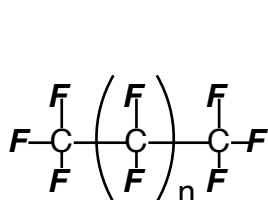


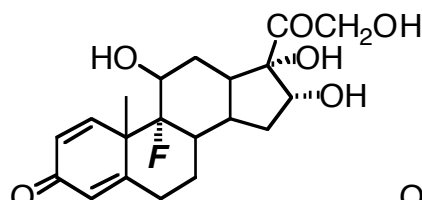
序論

ヘテロ環化合物は、天然物や生体成分に多く見受けられ、また、医農薬などの生理活性化合物のほとんどを占めている。また、色素や染料、液晶の母核としても広く利用される等、実利上の多くの利点を兼ね備えている。

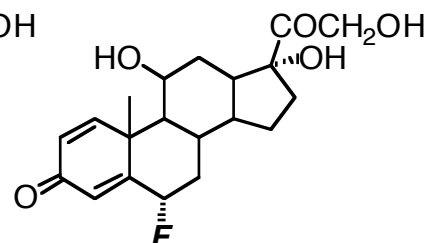
一方、含フッ素有機化合物は、しばしばそのフッ素原子に由来する特異な物性や反応性を示すことが知られており¹⁾、このため様々な分野で含フッ素化合物の実用化が行われている。例えば、我々の身近にある **teflon** (1)²⁾ は、際立った耐薬品性、耐不燃性、耐熱性、潤滑性、電気絶縁性、耐候性、湿気不透過性を有し、絶対零度 (-273 °C) 近くから +260 °C までの広い温度範囲で使用できる。医農薬の分野で近年応用されている含フッ素化合物としては、**triamcinolone** (2) や **fluprednisolone** (3) などの含フッ素ステロイドが挙げられ、その薬理効果はフッ素原子の導入により飛躍的に増大することが知られる。



1 teflon



2 triamcinolone

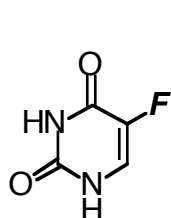


3 fluprednisolone

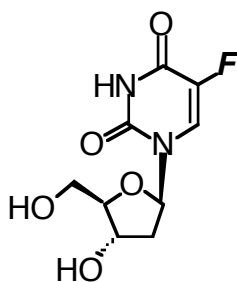
このような背景を踏まえると、ヘテロ環化合物にフッ素原子を導入した含フッ素ヘテロ環化合物は、生理活性等の物性に非常に興味を持たれる。具体的な例としては、約40年程前に発見された **5-FU** (4)³⁾ (5-フルオロウラシル) が挙げられ、一般の制癌剤が一部の限られた腫瘍に対してのみ薬理効果を示すのに対して、**5-FU** 系制癌剤は、消化器癌、肺癌、乳癌などに幅広い薬理効果を示すことが知られている。実際に臨床で制癌剤として使用されているフッ素化されたヌクレオシド 5, 6, 7, 8, および現在その薬理効果が注目されている⁹⁾ を以下に示す。

6, 7 (フッ素置換基), 8 (ジフルオロビニリデン基), 9 (ジフルオロメチ

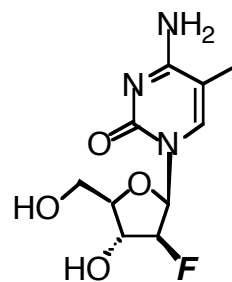
ル基)のように、塩基部分だけでなく、5 炭糖部分のテトラヒドロフラン環にフッ素あるいはフルオロ炭素置換基が導入されている場合にも、興味深い生理活性を発現する例が報告されている。



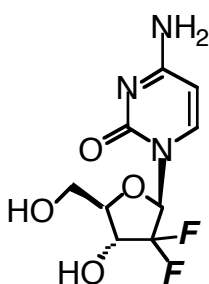
4 5-FU



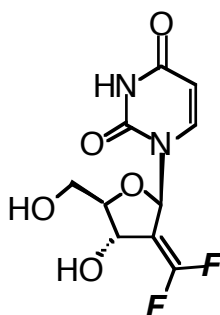
5



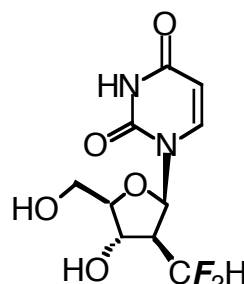
6 FIAC



7 gemcitabine

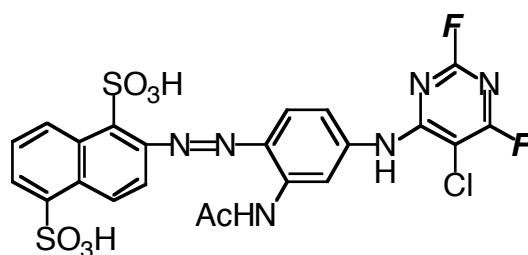


8



9

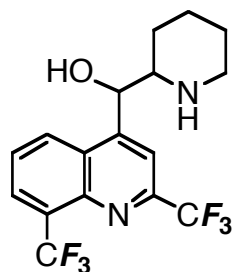
また、染料の分野では、フッ素を反応基(脱離基)とする含フッ素反応性染料 10 が知られる。10 のセルロースとの染色率は、従来のクロロピリミジル基をもつ染料より約 100 倍も優れている⁵⁾。



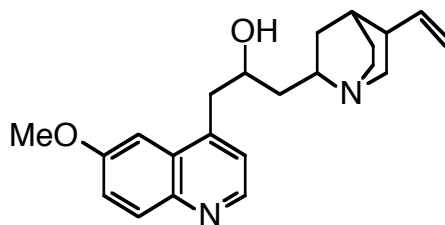
10 verofix dye

この他、ヘテロ環に CF_3 基を導入した化合物も、その生理活性に興味を持たれる。例えば、抗マラリア原虫剤として Mefloquine (11) が実用化されてい

るが、キノリン骨格に CF_3 基を有する 11 は、古くから利用されている Quinine (12) に対する耐性原虫にも有効という特徴を持っている。



Mefloquine 11



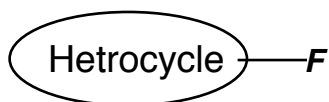
Quinine 12

このように、ヘテロ環にフッ素原子あるいはフルオロアルキル基を導入した含フッ素ヘテロ環化合物は、応用面での優れた性質が年々明らかになるにつれてその需要が高まりつつある。しかしながら、含フッ素ヘテロ環化合物は天然にはほとんど存在しないため、それらの効率的な合成法の開発が有機合成化学の分野において重要な課題となっている。

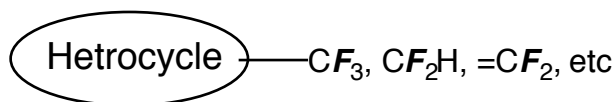
含フッ素ヘテロ環化合物は、フッ素原子が導入されている位置によって、次の二つのタイプに大別される。

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



type I



type II

タイプ (I) の含フッ素ヘテロ環化合物の合成法は、主としてフッ素化剤を用いるフッ素化反応であり、これらはさらに

(a) 電子欠乏性のフッ素を活性種とするヘテロ環化合物の求電子的フッ素化

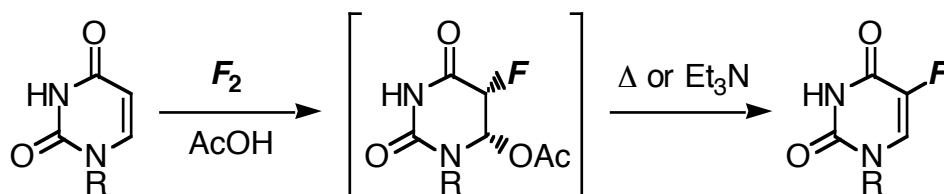
(b) フッ化物イオンを活性種とするヘテロ環化合物の求核的フッ素化

の二種類に分類することができる。

タイプ (I) の含フッ素ヘテロ環化合物の合成法で、(a) の求電子的フッ素化の

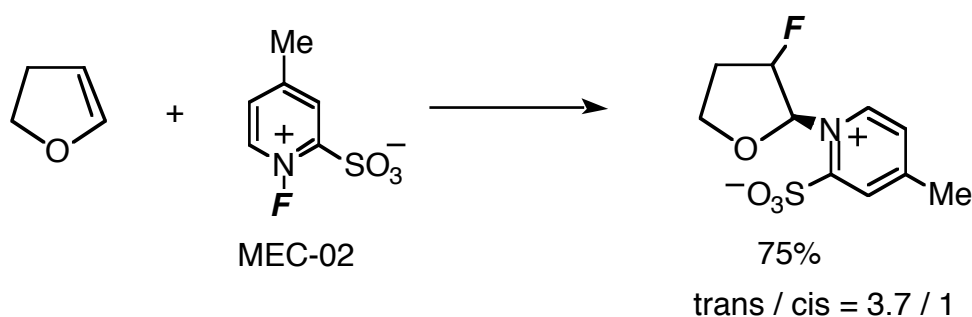
代表例として、フッ素ガスをヘテロ環化合物に作用させる手法が挙げられる (**Scheme 0-1**)⁶⁾。しかし、フッ素ガスの反応は大きな反応熱のため、爆発の危険や C-C 結合の開裂を伴うことが多く、また基質によってはフッ素化の選択性が低いという問題点がある。さらに、反応装置を含めて取り扱い上の問題からも、通常の実験室でフッ素ガスを使用するのは困難である。

Scheme 0-1



他の求電子的フッ素化の例として、 F^+ 等価体となる MEC-02⁷⁾ (*N*-Fluoro-4-methylpyridinium-2-sulfonate) を用いたジヒドロフランのフッ素化の例もあるが (**Scheme 0-2**)、ヘテロ環化合物の有効な求電子的フッ素化剤は依然少ないのが現状である。また、反応基質側のヘテロ環を求核種とするための位置選択的なリチオ化にも問題が残されている。

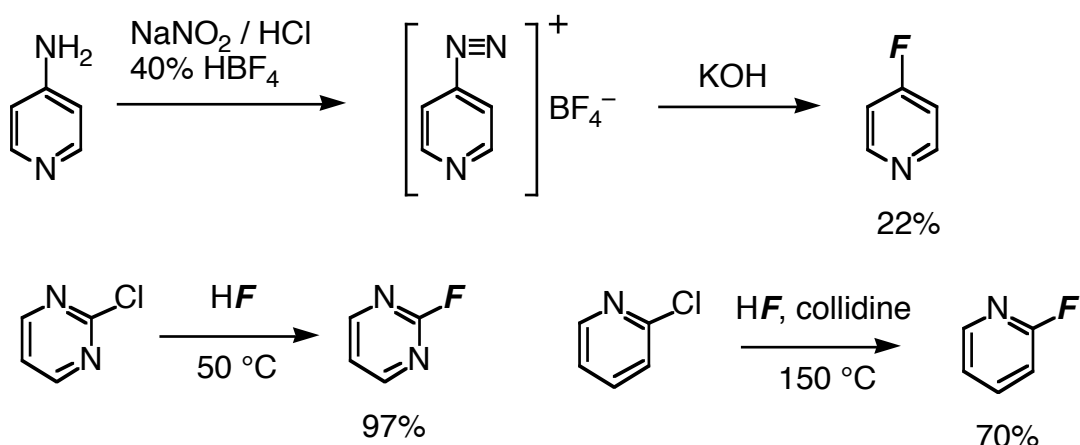
Scheme 0-2



タイプ (I) の含フッ素ヘテロ環化合物の合成法で、(b) の求核的フッ素化の代表例としては、アミノ基からジアゾニウム塩を経由してフッ素化する方法 (Balz-Schiemann 反応)⁸⁾ や、ハロゲン交換フッ素化反応⁹⁾ が挙げられる (**Scheme 0-3**)。Balz-Schiemann 反応は、アリアルアミン ($ArNH_2$) からアリアルフルオリド (ArF) を合成する際に古くから用いられてきた手法であるが、

ヘテロ環を有するジアゾニウム塩 (ArN_2BF_4) は一般に非常に不安定で単離が難しいため、 ArF の収率が低く、実用性に欠ける場合が多い。さらに、これら二つの手法では、アミノ基やハロゲン置換基といった官能基を予め基質に導入しておく必要があり、必ずしも効率的とはいえない。

Scheme 0-3

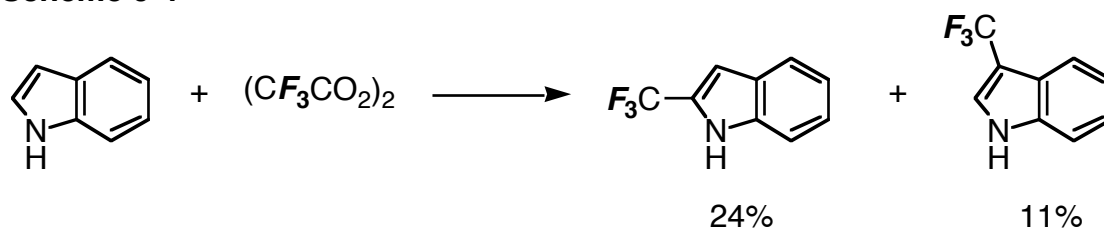


このように、ヘテロ環の環炭素上にフッ素原子を導入する手法は限られており、タイプ (I) の含フッ素ヘテロ環化合物を効率良く合成する方法の開発が強く望まれている。

一方、タイプ (II) の含フッ素ヘテロ環化合物の合成法としては、ヘテロ環化合物にフルオロアルキル化剤を作用させる手法や、適度に官能基化された比較的低分子量の有機フッ素化合物を合成素子として用いる手法があり、タイプ (I) のヘテロ環と比べるとその合成の報告例は多い。

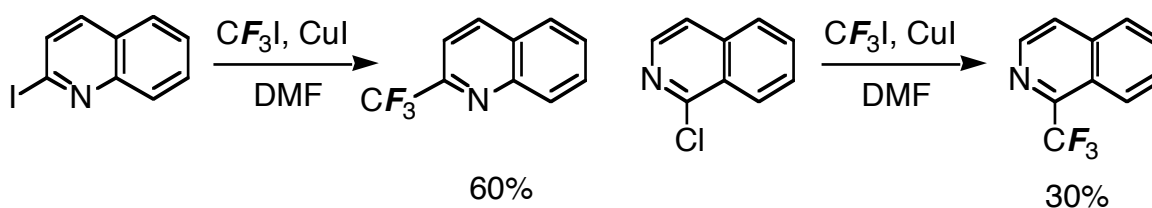
例えば、ヘテロ環に CF_3 基を導入する際、良く用いられる手法が CF_3 ラジカルを利用する手法である。インドールにトリフルオロ酢酸の過酸化物 $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ を作用させると、2位や3位に CF_3 基を有するインドールが得られる (Scheme 0-4)¹⁰⁾。

Scheme 0-4



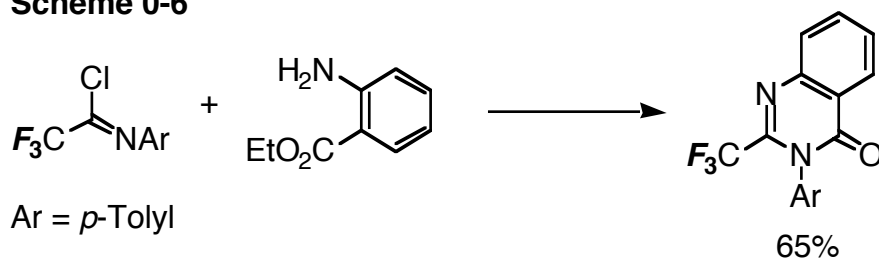
また、ヘテロ環に CF_3 基を導入する手法として、ハロゲン置換基を有するヘテロ環に対して、 CF_3 アニオン等価体を作用させる手法がある。この手法を用いて、2 位にヨウ素置換基をもつキノリンや 1 位に塩素置換基を有するイソキノリンのそれぞれの位置に CF_3 基を導入する例が報告されている (Scheme 0-5)¹¹⁾。

Scheme 0-5



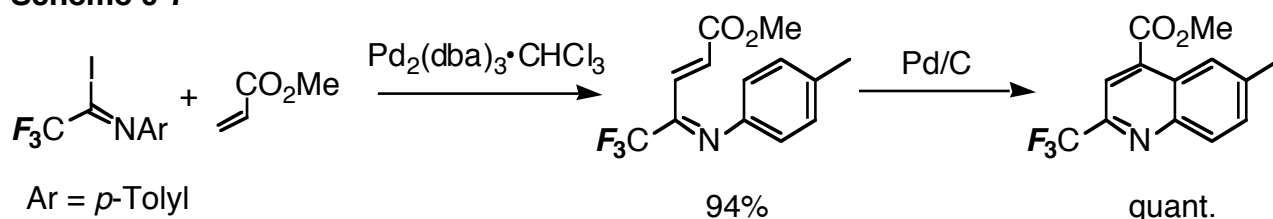
タイプ (II) の含フッ素ヘテロ環を構築するための合成素子を用いる例として、例えば、ハロゲン化トリフルオロアセトイミドイルを利用した CF_3 基を有するヘテロ環化合物の構築法がある (Scheme 0-6)^{12), 13)}。クロロトリフルオロアセトイミドイルと、分子内に求核反応点および求電子反応点を有する二官能基性反応剤との反応により、 CF_3 基を有するヘテロ環の構築を行っている。

Scheme 0-6



Scheme 0-6 の手法をさらに発展させた例として、ヨウ化イミドイルとアクリル酸メチルから、Pd 触媒を用いた Heck 型アルケニル化と熱的環状電子反応を経た含 CF₃ キノリンの合成が報告されている (**Scheme 0-7**)¹⁴⁾。ヨウ化イミドイルは、メタル化によりイミドイルカルバニオン等価体としての利用も可能で、各種の求電子剤と炭素-炭素結合を形成する上での有用な含 CF₃ 合成素子となっている。

Scheme 0-7

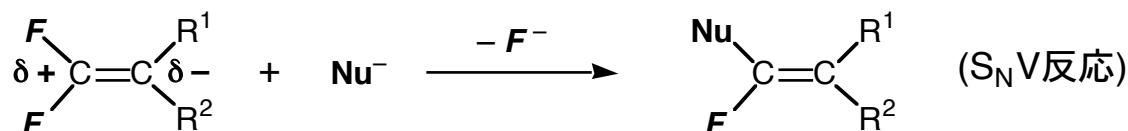


しかしながら、医農薬や新素材として望まれる含フッ素ヘテロ環化合物は、複雑な官能基が置換していることが多く、上で述べた手法を用いても、その合成は一般に困難である。そのため、効率的かつ汎用性に富む優れた合成手法の開発が切望されている。

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“合成化学的な立場から捉えた研究”を行っている。つまり、フッ素化合物を従来の既知反応に適用するのではなく、化合物中のフッ素が近傍に及ぼす電子的な特性を活用することで、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。

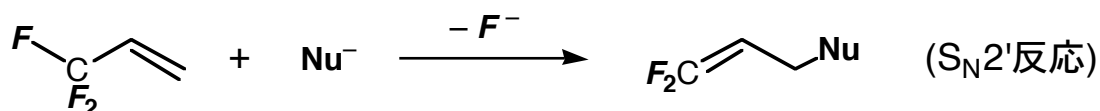
そこで筆者は、修士課程においてこのような考えを踏まえた上で、次の2つの含フッ素アルケンの反応性に着目し、先に挙げた (I), (II) 両タイプの含フッ素ヘテロ環の構築を試みることにした。

- 1) *gem*-ジフルオロエチレン誘導体におけるビニル位フッ素の求核置換
(S_NV 反応)



gem-ジフルオロエチレン誘導体の大きな特徴は、2つの電子求引性のフッ素原子により、オレフィン部位が求電子性を有する点である。従って、通常のアルケンが臭素等の求電子剤と反応するのとは対照的に、*gem*-ジフルオロアルケンは求核剤と反応する。求核剤が付加した後にフッ化物イオンの脱離が起こり、この付加－脱離の結果としてフッ素が求核剤で容易に置換される。

- 2) 3,3,3-トリフルオロプロペン誘導体におけるアリル位フッ素の求核置換
(S_N2' 反応)

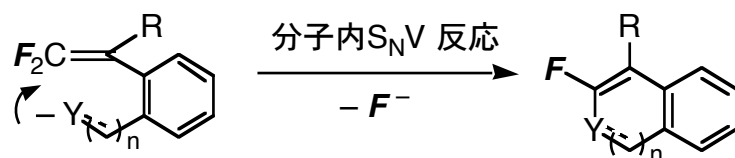


3,3,3-トリフルオロプロペン誘導体も、 CF_3 基の強い電子求引性によって、求核剤と反応する。求核剤の付加後、アリル転位とともにフッ化物イオンの脱離した化合物が得られる。このような S_N2' 反応を利用して、*gem*-ジフルオロアルケンが合成できる。

すなわち、これらのフルオロアルケンの反応性 1), 2) を分子内で利用することにより、それぞれ 1) ではタイプ (I) の環炭素に位置選択的にフッ素原子を導入した含フッ素ヘテロ環化合物の合成、また 2) ではタイプ (II) のフルオロ炭素置換基を導入した含フッ素ヘテロ環化合物の合成が可能であると考えた。そこで、環化の基質として、オルト位に置換基を有する *gem*-ジフルオロスチレンおよび α -トリフルオロメチルスチレンを用い、これらの分子内求核種に

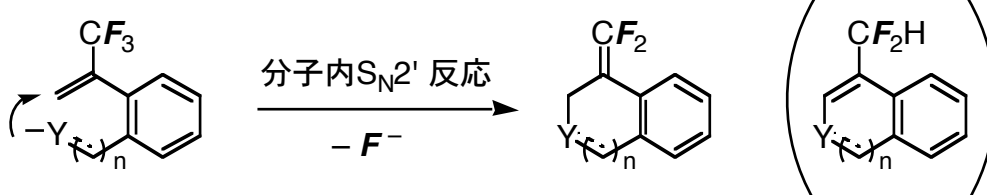
よる環化反応について検討を行った。以下、得られた結果について、2章に渡り詳細を述べる。

＜type Iの合成＞



$n = 0, 1$

＜type IIの合成＞



本論

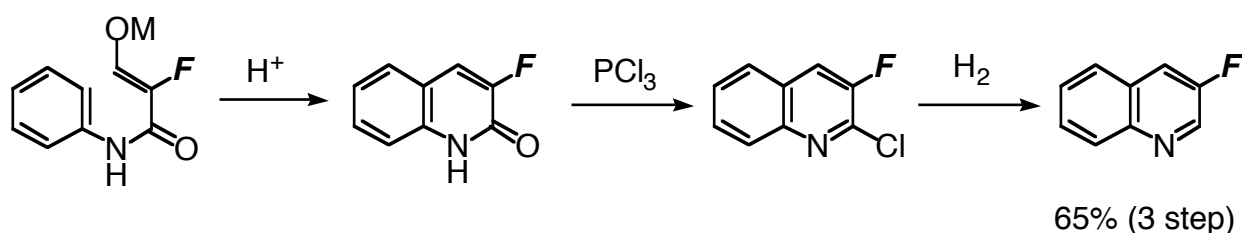
第一章 *gem*-ジフルオロ-*o*-イソシアノスチレンの一電子還元を利用する 3-フルオロキノリン類の合成

1.1 緒言

キノリンは、イソキノリンやクロメン等のヘテロ環化合物と同様に、天然に存在する多くのアルカロイドに含まれている基本骨格であり、様々な生理活性を示すことが知られている。従って、こうした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、フッ素化体特有の活性が期待できるため、極めて興味深い化合物といえることができる。

ところが、フルオロキノリンを位置選択的に合成する手法は極めて限られている。芳香環の特定の位置にフッ素原子を導入する場合、よく用いられる手法は、序論でも述べたような Balt-Schiemann 反応¹⁵⁾であり、3-フルオロキノリンの合成に関しても、Balt-Schiemann 反応以外の手法となると、報告されているのは Scheme 1-1 に示す一例¹⁶⁾のみである。

Scheme 1-1

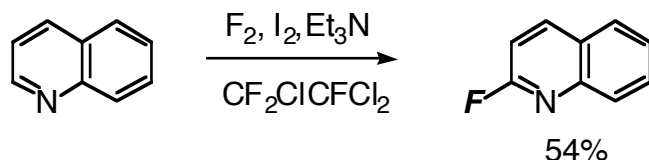


3-フルオロキノリンに限らず、広くキノリン環にフッ素原子を導入する手法を探すと、フッ素ガスとヨウ素を用いてキノリン環の2位へフッ素原子を導入する方法がある(Scheme 1-2)¹⁷⁾。また、*o*-トリフルオロメチルアニリンとメチルケトンエノラートを反応させることで、4-フルオロキノリン骨格を構築する手法が報告されている(Scheme 1-3)¹⁸⁾。しかし、いずれの反応も、その適用範囲や収率等に難点を有することから、キノリン環へ位置選択的かつ効率よくフッ素原子を導入する手法の開発が望まれている。さらに、

