in benzene (8 mL). Purification by column chromatography on Florisil (hexane) gave **1-5e** (208 mg, 62%) as a pale yellow liquid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.85 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.32–1.34 (4H, m), 2.38–2.41 (2H, m), 3.88 (3H, s), 7.00 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.05 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.21 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.24 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz), 7.38 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.40 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.50 (1H, s), 8.33 (1H, s). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 22.1, 27.9, 29.6 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 55.3, 90.5 (dd, *J*_{CF} = 24, 16 Hz), 112.1, 115.5, 118.0, 118.4, 122.2, 125.4, 127.8 (d, *J*_{CF} = 5 Hz), 128.7, 129.7, 130.4, 137.8, 151.1 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 154.2 (dd, *J*_{CF} = 286, 286 Hz), 159.9. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 67.2 (1F, d, *J*_{FF} = 46 Hz), 71.2 (1F, d, *J*_{FF} = 46 Hz). IR (neat) 2956, 1739, 1630, 1581, 1230, 1215, 912 cm⁻¹. HRMS calcd for C₂₀H₂₀NFO 310.1607 (M⁺); found 310.1631.

[2-(1-Butyl-2,2-difluorovinyl)phenyl]-(4-methylbenzylidene)amine (1-5f)

Compound **1-5f** was prepared by method described for **1-5a** using **1-1a** (206 mg, 0.98 mmol), *p*-tolulaldehyde (176 mg, 1.46 mmol) in benzene (8 mL). Purification by column chromatography on Florisil (hexane) gave **1-5f** (177 mg, 58%) as a pale yellow liquid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.30–1.34 (4H, m), 2.37–2.41 (2H, m), 2.43 (3H, s), 6.99 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz), 7.19 (1H, ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.3 Hz), 7.23 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz), 7.28 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.33 (1H, ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.3 Hz), 7.77 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.31 (1H, s). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 21.6, 22.1, 27.8, 29.6, 90.7 (dd, *J*_{CF} = 23, 16 Hz), 118.5, 125.2, 127.7 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 128.7, 128.8, 129.5, 130.4, 133.8, 141.8, 151.4 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 153.0 (dd, *J*_{CF} = 282, 282 Hz), 160.0. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 67.0 (1F, dt, *J*_{FF} = 46 Hz, *J*_{FH} = 2 Hz), 70.9 (1F, dt, *J*_{FF} = 46 Hz, *J*_{FH} = 2 Hz). IR (neat) 2952, 1739, 1628, 1228, 1217, 1173, 908 cm⁻¹. HRMS calcd for C₂₀H₂₁NF₂ 314.1720 (M⁺); found 314.1747.

[2-(1-Butyl-2,2-difluorovinyl)phenyl]-(2-methylbenzylidene)amine (1-5g)

Compound **1-5g** was prepared by method described for **1-5a** using **1-1a** (219 mg, 1.03 mmol), *o*-tolulaldehyde (187 mg, 1.55 mmol) in benzene (8 mL). Purification by column

chromatography on Florisil (hexane) gave **1-5g** (200 mg, 62%) as a pale yellow liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.84 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.30-1.34 (4H, m), 2.36-2.41 (2H, m), 2.58 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.12-7.24 (3H, m), 7.28-7.36 (3H, m), 8.00 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.62 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 19.6, 22.2, 27.9, 29.6, 90.6 (dd, $J_{\text{CF}} = 24, 24$ Hz), 118.6, 125.3, 126.3, 128.4, 128.7, 130.4, 130.9, 131.1, 134.2, 138.6, 151.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 286, 286$ Hz), 159.3. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 67.0 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 46$ Hz), 71.0 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 46$ Hz). IR (neat) 2925, 1739, 1624, 1593, 1570, 1489, 1221, 970, 912, 771 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NF}_2$ 314.1720 (M^+); found 314.1726.

[2-(1-Butyl-2,2-difluorovinyl)phenyl]-(4-trifluoromethylbenzylidene)amine (1-5h)

Compound **1-5h** was prepared by method described for **1-5a** using **1-1a** (288 mg, 1.36 mmol), *p*-trifluoromethylbenzaldehyde (356 mg, 2.05 mmol) in benzene (8 mL). Purification by column chromatography on Florisil (hexane) gave **1-5h** (314 mg, 63%) as a pale yellow liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.85 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.30-1.36 (4H, m), 2.39 (2H, tt, $J = 7.3$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.2$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.21-7.27 (2H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.41 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 22.1, 28.0, 29.6 (dd, $J_{\text{CF}} = 2, 2$ Hz), 90.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 24, 24$ Hz), 118.1, 123.9 (q, $J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 125.7 (q, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 126.1, 128.8, 128.9, 130.5, 132.8 (q, $J_{\text{CF}} = 32$ Hz), 139.4, 150.5 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 153.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 286, 286$ Hz), 158.4. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 67.4 (1F, td, $J_{\text{FF}} = 45$ Hz, $J_{\text{FH}} = 2$ Hz), 71.3 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 45$ Hz). IR (neat) 1741, 1631, 1321, 1309, 1234, 1219, 1169, 1130, 1065 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NF}_5$ 368.1438 (M^+); found 368.1455.

[2-(1-Butyl-2,2-difluorovinyl)phenyl]-(4-bromobenzylidene)amine (1-5i)

Compound **1-5i** was prepared by method described for **1-5a** using **1-1a** (251 mg, 1.19 mmol), *p*-bromobenzaldehyde (286 mg, 1.55 mmol) in benzene (8 mL). Purification by column chromatography on Florisil (hexane) gave **1-5i** (233 mg, 52%) as a pale yellow liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.84 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.28-1.36 (4H, m), 2.36-2.40 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.19-7.25 (2H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.60 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.30 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.1, 28.0, 29.6, 90.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 24, 16$ Hz), 125.7, 125.9, 128.0 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 128.8, 129.7, 130.1, 130.4, 130.5, 132.0, 135.2, 150.8, 153.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 286, 286$ Hz), 158.7. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 67.2 (1F, td, $J_{\text{FF}} = 46$ Hz, $J_{\text{FH}} = 2$ Hz), 71.2 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 46$ Hz). IR (neat) 2956, 1739, 1630,

1489, 1232, 906 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NBrF}_2$ 378.0669 (M^+); found 378.0659.

第一章第 1 – 3 節

4-Butyl-3-fluoro-2-phenylquinoline (1-4a)

To a solution of **1-5a** (93 mmol, 0.31 mmol) in DMF (3 mL) was added with KCN (4.0 mg, 0.062 mmol) and K_2CO_3 (47 mg, 0.34 mmol). After the reaction mixture was heated at 80 °C for 3 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined extracts were washed with brine (40 mL) and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by PTLC on silica gel (hexane–EtOAc, 5: 1) to give **1-4a** (74 mg, 85%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.49 (2H, tq, J = 7.6, 7.6 Hz), 1.67–1.76 (2H, m), 3.14 (2H, td J = 7.6 Hz, J_{HF} = 1.9 Hz), 7.49–7.57 (4H, m), 7.63–7.67 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.02–8.06 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 8.2 Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.8, 24.7 (d, J_{CF} = 4 Hz), 31.9, 123.3 (d, J_{CF} = 5 Hz), 126.8, 127.8 (d, J_{CF} = 3 Hz), 128.1, 128.4, 129.3, 129.4, 130.8, 132.6 (d, J_{CF} = 15 Hz), 136.2 (d, J_{CF} = 5 Hz), 145.2 (d, J_{CF} = 3 Hz), 148.6 (d, J_{CF} = 17 Hz), 152.9 (d, J_{CF} = 256 Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 32.4 (1F, s). IR (neat) 2958, 2929, 2871, 1603, 1458, 1406, 1381, 1362, 1192, 760 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NF}$ 280.1502 (M^+); found 280.1495.

4-Ethyl-3-fluoro-2-phenylquinoline (1-4b)

Compound **1-4b** was prepared by method described for **1-4a** using **1-5b** (95 mg, 0.35 mmol), KCN (4.6 mg, 0.070 mmol), K_2CO_3 (53 mg, 0.38 mmol) in DMF (3 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) gave **1-4b** (63 mg, 72%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (3H, t, J = 7.7 Hz), 3.15 (2H, dq, J = 7.7 Hz, J_{HF} = 2.1 Hz), 7.45–7.58 (4H, m), 7.65 (1H, dd J = 8.5, 8.5 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.03–8.06 (2H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.5, 8.5 Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 17.8 (d, J_{CF} = 5 Hz), 123.1 (d, J_{CF} = 5 Hz), 126.8, 127.4 (d, J_{CF} = 13 Hz), 128.1 (d, J_{CF} = 6 Hz), 128.4, 129.3 (d, J_{CF} = 4 Hz), 130.4, 133.8 (d, J_{CF} = 54 Hz), 136.2 (d, J_{CF} = 5 Hz), 145.1 (d, J_{CF} = 3 Hz), 148.6, 148.7, 152.6 (d, J_{CF} = 257 Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 31.4 (1F, t, J_{FH} = 1 Hz). IR (neat) 1604, 1408, 1385, 1362, 1215, 1146, 906, 752 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NF}$: C, 81.25; H, 5.62; N, 5.57%. Found: C, 81.21; H, 5.85; N, 5.40%.

4-*sec*-Butyl-3-fluoro-2-phenylquinoline (1-4c)

Compound **1-4c** was prepared by method described for **1-4a** using **1-5c** (115 mmol, 0.38 mmol), KCN (5.0 mg, 0.077 mmol), K₂CO₃ (58 mg, 0.42 mmol) in DMF (3 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **3b** (68 mg, 64%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.50 (3H, dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 1.87–2.07 (2H, m), 3.58–3.63 (2H, m), 7.65 (1H, ddd, *J* = 8.4, 8.4, 1.2 Hz), 7.45–7.57 (4H, m), 8.01–8.03 (2H, m), 8.11 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.18 (1H, dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 12.8, 19.1 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 28.4 (d, *J*_{CF} = 4 Hz), 34.0, 123.3, 126.7, 127.8 (d, *J*_{CF} = 5 Hz), 128.0, 128.3, 129.0, 129.4 (d, *J*_{CF} = 5 Hz), 130.6, 136.2 (d, *J*_{CF} = 4 Hz), 136.3 (d, *J*_{CF} = 11 Hz), 145.2, 149.3 (d, *J*_{CF} = 18 Hz), 153.5 (d, *J*_{CF} = 258 Hz). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 36.6(1F, br). IR (neat) 2966, 1597, 1406, 1381, 1358, 1200, 1146, 903 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₉H₁₈NF 280.1502 (M⁺); found 280.1490.

4-Butyl-3-fluoro-2-(4-methoxyphenyl)quinoline (1-4d)

Compound **1-4d** was prepared by method described for **1-4a** using **1-5d** (123 mg, 0.37 mmol), KCN (4.9 mg, 0.075 mmol), K₂CO₃ (57 mg, 0.41 mmol) in DMF (3 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **1-4d** (91 mg, 79%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.48 (2H, tq, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 1.68–1.74 (2H, m), 3.12 (2H, td *J* = 7.6 Hz, *J*_{HF} = 2.1 Hz), 7.04 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.53 (1H, dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz), 7.64 (1H, dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz), 7.94 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 8.05 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 7.7 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 13.9, 22.8, 24.1 (d, *J*_{CF} = 4 Hz), 31.9, 55.3, 123.2 (d, *J*_{CF} = 5 Hz), 126.4, 127.5 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 128.0, 128.7 (d, *J*_{CF} = 5 Hz), 130.2, 130.7, 130.8, 132.4 (d, *J*_{CF} = 15 Hz), 145.1 (d, *J*_{CF} = 4 Hz), 148.1 (d, *J*_{CF} = 16 Hz), 152.9 (d, *J*_{CF} = 257 Hz), 160.6. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 32.5 (1F, s). IR (neat) 2958, 1604, 1516, 1504, 1425, 1252, 1176, 1032, 912 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₂₀H₂₀NF₃O: C, 77.64; H, 6.52; N, 4.53%. Found: C, 77.59; H, 6.61; N, 4.50%.

4-Butyl-3-fluoro-2-(3-methoxyphenyl)quinoline (1-4e)

Compound **1-4e** was prepared by method described for **1-4a** using **1-5e** (90 mg, 0.27 mmol), KCN (3.6 mg, 0.055 mmol), K₂CO₃ (42 mg, 0.30 mmol) in DMF (3 mL). Purification by

column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **1-4e** (59 mg, 69%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.49 (2H, tq, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 1.69–1.75 (2H, m), 3.14 (2H, dt, $J = 7.4$ Hz, $J_{\text{HF}} = 1.6$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 8.2, 8.2$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.2, 8.2$ Hz), 7.55–7.68 (4H, m), 7.96 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 8.2$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.8, 24.2 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 31.9, 55.3, 114.5 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 115.4, 121.8 (d, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 123.3 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 126.8, 127.8 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 128.1, 129.4, 130.4, 132.7 (d, $J_{\text{CF}} = 15$ Hz), 137.4 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 145.0 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 148.3 (d, $J_{\text{CF}} = 16$ Hz), 152.8 (d, $J_{\text{CF}} = 257$ Hz), 159.6. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 32.7 (1F, s). IR (neat) 2952, 1601, 1583, 1456, 1360, 1284, 1252, 1221, 1144, 1049 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NFO}$ 310.1607 (M^+); found 310.1631.

4-Butyl-3-fluoro-2-(4-tolyl)quinoline (1-4f)

Compound **1-4f** was prepared by method described for **1-4a** using **1-5f** (152 mg, 0.48 mmol), KCN (6.3 mg, 0.097 mmol), K_2CO_3 (74 mg, 0.53 mmol) in DMF (3 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **1-4f** (112 mg, 79%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.49 (2H, tq, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 1.69–1.75 (2H, m), 2.44 (2H, td $J = 7.4$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.2$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 7.6$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.9, 21.4, 22.8, 24.1 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 31.9, 123.3 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 126.6, 127.6 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 128.0 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 129.1, 129.2 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 130.3, 132.5 (d, $J_{\text{CF}} = 15$ Hz), 133.3 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 139.4, 145.1 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 148.6 (d, $J_{\text{CF}} = 17$ Hz), 152.9 (d, $J_{\text{CF}} = 257$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 32.5 (1F, s). IR (neat) 2985, 1603, 1504, 1419, 1381, 1362, 1190, 1144, 908 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NF}$: C, 81.88; H, 6.87; N, 4.77%. Found: C, 81.75; H, 7.06; N, 4.83%.

4-Butyl-3-fluoro-2-(2-tolyl)quinoline (1-4g)

Compound **1-4g** was prepared by method described for **1-4a** using **1-5g** (94 mg, 0.30 mmol), KCN (3.9 mg, 0.060 mmol), K_2CO_3 (46 mg, 0.33 mmol) in DMF (3 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **3f** (51 mg, 58%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.46 (2H, tq, $J = 7.4, 7.4$ Hz),

1.68–1.76 (2H, m), 2.29, 3.14 (2H, dt, $J = 7.4$ Hz, $J_{\text{HF}} = 1.8$ Hz), 7.32–7.38 (3H, m), 7.45 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 8.4$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 19.5 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 22.7, 24.1 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 31.9, 123.3 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 125.7, 126.8, 127.8 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 128.1, 128.9, 129.6, 130.2, 130.3, 132.0 (d, $J_{\text{CF}} = 14$ Hz), 135.9, 136.6, 144.9 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 150.7 (d, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 152.4 (d, $J_{\text{CF}} = 253$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 33.5 (1F, s). IR (neat) 2960, 1608, 1506, 1383, 1215, 1144, 906, 750 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_2\text{NF}$ 294.1658 (M^+); found 294.1655.

4-Butyl-3-fluoro-2-(4-trifluoromethylphenyl)quinoline (1-4h)

Compound **1-4h** was prepared by method described for **1-4a** using **1-5h** (129 mg, 0.35 mmol), KCN (4.6 mg, 0.070 mmol), K_2CO_3 (53 mg, 0.39 mmol) in DMF (3 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **1-4h** (94 mg, 77%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.49 (2H, tq, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 1.68–1.75 (2H, m), 3.13 (2H, dt, $J = 7.3$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.1$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.15 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.17 (1H, dd, $J = 7.6$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.8, 24.2 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 31.9, 123.3 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 124.2 (q, $J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 125.3 (q, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 127.3, 128.0 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 128.4 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 131.1 (q, $J_{\text{CF}} = 32$ Hz), 133.2 (d, $J_{\text{CF}} = 15$ Hz), 139.6 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 139.6 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 145.1 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 146.8 (d, $J_{\text{CF}} = 16$ Hz), 152.8 (d, $J_{\text{CF}} = 257$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 32.0 (1F, s), 99.1 (3F, s). IR (ZnSe) 2960, 1603, 1323, 1167, 1126, 1066, 1018, 912, 849 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NF}_4$ 348.1375 (M^+); found 348.1360.

4-bromophenyl-4-butyl-3-fluoroquinoline (1-4i)

Compound **1-4i** was prepared by method described for **1-4a** using **1-5i** (102 mg, 0.27 mmol), KCN (3.5 mg, 0.054 mmol), K_2CO_3 (41 mg, 0.30 mmol) in DMF (3 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **1-4i** (65 mg, 67%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.48 (2H, tq, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 1.68–1.74 (2H, m), 3.12 (2H, dt, $J = 7.4$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.2$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.96 (2H, d, $J =$

8.6 Hz), 8.13 (1H, d, $J = 7.7$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.8, 24.2 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 31.9, 123.3 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 127.0, 127.8 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 128.2 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 130.3, 130.9 (d, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 131.6, 132.9 (d, $J_{\text{CF}} = 14$ Hz), 135.0 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 145.1 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 147.1 (d, $J_{\text{CF}} = 16$ Hz), 152.8 (d, $J_{\text{CF}} = 257$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 32.3 (1F, s). IR (ZnSe) 2960, 1684, 1653, 1558, 1541, 1419, 1011, 903, 831 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NBrF}$ 358.0607 (M^+); found 358.0627.

4-Butyl-3-fluoro-2-pyridylquinoline (1-4j)

To a solution of aniline **1-1a** (106 mg, 0.50 mmol) in benzene (8 mL) was added with 2-pyridylcarboaldehyde (64 mg, 0.60 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 2 h, and the solvent was removed under reduced pressure. To a solution of the residue (**1-5j**) in DMF (3 mL) was added KCN (6.5 mg, 0.10 mmol) and K_2CO_3 (76 mg, 0.55 mmol) under argon. After the reaction mixture was heated at 80 °C for 1 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with Et_2O (3 x 20 mL). The combined extracts were washed with brine (30 mL) and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by PTLC on silica gel (hexane–EtOAc 5: 1) to give **1-4j** (85 mg, 61%) as a pale yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.49 (2H, tq, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 1.70-1.76 (2H, m), 3.17 (2H, dt, $J = 7.4$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.0$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.85 (1H, d, $J = 8.0$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.8, 24.1 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 31.8, 123.3 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 123.6, 128.3 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 130.7, 133.5 (d, $J_{\text{CF}} = 16$ Hz), 136.5, 144.9 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 147.2 (d, $J_{\text{CF}} = 16$ Hz), 149.6, 152.9 (d, $J_{\text{CF}} = 258$ Hz), 154.7 (d, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 31.4 (1F, s). IR (ZnSe) 2956, 1587, 1475, 1363, 1209, 1147, 995 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{F}$ 281.1454 (M^+); found 281.1437.

2-Benzoyl-4-Butyl-3-fluoroquinoline (1-4k)

To a solution of aniline **1-1a** (159 mg, 0.75 mmol) in benzene (8 mL) was added with phenylglyoxal (131 mg, 0.98 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 2 h, and the solvent was removed under reduced pressure. To a solution of the residue (**1-5k**) in DMF (3 mL) was added KCN (7.9 mg, 0.12 mmol) and K_2CO_3 (92 mg, 0.66 mmol) under argon. After the reaction mixture was heated at 80 °C for 2 h, phosphate buffer (pH 7) was

added to quench the reaction. Organic materials were extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined extracts were washed with brine (30 mL) and dried over MgSO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by PTLC on silica gel (hexane–EtOAc 5: 1) to give **1-4k** (103 mg, 46%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.49 (2H, tq, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 1.70–1.76 (2H, m), 3.15 (2H, dt, *J* = 7.4 Hz, *J*_{HF} = 1.9 Hz), 7.47–7.50 (2H, m), 7.61–7.73 (3H, m), 8.00 (2H, m), 8.04 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz), 8.15 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 22.8, 24.1 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 31.8, 62.3, 123.5 (d, *J*_{CF} = 5 Hz), 128.3, 128.5, 128.6 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 128.8 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 130.6, 130.8, 133.7 (d, *J*_{CF} = 13 Hz), 133.9, 135.7, 144.1 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 146.6 (d, *J*_{CF} = 20 Hz), 152.3 (d, *J*_{CF} = 257 Hz), 191.7. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 29.7 (1F, s). IR (ZnSe) 2958, 2924, 2862, 1678, 1599, 1456, 1375, 1282, 1221, 1173, 899, 762, 688 cm⁻¹. HRMS Calcd for C₂₀H₁₈NFO 308.1451 (M⁺); found 308.1431.

2-Ethoxycarbonyl-4-butyl-3-fluoroquinoline (**1-4l**)

Compound **1-4l** was prepared by method described for **1-4k** using β,β-difluoro-α-butylaniline **1-1a** (176 mg, 0.84 mmol), glyoxylic acid ethyl ester (128 mg, 1.25 mmol), KCN (10 mg, 0.16 mmol), K₂CO₃ (108 mg, 0.78 mmol) in DMF (3 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) gave **1-4l** (100 mg, 44%) as a colorless oil.

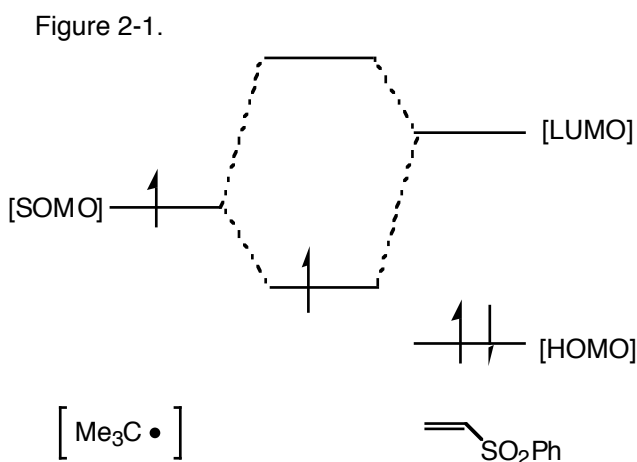
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.47 (2H, tq, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 1.48 (3H, t, *J* = 8.4 Hz), 1.67–1.73 (2H, m), 3.13 (2H, td *J* = 7.4 Hz, *J*_{HF} = 2.1 Hz), 4.56 (2H, q, *J* = 8.4 Hz), 7.66 (1H, ddd, *J* = 8.3, 8.3, 1.2 Hz), 7.71 (1H, ddd, *J* = 8.3, 8.3, 1.2 Hz), 7.99 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz), 8.23 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 14.2, 22.8, 24.1 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 31.8, 62.3, 123.3 (d, *J*_{CF} = 5 Hz), 128.0, 128.7 (d, *J*_{CF} = 6 Hz), 129.3 (d, *J*_{CF} = 4 Hz), 130.1, 131.1, 134.4 (d, *J*_{CF} = 14 Hz), 144.3, 152.8 (d, *J*_{CF} = 260 Hz), 163.8 (d, *J*_{CF} = 6 Hz). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 32.3 (1F, s). IR (ZnSe) 1732, 1458, 1379, 1286, 1217, 1163, 1024, 906 cm⁻¹. HRMS Calcd for C₁₆H₁₈NFO₂ 276.1400 (M⁺); found 276.1405.

第二章 ジフルオロビニル化合物への分子内ラジカル付加を利用するフルオロキノリン類の合成

2-1 緒言

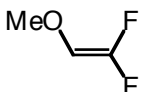
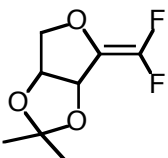
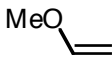
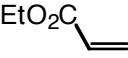
第一章では、ジフルオロビニル化合物の分子内求核置換を利用する 2,4-二置換-3-フルオロキノリンの合成について述べた。本章ではジフルオロビニル化合物への分子内ラジカル付加を利用する 3-フルオロキノリンや 3,3-ジフルオロテトラヒドロキノリンの合成、および天然物であるクリプトレピン類の合成について述べる。

ラジカルのアルケンへの付加反応が円滑に進行するか否かは、ラジカルの SOMO が、アルケンの LUMO あるいは HOMO のいずれかと強く相互作用するかで決まる。例えば、*tert*-ブチルラジカルは求核的なラジカルであり、SOMO の準位が高い。そのため、LUMO の準位が低いビニルスルホンなどの電子不足アルケンと反応しやすい(Fig. 2-1)¹。



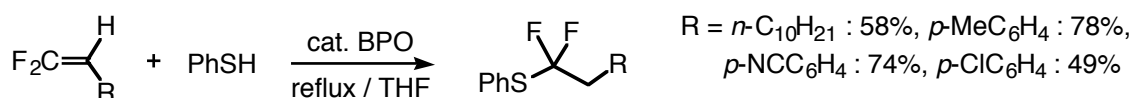
一方、序論でも述べたように、ジフルオロアルケンには求核性のラジカルに対し、高い反応性を示すことが報告されている。Motherwell らは、AM1 法を用いてジフルオロアルケンの分子軌道計算を行っているが、これによるとジフルオロアルケンの LUMO のエネルギー準位は、対応するメチレン置換の類縁体より低くなっており、求核的性質をもつラジカルの SOMO とより相互作用しやすくなっている (Table 2-1)²。

Table 2-1. AM1法を用いた分子軌道計算

	HOMO Energy (eV)	LUMO Energy (eV)
	- 10.8	0.7
	- 10.7	0.6
	- 10.8	1.9
	- 13.0	0.2

序論でも述べたようにジフルオロアルケンへのラジカル付加は、分子間反応がいくつか知られている。下の式に示すように、ジフルオロアルケンのジフルオロメチレン炭素にチオラジカルが付加し、対応するスルフィドが得られるが、分子内反応の例はまだ報告されていない(Fig. 2-2)³。

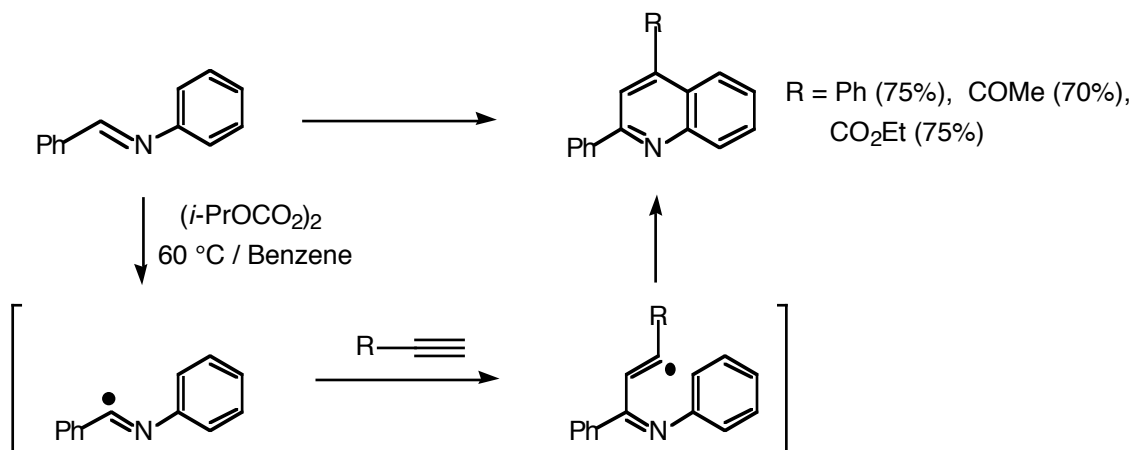
Figure 2-2. 分子間でのジフルオロアルケンへのラジカル付加



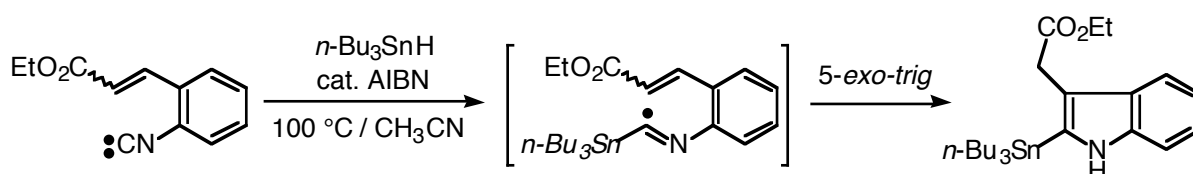
そこで筆者は、ジフルオロアルケンの分子内に求核性の高いラジカルを発生させれば、ジフルオロメチレン炭素は強い求電子性を有するため、この位置で選択的にラジカル環化が進行するのではないかと考えた。望みの反応が進行すれば、環化生成物として第一章で述べた置換体ではなく、フッ素原子を2つもつ付加体を得られることになる。

用いるラジカルとして、イミンのα位炭素上に生じるイミドイルラジカルに着目した。Tundo らは、イミドイルラジカルと電子不足アルキンとの反応を利用してキノリン環を構築しているが(Scheme 2-1)⁴、この結果よりイミドイルラジカルは求核性を有することが示唆される。さらに、イミドイルラジカルによるジフルオロアルケンへの分子内ラジカル付加が進行すれば、環炭素上にフッ素原子をもつ含窒素ヘテロ環の形成が可能となる。

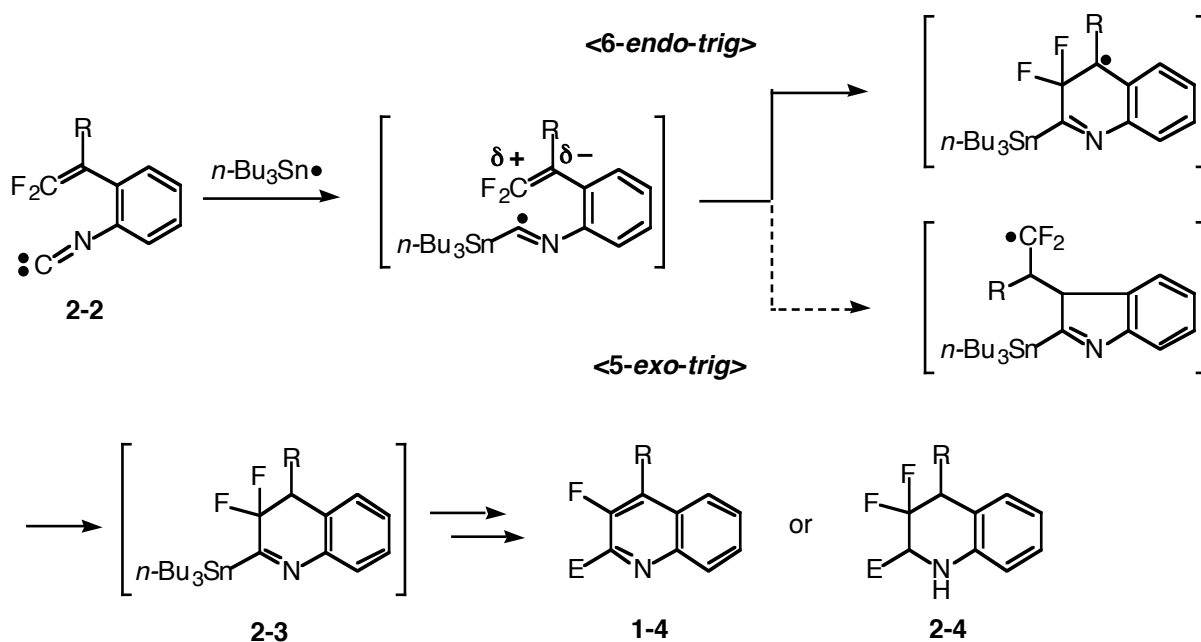
Scheme 2-1. イミドイルラジカルと電子不足アルキンとの反応



一方 Scheme 2-2 に示すように Fukuyama ⁵は、イソシアニドをスズヒドリドを用いたラジカル反応条件に付し、発生する α -スタニルイミドイルラジカルによる 5-*exo-trig* 型のラジカル環化を行い、インドールの合成を行っている⁵。

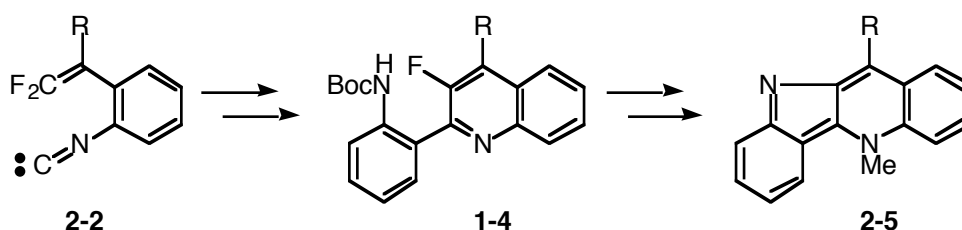
Scheme 2-2. *o*-イソシアノスチレンのラジカル環化を用いたインドールの合成

これに対し、Scheme 2-3 に示すように、出発物質としてオルト位にイソシアノ基をもつ β,β -ジフルオロスチレン 2-2 を用いれば、5員環ではなく選択的に6員環が構築できると予想した。すなわち、発生する求核的な α -スタニルイミドイルラジカルが分子内のジフルオロアルケンの末端炭素へ付加することで、6-*endo-trig* 型のラジカル環化が優先して進行するのではないかと考えた。望みの反応が進行すれば、2-スタニル-3,3-ジフルオロジヒドロキノリン 2-3 が生成することになり、これを鍵中間体として、3-フルオロキノリン 1-4 や 3,3-ジフルオロテトラヒドロキノリン 2-4 への誘導が図れると期待した(本章第2-3節)。

Scheme 2-3. *o*-イソシアノ- β,β -ジフルオロスチレンを用いた6-*endo-trig* 型のラジカル環化

また、生成する 3-フルオロキノリン 1-4 は、合成中間体としても興味深い sp^2 炭素-フッ素結合を有している⁶。そこで、この 3-フルオロキノリンのフッ素置換反応を利用して天然物合成への応用を試みた。すなわち、Scheme 2-4 に示すように、11 位にアルキル基をもつクリプトレピン 2-5 の合成を行った (本章第 2-4 節)。

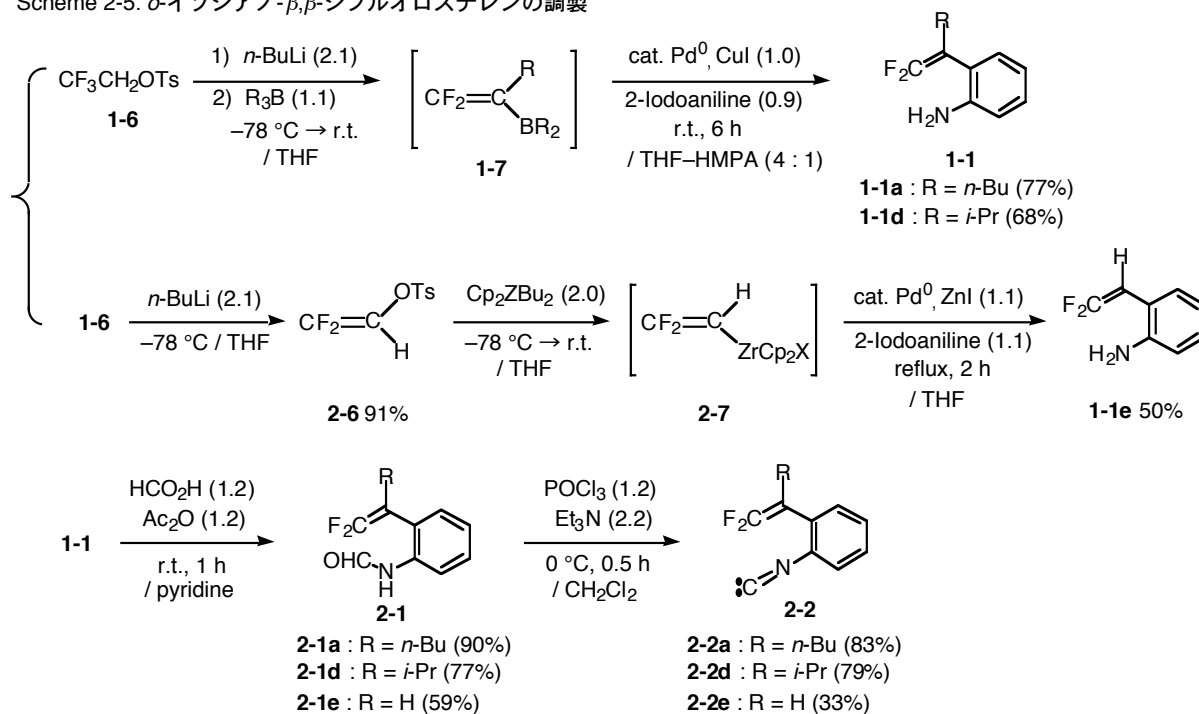
Scheme 2-4. 11 位にアルキル基をもつクリプトレピンの合成



2-2 オルト位にイソシアノ基をもつ β,β -ジフルオロスチレンの調製

第一章第 1-2 節の Scheme 1-12 と同様の手法を用いて、トリフルオロエチルトシラート 1-6 から、ジフルオロビニル基上の置換基 R としてブチル基やイソプロピル基をもつアニリン 1-1a および 1-1d を調製した。R が水素原子のアニリン 1-1e は、1-6 より得られるジフルオロビニルトシラート 2-6 と Cp_2ZrBu_2 ⁷ を反応させて、

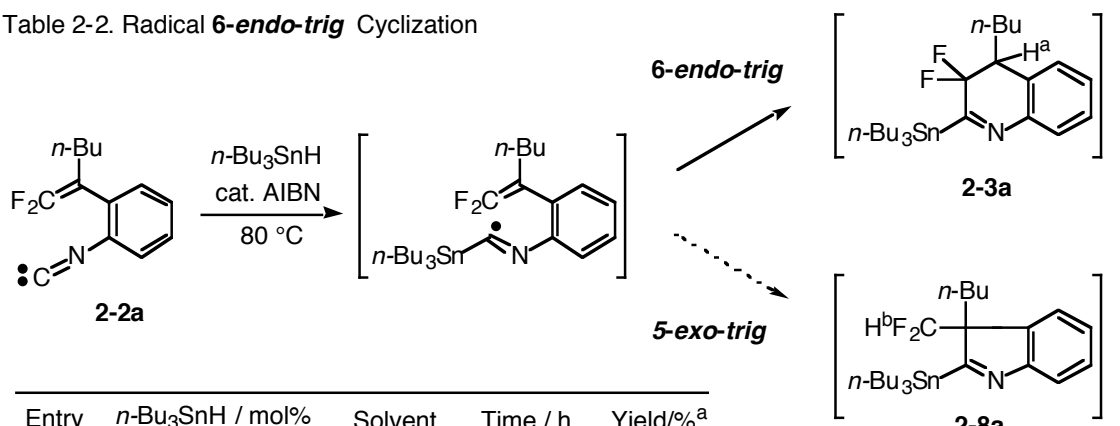
2,2-ジフルオロビニルジルコノセン 2-7 を調製し⁸、続いて *o*-ヨードアニリンとのクロスカップリングを行い合成した。さらにアニリン 1-1 をピリジン中、ギ酸および無水酢酸で処理して、*N*-ホルミル化を行い 2-1 へと誘導し、最後にジクロロメタン中、2-1 に塩化ホスホリルおよびトリエチルアミンで脱水し⁹、環化の原料となる *o*-イソシアノ- β,β -ジフルオロスチレン 2-2 を調製した(Scheme 2-5)¹⁰。

Scheme 2-5. *o*-イソシアノ- β,β -ジフルオロスチレンの調製

2-3 3-フルオロキノリンおよび3,3-ジフルオロテトラヒドロキノリンの合成

このようにして合成したイソシアニド 2-2a をスズヒドリドを用いたラジカル反応条件に付して、生成する α -スタンニルイミドイルラジカルによる 6-*endo-trig* 選択的なラジカル環化が進行するかどうか確認した。イソシアニド 2-2a から期待した反応が進行すれば、2位にスタンニル基をもつ 3,3-ジフルオロジヒドロキノリン 2-3a が生成することになる。なお、環化生成物である 2-3a は不安定であることが予想されたので(*実際にシリカゲルカラムによる単離を試みたが分解した)、¹⁹F NMR を用いた定量を行い、収率を算出することにした(Table 2-2)。

Table 2-2. Radical **6-endo-trig** Cyclization

				
Entry	<i>n</i> -Bu ₃ SnH / mol%	Solvent	Time / h	Yield/% ^a
1	220	CH ₃ CN	2	(42)
2	220	Benzene	2	(57)
3	220	Toluene	2	(57)
4	120	1,4-Dioxane	1	(69)
5	120	Toluene	1	(81)

^a Determined by ¹⁹F NMR (Internal Tol₂C(CF₃)₂ Standard).

アセトニトリル中、220 mol%の *n*-Bu₃SnH および触媒量の AIBN を作用させ、80 °C で2時間加熱攪拌を行った。系中の ¹⁹F NMR を測定したところ、{ δ_F 53.0 (1F, dd, $J_{FF} = 273$ Hz, $J_{HF} = 17$ Hz), 66.3 (1F, dd, $J_{FF} = 273$ Hz, $J_{HF} = 5$ Hz) } のピークを主生成物として観測した。これらのピークは、ジェミナルの F-F カップリングおよびフッ素と隣接する炭素上のプロトンとの H-F カップリングを示していることから、6-endo-trig 選択的なラジカル環化が進行し生成したジヒドロキノリン 2-3a に相当すると予想でき、その NMR 収率は 42% であった(Entry 1)。また、5-exo-trig 型のラジカル環化が進行した場合、CF₂H 基をもつ員環 2-8a が生成することになる。¹⁹F NMR では 2-8a に相当すると思われるピーク { δ_F 42.2 (1F, dd, $J_{FF} = 276$ Hz, $J_{HF} = 56$ Hz), 46.2 (1F, dd, $J_{FF} = 276$ Hz, $J_{HF} = 56$ Hz) } *CF₂H 基の H-F のジェミナルカップリングは 50 Hz 程度} を痕跡量しか確認できなかった。

このように、発生するイミドイルラジカルによる 6-endo-trig 選択的なラジカル環化が進行することが分かったので、次に反応条件の検討を行った。溶媒の検討を行ったところ、アセトニトリルに代えてベンゼンやトルエンを用いることで収率が向上した(Entries 2 and 3)。溶媒としてトルエンを用い、*n*-Bu₃SnH の使用量を 120 mol% に下げたところ、NMR 収率 81% で 2-3a を確認することができた(Entry 5)。溶

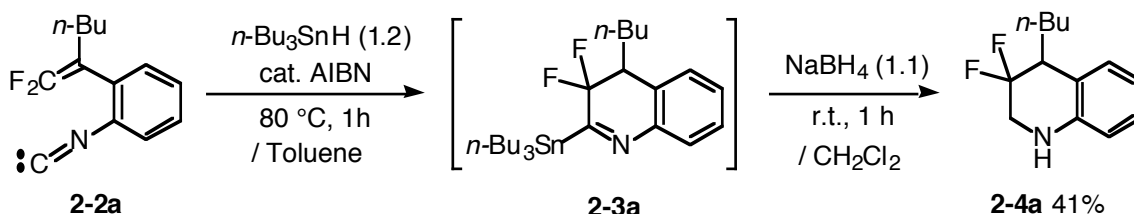
媒効果に関しては、6-*endo-trig*型のラジカル環化が進行した場合、安定な三級ラジカルが生じ、これがトルエンから速やかに水素を引き抜き、逆反応となる開環反応を抑制する効果があるためと考えている。この結果から、イソシアニド 2-2a からの 6-*endo-trig* 選択的なラジカル環化で、2-スタニル-3,3-ジフルオロジヒドロキノリン 2-3a を生成させる反応条件として次に示す条件を用いることにした。

〔溶媒：トルエン、*n*-Bu₃SnH(120 mol%)、AIBN(cat.)、80 °C で1時間加熱攪拌〕。

生成したジヒドロキノリン 2-3a を還元し、3,3-ジフルオロテトラヒドロキノリン 2-4a への変換を試みた。イソシアニドより 2-3a を調製した後、溶媒のトルエンをエバポレーターで留去し、続いて CH₂Cl₂ 中 NaBH₄ を作用させ、対応する 3,3-ジフルオロテトラヒドロキノリン 2-4a を 41% の収率で得ることができた

(Scheme 2-6)。

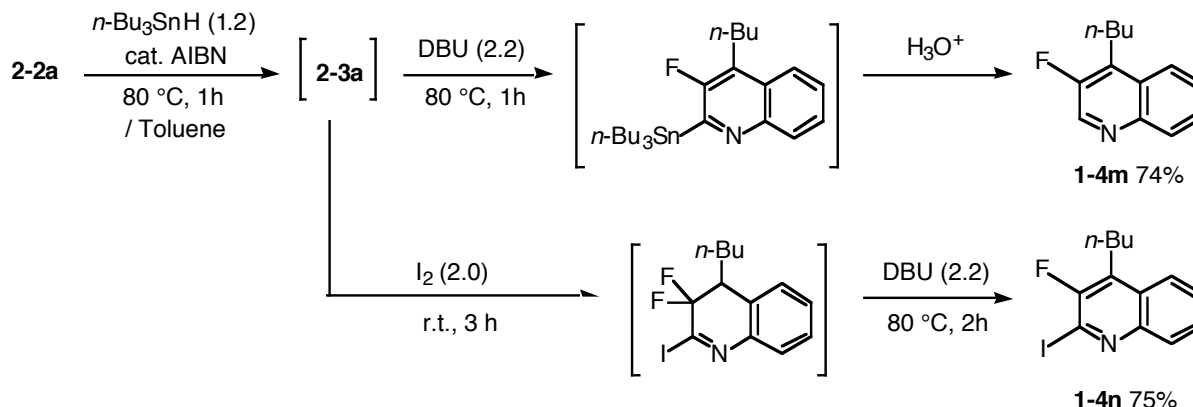
Scheme 2-6. 3,3-ジフルオロテトラヒドロキノリン2-4aの合成



ジヒドロキノリン 2-3a から脱 HF が進行すれば、3-フルオロキノリン 1-4 が得られることになる。そこで、イソシアニドより調製される 2-3a に、塩基として DBU を作用させたところ、脱 HF を伴う芳香族化が進行し、続いて酸処理を行うことで 2 位無置換の 3-フルオロキノリン 1-4m を 74% の収率で得ることができた

(Scheme 2-7)。

Scheme 2-7. 3-フルオロキノリン1-4m, nの合成

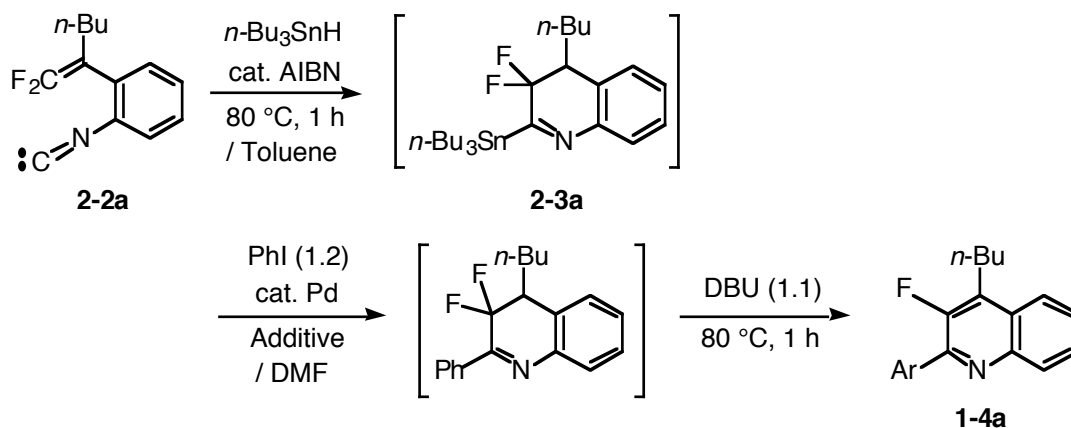


また、スタニル基をヨウ素原子に変換する試みとして、ジヒドロキノリン 2-3a

に DBU を用いた脱 HF を行ってからヨウ素を作用させたところ、脱 HF の段階で一部スタニル基が水素原子に置換され、2 位無置換キノリン 1-4m が副生した。そこで、ジヒドロキノリン 2-3a にヨウ素を作用させた後に脱 HF を行うことで、2 位にヨウ素置換基をもつ 3-フルオロキノリン 1-4n を 75% の収率で得ることができた (Scheme 2-7)。

一方、ジヒドロキノリン 2-3a は 2 位にスタニル基を有していることから、Stille カップリングによって 2 位に置換基を導入することができる¹¹。カップリング後、得られるジヒドロキノリンの脱 HF を行えば、2 位に多様な置換基をもつキノリン 1-4 の合成が可能となる。そこで、イソシアニド 2-2a からジヒドロキノリン 2-3a を経由しキノリン 1-4 を合成することとした。2-3a から 1-4 を合成する際の手順としては、Scheme 2-7 で説明したように、先に DBU を用いた脱 HF を行くと、スタニル基が一部水素原子で置換されてしまうため、Stille カップリングを先に行い、その後に脱 HF によってキノリン 1-4 へ誘導することにした。まず、カップリングの段階の最適条件を見出すため、ヨードベンゼンを用いて、種々の添加剤を検討した (Table 2-3)。

Table 2-3. Stille カップリングの検討



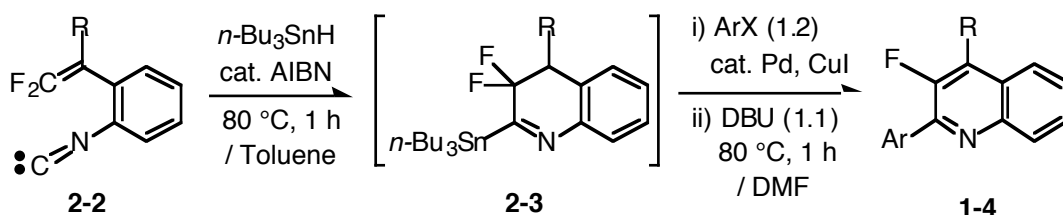
Entry	cat. Pd (eq)	Additive (eq)	Solvent	Conditions	Yield/%
1 ^a	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05)	LiCl (5)	Toluene–DMF (1 : 1)	$100\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h	28
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1)	CuI (0.5)	DMF	$80\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h	70
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1)	CuCl (0.5)	DMF	$80\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h	58
4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.04) PPh_3 (0.16)	CuI (0.5)	DMF	$80\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h	57

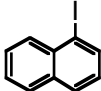
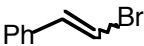
^a 1-4m 37 %

Entry 1 に示すように、トルエン中でラジカル環化を行った後、5 mol% の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、5 倍モル量の LiCl を用い、ヨードベンゼンなどの Stille カップリングを行ったところ (LiCl の溶解性を上げるため極性溶媒の DMF を加えた)、カップリング体 1-4a の収率は 28% に止まり、2 位無置換のキノリシ 1-4m が 37% 副生した。Stille カップリングには、銅(I)塩が共触媒として有効であるという報告があるので¹²、 CuI を加えることにした。この際、 CuI はトルエンには非常に溶けにくいことと、ジヒドロキノリシ 2-3a は空気中ではすぐには分解しないことから(*2-3a はシリカゲルカラムでは分解)、溶媒交換を行うことにした。Entry 2 に示すように、ラジカル環化後、トルエンをエバポレーターで留去して DMF を加え、 CuI を添加してカップリングを試みたところ、反応は短時間で完結し、収率 70% で 1-4a を得ることができた。また、 CuI に代えて CuCl を用いた場合や (Entry 3)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ に代えて $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3 - \text{PPh}_3$ を用いた場合 (Entry 4)、1-4a の収率はそれぞれ 58%、57% となり、Entry 2 に比べ収率が低下した。

続いて Table 2-4 に示すように、種々のヨウ化アリールなどの Stille カップリングを行い、2 位に アリール基やビニル基を導入した 3-フルオロキノリシ 1-4 の合成を検討した。反応は、トルエン中でラジカル環化を行った後に、トルエンを留去しアルゴン雰囲気下で DMF を加え、触媒として 10 mol% の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ および 50 mol% の CuI を用いてヨウ化アリールなどの Stille カップリングを行い、最後に DBU を用いた脱 HF を行った。

Table 2-4. 3-フルオロキノリン1-4の合成



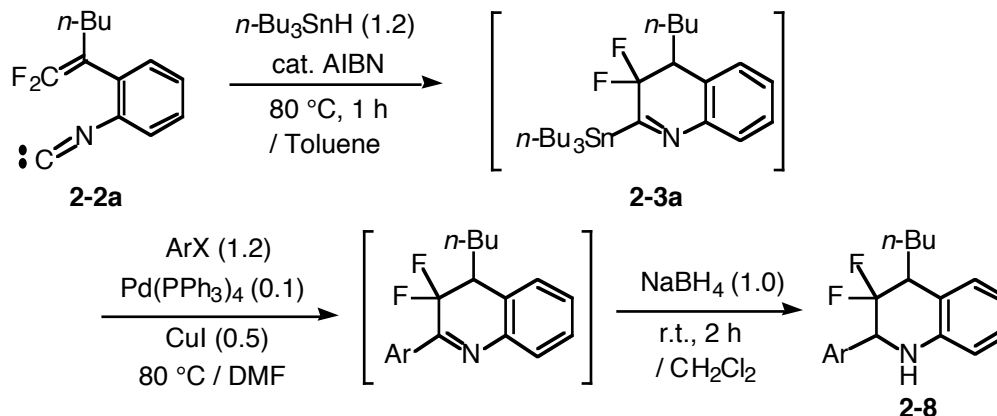
Entry	R	2-2	ArX	Time / h	Yield/%
1	<i>n</i> -Bu	2-2a	PhI	3	70 (1-4a)
2	<i>i</i> -Pr	2-2b	PhI	3	64 (1-4o)
3	H	2-2c	PhI	2	32 (1-4p)
4	<i>n</i> -Bu	2-2a	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ I	3	43 (1-4d)
5	<i>n</i> -Bu	2-2a	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄ I	4	68 (1-4g)
6	<i>n</i> -Bu	2-2a	<i>p</i> -AcC ₆ H ₄ I	3	57 (1-4q)
7	<i>n</i> -Bu	2-2a		2	46 (1-4r)
8	<i>n</i> -Bu	2-2a		2	51 (1-4s)