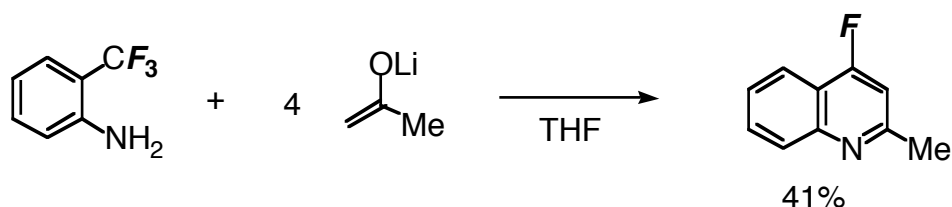
Scheme 1-3 ではキノリン環の 4 位にフッ素原子を導入すると同時に 2 位に

も置換基を導入しているが、このようにフッ素原子の導入だけでなく、各種置換基も同時に導入できるような自由度の高い効率的な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。

Scheme 1-2

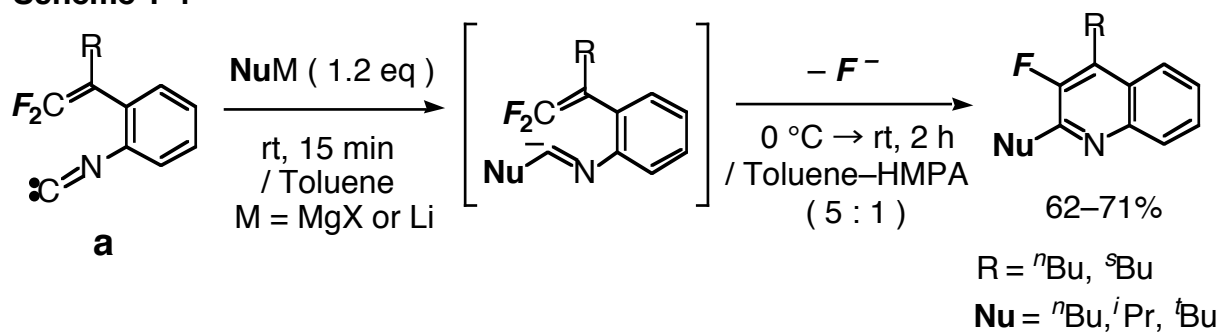


Scheme 1-3



一方当研究室では、*gem*-ジフルオロアルケンが求核剤に対して高い反応性を示すことを活かして分子内環化を行い、従来法ではその達成が困難とされた、環炭素を位置選択的にフッ素化したヘテロ環の構築に成功している。その中の一例として、3位をフッ素化したキノリンの合成がある。ここでは、オルト位にイソシアノ基を有する *gem*-ジフルオロスチレン **a** に対し、求核剤を作用させて分子内に炭素求核種を発生させ¹⁹⁾、これ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-フルオロキノリンを得ている (Scheme 1-4)²⁰⁾。

Scheme 1-4



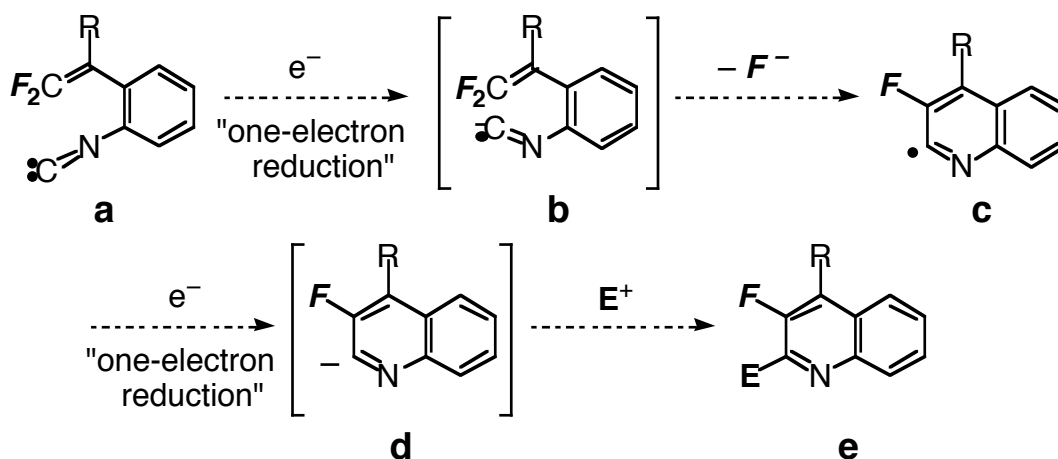
この手法は、特定の位置（3 位）にフッ素原子を導入し、なおかつキノリンの 2 位に求核剤由来のアルキル基を導入しており、適用範囲の広いフルオロキノリンの合成法といえる。

但し、この手法では 2 位へ導入できる置換基はアルキル基に限定されるという制約があった。そこで筆者はこの反応のさらなる展開を図ることにし、アルキル基に留まらず、多様な置換基導入を行えるような 3-フルオロキノリン合成法の開発を目指した。

Scheme 1-4 に示す手法では、2 位置換基の導入を求核剤 (Nu^-) によっていた。そこで、キノリンの 2 位にアニオンを発生させることができれば、求電子剤で捕捉することにより様々な置換基導入が可能になると考え、**Scheme 1-5** に示すような反応を設計した。

すなわち、*gem*-ジフルオロ-*o*-イソシアノスチレン **a** に対して求核剤の代わりに一電子還元剤を作用させ、これによりイソシアノ基の一電子還元を行い、イソシアノ炭素上にアニオンラジカル種 **b** を発生させる。続いてこれによるビニル位フッ素の分子内置換を行うことで、キノリン環を形成するというものである。

Scheme 1-5

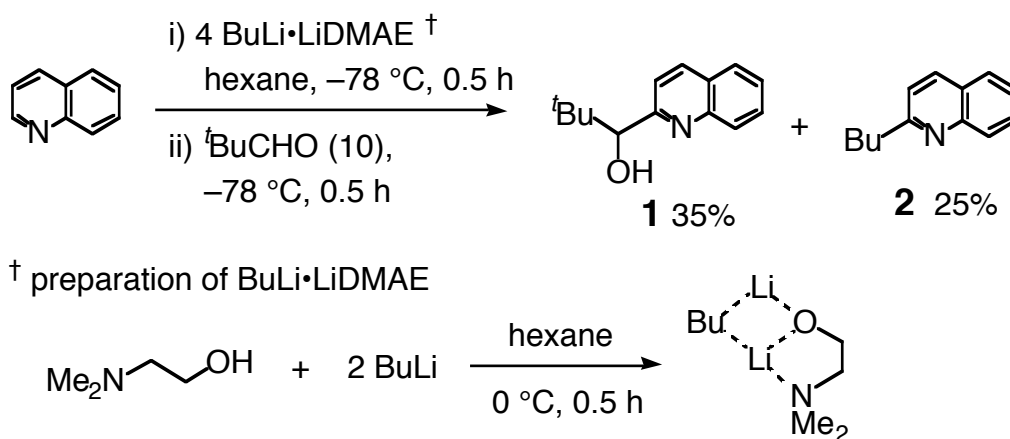


Scheme 1-5 に示すように、環化後に生成する 2-キノリルラジカル **c** をさらに一電子還元し、系中に 2-キノリルアニオン **d** を発生させることができれば、アルデヒド、ハロゲン化物といった求電子剤で捕捉することにより、2 位に官

能基をもつ 3-フルオロキノリン **e** が合成できる。ここで、2 位置換基の導入法を比較すると、**Scheme 1-4** に示した方法が求核剤(Nu^-)によるのに対して、**Scheme 1-5** に示す方法では逆に求電子剤(E^+)を用いており、相補的となっている。従って、両手法を使い分けることで、広範な置換基を有する 3-フルオロキノリンの合成が可能となる。

ここで、**Scheme 1-5** で想定した手法、すなわち求電子剤を用いたヘテロ環への置換基導入は数多くの報告例が有るものの、そのほとんどは有機リチウム化合物によるヘテロ環炭素のリチオ化を利用する手法である^{20), 21)}。ところが、キノリンやピリジンは、有機リチウム化合物の求核攻撃に対して高い反応性を示すことから、その位置選択的なリチオ化は困難とされてきた。最近、Caubere らにより、 $\text{BuLi} \cdot \text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OLi}$ を用いたピリジンおよびキノリンの 2 位の選択的なリチオ化および官能基導入に関する報告がなされた(**Scheme 1-6**)²³⁾。この反応は、 BuLi と 2-ジメチルアミノエタノールより容易に調製できる $\text{BuLi} \cdot \text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OLi}$ ($\text{BuLi} \cdot \text{LiDMAE}$)を用いることで、ピリジンやキノリンの位置選択的な脱プロトンを達成している。

Scheme 1-6



しかし、依然としてキノリン環の選択的なリチオ化の手法は限られていることを考慮すると、本章で述べる方法は、キノリン環へのフッ素導入だけでなく、2-キノリルアニオンの位置選択的調製法としての利点もあり、官能基化されたキノリンの効率的合成法を確立する上で非常に意義深い。

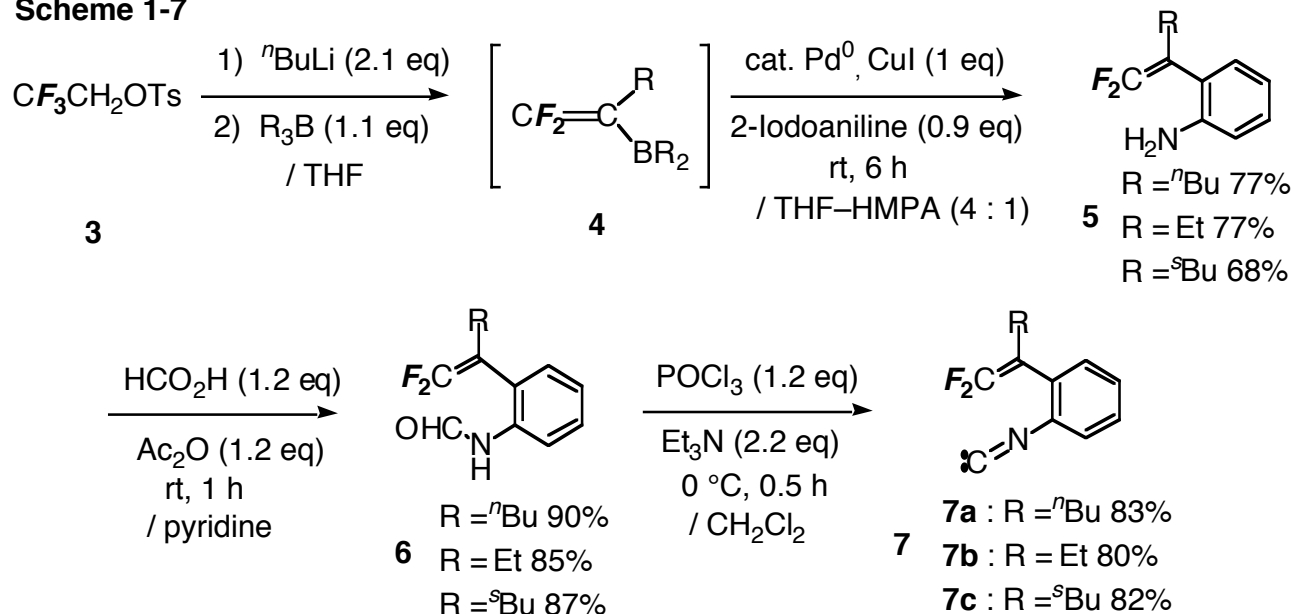
そこで、先に **Scheme 1-5** に示した反応設計に基づき、位置選択的にフッ素

化および官能基化されたキノリンの合成を検討した。

1-2 *gem*-ジフルオロ-*o*-イソシアノスチレンの調製

既に当研究室では、トリフルオロエチルトシラート **3** を出発物質として、*gem*-ジフルオロスチレンの合成法を報告している²⁴⁾。この反応は、ホウ素アール錯体の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 **4** 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、*gem*-ジフルオロスチレンを生成させるというものである。**Scheme 1-5** に示した反応設計に基づきキノリン環を構築するには、イソシアノ基をもつ *gem*-ジフルオロスチレンを合成する必要がある。そこで、イソシアノ基導入のための足掛かりをアミノ基とし、ヨウ化アリールとして *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 *gem*-ジフルオロスチレン **5** を合成した。続いて、**5** にピリジン中、ギ酸および無水酢酸を作用させることで、アミノ基の *N*-ホルミル化を行い **6** へと誘導し、最後にジクロロメタン中、**6** に塩化ホスホリルおよびトリエチルアミンを作用させ脱水を行うことで、環化の原料となる *gem*-ジフルオロ-*o*-イソシアノスチレン **7** を良好な収率で調製した (**Scheme 1-7**)。

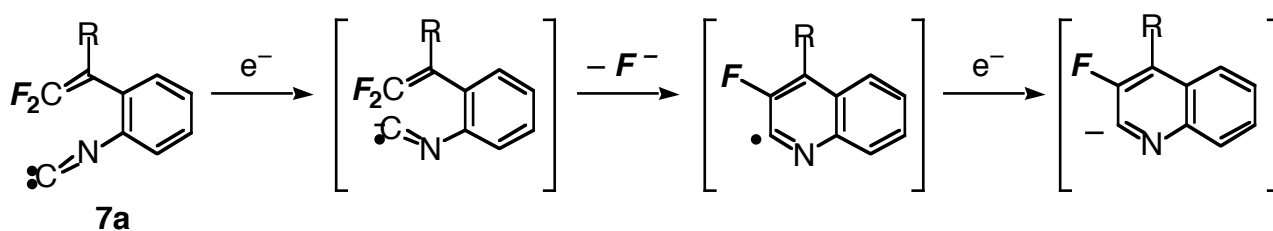
Scheme 1-7



1-3 3-フルオロキノリン類の合成

1-3-1 一電子還元剤の検討

Scheme 1-7 に示した手法で合成した *gem*-ジフルオロスチレン 7a に対して一電子還元剤を作用させ、イソシアノ基炭素上に発生するアニオンラジカル種によるビニル位フッ素の分子内置換が進行すれば、3-フルオロキノリンが得られることになる(下図)。



ここで、2-キノリルアニオンを調製するために必要な一電子還元剤のモル数を考えると、まずイソシアニド 7a をアニオンラジカルにする段階、次に環化後のキノリルラジカルをキノリルアニオンにする段階の各々で1電子を必要とすることから、一電子還元剤は 7a に対し2倍モル量必要となる。

そこで、Scheme 1-8 に示すように、様々な一電子還元剤を選びその過剰量をイソシアニド 7a に作用させた。まず、イソシアニド 7a に一電子還元剤と

して幅広く用いられているヨウ化サマリウム^{25), 26)}を THF 中で作用させたところ、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ から $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで昇温しても反応はほとんど起こらなかった。そこで、ヨウ化サマリウムの還元力を上げるために HMPA を添加し、 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応を行ったところ、2 位無置換の 3-フルオロキノリン **8a** が 8%、およびその二量体であるビキノリン **9a** が 24%得られた。その他の一電子還元剤として、芳香族アニオンラジカル種であるリチウムナフタレニド (LiNp)、リチウム-4,4'-ジ-*tert*-ブチルビフェニリド (LDBB) を用いた場合も、同様の環化体を得られた。ジメシチルホスフィドリチウムを用いた場合は、加熱しても環化体はほとんど得られなかったが、トリブチルスズリチウム²⁷⁾を用いた場合、目的とするキノリン誘導体を合計 60%と最も良好な収率で得ることができた。以上の結果をまとめて **Table 1-1** に示す。

Scheme 1-8

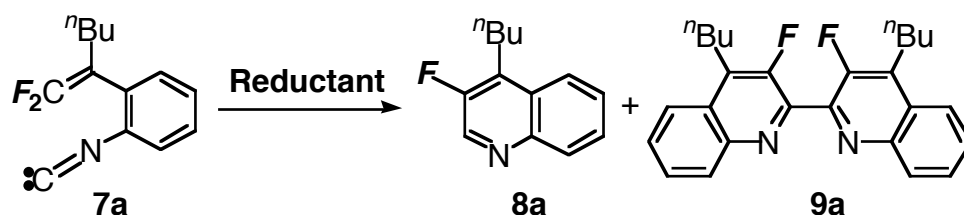
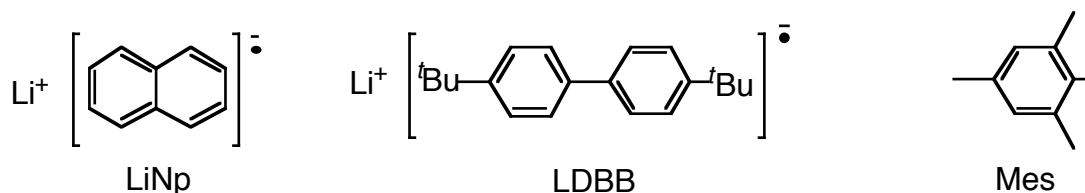


Table 1-1 : 一電子還元剤の検討^a

Entry	Reductant (eq)	Solvent	Conditions	Yield / %		
				8a	9a	8a + 9a
1	Sml ₂ (10)	THF-HMPA	60 °C, 5 h	8	24	32
2	LiNp (4)	THF	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h $\rightarrow$ rt, 1 h	11	39	50
3	LDBB (2.5)	THF	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h $\rightarrow$ rt, 1 h	6	21	27
4	Mes ₂ PLi (2.5)	THF	reflux, 3 h	—	trace	trace
5	ⁿ Bu ₃ SnLi (2.5)	THF	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h $\rightarrow$ rt, 1 h	20	40	60

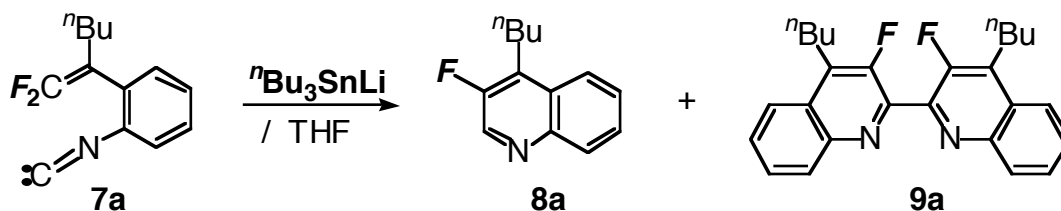
^a Reductant was added to **7a**.



1-3-2 3-フルオロキノリン、ビキノリン類の合成

Table 1-1 の Entry 5 に示すように、一電子還元剤としてトリブチルスズリチウムを用いた場合、目的とする環化体の収率が最も良かったことから、次にトリブチルスズリチウムを用いてさらに反応条件の最適化を試み試みることにした。初期の検討結果から、キノリン **8a** とビキノリン **9a** の生成比は、イソシアニド **7a** とトリブチルスズリチウムの添加順序によって大きな影響を受けることが分かった。そこで、**8a** と **9a** を各々選択的に得るため、添加順序の異なる二つの手法 ((A), (B)) を用いて以下の検討を進めることにした (**Scheme 1-9**, **Table 1-2**)。

Scheme 1-9



(A) tBu_3SnLi was added to **7a**. (B) **7a** was added to tBu_3SnLi .

まず、イソシアニド **7a** にトリブチルスズリチウムを添加する手法(A)では、ビキノリン **9a** を優先して与えた。そこで、この添加方法での反応温度およびトリブチルスズリチウムの使用量の検討を行った。反応温度を $-78\text{ }^\circ\text{C}$ から $-25\text{ }^\circ\text{C}$ に上げたところ、**9a** の収率が 43%とわずかに増加し、さらに $0\text{ }^\circ\text{C}$ まで上げることで、**9a** の収率は 59%まで向上した(Entries 1, 2, 3)。しかし、反応温度を室温まで上げると、逆に **9a** の収率は 35%と低下した (Entry 4)。なお、(A)の手法において、トリブチルスズリチウムの使用量を理論量である 2 倍モル量にすると原料が一部残るが(Entries 5, 6)、2.5 倍モル量に増やすことで原料

を完全に消費することができた。

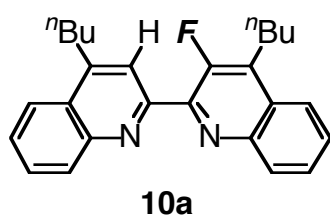
次に、手法(A)と添加順序を変え、トリブチルスズリチウムに対しイソシアニド **7a** を添加する手法(B)で、反応温度およびトリブチルスズリチウムの使用量の検討を行った。2 倍モル量のトリブチルスズリチウム中にイソシアニド **7a** を添加し、-78 °C に保ったまま一時間攪拌した後に室温まで昇温したところ、キノリン **8a** が 38%、ビキノリン **9a** が 10 %の収率で得られ、手法(A)の場合とは逆にキノリン **8a** が主生成物として得られた(Entry 7)。

手法(B)では、-78 °C から昇温すると原料は消費されるものの、系が複雑になることが分かったので、-78 °C で反応を停止してみたところ、**8a** の収率が 51%と Entry 7 に比べ向上した(Entry 8)。この際、原料が一部回収されたことから、反応は-78 °C で停止することとし、トリブチルスズリチウムの使用量を増やして検討したところ(Entries 9,10)、**8a** を 80%と良好な収率で得ることができた。以上の結果をまとめて **Table 1-2** に示す。

Table 1-2 : 3-フルオロキノリン類 **8a**, **9a** の選択的合成

Entry	$n\text{Bu}_3\text{SnLi}$ (eq)	Method	Conditions	Yield / %		Comment
				8a	9a	
1	2.5	A	−78 °C, 1 h → rt, 1 h	20	40	
2	2.5	A	−25 °C, 1 h → rt, 1 h	6	43	
3	2.5	A	0 °C, 1 h → rt, 1 h	4	59	
4	2.5	A	rt, 1 h	8	35	7a 9%回収
5	2.0	A	−25 °C, 1 h → rt, 1 h	12	42	7a 7%回収
6	2.0	A	0 °C, 1 h → rt, 1 h	10	43	7a 5%回収
7	2.0	B	−78 °C, 1 h → rt, 1 h	38	10	10a 18% [†]
8	2.0	B	−78 °C, 1 h	51	5	7a 20%回収
9	2.5	B	−78 °C, 1 h	69	—	7a 4%回収
10	3.0	B	−78 °C, 1 h	80	—	

Method (A) : $n\text{Bu}_3\text{SnLi}$ was added to **7a**. Method (B) : **7a** was added to $n\text{Bu}_3\text{SnLi}$.



[†] ビキノリン **9a** の一方のフッ素が水素に置換された **10a** が得られた。

Table 1-2 に示したように、イソシアニド **7a** とトリブチルスズリチウムの添加順序および反応温度によって、3-フルオロキノリン **8a**、ビキノリン **9a** をそれぞれ選択的に合成することができた。その最適条件をまとめると以下のようになる。

8a : -78 °C 下、3 倍モル量のトリブチルスズリチウムにイソシアニド **7a** を添加し、1 時間攪拌した後、昇温せずに反応を停止する。

9a : 0 °C 下、イソシアニド **7a** に 2.5 倍モル量のトリブチルスズリチウムを添加し 1 時間攪拌した後昇温し、さらに 1 時間攪拌後に室温まで昇温しさらに 1 時間攪拌した後、反応を停止する。

次にイソシアニド **7** の置換基 **R** として、ブチル基(**7a**)以外にエチル基(**7b**)、*sec*-ブチル基(**7c**)を用い、イソシアニド **7** の一般性を検討した (Scheme 1-10, Table 1-3)。

Scheme 1-10

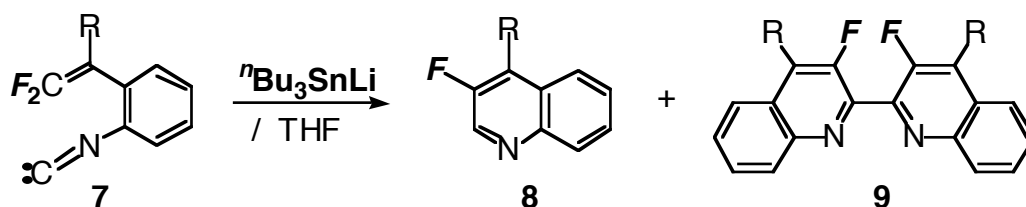


Table 1-2 で得られた反応の最適条件をもとに、イソシアニド **7** とトリブチルスズリチウムから **8** および **9** の選択的な合成を検討した。**Table 1-3** に示すように、キノリン **8** の合成において、**7** の置換基 **R** が及ぼす効果を見ると、エチル基ではブチル基より反応性が高く (Entry 5)、*sec*-ブチル基の場合には反応性が低下した (Entry 6)。これは、*sec*-ブチル基が嵩高いため、*sec*-ブチル基とフェニル基の間で立体反発が生じ、ジフルオロビニル基とフェニル基が平面を取りにくいためと考えている。

Table 1-3 : イソシアニド 7 の一般性の検討

Entry	R	$n\text{Bu}_3\text{SnLi}$ (eq)	Method	Conditions	Yield / %	
					8	9
1	$n\text{Bu}$ (7a)	2.5 ^a	A	0 °C, 1 h → rt, 1 h	4	59 (9a)
2	Et (7b)	2.1 ^a	A	0 °C, 1 h → rt, 1 h	12	42 (9b)
3	<i>sec</i> Bu (7c)	2.5 ^a	A	0 °C, 1 h → rt, 1 h	–	42 (9c)
4	$n\text{Bu}$ (7a)	3.0 ^b	B	–78 °C, 1 h	80 (8a)	–
5	Et (7b)	3.0 ^b	B	–78 °C, 0.25 h	77 (8b)	–
6	<i>sec</i> Bu (7c)	4.1 ^b	B	–78 °C, 2 h	65 (8c)	–

Method (A) : $n\text{Bu}_3\text{SnLi}$ was added to 7.