ジフルオロビニル基上の置換基 R としてブチル基(2-2a)、イソプロピル基(2-2b)、水素原子をもつ(2-2c)イソシアニドのいずれからも、対応する 3-フルオロキノリン 1-4 を得ることができた(Entries 1-3)。イソシアニド 2-2c (R = H)では、キノリン 1-4c の収率が大きく低下したが、これは 2-2c が熱的に不安定なためと考えられる。なお、2-2c のラジカル環化後の反応液を ¹⁹F NMR で観測したところ、Table 2-2 に示したような 6 員環の生成物に相当するピーク(-CF₂-)は確認されたが、5 員環に対応する化合物のピーク(CF₂H-)は確認できなかった。2-2c のようにジフルオロビニル位が無置換であり、5-*exo* ラジカル環化に有利と思われる系においても、ジフルオロアルケンの求電子的な性質により 6-*endo-trig* 環化が選択的に進行したと考えられている。

Stille カップリングで用いるヨウ化アリールとして、アリール基上に電子供与基(Entries 4 and 5)、電子求引基(Entry 6)いずれの置換基を有する場合でも、カップリングは円滑に進行して対応する 3-フルオロキノリンを得ることができた(Entries 4-6)。ハロゲン化物として、1-ヨードナフタレンやβ-ブロモスチレンを用いることで、2 位にナフチル基やスチリル基をもつ 3-フルオロキノリンを得ることもできた(Entries 7 and 8)。

次に、Table 2-5 に示すように2位にアリール基をもつ3,3-ジフルオロテトラヒドロキノリン2-8の合成を検討した。

Table 2-5. 3,3-ジフルオロテトラヒドロキノリン2-8の合成



Entry	ArX	2-8 / %	Side products
1	Ph-I	43 (2-8a)	13% (1-4c)
2	<i>p</i> -AcC ₆ H ₄ -I	35 (2-8b)	16% (1-4f)
3		50 (2-8c)	10% (1-4h)

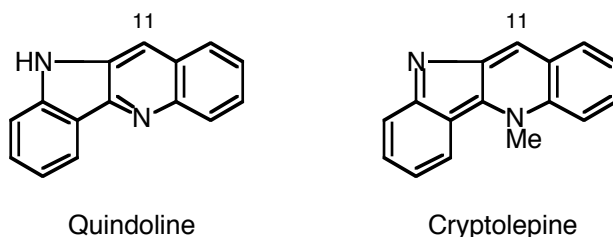
イソシアニド 2-2a のラジカル環化で生成する 2-スタニルジヒドロキノリン 2-3a とヨウ化アリールとの Stille カップリングを行った後、未精製のまま速やかに CH₂Cl₂ 中 NaBH₄ で処理すると、望みの還元体である 3,3-ジフルオロテトラヒドロキノリン 2-8 が得られた。しかし、Stille カップリングの段階で一部脱 HF が起こり、3-フルオロキノリン 1-4 が副生した (Table 2-5)。

このように、イソシアニドにラジカル反応条件でスズヒドリドを作用させることで、発生する α -スタニルイミドイルラジカルによる 6-endo-trig 選択的なラジカル環化を行い、Pd 触媒を用いた Stille カップリングを組み合わせることで、3-フルオロキノリン 1-4 ならびに 3,3-ジフルオロテトラヒドロキノリン 2-8 の合成法を開発することができた。一方、環化の出発物質であるイソシアニド 2-2 のジフルオロビニル基上には、様々な置換基を導入することが可能であるので、この 3-フルオロキノリン 1-4 を合成中間体として、クリプトレピン 2-5 の 11 位置換体の合成を試みた。

2-4 11位にアルキル基をもつクレプトレピン類の合成

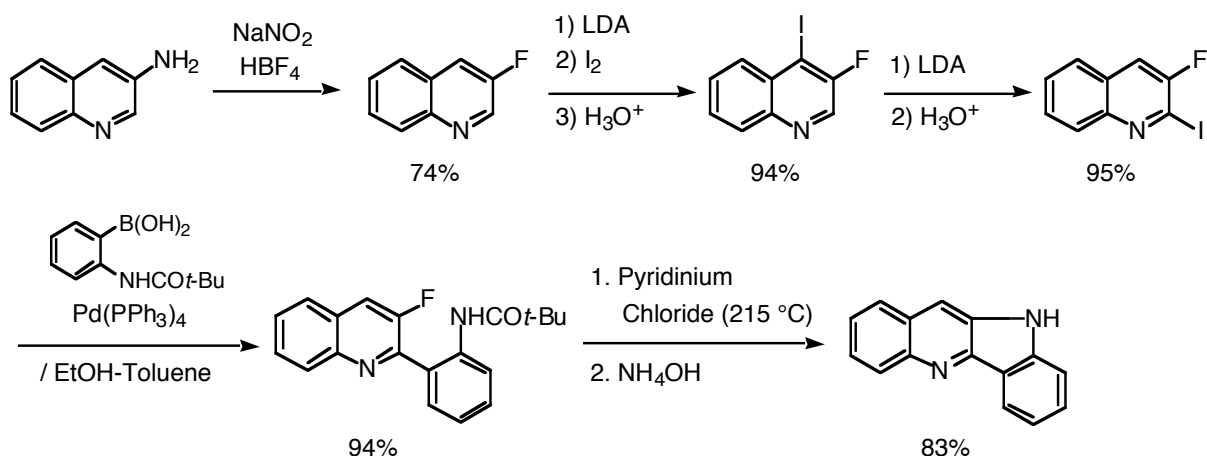
Fig. 2-3 に示すように、キンドリン¹³ はキノリン環とインドール環が縮環した化合物であり、キンドリンの *N*-メチル化された化合物がクリプトレピン¹⁴ である。

Figure 2-3. キンドリンおよびクリプトレピン



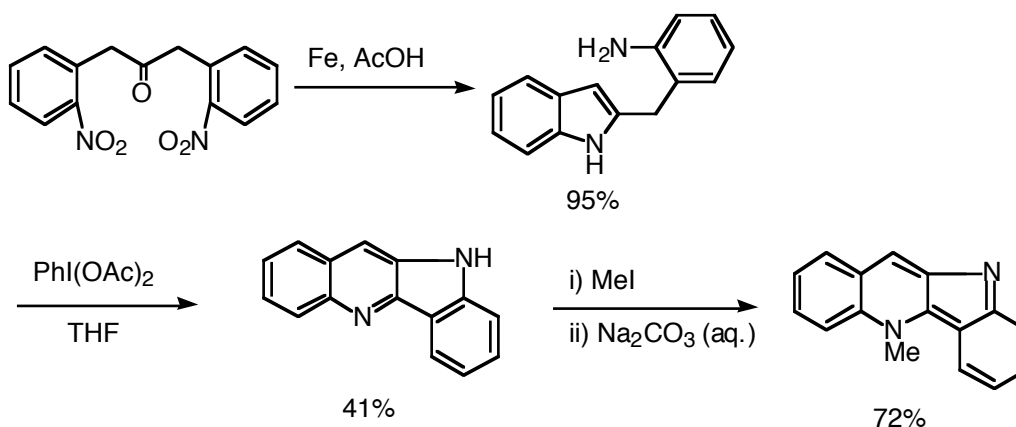
これらの合成例として、Rocca らは 3-アミノキノリンを出発物質として、3工程で 3-フルオロ-2-ヨードキノリンを合成し、これとアリールボウ酸との Suzuki カップリングにより合成されるフルオロビアリールから、窒素原子によるフッ素の分子内置換を行うことで、キンドリンを合成している (Scheme 2-8)¹⁵。

Scheme 2-8. Quindolineの合成 (3-フルオロキノリンが合成中間体)



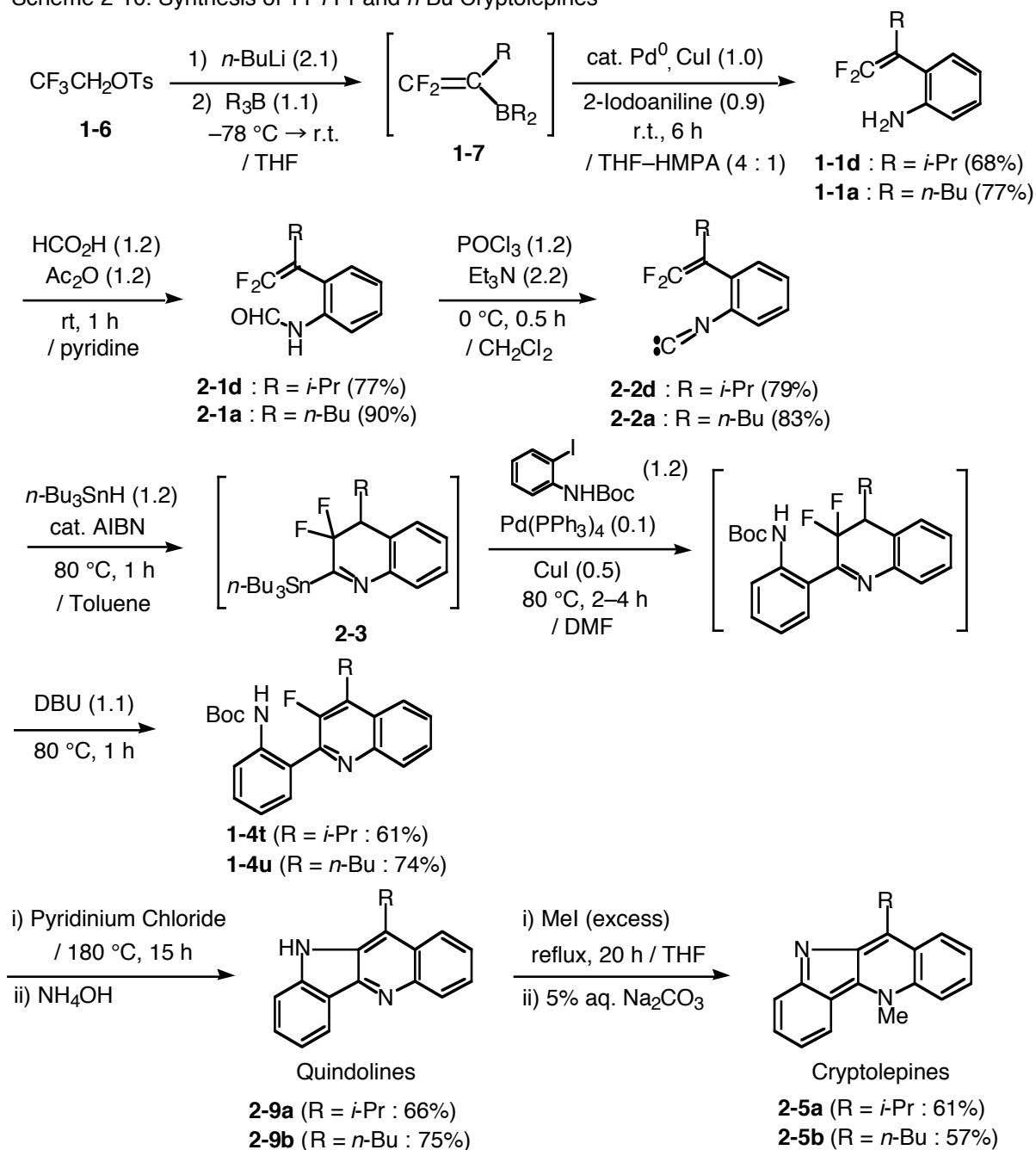
Ho らは、3-フルオロキノリンを経由せずに Scheme 2-9 に示すような環化法で、インドール環とキノリン環を順次形成してキンドリンを合成し、さらにクリプトレピンへと誘導している^{16,17}。

Scheme 2-9. Cryptorepineの合成



一方、1999 年 Martin らにより、アフリカに生息する植物である *Cryptolepis sanguinolenta* から 11 位にイソプロピル基をもつクリプトレピンの単離が報告された¹⁸。クリプトレピン類は、抗菌活性や抗ウイルス活性などの様々な生理活性を有することが知られてゐるが¹⁹⁻²²、天然からは微量しか得られないことから、化学合成による試料供給が切望されてゐる。11 位に水素原子をもつクリプトレピンの合成は、Scheme 2-9 で述べた Ho ら¹⁶ の他に Fan ら¹⁷ によっても達成されてゐるが、11 位にアルキル基をもつクリプトレピンの合成はまだ報告されてゐない。これに対し、筆者が開発した 3-フルオロキノリン合成法では、環化の前駆体である β,β -ジフルオロスチレンのジフルオロビニル基上に、トリアルキルボラン由来のアルキル基が導入できるので、4 位に様々なアルキル基をもつキノリンが合成できる。そこで、3-フルオロキノリンを合成中間体として用ゐる、クリプトレピン 2-5 の 11 位置換体の合成を検討することにした。

本章の Scheme 2-5 にすでに示した手法に従い、トリフルオロエチルトシラート 1-6 よりアミノスチレン 1-1 を経由して、ビニル基上にイソプロピル基やブチル基をもつイソシアニド 2-2d, 2-2a を合成した。イソシアニド 2-2 をスズヒドリドと触媒量の AIBN で処理して 6-endo ラジカル環化を行い、生成する 2-スタンニルジヒドロキノリン 2-3 と、2-ヨードアニリンのアミノ基を Boc 基で保護した化合物との Stille カップリングを行った後脱 HF を行い、キノドリル 2-9 の環化前駆体となる 3-フルオロキノリン 1-4t および 1-4u を得た。

Scheme 2-10. Synthesis of 11-*i*-Pr and *n*-Bu Cryptolepines

3-フルオロキノリン 1-4t および 1-4u から、クリプトレピン 2-5 までの誘導は文献の手法に倣い^{15,16}、まず塩化ピリジニウムを用いて窒素原子によるフッ素の分子内置換を行い、キノドリン 2-9a および 2-9b を合成した。Rocca らは、アミノ基の保護基としてピバロイル基を用いて²³、11位無置換のキノドリンを合成したが (Scheme 2-8)、キノドリン 2-9a および 2-9b 合成においては、ピバロイル基より tert-ブトキシカルボニル基(Boc 基)を有するキノリン 1-4 を用いた方が、2-9 の収率が

若干高かった。最後に、キノドリン 2-9 に過剰量のヨウ化メチルを作用させて *N*-メチル化し、目的物であるクリプトレピン 2-5a および 2-5b の合成を達成した (Scheme 2-10)。

以上、第二章では、オルト位にイソシアノ基をもつ β,β -ジフルオロスチレンの通常起こり難い *6-endo-trig* 選択的なラジカル環化を利用して、3-フルオロキノリンや 3,3-ジフルオロテトラヒドロキノリンの合成法を開発することができた。さらに、合成した 3-フルオロキノリンを合成中間体として利用し、天然物である 11 位にイソプロピル基をもつクリプトレピンを合成することにも成功した。

第二章実験の部

第二章第2-2節

2,2-Difluorovinyl-*p*-toluenesulfonamide (2-6)

Butyllithium (39 mL, 1.6 M in hexane, 63 mmol) was added to a solution of **1-6** (7.62 g, 30 mmol) in THF (150 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 10 min under argon. The reaction mixture was stirred for 20 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and then the reaction was quenched with H_2O -THF (1:1, 100 mL). Organic materials were extracted with EtOAc (3 x 80 mL), the combined extracts were washed with brine (80 mL) and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 10:1) to give **2-6** (6.40 g, 91%) as a colorless liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.47 (3H, s), 6.08 (1H, dd, $J_{\text{HF}} = 14.5, 3.8\text{ Hz}$), 7.39 (2H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.82 (2H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 100.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 60, 15\text{ Hz}$), 128.3, 130.0, 131.1, 140.1, 156.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 293, 283\text{ Hz}$), 166.7. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 52.9 (1F, dd, $J_{\text{FF}} = 51\text{ Hz}$, $J_{\text{FH}} = 4\text{ Hz}$), 71.5 (1F, dd, $J_{\text{FF}} = 51\text{ Hz}$, $J_{\text{FH}} = 14\text{ Hz}$). IR (neat) 1759, 1383, 1344, 1248, 1178, 1119, 1090, 928 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 46.15; H, 3.44. Found: C, 46.17; H, 3.58.

2-(2,2-Difluorovinyl)aniline (1-1e)

Butyllithium (33 mL, 1.59 M in hexane, 52 mmol) was added to a solution of zirconocene dichloride (7.62 g, 26 mmol) in THF (100 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under argon, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 0.5 h. To the reaction mixture was added a solution of **2-6** (3.05 g, 13 mmol) in THF (5 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring for 5 min, the mixture was warmed to r.t. and stirred for an additional 3 h. PPh_3 (546 mg, 2.08 mmol), and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (538 mg, 0.52 mmol), and ZnI_2 (9.96 g, 31 mmol) were added at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the mixture was stirred for 0.5 h. To the resulting solution were successively added *o*-iodoaniline (3.13 g, 14 mmol). After refluxing for 2 h, the reaction mixture was quenched with H_2O . The mixture was filtered through Celite and organic materials were extracted with EtOAc (3 x 50 mL), the combined extracts were washed with brine (80 mL) and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 10:1) to give **1-1e** (1.10 g, 50%) as a pale yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.47 (2H, s), 5.18 (1H, dd, $J_{\text{HF}} = 25.3, 2.9\text{ Hz}$), 6.68 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 6.77 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0\text{ Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0\text{ Hz}$), 7.22 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 76.7 (1F, dd, $J_{\text{FF}} = 31$ Hz, $J_{\text{FH}} = 25$ Hz), 77.8 (1F, dd, $J_{\text{FF}} = 31$ Hz, $J_{\text{FH}} = 3$ Hz).

2-(2,2-Difluoro-1-isopropylvinyl)aniline (1-1d)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.58 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.82 (1H, sept, $J = 7.0$ Hz), 3.68 (2H, s), 6.72–6.74 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 70.2 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 44$ Hz), 77.8 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 44$ Hz).

N-[2-(1-Butyl-2,2-difluorovinyl)phenyl]formamide (2-1a)

To a solution of aniline **1-1a** (1.46 g, 6.92 mmol) in pyridine (30 ml) was added formic acid (0.65 ml, 17.3 mmol), acetic anhydride (1.63 ml, 17.3 mmol), and a catalytic amount of DMAP at room temperature under nitrogen. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was quenched with phosphate buffer (pH 7). Organic materials were extracted with AcOEt three times. The combined extracts were washed with aq. HCl (2 M) and brine, and then dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 2:1) to give **2-1a** (1.49 g, 90%) as a pale yellow liquid.

^{19}F NMR (471 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-100$ °C) δ_{F} 70.9 (1F, dt, $J_{\text{FF}} = 39$ Hz, $J_{\text{FH}} = 2$ Hz), 74.6 (1F, dd, $J_{\text{FF}} = 39, 39$ Hz). IR (neat) 3309, 2958, 2931, 2862, 1738, 1676, 1522, 1246, 1130, 968, 912, 725 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NF}_2\text{O}$: C, 65.26; H, 6.32; N, 5.85. Found: C, 65.46; H, 6.44, N; 5.66.

2-(1-Butyl-2,2-difluorovinyl)phenyl isocyanide (2-2a)

To a solution of **2-1a** (166 mg, 0.70 mmol) in CH_2Cl_2 (6 ml) was added triethylamine (0.21 ml, 1.53 mmol) and phosphorus oxychloride (0.08 ml, 0.83 mmol) at 0 °C under nitrogen. After being stirred for 0.5 h, the reaction mixture was poured into 10% aqueous sodium carbonate. Organic materials were extracted with CH_2Cl_2 three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by PTLC on silica gel (hexane–AcOEt 10:1) to give **2-2a** (130 mg, 85%) as a pale yellow liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.25–1.37 (4H, m), 2.38–2.43 (2H, m), 7.28 (1H, dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz), 7.35 (1H, ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.4$ Hz), 7.38–7.44 (2H, m). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 22.1, 27.8, 29.6 (dd, $J_{\text{CF}} = 3, 3$ Hz), 88.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 26, 16$ Hz),

127.4, 128.7, 129.4, 130.6, 131.7, 131.8, 153.2 (dd, $J_{\text{CF}} = 290, 290$ Hz), 166.7. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 70.5 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 39$ Hz), 74.5 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 39$ Hz). IR (neat) 2960, 2930, 2860, 2130, 1740, 1705, 1275, 1240, 1135, 760 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NF}_2$ 221.1016 (M^+); found 221.1022.

2-(2,2-Difluoro-1-isopropylvinyl)phenyl isocyanide (2-2d)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.90 (1H, sept, $J = 6.6$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.37-7.44 (3H, m).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 70.2 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 44$ Hz), 77.8 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 44$ Hz).

HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NF}_2$ 208.0938 (M^+); found 208.0910.

2-(2,2-Difluorovinyl)phenyl isocyanide (2-2e)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.64 (1H, dd, $J_{\text{HF}} = 24.0, 4.6$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz), 7.38-7.40 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 8.4$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 82.8 (1F, dd, $J_{\text{FF}} = 20$ Hz, $J_{\text{HF}} = 24$ Hz), 82.9 (1F, dd, $J_{\text{FF}} = 20$ Hz, $J_{\text{HF}} = 5$ Hz).

第二章第2-3節

4-Butyl-3,3-difluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (2-4a)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.29-1.52 (4H, m), 1.78-1.85 (1H, m), 3.03 (1H, ttt, $J = 9.8, 4.9$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.5$ Hz), 3.46 (1H, dddt, $J = 19.6, 9.8, 4.9$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.5$ Hz), 3.57 (1H, dddd, $J_{\text{HF}} = 29.4, 12.4, 3.0$ Hz, $J = 0.8$ Hz), 3.88 (1H, br-s), 6.67 (1H, dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz), 6.71 (1H, ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.0$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz), 7.06 (1H, ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.0$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.8, 29.4, 32.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 6, 3$ Hz), 44.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 45, 45$ Hz), 45.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 34, 27$ Hz), 114.2, 117.7, 121.2, 121.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 246, 246$ Hz), 127.8, 120.0, 141.1. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 49.8 (1F, ddt, $J_{\text{FF}} = 239$ Hz, $J_{\text{FH}} = 6, 3$ Hz), 65.9 (1F, ddt, $J_{\text{FF}} = 239$ Hz, $J_{\text{FH}} = 29, 12$ Hz). IR (neat) 3417, 2956, 2862, 1608, 1500, 1466, 1377, 1309, 1219, 1084 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NF}_2$ 226.1407 (M^+); found 226.1395.

4-Butyl-3-fluoro-2-phenylquinoline (1-4a)

To a solution of isocyanide **2-2a** (113 mg, 0.51 mmol) in toluene (4 mL) was added $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (0.15 mL, 0.56 mmol) and a catalytic amount of AIBN under agron. The reaction mixture was heated at 80 °C for 1 h and removal of the solvent under reduced pressure. PhI (102 mg,

0.5 mmol), Pd(PPh₃)₄ (48 mg, 0.042 mmol), and CuI (40 mg, 0.21 mmol) were added to a solution of the residue in DMF (3 mL) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 2 h at 80 °C, DBU (0.07 ml, 0.46 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 80 °C for 1 h. The reaction was quenched with phosphate buffer (pH 7) and the mixture was filtered through Celite. Organic materials were extracted with Et₂O three times. The combined extracts were washed with aq. KF, brine and dried over MgSO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by PTLC on silica gel (hexane-AcOEt 10:1) to give **1-4a** (100 mg, 70%) as a pale yellow oil.

4-Butyl-3-fluoroquinoline (**1-4m**)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.46 (2H, tq, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 1.64-1.72 (2H, m), 3.08 (2H, td, *J* = 7.8, *J*_{HF} = 1.8 Hz), 7.59 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 0.8 Hz), 7.66 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 0.8 Hz), 7.98 (1H, dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz), 8.11 (1H, dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz), 8.74 (1H, s). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 22.8, 23.9(d, *J*_{CF} = 3 Hz), 31.8, 123.5 (d, *J*_{CF} = 6 Hz), 127.2, 127.9 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 128.0 (d, *J*_{CF} = 4 Hz), 130.3, 131.6 (d, *J*_{CF} = 12 Hz), 141.0 (d, *J*_{CF} = 29 Hz), 145.5 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 154.3 (d, *J*_{CF} = 251 Hz). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 28.6 (1F, s). IR (neat) 2960, 2931, 1512, 1464, 1379, 1323, 1225, 1142, 760, 665 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₃H₁₄NF 203.1110 (M⁺); found 203.1128.

4-Butyl-3-fluoro-2-iodoquinoline (**1-4n**)

To a solution of isocyanide **2-2a** (101 mg, 0.46 mmol) in toluene (3 ml) was added *n*-Bu₃SnH (0.16 ml, 0.593 mmol) and a catalytic amount of AIBN under argon. After the reaction mixture was heated at 80 °C for 1 h, I₂ (188 mg, 0.74 mmol) was added at room temperature. After being stirred for 1 h, DBU (0.12 ml, 0.814 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 80 °C for 2 h. The reaction was quenched with sat. Na₂S₂O₃. Organic materials were extracted with Et₂O three times. The combined extracts were washed with aq. KF, brine and dried over MgSO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by PTLC on silica gel (hexane-AcOEt 10:1) to give **1-4n** (90 mg, 74%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.78 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.46 (2H, tq, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 1.68 (2H, tt, *J* = 7.3, 7.3), 3.08 (2H, td, *J* = 7.3, *J*_{HF} = 1.6 Hz), 7.61 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.65 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.95 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.06 (1H, d, *J* = 7.6 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 22.7, 24.7, 31.7, 110.6 (d, *J*_{CF} = 34 Hz), 123.6 (d, *J*_{CF} = 5 Hz), 127.6, 128.7,

129.6, 131.7, 131.8, 146.9 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 152.2 (d, $J_{\text{CF}} = 253$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 53.1 (1F, s). IR (neat) 2958, 2929, 1585, 1549, 1466, 1333, 1317, 1163, 758 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NFI}$: C, 47.94; H, 3.98; N, 4.26%. Found: C, 47.65; H, 4.10; N, 3.99%.

3-Fluoro-4-isopropyl-2-phenylquinoline (1-4o)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.60 (6H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.86 (1H, sept, $J = 7.1$ Hz), 7.47-7.57 (4H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 8.2, 8.2$ Hz), 8.00-8.03 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 8.2$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 36.0 (1F, s). IR (neat) 2961, 1602, 1412, 1360, 1215, 1146, 906, 750 cm^{-1} . HRMS: Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NF}$ (M^+) 266.1345, found 266.1322.

3-Fluoro-2-phenylquinoline (1-4p)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.57 (4H, m), 7.67-7.70 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.86 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 11.2$ Hz), 8.06-8.09 (2H, m), 8.17 (1H, d, $J = 7.7$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 111.9 (d, $J_{\text{CF}} = 19$ Hz), 126.7 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 127.3, 128.2 (d, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 128.5, 128.7, 128.8, 129.2 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 129.6 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 135.7 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 145.2 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 149.1 (d, $J_{\text{CF}} = 14$ Hz), 155.1 (d, $J_{\text{CF}} = 261$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 37.2 (1F, d, $J_{\text{FH}} = 11$ Hz). IR (neat) 3060, 1608, 1493, 1419, 1344, 1200, 1155, 912 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{NF}$ 224.0876 (M^+); found 224.0872.

2-(4-Acetylphenyl)-4-butyl-3-fluoroquinoline (1-4q)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.50 (2H, tq, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 1.72 (2H, tt, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 2.66 (3H, s), 3.15 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.09 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.16 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 7.3$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.8, 24.1 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 26.7, 31.9, 123.3 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 127.3, 128.0 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 128.2, 128.3 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 129.5 (d, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 130.5, 133.1 (d, $J_{\text{CF}} = 14$ Hz), 137.3, 140.5 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 145.1 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 147.0 (d, $J_{\text{CF}} = 17$ Hz), 152.9 (d, $J_{\text{CF}} = 257$ Hz), 197.8. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 32.4 (1F, s). IR (neat) 2958, 1682, 1604, 1358, 1263, 912, 744 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NFO}$ 322.1607 (M^+); found 322.1595.

4-Butyl-3-fluoro-2-(1-naphthyl)quinoline (1-4r)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.49 (2H, tq, $J = 7.3, 7.3$ Hz),

1.73–1.79 (2H, m), 3.17 (2H, td, $J = 7.3$ Hz, $J_{\text{HF}} = 1.9$ Hz), 7.43 (1H, ddd, $J = 8.4, 8.4, 1.1$ Hz), 7.49 (1H, ddd, $J = 8.4, 8.4, 1.0$ Hz), 7.58–7.63 (2H, m), 7.68–7.71 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.8, 24.2 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 31.9, 123.4 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 125.2, 125.4, 125.9, 126.4, 127.0, 127.8, 127.9 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 128.2 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 128.3, 129.4, 130.4, 131.5, 132.3 (d, $J_{\text{CF}} = 14$ Hz), 133.7, 133.8 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 145.0 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 149.7 (d, $J_{\text{CF}} = 21$ Hz), 152.8 (d, $J_{\text{CF}} = 254$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 34.7 (1F, s). IR (neat) 2958, 1604, 1508, 1456, 1415, 1377, 1358, 1217, 1144, 802 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NF}$ 330.1658 (M^+); found 330.1642.

4-Butyl-3-fluoro-2-styrylquinoline (1-4s)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.46 (2H, tq, $J = 7.5, 7.4$ Hz), 1.68 (2H, tt, $J = 7.5, 7.7$ Hz), 3.07 (2H, td, $J = 7.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 1.3$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 7.39 (2H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 7.7$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.8, 23.9 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 31.8, 79.9, 120.9, 123.3 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 126.4, 127.5, 127.7 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 128.1, 128.6, 128.7, 129.9, 131.6 (d, $J_{\text{CF}} = 14$ Hz), 135.9 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 136.6, 145.1 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 145.8 (d, $J_{\text{CF}} = 16$ Hz), 152.8 (d, $J_{\text{CF}} = 257$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 28.8 (1F, s). IR (neat) 2958, 2862, 1635, 1604, 1504, 1448, 1415, 1379, 1217, 974, 750, 688 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NF}$ 306.1658 (M^+); found 306.1642.

4-Butyl-3,3-difluoro-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (2-8a)

To a solution of isocyanide **2-2a** (92 mg, 0.41 mmol) in toluene (3 mL) was added $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (0.12 mL, 0.46 mmol) and a catalytic amount of AIBN under argon. The reaction mixture was heated at 80 °C for 1 h and removal of the solvent under reduced pressure. PhI (83 mg, 0.40 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (39 mg, 0.034 mmol), and CuI (32 mg, 0.17 mmol) were added to a solution of the residue in DMF (3 mL) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 2 h at 80 °C, the reaction was quenched with phosphate buffer (pH 7) and the mixture was filtered through Celite. Organic materials were extracted with Et_2O three times. The combined extracts were washed with aq. KF, brine and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, NaBH_4 (9.8 mg, 0.41 mmol) was added to a solution of the residue in CH_2Cl_2 (3 mL) at room temperature under argon. The reaction

mixture was stirred for 12 h at room temperature and the reaction was quenched with sat. NaHCO_3 . Organic materials were extracted CH_2Cl_2 three times. The combined extracts were washed with brine and dried with MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by PTLC on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) to give **2-8a** (54 mg, 43%) as a pale yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.83 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.18-1.32 (4H, m), 1.44 (1H, qtdd, $J = 7.1, 7.1, 5.2, 0.8$ Hz), 1.75-1.83 (1H, m), 3.23 (1H, dddd, $J = 9.4, 4.4$ Hz, $J_{\text{HF}} = 17.9, 5.7$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz), 7.26 (1H, ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2$ Hz), 7.36 (1H, ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.5$ Hz), 7.44-7.51 (3H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 7.4$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.6, 28.8(dd, $J_{\text{CF}} = 7, 4$ Hz), 44.5(dd, $J_{\text{CF}} = 23, 23$ Hz), 117.3(dd, $J_{\text{CF}} = 256, 256$ Hz), 128.0, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 130.7, 134.1(d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 141.4(d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 159.4(dd, $J_{\text{CF}} = 29, 29$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 47.1 (1F, dd, $J_{\text{FF}} = 273$ Hz, $J_{\text{FH}} = 6$ Hz), 67.2 (1F, dd, $J_{\text{FF}} = 273$ Hz, $J_{\text{FH}} = 18$ Hz). IR (neat) 2956, 2862, 1479, 1446, 1344, 1219, 1180, 1128, 1113, 1049, 771, 692 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NF}_2$ 302.1720 (M^+); found 302.1695.

4-(4-Butyl-3,3-difluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-yl)acetophenone (2-8b)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.83 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.18-1.33 (4H, m), 1.46 (1H, tqd, $J = 7.2, 7.2, 5.0$ Hz), 1.75-1.84 (1H, m), 3.23 (1H, dddd, $J = 8.9, 4.4$ Hz, $J_{\text{HF}} = 18.3, 6.1$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 7.3, 1.3$ Hz), 7.30 (1H, ddd, $J = 7.3, 7.3, 1.3$ Hz), 7.39 (1H, ddd, $J = 7.3, 7.3, 1.3$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 7.3, 1.3$ Hz), 8.03-8.08 (4H, m). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 22.6, 26.7, 28.5, 28.7(dd, $J_{\text{CF}} = 4, 4$ Hz), 44.4(dd, $J_{\text{CF}} = 23, 23$ Hz), 117.2(dd, $J_{\text{CF}} = 246, 246$ Hz), 128.1, 128.4, 128.5, 128.8, 128.9, 129.0, 138.1, 138.2, 141.2, 158.2(dd, $J_{\text{CF}} = 29, 29$ Hz), 197.6. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 46.9(1F, dd, $J_{\text{FF}} = 275$ Hz, $J_{\text{FH}} = 6$ Hz), 67.3(1F, dd, $J_{\text{FF}} = 275$ Hz, $J_{\text{FH}} = 18$ Hz). IR (neat) 2958, 2864, 1684, 1608, 1358, 1263, 1219, 1188, 1128, 1113, 1047, 771, 746, 667, 619 cm^{-1} .

4-Butyl-3,3-difluoro-2-naphthalen-1-yl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (2-8c)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.85 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.21-1.40 (4H, m), 1.52-1.60 (1H, m), 1.82-1.90 (1H, m), 3.28 (1H, dddd, $J = 9.8, 4.9$ Hz, $J_{\text{HF}} = 17.5, 4.9$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz), 7.30 (1H, ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.0$ Hz), 7.40 (1H, ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.4$ Hz), 7.49-7.57 (3H, m), 7.62 (1H, dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.31 (1H, dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8,

22.6, 28.6 (dd, $J_{\text{CF}} = 7, 3$ Hz), 28.8, 44.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 23, 23$ Hz), 116.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 256, 246$ Hz), 124.6, 125.4, 126.1, 127.0, 127.3, 127.4, 128.2, 128.5, 128.6, 128.6, 128.7, 130.5, 131.2, 131.4, 134.0, 141.3, 161.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 32, 22$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 45.2 (1F, dd, $J_{\text{FF}} = 272$ Hz, $J_{\text{FH}} = 5$ Hz), 66.5 (1F, dd, $J_{\text{FF}} = 272$ Hz, $J_{\text{FH}} = 18$ Hz). IR (neat) 3049, 2956, 2862, 1589, 1508, 1477, 1456, 1219, 1192, 1174, 1130, 1111, 1182, 1038, 949, 800, 771 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NF}_2$ 352.1877 (M^+); found 352.1880.

第二章第2-4節

[2-(3-Fluoro-4-isopropylquinolin-2-yl)phenyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (**1-4t**)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 1.54 (6H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.87 (1H, sept, $J = 7.1$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 9.87 (1H, s). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 39.1 (1F, s). IR (neat) 2962, 1718, 1585, 1458, 1365, 1215, 1157, 744 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{FO}_2$ 381.1978 (M^+); found 381.1954.

[2-(4-Butyl-3-fluoro-quinolin-2-yl)phenyl]carbamic acid *tert*-butyl ester (**1-4u**)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.48 (9H, s), 1.46-1.51 (2H, m), 1.70-1.76 (2H, m), 3.11-3.15 (2H, m), 7.08-7.12 (1H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 7.70-7.72 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.07-8.09 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J = 7.6$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 22.8, 24.4 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 28.3 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 31.9, 79.8, 120.9, 121.9, 122.5 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 123.3 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 127.2, 127.5 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 128.4, 129.6, 130.2, 130.8 (d, $J_{\text{CF}} = 10$ Hz), 134.0 (d, $J_{\text{CF}} = 15$ Hz), 138.0, 143.9 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 148.2 (d, $J_{\text{CF}} = 16$ Hz), 152.5 (d, $J_{\text{CF}} = 258$ Hz), 153.1. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 36.0 (1F, s). IR (ZnSe) 3283, 2958, 1724, 1583, 1520, 1230, 1157, 912 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{FO}_2$ 395.2135 (M^+); found 395.2109.

11-Isopropylquindoline (**2-9a**)

Anhydrous pyridinium chloride (5.3 g) was added at 180 °C to the **1-4t** (107 mg, 0.28 mmol) and the solution mixture was refluxed for 15 h at 180 °C. The resulting solution was poured into a 2M aqueous ammonia solution (10 mL). Extraction of the aqueous layer with EtOAc, drying over MgSO_4 , filtration and solvent removal afforded to a crude product which was purified by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 2:1) to give **2-9a** (49 mg,

66%) as a yellow solid.

^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 100 °C) δ 1.66 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.18 (1H, sept, $J = 7.2$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.52-7.65 (5H, m), 8.22 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 10.7 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 100 °C) δ 20.6, 26.7, 111.1, 111.3, 118.7, 118.8, 120.7, 120.8, 122.6, 122.9, 124.0, 125.0, 128.9, 129.6, 130.5, 143.9, 145.6. HRMS Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2$ 275.1548 (M^+); found 275.1553.

11-Butylquindoline (2-9b)

Anhydrous pyridinium chloride (5 g) was added at 180 °C to the **1-4u** (110 mg, 0.28 mmol) and the solution mixture was refluxed for 12 h at 180 °C. The resulting solution was poured into a 2M aqueous ammonia solution (10 mL). Extraction of the aqueous layer with EtOAc, drying over MgSO_4 , filtration and solvent removal afforded to a crude product which was purified by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 2:1) to give **2-9b** (58 mg, 75%) as a yellow solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (3H, t, $J = 7.9$ Hz), 1.42 (2H, tq, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 1.79 (2H, tt, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 3.29 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.64 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 50 °C) δ 13.9, 23.2, 27.1, 31.9, 111.0, 120.4, 122.3, 122.8, 123.1, 125.0, 125.8, 126.0, 126.1, 129.6, 130.2, 131.6, 143.6, 145.1, 145.9. IR (ZnSe) 3018, 2954, 2927, 1616, 1566, 1495, 1338, 1217, 769 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2$ 289.1705 (M^+); found 289.1714.

11-Isopropylcryptolepine (2-5a)

MeI (1 mL, 6.6 mmol) was added to a solution of **2-9a** (47 mg, 0.18 mmol) in THF (3 mL), and the mixture was refluxed for 20 h. After cooling to r.t., the precipitate was collected to afford the yellow **2-5a**•HI. Cryptolepine **2-5a** was liberated from its hydroiodide by treatment with 5% Na_2CO_3 and extraction with CHCl_3 , Chromatography over neutral alumina (CH_2Cl_2 -MeOH 99:1) afforded **2-5a** (30 mg) in 61% yield.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 50 °C) δ 1.84 (6H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.73 (3H, s), 4.97 (1H, sept, $J = 7.3$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 8.4$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 50 °C) δ 22.3,

29.1, 38.3, 113.2, 114.0, 114.4, 115.7, 117.3, 120.3, 122.8, 122.9, 123.5, 126.9, 128.2, 130.4, 133.7, 137.9, 146.6. IR (ZnSe) 2873, 1616, 1576, 1456, 1371, 1338, 1215, 739 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2$ 289.1705 (M^+); found 289.1728.

11-Butylcryptolepine (2-5b)

MeI (0.51 mL, 3.4 mmol) was added to a solution of **2-9b** (31 mg, 0.11 mmol) in THF (3 mL), and the mixture was refluxed for 20 h. After cooling to r.t., the precipitate was collected to afford the yellow **2-5b**·HI. Cryptolepine **2-5b** was liberated from its hydroiodide by treatment with 5% Na_2CO_3 and extraction with CHCl_3 , Chromatography over neutral alumina (CH_2Cl_2 -MeOH 10:1) afforded **2-5b** (19 mg) in 57% yield.

^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 0.93 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.49 (2H, tq, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 1.75 (2H, tt, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.84 (3H, s), 7.00 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 6.7$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 14.1, 22.9, 27.2, 32.7, 39.2, 114.4, 116.5, 117.2, 119.2, 122.5, 123.8, 125.0, 125.5, 128.3, 128.5, 129.9, 133.1, 137.0, 140.5, 167.1. IR (ZnSe) 2956, 2929, 2870, 1620, 1489, 1458, 1371, 1340, 1215, 741 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2$ 303.1861 (M^+); found 303.1851.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 50 °C) δ 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.60 (2H, tq, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 1.90 (2H, tt, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.63 (3H, s), 6.93 (1H, ddd, $J = 8.5, 8.5, 1.2$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz), 7.57 (1H, ddd, $J = 8.5, 8.5, 1.2$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz), 8.37 (1H, dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 50 °C) δ 14.0, 23.4, 28.0, 33.0, 37.9, 114.3, 115.3, 116.9, 120.7, 123.0, 123.1, 123.5, 126.0, 128.1, 130.1, 133.2, 137.6, 141.8, 144.7, 160.4.

第三章 トリフルオロメチルビニル化合物を出発物質とする含フッ素6員環ヘテロ環化合物の合成

3-1 緒言

第一、二章では、フルオロアルケンとしてジフルオロビニル化合物を用い、これの分子内アニオンおよびラジカル付加を利用した、フルオロキノリン類の合成について述べた。本章と次の第四章では、フルオロアルケンとしてトリフルオロメチルビニル化合物に着目し、これを用いたフルオロアルキル基を有する各種6、5員環のヘテロ環化合物の合成について述べる。(第三章：6員環形成反応、第四章：5員環形成反応)

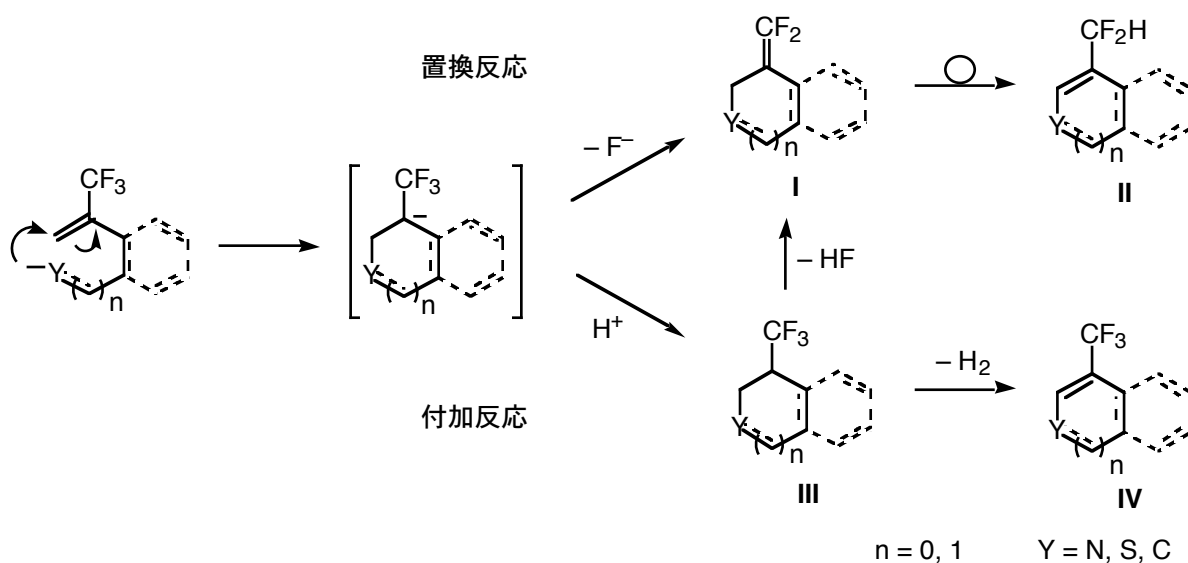
序論でも述べたように、トリフルオロメチルビニル化合物と求核剤との反応は、基質の置換基 R^1 と求核剤の組み合わせが限定される点に問題があった。これまで報告されている結果を Table 3-1 にまとめて示す¹。Entries 1, 2 に示すように、置換基 R^1 がアルキル基の基質では、アルキルリチウムとは反応するが、フェニルリチウムでは付加は全く起こらない。 R^1 をフェニル基、アシル基、フッ素原子のような電子求引基にすることで、比較的多くの求核剤で付加が進行するようになるが (Entries 3, 4, 6-8)、 R^1 がフェニル基の場合でもエステルエノラートとの反応は進行しない (Entry 5)。このように、トリフルオロメチルビニル化合物と求核剤との反応は、一般性に大きな制約があるため、合成化学的な応用は限られていた。

Table 3-1. 求核剤を用いたトリフルオロビニル化合物の置換反応

Entry	R ¹	R ²	NuM	Yield/%	Ref.
1	Ph(CH ₂) ₃	H	RLi (R = Alkyl)	0–90	1a
2	Ph(CH ₂) ₃	H	PhLi	0	1a
3	Ph	H	RLi (R = Alkyl, Vinyl, Ph)	65–93	1a
4	Ph	H	R ₂ NLi	60–90	1a
5	Ph	H	Ester enolate	0	1a
6	CO ₂ Na	H	LiAlH ₄	54	1b
7	CO ₂ Bn	H	(<i>n</i> -Hex) ₂ MgCu	66	1c
8	F	NMe ₂	RMgBr (R = Alkyl, Vinyl, Alkynyl, Ar)	21–92	1d
9	H	H	Ph(CH ₂) _n CH=C(OLi)Ot-Bu n = 1, 2	65–86	1e
10	H	H	LiCPh(CO ₂ Et) ₂	0	1e

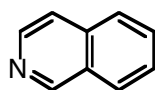
そこで筆者は、トリフルオロメチルビニル化合物の置換反応を分子内で行えば、エントロピー的に有利になるため、同反応の促進が期待できると考えた。これにより、比較的弱い求核剤を用いても置換反応が進行し、トリフルオロメチルビニル基と求核部位をフェニレン鎖(ベンゼン環)で繋いだ基質だけでなく、メチレン鎖(アルキル基)で繋いだ基質でも置換反応が進行するものと考えた。この反応の概念図を Scheme 3-1 に示す。

Scheme 3-1. トリフルオロビニル化合物の分子内置換および付加反応

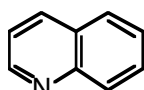


トリフルオロメチルビニル化合物の分子内置換反応が進行すると、ジフルオロメチレン基をもつヘテロ環化合物 I が合成できることになる。一方、トリフルオロメチル基の効果で付加中間体であるアニオン種が安定化されるので、プロトン性条件下で反応を行えば、フッ化物イオンが脱離する前にプロトン化され、トリフルオロメチル基をもつヘテロ環化合物 III の合成も期待できる。分子内反応の優位性を利用して I や III が合成できれば、その後芳香族化を行うことで、ジフルオロメチル基やトリフルオロメチル基をもつヘテロ環化合物 II や IV への誘導も可能であると考えた。すなわち、各種フルオロアルキル基を有するヘテロ環化合物が、単一の出発物質から簡便に合成できることになる。

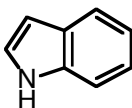
そこで筆者は、トリフルオロメチルビニル化合物の分子内置換や付加反応により、トリフルオロメチル(CF_3)基やジフルオロメチル(CF_2H)基、ジフルオロメチレン基($\text{CF}_2=$)のようなフルオロアルキル基を有する6員環化合物であるイソキノリン(本章第3-2節)、キノリン(本章第3-3節)および5員環化合物であるインドール、ベンゾチオフェン、ピロリジン、テトラヒドロチオフェン、シクロペンタン(第四章)などの系統的な合成法の確立を目指すことにした。



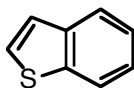
Isoquinoline



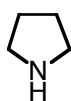
Quinoline



Indole



Benzothiophene



Pyrrolidine



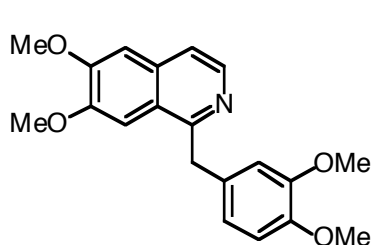
Tetrahydrothiophene



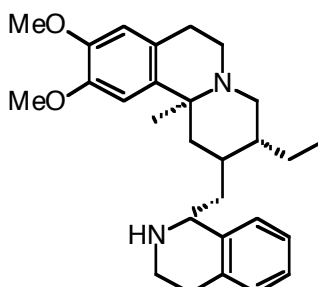
Cyclopentane

含窒素6員環化合物であるイソキノリン、キノリンは、天然に存在するアルカロイドの基本骨格として、数多く見い出されており、また、医薬品、農薬、染料の構成要素としても重要な化合物群である²。キノリン環を有するアルカロイドの例については第一章の緒言ですでに述べた。イソキノリン環を有するアルカロイドの例を挙げると、鎮痛剤として用いられているパパベリンがある。その他、吐根の主アルカロイドであるエメチンは、去痰作用を有し催吐剤として用いられており、またナルコチンは鎮咳剤として用いられている (Fig. 3-1)。

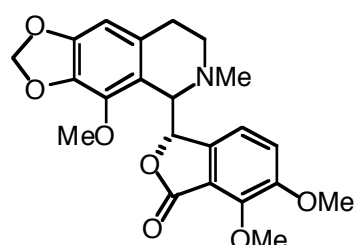
Figure 3-1. イソキノリンアルカロイド



Papaverine (鎮痛剤)



Emetine (催吐剤)

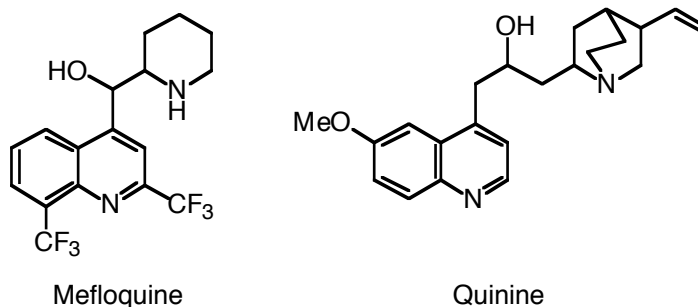


Narcotine (鎮咳剤)

従って、骨格に CF_3 基や CF_2H 基、ジフルオロメチレン基($\text{CF}_2=$)などのフルオロアルキル基を有するイソキノリンやキノリン類は、フッ素化合物にしばしば見られる特異な生理活性の発現が期待できるため³、極めて興味深い化合物といえる。例えば、抗マラリア原虫剤として、キノリン骨格に CF_3 基を有するメフロキーンが実用化されているが、これは古くから利用されているキニンに

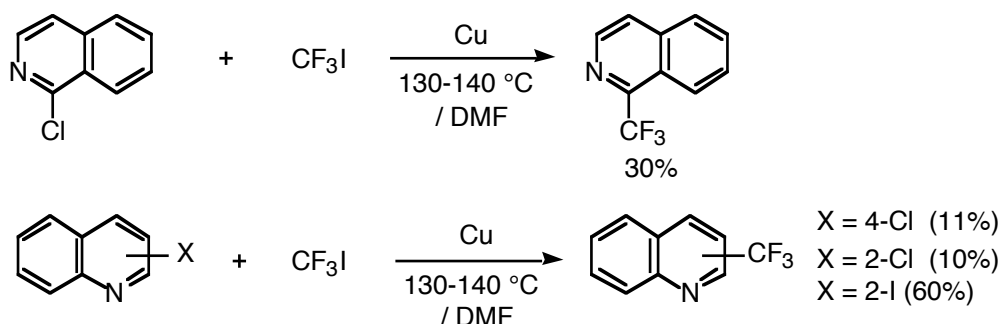
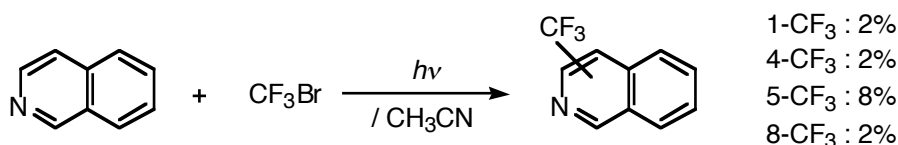
対する耐性原虫にも有効である (Fig. 3-2)⁴。

Figure 3-2.

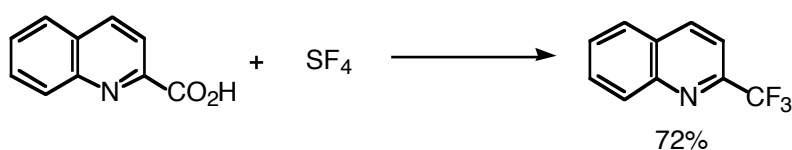


各フルオロアルキル基の性質について見ると、 CF_3 基を有機化合物に導入すると、強い電子求引基として働き、疎水性が著しく増大する傾向がある⁵。 CF_2H 基は水素結合の供与体となるが、求核性が無く高い疎水性を有し、ヒドロキシ基やアミノ基とは性質を異にする⁶。また、 CF_2H 基はヒドロキシ基のバイオイソスターとしても知られ、生理活性物質への導入が注目されている置換基でもある⁷。ジフルオロビニリデン基は、求電子性を有する置換基であり、またカルボニル基のバイオイソスターとして期待されている⁸。

CF_3 基を有するイソキノリンやキノリンの合成には、 CF_3 化剤を用いる手法と、 CF_3 基をもつ合成ブロックを出発物質として目的の化合物へ誘導する2つの手法がある。 CF_3 化剤の代表的な例として、トリフルオロメチル銅(CF_3Cu) (Scheme 3-2)⁹やトリフルオロメチルラジカル($\text{CF}_3\cdot$)を用いる手法 (Scheme 3-3)¹⁰がある。

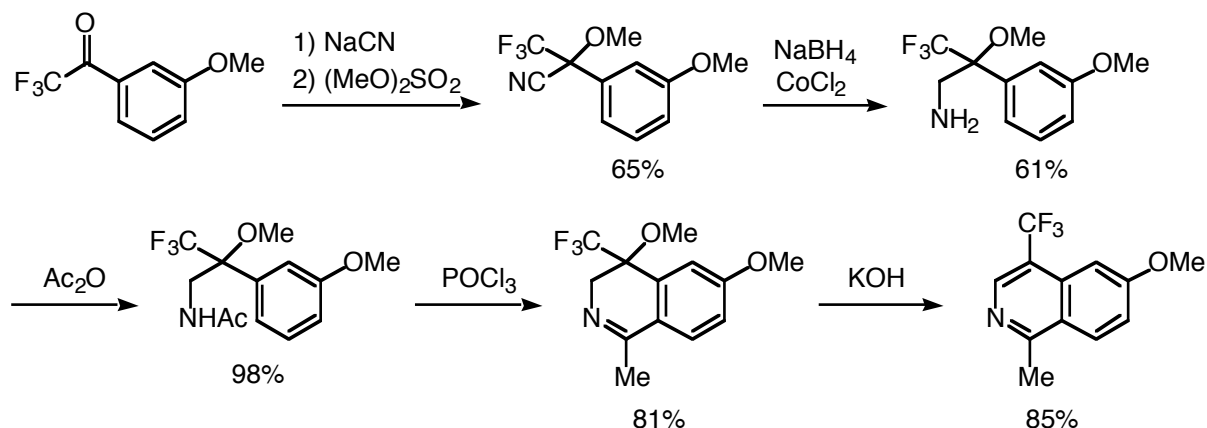
Scheme 3-2. CF_3Cu を用いるイソキノリンやキノリンの CF_3 化Scheme 3-3. CF_3 ラジカルを用いるイソキノリンの CF_3 化

しかし、Scheme 3-2 に示す反応は高い反応温度が必要であり、Scheme 3-3 では位置選択性や収率に問題がある。また、四フッ化硫黄(SF_4)によってカルボキシ基を CF_3 基に変換する手法がある (Scheme 3-4)¹¹ が、 SF_4 は極めて高い毒性を有しているため(ホスゲンの2倍といわれる)¹²、通常の実験室では取り扱いに注意を要する。

Scheme 3-4. SF_4 を用いるカルボキシ基の CF_3 基への変換

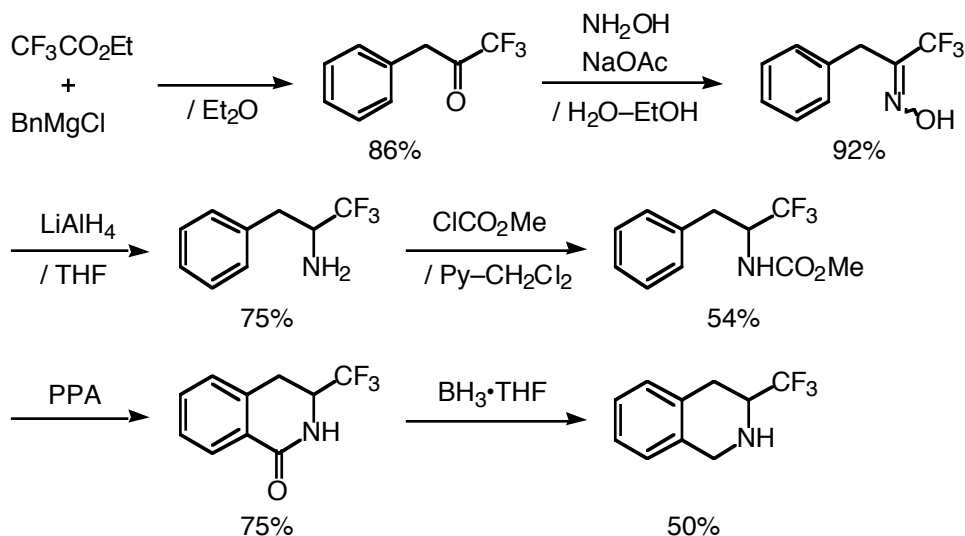
一方、 CF_3 基をもつ合成ブロックを利用し、イソキノリンやキノリンへ誘導する場合、トリフルオロアセチル基をもつ出発物質が用いられることが多い。例えば、トリフルオロアセトフェノールを出発物質とし、Pictet-Gams 環化を利用して 4-トリフルオロメチルイソキノリンが合成されている (Scheme 3-5)¹³。

Scheme 3-5. Pictet-Gams 環化反応



Grunewald らは、トリフルオロ酢酸エチルとベンジルグリニャール試薬より調製されるトリフルオロメチルケトンから、5ステップで3-トリフルオロメチルテトラヒドロイソキノリンを合成している(Scheme 3-6)¹⁴。

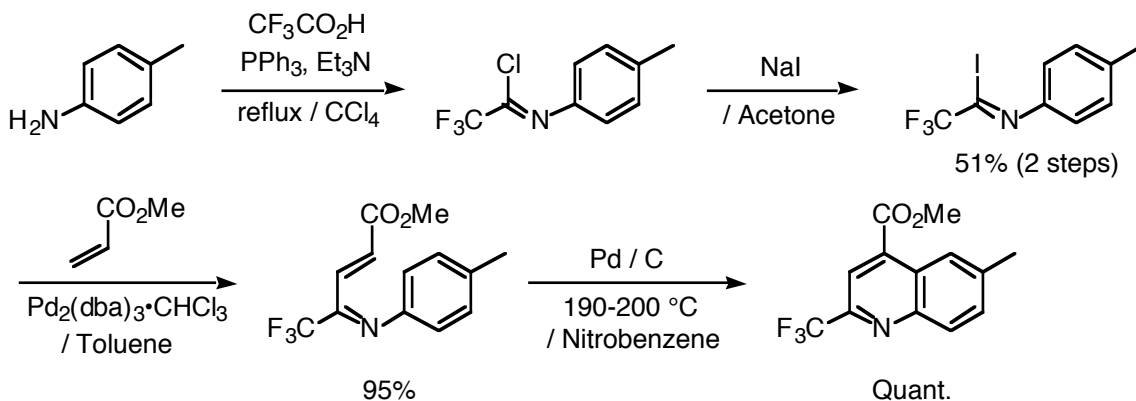
Scheme 3-6.



Uneyama らは、*p*-トルイジンとトリフルオロ酢酸より調製可能なヨウ化トリフルオロアセトイミドイルとアクリル酸メチルから、Pd 触媒を用いた Heck 型アルケニル化と電子環状反応を経て、2-トリフルオロメチルキノリンの合成を

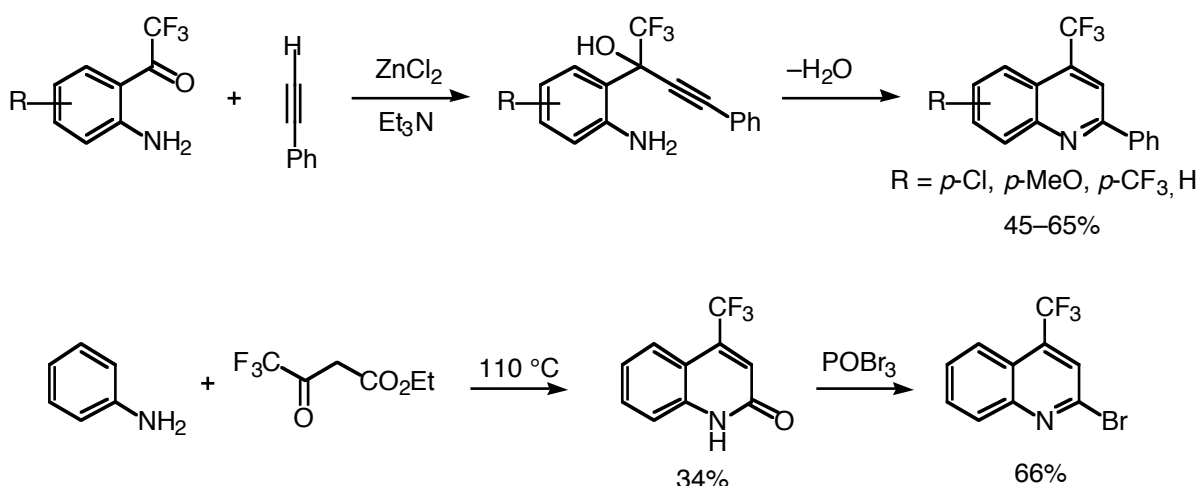
報告している (Scheme 3-7)¹⁵。

Scheme 3-7. ヨウ化イミドイルを用いる 2-トリフルオロメチルキノリンの合成



4-トリフルオロメチルキノリンの合成例として、Jiang *ら*は ZnCl_2 を用い、*o*-トリフルオロアセチルアニリンのアルキニル化と環化を one-pot で行う手法を報告している。また Schlosser *ら*は、アニリンと 4,4,4-トリフルオロアセト酢酸エステルより 4-トリフルオロメチル-2-キノリンを経由し、4-トリフルオロメチルキノリンを合成している (Scheme 3-8)^{16, 17}。

Scheme 3-8. 4-トリフルオロメチルキノリンの合成



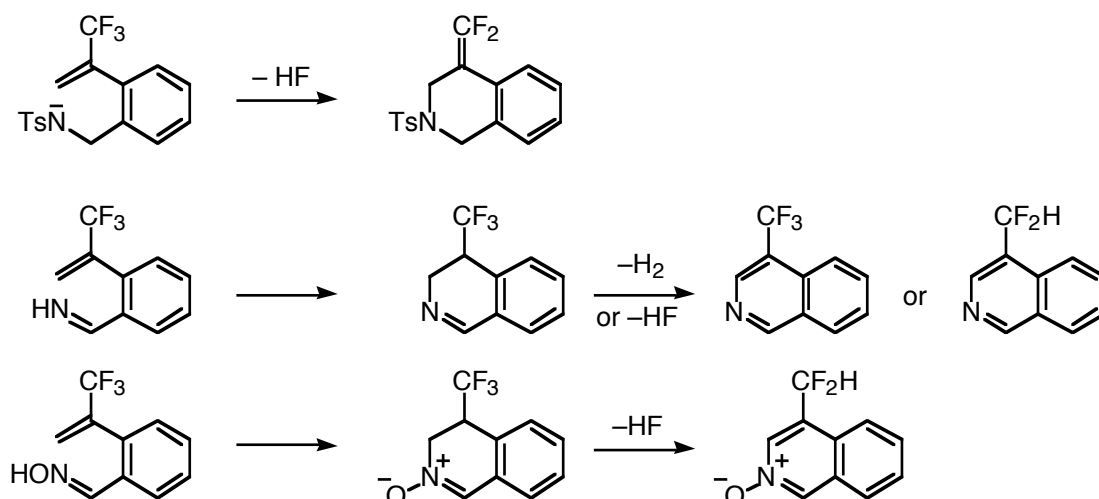
しかしながら Scheme 3-5 から 3-8 に示した合成ブロックを用いる手法は、

いずれも目的物を得るまでに多段階の反応を必要としたり、目的の CF_3 化体の収率が十分とは言えない。このため、 CF_3 基をもつイソキノリン環やキノリン環の高収率かつ効率的な構築法の開発が望まれている。また、 CF_2H 基やジフルオロメチレン基を有するイソキノリンやキノリンに至っては、合成された例がまだ報告されていなし。

そこで、トリフルオロメチルビニル化合物を出発物質として、各種フルオロアルキル基をもつイソキノリン類（本章第3-2節）やキノリンの合成（本章第3-3節）を試みることにした。

イソキノリンの合成においては、Scheme 3-9 に示すように、オルト位にトシルアミドメチル基をもつ α -トリフルオロメチルスチレンを用い、分子間では進行しにくくトシルアミダートイオンによる分子内置換を行い、4位にジフルオロメチレン基を有するテトラヒドロイソキノリンの合成を検討した。また、電子求引性の強い CF_3 基の効果でオレフィン部位の求電子性が高まっていることから、アニオン種を発生させなくても環化が進行するのではないかと考えた。そこで、オルト位にイミノ部位やオキシムをもつ α -トリフルオロメチルスチレンを用い、これのイミノ基窒素による分子内付加を検討した。望みの反応が進行すれば、4位に CF_3 基を有するジヒドロイソキノリン誘導体が生成する。さらにこれらの脱水素や脱 HF による芳香族化を行うことができれば、 CF_2H 基や CF_3 基を有するイソキノリン誘導体を得られることになる。

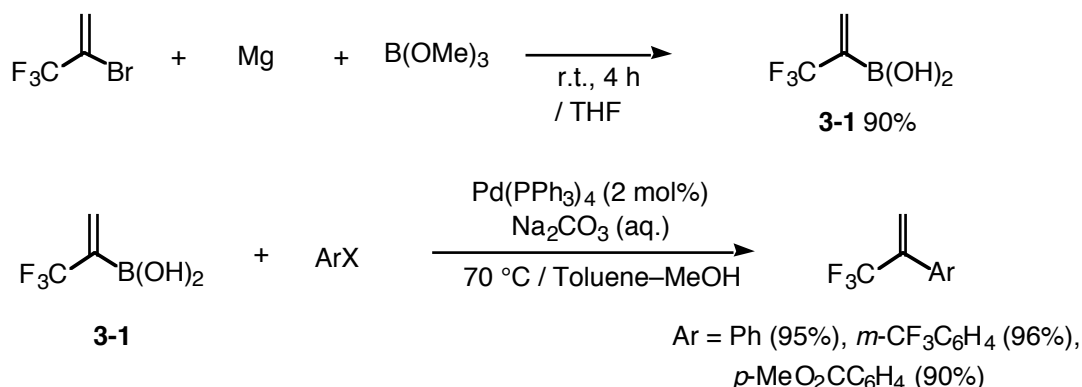
Scheme 3-9. 4 位にフルオロアルキル基をもつイソキノリン類の合成



3-2 4 位にフルオロアルキル基をもつイソキノリン類の合成

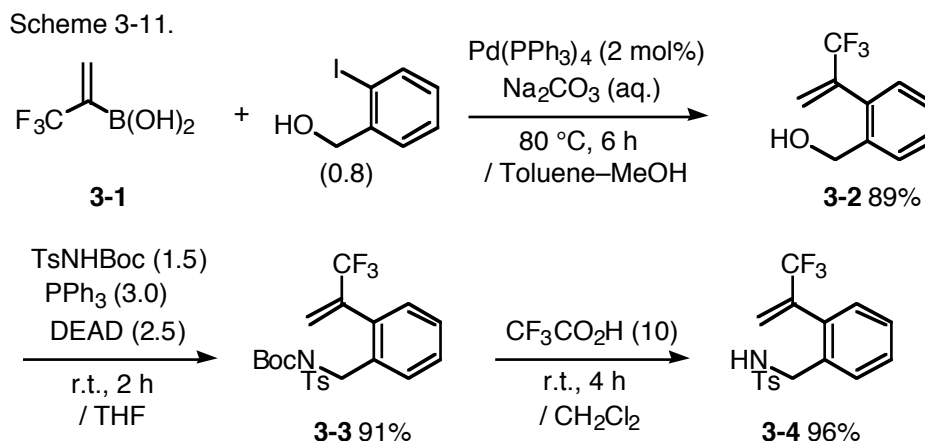
3-2-1 オルト位にトシルアミドメチル基やホルミル基をもつ α -トリフルオロメチルスチレンの合成

Jiang らは、2-ブロモ-3,3,3-トリフルオロプロペン、マグネシウム、トリメチルボラートを THF 中、室温で数時間反応させ、最後に塩酸処理することで α -トリフルオロメチルビニルボロン酸 3-1 が得られることを報告している。さらに Jiang らは、得られたボロン酸 3-1 を用い、パラジウム触媒存在下、アリールハライドとの鈴木クロスカップリングを行うことにより、対応する α -トリフルオロメチルスチレン誘導体を高収率で合成している (Scheme 3-10)¹⁸。

Scheme 3-10. Suzuki cross-coupling of boronic acid **3-1** with ArX

そこで、環化反応の出発物質となる *o*-置換 α -トリフルオロメチルスチレンの合成は Scheme 3-10 の手法に倣い、その後必要に応じて官能基変換を行うことにした。

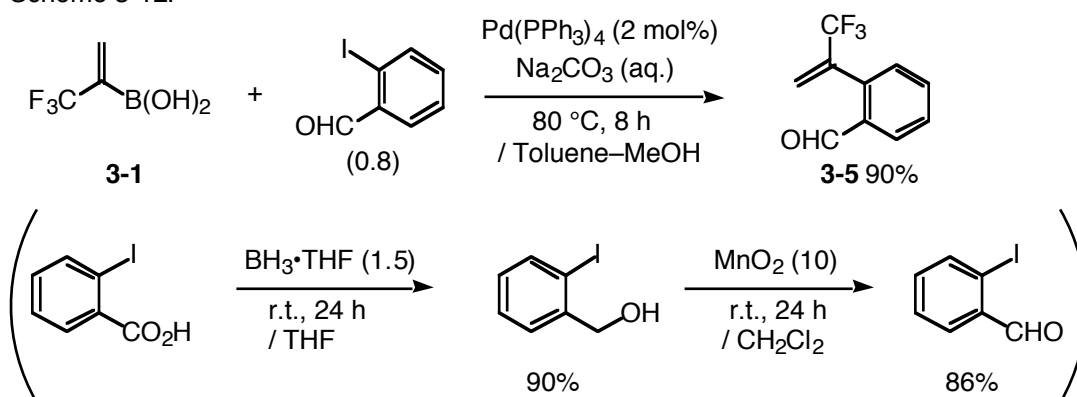
オルト位にトシルアミドメチル基をもつ α -トリフルオロメチルスチレン **3-4** の合成にはまず、パラジウム触媒存在下、ボロン酸 **3-1** と 2-ヨードベンジルアルコールとの鈴木カップリングを行い α -トリフルオロメチルスチレン **3-2** を合成した。光延反応¹⁹で NTsBoc 基を導入し **3-3** とした後、トリフルオロ酢酸で Boc 基を除去することにより、**3-4** を合成した(Scheme 3-11)。



また、オルト位にホルミル基をもつ α -トリフルオロメチルスチレン **3-5** の

合成には、Scheme 3-11 と同様の手法を用いて、ボロン酸 3-1 と 2-ヨードベンズアルデヒドとの鈴木カップリングを行い調製した (Scheme 3-12)。ここで用いた 2-ヨードベンズアルデヒドは、2-ヨード安息香酸を $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ で還元して一旦 2-ヨードベンジルアルコールとし、これを二酸化マンガンで酸化することにより合成した。

Scheme 3-12.



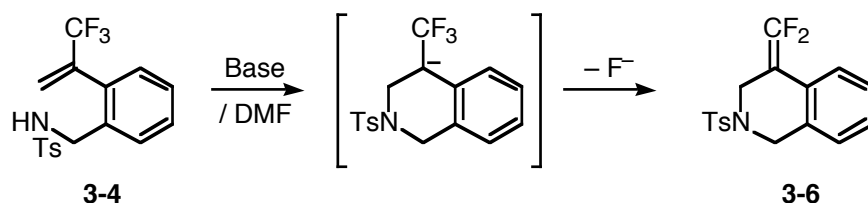
以上 Scheme 3-11 と 3-12 に示した手法により、環化反応の出発物質となる α -トリフルオロメチルスチレン 3-4, 3-5 を合成することができた。次にこれらを用いた環化反応の結果について順に述べる。

3-2-2 分子内置換を利用する 4-ジフルオロメチレンテトラヒドロイソキノリンの合成

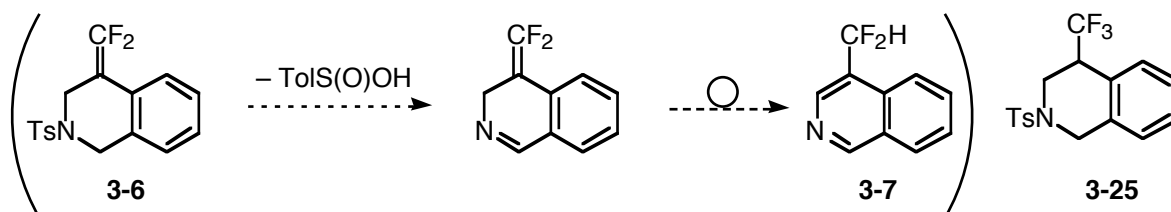
Scheme 3-11 に示した手法で合成したトシルアミド 3-4 に塩基を作用させ、発生するトシルアミダートイオンによるフッ化物イオンの脱離を伴う分子内置換を行い、4位にジフルオロメチレン基を有するテトラヒドロイソキノリン 3-6 の合成を検討した (Table 3-2)。3-4 に DMF 中 NaH を作用させ、80 °C で 8 時間攪拌したところ、期待した生成物である 3-6 が 42% の収率で得られた (Entry 1)。反応温度を 120 °C にすると、反応は 3 時間で終了し、44% の収率

3-6 を得ることができた (Entry 2)。塩基として KH を用い、120 °C で 2 時間攪拌すると、78% の収率で 3-6 を得ることができた (Entry 3)。これは、窒素求核種がイオン性の強いカリウム塩となったことで、求核力が向上し、分子内置換が円滑に進行するようになったためと考えられる。さらに、3-6 から脱スルフィニ酸が進行し、ジフルオロメチレン基が内部へ異性化すれば、4 位に CF₂H 基を有するイソキノリン 3-7 が得られるのではないかと考え、3-4 に DMF 中過剰量の KH を作用させた。120 °C で 2 時間攪拌したが、脱 HF 体 3-6 が 77% の収率で得られ、予期した 3-7 の生成は確認できなかった (Entry 4)。以上の結果をまとめて Table 3-2 に示す。

Table 3-2. Synthesis of 4-difluoromethylene-1,2,3,4-tetrahydroquinoline 3-6



Entry	Base (eq)	Conditions	3-6 / %	Comments
1	NaH (1.5)	80 °C, 8 h	42	3-4 3% recovered
2	NaH (1.5)	120 °C, 3 h	44	
3	KH (1.5)	120 °C, 2 h	78	
4	KH (2.5)	120 °C, 2 h	77	
5	DBU (0.3)	120 °C, 2 h	9	3-25 44%



この分子内環化と比較するため、*N*-プロピルトシルアミドと α -トリフルオロメチルスチレンとの分子間反応を検討したが、対応する *gem*-ジフルオロアルケンは痕跡量しか得られなかった (Scheme 3-13)。

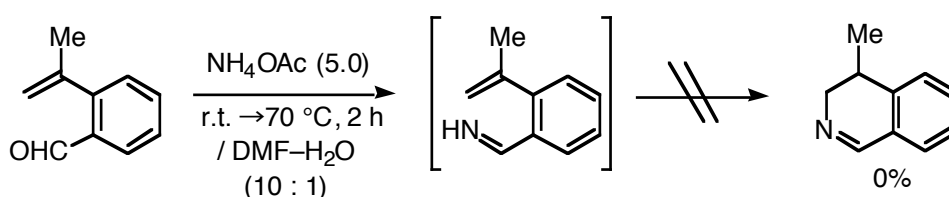
これは、DMF-H₂O(10:1)混合溶媒に比べ DMF では NH₄OAc の溶解性が悪く、またプロトン源も十分でなかったためと考えている。

また本章3-2-2節の Table 3-2 に示した NaH や KH を塩基として用いるトシルアミドの環化反応では、無水条件で反応を行ったため、フッ化物イオンの脱離を伴う分子内置換が進行した。これに対し、Scheme 3-14 では、反応がトリフルオロメチル基への求核付加で止まり、フッ化物イオンの脱離は起こらなかった。これは、系中に水や反応の進行とともに NH₄OAc から生じる酢酸が存在するため、付加中間体が速やかにプロトン化を受けたためと考えている。

このように、DMF-H₂O 混合溶媒中というプロトン性条件下で反応を行うことで、フッ化物イオンの脱離に優先するプロトン化を経由して分子内付加が進行し、4位にトリフルオロメチル基を有するジヒドロイソキノリン 3-9 を得ることができた。

また Scheme 3-14 と同様の反応を、CF₃ 基を Me 基に置き換えた基質で行ってみたところ、環化体は得られなかった (Scheme 3-15)。このことから、6π電子環状反応の可能性を完全には否定できないものの、Scheme 3-14 では CF₃ 基の強い電子求引性によりアルケンの求電子性が高まることで、イミノ基窒素によるトリフルオロメチルビニル基への分子内付加が促進されたと考えている。

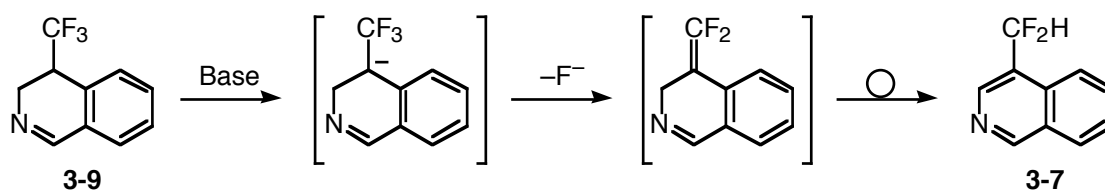
Scheme 3-15.



次に、Scheme 3-14 で得られた 4-トリフルオロメチルジヒドロイソキノリン 3-9 から、イソキノリンへの誘導化を検討した。すなわち 3-9 に塩基を作用させ脱 HF を行い、生じる *exo*-メチレン部位が環内部へ異性化すれば、4位にジフルオロメチル基を有するイソキノリン 3-7 が得られることになる (Scheme

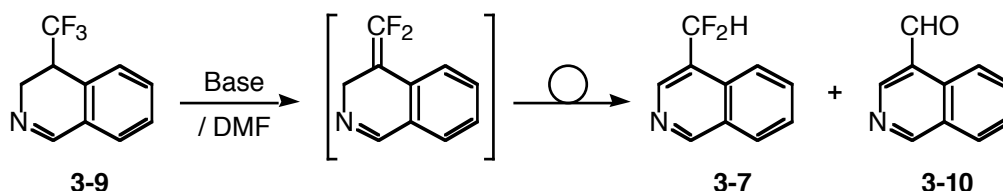
3-16)。

Scheme 3-16.



そこで、脱 HF を行うための塩基を検討した。THF 中、4-トリフルオロメチルジヒドロキノリン 3-9 に LDA を作用させたが、多数の生成物が生じた (Entry 1)。そこで、より弱い塩基である DBU を、DMF 中 3-9 に作用させたところ、期待した脱 HF 生成物を得られた。生じた *exo*-メチレン部位は内部へ速やかに異性化して芳香族化までが一挙に進行し、4-ジフルオロメチルイソキノリン 3-7 が 53% の収率で生成した (Entry 2)。用いる溶媒を検討したところ、ジオキサン中では、反応の進行は非常に遅く (Entry 3)、DMI や DMSO を用いたところ、3-7 がそれぞれ 61%、66% の収率で得られた (Entries 4 and 5)。以上の結果をまとめて Table 3-3 に示す。

Table 3-3.

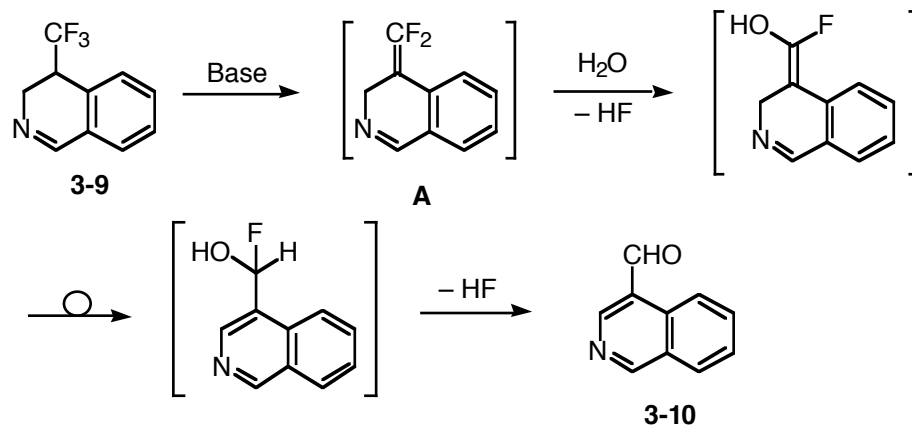


Enrty	Base (eq)	Solvent	Conditions	3-7 / %	3-10 / %
1	LDA (1.2)	THF	-78 °C, 0.5 h	0	0
2	DBU (1.3)	DMF	90 °C, 12 h	53	2
3	DBU (1.3)	Dioxane	100 °C, 17 h	5	0
4	DBU (1.3)	DMI	100 °C, 11 h	61	5
5	DBU (1.3)	DMSO	100 °C, 2.5 h	66	5

ここで副生成物としてアルデヒド 3-10 が得られるが、一旦単離した 4-ジフルオロメチルイソキノリン 3-7 を Entry 5 と同じ条件下で加熱してもアルデヒ

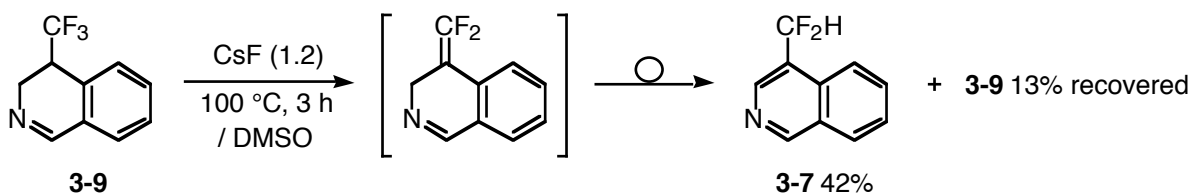
ド 3-10 は得られないことから、3-10 は 3-7 を経ずに、以下に示すようにジフルオロメチルジヒドロキノリン A の加水分解により生成していると考えられる (Scheme 3-17)。

Scheme 3-17.



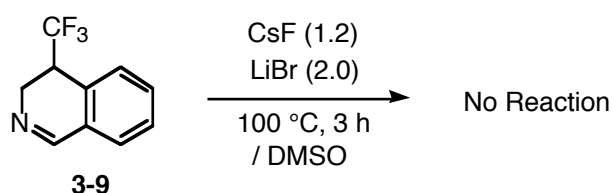
4. ジフルオロメチルイソキノリン 3-7 の収率が 66% 程度にとどまっている理由として、反応過程で脱離するフッ化物イオンによって副反応が起こっているためと考えられる。これを確認するため、4-トリフルオロメチルジヒドロイソキノリン 3-9 に DMSO 中で CsF を作用させ 100 °C で 3 時間加熱を行ったところ、イソキノリン 3-7 が 42% の収率で得られ、反応系がやや複雑化した (Scheme 3-18)。このことから、脱離したフッ化物イオンは塩基として働きジヒドロイソキノリン 3-9 からの脱 HF を推進するが、同時に副反応も引き起こしていることが分かった。そこで、反応過程で脱離したフッ化物イオンを捕捉する添加剤の検討を行うことにした。

Scheme 3-18.



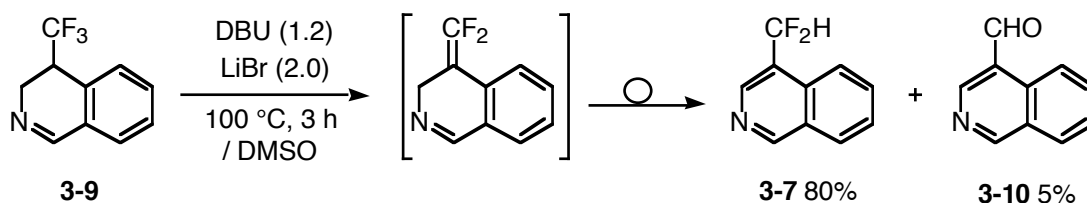
添加剤として LiBr を用い、4-ジフルオロメチルイソキノリン 3-7 の収率向上を目指すことにした。まず LiBr がフッ化物イオンを捕捉して副反応を抑制するかどうかを確認するため、4-トリフルオロメチルジヒドロイソキノリン 3-9 に CsF と LiBr を共に加えて加熱したところ、3-9 は全く変化しなかった (Scheme 3-19)。この結果は、フッ化物イオンが LiF となることで失活したためと考えられる。

Scheme 3-19.



そこで、ジヒドロイソキノリン 3-9 に DMSO 中、DBU および添加剤として LiBr を作用させて反応を行ったところ、4-ジフルオロメチルイソキノリン 3-7 が 80% という良好な収率で得られた (Scheme 3-20)。

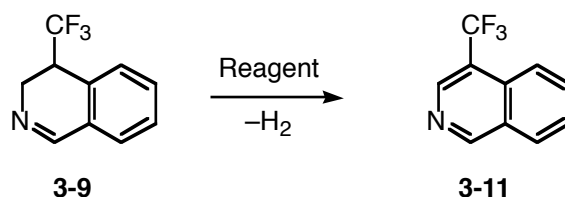
Scheme 3-20.



また、4-トリフルオロメチルジヒドロイソキノリン 3-9 を脱水素させれば、トリフルオロメチル基を有するイソキノリン 3-11 を合成できる。そこで、DDQ に代表される種々の酸化剤を 3-9 に作用させた。まず、ベンゼン中で DDQ や 4-クロラニルを作用させたところ、室温では脱水素がほとんど進行せず、加熱すると系が複雑化した (Entries 1, 2)。ジクロロメタン中で 4-クロラニルを用い

ると室温で原料は消費されたが、この場合も系が複雑化し、目的物は得られなかった(Entry 3)。3-9 に酸化マンガン (IV) を添加して、ベンゼン中 16 h 加熱還流を行ったが、3-9 が 50% 回収されるのみで、この場合も目的物は得られなかった(Entry 4)。これに対し、パラジウム炭素による 3-9 の接触脱水素を試みたところ、13% と低収率ながら目的とする 4-トリフルオロメチルイソキノリン 3-11 を得ることができた。以上の結果をまとめて Table 3-4 に示す。

Table 3-4.



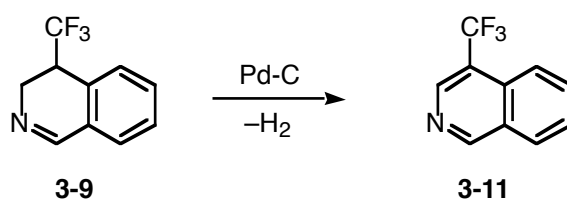
Entry	Reagent (eq)	Solvent	Conditions	3-11 / %
1	DDQ (3.0)	Benzene	reflux, 2 h	—
2	4-Chloranil (1.2)	Benzene	reflux, 4 h	—
3	4-Chloranil (1.2)	CH ₂ Cl ₂	rt, 24 h	—
4 ^a	MnO ₂ (5.0)	Benzene	reflux, 16 h	—
5 ^b	5% Pd-C (0.05)	Toluene	reflux, 18 h	13

a) 3-9 50% recovered b) 3-9 43% recovered

酸化剤としてパラジウム炭素を用いることにし、反応溶媒の検討を行った。トルエンを用いた場合には出発物質のジヒドロイソキノリン 3-9 が 43% 回収されたので (Entry 1)、さらに高温で反応を行うことにした。溶媒をデカリンにして 12 時間加熱還流すると、ジヒドロイソキノリン 3-9 は消失したが反応系が複雑化し、4-トリフルオロメチルイソキノリン 3-11 の収率は 29% であった(Entry 2)。そこで、*p*-キシレン中パラジウム炭素を 2 倍モル量用いて加熱還流を 8 時間行ったところ、副生成物が見られなくなったが、3-11 は 45% しか単離できなかった(Entry 3)。これは、3-9 や 3-11 が活性炭に吸着している

ためと考え、パラジウム-炭素の使用量を 10 mol% まで減らし、反応時間を 700 時間に伸ばしたところ、3-11 を 80% という良好な収率で得ることができた(Entry 4)。以上の結果をまとめて Table 3-5 に示す。

Table 3-5.



Entry	5% Pd-C / mol%	Solvent	Conditions	3-11 / %
1 ^a	5	Toluene	reflux, 18 h	13
2	5	Decaline	reflux, 12 h	29
3	200	<i>p</i> -Xylene	reflux, 8 h	45
4	10	<i>p</i> -Xylene	reflux, 100 h	80

a) 3-9 43% recovered

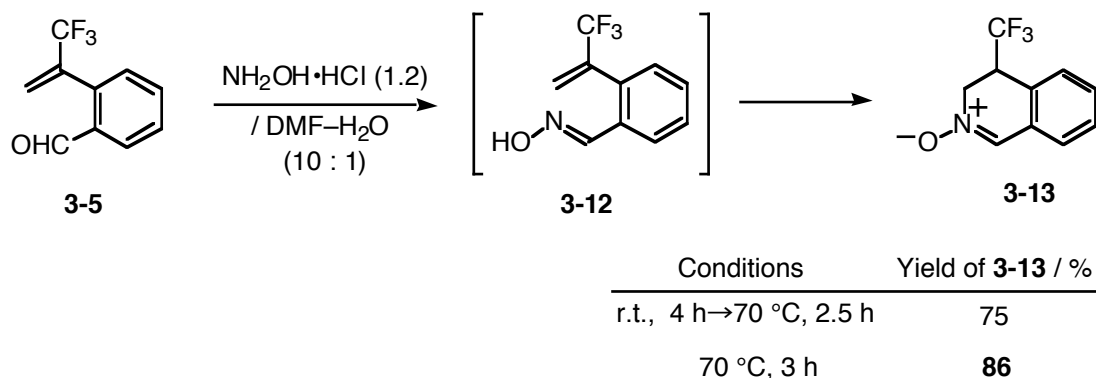
以上のように、*o*-ホルミル- α -トリフルオロメチルスチレン 3-5 に、DMF-H₂O 混合溶媒中、NH₄OAc を作用させることによって、4-トリフルオロメチルジヒドロイソキノリン 3-9 を合成することができた。さらに得られた 3-9 を、DBU で脱 HF や Pd-C で脱水素して、4 位にジフルオロメチル基やトリフルオロメチル基を有するイソキノリン 3-9、3-11 へと変換することもできた。

3-2-4 オキシムの分子内付加を利用する 4-トリおよびジフルオロメチルイソキノリン類の合成

前節ではイミンを用いた分子内環化を行ったが、次にオキシムによる環化を検討した。アルデヒド 3-5 に、DMF-H₂O(10:1)混合溶媒中、NH₂OH・HCl を作用させたところ、室温ではオキシム 3-12 が生成するだけであったが、そのま

ま 70 °C で加熱することにより環化が進行し、4-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-*N*-オキシド(環状ニトロソ)²⁰を 3-13 を 75%の収率で得ることができた。またアルデヒド 3-5 に $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ を作用させて、すぐに 70 °C で3時間加熱攪拌したところ、3-13 を 86%という良好な収率で得ることができた(Scheme 3-21)。

Scheme 3-21.



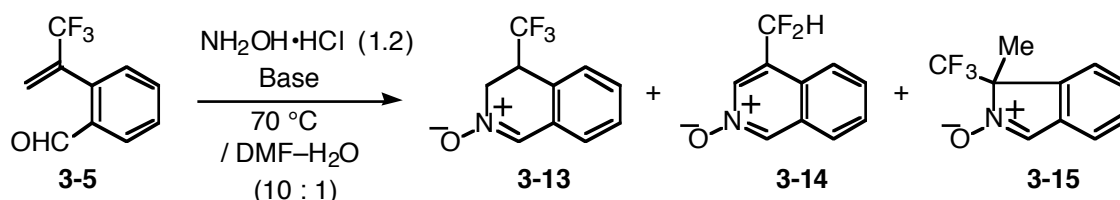
この反応でも、Scheme 3-14 に示したイミンを用いた環化反応の結果と同様、オキシムによるトリフルオロメチルビニル基への付加が進行した後に、フッ化物イオンが脱離した化合物は得られなかった。その理由は、反応系中に水や HCl が存在するため、付加中間体のプロトン化が促進されたためと考えられる。また、イミンの付加反応は室温で進行したが、オキシムでは加熱しないと付加が起こらなかった。これは、イミンに比べオキシムのイミノ基窒素の求核力が低下しているのが要因と考えているが、 6π 電子環状反応が進行して環化生成物を与えている可能性も十分考えられる。

一方、Scheme 3-21 のオキシムの環化反応を塩基の存在下で行えば、環化後フッ化物イオンが脱離して、アルデヒド 3-5 から一挙に4位にジフルオロメチル基を有するイソキノリン *N*-オキシド 3-14 が得られるのではな いかと考えた。そこで塩基として各種アミンや NaHCO_3 を添加して反応を行った。

Et_3N を添加したところ、目的としたジフルオロメチル化体 3-14 を 5%という低収率で与え、またトリフルオロメチル基を有する環状ニトロソ 3-13 も 27%

得られたが、この際の主生成物は予期に反してトリフルオロメチル基をもつ5員環の環状ニトロシ 3-15 であった(Entry 1)。3-15 は形式的に、オキシム 3-12 のイミノ基窒素によるトリフルオロメチルビニル基への 5-exo-trig 環化が進行した生成物であるが、現在のところ 3-15 の生成機構は不明である。*i*-Pr₂NEt を添加した場合には、5員環ニトロシ 3-15 の収率が 57%まで向上した(Entry 2)。その他、ピリジンや NaHCO₃ を添加した時はジヒドロイソキノリン 3-13 のみが各々85%, 57%の収率で得られ(Entries 3 and 4)、DBU を用いた場合は、6員環ニトロシ 3-13 は得られず、ジフルオロメチル化体 3-14 および5員環ニトロシ 3-15 がそれぞれ 23%, 31%得られた(Entry 5)。以上の結果をまとめて Table 3-6 に示す。

Table 3-6.



Enrty	Base (eq)	Time / h	3-13 / %	3-14 / %	3-15 / %
1	Et ₃ N (2.2)	2	27	5	51
2	<i>i</i> -Pr ₂ NEt (2.2)	2	23	7	57
3	pyridine (2.2)	3	85	—	—
4	NaHCO ₃ (1.5)	2	57	—	—
5	DBU (2.2)	1.5	—	23	31

また、オキシムの窒素原子上に脱離基を導入した *O*-アセチルオキシム 3-16 を用いて環化反応を検討した。3-16 は、アルデヒド 3-5 からオキシム 3-12 を合成し、続いて無水酢酸を作用させることで調製した(Scheme 3-22)。オキシムは単一の異性体として得られ、嵩高い CF₃ 基とオキシム部位の立体反発で *E* 体のオキシムのみが生成していると考えられる。

Scheme 3-22.

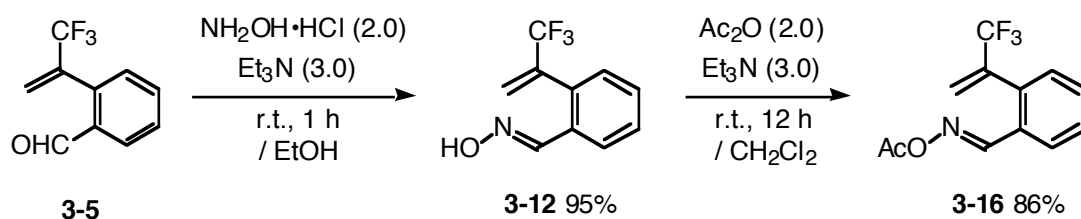
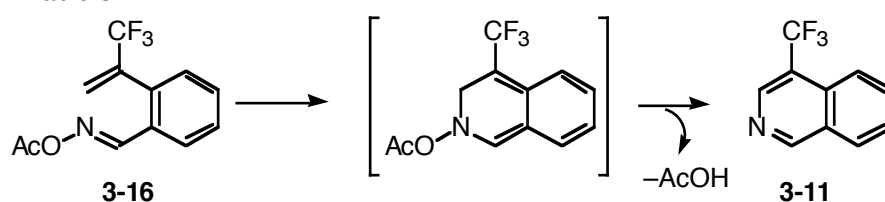


Table 3-7 に示すように、得られた *O*-アセチルオキシム 3-16 をトルエン中加熱したところ、4-トリフルオロメチルイソキノリン 3-11 が 49% の収率得られた (Entry 1)。これは 6 π 電子環状反応が起こり、最後に酢酸が脱離することで 3-11 が生成したと考えている。添加剤として酢酸を加えたところ、3-11 の収率が 76% まで向上した (Entry 2)。

Table 3-7.



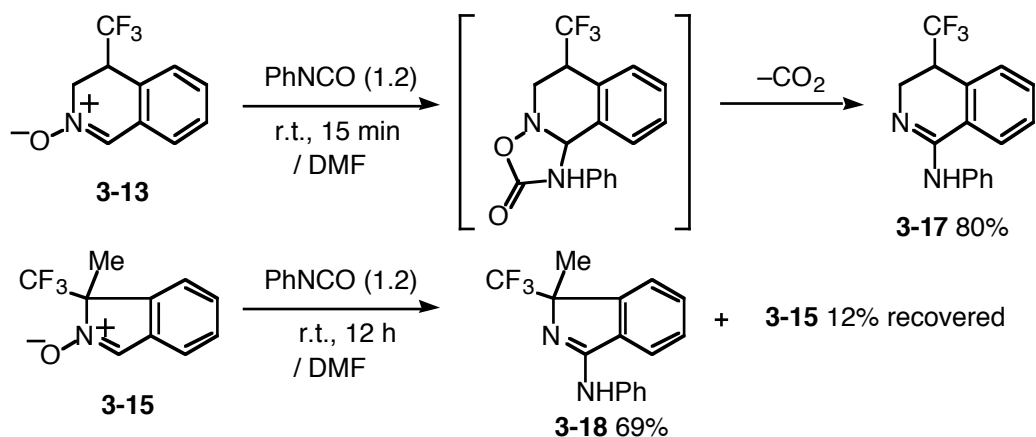
Entry	AcOH (eq)	Solvent	Conditions	3-11 / %
1	—	Toluene	reflux, 2 h	49
2	2.0	Toluene	reflux, 2 h	76
3	—	1,4-Dioxane	reflux, 3 h	41
4	3.0	1,4-Dioxane	reflux, 3 h	72
5 ^a	3.0	THF	reflux, 1 h	11

a) 3-16 58% recovered

続いて Scheme 3-21 で得られた 6 員環ニトロソ 3-13 のジヒドロイソキノリンへの誘導を検討した。ニトロソは、1,3-双極子として広く合成反応に利用されており²¹、中でも環状ニトロソは有用な合成中間体である²⁰。3-13 に求双極子体として PhNCO を作用させたところ、[3+2]付加環化した後に、脱炭酸が進

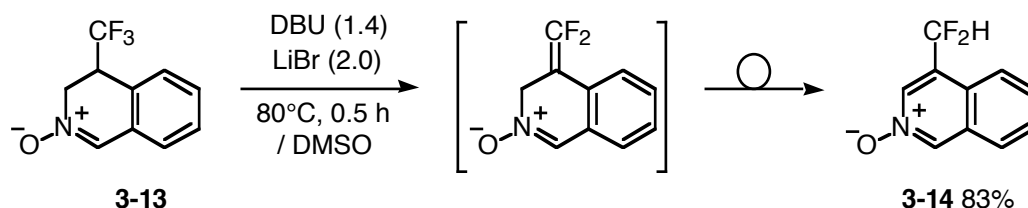
行い、7位にフェニルアミノ基をもつジヒドロイソキノリン 3-17 を 80% の収率で与えた。また5員環ニトロソ 3-15 を用い同様の反応を行い、イソインドール 3-18 を収率 50% で得た (Scheme 3-23)。

Scheme 3-23. 1,3-Dipolar Addition



さらに環状ニトロソ 3-13 の塩基による芳香族化を検討した。3-13 に DBU および添加剤として LiBr を作用させると、脱 HF と *exo*-メチレン部位の内部への異性化が進行し、4位にジフルオロメチル基を有するイソキノリン-*N*-オキシド 3-14 を 83% の収率で得ることができた (Scheme 2-24)。環状ニトロソ 3-13 は、トリフルオロメチル基の γ 位に電子求引性の *N*-オキシド部位をもつため、ジヒドロイソキノリン 3-9 よりも脱 HF しやすい、短時間で反応が終了した。

Scheme 3-24.



以上のように、オルト位にオキシム部位をもつ α -トリフルオロメチルステレンの分子内環化を利用して6員環の環状ニトロソ 3-13、5員環の環状ニトロソ 3-15 および 4-トリフルオロメチルイソキノリン 3-11 を合成した。さらに得られた6員環ニトロソ 3-13 および5員環ニトロソ 3-15 に、PhNCO を作用

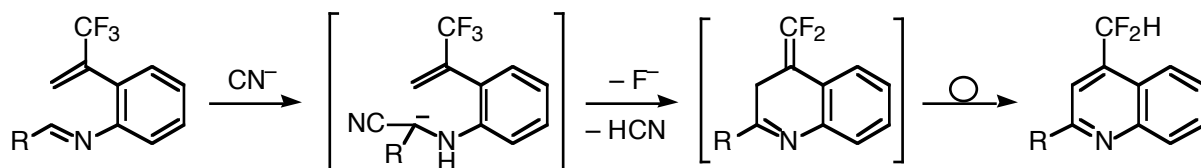
させ^[3+2]付加環化を行い、7位にフェニルアミノ基をもつジヒドロキノリン 3-17 およびイソインドール 3-18 を合成した。また、6員環ニトロシ 3-13 の DBU を用いた脱 HF を行うことで、4位にジフルオロメチル基をもつイソキノリン *N*-オキシド 3-18 へと変換することもできた。

3-3 4位にジフルオロメチル基をもつキノリンの合成

3-3-1 オルト位にイミノ部位をもつ α -トリフルオロメチルスチレンの合成

筆者は第一章第1-3節で、オルト位にイミノ部位をもつ β,β -ジフルオロスチレンと触媒量の KCN を用いた 3-フルオロキノリンの合成について述べた。この反応では、分子内に発生する α -シアノカルボアニオンをジフルオロアルケン部位で捕捉することで、イミノ同士の二量化を抑え環化を収率良く行うことができた。本章では分子内 α -シアノカルボアニオンを、トリフルオロメチルビニル基で捕捉することにした。すなわち、Scheme 3-25 に示すように、オルト位にイミノ部位をもつ α -トリフルオロメチルスチレンに KCN を作用させ、発生するカルボアニオンによる分子内置換を行い、4位にジフルオロメチル基を有するキノリンの合成を検討することにした。

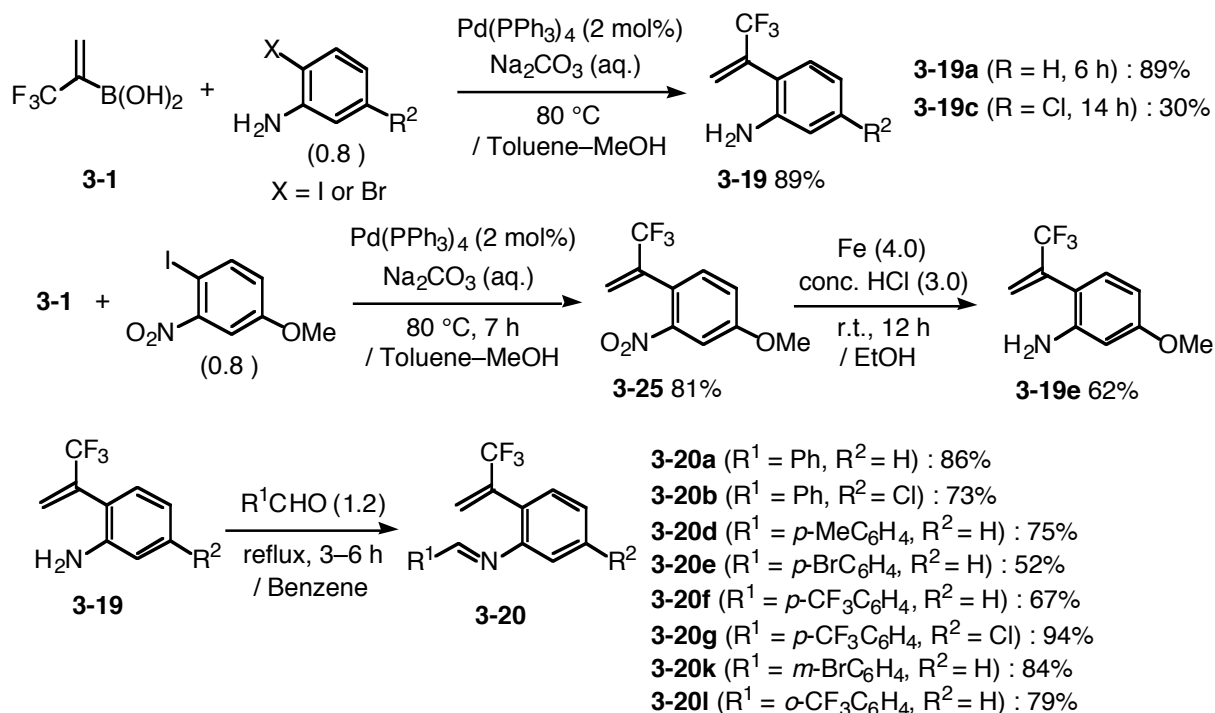
Scheme 3-25. 4-CF₂Hキノリンの合成



環化の出発物質となるイミノ 3-20 は、まず Scheme 3-11 や 3-12 と同様の手法を用い、ボロン酸 3-1 と 2-ヨードアニリンおよび 2-ブロモ-5-クロロアニリンとの鈴木カップリングを行ってアニリン 3-19a および 3-19c 調製した。アニリン 3-19e は、オルト位にニトロ基をもつ α -トリフルオロメチルスチレン

3-25 を還元して合成した。続いてアニリン 3-19 に、種々のアルデヒドを作用させイミン 3-20 を調製した (Scheme 3-26)。

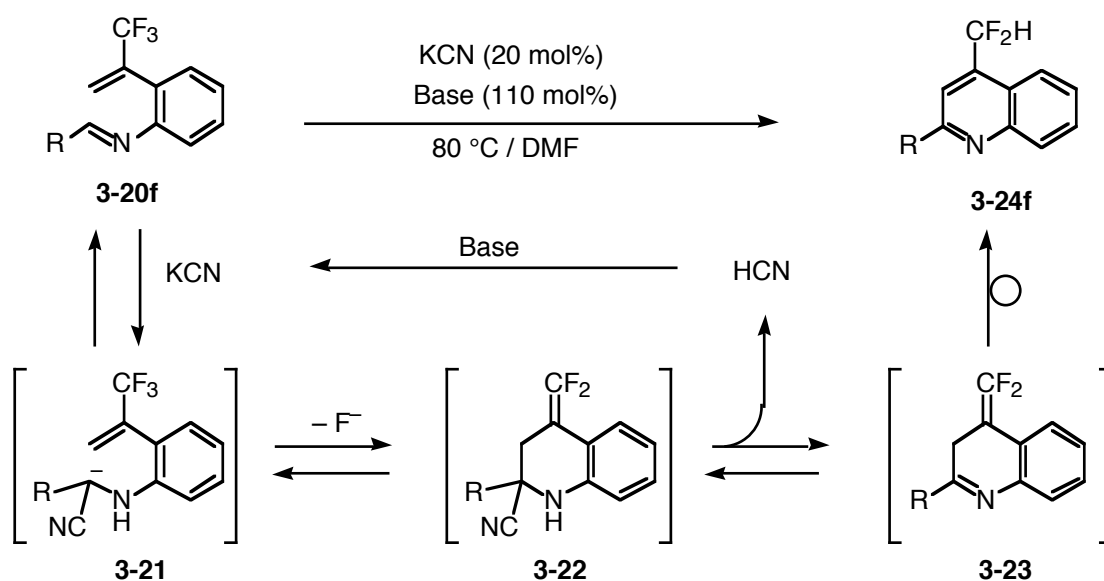
Scheme 3-26.