Method (B) : 7 was added to $n\text{Bu}_3\text{SnLi}$.

次に、得られた二種の環化体 8 および 9 が、トリブチルスズリチウムの添加順序および反応温度を変えるだけで、それぞれ選択的に生成する機構について考察する。

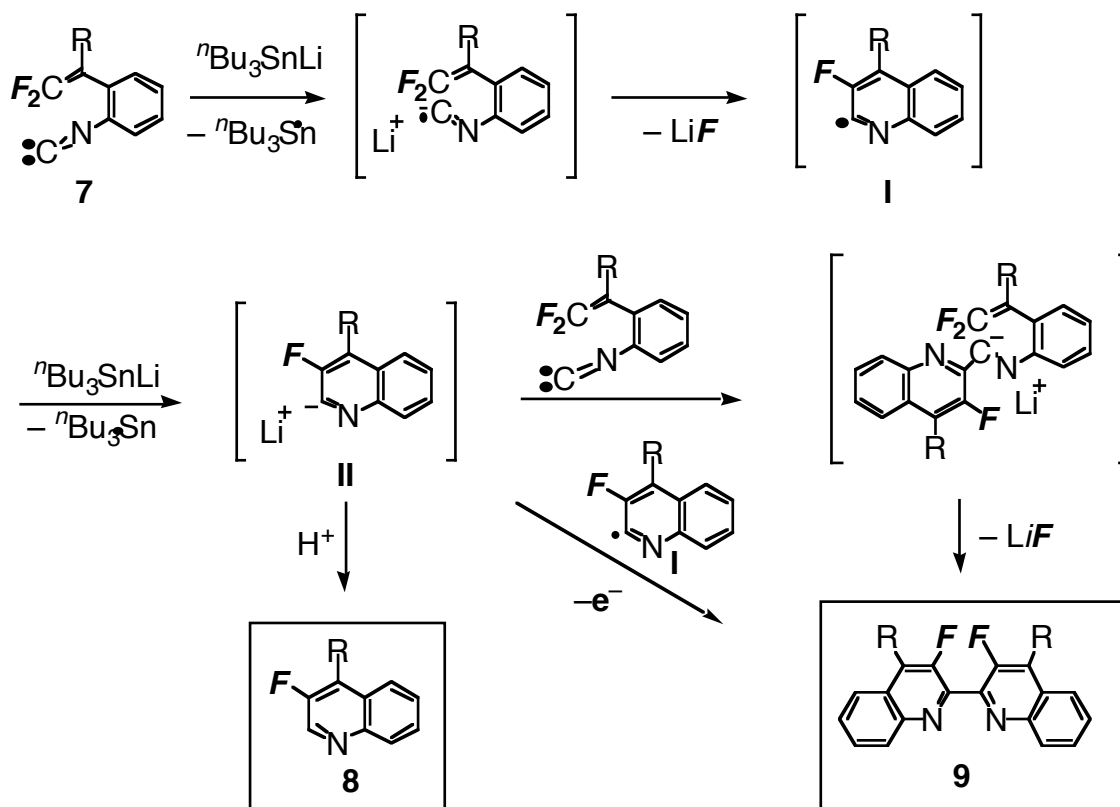
1-3-3 環化体 8、9 の推定生成機構

環化体 8、9 の推定生成機構を **Scheme 1-11** に示す。まず、トリブチルスズリチウムの溶液中にイソシアニド 7 を添加すると(手法(A))、初めに生じるアニオンラジカル種が環化して 2-キノリルラジカル I となる。ここで、過剰のトリブチルスズリチウムが存在するため、2-キノリルラジカル I はさらに 2-キノリルアニオン II まで速やかに還元され、キノリン 8 が主生成物として得られる。

一方、イソシアニド 7 にトリブチルスズリチウムを添加すると(手法(B))、発生する 2-キノリルアニオン II が系中に残る 7 や 2-キノリルラジカル I と反応するため、ビキノリン 9 が主生成物として得られるものと考えている。ただし、この添加順序では、2-キノリルラジカル I から 2-キノリルアニオン II への還元も遅くなるため、2-キノリルラジカル I が 7 と反応したり、I の分解など様々な副反応が予測できる。このため手法(A)は、滴下順序を逆にし

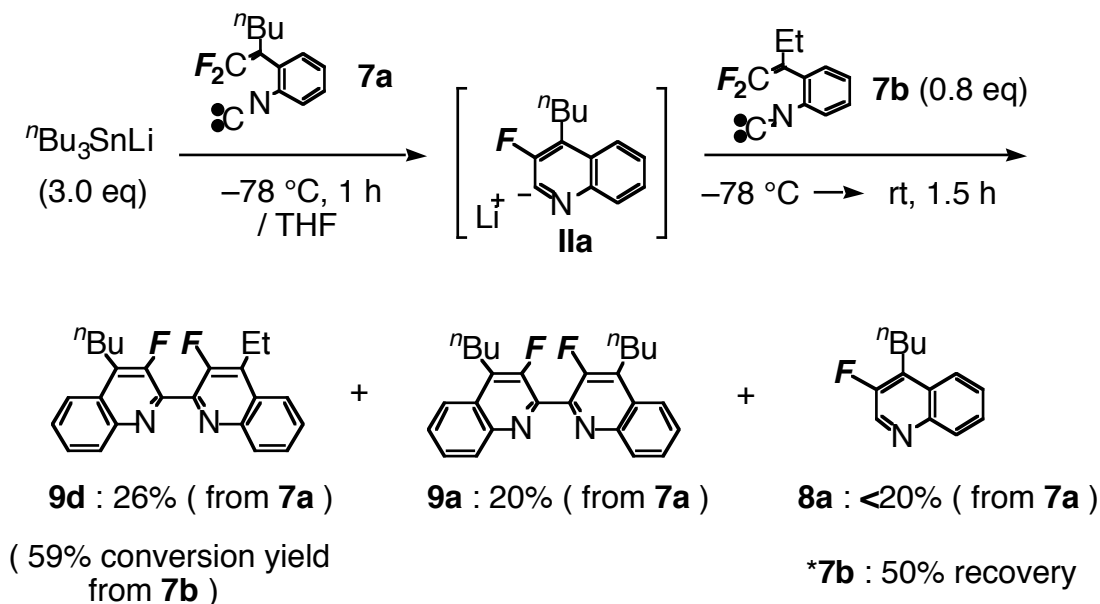
た手法(B)より、反応の物質収支が低下したものと思われる。

Scheme 1-11



上で述べたように、ビキノリン **9** の生成機構に関しては複数の経路が考えられるが、その中の一つとして、2-キノリルアニオンとイソシアニド **7** が反応し生成する経路がある。そこで、この生成経路の存在を確認するため、**Scheme 1-12** に示す実験を行った。トリブチルスズリチウム中に基質 **7a** ($\text{R}=\text{Bu}$) を添加し、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ で1時間反応させた後、置換基 **R** の異なる基質 **7b** ($\text{R}=\text{Et}$) を添加したところ、非対称のビキノリン **9d** が生成した。この結果は、ビキノリン **9** の生成経路として、2-キノリルアニオン **II** とイソシアニド **7** が反応する経路の存在を支持するものである。

Scheme 1-12



ここで、Table 1-2 から抜粋した Table 1-4 に示すデータを参考に、2-キノリルアニオン **II** と基質 **7** が反応してビキノリン **9** が生成する際の反応温度について、推定反応機構に基づいて考察する。上述したように、イソシアニド **7** にトリブチルスズリチウムを作用させる場合(手法(A))、反応温度は $-78\text{ }^\circ\text{C}$ より $0\text{ }^\circ\text{C}$ の方がビキノリン **9** の収率および選択性が高かった。この理由は、次のように考えている。系中で発生する2-キノリルアニオン **II** と基質 **7** が反応するにはある程度の温度が必要であり、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下で **II** は **7** と反応し難く次第に分解する。これに対し、氷冷下で反応を行うことにより、2-キノリルアニオン **II** と基質 **7** が円滑に反応する(Entries 1, 2)。

また、トリブチルスズリチウム中に基質 **7** を添加する場合(手法(B))、昇温する場合よりも $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下で反応を停止した方が、キノリン **8** の収率は高かった。このことから、2-キノリルアニオンは、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ では比較的安定に存在しうると考えられるものの、昇温するにつれて様々な副反応が起こり、複雑な混合物を与えていると考えられる(Entries 3, 5)。

Scheme 1-9

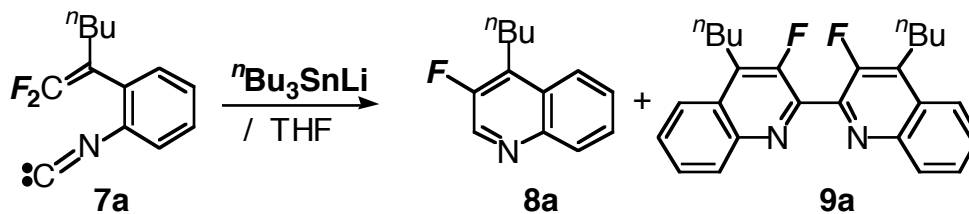


Table 1-4

Entry	$n\text{Bu}_3\text{SnLi}$ (eq)	Method	Conditions	Yield / %		Comment
				8a	9a	
1	2.5	A	-78 °C, 1 h → rt, 1 h	20	40	
2	2.5	A	0 °C, 1 h → rt, 1 h	4	59	
3	2.0	B	-78 °C, 1 h → rt, 1 h	38	10	10a 18%
4	2.0	B	0 °C, 1 h → rt, 1 h	25	27	10a 17%
5	2.0	B	-78 °C, 1 h	51	5	7a 20%回収

Method (A) : $n\text{Bu}_3\text{SnLi}$ was added to **7a**.

Method (B) : **7a** was added to $n\text{Bu}_3\text{SnLi}$.

次に、系中で発生する 2-キノリルアニオンは、-78 °C 下では比較的安定であることが示唆されたので、この温度でアルデヒド、ハロゲン化物等の求電子剤を作用させれば、2 位に様々な官能基をもつ 3-フルオロキノリンが得られるものと考え、検討を行った。

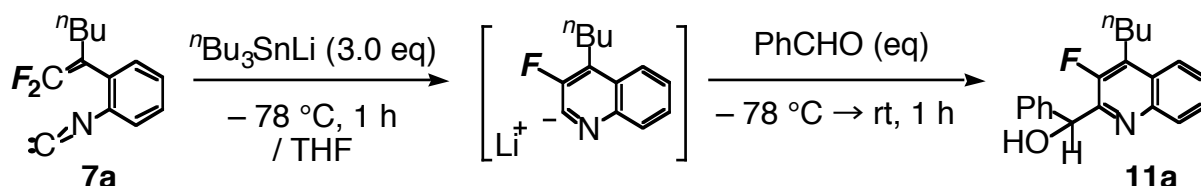
1-3-4 2 位に官能基を持つ 3-フルオロキノリン類の合成 (1)

—アルデヒド、ケトンによる 2-キノリルアニオンの捕捉—

イソシアニド **7** より系中で発生させた 2-キノリルアニオンを求電子剤で捕捉をするには、次の二つが問題となる。一つは、2-キノリルアニオンは -78°C から昇温するにつれて徐々に分解していくことである。もう一つは、キノリルアニオンの生成に化学量論量以上のトリブチルスズリチウムを用いているため、系中に残っているトリブチルスズリチウムが求電子剤と反応することである。

そこで、求電子剤をベンズアルデヒドに固定し、これら二つの問題点を考慮しながら、求電子剤の最適使用量について検討を行った (**Scheme 1-13**)。すなわち、2-キノリルアニオンをベンズアルデヒドで捕捉できれば、キノリンの 2 位で求核付加が進行し、対応するアルコールが得られてくることになる。

Scheme 1-13



3 倍モル量のトリブチルスズリチウムに基質 **7a** を添加し (手法 (B))、 -78°C で 1 時間反応させた後、ベンズアルデヒドを加えた。ベンズアルデヒドは THF 溶液として添加し、溶液の濃度は 0.3 M に固定した。なお滴下に関しては、ベンズアルデヒドの THF 溶液を早く加えてしまうと、溶液内の温度が上がって、キノリルアニオンの一部が 2 位無置換の 3-フルオロキノリンになったり、また 2-キノリルアニオンの一部が分解等副反応が進行してしまうので、20-25 分を目

安に反応容器の壁面を伝わらせてゆっくり滴下した。**Table 1-5: 求電子剤の最適当量の検討**

Entry	PhCHO (eq)	Yield / %
1	0.5	63
2	1.5	7
3	1.8	65
4	2.1	6

これらの統一した反応条件のもとで、ベンズアルデヒドの当量の検討を行った。その結果、2.1 倍モル量までベンズアルデヒドを増やすことによって、副生するキノリン **8a** や 2-キノリン **9a** は痕跡量となり、目的物 **11a** の収率は 78% まで向上することが分かった。以上の結果を合わせて **Table 1-5** に示す。

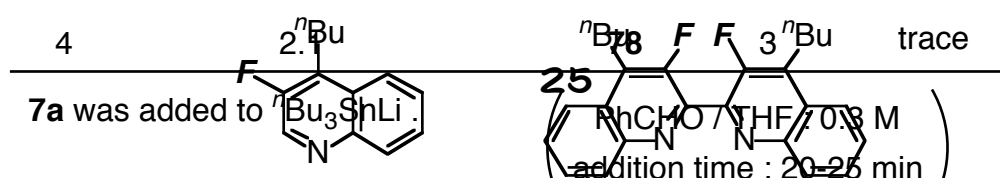
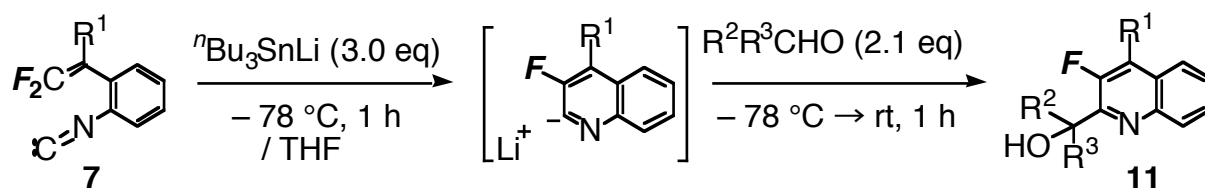


Table 1-5 の結果から 2-キノリルアニオンを捕捉するための最適条件は、求電子剤を 2.1 倍モル量用い、これを濃度 0.3 M の THF 溶液として 20-25 分かけて滴下することとなる。この条件を用い、イソシアノスチレン **7** の置換基 R を変えて、種々のカルボニル化合物による 2-キノリルアニオンの捕捉を試みた (**Scheme 1-14**)。

Scheme 1-14



すなわち、3 倍モル量のトリブチルスズリチウム中にイソシアニド **7** (**7a** (R=ⁿBu), **7b** (R=Et), **7c** (R=^{sec}Bu)) を加え、THF 中、-78 °C で 1 時間反応させた後、ベンズアルデヒドを添加したところ、3-フルオロキノリンの 2 位で求核付加が進行し、対応するアルコールが各々良好な収率で得られた (Entries 1, 2, 3)。さらにイソシアニドを **7a** に固定し、同様の反応を行った。3-フェニルプロパナール、イソプロピルアルデヒド、ピバルアルデヒドのような第一級、第二級、第三級アルキル基を有するアルデヒドを用いた場合にも、対応するアルコールを各々良好な収率で合成することができた (Entries 4, 5, 6)。2-ブタノン、ベンゾフェノン、アセトフェノンのようなケトンに添加した場合にも対応するアルコールが得られたが (Entries 7, 8, 9)、アセトフェノンの場合は、目的とするアルコールの収率が低下し、2 位無置換の 3-フルオロキノリン **8** が 48% 副生した (Entry 9)。これは、2-キノリルアニオンがアセトフェノンのカルボニル基の α 位水素を引き抜いたためと考えている。これらの結果から、**Scheme 1-14** に示す手法により、2 位にヒドロキシ基を有する 3-フルオロキノリンが合成できることを明らかにした。以上の結果をまとめて **Table 1-6** に示す。

Entry	R ¹	R ² R ³ CO	Yield / %	
			11	8

^a $n\text{Bu}_3\text{SnLi}$ (3.0 eq), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 0.25 h. ^b $n\text{Bu}_3\text{SnLi}$ (4.1 eq), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h.

^a*n*Bu₃SnLi (3.0 eq), −78 °C, 0.25 h. ^b*n*Bu₃SnLi (4.1 eq), −78 °C, 2 h.

—アルデヒド、ケトン以外の求電子剤による 2-キノリルアニオンの捕捉—

Scheme 1-15



まず、ホルミル基導入のための求電子剤としてギ酸エチルや DMF を用いたところ、いずれの試薬を用いた場合も各々 65% および 70% と良好な収率で目的とする 2-ホルミル-3-フルオロキノリンを合成することができた (Entries 1, 2)。

また、アシル基導入のために無水酢酸や塩化ベンゾイルを用いたが、系が複雑化した (Entries 3, 4)。その原因として、これらの試薬は反応性が高すぎるためと考え、より温和なアシル化剤である *N,N*-ジメチルベンズアミドを用いたところ、2 位にベンゾイル基をもつ 3-フルオロキノリンを 79% と良好な収率で得ることができた (Entry 5)。

なお、3-フルオロキノリンに導入されたホルミル基やベンゾイル基が、系中に存在する 2-キノリルアニオンと反応して生成した化合物は確認されなかった。これは、2-キノリルアニオンが、カルボニル基を導入した 3-フルオロキノリンと反応するよりも、十分に速く求電子剤と反応するからであると考えている。

求電子剤として、ヨウ素やヨウ化メチルを用いることで、2 位にヨウ素置換基、メチル基を導入した 3-フルオロキノリンの合成を検討したところ、いずれの場合も 2 位無置換の 3-フルオロキノリン **8** が副生するものの、比較的良好な収率で目的物を得ることができた (Entries 6, 7)。さらに、ヨウ化メチルを用いた場合、添加剤としてヨウ化銅 (I) を 0.2 倍モル量加えたところ、目的物の収率が 32% から 51% に向上した。ここで、ヨウ化銅 (I) の使用量を 0.5 倍モル量に増やしたが収率に大きな変動は見られず、触媒量で十分であることが分かった

(Entries 8, 9)。以上の結果をまとめて **Table 1-7** に示す。

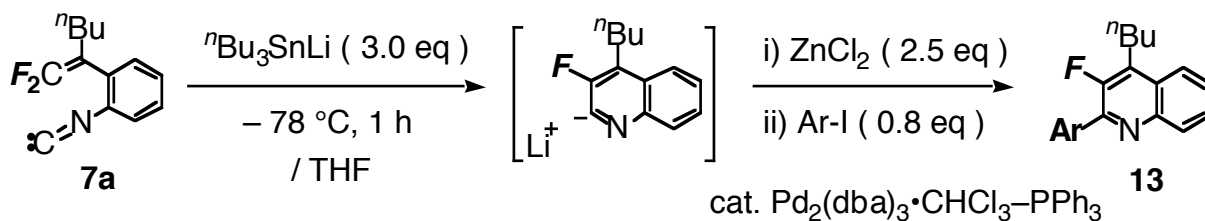
Table 1-7 : 3-フルオロキノリン類 **12** の合成

Entry	Electrophile (eq)	E	Yield / %		Comment
			12	8a	
1	HCO ₂ Et (2.1)	CHO	65 (12a)	<7	
2	DMF (2.1)	CHO	70 (12a)	trace	
3	Ac ₂ O (2.1)	Ac	trace (12b)	trace	C.M.
4	PhCOCl (2.1)	PhCO	trace (12c)	trace	C.M.
5	PhCONMe ₂ (2.1)	PhCO	79 (12c)	–	
6	I ₂ (5.0)	I	52 (12d)	<11	
7	Mel (3.5)	Me	32 (12e)	<22	
8	Mel (3.5)	Me	51 (12e)	17	CuI (0.2 eq)
9	Mel (3.5)	Me	50 (12e)	17	CuI (0.5 eq)

7 was added to ⁿBu₃SnLi.

次に、Scheme 1-16 に従い、キノリン 2 位へのアリール基導入を検討した。

Scheme 1-16



ZnCl₂ の添加によりキノリルリチウムからキノリル亜鉛へのトランスメタリゼーションを行った後、パラジウム触媒存在下、ヨウ化アリールとのクロスカップリングを行うことで、2 位にアリール基をもつ 3-フルオロキノリンの合成を試みた。Table 1-8 に示すように、パラ位に置換基を有するヨウ化アリールを用いたところ、電子求引性、電子供与性の置換基いずれの場合も、クロスカップリ

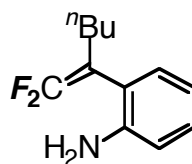
ングが室温で円滑に進行した (Entries 1, 2)。但し、オルト位に置換基を有するヨウ化アリールでは、クロスカップリングが室温で進行しにくくなり、加熱が必要となった (Entry 3)。

Table 1-8 : 2 位にアリール基を有する3-フルオロキノリン類 13 の 合成

Entry	Ar-I	Conditions	Yield / %	
			13	8
1	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ I	− 78 °C → rt, 3 h	74 (13a)	<23
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ I	− 78 °C → rt, 3 h	87 (13b)	11
3 ^a	<i>o</i> -NH ₂ C ₆ H ₄ I	− 78 °C → rt, 2 h → reflux, 3 h	70 (13c)	<26

^a− 78 °C → rt, 2 h → reflux, 1 h

以上、1-3-4 および 1-3-5 で示したように、系中に発生する 2-キノリルアニオンを捕捉する求電子剤として、アルデヒド、ケトンその他、各種ハロゲン化物やアミド等も適用可能である。本手法を用いることにより、3-フルオロキノリンの 2 位に 1-ヒドロキシアルキル基、アシル基、アルキル基、アリール基、ヨウ素置換基といった多様な置換基を導入できることを明らかにした。

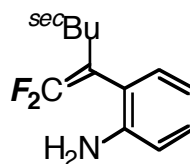


***o*-(1-Butyl-2,2-difluorovinyl)aniline (5a)**

Butyllithium (1.56 ml, 1.63 M in hexane, 2.54 mmol) was added to a solution of 2,2,2-trifluoroethyl *p*-toluenesulfonate (766 mg, 3.01 mmol) in THF (10 ml) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 10 min under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred for 20 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and then tributylborane (1.33 ml, 1.0 M in THF, 1.33 mmol) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. 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, 0.10 mmol), and tris(dibenzylideneacetonyl)bispalladium-chloroform (1/1) (25 mg, 0.02 mmol) and stirred for 15 min. To the solution was added the magnesium salt (generated from *o*-iodoaniline (238 mg, 1.09 mmol) and dibutylmagnesium (2.47 mmol, 0.44 M in Et_2O , 1.09 mmol) and THF (3 ml) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min) and cuprous iodide (230 mg, 1.21 mmol). After the mixture had been stirred for 1 h at room temperature, the mixture had been stirred for 1 h at room temperature, the reaction was quenched with phosphate buffer (pH 7). The mixture was filtered, and then organic materials were extracted with ethyl acetate (AcOEt) three times. The combined extracts were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 10 : 1) to give **5a** (176 mg, 0.831 mmol, 77%) as a yellow liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.30-1.35 (m, 4H), 2.29 (1H, tt, $J = 7.0$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.3$ Hz), 3.66 (2H, br), 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 (125 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 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) 68.7 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz), 72.7 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz). IR (neat) ν 3475, 3375, 2960, 2930, 2860, 1740, 1620, 1495, 1230 cm^{-1} . Anal. Found : C, 68.14 ; H, 7.07 ; N, 6.52.

Calcd for $C_{12}H_{15}F_2$: C, 68.23; H, 7.16; N, 6.63%.