3-3-2 分子内置換を利用する 4-ジフルオロメチルキノリンの合成

このようにして合成した基質 3-20f に、DMF 中 20 mol% の KCN および塩基として 110 mol% の K₂CO₃ を作用させ、80 °C で 3 時間加熱攪拌を行ったところ、予期したように反応は進行し、目的の 4-ジフルオロメチルキノリン 3-24f を 60% の収率で得ることができた (Entry 1)。塩基の検討を行い、NaH, Et₃N, DBU を用いると、対応する 3-24f をそれぞれ 49%, 40%, 72% で得ることができた (Entries 2 and 3)。以上の結果をまとめて Table 3-8 に示す。

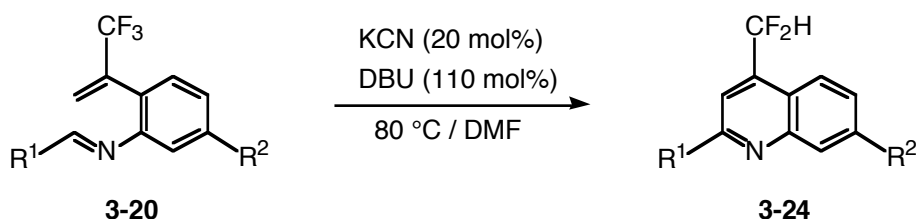
Table 3-8. 4-ジフルオロメチルキノリン3-24fの合成

(R = *p*-CF₃C₆H₄)

Entry	Base (pKa)	Time / h	Yield of 3-24f / %	*pKa
1	K ₂ CO ₃ (10.3)	2.5	60	HCN (9.1)
2	NaH (35)	1	49	HF (3.2)
3	Et ₃ N (10.7)	2.5	40	
4	DBU (11-12)	2.5	72	

キノリン 3-24f の生成機構は、次の4つの段階を経由して進行している。すなわち、(i)シアニ化物イオンがイミノ基炭素に付加し、その後プロトン移動が起こることで α -シアノカルボアニオン 3-21 が発生する。(ii)発生した 3-21 による分子内付加脱離が進行する。(iii)脱 HCN および *exo*-メチレン部位の環内部への異性化を伴う芳香族化が進行し、対応する 4-ジフルオロメチルキノリン 3-24f が生成する。(iv)脱離した HCN に塩基が作用し、シアニ化物イオンが再生する。

続いて、得られた最適条件〔溶媒：DMF、KCN：20 mol%、塩基：DBU (110 mol%)〕をもとに、4-ジフルオロメチルキノリンの生成反応の一般性を検討した (Table 3-9)。

Table 3-9. Synthesis of 2,7-Disubstituted 4-Difluoromethylquinolines **3-24**

Entry	R ¹	R ²	3-20	Time/h	Yield/%
1	Ph	H	3-20a	12	76 (3-24a)
2	Ph	Cl	3-20b	9	56 (3-24b)
3	Ph	OMe	3-20c ^a	14	61 (3-24c) ^b
4	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	H	3-20d	12	51 (3-24d)
5	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	H	3-20e	1	70 (3-24e)
6	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	H	3-20f	3	72 (3-24f)
7	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	Cl	3-20g	2	44 (3-24g)
8	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	OMe	3-20h ^a	3	73 (3-24h) ^b
9	PhCO	H	3-20i ^a	1	30 (3-24i) ^b
10	EtO ₂ C	H	3-20j ^a	1	27 (3-24j) ^b
11	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	H	3-20k	2	63 (3-24k)
12	<i>o</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	H	3-20l	2	76 (3-24l)

^a Substrates **3-20c**, **3-20h–j** were prepared from the corresponding anilines **3-19** and benzaldehyde (120 mol%), 4-trifluoromethylbenzaldehyde (120 mol%), phenylglyoxal hydrate (130 mol%), or ethyl glyoxylate (150 mol%) in refluxing benzene (12 h, 12 h, 3 h, or 2 h), and used without purification.

^b Yield based on the anilines **3-19**.

基質 **3-20** のイミノ基炭素上の置換基 R¹ およびベンゼン環上の置換基 R² を代えてキノリン **3-24a–l** の合成を試みた。R¹ としてフェニル基や *p*-トリル基もつ基質の場合、反応時間が長くなったが (Entries 1–4)、R¹ として *p*-ブロモフェニル基や *p*-トリフルオロメチルフェニル基をもつ基質の場合、反応は比較的短時間で終了した (Entries 5–8)。この原因は、この反応の律速段階がシアニ化物イオンのイミノ基炭素への付加であるためと考えられる。R¹ に電子求引性の置換基を導入すると、イミノ基の求電子性が高まるため、シアニ化物イオンが付加しやすくなると思われる。従って R¹ の置換基としてアリール基に代え

てベンゾイル基やエトキシカルボニル基を導入した場合には、反応はさらに短時間で終了し、対応するキノリンが得られた (Entries 9 and 10)。なお、Entry 3 および 8-10 においては、イミンを単離せずに、アニリンから one-pot で反応を行ったので、4-ジフルオロメチルキノリン 3-24 の収率はアニリン 3-19 より算出した。

このように本章第3-3節では、触媒量の KCN を用いる 4-ジフルオロメチルキノリン合成法を開発することが出来た。本手法では、イミンとシアニ化物イオンとの反応で発生する α -シアノカルボアニオンを、トリフルオロメチルビニル基で速やかに捕捉することで、イミン同士の二量化を抑えることができ、ジフルオロメチル基をもつ環化生成物を得ることができた。

以上、第三章では、トリフルオロメチルビニル化合物を出発物質とする含フッ素6員環ヘテロ環化合物の合成を行った。分子間反応では、有機合成化学に利用するには制約が大きいトリフルオロメチルビニル化合物と求核剤との反応を、分子内反応へ適用することにより、効率良く置換あるいは付加反応を行わせ、各種フルオロアルキル基を有するイソキノリンやキノリンの合成法を開発することができた。

第三章実験の部

第三章第3－2節

1-(Trifluoromethyl)vinylboronic acid (3-1)

To a suspension of magnesium turnings (1.41 g, 58 mmol) and trimethylborate (16.2 mL, 145 mmol) in THF (100 mL) was added 2-bromo-3,3,3-trifluoropropene (5.00 mL, 48.3 mmol) in THF (5 mL) over 1 h at 0 °C under argon. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 3 h. The reaction mixture was quenched with aq HCl (6 M), and organic materials were extracted three times each with 100 mL of Et₂O. The combined extracts were washed with brine and then dried over MgSO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was immediately used without purification in the following palladium-catalyzed coupling reaction with ArX.

¹⁹F NMR (471 MHz, C₆D₆) δ_F 98.3 (3F, s).

2-(1-Trifluoromethylvinyl)benzylalcohol (3-2)

The mixture of α -(trifluoromethyl)ethenyl boronic acid **3-1** (501 mg, 3.58 mmol), *o*-iodobenzylalcohol (670 mg, 2.86 mmol), sodium carbonate (4 mL of 1.0 M aqueous solution), Pd(PPh₃)₄ (83 mg, 0.072 mmol) in toluene-MeOH (36 mL, 5:1) stirred at 70 °C for 6 h. The reaction was quenched with phosphate buffer (pH 7). The mixture was extracted with ethyl acetate three times. The combined extracts were washed with brine and dried over MgSO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) to give **3-2** (524 mg, 91%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.08 (1H, t, *J* = 5.8 Hz), 4.62 (2H, d, *J* = 5.8 Hz), 5.56 (1H, q, *J*_{HF} = 1.3 Hz), 6.12 (1H, q, *J*_{HF} = 1.3 Hz), 7.24 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.30 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.40 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 7.6 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 62.5, 122.8 (q, *J*_{CF} = 274 Hz), 123.4 (q, *J*_{CF} = 5 Hz), 127.4, 128.3, 129.2, 132.4, 136.8 (q, *J*_{CF} = 31 Hz), 139.4. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 94.7 (3F, s). IR (neat) 3330, 1342, 1217, 1169, 1115, 769 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₀H₉F₃O: C, 59.41; H, 4.49%. Found: C, 59.21; H, 4.58%. Anal. Calcd for C₁₀H₉F₃O: C, 59.41; H, 4.49%. Found: C, 59.21; H, 4.58%.

4-Methyl-*N*-[2-(1-trifluoromethylvinyl)benzyl]-*N*-(*t*-butoxycarbonyl)benzenesulfonamide (3-3)

To a solution of 2-(1-trifluoromethylvinyl)benzyl alcohol **3-2** (218 mg, 1.08 mmol), PPh₃ (845

mg, 3.24 mmol) and *N*-*t*-butoxycarbonyl-*p*-toluenesulfonamide (439 mg, 1.62 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C was added DEAD (40% in toluene solution, 0.49 ml, 2.70 mmol) under argon. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 10 h. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 10:1) to give **3-3** (448 mg, 91%) as a colorless solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (9H, s), 2.44 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.64 (1H, s), 6.18 (1H, s), 7.23 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.28 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.29 (1H, dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 7.36 (1H, dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.71 (2H, d, *J* = 8.3 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.6, 27.8, 47.9, 84.5, 122.9 (q, *J*_{CF} = 274 Hz), 123.6 (q, *J*_{CF} = 5 Hz), 126.2, 126.8, 128.2, 129.1, 129.2, 130.1, 131.8, 136.2, 136.9 (q, *J*_{CF} = 31 Hz), 144.4, 151.0, 160.3. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 94.7 (3F, s). IR (neat) 2983, 1778, 1728, 1356, 1215, 1169, 1126, 750 cm⁻¹. HRMS Calcd for C₂₂H₂₄NF₃O₄S 456.1456 (M⁺); found 456.1468.

4-Methyl-*N*-[2-(1-trifluoromethylvinyl)benzyl]benzenesulfonamide (**3-4**)

To a solution of 4-Methyl-*N*-[2-(1-trifluoromethylvinyl)benzyl]-*N*-(*t*-butoxycarbonyl)benzenesulfonamide **3-3** (425 mg, 0.93 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) at 25 °C was added CF₃CO₂H (0.72 mL, 9.34 mmol) under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 h. The reaction was quenched with NaHCO₃ (10 mL) and organic material were extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). The combined extracts were washed with brine, and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 2:1) to give **3-4** (318 mg, 96%) as a colorless solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.43 (3H, s), 4.07 (2H, d, *J* = 6.1 Hz), 4.85 (1H, t, *J* = 6.1 Hz), 5.45 (1H, q, *J*_{HF} = 1.4 Hz), 5.98 (1H, q, *J*_{HF} = 1.4 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.27 (1H, dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 7.30 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.32 (1H, dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.72 (2H, d, *J* = 8.2 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 44.4, 122.6 (q, *J*_{CF} = 274 Hz), 123.8 (q, *J*_{CF} = 5 Hz), 127.1, 127.7, 129.4, 129.7, 129.8 (q, *J*_{CF} = 29 Hz), 130.1, 132.9, 135.0, 136.3, 143.6. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 94.5 (3F, s). IR (ZnSe) 3275, 1404, 1325, 1157, 1117, 1059, 910, 729 cm⁻¹. HRMS Calcd for C₁₇H₁₆NF₃O₂S 356.0932 (M⁺); found 356.0919.

2-(1-Trifluoromethylvinyl)benzaldehyde (**3-5**)

The mixture of α-(trifluoromethyl)ethenylboronic acid **3-1** (1.32 g, 9.43 mmol),

o-iodobenzaldehyde (1.75 g, 7.54 mmol), sodium carbonate (10 mL of 1.0 M aqueous solution), PPh₃ (198 mg, 0.754 mmol), Pd₂(dba)₃•CHCl₃ (195 mg, 0.189 mmol) in toluene-MeOH (100 mL, 5:1) stirred at 70 °C for 10 h. The reaction was quenched with phosphate buffer (pH 7). The mixture was extracted with ethyl acetate three times. The combined extracts were washed with brine and dried over MgSO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 10:1) to give **3-5** (1.70 g, 90%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.62 (1H, q, *J*_{HF} = 1.3 Hz), 6.29 (1H, q, *J*_{HF} = 1.3 Hz), 7.41 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.55–7.65 (2H, m), 8.01 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 10.1 (1H, s). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 122.4 (q, *J*_{CF} = 274 Hz), 125.1 (q, *J*_{CF} = 5 Hz), 128.4, 129.5, 130.7, 133.6, 134.8, 135.5 (q, *J*_{CF} = 32 Hz), 136.6, 190.9. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 94.7 (3F, s). IR (neat) 1700, 1599, 1346, 1173, 1126, 1070, 962 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₀H₇F₃O: C, 60.01; H, 3.53%. Found: C, 60.03; H, 3.66%.

4-Difluoromethylene-2-(*p*-toluenesulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**3-6**)

To a solution of **3-4** (70 mg, 0.20 mmol) in DMF (3 mL) at 0 °C was added KH (40 mg, 0.30 mmol, 30% dispersion in mineral oil) under argon. After the reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min and then 120 °C for 2 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined extracts were washed with brine and dried over Mg₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by PTLC on silica gel (hexane-AcOEt 2:1) to give **3-6** (52 mg, 78%) as a colorless solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (3H, s), 4.09 (2H, d, *J* = 2.4 Hz), 4.44 (2H, s), 7.04–7.10 (1H, m), 7.15–7.21 (3H, m), 7.38–7.40 (1H, m), 7.53–7.55 (1H, m), 7.62 (2H, d, *J* = 8.3 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.4, 42.6 (dd, *J*_{CF} = 4, 4 Hz), 48.5, 84.5 (dd, *J*_{CF} = 23, 23 Hz), 126.5, 126.6, 126.8, 127.3, 127.4, 127.6, 129.5, 131.2, 131.3, 134.0, 143.8, 152.8 (dd, *J*_{CF} = 288, 288 Hz). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 76.4 (1F, d, *J*_{FF} = 36 Hz), 77.3 (1F, d, *J*_{FF} = 36 Hz). IR (neat) 3008, 1724, 1275, 1263, 1163, 912 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₇H₁₅F₂NO₂S: C, 60.88; H, 4.51; N, 4.18. Found: C, 60.62; H, 4.59; N, 3.94.

4-Trifluoromethyl-3,4-dihydroisoquinoline (**3-9**)

To a solution of 2-(3,3,3-trifluoro-1-propen-2-yl)benzaldehyde **3-5** (89 mg, 0.45 mmol) in DMF (3 mL)–H₂O (0.3 mL) was added NH₄OAc (172 mg, 2.23 mmol) under air. After the

reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with EtOAc three times. The combined extracts were washed with brine and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by PTLC on silica gel (hexane–EtOAc 2:1) to give **3-9** (75 mg, 84%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.38–3.45 (1H, m), 3.81 (1H, dd, $J = 17.7, 6.8$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 7.36–7.38 (2H, m), 7.47–7.49 (2H, m), 8.36 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 38.5 (q, $J_{\text{CF}} = 27$ Hz), 46.5 (q, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 126.1 (q, $J_{\text{CF}} = 281$ Hz), 127.8, 127.9, 128.3, 129.5, 129.6, 131.5, 159.8. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 90.8 (3F, d, $J_{\text{FH}} = 9$ Hz). IR (neat) 1632, 1581, 1345, 1277, 1240, 1228, 1209 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NF}_3$ 200.0687 (M^+); found 200.0697.

4-Difluoromethylisoquinoline (3-7)

To a solution of 4-trifluoromethyl-1,3,4-dihydroisoquinoline **3-9** (70 mg, 0.35 mmol) and LiBr (33 mg, 0.38 mmol) in DMSO (3 mL) was added DBU (70 μL , 0.47 mmol) under argon. After the reaction mixture was stirred at 100 $^\circ\text{C}$ for 6 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (5 x 20 mL). The combined extracts were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) to give **3-7** (51 mg, 80%) as a colorless crystal.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (1H, t, $J_{\text{HF}} = 54.0$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.2, 8.2$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.2, 8.2$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.66 (1H, s), 9.35 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 115.1 (t, $J_{\text{CF}} = 238$ Hz), 123.1, 123.2 (t, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 127.9, 128.4, 128.4, 131.6, 132.1, 141.7 (t, $J_{\text{CF}} = 9$ Hz), 156.0. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 50.8 (2F, d, $J_{\text{FH}} = 54$ Hz). IR (ZnSe) 3438, 1623, 1572, 1510, 1385, 1155, 1122, 1043, 1024, 904, 752, 667 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NF}_2$: C, 67.04; H, 3.94; N, 7.82%. Found: C, 66.88; H, 4.20; N, 7.75%.

4-Trifluoromethylisoquinoline (3-11)

To a solution of 4-trifluoromethyl-1,3,4-dihydroisoquinoline **3-9** (59 mg, 0.29 mmol) in *m*-xylene (3 mL) was added Pd/C (5%, 51 mg, 0.024 mmol) under argon. After the reaction mixture was refluxed for 100h, the mixture was filtered through a pad of Celite. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column

chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) to give **3-11** (46 mg, 80%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (1H, dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.87 (1H, s), 9.41 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 120.2 (q, $J_{\text{CF}} = 29$ Hz), 123.2, 124.3 (q, $J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 128.1, 128.3, 128.4, 131.4, 132.1, 141.0 (q, $J_{\text{CF}} = 7$ Hz), 156.9. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 101.6 (3F, s). IR (ZnSe) 3030, 1554, 1456, 1313, 1257, 1161, 912 cm^{-1} .

4-Trifluoromethyl-3,4-dihydroisoquinoline *N*-oxide (**3-13**)

$\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (33 mg, 0.47 mmol) was added 2-(3,3,3-trifluoro-1-propen-2-yl)benzaldehyde **3-5** (78 mg, 0.39 mmol) in DMF (3 ml)– H_2O (0.3 ml) at room temperature under air. After the reaction mixture was heated at 70 °C for 3 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with CHCl_3 three times. The combined extracts were washed with brine and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by PTLC on silica gel (EtOAc–MeOH, 10:1) to give **3-13** (72 mg, 86%) as a colorless solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.74–3.82 (1H, m), 4.34 (1H, dd, $J = 17.1, 2.0$ Hz), 4.42 (1H, ddd, $J = 17.1, 7.1, 2.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.38–7.40 (2H, m), 7.42–7.46 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J = 2.0$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 42.4 (q, $J_{\text{CF}} = 29$ Hz), 56.2 (q, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 122.1, 125.1 (q, $J_{\text{CF}} = 282$ Hz), 125.9, 128.9, 129.6, 129.7, 130.0, 133.0. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 89.5 (3F, d, $J_{\text{FH}} = 9$ Hz). IR (ZnSe) 3392, 1599, 1568, 1267, 1238, 1209, 1171, 1120, 912 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NF}_3\text{O}$ 216.0636 (M^+); found 216.0625.

3-Trifluoromethyl-3-methylisoindole *N*-oxide (**3-15**)

$\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (28 mg, 0.41 mmol) and *i*- Pr_2NEt (96 mg, 0.74 mmol) were added *o*-formyl- α -trifluoromethylstyrene **3-5** (68 mg, 0.34 mmol) in DMF (3 ml)– H_2O (0.3 ml) at room temperature under air. After the reaction mixture was heated at 70 °C for 2 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with CHCl_3 three times. The combined extracts were washed with brine and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by PTLC on silica gel (EtOAc–MeOH, 10:1) to give **3-15** (41 mg, 57%) as a colorless solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.89 (3H, s), 7.39–7.49 (4H, m), 7.80 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 17.8, 79.2 (q, $J_{\text{CF}} = 29$ Hz), 120.5, 126.1 (q, $J_{\text{CF}} = 284$ Hz), 123.1, 128.3, 130.3,

133.9, 134.9, 136.1. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 85.5 (3F, s). IR (ZnSe) 3082, 1718, 1533, 1468, 1369, 1302, 1255, 1223, 1182, 1105, 1065, 752, 675 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NF}_3\text{O}$ 216.0636 (M^+); found 216.0614.

2-[1-(Trifluoromethyl)vinyl]benzaldehydeoxime (3-12)

Pyridine (0.25 mL, 2.55 mmol) and $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (118 mg, 1.70 mmol) were added *o*-formyl- α -trifluoromethylstyrene **3-5** (170 mg, 0.85 mmol) in EtOH (3 mL) at room temperature under air. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with Et_2O three times. The combined extracts were washed with brine and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography silica gel (hexane-AcOEt 5:1) to give **3-12** (174 mg, 95%) as a colorless solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.54 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.4$ Hz), 6.20 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.4$ Hz), 7.30–7.33 (1H, m), 7.39–7.43 (2H, m), 7.87–7.90 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.72 (1H, s).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 122.6 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 124.8 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 126.1, 129.3, 129.7, 130.1, 131.0, 133.5, 136.3 (q, $J_{\text{CF}} = 32$ Hz), 148.6. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 94.7 (3F, s). IR (ZnSe) 3232, 1491, 1406, 1348, 1311, 1163, 1122, 976 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NF}_3\text{O}$ 216.0636 (M^+); found 216.0647.

2-[1-(Trifluoromethyl)vinyl]benzaldehyde-*O*-acetyloxime (3-16)

Et_3N (1.02 mL, 7.31 mmol) and Ac_2O (0.46 mL, 4.88 mmol) were added **3-12** (525 mg, 2.44 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) at room temperature under air. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with CH_2Cl_2 three times. The combined extracts were washed with brine and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography silica gel (hexane-AcOEt 10:1) to give **3-16** (540 mg, 86%) as a colorless liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.23 (3H, s), 5.56 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 0.9$ Hz), 6.25 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 0.9$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.46 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 19.4, 122.3 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 125.2 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 127.2, 129.2, 129.3, 130.0, 131.1, 134.4, 135.8 (q, $J_{\text{CF}} = 32$ Hz), 153.8, 168.4. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 94.7 (3F, s). IR (ZnSe) 1770, 1344, 1290,

1173, 1124, 908, 769 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NF}_3\text{O}_2$ 258.0742 (M^+); found 258.0744.

4-(Trifluoromethyl)-*N*-phenylisoquinolin-1-amine (3-17)

To a solution of 4-trifluoromethyl-3,4-dihydroisoquinoline *N*-oxide **3-13** (61 mg, 0.28 mmol) in DMF (3 mL) was added PhNCO (40 mg, 0.34 mmol) under argon. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined extracts were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 2:1) to give **3-17** (66 mg, 80%) as a colorless solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.75 (1H, dd, $J = 11.3, 3.2$ Hz), 3.79–3.84 (1H, m), 3.93 (1H, dd, $J = 11.3, 2.5$ Hz), 6.17 (1H, s), 6.50 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.96–6.99 (2H, m), 7.14 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.37–7.39 (3H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 7.7$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 42.8 (q, $J_{\text{CF}} = 28$ Hz), 48.1, 77.6, 125.4 (q, $J_{\text{CF}} = 281$ Hz), 127.0, 128.4, 128.6, 128.9, 129.6, 129.7, 129.9, 130.0, 134.1, 156.9. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 94.2 (3F, d, $J_{\text{FH}} = 9$ Hz). IR (ZnSe) 1763, 1597, 1496, 1352, 1240, 1219, 1126, 1093 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{F}_3$ 291.1109 (M^+); found 291.1089.

Methyl-*N*-phenyl-1-(trifluoromethyl)-1*H*-isoindol-3-amine (3-18)

To a solution of 3-Trifluoromethyl-3-methylisoindole *N*-oxide **3-15** (52 mg, 0.24 mmol) in DMF (3 mL) was added PhNCO (35 mg, 0.29 mmol) under argon. After the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with Et_2O (3 x 20 mL). The combined extracts were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 2:1) to give **3-18** (48 mg, 69%) as a colorless liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.84 (3H, q, $J_{\text{HF}} = 0.5$ Hz), 6.65 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.30–7.36 (4H, m), 7.43–7.53 (4H, m). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 17.6, 78.0 (q, $J_{\text{CF}} = 30$ Hz), 82.9, 123.7, 123.9, 124.6, 125.2 (t, $J_{\text{CF}} = 282$ Hz), 127.3, 129.6, 129.9, 131.3, 134.5 (q, $J_{\text{CF}} = 11$ Hz), 137.9, 154.8. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 83.4 (3F, s). IR (neat) 1780, 1599, 1504, 1456, 1383, 1319, 1182 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{F}_3$ 291.1109 (M^+); found 291.1150.

4-Difluoromethylisoquinoline *N*-oxide (**3-14**)

To a solution of 4-trifluoromethyl-3,4-dihydroisoquinoline *N*-oxide **3-13** (70 mg, 0.33 mmol) and LiBr (57 mg, 0.65 mmol) in DMSO (3 mL) was added DBU (68 μ L, 0.46 mmol) under argon. After the reaction mixture was stirred at 80 °C for 40 min, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with CHCl₃ three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (MeOH–AcOEt 10:1) to give **3-14** (53 mg, 83%) as a colorless crystal.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (1H, t, $J_{\text{HF}} = 53.9$ Hz), 7.69–7.72 (2H, m), 7.79–7.81 (1H, m), 8.04–8.05 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.82 (1H, s). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 112.2 (t, $J_{\text{CF}} = 242$ Hz), 123.2, 125.1, 125.7, 128.2 (t, $J_{\text{CF}} = 23$ Hz), 129.9, 130.0, 130.1, 135.6 (t, $J_{\text{CF}} = 10$ Hz), 137.8. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_{F} 47.1 (2F, d, $J_{\text{FH}} = 54$ Hz). IR (ZnSe) 3444, 1564, 1506, 1452, 1400, 1329, 1186, 1167, 1113, 1018, 779, 646 cm⁻¹. HRMS Calcd for C₁₀H₇NF₂O 196.0574 (M⁺); found 196.0575.

第三章第3－3節

2-(1-Trifluoromethylvinyl)aniline (**3-19a**)

A mixture of 1-(trifluoromethyl)vinylboronic acid **3-1** (856 mg, 6.11 mmol), *o*-iodoaniline (1.07 g, 4.89 mmol), sodium carbonate (6 mL of 1.0 M aqueous solution), and Pd(PPh₃)₄ (141 mg, 0.122 mmol) in toluene–MeOH (60 mL, 5:1) was stirred at 70 °C for 5.5 h under argon. The reaction was quenched with phosphate buffer (pH 7). The mixture was extracted with AcOEt three times. The combined extracts were washed with brine and dried over MgSO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 10:1) to give 2-(1-trifluoromethylvinyl)aniline **3-19a** (810 mg, 89%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.75 (2H, br s), 5.68 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.4$ Hz), 6.19 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.4$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz), 6.75 (1H, ddd, $J = 8.1, 8.1, 1.0$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz), 7.16 (1H, ddd, $J = 8.1, 8.1, 1.0$ Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 115.8, 118.1, 119.8, 123.0 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 124.1 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 129.9, 130.3, 136.3 (q, $J_{\text{CF}} = 31$ Hz), 144.5. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_{F} 94.8 (3F, s). IR (neat) 3477, 3388, 3205, 1620, 1496, 1454, 1344, 1120, 1080, 960 cm⁻¹. HRMS Calcd for C₉H₈NF₃ 188.0687 (M⁺); found 188.0668. Anal. Calcd for C₉H₈NF₃: C, 57.76; H, 4.31; N, 7.48%. Found: C, 57.67; H, 4.44; N, 7.41%.

4-Methyl-2-(1-trifluoromethylvinyl)aniline (3-19b)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.23 (3H, s), 3.62 (2H, br s), 5.66 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.2$ Hz), 6.16 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.2$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.89 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J = 8.2$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 17.2, 113.0, 122.8, 122.9 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 124.5 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 135.6 (q, $J_{\text{CF}} = 33$ Hz), 139.1, 148.7, 154.2. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 94.9 (3F, s). IR (neat) 3311, 3174, 1614, 1464, 1161, 1122, 912, 742 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NF}_3$: C, 59.70; H, 5.01; N, 6.96%. Found: C, 59.76; H, 5.08; N, 6.84%.

5-Chloro-2-(1-Trifluoromethylvinyl)aniline (3-19c)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.83 (2H, br s), 5.67 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.0$ Hz), 6.20 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.0$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.7$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 115.4, 117.1, 118.1, 122.8 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 124.7 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 131.4, 135.4 (q, $J_{\text{CF}} = 32$ Hz), 135.5, 145.7. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 94.8 (3F, s). IR (neat) 3494, 3398, 1618, 1495, 1342, 1169, 1122, 1078, 910 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{NClF}_3$: C, 48.78; H, 3.18; N, 6.32%. Found: C, 48.49; H, 3.21; N, 6.18%.

4,6-Difluoro-2-(1-trifluoromethylvinyl)aniline (3-19d)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.70 (2H, br s), 5.75 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.0$ Hz), 6.25 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.0$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J_{\text{HF}} = 8.3$ Hz, $J = 2.8$ Hz), 6.82 (1H, ddd, $J_{\text{HF}} = 8.3, 8.3$ Hz, $J = 2.8$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 104.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 27, 23$ Hz), 111.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 23, 4$ Hz), 120.4 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 122.6 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 125.1 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 130.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 13, 3$ Hz), 134.5 (q, $J_{\text{CF}} = 31$ Hz), 151.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 242, 12$ Hz), 154.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 239, 12$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 32.8 (1F, dd, $J_{\text{FH}} = 10$ Hz, $J_{\text{FF}} = 10$ Hz), 37.1 (1F, ddd, $J_{\text{FH}} = 10, 10$ Hz, $J_{\text{FF}} = 10$ Hz), 94.9 (3F, s). IR (neat) 3491, 3398, 1591, 1491, 1365, 1290, 1174, 1119, 771 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{NF}_5$ 224.0499 (M^+); found 224.0470.

4-Methoxy-2-nitro-1-(1-trifluoromethylvinyl)benzene (3-25)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.90 (3H, s), 5.59 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.0$ Hz), 6.07 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.0$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 2.6$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 55.9, 109.7, 119.0, 120.6, 122.4 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 122.9 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 133.0, 136.0 (q, $J_{\text{CF}} = 32$ Hz), 150.0, 160.5. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 95.7 (3F, s). IR (ZnSe) 3020, 1537, 1352, 1215, 1176, 1128 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NF}_3\text{O}_3$ 248.0535

(M⁺); found 248.0534.

5-Methoxy-2-(1-trifluoromethylvinyl)aniline (3-19e)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.75 (3H, s), 3.78 (2H, br s), 5.65 (1H, q, *J*_{HF} = 0.8 Hz), 6.16 (1H, q, *J*_{HF} = 0.8 Hz), 6.26 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 6.33 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 8.4 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 55.0, 100.9, 104.0, 111.8, 123.1 (q, *J*_{CF} = 274 Hz), 124.0 (q, *J*_{CF} = 5 Hz), 131.2, 135.9 (q, *J*_{CF} = 31 Hz), 145.8, 160.9. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 94.8 (3F, s). IR (ZnSe) 3388, 1616, 1510, 1344, 1213, 1167, 1119, 1076 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₀H₁₀NF₃O 218.0793 (M⁺); found 218.0810.

Benzylidene-[2-(1-trifluoromethylvinyl)phenyl]amine (3-20a)

To a solution of **3-19a** (169 mg, 0.80 mmol) in benzene (7 mL) was added with benzaldehyde (153 mg, 1.44 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 3 h, and the solvent was removed under reduced pressure. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on Florisil (hexane) to give **3-20a** (283 mg, 86%) as a pale yellow liquid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.58 (1H, q, *J*_{HF} = 1.2 Hz), 6.11 (1H, q, *J*_{HF} = 1.2 Hz), 7.05 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz), 7.24 (1H, ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.0 Hz), 7.36 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz), 7.41 (1H, td, *J* = 7.7, 7.7, 1.0 Hz), 7.45-7.51 (3H, m), 7.87 (2H, dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz), 8.39 (1H, s). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 118.6, 123.1 (q, *J*_{CF} = 274 Hz), 123.9 (q, *J*_{CF} = 5 Hz), 125.5, 128.1, 128.7, 128.9, 129.9, 130.0, 131.5, 136.1, 136.8 (q, *J*_{CF} = 31 Hz), 151.0, 160.6. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 96.6 (3F, s). IR (neat) 1724, 1631, 1579, 1452, 1346, 1217, 1169, 1122, 1072, 908 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₆H₁₂NF₃: C, 69.81; H, 4.39; N, 5.09%. Found: C, 70.10; H, 4.68; N, 4.89%.

5-Chlorobenzylidene-[2-(1-trifluoromethylvinyl)phenyl]amine (3-20b)

To a solution of **3-19c** (142 mg, 0.64 mmol) in benzene (10 mL) was added with benzaldehyde (82 mg, 0.77 mmol) and TsOH•H₂O (22 mg, 0.128 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 6 h, and the solvent was removed under reduced pressure. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on Florisil (hexane) to give **3-20b** (147 mg, 73%) as a pale yellow liquid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.57 (1H, q, *J*_{HF} = 1.2 Hz), 6.12 (1H, q, *J*_{HF} = 1.2 Hz), 7.18 (1H, s), 7.21 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.28 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.45-7.52 (3H, m), 7.85 (2H, d, *J* = 7.6

Hz), 8.36 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 118.8, 122.9 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 124.5 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 125.3, 126.6, 128.8, 129.1, 131.0, 131.9, 135.4, 135.7, 135.8 (q, $J_{\text{CF}} = 32$ Hz), 152.0, 161.4. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 96.5 (3F, s). IR (neat) 2925, 1631, 1581, 1344, 1217, 1169, 1124, 908, 690 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NClF}_3$ 310.0810 (M^+); found 310.0620.

(4-Methyl-benzylidene)-[2-(1-trifluoromethylvinyl)phenyl]amine (3-20d)

Compound **3-20d** was prepared by method described for **3-20a** using **3-19a** (200 mg, 1.07 mmol), *p*-tolulaldehyde (192 mg, 1.60 mmol) in benzene (8 mL). Purification by column chromatography on Florisil (hexane) gave **3-20d** (232 mg, 75%) as a pale yellow liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.41 (3H, s), 5.58 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.3$ Hz), 6.10 (1H, q, $J J_{\text{HF}} = 1.3$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz), 7.22 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz), 7.39 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.1$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.34 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 118.6, 123.1 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 123.9 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 125.2, 128.0, 128.9, 129.4, 129.5, 129.9, 133.6, 136.8 (q, $J_{\text{CF}} = 31$ Hz), 142.0, 151.2, 160.5. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 96.7 (3F, s). IR (neat) 1628, 1570, 1346, 1217, 1171, 1124, 904 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NF}_3$ 290.1157 (M^+); found 290.1154.

4-Bromobenzylidene-2-(1-Trifluoromethylvinyl)phenylamine (3-20e)

Compound **3-20e** was prepared by method described for **3-20a** using **3-19a** (251 mg, 1.19 mmol), *p*-bromobenzaldehyde (264 mg, 1.43 mmol) in benzene (8 mL). Purification by column chromatography on Florisil (hexane) gave **3-20e** (233 mg, 52%) as a pale yellow liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.55 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.1$ Hz), 6.10 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.1$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.33 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 118.3, 123.1 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 123.8 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 125.8, 126.1, 128.3, 130.0, 130.1, 130.2, 132.0, 135.0, 136.8 (q, $J_{\text{CF}} = 31$ Hz), 150.5, 159.1. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 96.7 (3F, s). IR (neat) 1630, 1589, 1566, 1489, 1346, 1169, 1124, 1068 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NBrF}_3$ 354.0105 (M^+); found 354.0117.

2-(1-Trifluoromethylvinyl)phenyl-(4-trifluoromethylbenzylidene)amine (3-20f)

Compound **3-20f** was prepared by method described for **3-20a** using **3-19a** (183 mg, 0.98

mmol), *p*-trifluoromethylbenzaldehyde (256 mg, 1.47 mmol) in benzene (8 mL). Purification by column chromatography on Florisil (hexane) gave **3-20f** (226 mg, 67%) as a pale yellow liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.57 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.1$ Hz), 6.20 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.1$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 7.5, 1.1$ Hz), 7.27 (1H, ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.1$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 7.5, 1.1$ Hz), 7.43 (1H, ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.1$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.98 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.44 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 118.2, 123.8 (q, $J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 123.9 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 125.7 (q, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 126.1, 128.5, 129.1, 129.8 (q, $J_{\text{CF}} = 261$ Hz), 130.0, 130.2, 132.9 (q, $J_{\text{CF}} = 33$ Hz), 136.8 (q, $J_{\text{CF}} = 31$ Hz), 139.1, 150.2, 158.8. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 96.6 (3F, s), 98.9 (3F, s). IR (neat) 1631, 1323, 1169, 1124, 1065, 1016 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NF}_6$ 344.0874 (M^+); found 344.0879.

[5-Chloro-2-(1-trifluoromethylvinyl)phenyl]-(4-trifluoromethylbenzylidene)amine

(3-20g)

Compound **3-20g** was prepared by method described for **3-20a** using **3-19c** (140 mg, 0.63 mmol), *p*-trifluoromethylbenzaldehyde (132 mg, 0.76 mmol) in benzene (8 mL). Purification by column chromatography on Florisil (hexane) gave **3-20g** (225 mg, 94%) as a pale yellow liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.57 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.3$ Hz), 6.12 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.3$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.98 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.43 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 118.6, 122.8 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 123.8 (q, $J_{\text{CF}} = 273$ Hz), 124.4 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 125.8 (q, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 126.0, 126.9, 129.2, 131.3, 133.3 (q, $J_{\text{CF}} = 33$ Hz), 135.0, 135.9 (q, $J_{\text{CF}} = 32$ Hz), 138.7, 151.3, 159.8. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 96.5 (3F, s), 98.8 (3F, s). IR (ZnSe) 1633, 1585, 1323, 1169, 1126, 1065, 912 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{NCIF}_6$ 378.0484 (M^+); found 378.0486.

3-Bromobenzylidene-2-(1-Trifluoromethylvinyl)phenylamine (3-20k)

Compound **3-20k** was prepared by method described for **3-20a** using **3-19a** (129 mg, 0.69 mmol), *m*-bromobenzaldehyde (153 mg, 0.83 mmol) in benzene (10 mL). Purification by column chromatography on Florisil (hexane) gave **3-20k** (205 mg, 84%) as a pale yellow liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.57 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.1$ Hz), 6.12 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.1$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 7.36 (1H, d, $J =$

7.6 Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.32 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 118.4, 123.0, 123.1 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 124.0 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 125.9, 127.6, 128.3, 130.0, 130.1, 130.3, 131.5, 134.3, 136.7 (q, $J_{\text{CF}} = 31$ Hz), 138.1, 150.4, 158.9. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 96.6 (3F, s). IR (neat) 1628, 1566, 1344, 1217, 1169, 1122, 912, 748 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NBrF}_3$ 354.0105 (M^+); found 354.0078.

2-(1-Trifluoromethylvinyl)phenyl-(2-trifluoromethylbenzylidene)amine (3-20l)

Compound **3-20l** was prepared by method described for **3-20a** using **3-19a** (119 mg, 0.64 mmol), *o*-trifluoromethylbenzaldehyde (133 mg, 0.77 mmol) in benzene (10 mL). Purification by column chromatography on Florisil (hexane) gave **3-20l** (174 mg, 79%) as a pale yellow liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.56 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.1$ Hz), 6.13 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.1$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz), 7.28 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.1$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz), 7.48 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.1$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.76 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 118.6, 123.1 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 124.0 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 124.2 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 125.7 (q, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 126.1, 128.3, 128.7, 129.7 (q, $J_{\text{CF}} = 31$ Hz), 130.1, 130.2, 130.8, 132.2, 134.0, 136.7 (q, $J_{\text{CF}} = 32$ Hz), 150.5, 156.9. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 96.4 (3F, s), 104.8 (3F, s). IR (neat) 1630, 1577, 1491, 1346, 1311, 1161, 1109, 1034, 914, 770 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NF}_6$ 344.0874 (M^+); found 344.0868.

4-Difluoromethyl-2-phenylquinoline (3-24a)

To a solution of **3-20a** (93 mmol, 0.31 mmol) in DMF (3 mL) was added with KCN (4.8 mg, 0.073 mmol) and DBU (0.06 mL, 0.40 mmol). After the reaction mixture was heated at 80 °C for 12 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined extracts were washed with brine (40 mL) and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by PTLC on silica gel (hexane–EtOAc, 5: 1) to give **3-24a** (71 mg, 76%) as a pale yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (1H, t, $J_{\text{HF}} = 54.7$ Hz), 7.48 (1H, ddd, $J = 7.1, 7.1, 1.3$ Hz), 7.54 (2H, ddd, $J = 7.1, 7.1, 1.3$ Hz), 7.60 (1H, ddd, $J = 6.9, 6.9, 1.3$ Hz), 7.77 (1H, ddd, $J = 6.9, 6.9, 1.3$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.05 (1H, dd, $J = 6.9, 1.3$ Hz), 8.17 (2H, dd, $J = 7.1, 1.3$ Hz), 8.24

(1H, dd, $J = 6.9, 1.3$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 113.5 (t, $J_{\text{CF}} = 241$ Hz), 115.9 (t, $J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 122.9 (t, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 123.0, 127.4, 127.5, 128.9, 129.8, 130.1, 130.6, 138.4 (t, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 138.8, 148.7, 156.9. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 46.6 (2F, d, $J_{\text{FH}} = 54$ Hz). IR (neat) 1608, 1554, 1373, 1219, 1115, 1039, 912 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NF}_2$ 256.0938 (M^+); found 256.0956

7-Chloro-4-difluoromethyl-2-phenylquinoline (3-24b)

Compound **3-24b** was prepared by method described for **3-24a** using **3-20b** (145 mg, 0.47 mmol), KCN (6.1 mg, 0.093 mmol), DBU (0.077 mL, 0.51 mmol) in DMF (3 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **9b** (75 mg, 56%) as a pale yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.08 (1H, t, $J_{\text{HF}} = 54.7$ Hz), 7.46-7.53 (4H, m), 7.94 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.97 (1H, s), 8.13 (2H, dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 1.9$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 113.4 (t, $J_{\text{CF}} = 241$ Hz), 116.0 (t, $J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 121.3, 124.4, 127.4, 128.2, 128.9, 129.4, 130.1, 136.0, 138.2, 138.5 (t, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 149.2, 158.0. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 47.0 (2F, d, $J_{\text{FH}} = 54$ Hz). IR (neat) 1606, 1508, 1371, 1119, 1084, 1039, 908 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{NClF}_2$ (M^+) 290.0548; found 290.0546.

4-Difluoromethyl-7-methoxy-2-phenylquinoline (3-24c)

To a solution of 4-methoxy-2-(1-trifluoromethylvinyl)aniline (81 mg, 0.37 mmol) in Benzene (10 mL) was added with benzaldehyde (48 mg, 0.45 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 14 h, and the solvent was removed under reduced pressure. To a solution of the residue (**3-20c**) in DMF (3 mL) was added KCN (4.1 mg, 0.063 mmol) and DBU (0.052 mL, 0.35 mmol) under argon. After the reaction mixture was heated at 80 °C for 12 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with Et_2O (3 x 20 mL). The combined extracts were washed with brine (30 mL) and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by PTLC on silica gel (hexane-EtOAc 5:1) to give **3-24c** (66 mg, 61%) as a pale yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.97 (3H, s), 7.12 (1H, t, $J_{\text{HF}} = 54.7$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 7.48 (1H, ddd, $J = 7.2, 7.2, 1.2$ Hz), 7.51-7.57 (3H, m), 7.88 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.15 (2H, dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 55.5, 108.9, 113.6 (t, $J_{\text{CF}} = 241$ Hz), 113.7 (t, $J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 118.1 (t, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 120.5, 124.1, 127.4, 128.9, 129.7,

138.3 (t, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 139.0, 150.7, 157.4, 161.0. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 47.2 (2F, d, $J_{\text{FH}} = 54$ Hz). IR (neat) 1624, 1604, 1522, 1458, 1373, 1215, 1113, 1032, 746 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NF}_2\text{O}$: C, 71.57; H, 4.59; N, 4.91%. Found: C, 71.65; H, 4.56; N, 4.78%.

4-Difluoromethyl-2-(4-tolyl)quinoline (3-24d)

Compound **3-24d** was prepared by method described for **3-24a** using **3-20d** (105 mg, 0.39 mmol), KCN (5.1 mg, 0.078 mmol), DBU (0.064 mL, 0.43 mmol) in DMF (3 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **3-24d** (54 mg, 51%) as a pale yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.42 (3H, s), 7.16 (1H, t, $J_{\text{HF}} = 54.6$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.57 (1H, ddd, $J = 6.9, 6.9, 1.2$ Hz), 7.75 (1H, ddd, $J = 6.9, 6.9, 1.2$ Hz), 8.01 (1H, s), 8.03 (1H, dd, $J = 6.9, 1.2$ Hz), 8.08 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 6.9, 1.2$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.3, 113.6 (t, $J_{\text{CF}} = 241$ Hz), 115.7 (t, $J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 122.9 (t, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 123.0, 127.1, 127.3, 129.7, 130.0, 130.5, 134.0, 138.3 (t, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 140.0, 148.7, 156.8. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 46.7 (2F, d, $J_{\text{FH}} = 54$ Hz). IR (neat) 1608, 1556, 1508, 1375, 1215, 1117, 1049, 904 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NF}_2$ (M^+) 270.1094; found 270.1114.

2-(4-Bromophenyl)-4-difluoromethylquinoline (3-24e)

Compound **3-24e** was prepared by method described for **3-24a** using **3-20e** (128 mg, 0.36 mmol), KCN (4.7 mg, 0.072 mmol), DBU (0.059 mL, 0.40 mmol) in DMF (3 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **3-24e** (84 mg, 70%) as a pale yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (1H, t, $J_{\text{HF}} = 54.6$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 7.7$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 113.3 (t, $J_{\text{CF}} = 241$ Hz), 115.2 (t, $J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 122.9, 123.0 (t, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 124.5, 127.6, 128.9, 130.2, 130.5, 132.0, 137.5, 138.6 (t, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 148.6, 155.5. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 46.4 (2F, d, $J_{\text{FH}} = 54$ Hz). IR (neat) 1608, 1587, 1550, 1400, 1373, 1117, 1074, 1039, 904 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{NBrF}_2$ (M^+) 334.0043; found 334.0024.

4-Difluoromethyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)quinoline (3-24f)

Compound **3-24f** was prepared by method described for **3-24a** using **3-20f** (112 mg, 0.33

mmol), KCN (4.2 mg, 0.065 mmol), DBU (0.053 mL, 0.36 mmol) in DMF (3 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **3-24f** (75 mg, 72%) as a pale yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (1H, t, $J_{\text{HF}} = 54.7$ Hz), 7.63 (1H, ddd, $J = 8.3, 8.3, 1.2$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.79 (1H, ddd, $J = 8.3, 8.3, 1.2$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.05 (1H, dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz), 8.23 (1H, dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz), 8.27 (2H, d, $J = 8.1$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 113.2 (t, $J_{\text{CF}} = 241$ Hz), 115.5 (t, $J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 123.0, 123.3 (t, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 124.1 (q, $J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 125.8 (q, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 127.7, 128.0, 130.4, 130.7, 131.5 (q, $J_{\text{CF}} = 33$ Hz), 138.8 (t, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 141.9, 148.7, 155.2. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 46.8 (2F, d, $J_{\text{FH}} = 55$ Hz), 99.0 (3F, s). IR (neat) 1610, 1323, 1169, 1113, 1074, 1051, 904 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{NF}_5$: C, 63.16; H, 3.12; N, 4.33%. Found: C, 63.20; H, 3.30; N, 4.15%.

7-Chloro-4-difluoromethyl-2-(4-trifluoromethylphenyl)quinoline (**3-24g**)

Compound **3-24g** was prepared by method described for **3-24a** using **3-20g** (156 mg, 0.41 mmol), KCN (5.4 mg, 0.083 mmol), DBU (0.070 mL, 0.45 mmol) in DMF (3 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **3-24g** (65 mg, 44%) as a pale yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (1H, t, $J_{\text{HF}} = 54$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.27 (2H, d, $J = 8.3$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 113.2 (t, $J_{\text{CF}} = 241$ Hz), 115.8 (t, $J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 121.7 (t, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 124.0 (q, $J_{\text{CF}} = 273$ Hz), 124.5, 125.9 (q, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 127.8, 128.9, 129.6, 131.9 (q, $J_{\text{CF}} = 33$ Hz), 136.5, 139.0 (t, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 141.4, 149.2, 156.3. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 46.8 (2F, d, $J_{\text{FH}} = 55$ Hz), 99.0 (3F, s). IR (neat) 1608, 1502, 1321, 1163, 1111, 1070, 1014, 847 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{NClF}_5$: C, 57.08; H, 2.54; N, 3.92%. Found: C, 57.09; H, 2.82; N, 3.68%.

4-Difluoromethyl-7-methoxy-2-(4-trifluoromethylphenyl)quinoline (**3-24h**)

To a solution of 4-methoxy-2-(1-trifluoromethylvinyl)aniline (134 mg, 0.62 mmol) in benzene (10 mL) was added with 4-trifluoromethylbenzaldehyde (129 mg, 0.74 mmol). The reaction mixture was heated under reflux for 12 h, and the solvent was removed under reduced pressure. To a solution of the residue (**3-20h**) in DMF (3 mL) was added KCN (8.0 mg, 0.124 mmol) and DBU (0.10 mL, 0.68 mmol) under argon. After the reaction mixture was heated at 80 °C for 3 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were

extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined extracts were washed with brine (30 mL) and dried over MgSO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by PTLC on silica gel (hexane–EtOAc 5: 1) to give **3-24h** (159 mg, 73%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.87 (3H, s), 7.03 (1H, t, *J*_{HF} = 54.6 Hz), 7.17 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.1 Hz), 7.43 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.66 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.76 (1H, s), 7.83 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 8.14 (2H, d, *J* = 8.3 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 55.5, 108.4, 113.4 (t, *J*_{CF} = 240 Hz), 118.4 (t, *J*_{CF} = 3 Hz), 121.2, 124.0, 124.1 (q, *J*_{CF} = 272 Hz), 125.7 (q, *J*_{CF} = 3 Hz), 127.7, 128.8, 131.4 (q, *J*_{CF} = 33 Hz), 138.7 (t, *J*_{CF} = 22 Hz), 142.1, 150.7, 155.6, 161.2. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 47.0 (2F, d, *J*_{FH} = 55 Hz), 99.2 (3F, s). IR (neat) 1618, 1603, 1523, 1456, 1379, 1325, 1213, 1117, 847 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₈H₁₂NF₃O: C, 61.19; H, 3.42; N, 3.96%. Found: C, 61.27; H, 3.64; N, 3.72%.

2-Benzoyl-4-difluoromethylquinoline (3-24i)

Compound **3-24i** was prepared by method described for **3-24h** using 2-(1-trifluoromethylvinyl)aniline **3-19a** (142 mg, 0.76 mmol), phenylglyoxal (132 mg, 0.99 mmol), KCN (8.0 mg, 0.12 mmol), DBU (0.10 mL, 0.68 mmol) in DMF (3 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) gave **3-24i** (65 mg, 30%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (1H, t, *J*_{HF} = 54.3 Hz), 7.52 (2H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.64 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.76 (1H, ddd, *J* = 7.0, 7.0, 1.2 Hz), 7.85 (1H, ddd, *J* = 7.0, 7.0, 1.2 Hz), 8.19 (1H, dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz), 8.24 (1H, dd, *J* = 7.0, 1.2 Hz), 8.28 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.30 (1H, s). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 113.6 (t, *J*_{CF} = 241 Hz), 118.2 (t, *J*_{CF} = 8 Hz), 123.5, 124.7, 128.2, 129.6, 130.5, 131.4, 131.4, 133.3, 135.7, 139.0 (t, *J*_{CF} = 22 Hz), 147.2, 154.3, 192.7. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 47.5 (2F, d, *J*_{FH} = 55 Hz). IR (neat) 1660, 1597, 1331, 1254, 1217, 1051, 906, 756 cm⁻¹. HRMS calcd for C₁₇H₁₁NF₂O 284.0887 (M⁺); found 284.0868.

4-Difluoromethyl-2-ethoxycarbonylquinoline (3-24j)

Compound **3-24j** was prepared by method described for **3-24h** using 2-(1-trifluoromethylvinyl)aniline **3-19a** (141 mg, 0.75 mmol), glyoxylic acid ethyl ester (115 mg, 1.13 mmol), KCN (7.5 mg, 0.12 mmol), DBU (0.094 mL, 0.63 mmol) in DMF (3 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) gave **3-24j** (52 mg,

27%) as a pale yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.51 (3H, t, $J_{\text{HF}} = 7.1$ Hz), 4.59 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.20 (1H, t, $J_{\text{HF}} = 54$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J = 7.4$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.3, 62.5, 113.2 (t, $J_{\text{CF}} = 241$ Hz), 118.2 (t, $J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 123.3, 125.1, 129.8, 130.6, 131.7, 139.1 (t, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 148.0, 148.1, 164.6. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 47.0 (2F, d, $J_{\text{FH}} = 54$ Hz). IR (neat) 1718, 1464, 1371, 1250, 1215, 1107, 910, 750 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NF}_2\text{O}_2$: C, 62.15; H, 4.41; N, 5.58%. Found: C, 62.42; H, 4.70; N, 5.30%.

4-Difluoromethyl-2-(3-bromophenyl)quinoline (3-24k)

Compound **3-24k** was prepared by method described for **3-24a** using **3-20k** (174 mg, 0.49 mmol), KCN (6.4 mg, 0.098 mmol), DBU (0.081 mL, 0.54 mmol) in DMF (3 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **3-24k** (104 mg, 63%) as a pale yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (1H, t, $J_{\text{HF}} = 54.6$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz), 8.00 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.37 (1H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 113.3 (t, $J_{\text{CF}} = 241$ Hz), 115.5 (t, $J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 123.0, 123.2 (t, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 123.3, 125.9, 127.8, 130.3, 130.4, 130.5, 130.7, 132.7, 138.7 (t, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 140.7, 148.6, 155.2. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 46.5 (2F, d, $J_{\text{FH}} = 55$ Hz). IR (neat) 1699, 1608, 1550, 1508, 1358, 1217, 1041, 908, 750 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{NBrF}_2$: C, 57.51; H, 3.02; N, 4.19%. Found: C, 57.67; H, 3.28; N, 4.01%.

4-Difluoromethyl-2-(2-trifluoromethylphenyl)quinoline (3-24l)

Compound **3-24l** was prepared by method described for **3-24a** using **3-20f** (127 mg, 0.37 mmol), KCN (4.8 mg, 0.074 mmol), DBU (0.061 mL, 0.41 mmol) in DMF (3 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **3-24l** (93 mg, 76%) as a pale yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (1H, t, $J_{\text{HF}} = 54.5$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 7.4$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 113.3 (t, $J_{\text{CF}} = 241$ Hz), 118.9 (t, $J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 123.0 (t, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 123.2, 124.0 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 126.6 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 128.0, 128.5 (q, J_{CF}

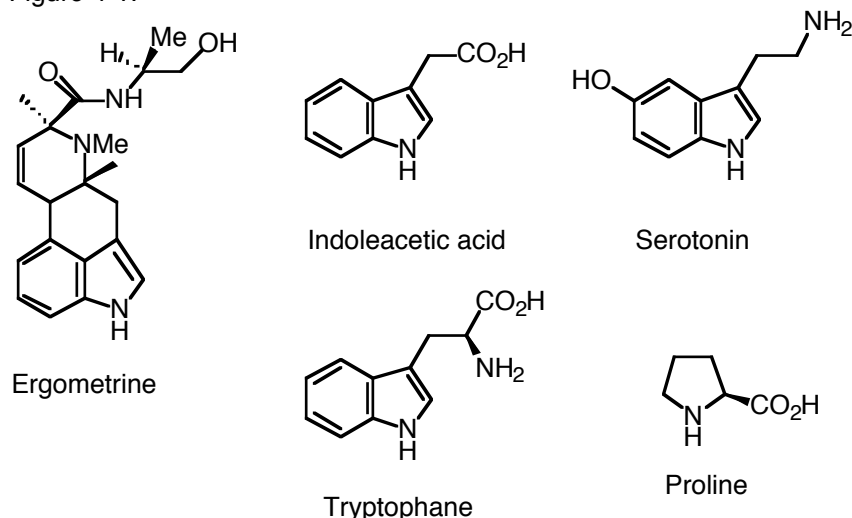
= 31 Hz), 128.9, 130.3, 130.6, 131.4, 131.8, 137.8 (t, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 139.4, 148.1, 157.8. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 46.6 (2F, d, $J_{\text{FH}} = 55$ Hz), 105.1 (3F, s). IR (neat) 1606, 1558, 1512, 1373, 1311, 1217, 1169, 1111, 1034, 771 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{NF}_5$ 324.0812 (M^+); found 344.0826.

第四章 トリフルオロメチルビニル化合物を出発物質とする含窒素5員環ヘテロ環化合物の合成

第一節 緒言

含窒素5員環化合物であるインドール環やピロリジン環は、イソキノリン環やキノリン環と同じく天然に存在するアルカロイドの骨格に数多く見受けられる。例えば、インドール環を有するエルゴメトリンは、陣痛促進薬、止血薬として用いられている。インドール酢酸は植物の成長促進物質であり、セロトニンは脳神経において神経伝達物質として働く。また、タンパク質を構成するアミノ酸にも、インドール環を有するトリプトファンや、ピロリジン環から成るプロリンがある(Fig. 4-1)¹。

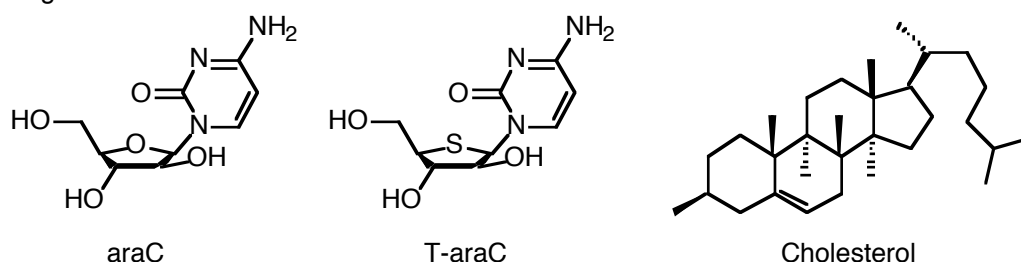
Figure 4-1.



また、含硫黄5員環化合物を見ると、ヌクレオシドフラノース環の酸素原子を硫黄に置き換えたチオヌクレオシドは、興味深い活性を示すことが知られている。例えば、急性骨髄性白血病の治療薬として用いられている araC の酸素原子を硫黄原子で置換した T-araC は、araC と同じ活性を示す²。さらに、シクロペンタン環は、コレステロールをはじめ、様々な天然物の基本骨格に含ま

れている (Fig. 4-2)。

Figure 4-2.

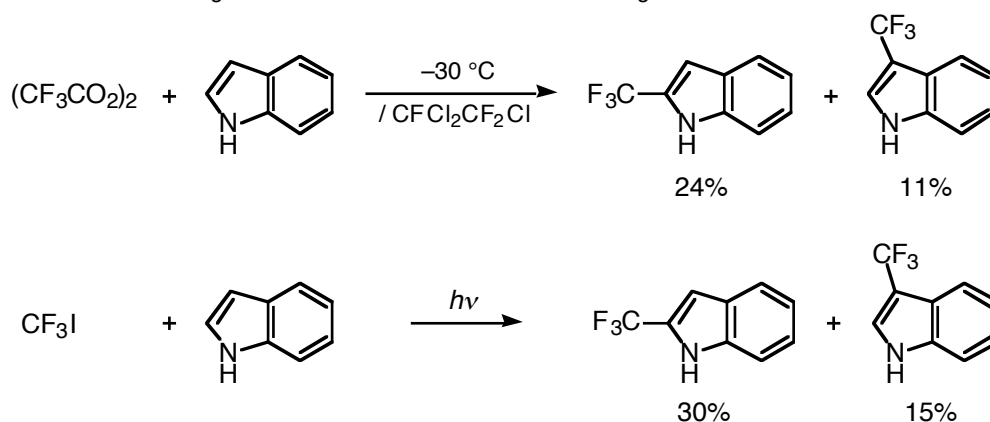


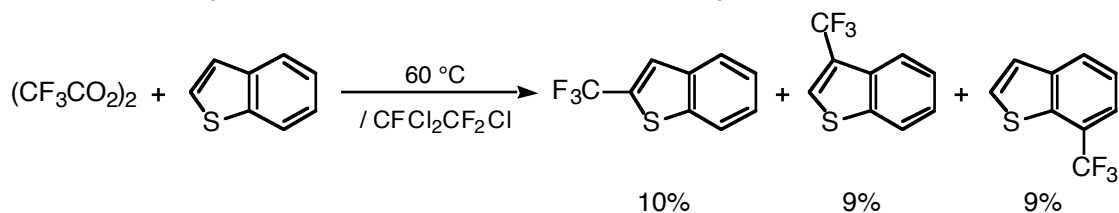
このように、5員環構造が生理活性物質や天然物の基本骨格に広く含まれていることを考慮すると、フルオロアルキル基を導入した5員環化合物には、6員環化合物と同様に、フッ素化合物にしばしば見られる特異な生理活性の発現が期待でき³、非常に興味を持たれる。

CF₃基を有する5員環化合物を合成する手法としては、6員環化合物を合成する場合と同じように、CF₃化剤(CF₃ラジカルなど)を用いる直接導入法や、CF₃基をもつ出発物質を合成してこれを環化させる手法がある。ジフルオロメチレン基やCF₂H基を有する5員環化合物は、これらのフルオロアルキル基に対応する官能基を変換して合成されている。

CF₃基の直接導入法の一つに、CF₃ラジカルを用いる手法があり (Scheme 4-1, 2)^{4, 5}、インドール環やベンゾチオフェン環にCF₃基を導入できるが、収率や位置選択性に問題がある。

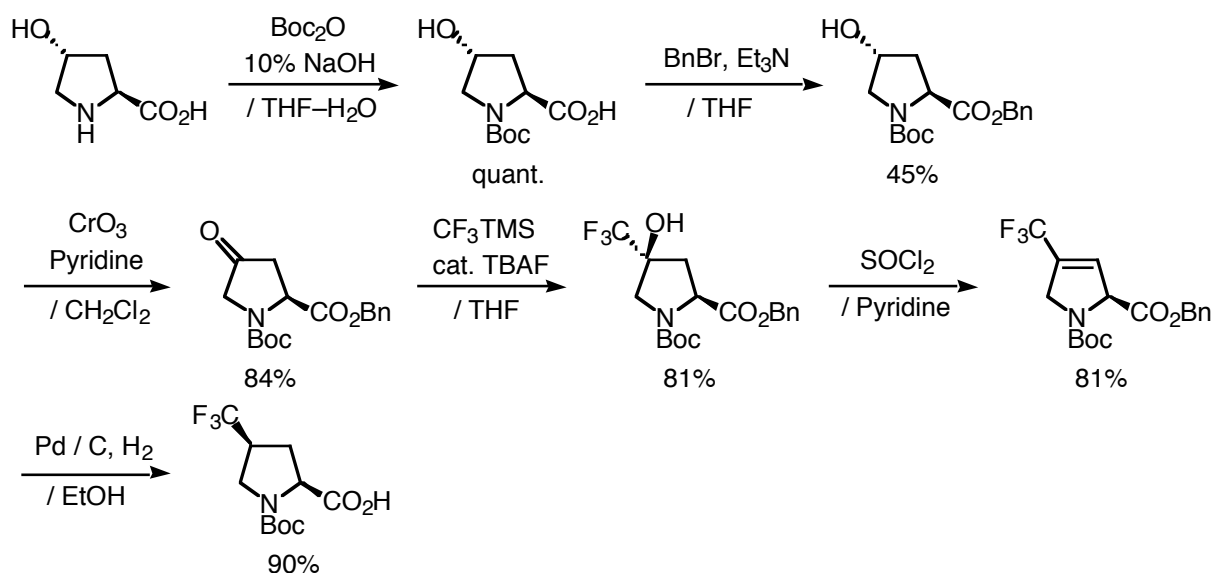
Scheme 4-1. CF₃ラジカルを用いたインドールのCF₃化



Scheme 4-2. CF₃ラジカルを用いたベンゾチオフェンの CF₃化

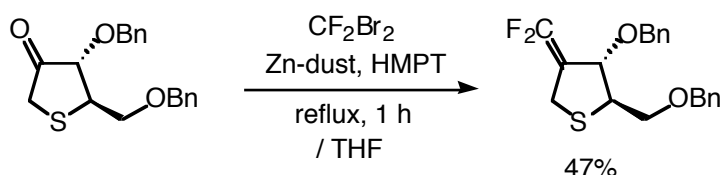
最近になり、CF₃TMS とツッ化アンモニウムの反応により、簡便に CF₃[•]種を発生させる手法が Prakash らにより開発され⁶、新たな CF₃ 化剤として注目されている。Qing らは、この手法を用いて、4-トリフルオロメチルプロリンを合成している(Scheme 4-3)⁷。

Scheme 4-3. 4-トリフルオロメチルプロリンの合成



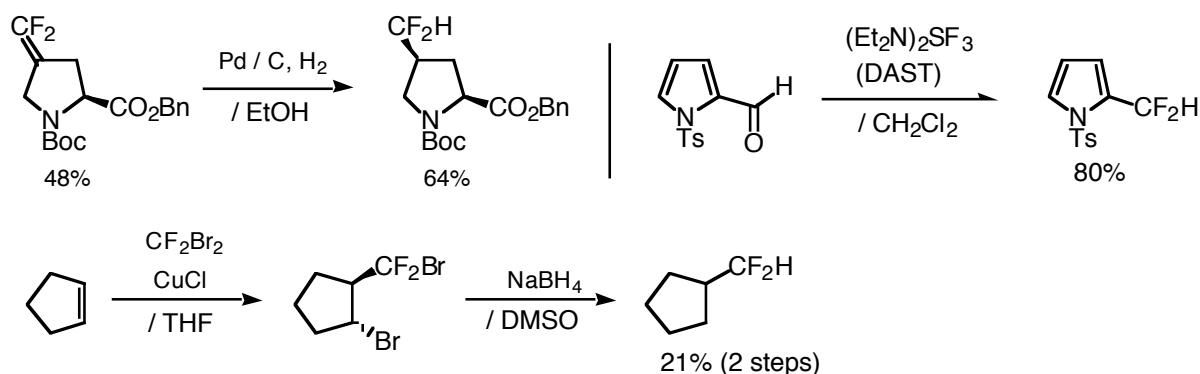
また、ジフルオロメチレン基を5員環化合物へ直接導入する手法は、序論でも述べたような Wittig 型の反応を用いてカルボニル基をジフルオロメチレン化する手法が知られている(Scheme 4-4)⁸。しかし、発ガン性のあるヘキサメチル亜トリアミド(HMPT)が必要であり、またアルデヒドとは良好な収率で反応するが、ケトンとの反応収率は低下する。

Scheme 4-4. カルボニル基のジフルオロメチレン化



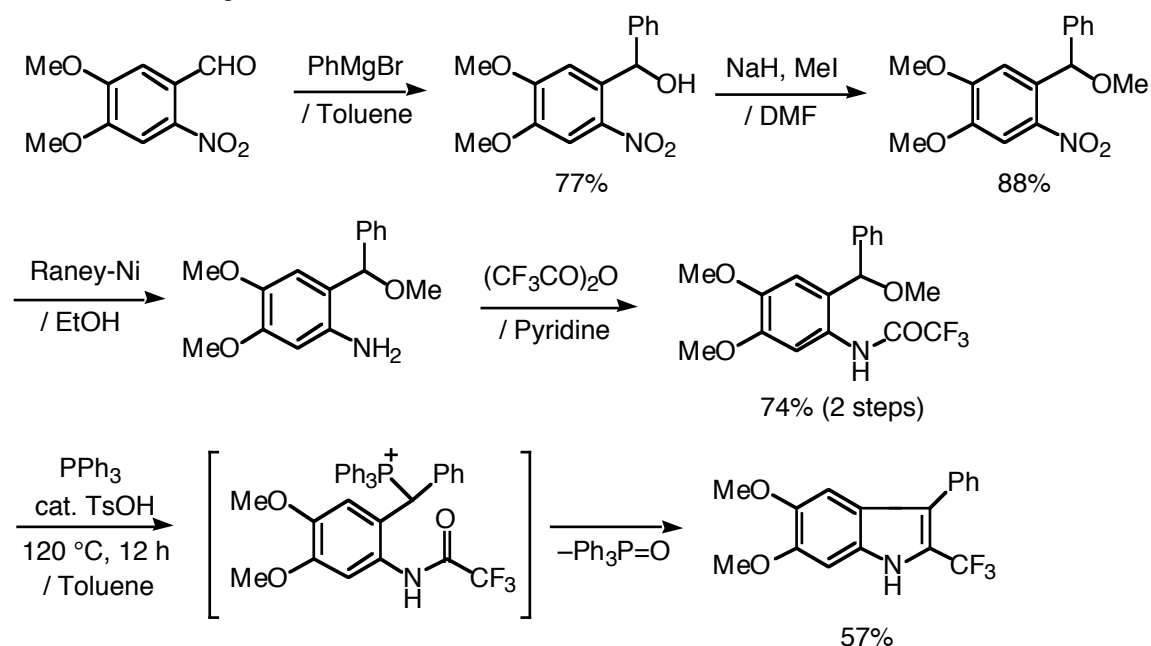
CF_2H 基を5員環化合物へ導入する手法は、ジフルオロメチレン基をパラジウム-炭素存在下で水素添加する手法⁷、ホルミル基をジエチルアミノ三ッ化硫黄(DAST)でジフルオロメチレン化する手法⁹、 CF_2Br 基を CF_2H 基に変換する手法¹⁰がある(Scheme 4-5)。

Scheme 4-5. ジフルオロメチル基をもつ5員環化合物の合成



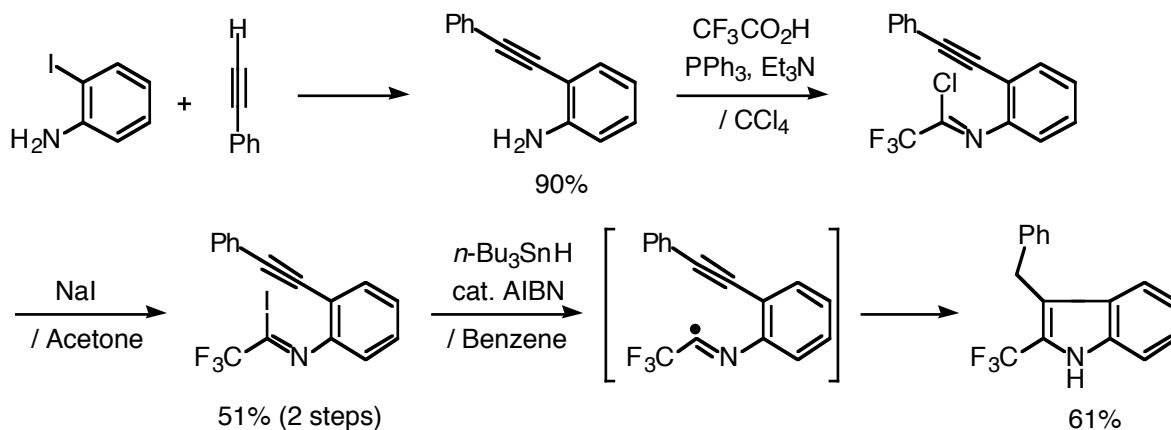
一方合成ブロックを用いて、 CF_3 基をもつ5員環化合物を合成する場合、トリフルオロアセチル基をもつ出発物質がよく用いられており、次の Scheme 4-6, 7, 8, 9 に示す手法がある。Imanishi らは、2-(*N*-トリフルオロアセチルアミノ)ベンジルホスホニウム塩の熱分解を用いる手法を用いて 2-トリフルオロメチルインドールを合成している(Scheme 4-6)¹¹。

Scheme 4-6. Wittig型反応を用いるの2-トリフルオロメチルインドールの合成



また Scheme 4-7 示すように、トリフルオロアセトイミドイルラジカルの 5-*exo-dig* 型のラジカル環化用いて、2-トリフルオロメチルインドールが合成できる¹²。

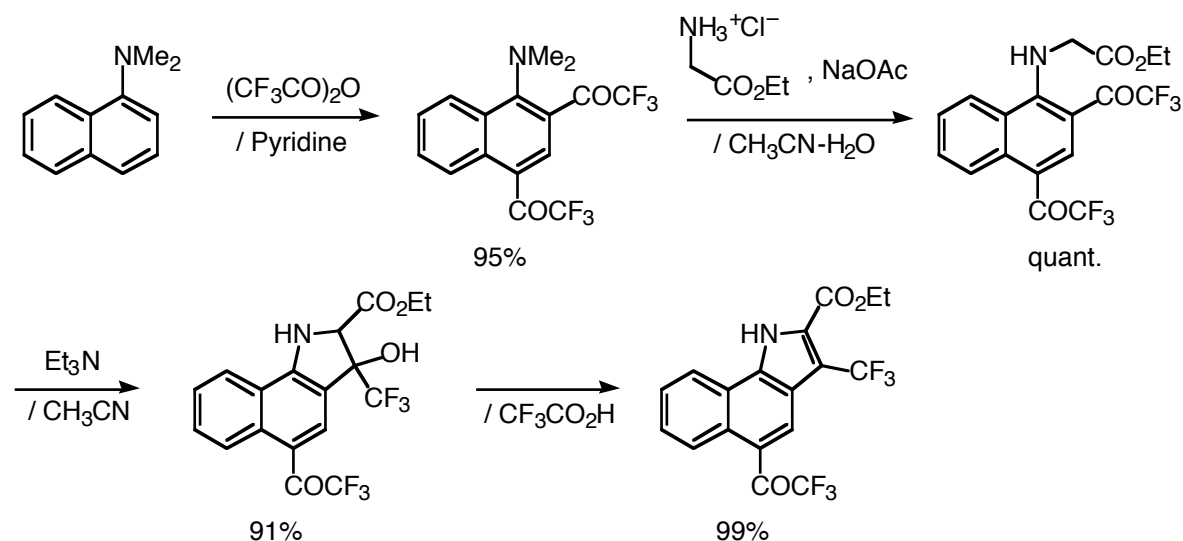
Scheme 4-7. イミドイルラジカルを用いる2-トリフルオロメチルインドールの合成



Hojo らは、1-(ジメチルアミノ)ナフタレンとトリフルオロ酢酸無水物より調製される 1-(ジメチルアミノ)-2,4-ビス(トリフルオロアセチル)ナフタレンを出発物質とし、3ステップで 3-トリフルオロメチルインドール誘導体を合成し

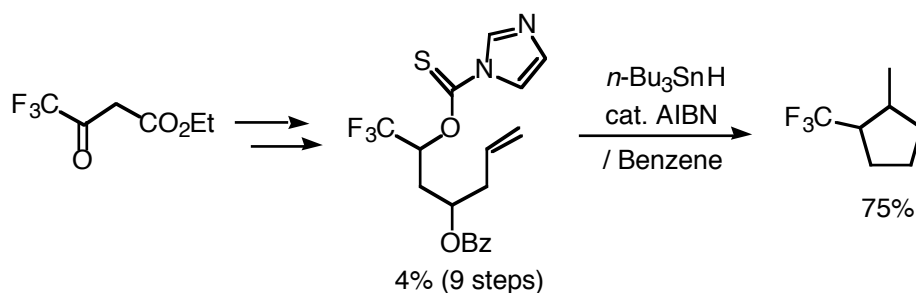
ている(Scheme 4-8)¹³。

Scheme 4-8. 3-トリフルオロメチルインドール誘導体の合成



Taguchi らは、Scheme 4-9 に示すようなラジカル環化を用いてトリフルオロメチルシクロペンタンを合成しているが¹⁴、出発物質の調製に多段階を必要とする。

Scheme 4-9. ラジカル環化反応を用いるトリフルオロメチルシクロペンタンの合成

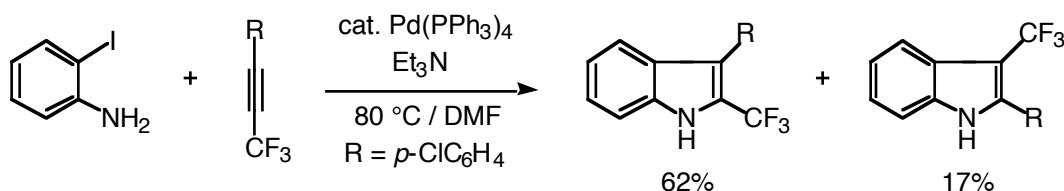


CF_3 基をもつアルキンを出発物質として5員環を構築している例は、次の Scheme 4-10, -11 に示す手法がある。

Konno らは、Pd 触媒を用いて末端に CF_3 基をもつアルキンと 2-ヨードアニリンの環化反応を利用して、2-トリフルオロメチルインドールの合成を報告し

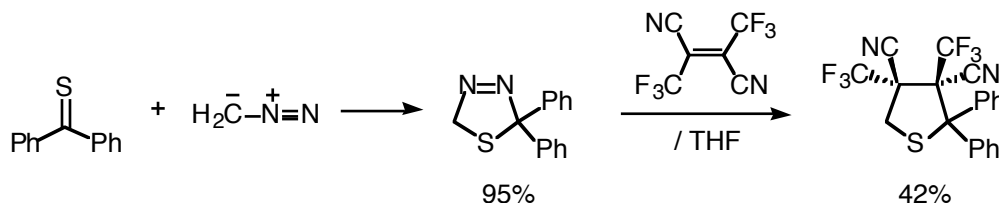
ているが、一部位置異性体である 3-トリフルオロメチルインドールが副生する (Scheme 4-10)¹⁵。

Scheme 4-10. CF₃基を含むアルキンを用いる2-トリフルオロメチルインドールの合成



また、Scheme 4-11 に示すように、ジアゾメタンとチオベンゾフェノンの 1,3-双極子付加を利用して調製されるチアジアゾリンと、2,3-ビス(トリフルオロメチル)フマロニトリルから、CF₃基を2つもつテトラヒドロチオフエンが合成できる¹⁶。

Scheme 4-11. 付加環化反応を用いる4-トリフルオロメチルテトラヒドロチオフエンの合成

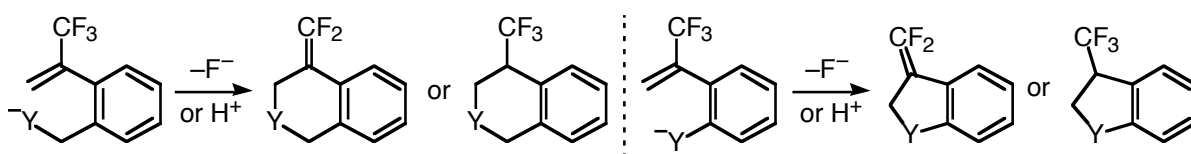


以上、これまで報告されているフルオロアルキル基を有する5員環化合物の主な合成法を述べてきたが、これらの化合物の効率的かつ汎用性に優れた合成法の開発が望まれている。さらに、CF₃基をもつ出発物質を環化させて、CF₃基だけでなく CF₂H 基やジフルオロメチレン基をもつ各種5員環化合物を合成できるならば、これは優れた合成法となる。

そこで、トリフルオロメチルビニル化合物を用いて5員環形成を試み、各種フルオロアルキル基をもつヘテロ環化合物の効率的な合成法の開発を目指した。筆者は第三章において、トリフルオロメチルビニル化合物の分子内環化反

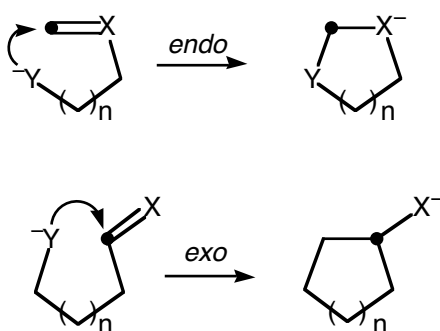
応を利用した6員環形成によって、含フッ素イソキノリン、キノリン誘導体の合成を行った。そこで次に、この手法を5員環形成へ応用することを考えた。これには、6員環構築法で出発物質としていたトリフルオロメチルビニル化合物のオルト位置換基のベンジル位炭素を除いたもの、すなわちオルト位に直接求核種を有するトリフルオロメチルビニル化合物で分子内環化を行えばよいことになる(Fig. 4-3)。

Figure 4-3. 第三章：6員環形成反応、第四章：5員環形成反応



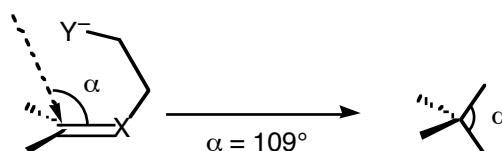
但し、このような反応は、分子内環化の一般則である Baldwin 則¹⁷で不利とされる 5-endo-trig 環化となる。この規則では、 sp^2 炭素の平面と攻撃する求核剤のなす角度(α)が 109° となるときに、最も環化が起こり易いとしている(Fig. 4-4)。前節のような6員環形成の場合(6-endo-trig 環化)には、この角度の配置を容易にとることができるのに対して、炭素鎖が一つ短くなる5員環形成では、こうした配置を取り難く、非常に不利な環化とされている。

Figure 4-4. Baldwin's Rule



	trig	5 (n=1)	6 (n=2)
endo		disfavored	favored
exo		favored	favored

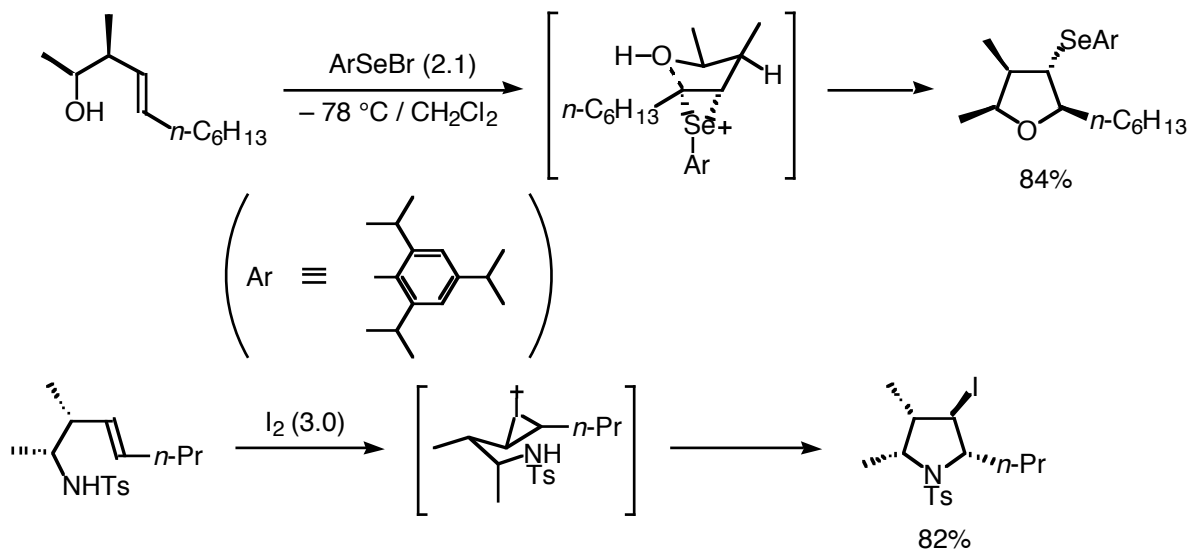
5-endo-trig (Disfavored)



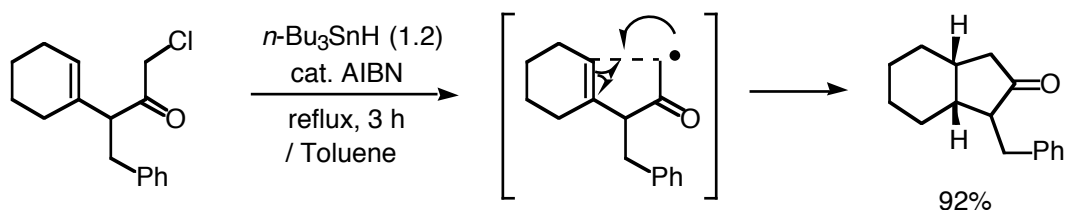
従来この形式の環化による反応例を見ると、アルケン部への求電子剤を用

いる環化(Scheme 4-12)¹⁸、ラジカル環化(Scheme 4-13)¹⁹についての報告が多い。

Scheme 4-12. Electrophile-driven 5-*endo-trig* cyclizations

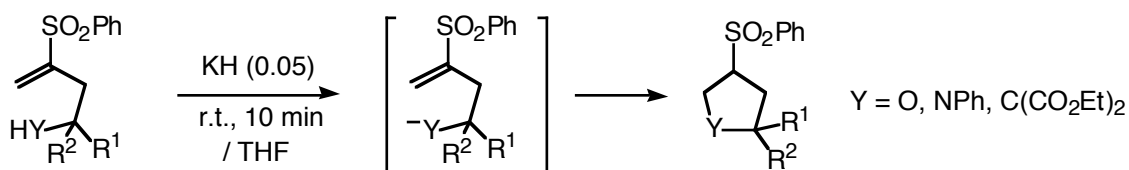


Scheme 4-13. Radical-initiated 5-*endo-trig* cyclizations



これに対し、求核的な 5-*endo-trig* 環化の例は、ビニルスルホンを用いた例 (Scheme 4-14)²⁰ をはじめとした、数例が知られるのみであった。

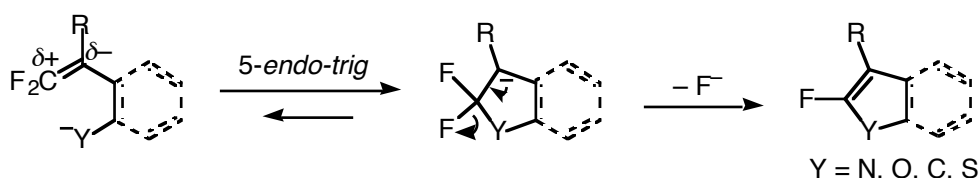
Scheme 4-14. Nucleophile-driven 5-*endo-trig* cyclizations



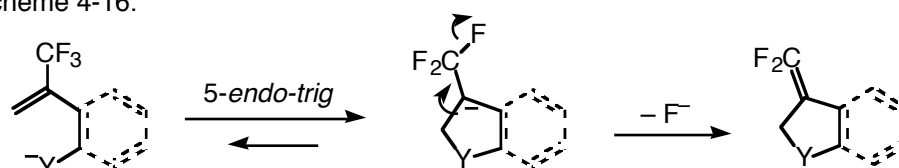
一方当研究室では、第一、二章で述べた *gem*-ジフルオロアルケンの特性を活用して、求核的な 5-*endo-trig* 環化を達成している (Scheme 4-15)^{21, 22}。この反応が進行した理由については、次の2つの理由を考えている。1つは、フッ素

原子上の孤立電子対とアルケンの π 電子との反発で炭素-炭素二重結合が大きく分極し、二重結合の末端炭素と求核部位との間で静電的引力が働き、環化を促進している点である。他は、環化後即座にフッ化物イオンが脱離することで、逆反応となる開環を抑え効率良く環化体が得られるという点である。

Scheme 4-15.



Scheme 4-16.

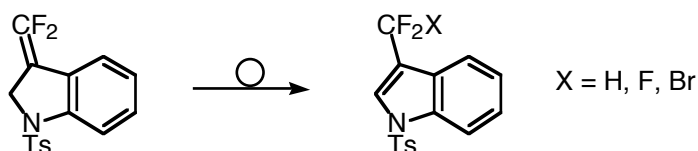
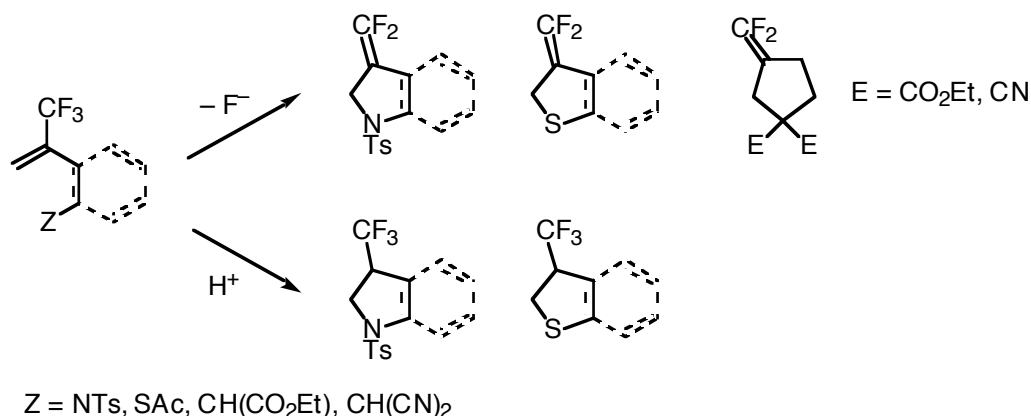


フッ素原子の求核置換反応という観点から見ると、トリフルオロメチルビニル化合物の反応は (Scheme 4-16) は、ジフルオロビニル化合物の反応 (Scheme 4-15) と類似する点がある。すなわち、いずれも二重結合が強い求電子性を有し、その末端炭素への求核攻撃が起こり、続いて環化後にフッ化物イオンが脱離している。そのため、トリフルオロメチルビニル化合物でも求核的な 5-endo-trig 環化が進行するのではないかと期待した。

そこで、トリフルオロメチルビニル化合物の 5-endo-trig 環化を利用した含フッ素5員環ヘテロ環化合物の合成を検討することにした。Scheme 4-17 に示すように、 α -トリフルオロメチルスチレンのオルト位に窒素および硫黄求核部位をもつ基質を用いて分子内置換および付加反応を行い、3位にジフルオロメチレン基やトリフルオロメチル基を有するインドリンやベンゾチオフェンの合成を行った (本章第3-2節)。なお、得られた3位にジフルオロメチレン基を有するインドリンの芳香族化を行い、3位に各種フルオロアルキル基を有するインドールへの変換も併せて検討した。さらに4位に窒素、硫黄および炭素求核部位をもつ 2-トリフルオロメチル-1-アルケンを用いて同様の分子内置

換や付加反応を検討し、4位にジフルオロメチレン基やトリフルオロメチル基を有するピロリジン、テトラヒドロチオフェン、シクロペンタンの合成も行った(本章第3-3節)。

Scheme 4-17. フルオロアルキル基をもつ各種5員環化合物の合成

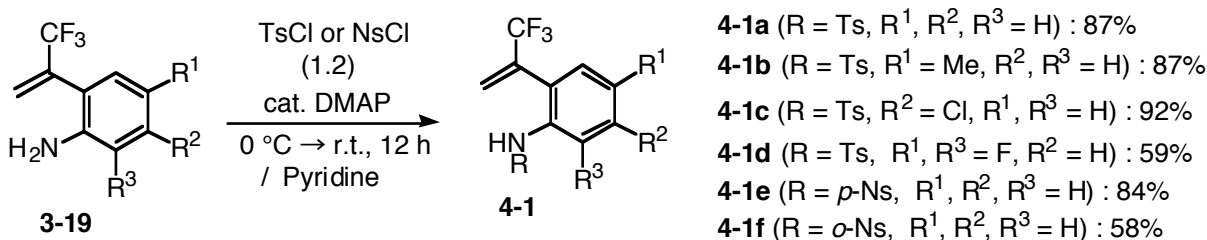


4-2 3位にフルオロアルキル基をもつベンゼン環縮合5員環化合物の合成

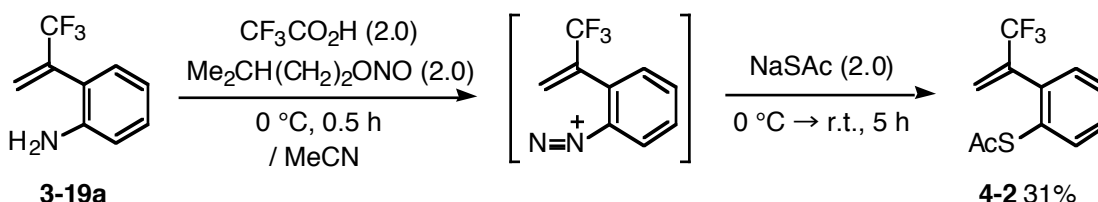
4-2-1 オルト位にスルホンアミドおよびアセチルチオ基をもつ α -トリフルオロメチルスチレンの合成

第三章で合成を示した (Scheme 3-26) アニリン 3-19 に、TsCl および NsCl を作用させ、アミノ基の Ts 化や Ns 化²³を行い、環化の出発物質となるスルホンアミド 4-1 を合成した (Scheme 4-18)。また、3-19a のアミノ基をジアゾ化した後、NaSAc を作用させることで、オルト位にアセチルチオ基をもつ α -トリフルオロメチルスチレン 4-2 を合成した (Scheme 4-19)。

Scheme 4-18.



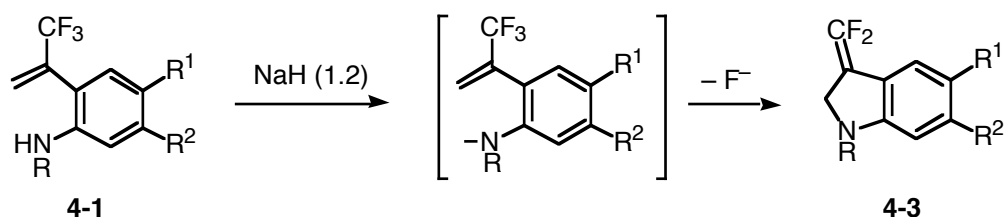
Scheme 4-19.



4-2-2 分子内置換を利用する 3-ジフルオロメチレンインドリノおよびジヒドロベンゾチオフェンの合成

窒素原子上の置換基 R としてトシル基(Ts基)をもつ 4-1a に NaH を作用させ、発生するスルホンアミダートイオンによる分子内置換を検討した。溶媒として THF やジオキサンを用いた場合、反応は全く進行しなかったが(Entries 1 and 2)、DMF を用い 80 °C で 6 時間加熱攪拌を行ったところ、目的とする 3 位にジフルオロメチレン基を有するインドリノ 4-3a を 84% の高収率で得ることができた(Entry 3)。ベンゼン環上に Me 基や塩素原子を導入した基質 4-1b, c を用いた場合も、対応するインドリノ 4-3b, c をそれぞれ 72%, 54% の収率で得た(Entries 4 and 5)。窒素原子上の置換基 R としてニトロベンゼンスルホン基(Ns基)をもつ 4-1e, f を用いた場合、80 °C では反応が進行しなかったが、120 °C に反応温度を上げると環化が進行し、インドリノ 4-3e, f をそれぞれ 56%, 45% の収率で与えた(Entries 6 and 7)。このように、トリフルオロメチルビニル化合物を用いても求核的な 5-endo-trig 環化が進行するといふ、興味深い知見を得ることが出来た。以上の結果をまとめて Table 4-1 に示す。

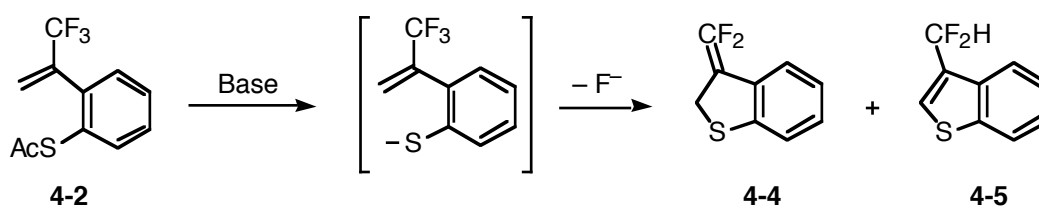
Table 4-1.



Entry	R	R ¹	R ²	4-1	Solvent	Conditions	Yield/%
1	Ts	H	H	4-1a	THF	reflux, 6 h	0 (4-3a)
2	Ts	H	H	4-1a	1,4-Dioxane	reflux, 3 h	0 (4-3a)
3	Ts	H	H	4-1a	DMF	80 °C, 6 h	84 (4-3a)
4	Ts	Me	H	4-1b	DMF	80 °C, 5 h	72 (4-3b)
5	Ts	H	Cl	4-1c	DMF	80 °C, 7 h	54 (4-3c)
6	<i>p</i> -Ns	H	H	4-1e	DMF	120 °C, 1 h	56 (4-3e)
7	<i>o</i> -Ns	H	H	4-1f	DMF	120 °C, 3 h	45 (4-3f)

また Table 4-2 に示すように、4-2 に DMF 中 NaOMe を作用させ、80 °C で 7 時間加熱攪拌を行ったところ、エステル交換により発生するチオラートイオンによる分子内置換が進行し、3 位にジフルオロメチレン基を有する 2,3-ジヒドロベンゾチオフエン 4-4 を 26% の収率で得ることができた (Entry 1)。

Table 4-2.



Entry	Base (eq.)	Solvent	Conditions	4-4 /%	4-5 /%
1	NaOMe (1.6)	DMF	80 °C, 7 h	26	0
2	KO <i>tert</i> -Bu (1.1)	DMF	80 °C, 1 h	38	19
3	KO <i>tert</i> -Bu (1.1)	THF	reflux, 2 h	65	0

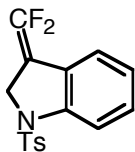
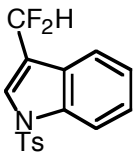
さらに DMF 中、塩基として KO*tert*-Bu を作用させたところ 3 位に CF₃ 基を有する 4-4 が 38% 得られ、また、一部二重結合が異性化して芳香族化が進行し、3 位に CF₂H 基をもつベンゾチオフェン 4-5 が 19% 得られた (Entry 2)。溶媒を THF に代えて反応を行ったところ、65% の収率で選択的に 4-4 を得ることができた (Entry 3)。

4-2-3 3 位にフルオロアルキル基をもつインドールの合成

4-2-2 で合成した 3 位にジフルオロメチレン基を有するインドリジン 4-3a を芳香族化させれば、インドールへの変換が可能となる。そこでまず初めに、酸あるいは塩基による二重結合の異性化を行い、3 位に CF₂H 基をもつインドール 3-6 の合成を試みた²⁴。

Table 4-3 に示すように、CH₂Cl₂ 中で 10-カンファースルホン酸 (CSA) を作用させたが、反応は全く進行しなかった (Entry 1)。電子不足なジフルオロアルケンのプロトン化は困難であると予想されるため、さらに酸性度の高い CF₃SO₃H を用い、カチオン安定化効果の大きい (CF₃)₂CHOH[HFIP] 中で反応を試みたが、系が複雑化した (Entry 2)。続いて塩基を用いた異性化の検討として、THF 中でリチウムテトラメチルピペリジド (LiTMP) を作用させたが、多くの生成物を与え、目的物である 4-6 の生成は確認できなかった (Entry 3)。

Table 4-3.

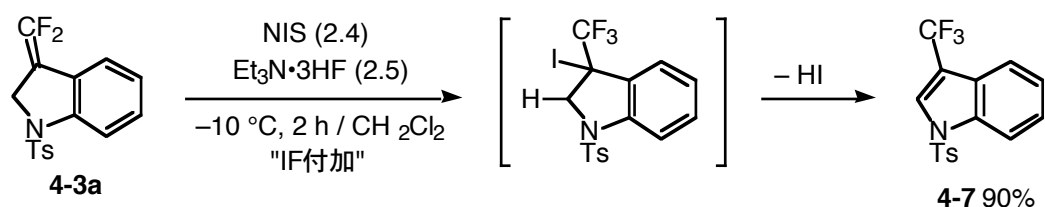
 4-3a Reagent (Acid or Base) →  4-6				
Entry	Reagent (eq)	Solvent	Conditions	4-6 /%
1	CSA (1.1)	CH ₂ Cl ₂	reflux, 15 h	0
2	CF ₃ SO ₃ H (1.1)	HFIP	reflux, 2 h	0
3	LiTMP (1.2)	THF	-78 °C, 1 h	0

このように、酸あるいは塩基を用いても、インドリン 4-3a の *exo*-メチレン部位の内部への異性化を伴う芳香族化を行うことは出来なかった。

そこで、4-3a の *exo*-メチレン部位への IF, Br₂, HI などの求電子剤の付加を行うことにした。付加体から脱ハロゲン化水素が進行すれば、インドールが得られることになる。

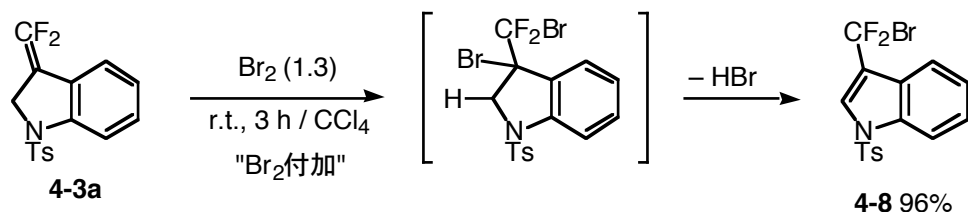
インドリン 4-3a に CH₂Cl₂ 中、NIS と Et₃N・3HF を作用させたところ²⁵、*exo*-メチレン部位への IF の付加、脱 HI が起こり、3 位に CF₃ 基を有するインドール 4-7 を 90% の収率で合成することができた (Scheme 4-20)。

Scheme 4-20.



また、4-3a に CCl₄ 中、Br₂ を作用させたところ、3 位に CF₂Br 基を有するインドール 4-8 が 96% の収率で得られた (Scheme 4-21)。

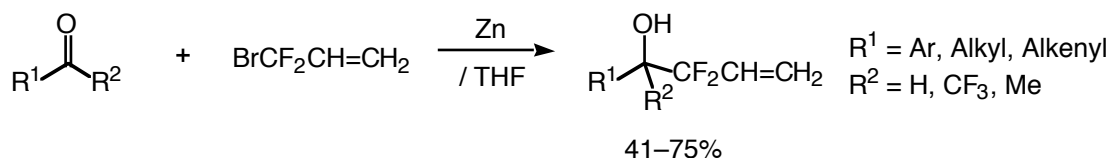
Scheme 4-21.



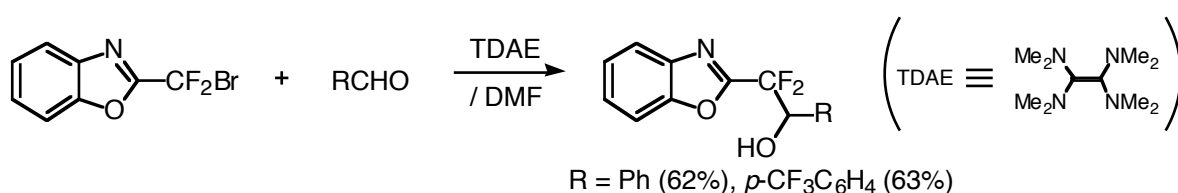
CF₂Br 基を有する基質を合成反応に利用している例として、Burton らは、Zn を用いて 3-ブromo-3,3-ジフルオロプロペンとカルボニル化合物を反応させ、対応する *gem*-ジフルオロホモアリルアルコールを得ている (Scheme 4-22)²⁶。また Dolbier らは、CF₂Br 基を有するベンズオキサゾールを、Tetrakis(dimethylamino)ethylene[TDAE]を用いて還元し、カルボニル化合物と反

応させて、対応するアルコールを得ている (Scheme 4-23)²⁷。従って、今回合成したインドール 4-8 をこれらの反応に用いると、ジフルオロメチレン基を挟んでインドール環を有する化合物の合成が期待できる。

Scheme 4-22.

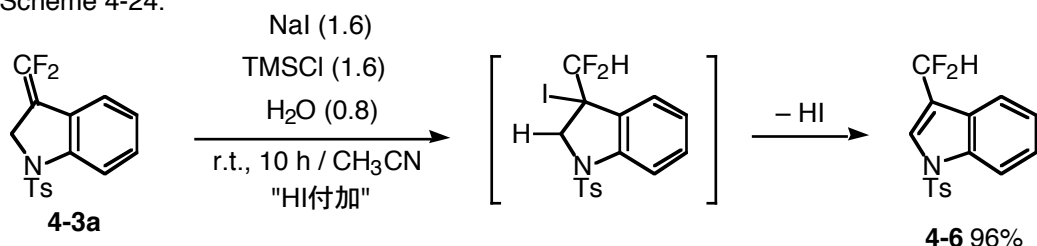


Scheme 4-23.



さらに、CH₃CN 中で NaI, TMSCl, および H₂O から HI を発生させ²⁸、インドリン 4-3a に作用させたところ、*exo*-メチレン部位への HI 付加が進行し、その後脱 HI が起こることで、3位に CF₂H 基を有するインドール 4-6 を収率良く得ることができた (Scheme 4-24)。

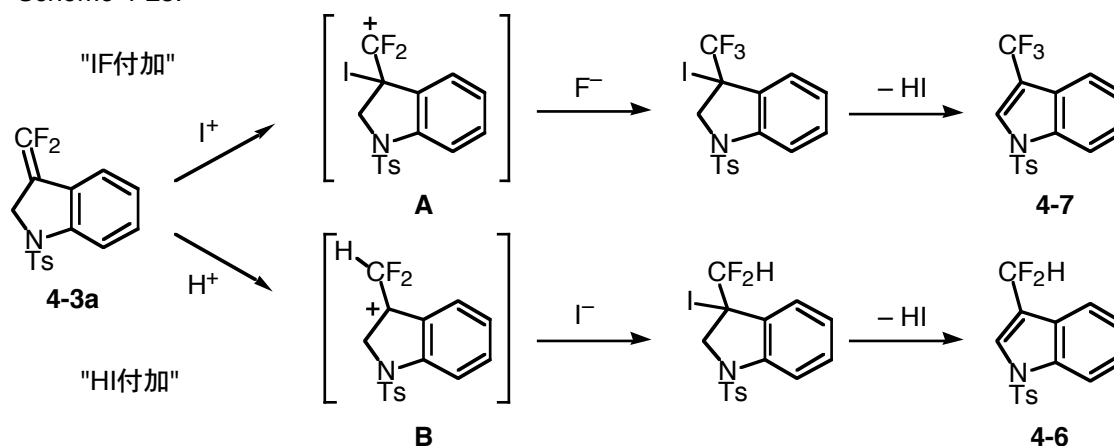
Scheme 4-24.



ここで、3-トリフルオロメチルインドール 4-7 (Scheme 4-20) および 3-ジフルオロメチルインドール 4-6 (Scheme 4-24) 合成に関して、ジフルオロアルケンへの求電子的付加反応を見比べると、配向性が逆になっていることに気付く。すなわち、生成物から中間体を推定すると、IF 付加ではジフルオロメチルカチ

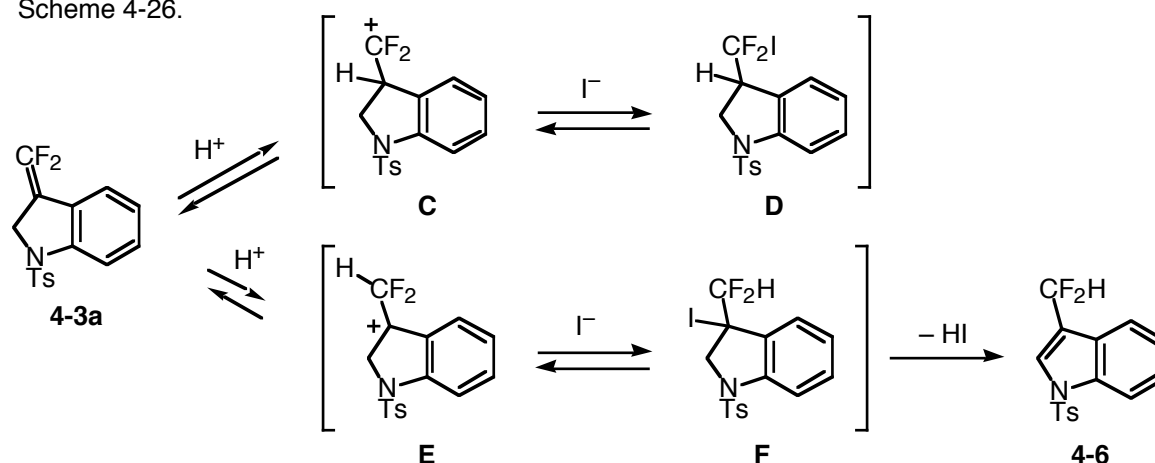
オン A が生じているのに対し、HI 付加ではベンジルカチオン B が生じている (Scheme 4-25)。

Scheme 4-25.



フッ素の α 位のカルボカチオン A は、フッ素原子上の孤立電子対の流れ込みにより安定化を受けるが、一方でベンジルカチオン B は β 位のフッ素原子の誘起効果によって不安定化される。それにも関わらず、HI 付加で3位に CF_2H 基をもつインドール 4-6 のみを得られたことは、以下のように説明できる (Scheme 4-26)。すなわち、ジフルオロアルケンへの HI 付加では、中間体 D と F を可逆的に与えるが、この中で F だけが脱 HI により芳香族化する。

Scheme 4-26.



このためこれらの中間体の安定性は関係なく、最終的に F から非可逆的な HI の脱離が進行し、最も安定なインドール 4-6 が得られたと考えられる。また、通常の酸による二重結合の異性化のように、E から直接脱プロトンが進行し、インドール 4-6 が得られた可能性もある。しかし、Table 4-3 でインドリン 4-3a に、HI よりも酸性度の高いトリフルオロメタンスルホン酸を作用させた場合でもインドール 4-6 が得られなかったことや、ヨウ化物イオンは求核力が大きいことから、HI が付加した F を経由してインドール 4-6 に至ったと推定される。

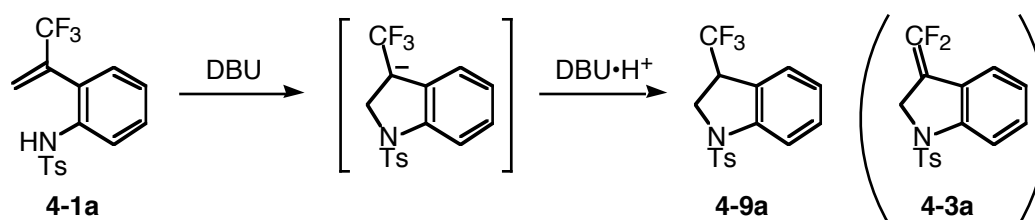
以上のように、3位にジフルオロメチル基を有するインドリン 4-3a に対し、求電子付加と脱ハロゲン化水素を組み合わせることで、収率良くインドールへ芳香族化が進行することを見出した。この手法により、3位にトリフルオロメチル基、ブロモジフルオロメチル基、ジフルオロメチル基を有するインドールを合成することができる。

4-2-4 分子内付加を利用する 3-トリフルオロメチルインドリンおよびジヒドロベンゾチオフェンの合成

第三章第3-2-3節で述べたように、オルト位にイミンやオキシム部位をもつ α -トリフルオロメチルスチレンから、イミノ基窒素による分子内付加が進行し、4位に CF_3 基を有するジヒドロイソキノリン誘導体 3-9, 3-13 を合成することができた。この反応は、プロトン性条件下で行ったので、分子内付加が円滑に進行したと考えている。そこで、スルホンアミド 4-1 を用いた環化反応も、プロトン性条件下で行えば、3位に CF_3 基を有する付加体インドリン 4-9 が得られると期待した。

Table 4-4 に示すように、トシルアミド 4-1a に DMF 中、130 mol% の DBU を作用させたところ、予想通り、3位に CF_3 基を有するインドリン 4-9a が得られたが収率は 18% にとどまった (Entry 1)。

Table 4-4.