***o*-(1-*sec*-Butyl-2,2-difluorovinyl)aniline (**5b**)**

Compound **5b** was prepared by the method described for **5a** 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), tributylborane (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*-butylmagnesium-*o*-iodoaniline [generated from *o*-iodoaniline (238 mg, 1.09 mmol) and dibutylmagnesium (2.47 ml, 0.44 M in Et_2O , 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 **5b** (157 mg, 68%) as a pale yellow liquid.

1H NMR (126 MHz, $(CD_3)_2SO$, 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, ddd, $J = 7.4, 7.4, 1.4$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.07 (1H, ddd, $J = 7.4, 7.4, 1.4$ Hz).

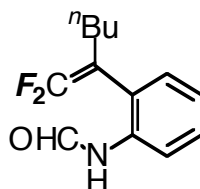
^{13}C NMR (126 MHz, $(CD_3)_2SO$, 100 °C) δ 10.1, 17.2, 26.9, 34.5, 92.4 (dd, $J_{CF} = 16, 16$ Hz), 114.5, 115.4, 116.1, 127.8, 129.6, 145.8, 151.7 (dd, $J_{CF} = 290, 288$ Hz).

^{19}F NMR (254 MHz, $(CD_3)_2SO$, 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} .

MS (20 eV) m/z (%) 211 (M^+ ; 100), 182 (57), 162 (82).

HRMS calcd for $C_{12}H_{15}NF_2$ 211.1173 (M^+); found 211.1184.



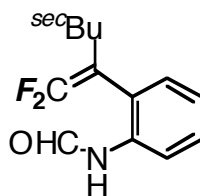
***N*-[2-(1-Butyl-2,2-difluorovinyl)phenyl]formamide (**6a**)**

To a solution of **5a** (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 **6a** (1.49 g, 90%) as a pale yellow liquid.

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ_F 70.9 (1F, dt, $J_{FF} = 39$ Hz, $J_{HF} = 2$ Hz), 74.6 (1F, dd, $J_{FF} = 39$, 39 Hz).

IR (neat) 3309, 2958, 2931, 2862, 1738, 1676, 1522, 1246, 1130, 968, 912, 725 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $C_{13}H_{15}NF_2O$: C, 65.26; H, 6.32; N, 5.85. Found: C, 65.46; H, 6.44, N; 5.66.



6c

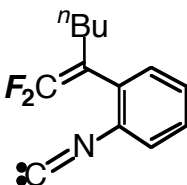
***N*-[2-(1-*sec*-Butyl-2,2-difluorovinyl)phenyl]formamide (**6c**)**

Compound **6c** was prepared by the method described for **6a** using **5c** (1.66 g, 7.85 mmol), pyridine (20 ml), formic acid (0.59 ml, 19.6 mmol), acetic anhydride (1.49 ml, 19.6 mmol), and catalytic amount of DMAP. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 2:1) gave **6c** (1.63 g, 87%) as a pale yellow liquid.

^{19}F NMR (470 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$) 72.4 (1F, dd, $J_{\text{FF}} = 41, 41$ Hz), 75.8 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 41, 41$ Hz).

IR (neat) 3303, 2966, 2933, 1730, 1672, 1520, 1448, 1284, 1248, 1059, 912, 752 cm^{-1} .

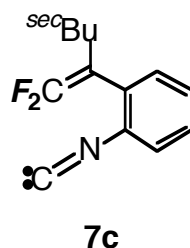
Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NF}_2\text{O}$: C, 65.26; H, 6.32; N, 5.85. Found: C, 65.03; H, 6.40, N; 5.67.

**2-(1-Butyl-2,2-difluorovinyl)phenyl isocyanide (**7a**).**

To a solution of 2-(1-butyl-2,2-difluorovinyl)benzformamide (223 mg, 0.93 mmol) in CH_2Cl_2 (8 ml) was added triethylamine (0.29 ml, 2.05 mmol) and phosphorous oxychloride (0.10 ml, 1.12 mmol) at 0 °C under an argon atmosphere. 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 thin layer chromatography on silica gel (Hexane–AcOEt 10:1) to give **7a** (171 mg, 0.770 mmol, 83%) as a pale yellow liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.84 (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, $J = 7.7, 7.7, 1.6$ Hz), 7.38-7.44 (2H, m). ^{13}C NMR (125 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 74.5 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 39$ Hz, $J_{\text{FH}} = 4.0$), 70.5 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 39$ Hz). IR (neat) ν 2960, 2930, 2860, 2130, 1740, 1240, 760 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NF}_2$ 221.101159 (M^+); found 221.1022.



2-(1-*sec*-Butyl-2,2-difluorovinyl)phenyl isocyanide (**7c**).

Compound **7c** was prepared by the method described for **7a** using **6c** (526 mg, 2.20 mmol), CH_2Cl_2 (15 ml), triethylamine (0.77 ml, 5.50 mmol), and phosphorus oxychloride (0.30 ml, 3.29 mmol). Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 10:1) gave **7c** (398 mg, 82%) as a pale yellow liquid.

^1H NMR (500 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$) δ 0.86 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.99 (3H, dd, $J = 7.0$ Hz, $J_{\text{HF}} = 0.9$ Hz), 1.22 (1H, ddq, $J = 14.0, 7.0, 7.0$ Hz), 1.47 (1H, ddq, $J = 14.0, 7.0, 7.0$ Hz), 2.44 (1H, ddqd, $J = 7.0, 7.0, 7.0$ Hz, $J_{\text{HF}} = 1.2$ Hz), 6.78 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.6$ Hz), 6.85–7.00 (3H, m).

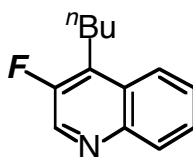
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 12.1, 18.5, 28.5 (t, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 36.4, 93.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 23, 13$ Hz), 127.9, 128.0, 128.2, 131.2, 131.4, 131.5, 154.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 288, 288$ Hz), 171.4.

^{19}F NMR (470 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$) δ_{F} 72.6 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 41$ Hz), 76.8 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 41$ Hz).

IR (neat) 2966, 2877, 2121, 1736, 1460, 1238, 1061, 993, 937, 762 cm^{-1} .

MS (20 eV) m/z (%) 221 (M^+ ; 46), 206 (69), 192 (100).

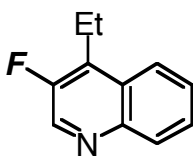
HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NF}_2$ 221.1016 (M^+); found 221.1000.



4-Butyl-3-fluoroquinoline (8a)

氷冷下、ヘキサブチルジチン (0.510 ml, 1.01 mmol) の THF 溶液に、1.59 M のブチルリチウムヘキサン溶液 (0.635 ml, 1.01 mmol) を加え、15分攪拌した後、 -78°C に冷却する。この溶液中に、イソシアニド 7a (74.6 mg, 0.337 mmol) の THF 溶液を壁面を伝わらせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま1時間攪拌し、リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサノール酢酸エチル 5 : 1）により分離精製し、8a (55.0 mg, 80%)を得る。

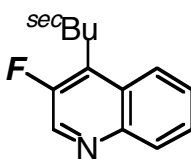
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.46 (2H, tq, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 1.64-1.72 (2H, m), 3.08 (2H, dt, $J = 7.8, J_{\text{HF}} = 1.8$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.66 (1H, ddd, $J = 7.6, 7.6, 0.8$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz), 8.11 (1H, dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz), 8.74 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 1.2$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.8, 23.9(d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 31.8, 123.5 (d, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 127.2, 127.9 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 128.0 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 130.3, 131.6 (d, $J_{\text{CF}} = 12$ Hz), 141.0 (d, $J_{\text{CF}} = 29$ Hz), 145.5 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 154.3 (d, $J_{\text{CF}} = 251$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 28.6 (1F, s). IR (neat) ν 2960, 2931, 1512, 1464, 1379, 1323, 1225, 1142, 760, 665 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NF}$ 203.1110 (M $^{+}$); found 203.1128.



4-Ethyl-3-fluoroquinoline (8b)

氷冷下、ヘキサブチルジチン (0.576 ml, 1.14 mmol) の THF 溶液に、1.59 M のブチルリチウムヘキサン溶液 (0.700 ml, 1.14 mmol) を加え、15分攪拌した後、 -78°C に冷却する。この溶液中に、イソシアニド 7b (74.6 mg, 0.337 mmol) の THF 溶液を壁面を伝わせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま 0.25 時間攪拌し、りん酸緩衝液を加えることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用いた有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残査を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサノール酢酸エチル 5 : 1）により分離精製し、8b (51.0 mg, 77%)を得る。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 3,10 (2H, dq, $J = 7.6, 1.7$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 8.0, 7.3$ Hz), 7.66 (1H, m), 7.98 (1H, dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz), 8.11 (1H, dd, $J = 8.5, 0.7$ Hz), 8.74 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 1.1$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 17.4 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 123.3 (d, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 127.2, 127.6 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 127.9 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 130.2, 132.8 (d, $J_{\text{CF}} = 12$ Hz), 141.0 (d, $J_{\text{CF}} = 29$ Hz), 145.5, 154. (d, $J_{\text{CF}} = 250$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 27.8 (1F, s). IR (neat) ν 2976, 2937, 1606, 1512, 1464, 1325, 1255, 926, 760, 665 cm^{-1} .



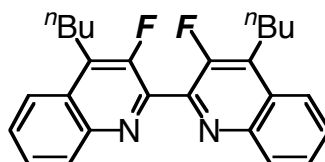
8c

4-sec-Butyl-3-fluoroquinoline (8c)

氷冷下、ヘキサブチルジチン (0.705 ml, 1.40 mmol) の THF 溶液に、1.60 M のブチルリチウムヘキサン溶液 (0.875 ml, 1.40 mmol) を加え、15分攪拌した後、 -78°C に冷却する。この溶液中に、イソシアニド 7c (75.3 mg, 0.340 mmol) の THF 溶液を壁面を伝わせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま 2 時間攪拌し、り

リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサノール酢酸エチル 5 : 1）により分離精製し、8c (45.2 mg, 65%)を得る。

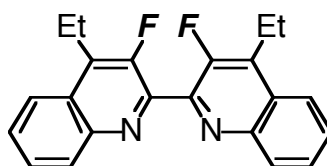
^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 33.0 (1F, s)



4,4'-Dibutyl-3,3'-difluoro-2,2'-biquinoline (9a)

ヘキサブチルジチン (0.436 g, 0.863 mmol) の THF 溶液に、氷冷下、1.60 M のブチルリチウム ヘキサノール溶液 (0.540 mL, 0.863 mmol) を加え、15分攪拌する。これを、7a (76.4 mg, 0.345 mmol) の THF 溶液中に氷冷下添加し、氷冷下7時間攪拌した後、室温で7時間攪拌し、リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止する。ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサノール酢酸エチル 5 : 1）により分離精製し、9a (41.1 mg, 59%)を得る。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.51 (2H, tq, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 1.72-1.80 (2H, m), 3.20 (2H, t, $J = 7.8$), 7.66 (1H, ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Hz), 7.72 (1H, ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz), 8.31 (1H, dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.7, 24.1, 31.8, 123.3, 127.6, 128.2, 128.5, 130.9, 132.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 10, 3$ Hz), 145.2, 145.3, 152.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 256, 2$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 31.0 (1F, s). IR (neat) ν 2958, 2929, 2872, 1504, 1456, 1377, 1338, 1221, 1188, 1144, 762 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{F}_2$ 404.20637 (M^+); found 404.2057

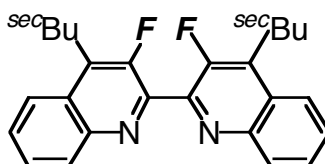


9b

4,4'-Diethyl-3,3'-difluoro-2,2'-biquinoline (9b)

ヘキサブチルジチン (0.294 ml, 0.582 mmol) の THF 溶液に、氷冷下、1.60 M のブチルリチウムヘキサン溶液 (0.357 ml, 0.583 mmol) を加え、15分攪拌する。これを、7b (53.5 mg, 0.277 mmol) の THF 溶液中に氷冷下添加し、氷冷下1時間攪拌した後、室温で1時間攪拌し、リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止する。ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗淨し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサンー酢酸エチル 5 : 1）により分離精製し、9b (20.5 mg, 42%)を得る。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.21 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 7.6, 7.2$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 7.4, 7.1$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 8.28 (1H, dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 17.8, 123.2, 127.7, 128.3, 130.9, 134.1 (d, $J_{\text{CF}} = 10$ Hz), 145.4, 152.7 (d, $J_{\text{CF}} = 254$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 30.2 (1F, s). IR (neat) ν 2972, 1612, 1508, 1455, 1348, 1325, 1255, 1192, 1147, 763 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2$: C, 75.85; H, 5.21; N, 8.04%. Found: C, 75.67; H, 5.35; N, 7.92%.

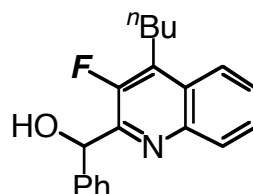


9c

4,4'-Di-sec-butyl-3,3'-difluoro-2,2'-biquinoline (9c)

ヘキサブチルジチン (0.433 ml, 0.858 mmol) の THF 溶液に、氷冷下、1.60 M のブチルリチウムヘキサン溶液 (0.536 ml, 0.858 mmol) を加え、15分攪拌する。これを、7c (75.9 mg, 0.343 mmol) の THF 溶液中に氷冷下添加し、氷冷下1時間攪拌した後、室温で1時間攪拌し、リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止する。ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル 5 : 1）により分離精製し、9c (29.0 mg, 42%)を得る。

^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 35.0 (1F, s).

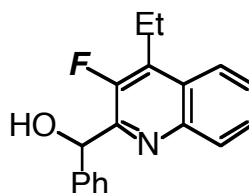


11a

4-Butyl-3-fluoro-2-(1-hydroxyphenylmethyl)quinoline (11a)

氷冷下、ヘキサブチルジチン (0.414 ml, 0.820 mmol) の THF 溶液に、1.59 M のブチルリチウムヘキサン溶液 (0.550 ml, 0.820 mmol) を加え、15分間攪拌した後、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却する。この溶液中に、イソシアニド 7a (60.5 mg, 0.273 mmol) の THF 溶液を壁面を伝わせてゆっくり加える。 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に保ったまま1時間攪拌し、ベンズアルデヒド (57.9 mg, 0.546 mmol) の 0.3 M THF 溶液を液面を伝わせてゆっくり加える。 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に保ったまま0.5時間攪拌し、さらに室温まで昇温し1時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル 5 : 1）により分離精製し、11a (66.1 mg, 78%)を得る。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.38 (2H, tq, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 1.60 (2H, tt, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 2.96-3.01 (2H, m), 5.83 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 6.06 (1H, dd, $J = 6.2, 1.4$ Hz), 7.24 (1H, tt, $J = 6.8, 1.6$ Hz), 7.30 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.56 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.67 (1H, td, $J = 7.8, 0.9$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 22.7, 24.0, 31.7, 71.1, 123.5 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 125.9, 127.0, 127.2, 127.8, 128.3 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 128.4, 132.8 (d, $J_{\text{CF}} = 13$ Hz), 142.0, 143.4, 150.7, 151.8 (d, $J_{\text{CF}} = 228$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 28.8 (1F, s). IR (neat) ν 3398, 2958, 2929, 1610, 1508, 1458, 1396, 1356, 1227, 1146, 1109, 1063, 1007, 762, 698, 665 cm^{-1} .



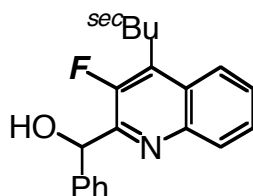
11b

4-Ethyl-3-fluoro-2-(1-hydroxyphenylmethyl)quinoline (11b)

氷冷下、ヘキサブチルジチン (0.501 ml, 0.992 mmol) の THF 溶液に、1.59 M のブチルリチウム ヘキサン溶液 (0.609 ml, 0.992 mmol) を加え、15 分間攪拌した後、 -78°C に冷却する。この溶液中に、イソシアニド 7b (63.9 mg, 0.331 mmol) の THF 溶液を壁面を伝わせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま 7 時間攪拌し、ベンズアルデヒド (73.8 mg, 0.695 mmol) の 0.3 M THF 溶液を液面を伝わせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま 0.5 時間攪拌し、さらに室温まで昇温し 0.5 時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサノ-酢酸エチル 5:1) により分離精製し、11b (68.4 mg, 73%) を得る。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.99-3.04 (2H, m), 5.83 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 6.06 (1H, dd, $J = 6.2, 1.2$ Hz), 7.25 (1H, tt, $J = 7.3, 2.0$ Hz), 7.31 (1H, t, $J =$

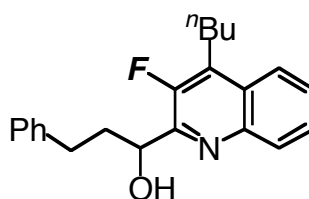
7.3 Hz), 7.43 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.58 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.68 (1H, td, $J = 7.6, 0.8$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 17.6 (d, $J_{\text{CF}} = 15$ Hz), 71.1, 123.3 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 127.1, 127.2, 127.9, 128.3 (d, $J_{\text{CF}} = 9$ Hz), 128.4, 129.6, 134.0 (d, $J_{\text{CF}} = 13$ Hz), 141.9, 143.6 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 150.8, 151.0, 151.5 (d, $J_{\text{CF}} = 252$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 28.0 (1F, s). IR (neat) ν 3398, 2958, 2929, 1610, 1460, 1396, 1356, 1227, 1146, 1007, 762, 698, 665 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNO}$: C, 76.85; H, 5.73; N, 4.96%. Found: C, 76.92; H, 5.83; N, 4.87%.

**11c**

4-*sec*-Butyl-3-fluoro-2-(1-hydroxyphenylmethyl)quinoline (11c)

氷冷下、ヘキサブチルジチン (0.726 ml, 1.44 mmol) の THF 溶液に、1.59 M のブチルリチウム ヘキサソル溶液 (0.900 ml, 1.44 mmol) を加え、15分間攪拌した後、 -78°C に冷却する。この溶液中に、イソシアニド **7c** (77.6 mg, 0.351 mmol) の THF 溶液を壁面を伝わらせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま1時間攪拌し、ベンズアルデヒド (108.0 mg, 1.02 mmol) の 0.3 M THF 溶液を液面を伝わらせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま0.5時間攪拌し、さらに室温まで昇温し0.5時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサノ-酢酸エチル 5:1) により分離精製し、**11c** (66.0 mg, 61%)を得る。

^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 32.7 (1F, s).

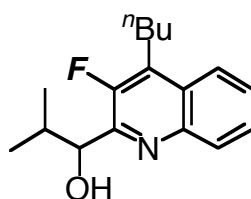


11d

4-Butyl-3-fluoro-2-(1-hydroxy-3-phenylpropyl)quinoline (11d)

氷冷下、ヘキサブチルジチン (0.471 ml, 0.933 mmol) の THF 溶液に、1.59 M のブチルリチウム ヘキサン溶液 (0.576 ml, 0.933 mmol) を加え、15 分間攪拌した後、 -78°C に冷却する。この溶液中に、イソシアニド 7a (68.8 mg, 0.311 mmol) の THF 溶液を壁面を伝わらせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま 1 時間攪拌し、3-フェニルプロパナール (87.6 mg, 0.653 mmol) の 0.3 M THF 溶液を液面を伝わらせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま 0.5 時間攪拌し、さらに室温まで昇温し 1 時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル 5:1) により分離精製し、11d (78.0 mg, 74%) を得る。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (3H, d, $J = 7.5$ Hz), 1.45 (2H, tq, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 1.66 (2H, tt, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 1.94-2.01 (1H, m), 2.26-2.33 (1H, m), 2.80-2.91 (2H, m), 3.06 (2H, td, $J = 7.5, 1.6$ Hz), 4.97 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 5.13 (1H, br), 7.14 (1H, td, $J = 7.6, 1.5$ Hz), 7.20-7.25 (4H, m), 7.57 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.67 (1H, td, $J = 7.6, 0.8$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz), 8.08 (1H, dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.8, 24.0, 31.6, 31.8, 38.9, 68.2, 123.4 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 125.7, 126.8, 127.9 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 128.3, 128.5, 129.4, 132.4 (d, $J_{\text{CF}} = 13$ Hz), 142.0, 143.5 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 151.7 (d, $J_{\text{CF}} = 251$ Hz), 151.9 (d, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 27.2 (1F, s). IR (neat) ν 3410, 2958, 2929, 2860, 1612, 1508, 1496, 1456, 1398, 1389, 1354, 1230, 1176, 1144, 1080, 1076, 700 cm^{-1} .

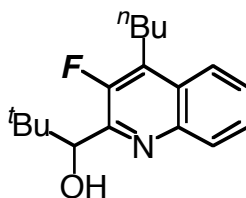


11e

4-Butyl-3-fluoro-2-(1-hydroxy-2-methylpropyl)quinoline (11e)

氷冷下、ヘキサブチルジチン (0.505 ml, 1.00 mmol) の THF 溶液に、1.59 M のブチリチウム ヘキサン溶液 (0.618 ml, 1.00 mmol) を加え、15 分間攪拌した後、 -78°C に冷却する。この溶液中に、イソシアニド 7a (73.8 mg, 0.334 mmol) の THF 溶液を壁面を伝わらせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま 1 時間攪拌し、イソブチルアルデヒド (48.3 mg, 0.670 mmol) の 0.3 MTHF 溶液を液面を伝わらせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま 0.5 時間攪拌し、さらに室温まで昇温し 0.5 時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えるることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残査を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサノ-酢酸エチル 5:1) により分離精製し、11e (60.2 mg, 66%)を得る。

^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 27.7 (1F, s).



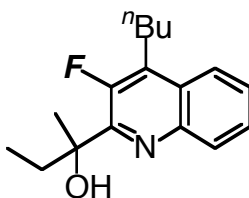
11f

4-Butyl-3-fluoro-2-(1-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)quinoline (11f)

氷冷下、ヘキサブチルジチン (0.529 ml, 1.05 mmol) の THF 溶液に、1.59 M のブ

チルリチウム ヘキサン溶液 (0.646 ml, 1.05 mmol) を加え、15分間攪拌した後、 -78°C に冷却する。この溶液中に、イソシアニド **7a** (77.2 mg, 0.349 mmol) の THF 溶液を壁面を伝わせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま1時間攪拌し、ピバルアルデヒド (63.1 mg, 0.733 mmol) の 0.3 MTHF 溶液を液面を伝わせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま0.5時間攪拌し、さらに室温まで昇温し0.5時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサノ-酢酸エチル 5:1) により分離精製し、**11f** (72.2 mg, 72%)を得る。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 0.98 (9H, s), 1.45 (2H, tq, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 1.67 (2H, tt, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 1.68 (2H, tt, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 3.09 (2H, td, $J = 7.4, 1.0$ Hz), 4.39 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.84 (1H, dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz), 7.57 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.65 (1H, td, $J = 7.7, 1.1$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.7, 24.0 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 25.7, 31.9, 37.4, 74.8 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 123.4 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 126.8, 127.8, (d, $J_{\text{CF}} = 1$ Hz), 128.0, 129.7, 131.8 (d, $J_{\text{CF}} = 14$ Hz), 143.8 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 151.4 (d, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 152.2 (d, $J_{\text{CF}} = 251$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 32.1 (1F, s). IR (neat) ν 3458, 2960, 2933, 2871, 1608, 1508, 1458, 1400, 1381, 1358, 1281, 1232, 1144, 1111, 1072, 1018, 760, 665 cm^{-1} .

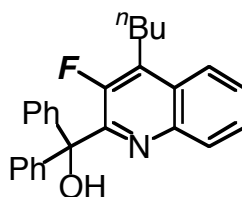
**11g**

4-Butyl-3-fluoro-2-(1-hydroxy-1-methylpropyl)quinoline (**11g**)

氷冷下、ヘキサブチルジチン (0.483 ml, 0.957 mmol) の THF 溶液に、1.59 M の

ブチルリチウム ヘキサン溶液 (0.591 ml, 0.957 mmol) を加え、15分間攪拌した後、 -78°C に冷却する。この溶液中に、イソシアニド 7a (70.6 mg, 0.319 mmol) の THF 溶液を壁面を伝わらせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま 1 時間攪拌し、エチルメチルケトン (48.3 mg, 0.670 mmol) の 0.3 MTHF 溶液を液面を伝わらせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま 0.5 時間攪拌し、さらに室温まで昇温し 0.5 時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサノール酢酸エチル 5 : 1）により分離精製し、11g (57.7 mg, 66%) を得る。

^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 27.5 (1F, s).

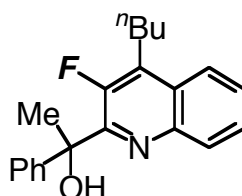


11h

4-Butyl-3-fluoro-2-(1-hydroxy-1,1-diphenylmethyl)quinoline (11h)

氷冷下、ヘキサブチルジチン (0.502 ml, 0.994 mmol) の THF 溶液に、1.59 M のブチルリチウム ヘキサン溶液 (0.614 ml, 0.994 mmol) を加え、15分間攪拌した後、 -78°C に冷却する。この溶液中に、イソシアニド 7a (73.3 mg, 0.331 mmol) の THF 溶液を壁面を伝わらせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま 1 時間攪拌し、ベンゾフェノン (126.6 mg, 0.695 mmol) の 0.3 MTHF 溶液を液面を伝わらせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま 0.5 時間攪拌し、さらに室温まで昇温し 0.5 時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサノール酢酸エチル 5 : 1）により分離精製し、11h (71.0 mg, 56%) を得る。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.36 (2H, tq, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 1.61 (2H, m), 3.00 (2H, m), 7.30 (6H, m), 7.40 (5H, m), 7.58 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.95 (1H, dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz). ^{13}C NMR (67.5 MHz, CDCl_3) δ 13.9, 22.7, 24.2 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 31.8, 123.3 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 127.3 (d, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 127.7, 128.1, (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 128.4, 128.5, 128.6, 134.2 (d, $J_{\text{CF}} = 14$ Hz), 142.5 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 144.2, 151.7 (d, $J_{\text{CF}} = 253$ Hz), 151.9 (d, $J_{\text{CF}} = 19$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 39.8 (1F, s). IR (neat) ν 3292, 3055, 2956, 2933, 2862, 1598, 1506, 1495, 1446, 1396, 1353, 764, 700 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FNO}$: C, 81.01; H, 6.28; N, 3.63%. Found: C, 80.75; H, 6.39; N, 3.63%.

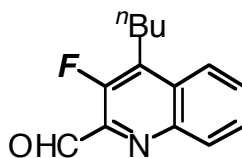


11i

4-Butyl-3-fluoro-2-(1-hydroxy-1-phenylethyl)quinoline (11i)

氷冷下、ヘキサブチルジチン (0.470 ml, 0.932 mmol) の THF 溶液に、1.59 M のブチルリチウム ヘキサソル溶液 (0.626 ml, 0.932 mmol) を加え、15分間攪拌した後、 -78°C に冷却する。この溶液中に、イソシアニド 7a (68.7 mg, 0.311 mmol) の THF 溶液を壁面を伝わらせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま7時間攪拌し、アセトフェノン (78.5 mg, 0.653 mmol) の 0.3 M THF 溶液を液面を伝わらせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま0.5時間攪拌し、さらに室温まで昇温し0.5時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサノ-酢酸エチル 5 : 1）により分離精製し、11i (37.0 mg, 37%)を得る。

^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 34.4 (1F, s).

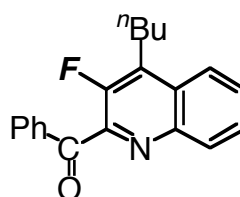


12a

4-Butyl-3-fluoroquinoline-2-carboaldehyde (12a)

氷冷下、ヘキサブチルジチン (0.473 ml, 0.937 mmol) の THF 溶液に、1.59 M のブチルリチウムヘキサン溶液 (0.575 ml, 0.937 mmol) を加え、15分間攪拌した後、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却する。この溶液中に、イソシアニド 7a (69.1 mg, 0.312 mmol) の THF 溶液を壁面を伝わらせてゆっくり加える。 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に保ったまま1時間攪拌し、DMF (47.9 mg, 0.655 mmol) の 0.3 M THF 溶液を液面を伝わらせてゆっくり加える。 $78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に保ったまま1時間攪拌し、さらに室温まで昇温し1時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えるることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサノ-酢酸エチル 5:1) により分離精製し、12a (50.8 mg, 70%)を得る。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.46 (2H, tq, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 1.70 (2H, tt, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 3.12-3.17 (2H, m), 7.72 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 10.3 (1H, d, $J_{\text{HF}} = 0.5$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.7, 22.7, 23.9 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 31.8, 129.0, 129.7, 130.1 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 131.4, 134.8 (d, $J_{\text{CF}} = 12$ Hz), 141.7 (d, $J_{\text{CF}} = 13$ Hz), 144.9 (d, $J_{\text{CF}} = 13$ Hz), 153.7 (d, $J_{\text{CF}} = 265$ Hz), 190.5. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 26.7 (1F, s). IR (neat) ν 2960, 2341, 1714, 1591, 1560, 1452, 1195, 750 cm^{-1} .

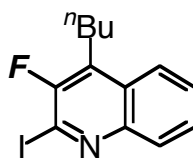


12c

2-Benzoyl-4-butyl-3-fluoroquinoline (12c)

氷冷下、ヘキサブチルジチン (0.485 ml, 0.960 mmol) の THF 溶液に、1.59 M のブチルリチウムヘキサン溶液 (0.589 ml, 0.960 mmol) を加え、15分間攪拌した後、 -78°C に冷却する。この溶液中に、イソシアニド 7a (70.8 mg, 0.320 mmol) の THF 溶液を壁面を伝わらせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま1時間攪拌し、*N,N*-ジメチルベンズアミド (100.3 mg, 0.672 mmol) の 0.3 M THF 溶液を液面を伝わらせてゆっくり加える。 78°C に保ったまま1時間攪拌し、さらに室温まで昇温し1時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサノール：酢酸エチル 5 : 1）により分離精製し、12c (77.3 mg, 79%)を得る。

^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), 1.73 (2H, tt, $J = 7.6, 7.6, J_{\text{HF}} = 2.1$ Hz), 3.15 (2H, td, $J = 7.6, J_{\text{HF}} = 1.7$ Hz), 7.48 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.62 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.67 (1H, td, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.71 (1H, td, $J = 7.8, 1.3$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.8, 24.1, 31.8, 123.5 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 128.3, 128.5, 128.6, 128.8 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 130.5, 130.8, 133.7 (d, $J_{\text{CF}} = 13$ Hz), 133.8, 135.8, 144.1 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 146.7 (d, $J_{\text{CF}} = 21$ Hz), 152.3 (d, $J_{\text{CF}} = 257$ Hz), 191.7. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 29.7 (1F, s). IR (neat) ν 2958, 2924, 2862, 1678, 1599, 1456, 1375, 1282, 1221, 1173, 899, 762, 688 cm^{-1} .

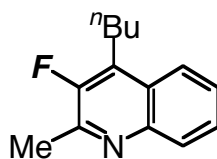


12d

4-Butyl-3-fluoro-2-iodoquinoline (12d)

氷冷下、ヘキサブチルジチン (0.420 ml, 0.833 mmol) の THF 溶液に、1.59 M のブチルリチウムヘキサン溶液 (0.560 ml, 0.833 mmol) を加え、15分間攪拌した後、 -78°C に冷却する。この溶液中に、イソシアニド 7a (61.4 mg, 0.278 mmol) の THF 溶液を壁面を伝わらせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま1時間攪拌し、ヨウ素 (352.2 mg, 1.39 mmol) の 0.3 M THF 溶液を液面を伝わらせてゆっくり加える。 78°C に保ったまま1時間攪拌し、さらに室温まで昇温し1時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えるることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサノ-酢酸エチル 5:1) により分離精製し、12d (48.0 mg, 52%)を得る。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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, $J = 7.3, J_{\text{HF}} = 1.6$ Hz), 7.61 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.65 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 7.6$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 0.0, 13.8, 22.7, 24.7, 31.7, 110.6 (d, $J_{\text{CF}} = 34$ Hz), 123.6 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 127.6, 128.7, 129.6, 131.7 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 146.9 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 152.2 (d, $J_{\text{CF}} = 253$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 53.1 (1F, s). IR (neat) ν 2958, 2929, 1585, 1549, 1466, 1333, 1317, 1163, 758 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NFI}$: C, 47.94; H, 3.98; N, 4.26%. Found: C, 47.65; H, 4.10; N, 3.99%.

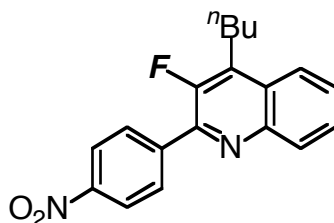


12e

4-Butyl-3-fluoro-2-methylquinoline (12e)

氷冷下、ヘキサブチルジチン (0.451 ml, 0.894 mmol) の THF 溶液に、1.59 M のブチルリチウムヘキサン溶液 (0.548 ml, 0.894 mmol) を加え、15分間攪拌した後、 -78°C に冷却する。この溶液中に、イソシアニド 7a (65.9 mg, 0.298 mmol) の THF 溶液を壁面を伝わらせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま1時間攪拌し、ヨウ化銅(I) (11.4 mg, 0.0596 mmol) およびヨードメタン (148.0 mg, 1.04 mmol) の 0.3 M THF 溶液を液面を伝わらせてゆっくり加える。 78°C に保ったまま1時間攪拌し、さらに室温まで昇温し1時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル 5 : 1）により分離精製し、12e (33.3 mg, 51%)を得る。

^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 31.6 (1F, s).



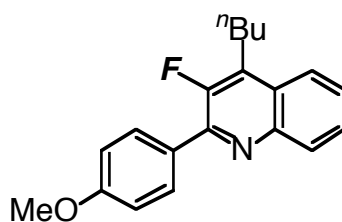
13a

4-Butyl-3-fluoro-2-(4-nitrophenyl)quinoline (13a)

氷冷下、ヘキサブチルジチン (0.505 ml, 0.999 mmol) の THF 溶液に、1.59 M の

ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.617 ml, 0.999 mmol) を加え、15分間攪拌した後、 -78°C に冷却する。この溶液中に、イソシアニド **7a** (73.7 mg, 0.333 mmol) の THF 溶液を壁面を伝わらせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま1時間攪拌し、0.35 M の塩化亜鉛(II)THF 溶液 (2.38 ml, 0.833 mmol)を加え、 -78°C に保ったまま0.5時間攪拌する。 -78°C に保ったまま、トリフェニルホスフィン (14.0 mg, 0.0533 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトニル)ビスパラジウム-クロロホルム錯体 (1/1) (13.8 mg, 0.0133 mmol)および *p*-ニトロヨードベンゼン (66.3 mg, 0.266 mmol) を加え、室温まで昇温し3時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えるることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサノール酢酸エチル 5 : 1）により分離精製し、**13a** (63.4 mg, 74%)を得る。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.50 (2H, tq, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 1.73 (2H, tt, $J = 7.3, 7.3$), 3.16 (2H, td, $J = 7.3, 7.3$ Hz), 7.63 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.71 (1H, td, $J = 7.6, 1.1$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J = 8.4, 0.5$ Hz), 8.25 (2H, dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz), 8.35 (2H, dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.8, 22.8, 24.2 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 31.9, 123.4 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 123.5, 127.2, 127.6 (d, $J_{\text{CF}} = 21$ Hz), 127.9 (d, $J_{\text{CF}} = 21$ Hz), 130.3 (d, $J_{\text{CF}} = 61$ Hz), 130.5, 133.5, 133.6, 145.1 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 145.5, 145.6, 152.8 (d, $J_{\text{CF}} = 257$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 32.2 (1F, s). IR (neat) ν 2954, 2933, 1600, 1520, 1346, 1192, 1144, 1105, 858, 764, 713, 499, 443 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2$: C, 70.36; H, 5.28; N, 8.64%. Found: C, 70.30; H, 5.37; N, 8.39%.

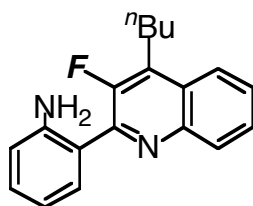


13b

4-Butyl-3-fluoro-2-(4-methoxyphenyl)quinoline (13b)

氷冷下、ヘキサブチルジチン (0.457 ml, 0.904 mmol) の THF 溶液に、1.59 M のブチルリチウムヘキサン溶液 (0.557 ml, 0.904 mmol) を加え、15分間攪拌した後、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却する。この溶液中に、イソシアニド 7a (66.7 mg, 0.301 mmol) の THF 溶液を壁面を伝わせてゆっくり加える。 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に保ったまま1時間攪拌し、0.35 M の塩化亜鉛(II)THF 溶液 (2.15 ml, 0.753 mmol)を加え、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に保ったまま0.5時間攪拌する。 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に保ったまま、トリフェニルホスフィン (12.6 mg, 0.0482 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトニル)ビスパラジウム-クロロホルム錯体 (1/1) (12.5 mg, 0.0120 mmol)および *p*-メトキシヨードベンゼン (56.4 mg, 0.241 mmol) を加え、室温まで昇温し3時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えるることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル 5：1）により分離精製し、13b (64.7 mg, 87%)を得る。

^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 32.5 (1F, s).



13c

4-Butyl-3-fluoro-2-(2-aminophenyl)quinoline (13c)

氷冷下、ヘキサブチルジチン (0.492 ml, 0.975 mmol) の THF 溶液に、1.59 M のブチルリチウムヘキサソル溶液 (0.602 ml, 0.975 mmol) を加え、15分間攪拌した後、 -78°C に冷却する。この溶液中に、イソシアニド 7a (71.9 mg, 0.325 mmol) の THF 溶液を壁面を伝わせてゆっくり加える。 -78°C に保ったまま1時間攪拌し、0.35 M の塩化亜鉛(II)THF 溶液 (2.32 ml, 0.813 mmol)を加え、 -78°C に保ったまま0.5時間攪拌する。 -78°C に保ったまま、トリフェニルホスフィン (13.6 mg, 0.0520 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトニル)ビスパラジウム-クロロホルム錯体 (1/1) (13.5 mg, 0.0130 mmol)および *o*-ヨードアニリン (56.9 mg, 0.260 mmol) を加え、室温まで昇温し2時間攪拌する。その後、加熱還流を1時間行い、リン酸緩衝液を加えるることによって反応を停止する。ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサノール酢酸エチル 5 : 1）により分離精製し、13c (53.4 mg, 70%)を得る。

^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), 1.72 (2H, dt, $J = 7.3, 7.3$), 3.14 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.83 (1H, dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 8.3, 8.3$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.3$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 13.9, 22.8, 24.3 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 31.9, 117.1, 117.6, 119.1 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 123.3 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 126.8, 127.4 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 128.1 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 129.6, 130.3, 131.2 (d, $J_{\text{CF}} = 9$ Hz), 133.2 (d, $J_{\text{CF}} = 15$ Hz), 144.2 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 146.2, 149.2 (d, $J_{\text{CF}} = 17$ Hz), 152.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 257, 257$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 34.9 (1F, s). IR (neat) ν 3462, 2958, 1604, 1502, 1464,

1408, 1383, 1219, 1146 cm^{-1} .

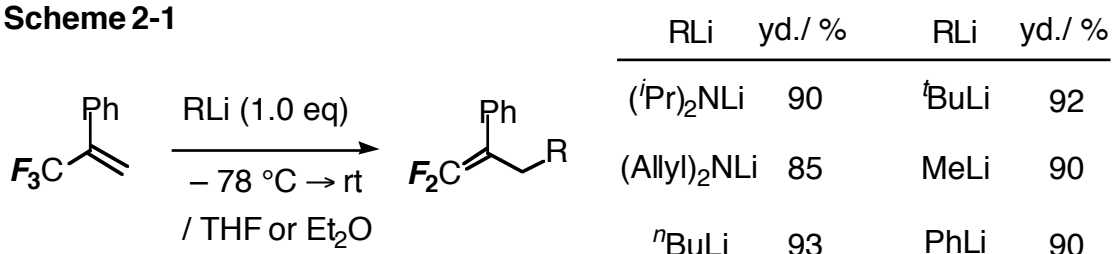
第二章 α -置換 α -トリフルオロメチルスチレンの分子内環化反応 を利用する含フッ素ヘテロ環化合物の合成

第一節 緒言

第一章では、*gem*-ジフルオロ-*o*-イソシアノスチレンのイソシアノ基を一電子還元して、イソシアノ炭素上にアニオンラジカル種を発生させ、分子内付加—脱離によって、**3**-フルオロキノリン類を良好な収率で合成することに成功した。この分子内環化反応を円滑に行う上で、*gem*-ジフルオロアルケンの求核剤に対する高い反応性が、重要な役割を果たしている。

本章では、フルオロアルケンとして **3,3,3**-トリフルオロプロペン誘導体に注目した。**3,3,3**-トリフルオロプロペン誘導体である α -トリフルオロメチルスチレンに対し、炭素、窒素等の求核剤を作用させると、ビニル位末端炭素への攻撃が起こる。この場合、二重結合の移動を伴ってフッ化物イオンが脱離する S_N2' 反応が円滑に進行し、対応する *gem*-ジフルオロアルケンを与えることが Begue らにより報告されている (Scheme 2-1)²⁸⁾。

Scheme 2-1

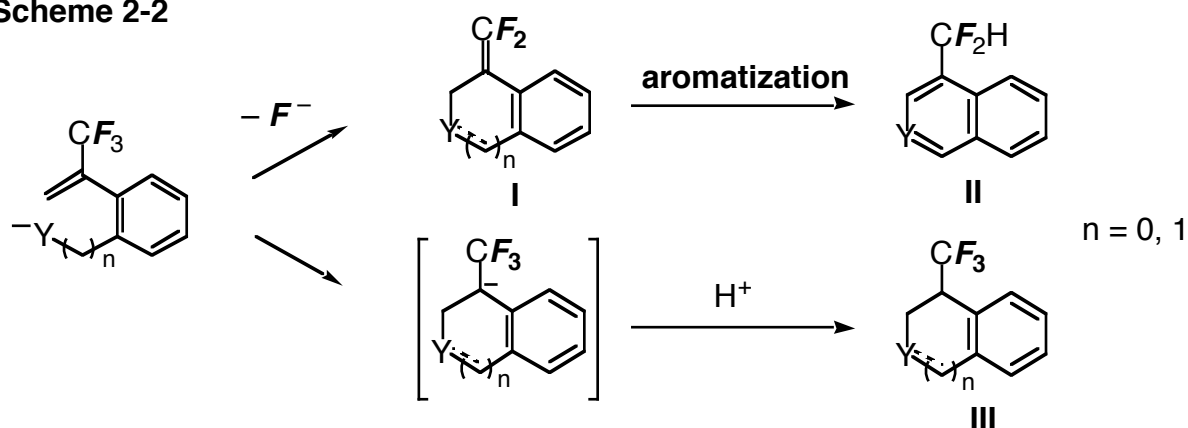


この **3,3,3**-トリフルオロプロペン誘導体の反応性を分子内反応へと展開すれば、各種含フッ素ヘテロ環化合物の合成が可能と考え、Scheme 2-2 に示すような反応設計を行った。すなわち、オルト位に官能基を有する α -トリフルオロメチルスチレンを調製し、そのオルト位に発生させた炭素、窒素求核種による環化反応を検討するというものである。

まず、求核種の付加に引き続いてフッ化物イオンが脱離する分子内 S_N2' 反

応で分子内環化が進行すれば、ジフルオロメチレン基を有するタイプ I のヘテロ環が得られる。さらに、I の二重結合が異性化して芳香族化すれば、ジフルオロメチレン基を有するタイプ II のヘテロ環を構築できることになる。また、求核種の分子内付加後、フッ化物イオンが脱離せずにプロトン化が起これば、トリフルオロメチレン基を有するタイプ III のヘテロ環が得られることになる。

Scheme 2-2



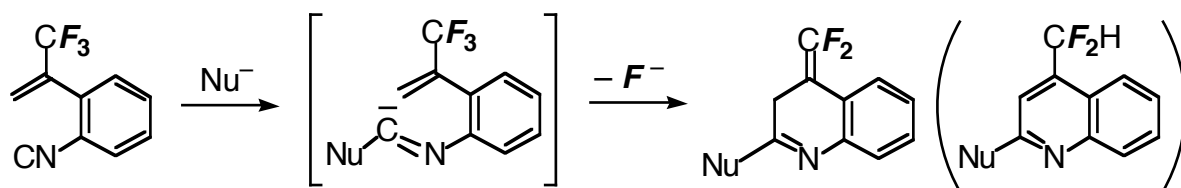
こうした考えに基づき、オルト位に官能基を有する α -トリフルオロメチルスチレンから、その分子内環化を利用した 6 員環形成による含フッ素キノリンやイソキノリン誘導体の合成(本章第二節)、および 5 員環形成による含フッ素インドール誘導体の合成(本章第三節)を検討した。

第二節 含フッ素キノリン、イソキノリン誘導体合成

2-2-1 合成計画

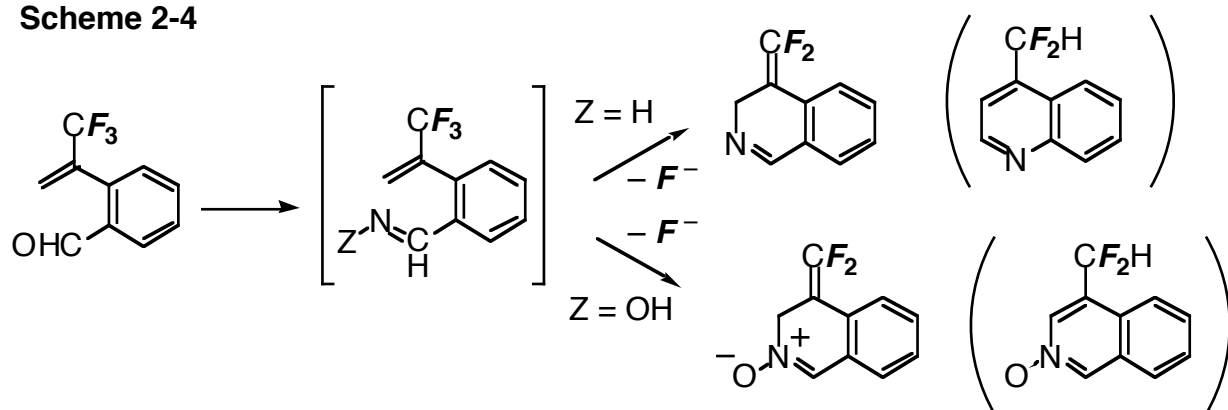
まず、キノリン誘導体の合成に向けて、**Scheme 2-3** に示す合成計画を立てた。すなわち、まずオルト位にイソシアノ基を有する α -トリフルオロメチルスチレンに求核剤を作用させ、イソシアノ基炭素への求核攻撃により、炭素求核種を発生させる。続いて、発生した分子内炭素求核種による 1-トリフルオロメチルビニル基への攻撃を行い、キノリン環を構築する。

Scheme 2-3



また、イソキノリン誘導体の合成には、**Scheme 2-4** に示すように、オルト位にホルミル基を有する α -トリフルオロメチルスチレンを出発物質として用いる。これをイミンやオキシムへ誘導し、そのイミノ基窒素による **1**-トリフルオロメチルビニル基への求核攻撃を行い、イソキノリン骨格を構築する経路を考えた。

Scheme 2-4

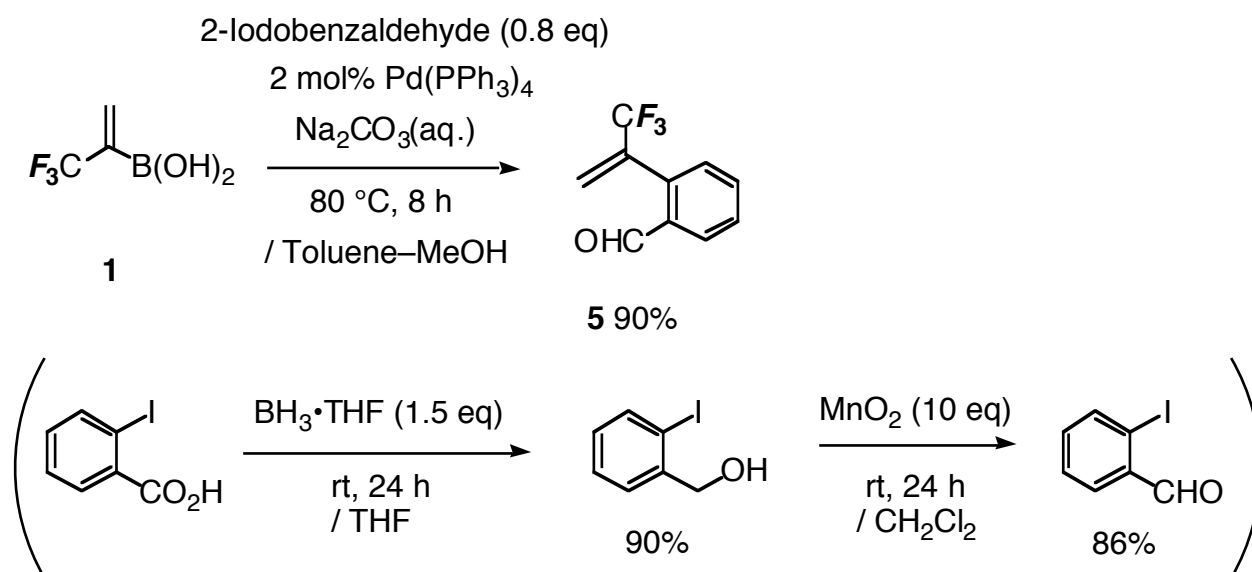


2-2-2 オルト位に官能基を有する α -トリフルオロメチルスチレンの合成

最近 **Jiang** らにより、**3,3,3**-トリフルオロ-**2**-ブロモプロペン、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、塩酸で処理することで、 α -トリフルオロメチルビニルボロン酸 **1** が得られるという報告がなされた。さらに **Jiang** らは、得られたボロン酸 **1** を用い、パラジウム触媒存在下、アリア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 2-5**)²⁹⁾。