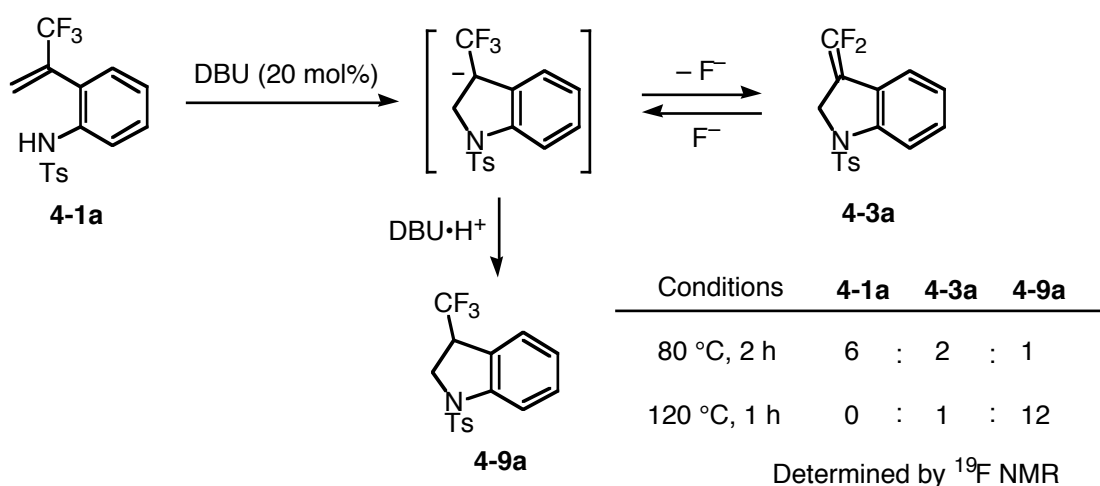


Entry	DBU / mol%	Solvent	Conditions	4-9a / %	4-3a / %
1	120	DMF	120 °C, 2 h	18	0
2	20	DMF	80 °C, 2 h → 120 °C, 1 h	69	6
3	30	DMF	120 °C, 1 h	81	0
4	110	(CH ₂ OH) ₂	120 °C, 7 h	48	0

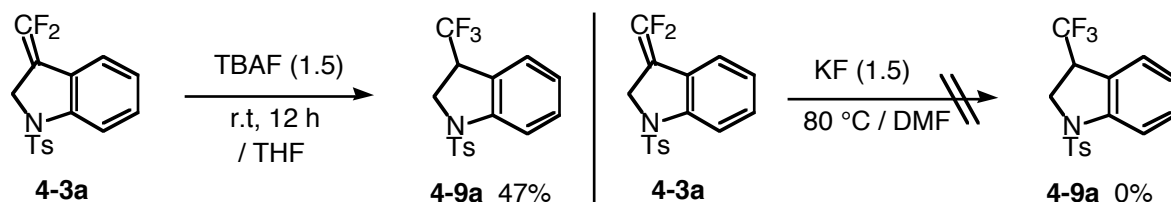
この結果は、塩基として加えた DBU が、脱プロトンしてアンモニウム塩となり、これが付加中間体をプロトン化することで、3-トリフルオロメチルインドリン 4-9a が生成したと考えられる。この場合、DBU が再生することになるので、DBU は触媒量でよいことになる。そこで、20 mol% の DBU を用い、80 °C で2時間反応を行い、その ¹⁹F NMR を測定したところ、原料トシルアアミド 4-1a およびインドリン 4-3a, 4-9a が混在していることが分かった。反応温度を上げて、120 °C で反応を行ったところ、4-1a は消失し、4-3a と 4-9a の生成比は 4-9a へ収束していくことが分かった (Entry 2, Scheme 4-27)。この結果は、プロトン源が十分になるので一旦はフッ化物イオンが脱離してジフルオロメチレン体 4-3a を与えるが、脱離したフッ化物イオンがこの *exo*-メチレン部位へ付加することで、トリフルオロメチル体 4-9a を生じていると考えられる。ジフルオロメチレン 4-3a へのフッ化物イオンの付加については、4-3a に *n*-Bu₄NF(TBAF)を作用させると、トリフルオロメチル体 4-9a が 47% の収率で得られる (Scheme 4-28)。また 4-3a に KF を作用させた場合は、求核力が弱いため、ジフルオロアルケン部位への付加は進行しなかった。DBU の使用量を 30 mol% に増やし、120 °C で1時間反応を行ったところ、トリフルオロメチル体 4-9a を 81% の収率で選択的に得ることができた (Entry 3)。またプロトン性

溶媒中で反応を行えば、分子内付加を促進できるのではないかと考え、エチレンジアミン誘導体中で反応を行った。この場合、DBU が触媒量だと反応がほとんど進行せず、DBU の使用量を 110 mol% に増やし、120 °C で 7 時間反応を行ったところ、原料 4-1a は消費したが、トリフルオロメチル体 4-9a の収率は 48% にとどまり収率の向上には至らなかった (Entry 4)。

Scheme 4-27.

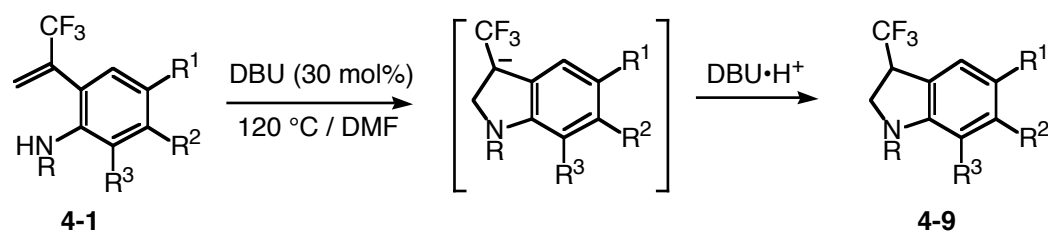


Scheme 4-28.



得られた最適条件〔溶媒：DMF、DBU：30 mol%、反応温度：120 °C〕をもとに、3-トリフルオロメチルインドリン 4-9 合成において基質一般性の検討を行った (Table 4-5)。ベンゼン環上にメチル基や塩素原子、フッ素原子をもつトシルアミド 4-1b, c, d から、対応する 3-トリフルオロメチルインドリン 4-9b, c, d をそれぞれ 69%, 71%, 65% の収率で得ることができた (Entries 2, 3, 4)。またニトロベンゼンスルホンアミド 4-1f からも、インドリン 4-9f を 60% の収率で得ることができた (Entry 5)。

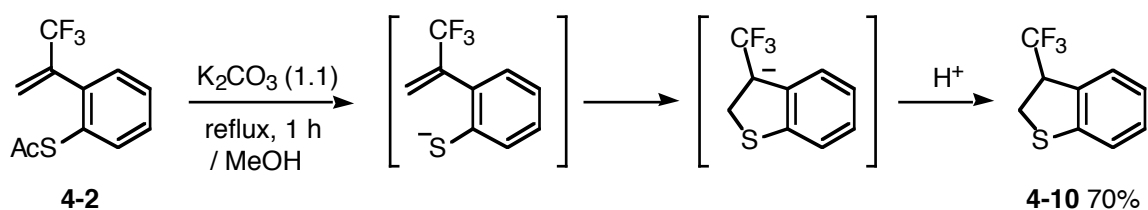
Table 4-5.



Entry	R	R ¹	R ²	R ³	4-1	Time / h	Yield/%
1	Ts	H	H	H	4-1a	1	81 (4-9a)
2	Ts	Me	H	H	4-1b	1	69 (4-9b)
3	Ts	H	Cl	H	4-1c	0.5	71 (4-9c)
4	Ts	F	H	F	4-1d	0.5	60 (4-9d)
5	<i>o</i> -Ns	H	H	H	4-1f	2	65 (4-9f)

続いて、チオラートイオンによる分子内付加を検討した。すなわち 4-2 にメタノール中で K_2CO_3 を作用させ、1 時間加熱還流を行った。その結果、脱アセチルと環化反応が進行し、3 位に CF_3 基をもつ 2,3-ジヒドロベンゾチオフエン 4-10 を選択的に得ることができた (Scheme 4-29)。メタノール中で反応を行ったので、フッ化物イオンが脱離する前に、付加中間体を完全にプロトン化できたためと考えられる。

Scheme 4-29.



以上、本章第 4-2 節では、オルト置換 α -トリフルオロメチルスチレンのスルホニアミダートイオンおよびチオラートイオンによる分子内置換および付加による 5-*endo-trig* 環化を行い、3 位にフルオロアルキル基を有するインドールおよびベンゾチオフエン類を良好な収率で得ることに成功した。

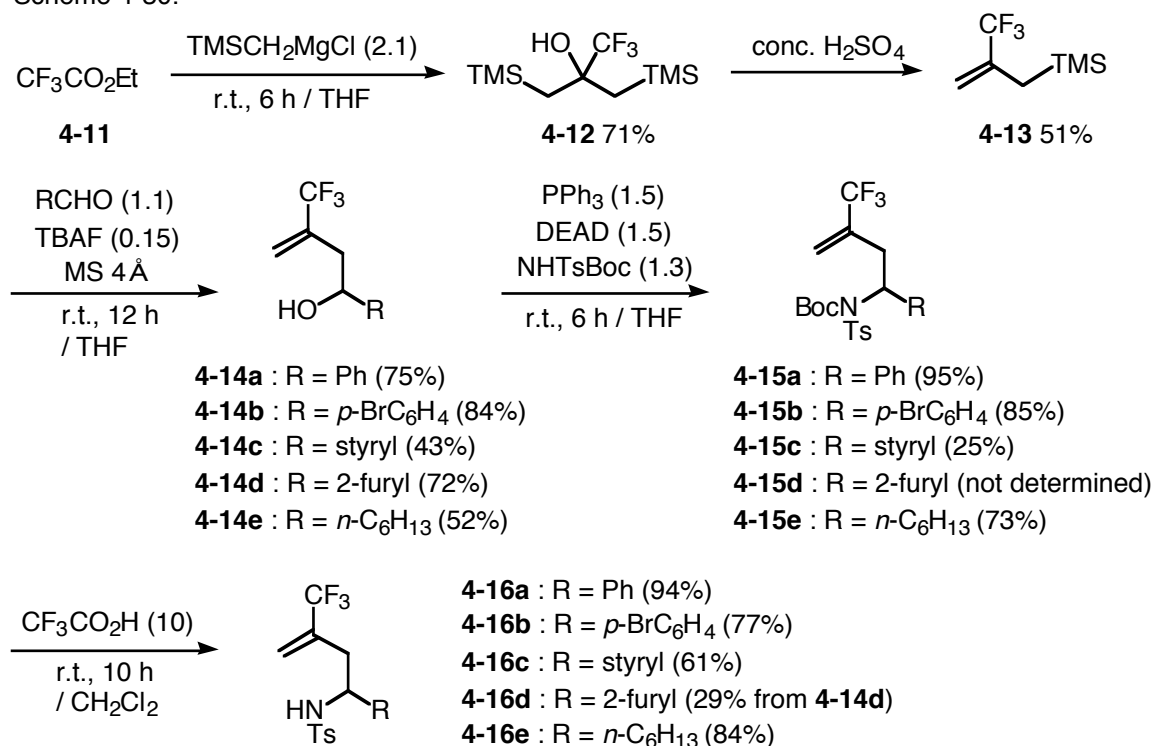
4-3 4位にフルオロアルキル基をもつ単環式5員環化合物の合成

4-3-1 分子内にトシルアミド部位、アセチルチオ基、エステル部位およびニトリル部位をもつ 2-トリフルオロメチル-1-ブテンの合成

前節では、 α -トリフルオロメチルスチレンのスルホンアミダートイオンおよびチオラートイオンによる *5-endo-trig* 環化を行った。この場合、アルケン部位と求核部位とがフェニレン架橋されており、*5-endo-trig* 環化となる付加脱離反応の他に、協奏的な 6π 電子環状反応が進行している可能性も残されていた。そこで、いずれの機構で環化しているのかを確かめるため、アルケン部位と求核部位がメチレン鎖で架橋された基質を用いて5員環形成を試みることにした。第三章第3-7節の緒言でも述べたように、トリフルオロメチルビニル化合物のビニル基上にアルキル基が導入されると、求核剤との反応性が大きく低下する。このため、メチレン鎖で架橋された基質では *5-endo-trig* 環化が進行しにくいと予想されるが、筆者は、分子内反応のエントロピー効果により、このような環化反応も進行するのではないかと考えた。そこで分子内に窒素、硫黄、炭素求核種を発生させ、これによる *5-endo-trig* 環化を利用した5員環の含フッ素環状化合物の合成を検討することにした。

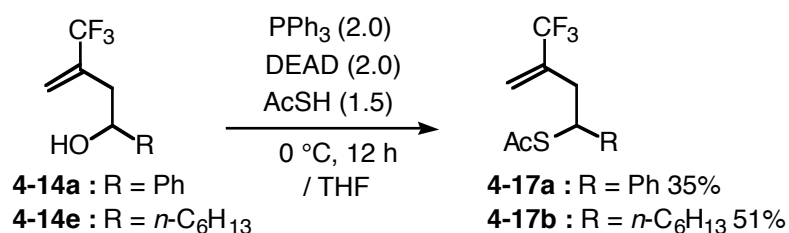
アミダートイオンによる環化反応の出発物質となるトシルアミド 4-17a-e は、文献既知²⁹の 2-トリフルオロメチルアリルシラン 4-13 と各種アルデヒドとの反応により、対応するホモアリルアルコール 4-14a-e を合成した。続いて、光延反応³⁰を行い 4-15a-e とした後、 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ で Boc 基を除去することでトシルアミド 4-17a-e を合成した(Scheme 4-30)。

Scheme 4-30.



チオラートイオンによる環化反応の出発物質となるホモアリル位にアセチルチオ基をもつ 4-17a, b は、Scheme 4-30 に示した手法を用い合成したホモアリルアルコール 4-14a に、チオ酢酸を用いた光延反応を行い合成した (Scheme 4-31)。

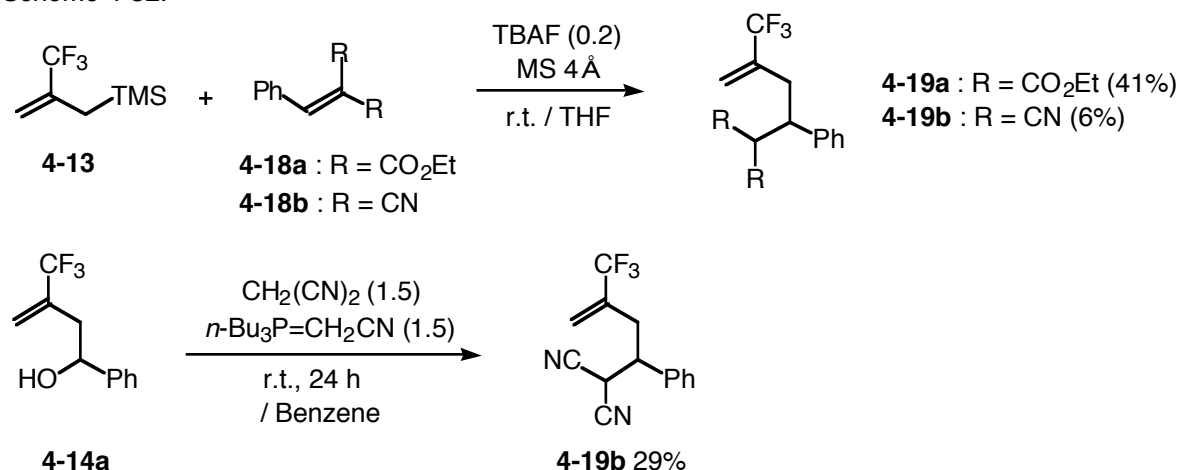
Scheme 4-31.



活性メチレンのエノラートによる環化反応の出発物質となる、エステル部位やシアノ基をもつトリフルオロメチルビニル化合物 4-19a, b は、Knoevenagel 反応により調製した 4-18 に 2-トリフルオロメチルアリルシラン 4-13 を共役付

加させ調製した。ただしマロノニトリル誘導体 4-19b は、この手法だと収率が極めて低かったので、ホモアリルアルコールに改良型の光延反応³¹を行って調製した (Scheme 4-32)。

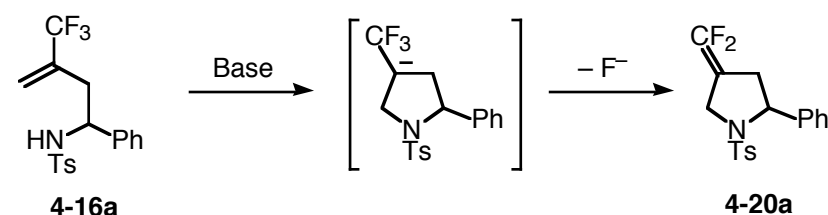
Scheme 4-32.



4-3-2 分子内置換を利用する 4-ジフルオロメチレンピロリジン、テトラヒドロチオフエンおよびシクロペンタンの合成

トシルアミド 4-16a をモデル化合物として、DMF 中 NaH を作用させ、80 °C で20時間加熱攪拌を行った。その結果、期待した化合物である4位にジフルオロメチレン基を有するピロリジン 4-20a が、66%の収率で得られた (Entry 1)。反応温度を 120 °C にすると反応は3時間で終了し、91%の高収率で 4-20a を得ることができた (Entry 2)。溶媒をトルエンに変更すると、反応は全く進行せずに出発物質 4-16a が回収される (Entry 3)。塩基として KH を用いた場合、NaH を用いた場合に比べ反応時間は短くなったが、収率は若干低下し、4-20a を 87%の収率で得た (Entry 4)。以上の結果をまとめて Table 4-6 に示す。

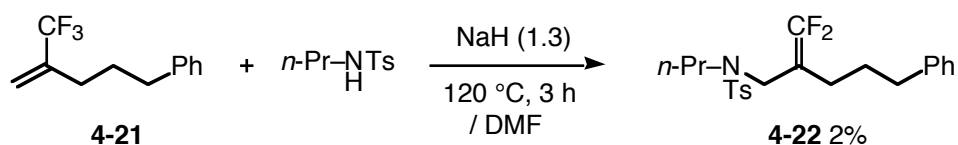
Table 4-6.



Entry	Base (eq)	Solvent	Conditions	4-20a / %
1	NaH (1.3)	DMF	80 °C, 24 h	66
2	NaH (1.3)	DMF	120 °C, 3 h	91
3	NaH (1.3)	Toluene	reflux, 5 h	0
4	KH (1.5)	DMF	120 °C, 1 h	87

先にも述べたが、通常トリフルオロメチルビニル化合物のビニル位置換基がアルキル基だと、求核剤との反応性は低下する。実際 Scheme 4-33 に示すように、トシルアミダートイオンによる 5-フェニル-2-トリフルオロメチル-1-ペンテン 4-21 の分子間置換反応はほとんど進行せず、対応する生成物 4-22 は、わずか 2% の収率でしか得られぬ。

Scheme 4-33.

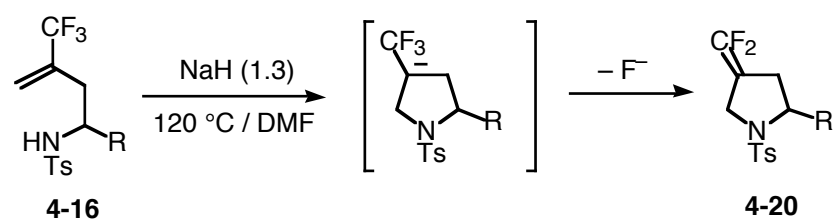


このことから、分子間ではほとんど進行しなかった反応でも、分子内で行うことにより効率良く進行し、対応する5員環生成物を収率良く与えた。

次に基質一般性の確認を行った。ホモアリル位に Ph 基、*p*-ブロモフェニル基、スチリル基、2-フリル基、ヘキシル基をもつトシルアミド 4-16a-e を用い、環化の検討を行ったところ、いずれも収率良く対応する4位にジフルオロメチレン基をもつピロリジン 4-20a-e を与えた。以上の結果をまとめて Table 4-7

に示す。

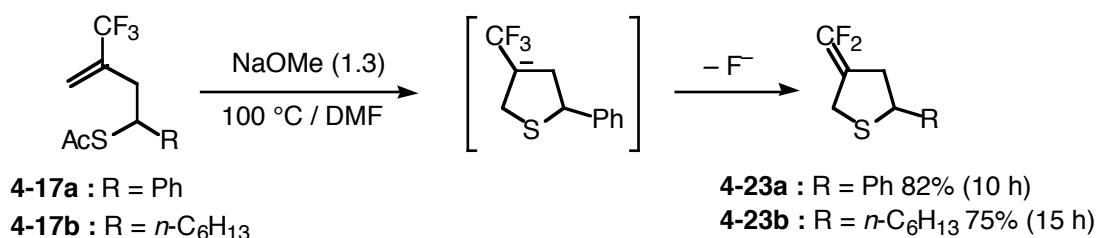
Table 4-7.



Entry	R	4-16	Time / h	Yield/%
1	Ph	4-16a	3	91 (4-20a)
2	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	4-16b	4	79 (4-20b)
3		4-16c	2	73 (4-20c)
4		4-16d	2	74 (4-20d)
5	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	4-16e	3	82 (4-20e)

また、チオラートイオンによる置換反応も収率良く進行する。ホモアリル位にアセチルチオ基をもつ 4-17a, b に、DMF 中 NaOMe を作用させると、発生するチオラートアニオンによる分子内置換が進行し、4 位にジフルオロメチレン基を有するテトラヒドロチオフエン 4-23a, b を、それぞれ 82%, 75% の収率で合成することができた (Scheme 4-34)。

Scheme 4-34.



さらに、マロン酸ジエチル 4-19a およびマロノニトリル誘導体 4-19b を用いて、置換反応を検討した。4-19a に DMF 中 NaH を作用させ、110 °C で6時間

加熱攪拌したところ、期待した4位にジフルオロメチレン基をもつシクロペンタン 4-24a を 57% の収率で得た (Entry 1)。NaH に代えて KH を作用させたところ、反応は2時間で終了し、4-24a の収率が 77% に向上した (Entry 2)。また、4-19b に DMF 中 NaH を作用させ、100 °C で3時間加熱攪拌を行ったところ、シクロペンタン 4-24b が 61% の収率で得られた (Entry 3)。以上の結果をまとめて Table 4-8 に示す。

Table 4-8.

Enrty	R	4-19	Base (eq)	Conditions	Yield/%
1	CO ₂ Et	4-19a	NaH (1.5)	110 °C, 6 h	57 (4-24a)
2	CO ₂ Et	4-19a	KH (1.8)	110 °C, 2 h	77 (4-24a)
3	CN	4-19b	NaH (1.3)	100 °C, 3 h	61 (4-24b)

このように、求核部位とアルケン部位がメチレン鎖で架橋された基質でも、5-endo-trig 環化を経由する分子内置換が進行し、4位にジフルオロメチレン基を有するピロリジン、テトラヒドロチオフェンおよびシクロペンタンを合成することができた。

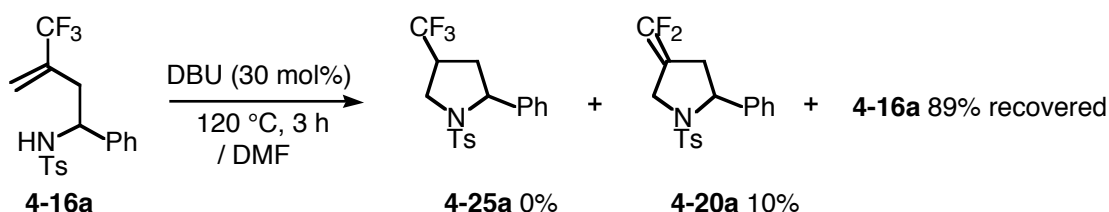
4-3-3 分子内付加を利用する 4-トリフルオロメチルピロリジンおよびテトラヒドロチオフェンの合成

前節では、分子内置換を利用したジフルオロメチレン基を有する5員環形成の検討を行った。一方、第三章第3-2節や本章4-2-4節で述べたように、プロトン性条件下で反応を行えば、分子内付加が期待できる。そこで、ホ

モアリル位にトシルアミド基やアセチルチオ基をもつ 4-16, 4-17 を用い、4 位に CF_3 基を有するピロリジン 4-25 やテトラヒドロチオフェン 4-26 の合成を検討することにした。

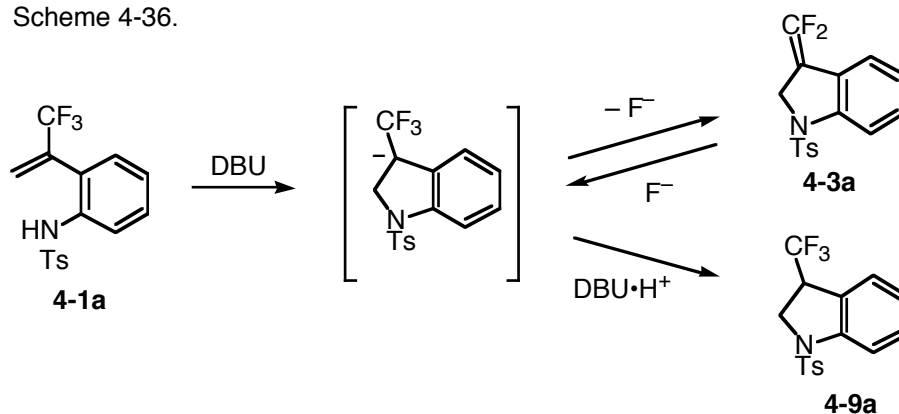
トシルアミド 4-16a に DMF 中で 30 mol% の DBU を作用させ、120 °C で 3 時間加熱攪拌した後、反応液の ^{19}F NMR を測定した。この場合、分子内付加が進行したトリフルオロメチル化体 4-25a は生成せず、確認されたのは分子内置換が進行したジフルオロメチレン化体 4-20a (^{19}F NMR 収率 10%) と、大部分は出発物質 4-16a であった (Scheme 4-35)。

Scheme 4-35.



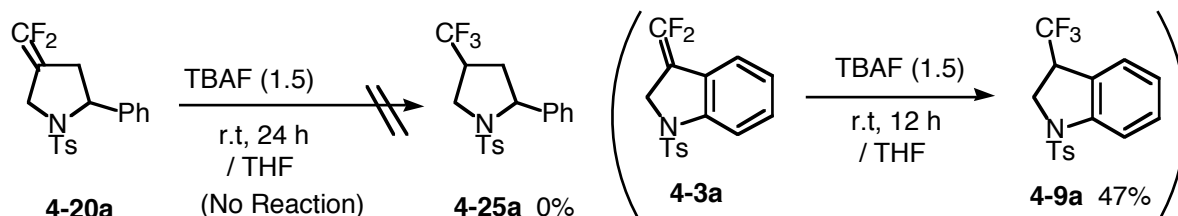
オルト位にトシル基をもつ α -トリフルオロメチルスチレン 4-1a と DBU の反応では、これを ^{19}F NMR で追跡した結果 (Scheme 4-27) より、4-1a の一部からは置換反応が進行して、ジフルオロメチレン基をもつインドリン 4-3a となるが、これに再度フッ化物イオンが付加することで、トリフルオロメチル基を有するインドリン 4-9a が生成している (Scheme 4-36)。

Scheme 4-36.



これに対し、本章第4-3-2節で合成したジフルオロメチレン基を有するピロリジン 4-20a では TBAF を作用させても、 CF_3 化体 4-25a は得られなかった (Scheme 4-37)。

Scheme 4-37.



このことから、ジアルキル置換のジフルオロアルケン 4-20a は求電子性が低いので、フッ化物イオンの求核攻撃が進行し難く、一旦 4-20a が生じるとトリフルオロメチル化体 4-25a には変換されないと考えられる。従って 4-20a を収率良く得るためには、付加中間体からフッ化物イオンの脱離に優先してプロトン化を進行させなければならない (Scheme 4-38)。そこで、アルコールや水のようなプロトン性溶媒中で付加反応を検討した。

Scheme 4-38.

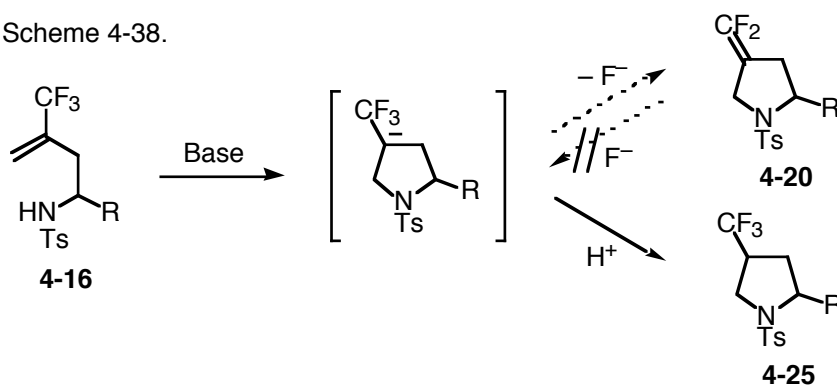
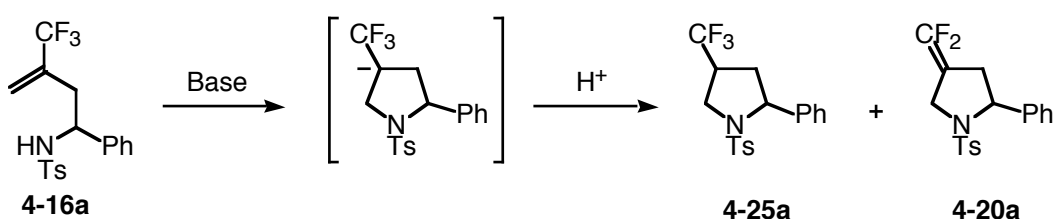


Table 4-9 に示すように、*tert*-BuOH-DMF(1:1) の混合溶媒中、4-16a に $\text{KO}^{\text{tert}}\text{-Bu}$ を作用させたとこ、フッ化物イオンが脱離したジフルオロメチル基を有する 4-20a とともに、期待した分子内付加が進行したトリフルオロメチ

ル化体 4-25a が 35% の収率で得られた (Entry 1)。さらに効率良くプロトン化を行うために、*tert*-BuOH の割合を上げ、*tert*-BuOH–DMF(10:1) の混合溶媒中で反応を行ったが、この場合は反応温度が低く (*tert*-BuOH : bp 83 °C)、反応が非常に遅くなった (Entry 2)。そこで、反応温度を高くできるように、H₂O–DMF(1:10) の混合溶媒中を用い、塩基として KOH を用いたところ、トリフルオロメチル化体 4-25a が 40%、ジフルオロメチレン化体 4-20a が 45% の収率で得られた (Entry 3)。

Table 4-9.



Entry	Base (eq)	Solvent	Conditions	4-25a / %	4-20a / %	4-16a recovered / %
1	KOt-Bu (1.3)	<i>tert</i> -BuOH–DMF (1 : 1)	120 °C, 3 h	35	30	0
2 ^a	KOt-Bu (1.3)	<i>tert</i> -BuOH–DMF (10 : 1)	reflux, 1 h	3	8	84
3	KOH (1.3)	H ₂ O–DMF (1 : 10)	120 °C, 10 h	40	45	0
4 ^a	KOH (1.3)	H ₂ O–DMF (1 : 5)	reflux, 10 h	6	0	94
5	KOH (1.3)	H ₂ O–DMSO (1 : 5)	120 °C, 6 h	45	29	0
6	KOH (1.3)	H ₂ O–DMSO (1 : 1)	120 °C, 20 h	63	6	15
7	KOH (5.0)	H ₂ O–DMSO (1 : 1)	120 °C, 20 h	74	4	8
8	KOH (5.0)	(CH ₂ OH) ₂	130 °C, 20 h	82	0	0

^a Yields were determined by ¹⁹F NMR (Internal Tol₂C(CF₃)₂ Standard).

H₂O の割合を上げ、H₂O–DMF(1:5) の混合溶媒を用いたところ、トシルアミド 4-16a の溶解性が非常に悪くなり、4-16a がほとんど回収された (Entry 4)。4-16a

の溶解性を上げるために H_2O -DMSO(1:5)の混合溶媒を用いたところ、4-16a は溶解したが、トリフルオロメチル化体 4-25a の収率は 45%で、ジフルオロメチレン化体 4-20a が 29%得られた (Entry 5)。 H_2O -DMSO(1:1)の混合溶媒を用いると、4-25a が 63%得られ、4-20a の収率を 6%まで抑えることができた (Entry 6)。塩基である KOH の使用量を 5 倍モル量に増やすことで、トリフルオロメチル化体 4-25a の収率が 74%まで向上し、ジフルオロメチレン化体 4-20a の収率は 4%となった (Entry 7)。プロトン性で高沸点の溶媒であるエチレングリコール (bp 196-198 °C) を溶媒に用い、130 °C で 20 時間加熱したところ、付加中間体からのフッ化物イオンの脱離を完全に抑えて、目的のトリフルオロメチル化体 4-25a を 82%という最も良好な収率で得ることが出来た (Entry 8)。なお、ここで得られたピロリジン 4-25a は、全てのエントリーにおいてジアステレオマー比が、アンチ体：シン体 = 92 : 8 であり、アンチ選択的に得られた。この立体化学およびアンチ、シンの選択性については後述する。

次に環化反応の基質一般性の確認を行った。Table 4-10 に示すように、ホモアリル位にフェニル基、*p*-ブromoフェニル基、2-フリル基、ヘキシル基をもつトシルアミド 4-16a, b, d, e では、いずれも収率良く分子内付加が進行し、高選択的にアンチ体のピロリジン 4-25a, b, d, e を得ることができた (Entries 1, 2, 4, 5)。スチリル基をもつトシルアミド 4-16c を用いた場合、対応するピロリジン 4-25c の収率は 23%であった (Entry 3)。これは、4-25c の生成後、塩基による脱スルフィン酸した化合物 4-26 が副生したためと考えられる。

Table 4-10.

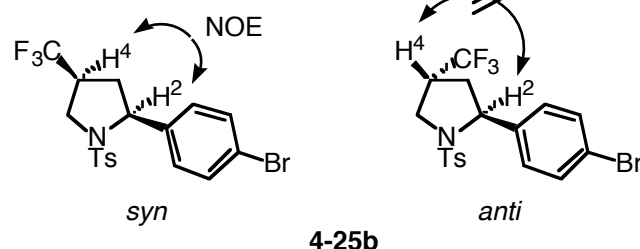
Entry	R	4-16	Conditions	Yield/% (<i>anti</i> : <i>syn</i>)
1	Ph	4-16a	120 °C, 20 h	85 [4-25a (92 : 8)]
2	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	4-16b	130 °C, 10 h	76 [4-25b (92 : 8)]
3 ^a		4-16c	130 °C, 10 h	23 [4-25c (78 : 22)]
4		4-16d	120 °C, 24 h	69 [4-25d (83 : 17)]
5 ^b	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	4-16e	130 °C, 20 h	67 [4-25e (77 : 23)]

^a
4-26 17%

^b Solvent : (CH₂OH)₂-THF (10 : 1)

Table 4-10 に示したように、CF₃ 基を有するピロリジン 4-25a-e は、立体異性体であるアンチ体とシン体の混合物として得られる。この中で、*p*-ブロモフェニル基をもつピロリジン 4-25b のみ、2種類の異性体をシリカゲルカラムで分離できた。そこで、それぞれの NOESY スペクトルを測定することで、その立体配置を決定した。すなわち、H² と H⁴ との間に NOE 相関がある異性体をシン体、NOE 相関がない異性体をアンチ体と同定した (Fig. 4-5)。これにより、得られたピロリジン 4-25b は、アンチ体が主生成物であることが分かった。

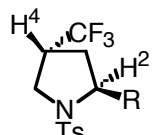
Figure 4-5.



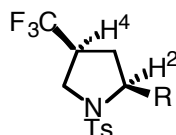
また、*p*-ブロモフェニル基をもつピロリジン 4-25b 以外の 4-25a, c-e の立体

化学については、Table 4-11 に示すように、全ての化合物で水素原子(H^4)の 1H NMR のケミカルシフト値が特徴的であったため、そのケミカルシフト値を 4-25b の両異性体の値と比較して立体化学を推定した。

Table 4-11. 1H NMR Chemical Shifts (δ)



4-25-*anti*

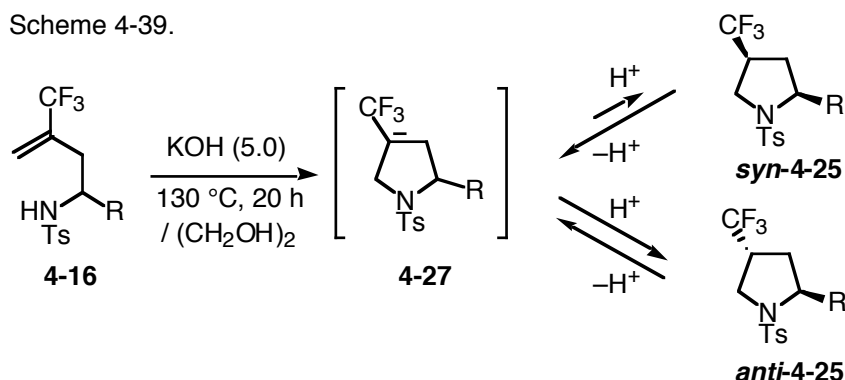


4-25-*syn*

R	4-25	H^4 (<i>syn</i>)	H^4 (<i>anti</i>)	<i>anti</i> : <i>syn</i>
Ph	4-25a	2.63	2.96	92 : 8
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	4-25b	2.64	2.92	92 : 8
 Ph	4-25c	2.69	3.00	78 : 22
	4-25d	2.76	3.27	83 : 17
<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	4-25e	2.38	2.95	77 : 23

ピロリジン 4-25a-e のジアステレオマー比を見ると、いずれもアンチ体が主生成物となっている。この理由としては、熱力学的要因と速度論的要因の2つが考えられる。ジアステレオマー比が 4-25 の熱力学的安定性で決まる場合、反応系中でシシ体とアンチ体は平衡状態にあり、アンチ体がシシ体より熱力学的に安定であると考えられる (Scheme 4-39)。

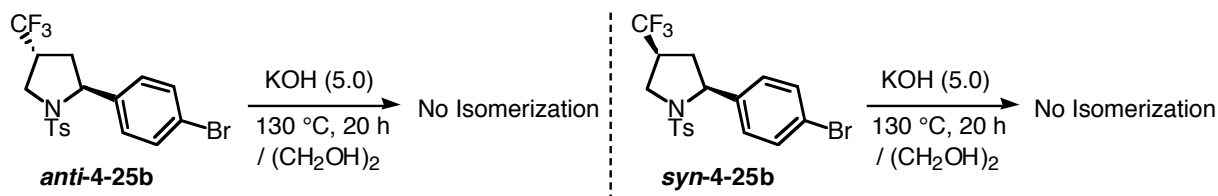
Scheme 4-39.



そこで、系中でシシ体とアンチ体が平衡状態にあるかどうか調べるために、

ジアステレオマーを分離できた *p*-ブロモフェニル基をもつピロリジン 4-25b のアンチ体とシン体を別々に環化反応と同条件下で加熱した。その結果、両者とも異性化は全く見られなかった。このことから、アンチ体とシン体は平衡状態になく、熱力学的要因は否定された (Scheme 4-40)。

Scheme 4-40.



従って、ジアステレオマー比は速度論的要因、すなわち付加中間体 4-27 のプロトン化の段階で速度論的に決まっていることになる (Scheme 4-41)。これは、中間体となるカルボアニオン 4-27 が、シン体よりもアンチ体でのプロトン化に有利な構造をとっているためと考えられる (Fig. 4-6)。

Scheme 4-41.

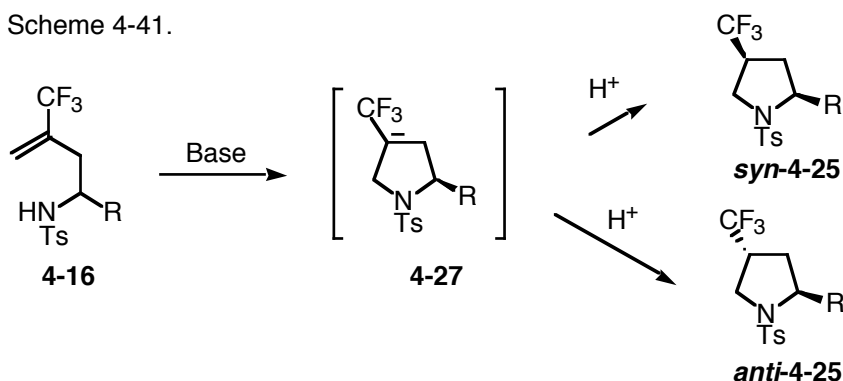
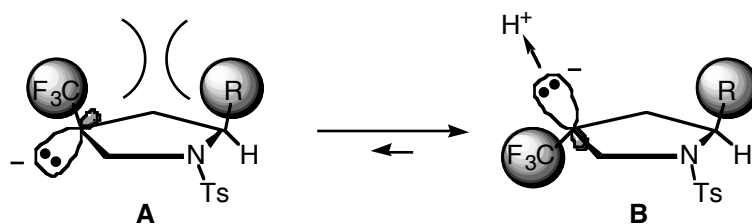


Figure 4-6.

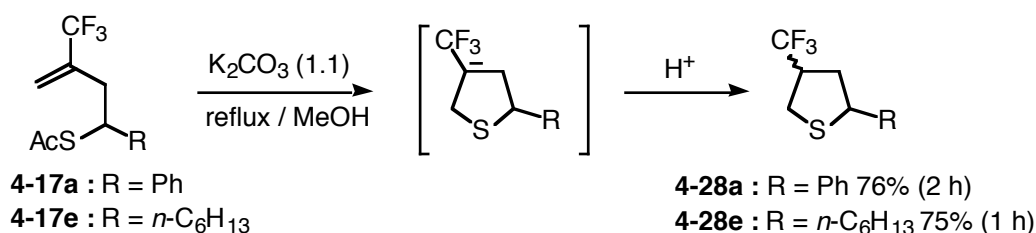


Scheme 4-41 の反応の中間体 4-27 の構造を考えると、Fig. 4-6 の A と B のどちらかの形をとると予想される。A の構造では、ピロリジンの 2 位置換基 R と

トリフルオロメチル基との間に立体反発が生じるため、トリフルオロメチル基と置換基 R が逆方向を向いた構造 B の方が安定であると考えられる。その結果、構造 B の割合が多くなり、アンチ体が優先して得られたものと考えている。

続いて、チオラートイオンによる分子内付加を検討した。4-17a(R = Ph)にメタノール中で K_2CO_3 を作用させ、2時間加熱還流を行った。その結果、フッ化物イオンの脱離を完全に抑え、4位に CF_3 基を有するテトラヒドロチオフェン 4-28a を収率 76% 得ることができた (Scheme 4-42)。4-28 には2つの立体異性体が存在するが、 1H および ^{19}F NMR のスペクトルを見ると、単一成分しか確認できなかったため、この環化も高ジアステレオ選択的に進行している。また、4-17b(R = *n*-C₆H₁₃)を用いた場合も同様に環化が進行し、4-28b が収率 82% (ジアステレオマー比 92 : 2) で得られた。

Scheme 4-42.



このように、本章第4-3節では、ホモアリル位上のトシルアミダートイオン、チオラートイオン、活性メチレン化合物のエノラートによる分子内置換および付加で 5-*endo-trig* 環化を行い、4位にジフルオロメチレン基やトリフルオロメチル基を有するピロリジン、テトラヒドロチオフェンおよびシクロペンタン類を良好な収率で得ることに成功した。

以上、第四章では、窒素、硫黄、炭素求核部位とトリフルオロビニル基がフェニレン鎖やエチレン鎖で架橋された基質を用い5員環形成を行った。すなわち、分子間反応では有機合成化学的に大きな制約があったトリフルオロメチルビニル化合物の置換あるいは付加反応を、分子内で利用することにより、効

率良く進行させ、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、そしてジフルオロメチレン基などのフルオロアルキル基やフルオロアルケニル基を有する含フッ素5員環ヘテロ環化合物の系統的な合成法を開発することができた。

第四章実験の部

第四章第4－2節

2-(1-Trifluoromethylvinyl)-*p*-toluenesulfonanilide (**4-1a**)

To a solution of 2-(1-trifluoromethylvinyl)aniline **3-19a** (85 mg, 0.45 mmol) in pyridine (3 mL) was treated with *p*-toluenesulfonyl chloride (104 mg, 0.545 mmol) and a catalytic amount of DMAP at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. The reaction was quenched with phosphate buffer (pH 7). The mixture was extracted with AcOEt (10 mL × 3). The combined extracts were washed with aq. HCl and dried over MgSO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by PTLC on silica gel (hexane–AcOEt 2:1) to give **4-1a** (130 mg, 84%) as a colorless solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.38 (3H, s), 5.07 (1H, q, *J*_{HF} = 1.4 Hz), 6.07 (1H, q, *J*_{HF} = 1.4 Hz), 7.10–7.12 (2H, m), 7.23 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.32–7.36 (1H, m), 7.64 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.66 (1H, d, *J* = 8.4 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 20.6, 21.6, 122.0, 122.4 (q, *J*_{CF} = 274 Hz), 125.2 (q, *J*_{CF} = 5 Hz), 125.5, 127.3, 129.6, 130.8, 130.9, 132.1, 134.7 (q, *J*_{CF} = 32 Hz), 134.8, 136.3, 144.0. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 94.4 (3F, s). IR (ZnSe) 3282, 1495, 1411, 1346, 1188, 1130, 916, 812, 771, 669 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₇H₁₆NF₃O₂S: C, 57.46; H, 4.54; N, 3.94%. Found: C, 57.42; H, 4.78; N, 3.69%.

4-Methyl-2-(1-trifluoromethylvinyl)-*p*-toluenesulfonanilide (**4-1b**)

Compound **4-1b** was prepared by method described for **4-1a** using 2-(1-trifluoromethylvinyl)-3-methylaniline **3-19b** (432 mg, 2.15 mmol), *p*-toluenesulfonyl chloride (492 mg, 2.58 mmol), a catalytic amount of DMAP in pyridine (4 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) gave **4-1b** (663 mg, 87%) as a colorless solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.28 (3H, s), 2.38 (3H, s), 4.97 (1H, q, *J*_{HF} = 1.2 Hz), 6.00 (1H, q, *J*_{HF} = 1.2 Hz), 6.45 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.14 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.22 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.61 (2H, d, *J* = 8.3 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 121.1, 122.4 (q, *J*_{CF} = 274 Hz), 124.6, 124.8, 125.5 (q, *J*_{CF} = 5 Hz), 127.3, 129.7, 130.2, 130.5, 134.6 (q, *J*_{CF} = 32 Hz), 134.8, 136.1, 144.2. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 94.6 (3F, s). IR (ZnSe) 3286, 1601, 1496, 1392, 1342, 1161, 1132, 904, 727 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₆H₁₄NF₃O₂S: C, 56.30; H, 4.13; N, 4.10%. Found: C, 56.49; H, 4.29; N, 3.97%.

5-Chloro-2-(1-trifluoromethylvinyl)-*p*-toluenesulfonanilide (**4-1c**)

Compound **4-1c** was prepared by method described for **4-1a** using **3-19c** (276 mg, 1.24 mmol), *p*-toluenesulfonyl chloride (520 mg, 2.73 mmol), a catalytic amount of DMAP in pyridine (5 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **4-1c** (430 mg, 92%) as a colorless solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.40 (3H, s), 5.15 (1H, q, *J*_{HF} = 1.2 Hz), 6.12 (1H, q, *J*_{HF} = 1.2 Hz), 6.68 (1H, s), 7.04 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.08 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz), 7.27 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.67 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 1.9 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 120.6, 122.1 (q, *J*_{CF} = 274 Hz), 122.6, 124.6, 126.3 (q, *J*_{CF} = 5 Hz), 127.3, 129.8, 131.4, 133.7 (q, *J*_{CF} = 32 Hz), 135.6, 136.0, 136.1, 133.6. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 94.3 (3F, s). IR (ZnSe) 3388, 3282, 1597, 1493, 1389, 1342, 1163, 1122, 1092 cm⁻¹. HRMS Calcd for C₁₆H₁₃NCIF₅O₂S 376.0386 (M⁺); found 376.0381.

4,6-Difluoro-2-(1-trifluoromethylvinyl)-*p*-toluenesulfonanilide (**4-1d**)

Compound **4-1d** was prepared by method described for **4-1a** using 2-(1-trifluoromethylvinyl)-4,6-difluoroaniline (226 mg, 1.01 mmol), *p*-toluenesulfonyl chloride (250 mg, 1.31 mmol), a catalytic amount of DMAP in pyridine (3 mL). Purification by PTLC on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **4-1d** (225 mg, 59%) as a colorless solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.44 (3H, s), 5.72 (1H, q, *J*_{HF} = 1.1 Hz), 6.09 (1H, s), 6.15 (1H, q, *J*_{HF} = 1.1 Hz), 6.82-6.88 (2H, m), 7.28 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.67 (2H, d, *J* = 8.3 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.6, 105.4 (dd, *J*_{CF} = 25, 25 Hz), 113.5 (dd, *J*_{CF} = 23, 4 Hz), 119.0 (dd, *J*_{CF} = 19, 5 Hz), 122.4 (q, *J*_{CF} = 274 Hz), 122.6 (q, *J*_{CF} = 5 Hz), 129.5, 133.4 (q, *J*_{CF} = 32 Hz), 136.2 (dd, *J*_{CF} = 11, 11 Hz), 137.0, 144.1, 159.1 (dd, *J*_{CF} = 254, 13 Hz), 161.0 (dd, *J*_{CF} = 254, 13 Hz). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 32.8 (1F, dd, *J*_{FH} = 9.0 Hz, *J*_{FF} = 9 Hz), 37.1 (1F, ddd, *J*_{FH} = 9.0, 9.0 Hz, *J*_{FF} = 9 Hz), 96.1 (3F, s). IR (ZnSe) 3253, 1597, 1489, 1331, 1296, 1161, 1122, 1092, 771 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₆H₁₄NF₅O₂S: C, 50.93; H, 3.21; N, 3.71%. Found: C, 51.05; H, 3.42; N, 3.46%.

4-Nitro-*N*-[2-(1-trifluoromethylvinyl)phenyl]benzenesulfonamide (**4-1e**)

Compound **4-1e** was prepared by method described for **4-1a** using 2-(1-trifluoromethylvinyl)aniline **3-19a** (152 mg, 0.84 mmol), *p*-nitrobenzenesulfonyl chloride (216 mg, 0.98 mmol), a catalytic amount of DMAP in pyridine (3 mL). Purification by PTLC on silica gel (hexane-AcOEt 2:1) gave **4-1e** (255 mg, 84%) as a yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.29 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.3$ Hz), 6.14 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.3$ Hz), 6.79 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.30 (2H, d, $J = 9.0$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 121.3, 122.2 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 124.3, 125.4, 125.6, 125.9 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 128.6, 130.5, 130.9, 133.7, 134.6 (q, $J_{\text{CF}} = 31$ Hz), 144.7, 150.3. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 94.5 (s). IR (ZnSe) 3286, 1533, 1347, 1218, 1163, 1119, 1090, 912 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ 373.0470 (M^+); found 373.0486.

2-Nitro-*N*-[2-(1-trifluoromethylvinyl)phenyl]benzenesulfonamide (4-1f)

Compound **4-1f** was prepared by method described for **4-1a** using 2-(1-trifluoromethylvinyl)aniline **3-19a** (298 mg, 1.59 mmol), *p*-nitrobenzenesulfonyl chloride (424 mg, 1.91 mmol), a catalytic amount of DMAP in pyridine (3 mL). Purification by PTLC on silica gel (hexane-AcOEt 2:1) gave **4-1f** (345 mg, 58%) as a yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.26 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.3$ Hz), 6.09 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.3$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.22 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.1$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.63 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.1$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.72 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 122.2 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 124.0, 125.2 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 125.4, 125.9, 126.7, 129.9, 130.2, 130.3, 130.9, 132.8, 133.0, 134.0, 134.6 (q, $J_{\text{CF}} = 31$ Hz), 148.0. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 94.0 (3F, s). IR (ZnSe) 3354, 1541, 1404, 1348, 1219, 1173, 1122, 912 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ 373.0470 (M^+); found 373.0451.

2-(1-Trifluoromethylvinyl)benzene thioacetate (4-2)

$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0.43 mL, 5.6 mmol) and *i*-AmONO (0.75 mL, 5.6 mmol) were added to a CH_3CN (8 mL) solution of 2-(1-trifluoromethylvinyl)aniline (522 mg, 2.79 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 0.5 h. The solution was treated with AcSNa [prepared from AcSH (0.60 mL, 8.4 mmol), sodium hydride (NaH, 335 mg, 60 % dispersion in mineral oil, 8.4 mmol) in DMF (5 mL) at 0 °C] and stirred for 3 h at room temperature. The reaction was quenched with phosphate buffer (pH 7). The mixture was filtered through Celite, and then organic materials were extracted with Et_2O three times. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 10:1) to give **4-2** (214 mg, 31%) as a pale yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 5.52 (1H, s), 6.06 (1H, s), 7.36-7.38 (1H, m),

7.43-7.45 (2H, m), 7.51-7.53 (1H, m). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 30.0, 122.6 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 123.5 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 128.1, 129.6, 129.8, 130.7, 136.8, 137.2 (q, $J_{\text{CF}} = 33$ Hz), 138.2, 193.4. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 95.1 (3F, s).

IR (ZnSe) 1704, 1473, 1402, 1346, 1171, 1111, 1093, 906, 729 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{OS}$ 247.0404 (M^+); found 247.0415.

3-Difluoromethylene-1-tosylindoline (4-3a)

To a suspension of sodium hydride (NaH, 148 mg, 60 % dispersion in mineral oil, 3.70 mmol) in DMF (5 mL) was added **4-1a** (970 mg, 2.84 mmol) in DMF (15 mL) at 0 °C under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 6 h at 80 °C, and then phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (20 mL x 3). The combined extracts were washed with brine and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 10:1) to give **4-3a** (767 mg, 84%) as a colorless solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.37 (3H, s), 4.55 (2H, dd, $J_{\text{HF}} = 4.1, 4.1$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 7.22–7.27 (4H, m), 7.67–7.71 (3H, m). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.5, 49.2 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 88.2 (dd, $J_{\text{CF}} = 22, 22$ Hz), 114.8, 123.3 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 123.4 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 124.2, 127.2, 129.0, 129.9, 133.5, 142.7 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 144.6, 149.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 287, 287$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 74.9 (1F, dt, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz, $J_{\text{FH}} = 4$ Hz), 77.8 (1F, dt, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz, $J_{\text{FH}} = 4$ Hz). IR (ZnSe) 3504, 1760, 1597, 1475, 1464, 1362, 1269, 1169, 812, 752 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NF}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 59.80; H, 4.08; N, 4.36%. Found: C, 59.96; H, 4.25; N, 4.18%.

3-Difluoromethylene-5-methyl-1-tosylindoline (4-3b)

Compound **4-3b** was prepared by method described for **4-3a** using **4-1b** (169 mg, 0.47 mmol), sodium hydride (NaH, 24.8 mg, 55 % dispersion in mineral oil, 0.57 mmol) in DMF (4 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) gave **4-3b** (114 mg, 72%) as a colorless solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 4.52 (2H, dd, $J_{\text{HF}} = 4.3, 4.3$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.06 (1H, s), 7.23 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.3$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 20.9, 21.5, 49.4 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 88.2 (dd, $J_{\text{CF}} = 22, 22$ Hz), 114.7, 123.7 (d, $J_{\text{CF}} = 9$ Hz), 127.2, 129.7, 129.8, 133.5, 134.0, 140.5, 143.3,

144.4, 149.6 (dd, $J_{\text{CF}} = 288, 288$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 74.6 (1F, dt, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz, $J_{\text{FH}} = 4$ Hz), 77.5 (1F, dt, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz, $J_{\text{FH}} = 4$ Hz). IR (ZnSe) 2924, 2355, 2249, 1755, 1475, 1358, 1165, 912, 742 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NF}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 60.88; H, 4.51; N, 4.18%. Found: C, 60.73; H, 4.78; N, 3.92%.

6-Chloro-3-Difluoromethylene-1-tosylindoline (4-3c)

Compound **4-3c** was prepared by method described for **4-3a** using **4-1c** (150 mg, 0.40 mmol), sodium hydride (NaH, 21 mg, 55 % dispersion in mineral oil, 0.48 mmol) in DMF (3 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **4-3c** (76 mg, 54%) as a colorless solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.36 (3H, s), 4.52 (2H, dd, $J_{\text{HF}} = 4.3, 4.3$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.06 (1H, s), 7.23 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.3$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 49.6 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 87.6 (dd, $J_{\text{CF}} = 27, 27$ Hz), 114.9, 122.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 4, 4$ Hz), 123.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 9, 2$ Hz), 124.2, 127.2, 130.3, 133.3, 134.8, 143.6 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 144.9, 149.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 289, 289$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 75.7 (1F, dt, $J_{\text{FF}} = 41$ Hz, $J_{\text{FH}} = 4$ Hz), 78.4 (1F, dt, $J_{\text{FF}} = 41$ Hz, $J_{\text{FH}} = 4$ Hz). IR (ZnSe) 3020, 1757, 1597, 1475, 1363, 1215, 1167, 966 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NClF}_2\text{O}_2\text{S}$ 356.0324 (M^+); found 356.0332.

3-Difluoromethylene-1-(4-nitrobenzenesulfonyl)indoline (4-3e)

To a suspension of sodium hydride (NaH, 11 mg, 55 % dispersion in mineral oil, 0.26 mmol) in DMF (3 mL) was added **4-1e** (80 mg, 0.21 mmol) at 0 °C under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 1 h at 120 °C, and then phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with Et_2O (2 x 20 mL). The combined extracts were washed with brine and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 2:1) to give **4-3e** (42 mg, 56%) as a yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.60 (2H, dd, $J_{\text{HF}} = 4.3, 4.3$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.30 (2H, d, $J = 8.9$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 49.4 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 87.7 (dd, $J_{\text{CF}} = 22, 22$ Hz), 114.7, 123.6, 123.7, 124.5, 125.1, 128.3, 129.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 3, 3$ Hz), 141.6 (d, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 142.0, 149.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 289, 289$ Hz), 150.6. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 76.0 (1F, dt, $J_{\text{FF}} = 40$ Hz, $J_{\text{FH}} = 4$ Hz), 79.0 (1F, dt, $J_{\text{FF}} = 40$ Hz, $J_{\text{FH}} = 4$ Hz). IR (ZnSe) 3104,

1756, 1529, 1346, 1270, 1169, 1115, 913 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{F}_2\text{O}_4\text{S}$ 353.0408 (M^+); found 353.0398.

3-Difluoromethylene-1-(2-nitrobenzenesulfonyl)indoline (4-3f)

Compound **4-3f** was prepared by method described for **4-3e** using **4-1f** (73 mg, 0.20 mmol), sodium hydride (NaH, 10 mg, 55 % dispersion in mineral oil, 0.24 mmol) in DMF (3 mL). Purification by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 2:1) gave **4-3f** (34 mg, 50%) as a yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.79 (2H, dd, $J_{\text{HF}} = 4.4, 4.4$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.63 (1H, ddd, $J = 7.9, 7.9, 1.2$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 7.73 (1H, ddd, $J = 7.9, 7.9, 1.2$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 49.5 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 87.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 27, 27$ Hz), 114.3, 123.6 (dd, $J_{\text{CF}} = 9, 2$ Hz), 124.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 6, 4$ Hz), 124.5, 124.6, 129.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 2, 2$ Hz), 130.1, 131.2, 131.8, 134.4, 141.7 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 148.4, 149.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 289, 289$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 75.5 (1F, dt, $J_{\text{FF}} = 41$ Hz, $J_{\text{FH}} = 4$ Hz), 78.8 (1F, dt, $J_{\text{FF}} = 41$ Hz, $J_{\text{FH}} = 4$ Hz). IR (ZnSe) 2919, 1757, 1540, 1368, 1270, 1168, 1116 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{F}_2\text{O}_4\text{S}$ 353.0408 (M^+); found 353.0431.

3-Difluoromethylenedihydrobenzo[*b*]thiophene (4-4)

To a KO t -Bu (53 mg, 0.48 mmol) was added **4-2** (106 mg, 0.432 mmol) in THF (3 mL) at 0 °C under an argon atmosphere. The reaction mixture was heated under reflux for 2 h, and then phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with Et_2O (10 mL x 3). The combined extracts were washed with brine and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by PTLC on silica gel (hexane) to give **4-4** (52 mg, 65%) as a colorless liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.37 (3H, s), 4.04 (2H, dd, $J_{\text{HF}} = 4.1, 4.1$ Hz), 7.06 (1H, ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.3$ Hz), 7.13 (1H, ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.3$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz), 7.38 (1H, ddd, $J = 7.7, 1.3$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 30.1 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 94.2 (dd, $J_{\text{CF}} = 26, 26$ Hz), 122.1, 124.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 2, 2$ Hz), 124.6, 128.3, 131.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 3, 3$ Hz), 142.7 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 152.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 288, 288$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 75.6 (1F, dt, $J_{\text{FF}} = 40$ Hz, $J_{\text{FH}} = 5$ Hz), 78.4 (1F, dt, $J_{\text{FF}} = 40$ Hz, $J_{\text{FH}} = 5$ Hz). IR (neat) 1732, 1464, 1446, 1327, 1252, 1217, 1105, 982 906 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_2\text{S}$: C, 58.68; H, 3.28. Found: C, 58.46; H, 3.50.

3-Trifluoromethyl-1-tosylindole (4-7)

To a solution of **4-3a** (226 mg, 0.704 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) at $-10\text{ }^\circ\text{C}$ was added $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (285 mg, 1.77 mmol) and *N*-iodosuccinimide (364 mg, 1.62 mmol) under argon. After the reaction mixture was stirred at $-10\text{ }^\circ\text{C}$ for 2.5 h, aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3 x 15 mL). The combined extracts were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) to give **4-7** (214 mg, 90%) as a colorless crystal.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.37 (3H, s), 7.28 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.94 (1H, q, $J_{\text{HF}} = 1.4$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 7.7$ Hz).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 112.9 (q, $J_{\text{CF}} = 37$ Hz), 113.6, 120.1, 122.8 (q, $J_{\text{CF}} = 266$ Hz), 124.2, 125.6, 125.8, 126.1 (q, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 127.1, 130.2, 134.6, 134.7, 145.9. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 102.3 (3F, s). IR (ZnSe) 3124, 3064, 2978, 1595, 1448, 1387, 1176, 1147, 1030, 912 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NF}_3\text{O}_2\text{S}$ 340.0620 (M^+); found 340.0617.

3-Bromodifluoromethyl-1-tosylindole (4-8)

To a solution of **4-3a** (75 mg, 0.23 mmol) in CCl_4 (3 mL) at $25\text{ }^\circ\text{C}$ was added Br_2 (52 mg, 0.32 mmol) in CCl_4 (0.3 mL) under argon. After the reaction mixture was stirred at $25\text{ }^\circ\text{C}$ for 2.5 h and phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined extracts were washed with aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and brine, and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on Florisil (hexane–AcOEt 5:1) to give **4-8** (89 mg, 96%) as a colorless crystal.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.04 (3H, s), 7.29 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.89 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J = 7.6$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 113.5, 114.3 (t, $J_{\text{CF}} = 297$ Hz), 120.1 (t, $J_{\text{CF}} = 28$ Hz), 120.6, 124.1, 124.2 (t, $J_{\text{CF}} = 7$ Hz), 125.2 (t, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 125.8, 127.1, 130.2, 134.5, 134.8, 145.8. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 121.9 (2F, s). IR (ZnSe) 3149, 3018, 2924, 1562, 1448, 1379, 1190, 958 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NBrF}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 48.01; H, 3.02; N, 3.50. Found: C, 48.18; H, 3.18; N, 3.27.

3-Difluoromethyl-1-tosylindole (4-6)

To a solution of NaI (54 mg, 0.36 mmol) in CH₃CN (2 mL) at 25 °C was added Me₃SiCl (39 mg, 0.36 mmol), water (3.2 mg, 0.18 mmol), and then **4-3** (72 mg, 0.23 mmol) under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 h. The reaction was quenched with water (10 mL) and organic material were extracted with AcOEt (3 x 15 mL). The combined extracts were washed with aq. Na₂S₂O₃ and brine, and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 10:1) to give **4-6** (69 mg, 96%) as a colorless crystal.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (3H, s), 6.86 (1H, t, *J*_{HF} = 55.6 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.30 (1H, dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 7.38 (1H, dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 7.78 (1H, t, *J*_{HF} = 2.4 Hz), 7.80 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.98 (1H, d, *J* = 7.4 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.6, 111.8 (t, *J*_{CF} = 235 Hz), 113.7, 116.6 (t, *J*_{CF} = 26 Hz), 120.4, 123.9, 125.5 (t, *J*_{CF} = 10 Hz), 125.6, 126.6, 127.0, 130.1, 134.8, 135.0, 145.6. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 50.6 (2F, dd, *J*_{FF} = 56, 2 Hz). IR (ZnSe) 3114, 3022, 2968, 1595, 1568, 1446, 1373, 1174, 968 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₆H₁₃NF₂O₂S; C, 59.80; H, 4.08; N, 4.36. Found: C, 59.83; H, 4.18; N, 4.14.

3-Trifluoromethyl-1-tosylindoline (4-9a)

To a solution of **4-1a** (97 mg, 0.28 mmol) in DMF (3 mL) was added DBU (0.015 mL, 0.097 mmol) at room temperature under argon. After the mixture was warmed to 120 °C and stirred for 1 h, and then phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with Et₂O (10 mL x 3). The combined extracts were washed with brine and dried over MgSO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by PTLC on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) to give **4-9a** (90 mg, 81%) as a colorless solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.37 (3H, s), 3.82–3.90 (1H, m), 4.05 (1H, dd, *J* = 11.8, 5.6 Hz), 4.11 (1H, dd, *J* = 11.8, 10.3 Hz), 7.05 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.24 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.25 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.34 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.68 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 7.8 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 44.3 (q, *J*_{CF} = 30 Hz), 49.2 (q, *J*_{CF} = 3 Hz), 114.9, 124.0, 124.3, 125.3 (q, *J*_{CF} = 279 Hz), 126.1, 127.2, 129.8, 130.2, 133.5, 142.9, 144.6. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 89.5 (3F, d, *J*_{FF} = 9 Hz). IR (ZnSe) 2924, 1597, 1481, 1462, 1360, 1273, 1167, 1124, 1090, 814, 756, 660 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₆H₁₄NF₃O₂S; C, 56.30;

H, 4.13; N, 4.10%. Found: C, 56.42; H, 4.23; N, 4.09%.

5-Methyl-3-trifluoromethyl-1-tosylindoline (4-9b)

Compound **4-9b** was prepared by method described for **4-9a** using **4-1b** (169 mg, 0.47 mmol), DBU (0.016 mL, 0.11 mmol) in DMF (3 mL). Purification by PTLC on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **4-9b** (86 mg, 69%) as a colorless solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.30 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.77-3.82 (1H, m), 4.02 (1H, dd, $J = 11.5, 5.6$ Hz), 4.07 (1H, dd, $J = 11.5, 11.5$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.0$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 20.6, 21.5, 44.4 (q, $J_{\text{CF}} = 30$ Hz), 49.4 (q, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 114.9, 124.5 (q, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 125.4 (q, $J_{\text{CF}} = 279$ Hz), 126.5, 127.3, 129.8, 130.8, 133.4, 133.9, 140.6, 144.4.

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 90.1 (3F, d, $J_{\text{FH}} = 9$ Hz).

IR (ZnSe) 2924, 2362, 1599, 1489, 1358, 1217, 1167, 912, 771, 748 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NF}_3\text{O}_2\text{S}$ 356.0932 (M^+); found 356.0947.

5-Chloro-3-trifluoromethyl-1-tosylindoline (4-9c)

Compound **4-9c** was prepared by method described for **4-9a** using **4-1c** (109 mg, 0.291 mmol), DBU (0.013 mL, 0.087 mmol) in DMF (3 mL). Purification by PTLC on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **3d** (78 mg, 71%) as a colorless solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.40 (3H, s), 3.18-3.87 (1H, m), 4.06 (1H, dd, $J = 11.1, 5.1$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J = 11.1, 9.8$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 1.9$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 43.8 (q, $J_{\text{CF}} = 30$ Hz), 49.6 (q, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 115.1, 124.1, 125.0 (q, $J_{\text{CF}} = 279$ Hz), 126.9, 127.2, 130.0, 133.2, 136.3, 144.0, 144.9, 149.8. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 89.5 (3F, d, $J_{\text{FH}} = 9$ Hz).

IR (ZnSe) 2920, 1601, 1481, 1358, 1267, 1161, 1117, 1090, 1074 cm^{-1} .

HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NCIF}_5\text{O}_2\text{S}$ 376.0386 (M^+); found 376.0381.

5,7-Difluoro-3-trifluoromethyl-1-tosylindoline (4-9d)

Compound **4-9dc** was prepared by method described for **4-9a** using **4-1d** (107 mg, 0.284

(3 mL). Purification by PTLC on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) gave **4-9d** (70 mg, 65%) as a colorless solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.43 (3H, s), 3.66-3.71 (1H, m), 4.17 (1H, dd, $J = 12.7, 8.3$ Hz), 4.38 (1H, dd, $J = 12.7, 9.0$ Hz), 6.84-6.89 (2H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 8.3$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 48.0 (1F, dd, $J_{\text{FH}} = 10$ Hz, $J_{\text{FF}} = 10$ Hz), 49.7 (1F, ddd, $J_{\text{FH}} = 10, 10$ Hz, $J_{\text{FF}} = 10$ Hz), 96.1 (3F, d, $J_{\text{FH}} = 8$ Hz). IR (ZnSe) 3020, 1612, 1487, 1348, 1217, 1163, 1130, 1090 cm^{-1} .

HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NF}_5\text{O}_2\text{S}$ 378.0587 (M^+); found 378.0604.

3-Trifluoromethyl-1-(2-nitrobenzenesulfonyl)indoline (**4-9f**)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.00-4.05 (1H, m), 4.34 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz), 7.62 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.3$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.72 (1H, ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.3$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 44.4 (q, $J_{\text{CF}} = 30$ Hz), 49.4 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 114.7, 124.1, 124.5 (q, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 124.6, 125.3 (q, $J_{\text{CF}} = 279$ Hz), 126.4, 130.1, 130.3, 131.0, 131.8, 134.4, 142.0, 148.3. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 89.9 (3F, d, $J_{\text{FH}} = 9$ Hz). IR (ZnSe) 1542, 1481, 1358, 1166, 1121, 913, 730 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ 373.0470 (M^+); found 373.0454.

3-Trifluoromethyldihydrobenzo[*b*]thiophene (**4-10**)

To a solution of **4-2** (97 mg, 0.28 mmol) in MeOH (3 mL) was added K_2CO_3 (52 mg, 0.376 mmol) at room temperature under argon. After the mixture was heated under reflux for 1 h, and then phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with Et_2O (10 mL x 3). The combined extracts were washed with brine and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by PTLC on silica gel (hexane) to give **4-10** (49 mg, 70%) as a colorless liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.40 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 12.0, 6.6$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 12.0, 9.0$ Hz), 4.12-4.20 (1H, m), 7.08 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.21-7.25 (2H, m), 7.34 (1H, d, $J = 7.6$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 31.4 (q, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 51.5 (q, $J_{\text{CF}} = 28$ Hz), 122.5, 124.6, 126.0, 126.2 (q, $J_{\text{CF}} = 280$ Hz), 129.5, 132.6, 142.7. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 91.2 (3F, d, $J_{\text{FH}} = 9$ Hz).

IR (ZnSe) 3018, 1587, 1466, 1445, 1350, 1265, 1215, 1159, 1107 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{S}$ 205.0299 (M^+); found 205.0295.

***N*-(1-Phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl)-*N*-*t*-butoxycarbonyl-*p*-toluenesulfonamide (4-15a)**

To a solution of 1-phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-en-1-ol **4-14a** (512 mg, 2.37 mmol), PPh₃ (1.24 g, 4.73 mmol) and *N*-*t*-butoxycarbonyl-*p*-toluenesulfonamide (945 mg, 3.48 mmol) in THF (15 mL) at 0 ° C was added DEAD (40% in toluene solution, 0.82 ml, 4.70 mmol) under argon. After the reaction mixture was stirred at 0 ° C for 10 h. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 10:1) to give **4-15a** (1.12 g, 95%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.22 (1H, dd, *J* = 15.5, 6.5 Hz), 3.39 (1H, dd, *J* = 15.5, 8.7 Hz), 5.50 (1H, s), 5.83 (1H, s), 5.93 (1H, dd, *J* = 8.7, 6.5 Hz), 7.20 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.31 (1H, dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 7.35 (2H, dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 7.45 (2H, d, *J* = 7.4 Hz), 7.53 (2H, d, *J* = 8.1 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 27.7, 31.9, 58.9, 84.6, 121.5 (q, *J*_{CF} = 6 Hz), 123.6 (q, *J*_{CF} = 272 Hz), 127.8, 128.1, 128.3, 128.4, 128.9, 134.7 (q, *J*_{CF} = 30 Hz), 138.6, 144.1, 150.8, 171.1. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 93.3 (3F, s). IR (neat) 3018, 2981, 2933, 1728, 1599, 1354, 1169, 1151, 1122 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₂₃H₂₆NF₃O₄S; C, 58.84; H, 5.58; N, 2.98. Found: C, 58.60; H, 5.71; N, 2.79.

***N*-(1-Phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl)-*p*-toluenesulfonamide (4-16a)**

To a solution of **4-15a** (934 mg, 1.99 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) at 25 ° C was added CF₃CO₂H (1.53 ml, 19.9 mmol) under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 h. The reaction was quenched with Na₂CO₃ (20 mL) and organic material were extracted with CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). The combined extracts were washed with brine, and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 2:1) to give **4-16a** (688 mg, 94%) as a colorless crystal.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.37 (3H, s), 2.58 (1H, dd, *J* = 15.3, 7.2 Hz), 2.71 (1H, dd, *J* = 15.3, 7.8 Hz), 4.49 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.3, 7.2 Hz), 4.91 (1H, br s), 5.19 (1H, s), 5.63 (1H, s), 7.02-7.04 (2H, m), 7.14 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.17-7.19 (3H, m), 7.54 (2H, d, *J* = 8.2 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.4, 37.6, 56.5, 121.9 (q, *J*_{CF} = 5 Hz), 123.3 (q, *J*_{CF} = 272 Hz), 126.6, 127.1, 127.8, 128.6, 129.3, 133.4 (q, *J*_{CF} = 30 Hz), 137.2, 139.5, 143.2. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 93.4 (3F, s). IR (ZnSe) 3269, 3064, 3030, 2927, 1456, 1325, 1159, 1120,

912 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NF}_3\text{O}_2\text{S}$; C, 58.52; H, 4.91; N, 3.79. Found: C, 58.56; H, 5.08; N, 3.80.

***N*-[1-(*p*-Bromophenyl)-3-trifluoromethyl-but-3-enyl]-*p*-toluenesulfonamide (4-16b)**

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.39 (3H, s), 2.49 (1H, dd, $J = 15.2, 7.2$ Hz), 2.64 (1H, dd, $J = 15.2, 8.0$ Hz), 4.46 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.6, 7.2$ Hz), 5.21 (1H, s), 5.61 (1H, s), 5.91 (1H, br s), 6.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.4$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.4, 37.4, 55.9, 121.6, 122.3 (q, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 123.2 (q, $J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 127.0, 128.4, 129.4, 131.5, 133.0 (q, $J_{\text{CF}} = 30$ Hz), 136.9, 138.4, 143.6. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 93.5 (3F, s). IR (ZnSe) 3263, 3061, 3030, 2924, 2872, 1489, 1321, 1155, 1117, 953 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NBrF}_3\text{O}_2\text{S}$; C, 48.23; H, 3.82; N, 3.12. Found: C, 48.14; H, 3.77; N, 2.89. mp. 131-133 $^{\circ}\text{C}$.

***N*-(1-Styryl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl)-*p*-toluenesulfonamide (4-16c)**

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.29 (3H, s), 2.44 (1H, dd, $J = 15.2, 7.4$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 15.2, 7.4$ Hz), 4.16 (1H, dddd, $J = 7.4, 7.4, 7.4, 7.4$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 5.44 (1H, s), 5.74 (1H, s), 5.76 (1H, dd, $J = 16.0, 7.4$ Hz), 6.25 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.20-7.27 (5H, m), 7.71 (2H, d, $J = 8.3$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.4, 36.2, 54.5, 122.0 (q, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 123.3 (q, $J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 126.4, 127.1, 127.3, 127.9, 128.4, 129.6, 132.6, 133.4 (q, $J_{\text{CF}} = 30$ Hz), 135.8, 137.6, 143.5. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 93.4 (3F, s). IR (ZnSe) 3261, 1599, 1495, 1323, 1215, 1157, 1119, 966 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NF}_3\text{O}_2\text{S}$; C, 60.75; H, 5.10; N, 3.54. Found: C, 60.54; H, 5.03; N, 3.48.

***N*-[1-(2-Furyl)-3-trifluoromethyl-but-3-enyl]-*p*-toluenesulfonamide (4-16d)**

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 2.66 (1H, dd, $J = 15.1, 8.0$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 15.1, 7.5$ Hz), 4.61 (1H, ddd, $J = 8.6, 8.0, 7.5$ Hz), 5.24 (1H, s), 5.32 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.64 (1H, s), 5.92 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.10 (1H, dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.1$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.4, 35.0, 50.2, 107.8, 110.3, 121.9 (q, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 123.3 (q, $J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 127.0, 129.4, 132.1 (q, $J_{\text{CF}} = 30$ Hz), 137.3, 142.1, 143.3, 151.2. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 93.4 (3F, s). IR (ZnSe) 3269, 1599, 1326, 1157, 1114, 1011, 949 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NF}_3\text{O}_3\text{S}$ 360.0882 (M^+); found 360.0878.

***N*-(1-*n*-Hexyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl)-*p*-toluenesulfonamide (4-16e)**

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.84 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.02-1.32 (9H, m), 1.45 (1H, m), 2.26 (1H, dd, $J = 14.9, 7.3$ Hz), 2.37 (1H, dd, $J = 14.9, 6.6$ Hz), 2.42 (3H, s), 3.40 (1H, m), 4.29 (1H, brs), 5.32 (1H, s), 5.66 (1H, s), 7.29 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.3$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 21.4, 22.4, 24.9, 28.7, 31.5, 34.3, 36.0, 52.4, 121.3 (q, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 123.2 (q, $J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 127.0, 129.5, 134.3 (q, $J_{\text{CF}} = 29$ Hz), 137.9, 143.3. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 93.6 (3F, s). IR (neat) 3276, 3020, 2956, 2929, 2860, 1217, 1159, 1120 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NF}_3\text{O}_2\text{S}$; C, 57.27; H, 6.94; N, 3.71. Found: C, 57.03; H, 7.20; N, 3.59. mp. 65-67 $^{\circ}\text{C}$.

Thioacetic acid *S*-(1-phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl) ester (4-17a)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.30 (3H, s), 2.82 (1H, dd, $J = 15.8, 8.7$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 15.8, 7.2$ Hz), 4.81 (1H, dd, $J = 8.7, 7.2$ Hz), 5.21 (1H, s), 5.66 (1H, s), 7.23-7.33 (5H, m). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 30.3, 35.7, 45.8, 120.9 (q, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 123.4 (q, $J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 127.7, 127.7, 128.7, 134.6 (q, $J_{\text{CF}} = 30$ Hz), 140.0, 194.0. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 93.4 (3F, s). IR (neat) 3064, 3032, 2929, 1693, 1217, 1169, 1124 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{OS}$; C, 56.92; H, 4.78. Found: C, 56.89; H, 4.90.

Thioacetic acid *S*-(1-*n*-hexyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl) ester (4-17b)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (3H, t, $J = 6.5$ Hz), 1.27-1.75 (10H, m), 2.32 (3H, s), 2.47 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.70 (1H, m), 5.41 (1H, s), 5.78 (1H, s). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 93.3 (3F, s). IR (neat) 2929, 2858, 1685, 1458, 1217, 1171, 1122, 908, 733 cm^{-1} .

2-(1-Phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl)-malonic acid diethyl ester (4-19a)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 15.0, 10.1$ Hz), 2.73 (1H, dd, $J = 15.0, 3.2$ Hz), 3.66 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 3.68 (1H, ddd, $J = 10.1, 10.1, 3.2$ Hz), 3.90 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.23 (1H, dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz), 4.26 (1H, dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz), 4.96 (1H, s), 5.51 (1H, s), 7.19 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.20 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 7.6$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.6, 13.9, 33.8, 43.7, 58.4, 61.3, 61.7, 120.8 (q, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 123.5 (q, $J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 127.2, 128.3, 128.5, 134.8 (q, $J_{\text{CF}} = 30$ Hz), 139.0, 167.4, 167.9. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 93.5 (3F, s). IR (neat) 3032, 2983, 2939, 2906, 1749, 1732, 1369, 1219, 1167, 1122 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_4$; C, 60.33; H, 5.91. Found: C, 60.26; H, 6.01.

2-(1-Phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl)-malononitrile (4-19b)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.91 (1H, dd, $J = 15.1, 8.8$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 15.1, 7.0$ Hz), 3.52 (1H, m), 3.99 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.35 (1H, s), 5.79 (1H, s), 7.35–7.45 (5H, m). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 29.3, 32.8, 44.2, 111.2, 111.3, 123.0 (q, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 123.1 (q, $J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 127.9, 128.6, 129.4, 133.4 (q, $J_{\text{CF}} = 30$ Hz), 135.1. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 94.1 (3F, s). IR (neat) 3070, 3035, 2908, 2260, 2192, 1456, 1348, 1169, 1120, 956 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{F}_3$; C, 63.63; H, 4.20; N, 10.60. Found: C, 63.38; H, 4.33; N, 10.33.

4-Difluoromethylene-2-phenyl-1-tosylpyrrolidine (4-20a)

To a solution of **4-16a** (658 mg, 1.78 mmol) in DMF (15 mL) at 0 °C was added NaH (92 mg, 2.3 mmol, 60% dispersion in mineral oil) under argon. After the reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min and then 120 °C for 3 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined extracts were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) to give **4-20a** (564 mg, 91%) as a colorless crystal.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.42 (3H, s), 2.54 (1H, br d, $J = 15.0$ Hz), 2.70 (1H, m), 4.13 (1H, dm, $J = 14.5$ Hz), 4.19 (1H, dm, $J = 14.5$ Hz), 4.95 (1H, ddd, $J = 8.2, 3.1, 1.5$ Hz), 7.22–7.31 (7H, m), 7.57 (2H, d, $J = 8.3$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.5, 33.9, 47.0 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 63.2, 85.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 25, 22$ Hz), 126.2, 127.4, 127.7, 128.5, 129.6, 134.8, 140.8, 143.7, 149.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 283, 283$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 72.0 (1F, ddd, $J_{\text{FF}} = 54$ Hz, $J_{\text{FH}} = 3, 3$ Hz), 74.5 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 54$ Hz). IR (ZnSe) 3064, 3032, 2927, 2866, 1782, 1350, 1273, 1219, 1161, 1093, 1058 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NF}_2\text{O}_2\text{S}$; C, 61.88; H, 4.90; N, 4.01. Found: C, 61.81; H, 4.95; N, 3.74.

2-(*p*-Bromophenyl)-4-difluoromethylene-1-tosylpyrrolidine (4-20b)

Compound **4-20b** was prepared by the method described for **4-20a** using **4-16b** (134 mg, 0.30 mmol), NaH (16 mg, 0.39 mmol, 60% dispersion in mineral oil) in DMF (3 mL) at 120 °C for 4 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 4:1) gave **4-20b** (101 mg, 79%) as a colorless crystal.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.43 (3H, s), 2.49 (1H, br d, $J = 15.0$ Hz), 2.70 (1H, m), 4.13 (1H, br d, $J = 15.0$ Hz), 4.16 (1H, br d, $J = 15.0$ Hz), 4.86 (1H, dm, $J = 7.9$ Hz), 7.11 (2H, d, J

= 8.4 Hz), 7.26 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 7.8$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.5, 33.9, 47.0 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 62.6, 85.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 26, 24$ Hz), 121.6, 127.3, 128.0, 129.7, 131.6, 134.6, 139.9, 143.9, 149.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 285, 285$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 72.4 (1F, ddd, $J_{\text{FF}} = 53$ Hz, $J_{\text{FH}} = 3, 3$ Hz), 74.9 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 53$ Hz). IR (ZnSe) 3026, 1782, 1489, 1350, 1275, 1219, 1163, 914 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NBrF}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 50.48; H, 3.77; N, 3.27. Found: C, 50.49; H, 3.93; N, 3.15. mp. 76-77 $^{\circ}\text{C}$.

4-Difluoromethylene-2-styryl-1-tosylpyrrolidine (4-20c)

Compound **4-20c** was prepared by the method described for **4-20a** using *N*-[1-styryl-3-trifluoromethyl-3-butenyl]-*p*-toluenesulfonamide **4-16c** (109mg, 0.28 mmol), NaH (14 mg, 0.35 mmol, 60% dispersion in mineral oil) in DMF (3 mL) at 120 $^{\circ}\text{C}$ for 3 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 4:1) gave **4-20c** (75 mg, 74%) as a colorless crystal.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.40 (3H, s), 2.41 (1H, dm, $J = 11.7$ Hz), 2.57 (1H, m), 4.03 (1H, dm, $J = 11.8$ Hz), 4.07 (1H, dm, $J = 11.8$ Hz), 4.46 (1H, m), 5.93 (1H, dd, $J = 15.8, 7.4$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.24-7.32 (7H, m), 7.69 (2H, d, $J = 8.3$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.5, 32.2, 46.4 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 62.1, 85.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 26, 22$ Hz), 126.6, 127.5, 127.8, 128.0, 128.5, 129.7, 131.8, 135.0, 136.0, 143.8, 150.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 283, 283$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 71.8 (1F, ddd, $J_{\text{FF}} = 55$ Hz, $J_{\text{FH}} = 3, 3$ Hz), 74.5 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 55$ Hz).

4-Difluoromethylene-2-(2-furyl)-1-tosylpyrrolidine (4-20d)

Compound **4-20d** was prepared by the method described for **4-20a** using *N*-[1-(2-furyl)-3-trifluoromethyl-3-butenyl]-*p*-toluenesulfonamide **4-16d** (82 mg, 0.23 mmol), NaH (12 mg, 0.31 mmol, 60% dispersion in mineral oil) in DMF (3 mL) at 120 $^{\circ}\text{C}$ for 3 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 4:1) gave **4-20d** (61 mg, 78%) as a colorless crystal.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.40 (3H, s), 2.64–2.68 (2H, m), 3.99 (1H, dm, $J = 13.4$ Hz), 4.18 (1H, dm, $J = 13.4$ Hz), 5.09 (1H, ddd, $J = 6.3, 4.1, 1.9$ Hz), 6.24 (1H, br d, $J = 3.3$ Hz), 6.25 (1H, dd, $J = 3.3, 1.9$ Hz), 7.18 (1H, m), 7.23 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.3$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.5, 30.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 2, 2$ Hz), 46.2 (dd, $J_{\text{CF}} = 4, 1$ Hz), 55.6, 85.6 (dd, $J_{\text{CF}} = 26, 23$ Hz), 107.6, 110.1, 127.2, 129.6, 134.8, 142.3, 143.5, 149.9 (dd, $J_{\text{CF}} =$

282, 282 Hz), 152.6. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 71.8 (1F, ddd, $J_{\text{FF}} = 55$, $J_{\text{FH}} = 3$, 3 Hz), 74.4 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 55$ Hz). IR (ZnSe) 3120, 3028, 2924, 2868, 1784, 1599, 1350, 1275, 1163, 1093 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NF}_2\text{O}_3\text{S}$; C, 56.63; H, 4.46; N, 4.13. Found: C, 56.45; H, 4.45; N, 3.86. mp. 63-64 °C.

4-Difluoromethylene-2-hexyl-1-tosylpyrrolidine (4-20e)

Compound **4-20e** was prepared by the method described for **4-20a** using *N*-(1-hexyl-3-trifluoromethyl-3-butenyl)-*p*-toluenesulfonamide **4-16e** (82 mg, 0.22 mmol), NaH (10 mg, 0.26 mmol, 60% dispersion in mineral oil) in DMF (3 mL) at 120 °C for 2 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) gave **4-20e** (64 mg, 82%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (3H, t, $J = 6.5$ Hz), 1.21-1.46 (10H, m), 2.06–2.16 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.87 (1H, m), 3.96 (1H, dm, $J = 14.7$ Hz), 4.03 (1H, dm, $J = 14.7$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 8.4$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 21.5, 22.6, 25.7, 29.0, 30.2, 31.7, 35.4, 46.2 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 60.7, 85.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 25$, 22 Hz), 127.3, 129.8, 135.1, 143.7, 149.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 282$, 282 Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 71.4 (1F, ddd, $J_{\text{FF}} = 56$, $J_{\text{FH}} = 3$, 3 Hz), 74.2 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 56$ Hz). IR (neat) 3026, 2956, 2927, 2858, 1782, 1348, 1217, 1163, 912 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NF}_2\text{O}_2\text{S}$; C, 60.48; H, 7.05; N, 3.92. Found: C, 60.50; H, 7.10; N, 3.63.

4-Difluoromethylene-2-phenyl-tetrahydrothiophene (4-23a)

4-17a (80 mg, 0.29 mmol) in DMF (3 mL) at 0 °C was added NaOMe (19 mg, 0.36 mmol) under argon. After the reaction mixture was stirred at 100 °C for 10 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined extracts were washed with water and brine, and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) to give **4-23a** (52 mg, 82%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.76 (1H, m), 3.06 (1H, dd, $J = 13.7$, 5.7 Hz), 3.63 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 3.69 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 8.4$, 5.7 Hz), 7.26 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.33 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 7.3$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 30.2 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 38.5 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 51.8, 90.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 22$, 22 Hz), 127.3, 127.6, 128.6, 140.6, 150.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 284$, 284 Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 71.7 (1F, ddd, $J_{\text{FF}} = 54$ Hz, $J_{\text{FH}} = 3$,

3 Hz), 72.6 (1F, dd, $J_{\text{FF}} = 54$ Hz, $J_{\text{FH}} = 4$ Hz). IR (neat) 3064, 3030, 2912, 1765, 1267, 1219, 1049 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{S}$ 213.0550 (M^+); found 213.0564.

4-Difluoromethylene-2-hexyl-tetrahydrothiophene (4-23b)

Compound **4-23b** was prepared by the method described for **4-23a** using **4-17b** (80 mg, 0.28 mmol), NaOMe (20 mg, 0.37 mmol) in DMF (3 mL) at 100 °C for 15 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 50:1) gave **4-23b** (47 mg, 75%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.22–1.41 (8H, m), 1.54 (1H, m), 1.63 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.78 (1H, dm, $J = 14.3$ Hz), 3.34 (1H, m), 3.45 (1H, dm, $J = 12.9$ Hz), 3.48 (1H, dm, $J = 12.9$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 22.6, 28.6, 28.8 (d, $J_{\text{CF}} = 1$ Hz), 29.1, 31.7, 36.1, 36.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 2, 2$ Hz), 48.8, 89.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 21, 21$ Hz), 150.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 283, 283$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 70.6 (1F, dm, $J_{\text{FF}} = 56$ Hz), 72.2 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 56$ Hz). IR (neat) 2956, 2926, 2854, 1765, 1267, 1201, 1047, 912 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{S}$; C, 59.97; H, 8.23. Found: C, 59.84; H, 8.21.

4-Difluoromethylene-2-phenyl-cyclopentane-1,1-dicarboxylic acid diethyl ester (4-24a)

To a solution of 2-(1-phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl)-malonic acid diethyl ester **4-19a** (83 mg, 0.23 mmol) in DMF (3 mL) at 0 °C was added KH (50 mg, 0.37 mmol, 30% dispersion in mineral oil) under argon. After the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and then 110 °C for 3 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined extracts were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) to give **4-24a** (60 mg, 77%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.94 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.25 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.71 (1H, dm, $J = 16.4$ Hz), 2.82 (1H, dm, $J = 16.8$ Hz), 2.95 (1H, m), 3.34 (1H, dm, $J = 16.8$ Hz), 3.71 (1H, dq, $J = 10.7, 7.1$ Hz), 3.90 (1H, dq, $J = 10.7, 7.1$ Hz), 4.05 (1H, dq, $J = 7.9, 5.8$ Hz), 4.18 (1H, dq, $J = 10.7, 7.1$ Hz), 4.26 (1H, dq, $J = 10.7, 7.1$ Hz), 7.19–7.28 (5H, m). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.5, 13.9, 31.7, 33.2, 49.6, 61.2, 61.7, 65.1, 87.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 23, 22$ Hz), 127.3, 128.1, 128.2, 1139.8, 150.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 281, 281$ Hz), 168.9, 171.0. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 71.7 (1F, dm, $J_{\text{FF}} = 58$ Hz), 71.9 (1F, dm, $J_{\text{FF}} = 58$ Hz). IR (neat) 3032, 2983, 1772, 1730, 1558, 1367, 1269, 1221, 1036 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_4$; C, 63.90; H, 5.96.

Found: C, 63.74; H, 5.89.

4-Difluoromethylene-2-phenyl-cyclopentane-1,1-dicarbonitrile (4-24b)

To a solution of 2-(1-phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl)-malononitrile **4-19b** (54 mg, 0.21 mmol) in DMF (3 mL) at 0 °C was added NaH (10.6 mg, 0.265 mmol, 60% dispersion in mineral oil) under argon. After the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and then 100 °C for 3 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) to give **4-24b** (31 mg, 61%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.95 (1H, ddm, *J* = 15.8, 7.5 Hz), 3.04 (1H, ddm, *J* = 15.8, 11.3 Hz), 3.16 (1H, dm, *J* = 15.6 Hz), 3.37 (1H, dm, *J* = 15.6 Hz), 3.72 (1H, dd, *J* = 11.3, 7.5 Hz), 7.42–7.48 (5H, m). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 28.4, 38.4 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 41.5, 54.4, 83.3 (dd, *J*_{CF} = 27, 23 Hz), 113.4, 114.6, 128.0, 129.2, 129.6, 133.0, 151.5 (dd, *J*_{CF} = 285, 285 Hz). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 76.0 (1F, dm, *J*_{FF} = 49 Hz), 76.3 (1F, dm, *J*_{FF} = 49 Hz). IR (neat) 3033, 2935, 2360, 2332, 1772, 1498, 1271, 1078 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₄H₁₀N₂F₂; C, 68.85; H, 4.13; N, 11.47. Found: C, 68.83; H, 4.21; N, 11.37.

4-Trifluoromethyl-2-phenyl-1-tosylpyrrolidine (4-25a)

4-16a (146 mg, 0.395 mmol) in ethyleneglycol (3 mL) at 25 °C was added KOH powder (111 mg, 1.97 mmol) under argon. After the reaction mixture was stirred at 130 °C for 10 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined extracts were washed with water and brine, and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) to give **4-25a** (*anti:syn* = 92:8 mixture, 124 mg, 85%) as a colorless crystal.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) *anti* δ 2.05 (2H, dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz), 2.44 (3H, s), 2.88–3.06 (1H, m), 3.50 (1H, dd, *J* = 10.5, 8.8 Hz), 3.85 (1H, dd, *J* = 10.5, 8.3 Hz), 4.94 (1H, dd, *J* = 5.4, 5.4 Hz), 7.23–7.48 (7H, m), 7.67 (2H, d, *J* = 8.2 Hz). *syn* δ 2.42 (3H, s), 2.48–2.53 (2H, m), 2.58–3.68 (1H, m), 3.58 (1H, dd, *J* = 11.5, 9.8 Hz), 3.96 (1H, dd, *J* = 11.5, 8.1 Hz), 4.71 (1H, dd, *J* = 9.3, 7.3 Hz), 7.23–7.48 (7H, m), 7.54 (2H, d, *J* = 8.2 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) *anti* δ 21.6, 34.8, 40.9 (q, *J*_{CF} = 29 Hz), 47.7, 62.6, 125.9, 126.1 (q, *J*_{CF} = 275 Hz),

127.5, 127.7, 128.6, 129.7, 134.2, 141.1, 143.9. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) *anti* δ_{F} 91.1 (3F, d, $J_{\text{FH}} = 8$ Hz), *syn* δ_{F} 91.3 (3F, d, $J_{\text{FH}} = 8$ Hz). IR (ZnSe) 3030, 2983, 2881, 1452, 1400, 1348, 1157, 1120 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NF}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 58.52; H, 4.91; N, 3.79. Found: C, 58.43; H, 5.00; N, 3.59. mp. 90-91 $^{\circ}\text{C}$.

2-(*p*-Bromophenyl)-1-tosyl-4-trifluoromethylpyrrolidine (4-25b)

Compound **4-25b** was prepared by the method described for **4-25a** using *N*-(1-(*p*-bromophenyl)-3-trifluoromethyl-3-butenyl)-*p*-toluenesulfonamide **4-16b** (207 mg, 0.462 mmol), KOH powder (129 mg, 2.3 mmol) in ethyleneglycol (6 mL) at 130 $^{\circ}\text{C}$ for 20 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) gave **4-25b** (*anti*, 146 mg, 70%; *syn*, 13 mg, 6%) as a colorless crystal.

anti-4-25b: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.01 (1H, ddd, $J = 12.9, 7.2, 3.3$ Hz), 2.08 (1H, ddd, $J = 12.9, 9.9, 8.2$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.92 (1H, m), 3.47 (1H, dd, $J = 10.6, 8.6$ Hz), 3.85 (1H, dd, $J = 10.6, 8.2$ Hz), 4.83 (1H, dd, $J = 8.2, 3.3$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.1$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 34.8 (q, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 40.8 (q, $J_{\text{CF}} = 29$ Hz), 47.8 (q, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 62.1, 121.6, 126.0 (q, $J_{\text{CF}} = 276$ Hz), 127.5, 127.7, 129.8, 131.7, 134.0, 140.2, 144.1. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 91.1 (3F, d, $J_{\text{FH}} = 8$ Hz). IR (ZnSe) 3030, 2910, 1489, 1400, 1350, 1163, 1122, 914 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NBrF}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 48.23; H, 3.82; N, 3.12. Found: C, 48.04; H, 3.84; N, 2.87. mp. 119-120 $^{\circ}\text{C}$.

syn-4-25b: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.99 (1H, ddd, $J = 13.3, 11.0, 9.4$ Hz), 2.44 (3H, s), 2.52 (1H, ddd, $J = 13.3, 7.5, 7.5$ Hz), 2.64 (1H, m), 3.58 (1H, dd, $J = 11.5, 9.7$ Hz), 3.94 (1H, dd, $J = 11.5, 8.2$ Hz), 4.65 (1H, dd, $J = 9.4, 7.5$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.0$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 36.2, 41.6 (q, $J_{\text{CF}} = 30$ Hz), 48.5 (q, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 63.0, 121.7, 125.6 (q, $J_{\text{CF}} = 276$ Hz), 127.4, 128.2, 129.8, 131.6, 134.6, 139.7, 144.1. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 91.2 (3F, d, $J_{\text{FH}} = 8$ Hz). IR (ZnSe) 2960, 2910, 1489, 1404, 1360, 1271, 1161, 912 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NBrF}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 48.23; H, 3.82; N, 3.12. Found: C, 48.30; H, 3.90; N, 2.90.

4-Trifluoromethyl-2-styryl-1-tosylpyrrolidine (4-25c)

Compound **4-25c** was prepared by the method described for **4-25a** using *N*-[1-styryl-3-trifluoromethyl-3-butenyl]-*p*-toluenesulfonamide **4-16c** (65 mg, 0.16 mmol),

KOH powder (12 mg, 0.21 mmol) in ethyleneglycol (3 mL) at 130 °C for 20 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 4:1) gave **4-25c** (*anti:syn* = 78 : 22 mixture, 17 mg, 27%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) *anti* δ 1.91-1.97 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.00 (1H, m), 3.42 (1H, dd, *J* = 10.5, 8.3 Hz), 3.74 (1H, dd, *J* = 10.5, 8.5 Hz), 4.44 (1H, ddd, *J* = 8.5, 8.3, 6.3 Hz), 6.00 (1H, dd, *J* = 15.7, 6.4 Hz), 6.57 (1H, d, *J* = 15.7 Hz), 7.18-7.32 (7H, m), 7.71 (2H, d, *J* = 8.3 Hz). *syn* δ 1.91-1.97 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.69 (1H, m), 3.49 (1H, dd, *J* = 11.2, 8.9 Hz), 3.81 (1H, dd, *J* = 11.2, 8.5 Hz), 4.28 (1H, ddd, *J* = 8.9, 8.5, 8.0 Hz), 5.96 (1H, dd, *J* = 15.8, 8.0 Hz), 6.57 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 7.18-7.32 (7H, m), 7.68 (2H, d, *J* = 8.3 Hz).

2-(2-Furyl)-4-trifluoromethyl-1-tosylpyrrolidine (**4-25d**)

Compound **4-25d** was prepared by the method described for **4-25a** using *N*-[1-(2-furyl)-3-trifluoromethyl-but-3-enyl]-*p*-toluenesulfonamide **4-16d** (155 mg, 0.431 mmol), KOH powder (124 mg, 2.20 mmol) in ethyleneglycol (7 mL) at 120 °C for 10 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 4:1) gave **4-25d** (*anti:syn* = 83:17 mixture, 107 mg, 69%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) *anti* δ 2.10 (1H, ddd, *J* = 12.6, 10.8, 8.2 Hz), 2.20 (1H, ddd, *J* = 12.6, 7.2, 1.9 Hz), 2.41 (3H, s), 3.27 (1H, m), 3.52 (1H, dd, *J* = 10.0, 8.4 Hz), 3.67 (1H, dd, *J* = 10.0, 8.8 Hz), 5.05 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.28 (1H, dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz), 6.30 (1H, dm, *J* = 3.2 Hz), 7.20 (1H, dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.53 (2H, d, *J* = 8.3 Hz). *syn* δ 2.30 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.45 (1H, m), 2.76 (1H, m), 3.45 (1H, dd, *J* = 10.5, 10.5 Hz), 3.94 (1H, dd, *J* = 10.5, 7.9 Hz), 4.96 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 6.27 (1H, dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz), 6.31 (1H, dm, *J* = 3.2 Hz), 7.21 (1H, m), 7.26 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.50 (2H, d, *J* = 8.3 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) *anti* δ 21.5, 31.5 (q, *J*_{CF} = 2 Hz), 41.7 (q, *J*_{CF} = 29 Hz), 46.7 (q, *J*_{CF} = 3 Hz), 56.2, 108.1, 110.2, 126.2 (q, *J*_{CF} = 275 Hz), 127.2, 129.6, 134.6, 142.2, 143.6, 152.9. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) *anti* δ_F 90.9 (3F, d, *J*_{FH} = 8 Hz). *syn* δ_F 91.5 (3F, d, *J*_{FH} = 8 Hz). IR (neat) 2958, 2925, 1598, 1348, 1271, 1159, 1120, 1011, 912 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₆H₁₆NF₃O₃S; C, 53.48; H, 4.49; N, 3.90. Found: C, 53.52; H, 4.65; N, 3.72.

4-Trifluoromethyl-2-hexyl-1-tosylpyrrolidine (**4-25e**)

Compound **4-25e** was prepared by the method described for **4-25a** using *N*-(1-hexyl-3-trifluoromethyl-3-butenyl)-*p*-toluenesulfonamide **4-16e** (82 mg, 0.22 mmol), KOH powder (61 mg, 1.1 mmol) in ethyleneglycol (3 mL) and THF (0.3 mL) at 130 °C for 20

h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 4:1) gave **4-25e** (*anti:syn* = 77:23 mixture, 56 mg, 67%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) *anti* δ 0.89 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.25–1.53 (9H, m), 1.64 (1H, m), 1.75–1.83 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.95 (1H, m), 3.24 (1H, dd, J = 10.5, 9.1 Hz), 3.65 (1H, dd, J = 10.5, 8.3 Hz), 3.70–3.78 (1H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.0 Hz). *syn* δ 0.89 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.25–1.53 (9H, m), 1.64 (1H, m), 1.91 (1H, m), 2.12 (1H, ddd, J = 12.8, 8.1, 8.1 Hz), 2.28 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.31 (1H, dd, J = 10.5, 8.8 Hz), 3.70–3.78 (2H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.0 Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) *anti* δ 14.0, 21.4, 22.5, 25.8, 29.0, 30.0, 31.7, 35.8, 41.1 (q, J_{CF} = 29 Hz), 47.2 (q, J_{CF} = 2 Hz), 60.1, 126.2 (q, J_{CF} = 276 Hz), 127.4, 129.7, 134.0, 143.7. ^{19}F NMR (471 MHz CDCl_3) *anti* δ_{F} 90.9 (3F, d, J_{FH} = 8 Hz). *syn* δ_{F} 91.5 (3F, d, J_{FH} = 8 Hz). IR (neat) 3020, 2956, 2929, 2858, 1456, 1402, 1348, 1273, 1163, 914 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NF}_3\text{O}_2\text{S}$; C, 57.27; H, 6.94; N, 3.71. Found: C, 57.32; H, 6.99; N, 3.53.

4-Trifluoromethyl-2-phenyltetrahydrothiophene (4-28a)

4-17a (87 mg, 0.31 mmol) in MeOH (3 mL) at 25 °C was added K_2CO_3 (47 mg, 0.34 mmol) under argon. After the reaction mixture was refluxed for 2 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The combined extracts were washed with water and brine, and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 20:1) to give **4-28a** (66 mg, 76%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.35 (1H, ddd, J = 13.3, 6.2, 6.2 Hz), 2.53 (1H, ddd, J = 13.3, 8.0, 7.1 Hz), 3.05–3.15 (2H, m), 3.26 (1H, m), 4.64 (1H, dd, J = 7.1, 6.2 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.34 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.4 Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 31.2 (q, J_{CF} = 2 Hz), 39.4 (q, J_{CF} = 1 Hz), 46.0 (q, J_{CF} = 27 Hz), 50.8, 127.0 (q, J_{CF} = 277, 277 Hz), 127.4, 127.4, 128.6, 141.6. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 91.8 (3F, d, J_{FH} = 8 Hz). IR (neat) 3064, 3020, 2945, 2875, 1381, 1267, 1215, 1151, 1159, 1107 cm^{-1} . HRMS Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{S}$ 233.0612 (M^+); found 233.0625.

4-Trifluoromethyl-2-*n*-hexyltetrahydrothiophene (4-28b)

Compound **4-28b** was prepared by the method described for **4-28a** using **4-17b** (81 mg, 0.29 mmol), K_2CO_3 (43 mg, 0.31 mmol) in MeOH (3 mL) for 1 h. Purification by column

chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 50:1) gave **4-28b** (92:8 mixture, 56 mg, 75%) as a colorless oil.

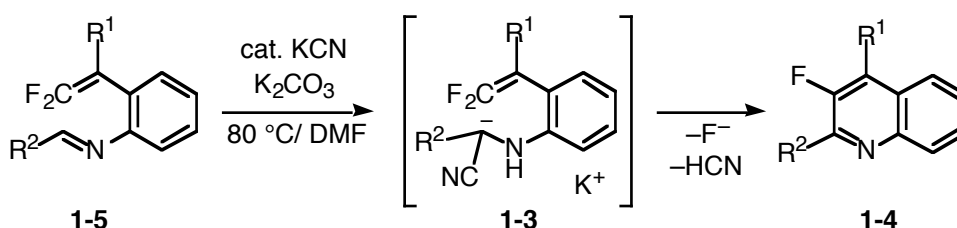
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.23–1.65 (10H, m), 2.00 (1H, m), 2.19 (1H, ddd, $J = 12.9, 8.4, 7.0$ Hz), 2.91–3.05 (3H, m), 3.40 (1H, m). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 22.5, 28.4, 29.0, 30.2 (q, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 31.7, 36.5 (q, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 37.7, 46.0 (q, $J_{\text{CF}} = 27$ Hz), 47.4, 127.1 (q, $J_{\text{CF}} = 277$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 91.8 (3F, d, $J_{\text{FH}} = 9$ Hz). IR (neat) 2956, 2927, 2873, 2856, 1380, 1269, 1161, 1111 cm^{-1} .