また、含フッ素イソキノリン誘導体の出発物質となる *o*-ホルミル- α -トリフルオロメチルスチレン **5** の合成には、まずパラジウム触媒存在下、ボロン酸 **1** と 2-ヨードベンズアルデヒドとの鈴木クロスカップリングを行い、アルデヒド **5** へと誘導した (Scheme 2-7)。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 2-7

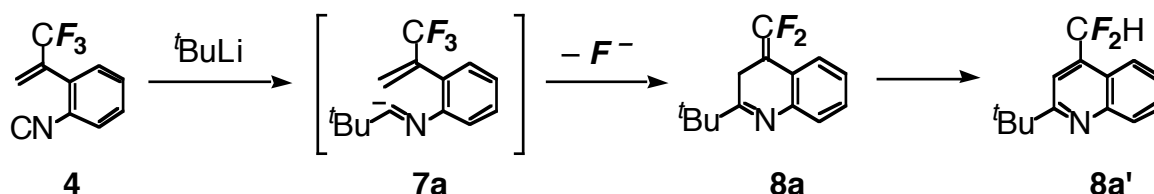


以上 Scheme 2-6 と Scheme 2-7 で示した方法により、環化反応の出発物質となる α -トリフルオロメチルスチレン誘導体 **4**, **5** が良好な収率で合成できた。次にこれらの環化反応の結果について順に述べる。

2-2-3 分子内 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応を利用した 4-ジフルオロメチルキノリン類の合成

Scheme 2-6 に示した手法で合成したイソシアニド **4** に求核剤を作用させ、続くイソシアノ基炭素上に発生する炭素求核種による分子内環化を行い、含フッ素キノリン誘導体の合成を試みた。この際、求核剤の反応点としては目的とするイソシアノ基炭素の他に、1-トリフルオロメチルビニル基のビニル末端炭

素も考えられる。ここで、第一章の **Scheme 1-4** に示したように、*gem*-ジフルオロ-*o*-イソシアノスチレンに Grignard 反応剤等の求核剤を作用させる際、溶媒としてトルエンを用いると、求核攻撃はイソシアノ炭素へ選択的に起きることが見いだされている。そこで、反応溶媒をトルエン等の極性の低い溶媒を用い、また 3-フルオロキノリンを与えた **Scheme 1-4** において、最も良好な収率で目的物を与えた求核剤である $t\text{BuLi}$ を用い、 α -トリフルオロメチルスチレン **4** の分子内環化反応を検討した (**Scheme 2-8**)。

Scheme 2-8

まず、 0°C 下で、イソシアニド **4** に $t\text{BuLi}$ を作用させたところ、32%と低収率ではあるが、目的物である 4-ジフルオロメチルキノリン **8a'** を得ることができた (Entry 1)。この際、ジヒドロキノリン体 **8a** は全く得られなかったことから、**8a** から **8a'** への異性化は速やかに進行しているものと思われる。また、副生成物として 3-フルオロキノリン **10a** が得られてきた。この **10a** の生成に関しては次のように考えている (**Scheme 2-9**)。すなわち、イソシアニド **4** のイソシアノ基炭素ではなく **7**-トリフルオロメチルビニル基へ $t\text{BuLi}$ の付加が起こり、続いてフッ化物イオンが脱離する $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応が進行し、*gem*-ジフルオロスチレン **9a** が生成する。さらに、**9a** のイソシアノ基炭素へ二つ目の $t\text{BuLi}$ が付加し、発生する炭素求核種によるビニル位フッ素の分子内置換が進行することで、**10a** が生成する。こうした $t\text{BuLi}$ による **7**-トリフルオロメチルビニル基への求核攻撃を抑えるため、反応温度を -78°C に下げて **4** に $t\text{BuLi}$ を加えたところ、**8a'** の収率が 53%まで向上した (Entries 2, 3)。反応溶媒をトルエンからヘキサンへ変えたり、中間体の炭素求核種を活性化するため HMPA を添加したが、**8a'** の収率はそれぞれ、43, 48%となり、**8a'** の収率向上にはつながらなかった

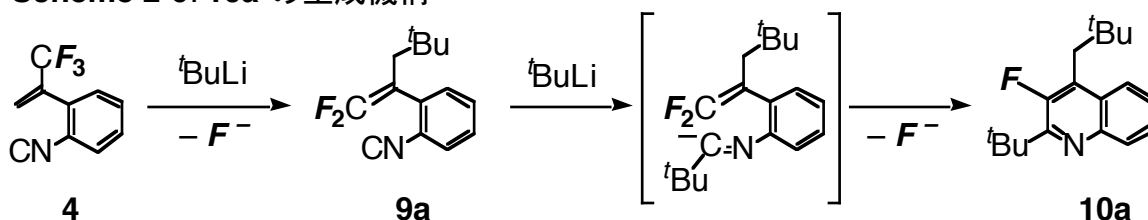
(Entries 4, 5)。また、 t BuLi の使用量を増やしたところ、副生成物である **10a** の収率が 17% となり、Entries 1-5 と比べて増加した (Entry 6)。以上の結果を **Table 2-1** に示す。

Table 2-1 : 溶媒および反応温度の検討 (4と t BuLiの反応)

Entry	t BuLi / eq	Solvent	Conditions	Yield / %		Comment
				8a'	10a	
1	1.2	Toluene	0 °C, 1 h → rt, 1 h	32	10	4 7% 回収
2	1.2	Toluene	-78 °C, 1 h → rt, 1 h	53	8	4 3% 回収
3	1.3	Toluene	-78 °C, 1 h → rt, 1 h	53	6	
4	1.3	Hexane	-78 °C, 1 h → rt, 1 h	43	15	
5	1.3	Toluene-HMPA (5 : 1)	-78 °C, 0.5 h → -45 °C, 0.5 h ^a → rt, 1 h	48	3	
6	1.5	Toluene	-78 °C, 1 h → rt, 1 h	45	17	

^a HMPA 添加

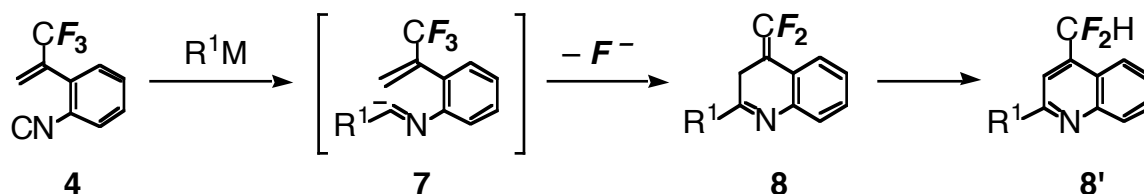
Scheme 2-9: **10a** の生成機構



次に、求核剤を変えて、4-ジフルオロメチルキノリン **8'** の合成を検討した

(Scheme 2-10)。その結果を Table 2-2 に示す。

Scheme 2-10



まず、キノリン環の2位にブチル基をもつキノリン **8b'** の合成を検討した。イソシアニド **4** にトルエン中、 $n\text{-BuLi}$ を作用させたところ、系が複雑化した (Entry 1)。これは $n\text{-BuLi}$ の反応性が高すぎるためと判断し、次に $n\text{-BuMgBr}$ を用いて同様の反応を行った。すなわち Grignard 反応剤は有機リチウム反応剤より反応性が低いことから、イソシアノ基への求核攻撃の選択性が向上し、目的物であるキノリン **8'** の収率向上につながるものと期待した。イソシアニド **4** にトルエン中、 $n\text{-BuMgBr}$ を作用させたところ、アニリン **2** が得られてきた (Entry 2)。これは、イソシアノ基への $n\text{-BuMgBr}$ の付加は進行しているものの、その次の分子内付加が進行しないため、反応停止時に Scheme 2-10 に示したアニオン **7** がプロトン化を受け、生じたイミンがさらに加水分解して生成したと考えられる。そこで、溶媒の検討を行ったところ、エーテル中で反応を行い、さらに中間体の炭素求核種を活性化するため HMPA を加えた場合に、27%と低収率ではあるが目的物である2位にブチル基をもつキノリン **8b'** を得ることができた。

また、 EtMgBr を用い、2-エチルキノリン **8c'** の合成を検討した結果、HMPA 無添加の場合は Table 2-2, Entry 2 の場合と同様アニリン **2** を与えたが (Entry 6)、HMPA の添加により 27%の低収率ながら、2位にエチル基をもつキノリン **8c'** が得られた (Entry 7)。以上の結果を Table 2-2 に示す。

Table 2-2 : 求核剤および添加剤の検討 (4とR¹Mの反応)

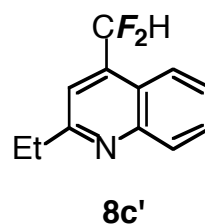
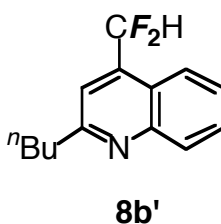
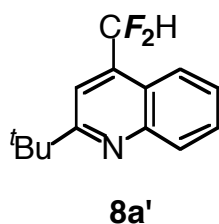
Entry	R ¹ M (eq)	Solvent	Conditions	8' / %	2 / %	4 / %
1	ⁿ BuLi (1.2)	Toluene	− 78 °C, 1 h → rt, 1 h	—	—	—
2	ⁿ BuMgBr (2.0)	Toluene	0 °C, 0.5 h → rt, 1 h	—	<11	—
3	ⁿ BuMgBr (1.2)	Toluene − HMPA (5 : 1)	rt, 0.5 h → 0 °C, 0.5 h ^a → rt, 1 h	—	8	31
4	ⁿ BuMgBr (1.2)	Et ₂ O − HMPA (5 : 1)	rt, 0.5 h → 0 °C, 0.5 h ^a → rt, 1 h	27 (8b')	6	4
5	ⁿ BuMgBr (1.2)	THF − HMPA (5 : 1)	rt, 0.5 h → 0 °C, 0.5 h ^a → rt, 1 h	—	—	—
6	EtMgBr (1.3)	Toluene	− 78 °C, 1 h → rt, 1 h	—	30	—
7	EtMgBr (1.3)	Toluene − HMPA (5 : 1)	− 45 °C, 1 h → − 45 °C, 0.25 h ^a → rt, 1 h	27 (8c')	6	4

^aHMPA 添加

以上、2-2-3において、オルト位にイソシアノ基を有するα-トリフルオロメチルスチレンに対し、求核剤としてアルキルリチウムあるいは **Grignard** 反応剤を作用させることで、4位にジフルオロメチル基および2位にアルキル基を有するキノリン誘導体 **8a'**-**8c'**を合成することができた。この結果を **Table 2-1** および **Table 2-2** より抜粋して **Table 2-3** にまとめて示す。

Table 2-3 : 2 位にアルキル基を有する4-ジフルオロメチルキノリンの合成

Entry	R ¹ M (eq)	Solvent	Conditions	8' / %
1	^t BuLi (1.3)	Toluene	− 78 °C, 1 h → rt, 1 h	53 (8a')
2	ⁿ BuMgBr (1.2)	Et ₂ O − HMPA (5 : 1)	rt, 0.5 h → 0 °C, 0.5 h ^a → rt, 1 h	27 (8b')
3	EtMgBr (1.3)	Toluene − HMPA (5 : 1)	− 45 °C, 1 h → − 45 °C, 0.25 h ^a → rt, 1 h	27 (8c')

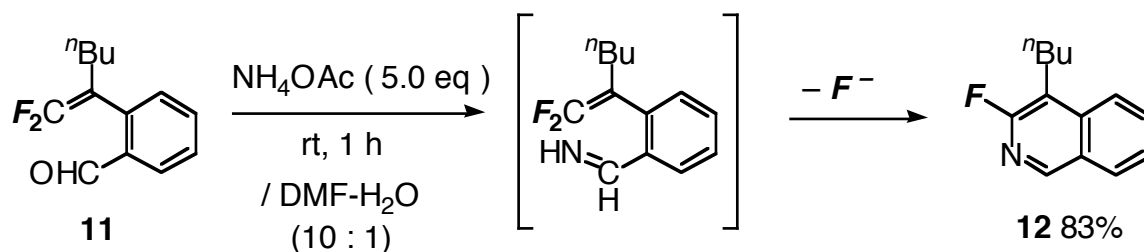
^a HMPA 添加

2-2-4 分子内付加反応を利用したトリおよびジフルオロメチル基を有するイソキノリン誘導体の合成

— *o*-ホルミル α -トリフルオロメチルスチレンと NH₄OAc の反応 —

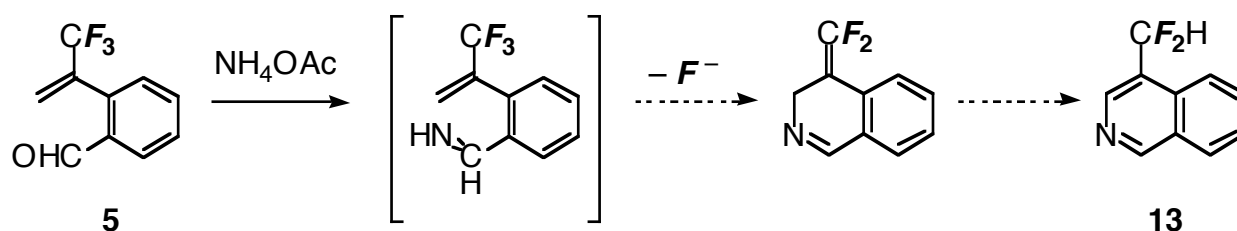
先に当研究室では、オルト位にホルミル基を有する *gem*-ジフルオロスチレン **11** に対して、NH₄OAc を作用させると、生じるイミノ基窒素によるビニル位フッ素の分内置換が進行し、3-フルオロイソキノリン **12** が効率良く得られることを明らかにしている (**Scheme 2-11**)³⁰⁾。

Scheme 2-11



そこでこの結果をもとに、*o*-ホルミル α -トリフルオロメチルスチレン **5** を NH_4OAc で処理してホルミル基をイミンへと変換し、そのイミノ基窒素による **7**-トリフルオロメチルビニル基への付加を行うことで、**4**-ジフルオロメチルイソキノリン **13** へ導くことを検討した (Scheme 2-12)。

Scheme 2-12 (当初の想定スキーム)



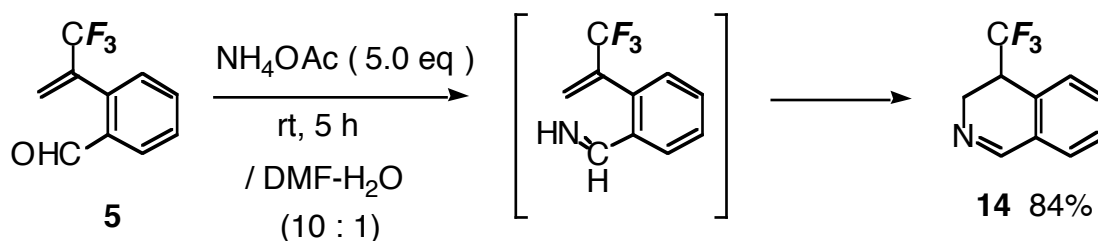
DMF- H_2O (10:1)混合溶媒中で反応を行ったところ、**7**-トリフルオロメチルビニル基へのイミンの付加は進行するものの、予期に反して次のフッ化物イオンの脱離が進行せず、フッ素の β 位炭素上でプロトン化を受けて生成したと思われる **4**-トリフルオロメチル-**3,4**-ジヒドロイソキノリン **14** が 84%の高収率で得られた (Scheme 2-13)。

同じ反応を DMF のみで反応を行った場合、**14** の収率は 73%まで低下した。この要因としては、DMF- H_2O (10:1)混合溶媒に比べ DMF のみでは NH_4OAc の溶解性が十分ではなく、反応が円滑に進行しなかったためと考えている。

またここでは、反応が **7**-トリフルオロメチルビニル基への求核攻撃が付加

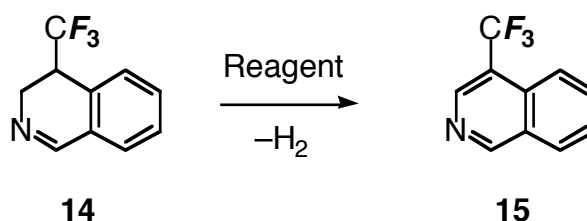
で止まり、フッ化物イオンの脱離を伴う分子内 S_N2' 反応は進行しなかった。その理由については、 NH_4OAc から、反応の進行とともに生じる酢酸により、付加体が速やかにプロトン化を受けたためと考えている。

Scheme 2-13



次に、得られたジヒドロイソキノリン **14** の芳香族化によって、4-トリフルオロメチルイソキノリン **15** への誘導を試みた (Scheme 2-14)。

Scheme 2-14



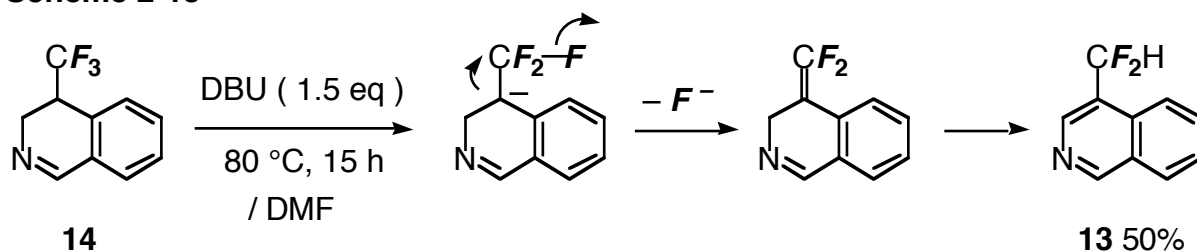
DDQ に代表される種々の酸化剤を **14** に作用させた。まず、ベンゼン中で DDQ や 4-クロラニルを用いたところ、室温では脱水素がほとんど進行せず、加熱すると系が複雑化した (Entries 1, 2)。ジクロロメタン中で 4-クロラニルを用いると室温で原料は消費されたが、この場合も系が複雑化し、目的物は得られなかった (Entry 3)。14 に酸化マンガン (IV) を添加して、ベンゼン中 16 h 加熱還流を行ったが、14 が 50% 回収されるのみで、この場合も目的物は得られなかった (Entry 4)。これに対し、パラジウム炭素による 14 の接触脱水素を試みたところ、13% 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 **15** を得ることができた。以上の結果をまとめて Table 2-4 に示す。

Table 2-4 : ジヒドロイソキノリン14の脱水素

Entry	Reagent (eq)	Solvent	Conditions	15 / %	comment
1	DDQ (3.0)	Benzene	reflux, 2 h	—	C.M.
2	4-Chloranil (1.2)	Benzene	reflux, 4 h	—	C.M.
3	4-Chloranil (1.2)	CH ₂ Cl ₂	rt, 24 h	—	C.M.
4	MnO ₂ (5.0)	Benzene	reflux, 16 h	—	14 50%回収
5	10% Pd-C (20 wt%)	Toluene	reflux, 18 h	13	14 43%回収

このように、酸化剤による **14** の芳香族化は困難と考え、次に塩基による芳香族化を検討した。すなわち、フッ素の β 位のプロトンを引き抜き、フッ化物イオンの脱離および二重結合の異性化による芳香族化を利用して、**13** の合成を試みた (Scheme 2-15)。THF 中 **14** に塩基として LDA を加えると系が複雑化したものの、DMF 中 DBU を用いることで、目的とする 4-ジフルオロメチルイソキノリン **13** を 50%の収率で得ることができた (Scheme 2-15)。

Scheme 2-15



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 **5** に対し、DMF-H₂O(10:1)混合溶媒中、NH₄OAc を作用させることで、4-トリフルオロメチルイソキノリン誘導体 **14** を 86%という高収率で合成できた。さらに、得られた **14** を DBU で処理することにより芳香族化を行い、50%の収率で 4-ジフル

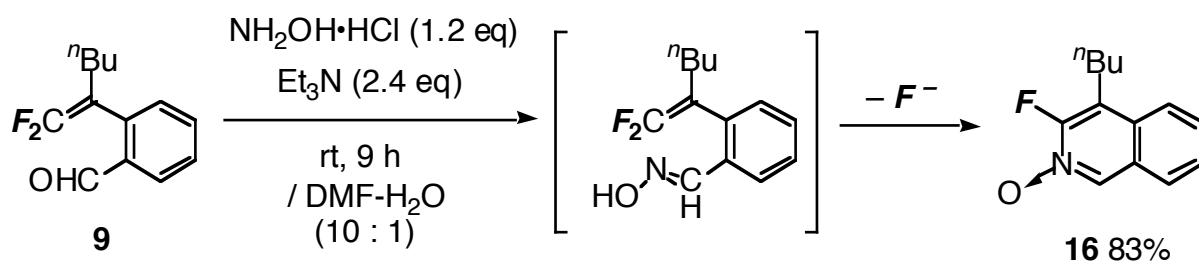
オロメチルイソキノリン **13** へ変換することもできた。

2-2-5 分子内付加反応を利用したトリおよびジフルオロメチル基を有する環状ニトロソ誘導体の合成

—*o*-ホルミル α -トリフルオロメチルスチレンと $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ の反応—

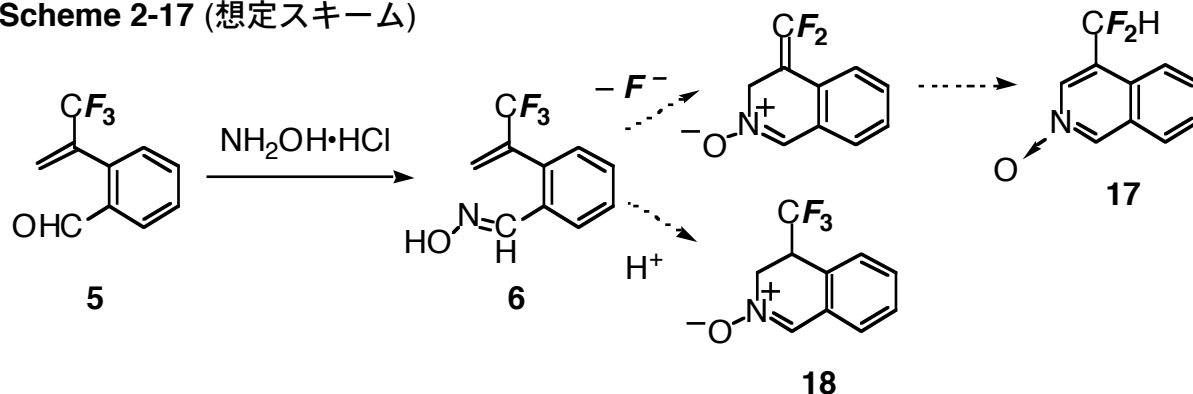
当研究室では既に、オルト位にホルミル基を有する *gem*-ジフルオロスチレン **9** から、3-フルオロイソキノリン=*N*-オキシド **16** を効率良く合成することに成功している (Scheme 2-16)³¹⁾。ここでは、**9** に $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ および Et_3N を作用させることで中間にオキシムが生成し、さらに反応はここで留まらずイミノ基窒素によるビニル位フッ素の分子内置換が続いて起こり、生成物に至っている。

Scheme 2-16



同様の分子内求核種による環化をトリフルオロプロペン誘導体で行うため、*o*-ホルミル α -トリフルオロメチルスチレン **5** と $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ の反応を試みることにした。**5** のホルミル基をオキシムへ変換し、オキシムのイミノ基窒素による **7**-トリフルオロメチルビニル基への付加が進行すれば、イソキノリン骨格を構築できることになる。付加後、フッ化物イオンの脱離が起これば、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 **17** が得られる。また、フッ化物イオンが脱離せずに、フッ素の β 位炭素上でプロトン化が起これば、6員環の環状ニトロソ **18** が生成することになる (Scheme 2-17)。

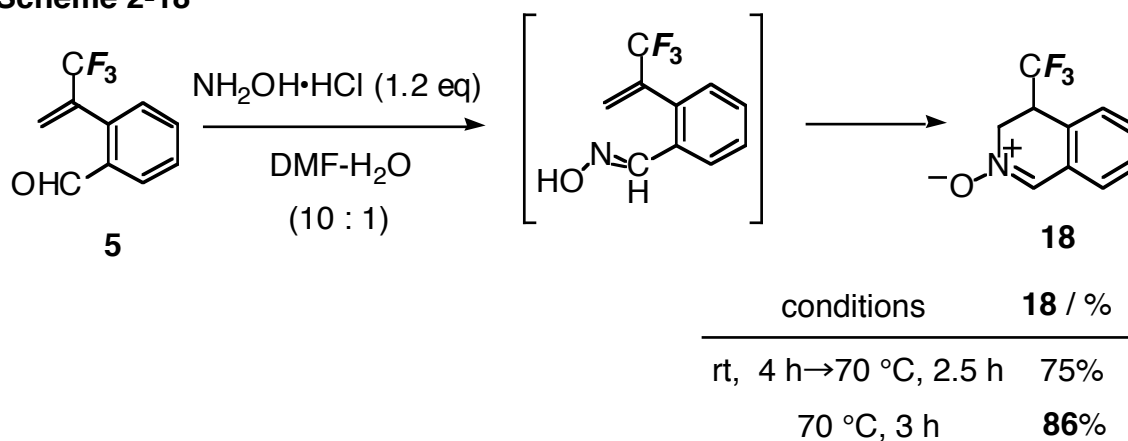
Scheme 2-17 (想定スキーム)



2-2-4 の場合と同様に DMF-H₂O(10:1)混合溶媒中 で、**5** と NH₂OH·HCl の反応を行った。室温ではオキシム **6** 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反応が進行し、環状ニトロソ **18** を 75% の収率で得ることができた。そこで、**5** に NH₂OH·HCl を作用させ、すぐに 70 °C で加熱したところ、3 時間で一挙に環化まで完了し、**18** を 86% という良好な収率で得ることができた (Scheme 2-18)。

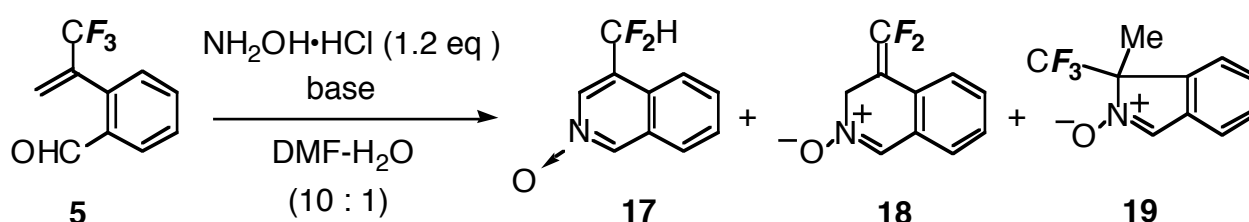
ここでも、Scheme 2-13 に示した結果と同様に、オキシムによる 1-トリフルオロメチルビニル基への付加は進行するものの、フッ化物イオンの脱離が起らず、プロトン化により環状ニトロソ **18** が生成した。この反応では NH₂OH·HCl を用いているため、オキシムの生成に伴って系中に塩酸が生じており、これによってプロトン化が促進されたと考えられる。

Scheme 2-18

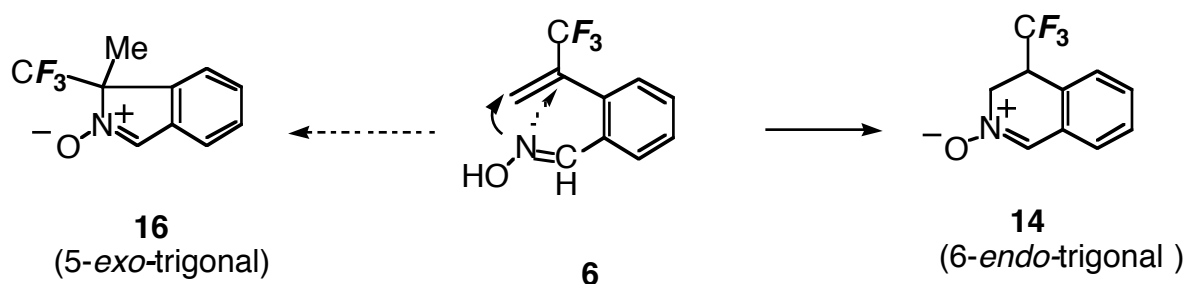


次に、**Scheme 2-18** の反応系に塩基を加えることで、環化後のフッ化物イオンの脱離を促進することができれば、一挙にジフルオロメチル基をもつイソキノリン=*N*-オキシド **17** が合成できるものと考え、以下の検討を行った(**Scheme 2-19**)。

Scheme 2-19



添加する塩基として各種アミンと NaHCO_3 を検討した(**Table 2-5**)。まず、**5** と $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ の反応にトリエチルアミンを添加したところ、**5%**と低収率ではあるが目的とするイソキノリン=*N*-オキシド **17** を与えることが分かり、またイソキノリン骨格を有する6員環の環状ニトロソ **18** も27%得られた。この際の主生成物は、予期に反して5員環の環状ニトロソ **19** (収率51%)であった51% (Entry 1)。**19** は形式的に、オキシム **6** のイミノ基窒素による1-トリフルオロメチルビニル基への5-*exo*-trigonal 環化が進行した生成物であるが、現在のところ **19** の生成機構は不明である。



この他、 tPr_2NEt を添加した場合にも57%の収率で **19** が得られた(Entry 2)。重曹やピリジンを用いても **19** は生成せず、**18** がそれぞれ57, 85%得られた

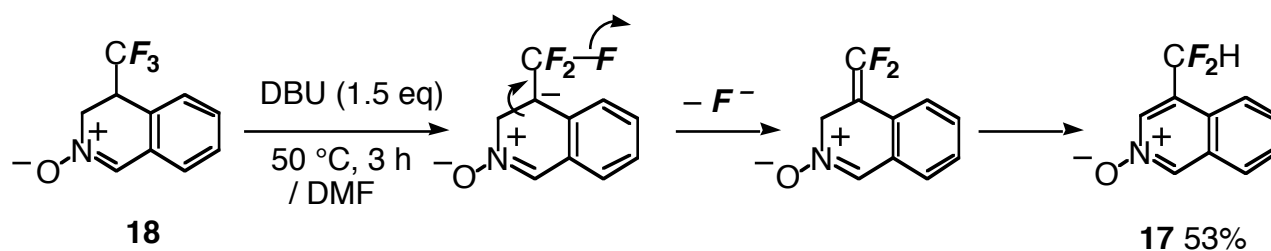
(Entries 3,4)。DBU を用いた場合には **17** が 23%の収率で得られた。この際 **18** は得られず、また **19** が<31%得られた(Entry 5)。以上の結果をまとめて **Table 2-5** に示す。

Table 2-5 : 5からのイソキノリン=N-オキシド17** および環状ニトロソ**18****19**の合成**

Enrty	Base (eq)	Conditions	17 / %	18 / %	19 / %
1	Et ₃ N (2.2)	70 °C, 2 h	5	27	51
2	ⁱ Pr ₂ NEt (2.2)	70 °C, 2 h	<7	23	57
3	NaHCO ₃ (2.2)	70 °C, 2 h	—	57	—
4	pyridine (2.2)	70 °C, 2 h	—	85	—
5	DBU (2.2)	70 °C, 1.5 h	23	—	<31

Table 2-5, Entry 5 において、**18** が全く得られなかったのは、DBU によって環状ニトロソ **18** のフッ素の β 位のプロトンが引き抜かれ、フッ化物イオンが脱離して芳香族化が起こり **17** を与えたためと考えられる。そこで、一旦単離した **18** に DBU を作用させたところ、予期したように **18** からの芳香族化が進行し、**17** が 53%で得られた(**Scheme 2-20**)。

Scheme 2-20



以上、2-2-4 および 2-2-5 において、オルト位にホルミル基を有する α -トリフルオロメチルスチレンを **NH₄OAc** または **NH₂OH·HCl** で処理することによ

り、各々対応するイミンあるいはオキシムを経由して、トリフルオロメチル基を有するジヒドロイソキノリン **14**、および環状ニトロン **18** をそれぞれ良好な収率で合成することに成功した。ニトロンは、**1,3**-双極子として広く利用され^{32),33)}、また窒素の α 位炭素の求電子性を利用して、この位置に各種求核剤由来の官能基導入も行えるため、有用な合成中間体である^{34),35)}。中でも、環状のニトロンは、従来よりその合成が困難とされており、効率的合成法の開発が求められている。ここで得られた6員環および5員環の環状ニトロン **18**, **19** は比較的安定な結晶であり、またトリフルオロメチル基を有することから含フッ素有機化合物の合成素子として、今後さらなる応用が期待できる。

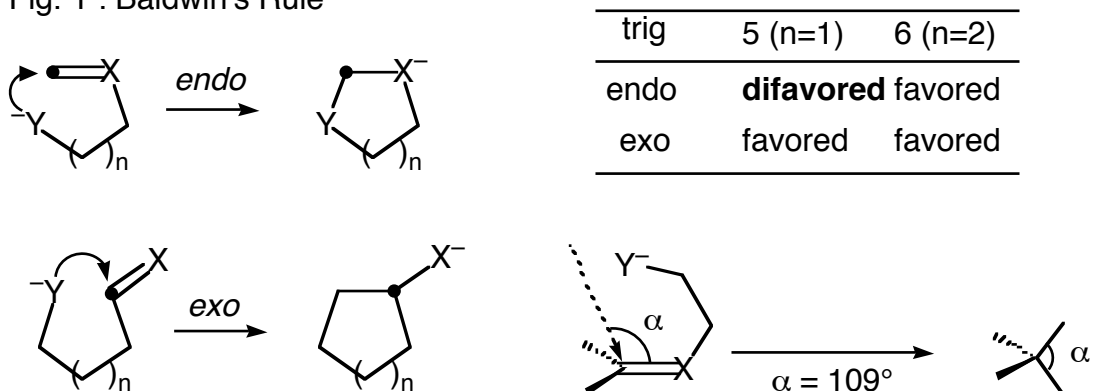
第三節 含フッ素インドール誘導体の合成

2-3-1 合成計画

前節においては、 α -トリフルオロメチルスチレンの分子内環化反応を利用した6員環形成によって、含フッ素キノリン、イソキノリン誘導体の合成を行った。そこで次に、本手法を5員環形成へ応用することを考えた。これには、6員環構築法において出発物質としていた α -トリフルオロメチルスチレンから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ヘテロ元素求核種を有する α -トリフルオロメチルスチレンで分子内環化を行えばよいことになる。

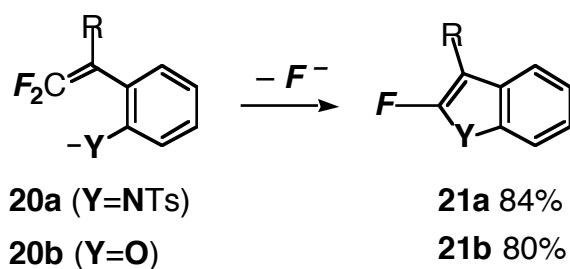
但し、このような反応は、分子内環化の一般則である Baldwin 則³⁶⁾で不利とされる 5-*endo-trigonal* 環化となる。この規則では、 sp^2 炭素の平面と攻撃する求核剤のなす角度(α)が生成物の結合角(109°)となるとときに、最も環化が起こり易いとしている(Fig. 1)。前節のような6員環形成の場合(6-*endo-trigonal* 環化)には、この角度の配置を容易にとることができるのに対して、炭素鎖が一つ短くなる5員環形成では、こうした配置を取り難く、非常に不利な環化とされている。従来この形式の環化による反応例は、カチオン経由³⁷⁾、ラジカル経由³⁸⁾による報告があるものの、求核種による環化では合成化学的な利用例は、これまでビニルスルホンを用いた例³⁹⁾が知られているのみであった。

Fig. 1 : Baldwin's Rule



これに対し当研究室では最近、序論でも述べた *gem*-ジフルオロアルケンの特性を活用して、通常困難とされる求核的な 5-*endo*-trigonal 環化を達成している。すなわち、オルト位にスルホンアミド基やヒドロキシ基を有する *gem*-ジフルオロスチレン誘導体 (**20a,b**) に塩基を作用させ、分子内に発生した窒素あるいは酸素求核種によるビニル位フッ素の置換を行うことで、2-フルオロインドール (**21a**)、2-フルオロベンゾフラン (**21b**) を高収率で合成することに成功している (Scheme 2-21)⁴⁰⁾。

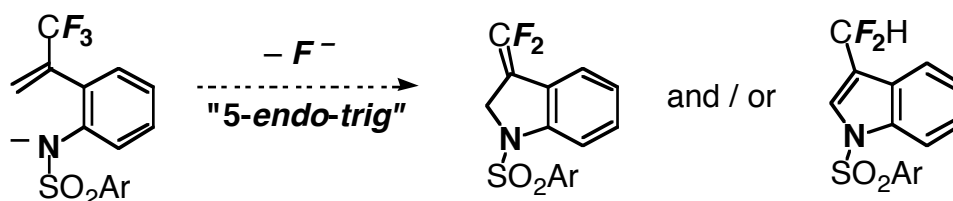
Scheme 2-21



一方、前節の結果から、**3,3**-トリフルオロプロペン誘導体も求核種に対して高い反応性を示すことが明らかになった。そこでこの性質を利用すれば、*gem*-ジフルオロアルケンの場合と同様に、通常不利とされる 5-*endo*-trigonal 環化も

可能であると考え、**Scheme 2-19** に示す合成計画を立てた。すなわち、オルト位にスルホンアミド基をもつ α -トリフルオロメチルスチレンから、その分子内窒素求核種による 1-トリフルオロメチルビニル基への S_N2' 反応が進行すれば、含フッ素インドール誘導体が合成できることになる。

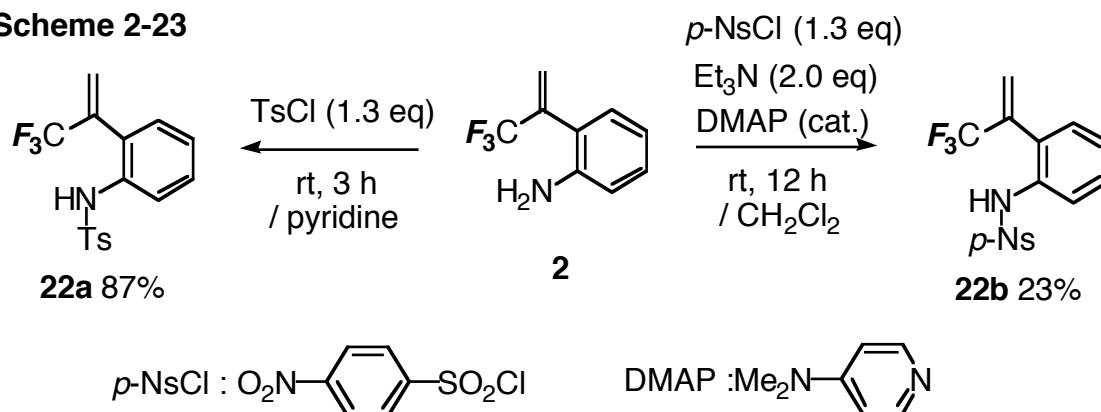
Scheme 2-22 (想定スキーム)



2-3-2 オルト位に窒素官能基を有する α -トリフルオロメチルスチレンの合成

既に **2-2-2 Scheme 2-6** に示した手法を用いて合成したアニリン **2** に対して、トシルクロリド、*p*-ノシルクロリドを用い、アミノ基のトシル化およびノシル化を行うことで、環化の原料となるスルホンアミド **23a, 23b** をそれぞれ合成した (**Scheme 2-23**)。

Scheme 2-23

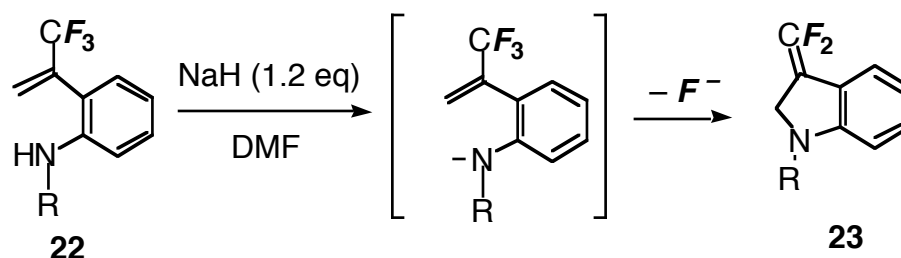


2-3-3 分子内 S_N2' 反応を利用した含フッ素インドール誘導体の合成

Scheme 2-23 に示した手法で合成したスルホンアミド **22a, b** に NaH を作用さ

せ、発生する窒素求核種による **1**-トリフルオロメチルビニル基への分子内反応を利用した含フッ素インドール誘導体合成を検討した (Scheme 2-24)。

Scheme 2-24



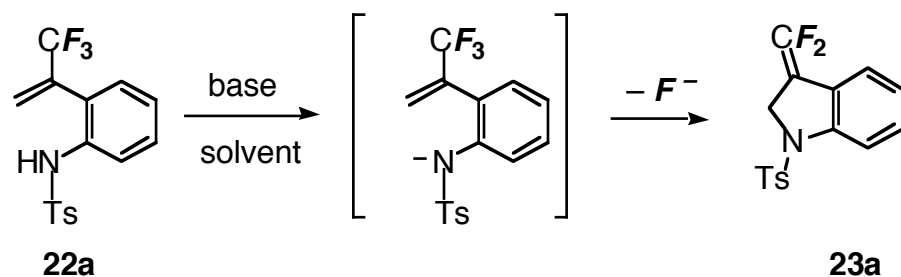
窒素上にトシル基を有する **22a** に、DMF 中で NaH を作用させたところ、発生する窒素求核種による 1-トリフルオロメチルビニル基への付加とそれに続くフッ化物イオンの脱離が起こり、3 位にジフルオロメチレン基を有するジヒドロインドール **23a** (R=Ts) が 67% の収率で得られた (Entry 1)。これに対し、窒素上に *p*-ノシル基を有する **22b** では、対応する **23b** の生成は確認できなかった (Entry 2)。以上の結果を結果をまとめて Table 2-6 に示す。

Table 2-6 : 置換基Rによる環化反応性の差

Enrty	R	Conditions	23 / %	comment
1	Ts	80 °C, 8 h	67 (23a)	22a <9% 回収
2	<i>p</i> -Ns	80 °C, 12 h	—	22b 23% 回収

Table 2-6 の結果より、環化反応の基質をスルホンアミド **22a** (R=Ts) に固定し、用いる溶媒、塩基および反応温度について検討を行った (Scheme 2-25)。

Scheme 2-25



まず、反応溶媒として THF やジオキサンを用いた場合、反応は全く進行せず、溶媒は DMF が適していることが分かった(Entries 1,2,3)。Entry 3 の条件で、原料 **22a** が <9% 回収されたことから、用いる水素化ナトリウムの使用量を 1.3 倍モル量に増やしてみたが、インドール誘導体 **23a** の収率向上にはつながらなかった(Entry 4)。反応温度を 80 °C より高くしたところ、原料の消費が早くなり反応時間は短縮したが、**23a** の収率は向上しなかった (Entries 5,6)。また、用いる塩基を水素化ナトリウムから水素化カリウムに変えてみたが、**23a** の収率に大きな変化は見られなかった(Entry 7)。以上の結果をまとめて

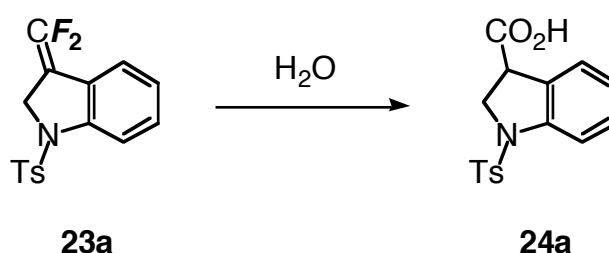
Table 2-7 に示す。

Table 2-7 : 溶媒、塩基及びその使用量、反応温度の検討

Entry	Base (eq)	Solvent	Conditions	23a / % ^a	comment
1	NaH (1.3)	THF	reflux, 6 h	–	No reaction
2	NaH (1.3)	1,4-Dioxane	reflux, 3 h	–	No reaction
3	NaH (1.1)	DMF	80 °C, 8 h	67	22a <9% 回収
4	NaH (1.3)	DMF	80 °C, 8 h	59 (75) ^b	
5	NaH (1.3)	DMF	100 °C, 3 h	65 (81) ^b	
6	NaH (1.3)	DMF	120 °C, 2 h	59 (81) ^b	
7	KH (1.3)	DMF	100 °C, 4 h	68	

^a Isolated Yield . ^b ¹⁹F-NMR yield relative to internal PhCF₃ standard.

Entries 4-6 において、単離精製前の段階で ¹⁹F NMR による **23a** の定量を行ったところ、各々の収率は 75% (Entry 4), 81% (Entry 5), 81% (Entry 6)であることが分かった。また、インドール誘導体 **23a** を酢酸エチルに溶かし、空气中室温でしばらく放置しておく、ジフルオロメチレン基が加水分解を受け、一部がカルボン酸 **24a** になっていることが判明した。



これらの事実から、インドール誘導体 **23a** は単離精製前の段階で収率にして 80%前後あったが、シリカゲルで単離した際にその一部が **24a** 等へ分解し、そのために単離収率が 60%前後まで下がったことが示唆される。そこで、単離精製の方法を改善することにより、インドール誘導体 **23a** の収率は向上するのでは

ないかと考えた。

Table 2-7, Entries 5,6 の条件で反応を行い、単離法のみをシリカゲル薄層クロマトグラフィーからフロリジルを用いたフラッシュカラムに変更して、**23a** の収率を比較した (**Scheme 2-26**)。その結果、**Table 2-8** の Entries 2,4 に示すように、インドール誘導体 **23a** をフロリジルカラムで単離することにより、収率を 79%まで向上させることができた。

Scheme 2-26

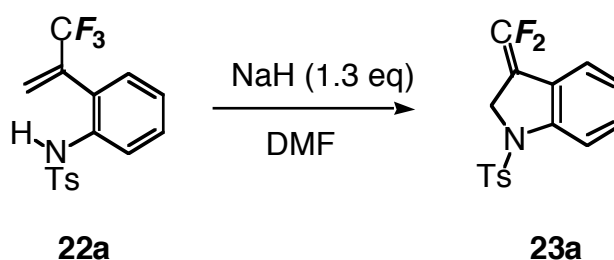
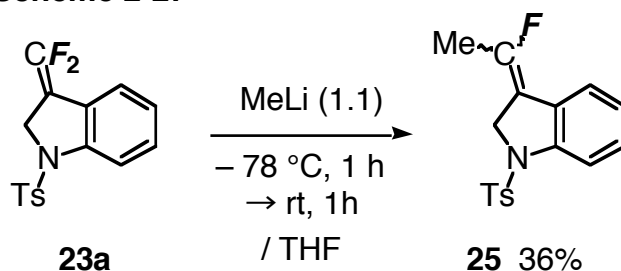


Table 2-8 :単離法の改善

Entry	Conditions	Purification	24a / %
1	100 °C, 3 h	PTLC (SiO ₂)	65
2	100 °C, 3 h	flash column (florisil)	<77
3	120 °C, 2 h	PTLC (SiO ₂)	59
4	120 °C, 2 h	flash column (florisil)	79

ここで合成したインドール誘導体 **23a** は、求核剤に対して高い反応性を有するジフルオロビニリデン基を有しており、インドール骨格を導入するための合成素子としても興味深い。そこで、**23a** に対して求核剤を作用させ、付加－脱離を経由するビニル基のフッ素の置換を試みた (**Scheme 2-27**)。

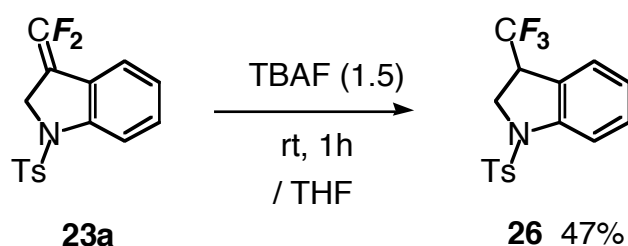
Scheme 2-27



23a に MeLi を作用させたところ、フッ素原子が Me 基で置換されたモノフルオロ体 **25** が 36% 得られた (Entry 1)。 **25** の収率が低い大きな要因として、**23a** の 2 位の脱プロトンが考えられる。これにより、トシル基の脱離による環状イミンの生成や自己縮合等の様々な副反応が起こると予想される。