結論

本論文は、フルオロアルケン類、すなわちジフルオロビニル化合物とトリフルオロメチルビニル化合物への分子内求核的付加反応を利用する、様々な含フッ素ヘテロ環化合物の合成について、序論、本論(第一章、第二章、第三章、第四章)、にわたって述べたものである。一般のアルケンが求電子剤と反応するのに対してこれらの2つの含フッ素アルケンは、電子求引性の強いフッ素原子の効果により求電子性を有するため求核剤と反応する。しかし、通常アルキルリチウムやグリニャール試薬のような強い求核剤としか反応しないなど制約が大きい。そこで、分子内反応へ適用することにより、様々な求核剤と円滑に置換反応あるいは付加反応を進行させ、各種含フッ素5、6員環ヘテロ環化合物を効率良く合成する手法を開発した。

第一章では、ジフルオロビニル化合物の分子内求核置換を利用する 3-フルオロキノリンの合成について述べた。オルト位にイミン部位をもつ β,β -ジフルオロスチレン 1-5 に、 K_2CO_3 と触媒量の KCN を作用させると、3-フルオロキノリン 1-4 が合成できることを見出し出した(Scheme 5-1)。イミンとシアニ化物イオンから発生する α -シアノカルボアニオン 1-3 が、ジフルオロアルケン部位で速やかに捕捉されるため、イミン同士の二量化を抑え、環化生成物を収率良く得ることができた。

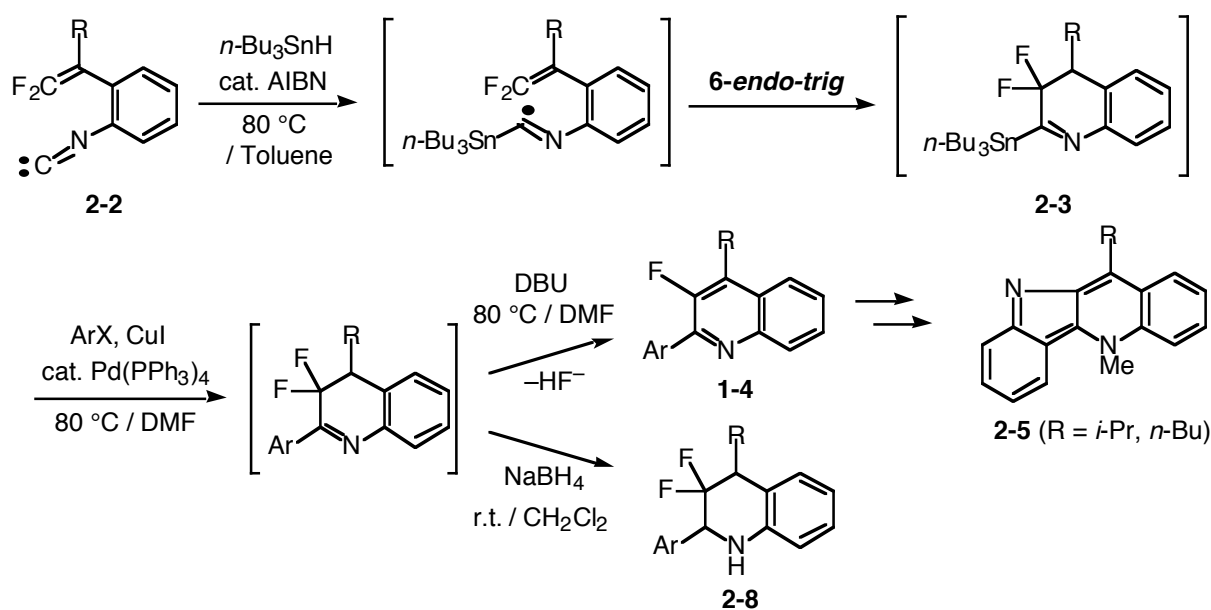
Scheme 5-1.



第二章では、ジフルオロビニル化合物への分子内ラジカル付加を利用するフルオロキノリン類の合成について述べた。オルト位にイソシアノ基をもつ β,β -ジフルオロスチレン 2-2 にスズヒドリドを作用させると、発生する求核的な α -スタニルイミドイルラジカルが、求電子的なジフルオロアルケンに速やかに付加し、通常起こり難い 6-endo-trig ラジカル環化が進行することを明らかにした。生成する 2-スタニルジヒドロキノリン 2-3 を鍵中間体として、3-フルオロキノリン 1-4 や 3,3-

ジフルオロテトラヒドロキノリン 2-8 を合成することができた。また本環化反応では、様々な置換基 R を有するイソシアニド 2-2 を合成することが可能であり、3-フルオロキノリン 1-4 を経て、クリプトレピンの 11 位置換体 2-5 を合成することができた (Scheme 5-2)。

Scheme 5-2.

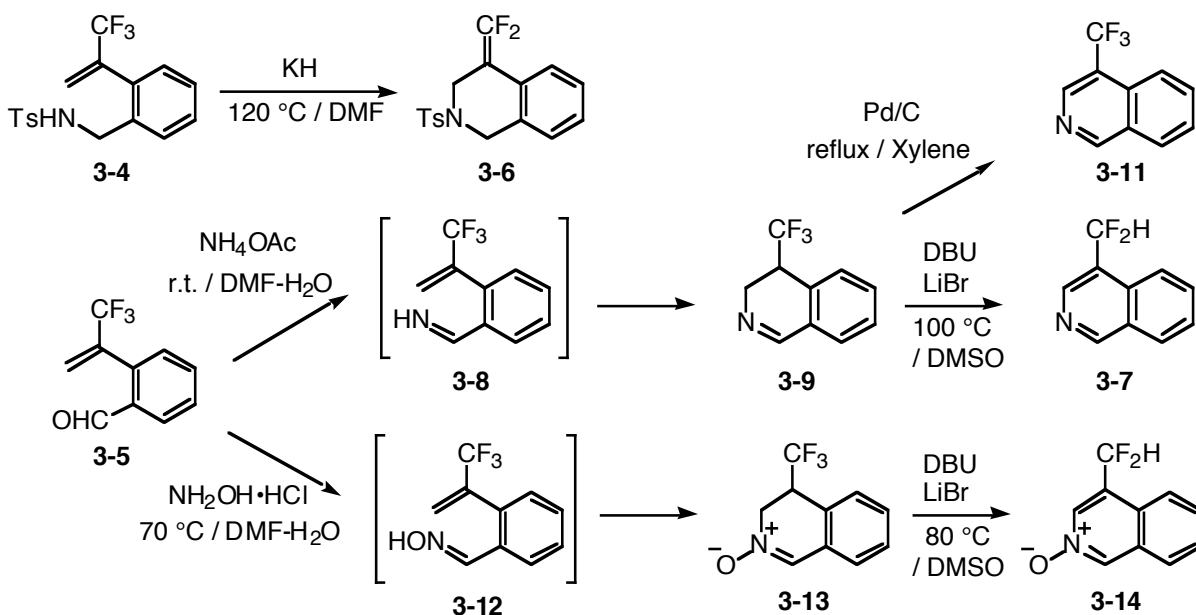


第一、二章で述べた反応は、これまでその合成が困難とされた 3-フルオロキノリン類の有効な合成手法となる。

第三章では、トリフルオロメチルビニル化合物を出発物質とする含フッ素 6 員環ヘテロ環化合物の合成について述べた。オルト位にトシルアミドメチル基をもつ α -トリフルオロメチルスチレン 3-4 のイソキノリンへの変換を、無水条件下 KH を作用させて試みたところ、発生するトシルアミダートイオンによる分子内置換が進行し、4 位にジフルオロメチレン基をもつテトラヒドロイソキノリン 3-6 を得ることができた。また、オルト位にホルミル基をもつ 3-5 にプロトン性条件下である DMF-H₂O 混合溶媒中で NH₄OAc や NH₂OH·HCl を作用させると、系中にイミン 3-8 やオキシム 3-12 が生じ、続いてイミノ基窒素との環化が進行し、4 位にトリフルオロメチル基をもつジヒドロイソキノリン類 3-9 や 3-13 を合成することができた。さらに合成した 3-9, 3-13 を Pd/C を用いて脱水素させたり、DBU による脱 HF を行わせ、トリフルオロメチル基やジフルオロメチル基をもつイソキノリン類 3-11,

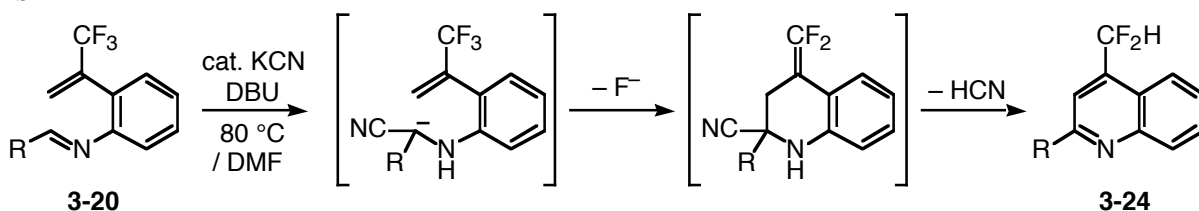
3-7, 3-14 へと誘導することができた(Scheme 5-3)。

Scheme 5-3.



一方、オルト位にイミン部位をもつ α -トリフルオロメチルスチレン 3-20 に、触媒量の KCN および塩基として DBU を作用させたところ、4位にジフルオロメチル基をもつキノリン 3-24 を得ることができた(Scheme 5-4)。

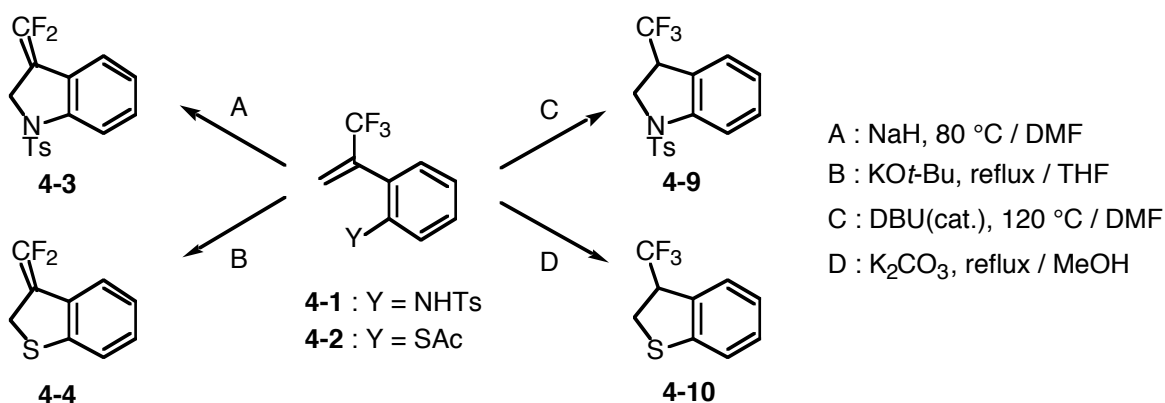
Scheme 5-4.



第四章では、トリフルオロメチルビニル化合物を出発物質とする含フッ素5員環ヘテロ環化合物の合成について述べた。すなわち、第三章で用いた手法を5員環形成に適用することにしたが、これは Baldwin 則で不利とされる 5-endo-trig 環化となる。まず、 α -トリフルオロメチルスチレンのオルト位に求核部位をもつ 4-1, 4-2 を用い、非プロトン性条件下、スルホンアミダートイオンやチオラートイオンによる分子内置換を行うことで、3位にジフルオロメチレン基を有するインドリン 4-3 や

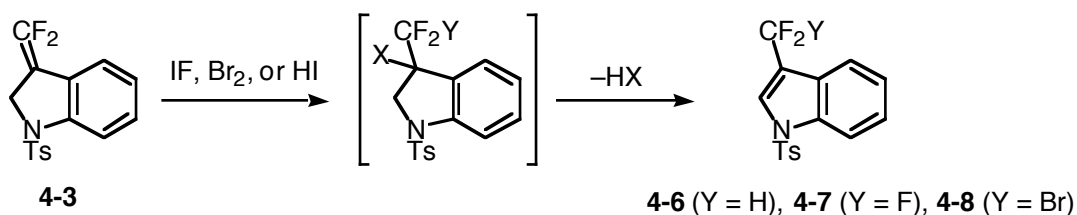
2,3-ジヒドロベンゾチオフェン 4-4 を合成することができた。また同じ出発物質を用いて、プロトン性条件下で分子内付加を行わせると、3位にトリフルオロメチル基を有するインドリン 4-9 および 2,3-ジヒドロベンゾチオフェン 4-10 が得られた (Scheme 5-5)。

Scheme 5-5.



ジフルオロメチレン基を有するインドリン 4-3 は、ジフルオロアルケン部位への求電子剤の付加(IF, Br₂ および HI 付加)と脱ハロゲン化水素を行うことで芳香族化が進行し、収率良くインドール 4-6, 4-7, 4-8 へ変換することができた (Scheme 5-6)。

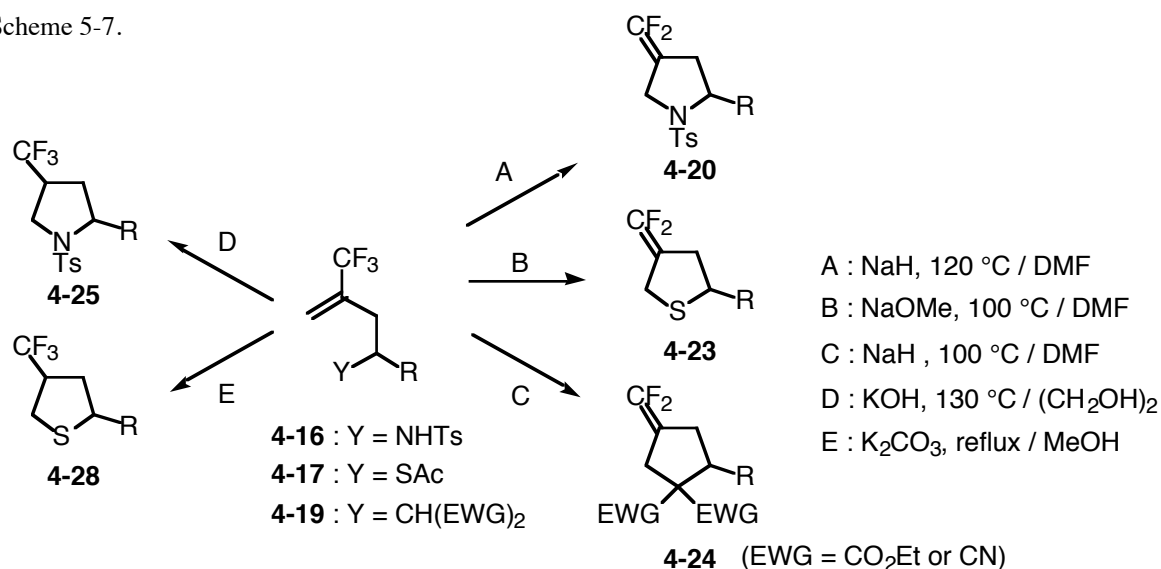
Scheme 5-6.



さらに、4位に求核部位をもつ 2-トリフルオロメチル-1-アルケンを用い、Scheme 5-5 と同様の環化反応を、トシルアミダートイオン、チオラートイオン、活性メチレンのエノラートで検討した。非プロトン性条件下ではジフルオロメチレン基を有する5員環化合物ピロリジン 4-20, テトラヒドロチオフェン 4-23, シクロペンタン 4-24 を合成することができた。またプロトン性条件下ではトリフルオロメチル基を有する5員環化合物ピロリジン 4-25 やテトラヒドロチオフェン 4-27 を合成する

ことができた。このように反応条件を選択することによって、同一の出発物質からジフルオロメチレン基やトリフルオロメチル基を有する環状化合物を選択的に作り分けられる(Scheme 3-7)。

Scheme 5-7.



以上、筆者は、ジフルオロビニル化合物およびトリフルオロメチルビニル化合物の分子内反応を利用して、比較的弱い求核種による置換あるいは付加を効率良く進行させ、含フッ素置換基を有する各種5、6員環ヘテロ環化合物の合成法を開発することができた。またトリフルオロメチルビニル化合物でも、Baldwin 則で不利とされる求核的な 5-endo-trig 環化が進行するといふ興味深い知見を得ることができた。

引用文献

序論

- 1 H. Moissan, *Compt. Rend.*, **102**, 1534 (1886).
- 2 a) 石川延男監修, **90年代のフッ素系生理活性物質**, シーエムシー, 1990. b) 小林義郎, 田口武夫, **医薬品の開発**, 第7巻第7章, 廣川書店, 1990. c) 田口武夫, **フッ素の化学**, 5章, 講談社, 1993. d) *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, I. Ojima, J. R. McCarthy, J. T. Welch Eds., ACS Symposium Series 639, ACS, 1996. e) *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*, R. Filler, Y. Kobayashi, L. M. Yagupolskii, Eds., Elsevier, 1993. f) 日本学術振興会・フッ素化学第155委員会 編, **フッ素化学入門—基礎と実験法—**, 日刊工業新聞社, 1997. g) 田口武夫監修, **フッ素系生理活性物質の進歩と応用展開**, シーエムシー, 2000. h) 日本学術振興会・フッ素化学第155委員会 編, **フッ素化学入門—先端テクノロジーに果すフッ素化学の役割—**, 三共出版, 2004.
- 3 R. E. Banks (ed): “Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications”, Ellis Horwood, Chichester (1979), Chapter 12.
- 4 C. Heidelberger and R. Dushinsky, *Nature*, **179**, 663 (1957).
- 5 a) M. Yasumoto, I. Yamawaki, T. Marunaka, and S. Hashimoto, *J. Med. Chem.*, **21**, 738 (1978). b) C. H. Baker, J. Banzon, J. M. Bollinger, J. Stubbe, V. Samano, M. J. Robins, B. Lippert, E. Jarvi, and R. Resvick, *J. Med. Chem.*, **34**, 1879 (1991).
- 6 a) N. C. Cohen, ACS Symposium Series 112, ACS, 1979. b) R. J. Abraham, S. C. R. Ellison, R. Schonholzer, and W.A. Thomas, *Tetrahedron*, **42**, 2101 (1986).
- 7 a) J. S. Houlton, W. B. Motherwell, B. C. Ross, M. J. Tozer, D. J. Williams, and A. M. Z. Slawin, *Tetrahedron*, **49**, 8087 (1993). b) T. F. Herpin, W. B. Motherwell, and J. M. Weibel, *Chem. Commun.*, **1997**, 923. c) M. J. Bamford, P. L. Coe, and R. T. Walker, *J. Med. Chem.*, **33**, 2488 (1990). d) A. E. Lloyd, P. L. Coe, and R. T. Walker, *J. Fluorine. Chem.*, **62**, 145 (1993). e) S. Marcotte, B. Gerard, X. Pannecoucke, C. Feasson, and J. C. Quirion, *Synthesis*, **2001**, 929. f) D. B.

- Berkwitz and M. Bose, *J. Fluorine. Chem.*, **112**, 13 (2001). g) G. K. S. Prakash, M. Mandai, S. Schweizer, N. A. Petasis, and G. A. Olah, *J. Org. Chem.*, **67**, 3718 (2002). h) C. Leriche, X. He, C. T. Chang, and H. Lui, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6349 (2003).
- 8 J. T. Welch, *Tetrahedron*, **43**, 3123 (1987).
- 9 D. H. R. Barton, R. H. Hesse, H. T. Toh, and M. M. Pechet, *J. Org. Chem.*, **37**, 329 (1972).
- 10 C. M. Sharts, *J. Chem. Educ.*, **45**, 3 (1968).
- 11 S. Rosen, *Chem. Rev.*, **96**, 1717 (1996) and references therein.
- 12 E.H. Appelman, L. J. Basile, and R. C. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3384 (1979).
- 13 R. Filler, *Isl. J. Chem.*, **17**, 71 (1978).
- 14 C. M. Sharts, and W. A. Sheppard, *Org. React.*, **21**, 125 (1974).
- 15 T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomisawa, K. Harasawa, K. Kawada, and K. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 8563 (1990).
- 16 G. Balz and G. Schiemann, *Chem. Ber.*, **60**, 1186 (1927).
- 17 Y. Kimura and H. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1271 (1989).
- 18 A. Roe and G. F. Hawkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2443 (1947).
- 19 N. Yoneda, T. Fukuhara and T. Kida, *Chem. Lett.*, **1993**, 509.
- 20 a) J. R. Ballinger and F. W. Teare, *Electrochim. Acta*, **30**, 1075 (1985). b) K. Makino and H. Yoshioka, *J. Fluorine. Chem.*, **30**, 1075 (1988).
- 21 宇根山 健治, 有機合成化学協会誌, **49**, 612 (1991).
- 22 D. M. Wiemers and D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5014 (1985).
- 23 M. A. M^cClinton and D. A. M^cClinton, *Tetrahedron*, **48**, 6555 (1992) and references therein.
- 24 Y. Kobayashi and I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.*, **10**, 4095 (1969).
- 25 a) M. Yoshida, T. Yoshida, M. Kobayaashi, and N. Kamigata, *J. Chem. Sos., Perkin Trans. 1*, **1989**, 909. b) Y. Girard, J. G. Atkinson, P. C. Belanger, J. J. Fuentes, J. Rokach, C. S. Rooney, D. C. Remy, and C. A. Hunt, *J. Org. Chem.*, **48**, 3220 (1983).

- 26 J. J. Yang, R. L. Kirchmeier, and J. M. Shreeve, *J. Org. Chem.*, **63**, 2656 (1998).
- 27 T. Okano, T. Sakaida, and S. Eguchi, *J. Org. Chem.*, **61**, 8826 (1996).
- 28 B. Crousse, J.-P. Bégué, and D. Bonnet-Delpon, *J. Org. Chem.*, **65**, 5009 (2000).
- 29 T. Barnoumi-Slimi, B. Crousse, M. Ourévitch, M. E. Gaied, J.-P. Bégué, and D. Bonnet-Delpon, *J. Fluorine. Chem.*, **117**, 137 (2002).
- 30 X. L. Qui and F. L. Qing, *J. Org. Chem.*, **67**, 7162 (2002).
- 31 (a) J. S. Houlto, W. B. Motherwell, B. C. Ross, M. J. Tozer, D. C. Williams, and A. M. Z. Slawin, *Tetrahedron*, **49**, 8087 (1993). b) W. B. Motherwell, M. J. Tozer, and B. C. Ross, *Chem. Commun.*, **1989**, 1437.
- 32 A. E. Lloyd, P. L. Coe, and R. T. Walker, *J. Fluorine. Chem.*, **62**, 145 (1993).
- 33 a) L. F. Lee, G. L. Stikes, J. M. Molyneaux, Y. L. Sing, J. P. Chupp, and S.S. Woodard, *J. Org. Chem.*, **55**, 2872 (1990). b) I. Katsuyama, K. Funabiki, M. Matsui, H. Muramatsu, and K. Shibata, *Synlett*, **1997**, 591. c) W. Peng and S. Zhu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 3204.
- 34 B. E. Smart, in “Organofluorine Chemistry, Principles and Commercial Applications,” eds., R. E. Banks, B. E. Smart, and J. C. Tatlow, Plenum: New York, (1994), Chap. 3.
- 35 a) D. Roy, K. M. Koshy, and T. T. Tidwell, *J. Am Chem. Soc.*, **101**, 357 (1979). b) A. D. Allen, F. Shahide, and T. T. Tidwell, *J. Am Chem. Soc.*, **104**, 2516 (1982). c) P. J. Card and G. S. Reddy, *J. Org. Chem.*, **48**, 4734 (1983).
- 36 M. Hudlicky and A. E. Pavlath (eds): “Chemistry of Organic Fluorine Compounds II”, ACS Monograph 187, American Chemical Society (1995), p729.
- 37 a) K. Okuhara, *J. Org. Chem.*, **41**, 1487, (1976). b) K. Tanaka, T. Nakai, and N. Ishikawa, *Chem. Lett.*, 1979, 175. c) A. E. Feiring, *J. Org. Chem.*, **45**, 1962, (1980). d) N. Ishikawa, S. Butler, and M. Murata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 3084, (1981). e) R. P. Gajewski, J. L. Jackson, N. D. Jones, J. K. Swartzendruber, and J. B. Deeter, *J. Org. Chem.*, **54**, 3311, (1989).
- 38 a) S. Martin, R. Sauvetre, and J.-F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4329 (1982) and references therein. b) S. Dixon, *J. Org. Chem.*, **21**, 400, (1956).
- 39 T. F. Herpin, W. B. Motherwell, and M. J. Tozer, *Tetrahedron Asymmetry*, **5**,

2269 (1994).

40 M. Suda, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2395 (1981).

41 東郷秀雄, “有機フリーラジカルの化学”, 講談社, 2001.

42 a) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon and M. H. Rock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1996**, 1409. b) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon and M. H. Rock, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5003 (1995) and references therein.

43 V. Martin, H. Molines, and C. Wakselman, *J. Org. Chem.*, **57**, 5530, (1992).

第一章

- 1 F. S. Yates, in “Comprehensive Heterocyclic Chemistry,” eds., A. R. Katritzky, and C. W. Rees, Pergamon: New York, (1984), Vol. 2, Chap. 2.09.
- 2 For reviews, see: a) M. J. Silvester, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1**, 59 (1994). b) M. J. Silvester, *Aldrichimica Acta*, **24**, 31 (1991). (c) “*Organofluorine Chemistry, Principles and Commercial Applications*,” eds. by R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow, Plenum: New York, 1994.
- 3 Y. Hirano, M. Uehara, K. Saeki, T. Kato, K. Takahashi, and T. Mizutani, *J. Health Sci.*, **48**, 118 (2002) and references therein.
- 4 T. Kato, K. Saeki, Y. Kawazoe, and A. Hakura, *Mutat. Res.*, **439**, 149 (1999) and references therein.
- 5 G. Balz and G. Schiemann, *Chem. Ber.*, **60**, 1186 (1927).
- 6 A. Roe and G. F. Hawkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1785 (1945).
- 7 G.-Q. Shi, S. Takagishi, and M. Schlosser, *Tetrahedron*, **50**, 1129 (1994).
- 8 R. D. Chambers, M. Parsons, G. Sandford, C. J. Skinner, M. J. Atherton, and J. S. Moilliet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 803 and references therein.
- 9 Y. Uchibori, M. Umeno, and H. Yoshioka, *Heterocycles*, **34**, 1507 (1992).
- 10 F. Marsais, A. Godard, and G. Queguiner, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1589 (1989).
- 11 L. Streckowski, A. S. Kiselyov, and M. Hojjat, *J. Org. Chem.*, **59**, 5886 (1994).
- 12 a) B. E. Smart, in “Organofluorine Chemistry, Principles and Commercial Applications,” eds., R. E. Banks, B. E. Smart, and J. C. Tatlow, Plenum: New York, (1994), Chap. 3. b) V. J. Lee, in “Comprehensive Organic Synthesis,” ed., B. M. Trost, Pergamon: Oxford, 1991, Vol. 4, Chap. 1.2.
- 13 Y. Wada, T. Mori, and J. Ichikawa, *Chem. Lett.*, **32**, 1000 (2003).
- 14 H. H. Strain, *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 2218 (1928).
- 15 B. J. E. Reich, A. K. Justice, B. T. Beckstead, J. H. Reibenspies, and S. A. Miller, *J. Org. Chem.*, **69**, 1357 (2004).

16 a) J. Ichikawa, *J. Fluorine Chem.*, **105**, 257 (2000). b) J. Ichikawa, Y. Wada, H. Miyazaki, T. Mori, and H. Kuroki, *Org. Lett.*, **5**, 1455 (2003).

第二章

1 東郷秀雄, “有機フリーラジカルの化学”, 講談社, 2001.

2 T. F. Herpin, W. B. Motherwell, and M. J. Tozer, *Tetrahedron Asymmetry*, **5**, 2269 (1994).

3 a) Review: R. D. Chambers, S. L. Jones, S. J. Mullins, A. Swales, P. Telford, and M. L. H. West, ACS Symp. Series 456, Welch, J. C. Ed.; ACS: Washington DC, 1991, Chapter 5. b) T. Narita, T. Hagiwara, H. Hamana, K. Tomooka, Y.-Z. Liu, and T. Nakai, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6091 (1995). c) T. F. Herpin, W. B. Motherwell, and J.-M. Weibel, *Chem. Commun.*, **1997**, 923. d) C. L. Bumgardner and J. P. Burgess, *J. Fluorine Chem.*, **102**, 345 (2000) and references therein. e) T. Okano, A. Nakajima, and S. Eguchi, *Synlett*, **2001**, 1449.

4 R. Leardini, G. F. Pedulli, A. Tundo, and G. Zanardi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1320.

5 T. Fukuyama, X. Chen, and G. Peng, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3127 (1994).

6 F. Mongin, L. Mojovic, B. Guillamet, F. Trécourt, and G. Quéguiner, *J. Org. Chem.*, **67**, 8991 (2002).

7 a) E. Negishi, F. E. Cederbaum, and T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2829 (1986). b) T. Takahasahi, M. Kotora, R. Fischer, Y. Nishihara, and K. Nakajima, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 11039 (1995).

8 J. Ichikawa, M. Fujiwara, H. Nawata, T. Okauchi, and T. Minami, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8799 (1996).

9 Preparation of isocyanide, see: a) E. Arai, H. Tokuyama, M. S. Linsell, and T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 71 (1998). b) M. Suginome, T. Fukuda, and Y. Ito, *Org. Lett.*, **1**, 1977 (1999). c) H. Tokuyama, M. Watanabe, Y. Hayashi, T. Kurokawa, G. Peng, and T. Fukuyama, *Synlett*, **2001**, 1403. d) K. Kobayashi, K. Yoneda, T. Mizumoto, H. Umakoshi, O. Morikawa, and K. Konishi, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 4733 (2003).

- 70 a) J. Ichikawa, *J. Fluorine Chem.*, **105**, 257 (2000). b) J. Ichikawa, Y. Wada, H. Miyazaki, T. Mori, and H. Kuroki, *Org. Lett.*, **5**, 1455 (2003).
- 11 a) F. K. Sheffy, J. P. Godschalx, and J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4833 (1984). b) J. K. Stille and B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4833 (1984).
- 12 a) J. Malm, P. Bjork, S. Gronowitz, and A. B. Hornfeld, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3195 (1994). b) K. C. Nicolaou, M. Sato, N. D. Miller, J. L. Gunzner, J. Renaud, and E. Untersteller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 889 (1995).
- 13 a) D. Dwuma-Badu, J. S. K. Ayin, N. I. Y. Fiagbe, J. E. Knapp, P. L. Schiff, and D. J. Slatkin, *J. Pharma. Sciences.*, **67**, 433 (1978). b) T. D. Spitzer, R. C. Crouch, G. E. Martin, M. H. M. Sharaf, P. L. Schiff, A. N. Tackie, and G. L. Boye, *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 2065 (1991).
- 14 A. N. Tackie, M. H. M. Sharaf, P. L. Schiff, G. L. Boye, R. C. Crouch, and G. E. Martin, *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1429 (1991).
- 15 a) E. Arzel, P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, and G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6465 (1998). b) E. Arzel, P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, and G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **55**, 12149 (1999).
- 16 T.-L. Ho and D.-G. Jou, *Helvetica Chimica Acta*, **85**, 3823 (2002).
- 17 P. Fan and S. Y. Ablordeppey, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 1789 (1997).
- 18 C. E. Hadden, M. H. M. Sharaf, J. E. Guido, R. H. Robins, A. N. Tackie, C. H. Phoebe, P. L. Schiff and G. E. Martin, *J. Nat. Prod.*, **62**, 238 (1999).
- 19 H. W. Rauwald, M. Kober, E. Mutschler, and G. Lambrecht, *Planta Med.* **58**, 486 (1992).
- 20 K. Cimanga, T. De Bruyne, A. Lasure, B. Van Poel, L. Pieters, M. Claeys, D. Vanden Berghe, K. Kambu, L. Tona, and A. Vlietinck, *J. Planta Med.*, **62**, 22 (1996).
- 21 K. Cimanga, T. De Bruyne, L. Pieters, and A. Vlietinck, *J. Nat. Prod.*, **60**, 688 (1997).
- 22 D. E. Bierer, D. M. Fort, C. D. Mendez, J. Luo, P. A. Imbach, L. G. Dubenko, S. D. Jolad, R. E. Gerber, J. Litvak, Q. Lu, P. Zhang, M. J. Reed, N. Waldeck, R. C. Bruening, B. K. Noamesi, R. F. Hector, T. J. Carlson, and S. R. King, *J. Med.*

Chem., **41**, 894 (1998).

23 P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, and G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **49**, 49 (1993).

第三章

1 a) $R^1 = \text{Ph}$, Alkyl: J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, and M. H. Rock, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5003 (1995). b) $R^1 = \text{CO}_2\text{Na}$: T. Fuchikami, Y. Shibata, and Y. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3173 (1986). c) T. Kitazume, T. Ohnogi, H. Miyauchi, T. Yamazaki, and S. Watanabe, *J. Org. Chem.*, **54**, 5630 (1989). d) $R^1 = \text{F}$, H: M. Park, T. Uegami, T. Konno, T. Ishihara, and H. Yamanaka, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2985 (1999). e) $R^1 = \text{H}$: D. A. Kendrick and M. Kolb, *J. Fluorine. Chem.*, **45**, 265 (1989).

2 a) F. S. Yates, in “Comprehensive Heterocyclic Chemistry,” eds., A. R. Katritzky and C. W. Rees, Pergamon: New York, (1984), Vol. 2, Chap. 2.09. b) K. W. Bentley, *The Isoquinoline Alkaloids*; Harwood Academic: Amsterdam, 1998.

3 a) For a review, see: J. T. Welch, *Tetrahedron*, **43**, 3123 (1987). b) S. Kaneko, T. Yamazaki, and T. Kitazume, *J. Org. Chem.*, **58**, 2302 (1993) and references therein.

4 a) 根岸章, “フッ素の化学”, 丸善, 1988. b) 田口武夫, “フッ素系生理活性物質の進歩と応用展開”, シーエムシー, 2000.

5 a) 小林義郎, 田口武夫, 医薬品の開発, 第7巻第7章, 廣山書店, 1990. b) 田口武夫, フッ素の化学, 5章, 講談社, 1993.

6 J. A. Erickson and J. I. McLouhlin, *J. Org. Chem.*, **60**, 1626 (1995).

7 For recent reports, see: a) S. Marcotte, B. Gerard, X. Pannecoucke, C. Feasson, and J.-C. Quirion, *Synthesis*, **2001**, 929 and references therein. b) X.-L. Qui and F.-L. Qing, *J. Org. Chem.*, **67**, 7162 (2002).

8 C. Leriche, X. He, C. T. Chang, and H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6348 (2003).

9 a) Y. Kobayashi and I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.*, **10**, 4095 (1969). b) Y. Kobayashi, K. Yamamoto, and I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.*, **20**, 4071 (1979).

10 M. A. M^cClinton and D. A. M^cClinton, *Tetrahedron*, **48**, 6555 (1992) and references therein.

11 M. S. Raasch, *J. Org. Chem.*, **27**, 1406 (1961).

- 12 I. L. Knunyants, G. G. Yakobson : “Synthesis of Fluoroorganic Compounds”, Springer-Verlag, Berlin (1985), p.1-2, p.60.
- 13 L. Poszavacz and G. Simig, *Tetrahedron*, **57**, 8573 (2001).
- 14 G. L. Grunewald, T. M. Caldwell, Q. Li, and K.R. Criscione, *J. Med. Chem.*, **42**, 3315 (1999).
- 15 K. Uneyama and H. Watanabe, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1495 (1991).
- 16 B. Jiang and Y.-G. Si, *J. Org. Chem.*, **67**, 9449 (2002).
- 17 O. Lefebvre, M. Marull, and M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 2115.
- 18 B. Jiang, Q.-F. Wang, C.-G. Tang, and M. Xu, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4083 (2002).
- 19 O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1.
- 20 a) S. Murahashi, H. Mitsui, T. Shiota, T. Tsuda, and S. Watanabe, *J. Org. Chem.* **55**, 1736 (1990). b) S. Murahashi, T. Shiota, and Y. Imada, *Org. Syntheses*, **70**, 265 (1992). c) T. Kawakami, H. Ohtake, H. Arakawa, T. Okachi, Y. Imada, and S. Murahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **73**, 2423 (2000).
- 21 A. Padwa, in “Comprehensive Organic Synthesis”, ed. by B. M. Trost, Pergamon, Oxford (1991), Vol. 4, Chap. 4.9.

第四章

- 1 R. A. Glennon, *J. Med. Chem.*, **30**, 1 (1987).
- 2 W. B. Parker, S. C. Shaddix, L. M. Rose, W. R. Waud, D. S. Shewach, K. N. Tiwari, and J. A. Secrist III, *Biochem. Pharmacol.*, **60**, 1925 (2000).
- 3 a) For a review, see: J. T. Welch, *Tetrahedron*, **43**, 3123 (1987). b) S. Kaneko, T. Yamazaki, and T. Kitazume, *J. Org. Chem.*, **58**, 2302 (1993) and references therein.
- 4 a) M. Yoshida, T. Yoshida, M. Kobayashi, and N. Kamigata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 909. b) Y. Girard, J. G. Atkinson, P. C. Belanger, J. F. Fuentes, J. Rokach, C. S. Rooney, D. C. Remy, and C. A. Hunt, *J. Org. Chem.*, **48**, 3220 (1983).
- 5 H. Sawada, A. Nakayama, M. Yoshida, T. Yoshida, and N. Kamigata, *J. Fluorine. Chem.*, **46**, 423 (1990).
- 6 P. Ramaiah, R. Krishnamurti, and G. K. S. Prakash, *Org. Syn.*, **72**, 232 (1995).
- 7 X.-L. Qui and F.-L. Qing, *J. Org. Chem.*, **67**, 7162 (2002).
- 8 M. H. Lim, H. R. Moon, M. W. Chun, and L. S. Jeong, *Org. Lett.*, **4**, 529 (2002).
- 9 a) D. P. Matthews, S. C. Miller, E. T. Jarvi, J. S. Sabol, and J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3057 (1993). b) R. Bujok and M. Makosza, *Synlett*, **2002**, 1285. c) J. Wang, N. J. Stolowich, and A. I. Scott, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2389 (1995).
- 10 a) J. Gonzales, C. J. Foti, and S. Elsheimer, *J. Org. Chem.*, **56**, 4322 (1991) and references therein. b) S. Marcotte, B. Gerard, X. Pannecoucke, C. Feasson, and J.-C. Quirion, *Synthesis*, **2001**, 929 and references therein.
- 11 K. Miyashita, K. Kondoh, K. Tsuchiya, H. Miyabe and T. Imanishi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1261.
- 12 Y. Dan-oh, H. Matta, J. Uemura, H. Watanabe, and K. Uneyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 1497 (1995).

- 13 M. Hojo, R. Masuda, E. Okada, and H. Miya, *Synthesis*, **1989**, 550.
- 14 T. Morikawa, M. Uejima, Y. Kobayashi, and T. Taguchi, *J. Fluorine. Chem.*, **65**, 79 (1993).
- 15 J. Chae, T. Konno, T. Ishihara, and H. Yamanaka, *Chem. Lett.*, **33**, 314 (2004).
- 16 R. Huisgen, X. Li, H. Giera, and E. Langhals, *Helv. Chim. Acta.*, **84**, 981 (2001).
- 17 a) J. E. Baldwin, *J. Chem.Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734. b) J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman, and R. C. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 736. c) J. E. Baldwin, R. C. Thomas, L. Kruse and L. Silberman, *J. Org. Chem.*, **42**, 3846 (1977).
- 18 a) D. W. Knight, In “*Progress in Heterocyclic Chemistry*,” eds. by G. W. Gribble and T. L. Gilchrist, Pergamon, Amsterdam (2002), Vol. 14, Chap. 2. b) A. D. Jones and W. Knight, *Chem. Commun*, **1996**, 915. c) Y. Landais and D. Planchenault, *Synlett*, **1995**, 1191 and references therein. d) B. H. Lipshutz and T. Gross, *J. Org. Chem.*, **60**, 3572 (1995) and references therein. e) M. kimura, H. Harayama, S. Tanaka, and Y. Tamaru, *J. Chem.Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2531.
- 19 For recent reports, see: a) A. J. Clark, C. P. Dell, J. M. McDonagh, J. Geden, and P. Mawdsley, *Org. Lett.*, **5**, 2063 (2003). b) C. Chatgililoglu, C. Ferreri, M. Guerra, V. Timokhin, G. Froudakis, and T. Gimisis, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 10765 (2002). For recent reviews, see: c) H. Ishibashi, T. Sato, and M. Ikeda, *Synthesis*, **2002**, 695. d) A. F. Parsons, *C. R. Acad. Sci.*, **4**, 391 (2001).
- 20 a)P. Auvray, P. Knochel, and F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4455 (1985). b) J. Clayden, D. W. Watson, M. Helliwell, and M. Chambers, *Chem. Commun.*, **2003**, (2003) and references therein.
- 21 J. Ichikawa, Y. Wada, M. Fujiwara, and K. Sakoda, *Synthesis*, **2002**, 1917 and references therein.
- 22 Our concept has been followed by calculation: K. Ando, *J. Org. Chem.*, **68**, 7800 (2004).
- 23 Y. Hidai, T. Kan, and T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4711 (1996).
- 24 For a report on methyleneindoline, see: J. Barluenga, F. J. Fananas, R. Sanz, and

- Y. Fernamdez, *Chem. Eur. J.*, **8**, 2034 (2002).
- 25 G. Alvernhe, A. Laurent, and G. Haufe, *Synthesis*, **1987**, 562.
- 26 Z. Y. Yang and D. J. Burton, *J. Org. Chem.*, **56**, 1037 (1991).
- 27 C. Burkholder and W. R. Dolbier, *J. Org. Chem.*, **63**, 5385 (1998).
- 28 S. Irifune, T. Kibayashi, Y. Ishii, and M. Ogawa, *Synthesis*, **1988**, 366.
- 29 T. Yamazakia and N. Ishikawa, *Chem. Lett.*, **1984**, 521.
- 30 O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1.
- 31 T. Tsunoda, F. Ozaki, and S. Ito, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5081 (1994).

論文内容の要旨

論文題目 フルオロアルケン類への分子内求核的付加反応を利用する
含フッ素ヘテロ環化合物の合成

(Synthesis of Fluorine-Containing Heterocyclic
Compounds by Using
Intramolecular Nucleophilic Addition to Fluoro
Alkenes)

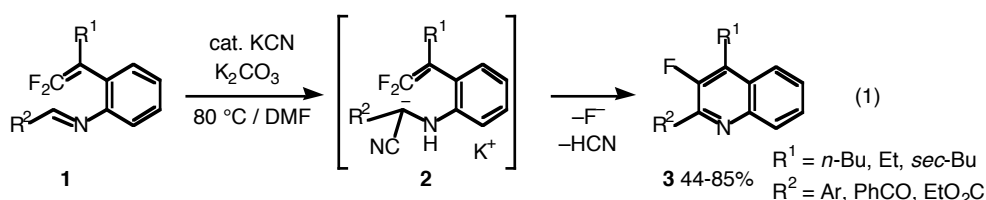
氏名 森 高

含フッ素ヘテロ環化合物は興味ある生理活性を示すことが知られており、その簡便な合成法の開発は有機合成化学上の重要な課題の一つとなっている。筆者はこの点を踏まえ、フッ素の代表的な性質である強い電子求引性と脱離能に着目し、ジフルオロビニル化合物およびトリフルオロメチルビニル化合物への分子内求核的付加反応を利用する、フッ素原子やフルオロアルキル基をもつ各種5、6員環ヘテロ環化合物の合成法の開発について研究を行った。

1. ジフルオロビニル化合物の分子内求核置換を利用する 3-フルオロキノリンの合成

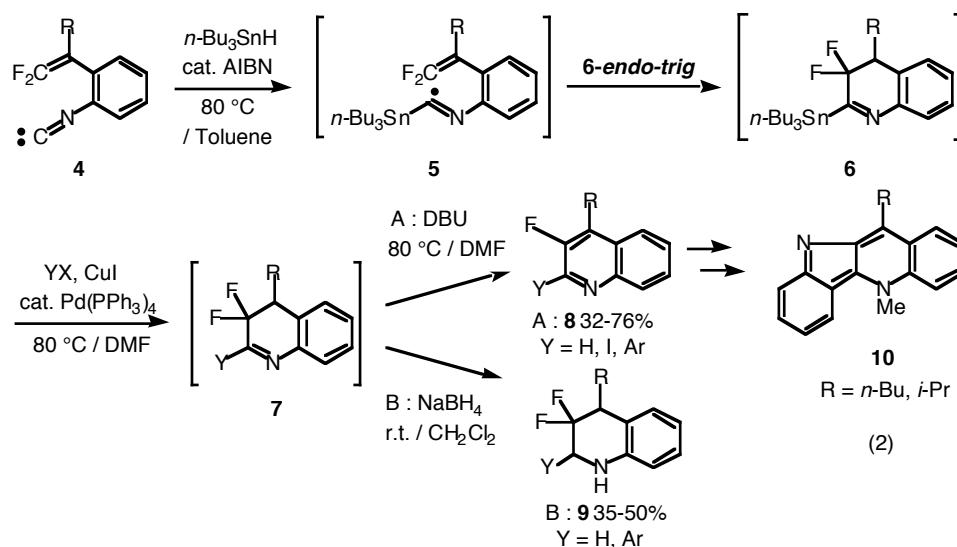
gem-ジフルオロアルケンに求核剤を作用させると、付加-脱離を経てフッ素の置換が進行するが、通常グリニャール試薬や有機リチウム試薬などの強い求核剤としか反応しないなど制約が多い。筆者は、この反応を分子内反応へ展開すれば、エントロピー効果によって、比較的弱い求核種を用いても置換反応が円滑に進行するのではないかと考えた。そこで、イミンとシアニ化物イオンから発生させた α -シアノカルボアニオンを求核種として、ジフルオロビニル化合物の分子内置換を検討した。オルト位にイミン部位をもつ β,β -ジフル

オロスチレン 1 に K_2CO_3 と触媒量の KCN を作用させたところ、3-フルオロキノリン 3 を得ることができた(式 1)。ここでは、発生する α -シアノカルボアニオン 2 によるビニル位フッ素の分子内置換が進行し、最後に HCN が脱離してキノリン 3 を与える。生じた HCN からシアニ化物イオンが再生するため、触媒的に反応が進行する。通常イミンにシアニ化物イオンを作用させると、イミンの二量化が進行するが、(式 1)の系では α -シアノカルボアニオン 2 がジフルオロアルケン部位で速やかに捕捉されるため、イミン同士の二量化を抑え、環化生成物を収率良く得ることができた。



2. ジフルオロビニル化合物への分子内ラジカル付加を利用するフルオロキノリン類の合成

上述のアニオン環化に続いて、*gem*-ジフルオロアルケンへのラジカル付加を検討した。5-ヘキセニルラジカルの分子内ラジカル環化では、通常 6-*endo-trig* に比べ 5-*exo-trig* 環化が速やかに進行し、5員環化合物を優先的に生成する。一方、*gem*-ジフルオロアルケンのジフルオロメチレン炭素は強い求電子性を有するため、分子内に求核的なラジカルを発生させれば、この位置で選択的にラジカル環化が進行し6員環の生成が期待できる。実際(式2)に示すように、オルト位にイソシアノ基をもつ β,β -ジフルオロスチレン 4 にスズヒドリドを作用させると、発生する α -スタニルイミドイルラジカル 5 がジフルオロアルケンに速やかに付加し、6-*endo-trig* 環化が選択的に進行した。生成する 2-スタニルジヒドロキノリン 6 に Stille カップリングを行い、(A)DBU を用いる脱 HF または (B) $NaBH_4$ を用いる還元を行うことで、それぞれ 3-フルオロキノリン 8 および 3,3-ジフルオロテトラヒドロ

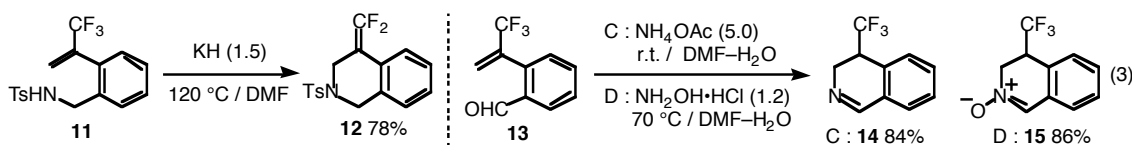


キノリン合成することができた。さらに、この環化法では、ジフルオロビニル基上に様々な置換基 R をもつイソシアニド 4 を合成することが可能であり、3-フルオロキノリン 8 を経て、クリプトレピンの 17 位置換体 10 も合成することができた。

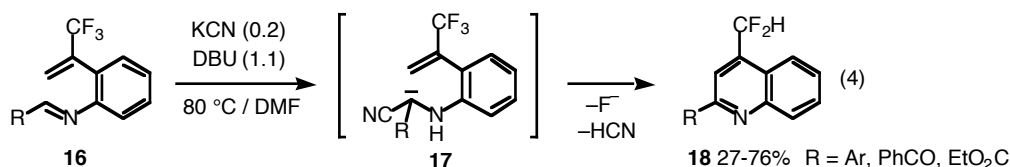
3. トリフルオロメチルビニル化合物を出発物質とする含フッ素6員環ヘテロ環化合物の合成

トリフルオロメチルビニル化合物に求核剤を作用させると、フッ化物イオンの脱離を伴う S_N2 型の置換反応が進行するが、この反応は有機リチウム試剤などの強い求核剤を用いたり、ビニル基上に電子求引基を必要とするなど制約が多い。筆者は、これを分子内反応へと展開すれば弱い求核剤を用いても置換反応の進行が期待でき、分子内に求核部位をもつトリフルオロメチルビニル化合物から、ジフルオロメチレン基を有する6員環化合物が得られると考えた。またプロトン性条件下で反応を行えば、フッ化物イオンが脱離せずに分子内付加が進行し、トリフルオロメチル基を有する6員環化合物が得られると予想した。

オルト位にトシルアミドメチル基をもつ α -トリフルオロメチルスチレン 11 のイソキノリンへの変換を、無水条件下 KH を作用させて試みたところ、発生するトシルアミダートイオンによる分子内置換が進行し、4位にジフルオロメチレン基を有するテトラヒドロイソキノリン 12 を得ることができた。一方、オルト位にホルミル基をもつ 13 にプロトン性条件下である DMF-H₂O 混合溶媒中で NH₄OAc(条件 C)あるいは NH₂OH·HCl(条件 D)を作用させると、系中にイミンやオキシムが生じ、続いてイミノ基窒素との環化が進行し、4位にトリフルオロメチル基を有するジヒドロイソキノリン類 14 および 15 をそれぞれ収率良く得ることができた(式 3)。

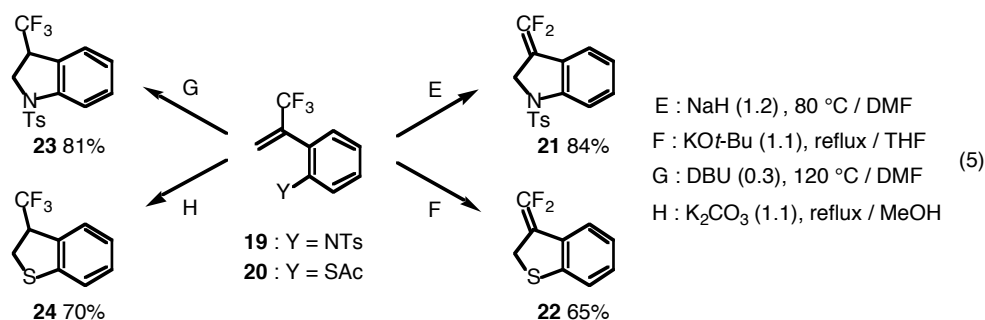


続いて 4-ジフルオロメチルキノリン合成を検討し、イミン 16 に DMF 中で触媒量の KCN および等モル量の塩基を作用させたところ、対応するキノリン 18 が得られた(式 4)。

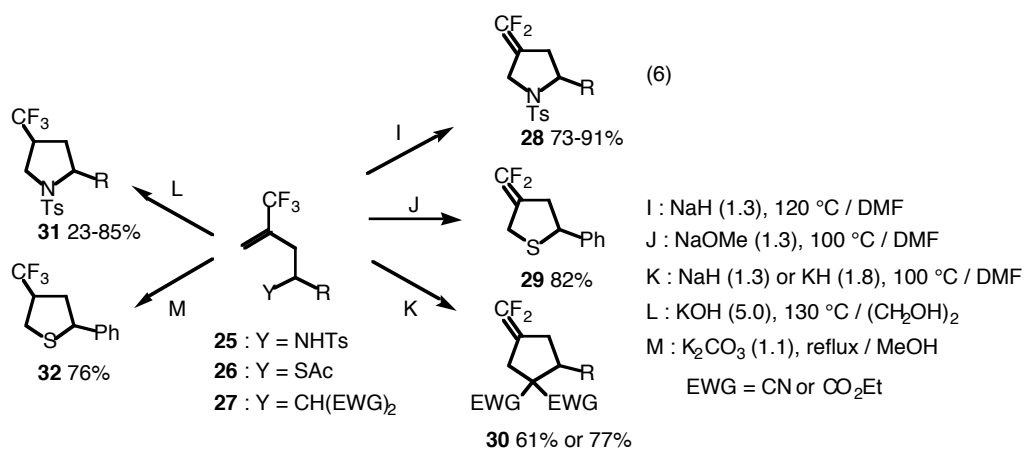


4. トリフルオロメチルビニル化合物を出発物質とする含フッ素5員環ヘテロ環化合物の合成

同様の手法を5員環形成に適用することにしたが、これは Baldwin 則で不利とされる 5-endo-trig 環化となる。 α -トリフルオロメチルスチレンのオルト位に求核部位をもつ 19 や 20 を用い、非プロトン性条件下でトシルアミダートイオンおよびチオラートイオンによる分子内置換を行うことで、3位にジフルオロメチレン基を有するインドリン 21 や 2,3-ジヒドロベンゾチオフエン 22 を合成することができた。また、同じ出発物質を用いて、プロトン性条件下で分子内付加を試みたところ、3位にトリフルオロメチル基を有するインドリン 23 や 2,3-ジヒドロベンゾチオフエン 24 が得られた(式 5)。



さらに、4位に求核部位をもつ 2-トリフルオロメチル-1-アルケン 25-27 を用い、(式 5)と同様の環化反応をトシルアミダートイオン、チオラートイオン、活性メチレンのエノラートで検討した。非プロトン性条件下では4位にジフルオロメチレン基を有するピロリジン 28、テトラヒドロチオフエン 29、シクロペンタン 30 が、またプロトン性条件下では4位にトリフルオロメチル基を有するピロリジン 31 やテトラヒドロチオフエン 32 を得ることもできた(式 6)。このように反応条件を選択することで、同一の出発物質からトリフルオロメチル基、ジフルオロメチレン基を有する環状化合物を作り分けることができる。



以上、筆者は、ジフルオロビニル化合物およびトリフルオロメチルビニル化合物の分子内反応を利用して、比較的弱い求核種による置換あるいは付加を効率的良く進行させ、フッ素原子やフルオロアルキル基を有する各種5、6員環ヘテロ環化合物の系統的な合成法を開発することができた。