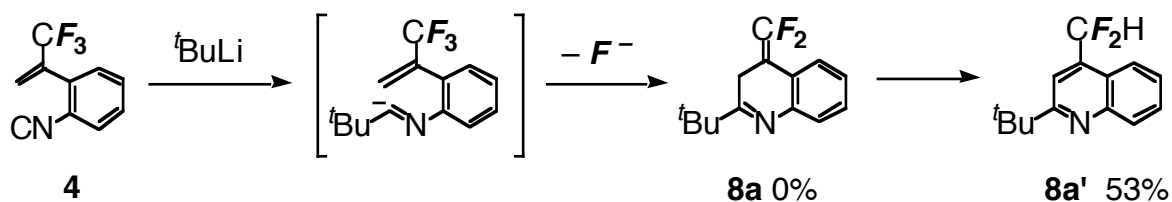
また、**23a** に、 TBAF ($n\text{-Bu}_4\text{NF}$) を作用させた。この場合、トシル基の脱保護は進行せず⁴¹⁾、フッ化物イオンが **23a** のジフルオロメチレン炭素を攻撃し、3 位にトリフルオロメチル基を有するジヒドロインドール誘導体 **26** が 47% 得られた (Scheme 2-28)。

Scheme 2-28



また、ここで合成したインドール誘導体 **23a** の二重結合が異性化して芳香族化した **23'a** については、環化後の反応液の ^{19}F NMR (δ 45.1 (d, $J_{\text{FF}} = 203$ Hz)) からその生成が推定されるものの、単離するには至らなかった。これは、本章 2-2-3 に示した 4-ジフルオロメチルキノリンの合成において得られた結果 (Scheme 2-8) と対照的である。この場合は逆に芳香族化が完全に進行し、4 位にジフルオロビニリデン基をもつキノリン誘導体 **8a** は確認されなかった。

Scheme 2-8



23a が **23'a** へ異性化しにくい理由としては、ジヒドロインドール **23a** の方が、芳香族化したインドール **23'a** より熱力学的に安定であるからと推定している。

* 熱力学的安定性 (推定)

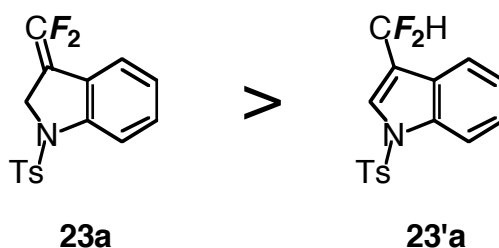
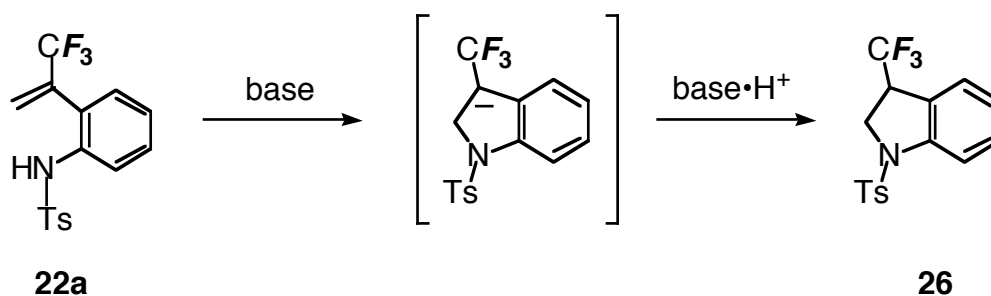


Table 2-7 に示すように、スルホンアミド **22a** に対し、DMF 中、水素化ナトリウムを作用させることで、インドール誘導体 **23a** を得ることに成功した。一方、**Scheme 2-13** や **Scheme 2-18** に示したように、プロトン源が存在する条件で反応を行った場合、求核種によるトリフルオロメチルビニル基への付加は進行するものの、フッ化物イオンの脱離が起こらず、トリフルオロメチル基を有するジヒドロイソキノリン誘導体 **16** および **18** が得られている。この知見を下に、スルホンアミド **22a** から 5 員環形成を行う際、プロトン源が存在するような条件で反応を行えば、3 位にトリフルオロメチル基をもつインドール誘導体 **26** が得られるのではないかと考えた。(Scheme 2-29)

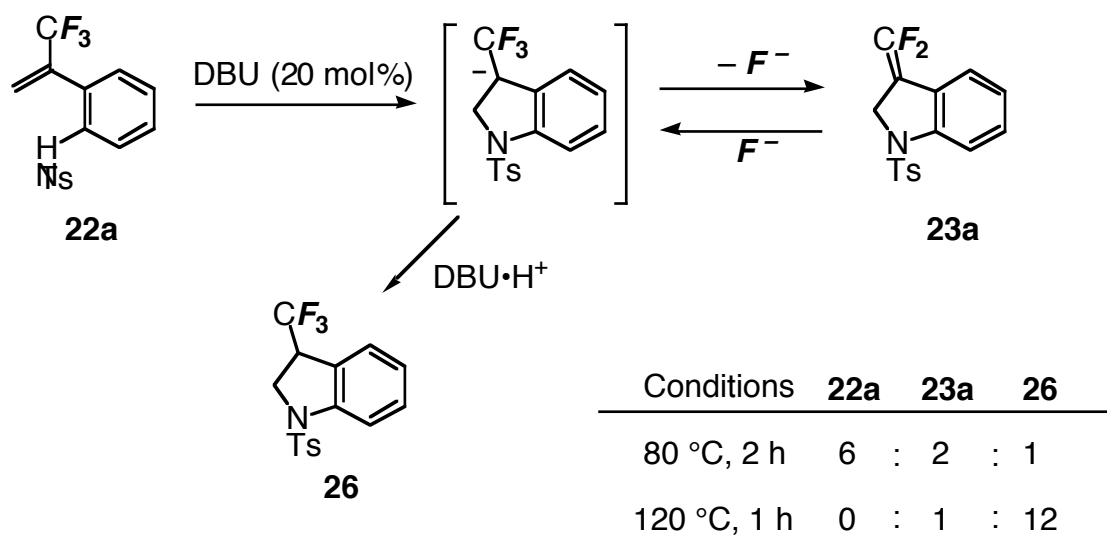
Scheme 2-29



用いる溶媒を DMF に固定し、スルホンアミド **22a** に、130 mol% の DBU を作用させたところ、3 位にジフルオロメチレン基をもつ **23a** は得られず、3 位にトリフルオロメチル基をもつ **26** が 18% 得られた (Entry 1)。この結果から、プロトン源存在下で本反応を行えば、フッ化物イオンの脱離が起こる前に、付加体のプロトン化を行うことができると考えた。そこで **26** の収率向上を目指し、次に触媒量の DBU を用い、条件検討を行った。20 mol% の DBU を用い、80 °C で 2 時間反応を行った場合、反応系中の ¹⁹F NMR より、原料 **22a** およびインドール誘導体 **23a, 26** 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、原料 **22a** は消失し、**23a** と **26** の生成比は **26** へ収束していくことが分かった (Entries 2-4)。30 mol% の DBU を用い、120 °C で 1 時間反応を行ったところ、インドール誘導体 **26** を 81% の高収率で得ることができた (Entries 5)。以上の結果および Entry 2 の NMR 実験の結果をまとめて Table 2-9 および Scheme 2-30 に示す。

Table 2-9 : DBUの使用量および反応温度の検討 Solvent : DMF

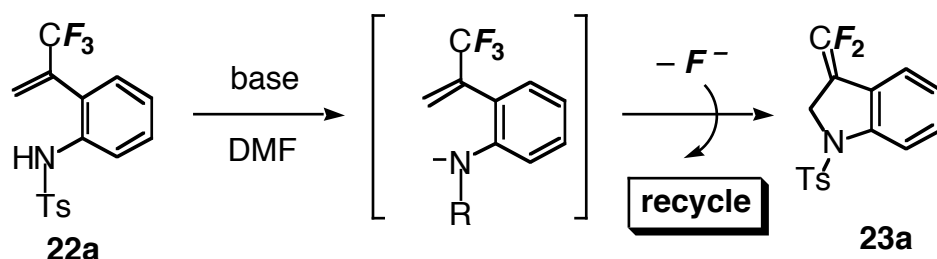
Enrty	DBU / mol%	Conditions	26 / %	23a / %
1	120	120 °C, 2 h	18	–
2	20	80 °C, 2 h → 120 °C, 1 h	69	<6
3	20	100 °C, 2 h	<57	25
4	20	120 °C, 1 h	73	<5
5	30	120 °C, 1 h	81	–

Scheme 2-30Determined by ^{19}F NMR

一方、フッ化物イオンを塩基として用いる反応例も知られている。⁴²⁾ そこで **Scheme 2-25** の 3 位にジヒドロメチレン基をもつインドール誘導体 **23a** の合

成において、脱離するフッ化物イオンを再利用することで反応の触媒化が図れるのではないかと考え、種々のフッ化物イオン源をもつ塩基を用いて検討を行った (Scheme 2-31)。

Scheme 2-31

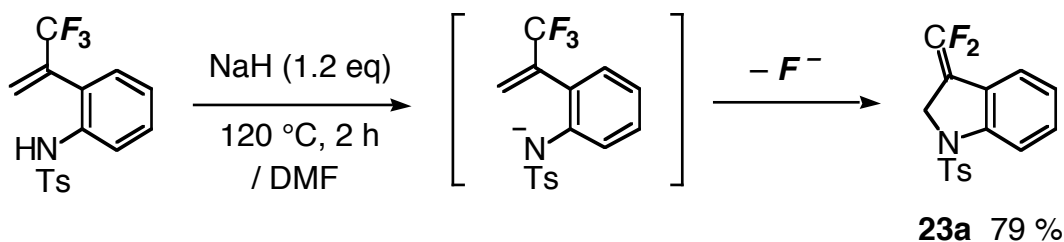


反応溶媒として DMF を用い、スルホンアミド **22a** に対し、20 mol% の TBAF を作用させたところ、43% でインドール誘導体 **23a** が得られ、その他にトリフルオロメチル基をもつインドール誘導体 **26** が 24% 得られた (Entry 1)。TBAF の使用量を下げて検討を行った結果、5 mol% の TBAF を用い、120 °C で 2 時間反応させることで **23a** の収率を 64% まで向上させることができた (Entries 2,3)。なお、TBAF は吸湿性が高く、開封すると徐々に劣化し、なかなか実験の再現性が得られなかった。また TBAF 以外の塩基として、CsF や KF を用いて反応を行ったが、**23a** は得られるもののその収率は 30% および 41% と TBAF を上回る結果は得られなかった (Entries 4,5)。以上の結果をまとめて Table 2-10 に示す。

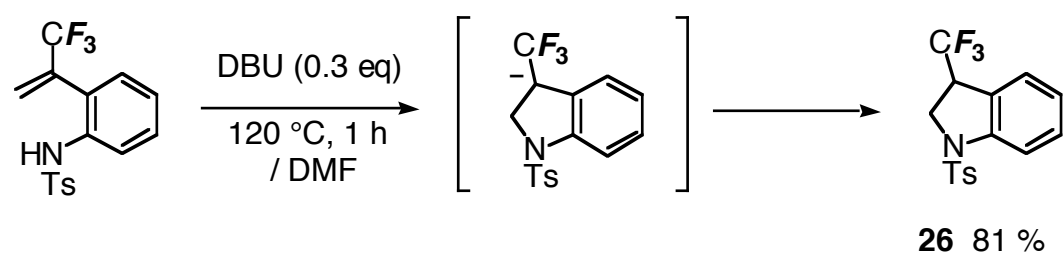
Table 2-10 : 触媒量のフッ化物イオン源を用いた検討 Solvent : DMF

Entry	Base (mol%)	Conditions	23a / %	26 / %
1	TBAF (20)	120 °C, 2 h	43	24
2	TBAF (10)	120 °C, 3 h	44	5
3	TBAF (5)	120 °C, 2 h	64	trace
4	CsF (10)	120 °C, 5 h	30	7
5	KF (10)	120 °C, 3 h	41	—

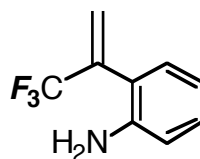
Scheme 2-25 および **Scheme 2-29** に示したように、スルホンアミド **22a** に対し、作用させる塩基および反応温度を選ぶことで、3 位にジフルオロメチレン基およびトリフルオロメチル基をもつ 2 種類の含フッ素インドリン **23a** および **26** を選択的に得ることに成功した。

◆ 分子内 S_N2' (プロトン源なし)

◆ 分子内付加 (プロトン源あり)



以上、第三節において、オルト位にスルホンアミド基を有する α -トリフルオロメチルスチレンの分子内 S_N2' 反応を行うことにより、3 位にジフルオロメチレン基およびトリフルオロメチル基をもつインドール誘導体を合成することができた。ここでは、極めて報告例の少ない求核的な 5-endo-trigonal 環化が進行したことになる。また、合成したインドール誘導体 **23a** は、ジフルオロメチレン基を利用することで、求核剤による置換基の導入が行える。このため、インドール環を分子内に導入する際の合成素子としても興味深い。

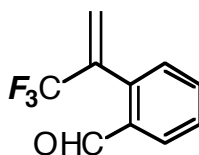


2-(1-trifluoromethylvinyl)aniline (**2**)

The mixture of α -(trifluoromethyl)ethenyl boronic acid (857 mg, 6.11 mmol), *o*-iodoaniline (1.07 g, 4.89 mmol), sodium carbonate (6 mL of 1.0 M aqueous solution), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (141 mg, 0.122 mmol) in Toluene-MeOH (60 mL, 5:1) stirred at 70 °C for 5.5 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 MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 10:1) to give **2** (810 mg, 89%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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), 6.74 (2H, ddt, $J = 8.1, 1.1$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 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. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 94.8 (1F,s). IR (neat) 3477, 3388, 3206, 3068, 3032, 1620, 1496, 1454, 1402, 1344, 1311, 1259, 1192, 1176, 1120, 1080, 960, 862, 752, 629 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{NF}_3$: C, 57.76; H, 4.13; N, 7.48%. Found: C, 57.67; H, 4.44; N, 7.41%.

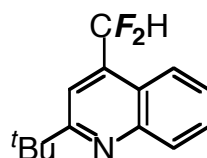
o-(3,3,3-trifluoromethylvinyl)benzaldehyde (**5**)



The mixture of α -(trifluoromethyl)ethenyl boronic acid (1.32 mg, 9.43 mmol), *o*-iodobenzaldehyde (1.75 g, 7.54 mmol), sodium carbonate (10 mL of 1.0 M aqueous solution), PPh_3 (197.9 mg, 0.754 mmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (195.2 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 MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 10:1) to give **5** (1.70 g, 90%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.62 (1H, q, $J = 1.3$ Hz), 6.29 (1H, q, $J = 1.3$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.55-7.65 (2H, m), 8.01 (1H, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz), 10.1 (1H, s). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 122.4 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 125.1 (q, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 128.4, 129.5, 130.7, 133.6, 134.8, 135.5 (q, $J_{\text{CF}} = 32$ Hz), 136.6, 190.9. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 94.7 (1F, s). IR (neat) ν 1700, 1599, 1346, 1173, 1126, 1070, 962, 822, 773, 665 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}$: C, 60.01; H, 3.53%. Found: C, 60.03; H, 3.66%.



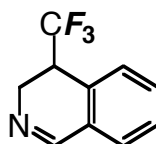
2-*tert*-Butyl-4-difluoromethylquinoline (**8'a**)

イソシアニド **4** (59.7 mg, 0.303 mmol)のトルエン溶液を、 -78°C に冷却し、1.30 Mの*tert*-ブチルリチウムペンタン溶液 (0.280 ml, 0.364 mmol) を壁面を伝わせてゆっくり滴下する。 -78°C に保ったまま1時間攪拌した後、室温まで昇温し1時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン-酢酸エチル 5 : 1）により分離精製し、**8'a** (37.6 mg, 53%)を得る。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.38 (2H, tq, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 1.60 (2H, tt, $J = 7.5, 7.5$ Hz), 2.96-3.01 (2H, m), 5.83 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 6.06 (1H, dd, $J = 6.2, 1.4$ Hz), 7.24 (1H, tt, $J = 6.8, 1.6$ Hz), 7.30 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.56 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.67 (1H, td, $J = 7.8, 0.9$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 46.7 (2F, d, $J_{\text{FH}} = 54.9$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 30.0, 38.4, 113.9 (t, $J_{\text{CF}} = 240$ Hz), 115.2 (t, $J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 122.3, 122.8, 126.8, 129.4, 130.3, 137.6 (t, $J_{\text{CF}} = 21$ Hz), 148.0, 169.0.

IR

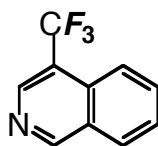
HRMS:



4-Trifluoromethyl-3,4-dihydroisoquinoline (**14**)

ホルミル体 **5** (89.3 mg, 0.446 mmol) に対し、DMF-H₂O(10:1)混合溶媒中、酢酸アンモニウム (171.7 mg, 2.23 mmol) を加え、室温で5時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止し、酢酸エチルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残査を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン-酢酸エチル 2:1) により分離精製し、**14** (74.8 mg, 84%)を得る。

To a solution of *o*-formyl- α -trifluoromethylstyrene **4** (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 three times with EtOAc. 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-EtOAc, 2:1) to give **5** (75 mg, 84%) as a colorless oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 38.5 (q, J_{CF} = 27 Hz), 46.5 (q, J_{CF} = 2 Hz), 126.1 (q, J_{CF} = 281 Hz), 127.8, 127.9, 128.3, 129.5, 129.6, 131.5, 159.8. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃/C₆D₆) δ_F 90.8 (3F, d, J_{FH} = 9 Hz). IR (neat) ν 1632, 1581, 1345, 1277, 1240, 1228, 1209 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₀H₈NF₃: C, 60.30; H, 4.05; N, 7.03%. Found: C, 61.56; H, 3.82; N, 10.41%.



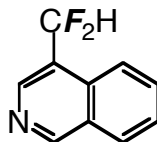
4-Trifluoromethylisoquinoline (**15**)

ジヒドロイソキノリン **14** (91.0 mg, 0.457 mmol) に対し、トルエン溶媒中、Pd/C (5%) (150 mg) を加え、18 時間加熱還流する。セライトろ過し、溶媒を減圧留去して得られる残査を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン-酢酸エチル 2 : 1）により分離精製し、**15** (11.9 mg, 13%)を得る。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.87 (1H, dt, $J = 8.4, 1.3$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.36-7.38 (2H, m), 7.47-7.49 (2H, m), 8.36 (1H, s).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 101.6 (1F, s).

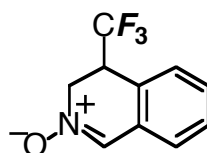
IR (neat) ν 2925, 1734, 1624, 1508, 1373, 1340, 1327, 1263, 1203, 1122, 1093, 984, 910 cm^{-1} .



4-Difluoromethylisoquinoline (**13**)

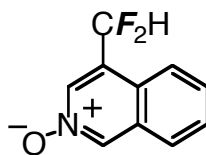
ジヒドロイソキノリン **14** (58.0 mg, 0.291 mmol) に対し、DMF 溶媒中、DBU (66.5 mg, 0.437 mmol) を加え、80 °C で 5 時間加熱する。リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残査を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン-酢酸エチル 1 : 1）により分離精製し、**13** (25.8 mg, 50%)を得る。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (1H, t, $J = 54$ Hz), 7.70 (1H, dt, $J = 8.2, 1.0$ Hz), 7.82 (1H, dt, $J = 8.2, 1.0$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.66 (1H, t, $J = 2$ Hz), 9.35 (1H, s). ^{13}C NMR (125 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, 131.6, 132.1, 141.7 (t, $J_{\text{CF}} = 9$ Hz), 156.0. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 50.8 (2F, d, $J_{\text{FH}} = 54.3$ Hz). IR (neat) ν 3438, 1623, 1572, 1510, 1385, 1375, 1155, 1122, 1043, 1024, 904, 752, 667 cm^{-1} .



4-Trifluoromethyl-3,4-dihydroisoquinoline *N*-oxide (18)

$\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (33 mg, 0.47 mmol) was added *o*-formyl- α -trifluoromethylstyrene (**4**) (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 $^\circ\text{C}$ 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 **6** (72 mg, 86%) as a colorless solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.74–3.82 (1H, m), 4.34 (1H, dd, $J = 16.1, 2.0$ Hz), 4.42 (1H, ddd, $J = 19, 7.1, 2.0$ 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 (125 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 (neat) ν 3392, 1599, 1568, 1267, 1238, 1209, 1171, 1120, 912 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NF}_3\text{O}$: C, 55.82; H, 3.75; N, 6.51%. Found: C, 54.86; H, 3.90; N, 6.45%.



4-Difluoromethylisoquinoline *N*-oxide (17)

ジヒドロイソキノリン *N*-オキシド **18** (59.4 mg, 0.276 mmol) に対し、DMF 溶媒中、DBU (63.1 mg, 0.414 mmol) を加え、50 °C で3時間加熱する。リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止し、クロロホルムを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残査を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル-メタノール 10:1) により分離精製し、**17** (28.7 mg, 53%)を得る。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (1H, t, $J = 53.9$ Hz), 7.70 (2H, m), 7.80 (1H, m), 8.05 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.82 (1H, s). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 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. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 47.1 (2F, d, $J_{\text{FH}} = 53.9$ Hz). IR (neat) ν 3444, 1564, 1506, 1452, 1400, 1329, 1186, 1167, 1113, 1018, 779, 646 cm^{-1} .

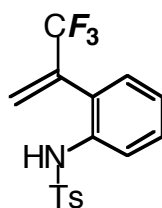


3-Trifluoromethyl-3-methylisoindole *N*-oxide (19)

ホルミル体 **5** (67.5 mg, 0.337 mmol) に対し、DMF- H_2O (10:1)混合溶媒中、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (28.1 mg, 0.405 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (95.8 mg, 0.741 mmol)を加え、70 °C で2時間加熱する。リン酸緩衝液を加えることによって反応を停止し、クロロホルムを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾

燥する。溶媒を減圧留去して得られる残査を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（展開溶媒；酢酸エチル-メタノール 10:1）により分離精製し、**19** (41.0 mg, 57%)を得る。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.89 (3H, s), 7.39-7.49 (4H, m), 7.80 (1H, s). ^{13}C NMR (125 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 85.5 (1F, s). IR (neat) ν 3082, 1718, 1533, 1468, 1369, 1302, 1255, 1223, 1182, 1105, 1065, 752, 675 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NF}_3\text{O}$: C, 55.82; H, 3.75; N, 6.51%. Found: C, 54.35; H, 3.77; N, 6.42%.

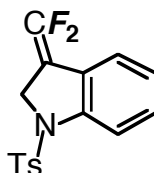


***o*-(3,3,3-Trifluoromethylvinyl)-*p*-toluenesulfonamide (**22a**)**

o-(3,3,3-trifluoromethylvinyl)aniline **2** (85.0 mg, 0.454 mmol) was treated with *p*-toluenesulfonyl chloride (104.0 mg, 0.545 mmol) in pyridine at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 3h at room temperature. The reaction was quenched with phosphate buffer (pH 7). The mixture was extracted with ethyl acetate three times. The combined extracts were washed with aq. HCl and dried over MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 2:1) to give **22a** (130.4 mg, 84%) as a colorless solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 5.07 (1H, q, 1.4 Hz), 6.07 (1H, q, 1.4 Hz), 7.11 (2H, d, 4.9 Hz), 7.23 (2H, d, 7.5 Hz), 7.34 (1H, ddd, 8.7, 4.9, 3.8 Hz), 7.64 (2H, d, 6.2 Hz), 7.65 (1H, t, 7.8 Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 21.5, 121.1, 122.4 (q, $J_{\text{CF}} = 274$ Hz), 124.6, 124.8, 125.5 (q, 5 Hz), 127.3, 129.7, 130.2, 130.5, 134.6 (q, 32 Hz),

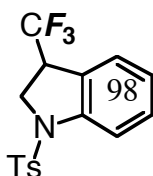
134.8, 136.1, 144.2. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 94.4 (1F, s). IR (neat) ν 3282, 1495, 1411, 1346, 1188, 1130, 1115, 1092, 1070, 916, 812, 771, 669 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NF}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 56.30; H, 4.13; N, 4.10%. Found: C, 56.49; H, 4.29; N, 3.97%.



3-Difluorovinyl-2-hydro-1-tosylindole (23a)

To a suspension of sodium hydride (NaH, 13.6 mg, 60 % dispersion in mineral oil, 0.340 mmol) in *N,N*-dimethyl formamide (DMF, 0.5 ml) was added 2'-(3,3,3-trifluoropropenyl)-*p*-toluenesulfonamide (96.6 mg, 0.283 mmol) in DMF (2.5 ml) at room temperature under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 2 h at 120 °C, and then phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with ethyl acetate three times. The combined extracts were washed with brine and dried MgSO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by flash column by florisil (hexane-ethylacetate 10:1) to give 3-(2,2-difluorovinyl)-2-hydro-1-tosylindole (72.0 mg, 79%) as a colorless solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.37 (3H, s), 4.55 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.03 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.22-7.27 (4H, m), 7.67-7.7.1 (3H, m). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 21.5, 49.2 (d, $J_{\text{CF}} = 3.5$ 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 74.9 (1F, ddd, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz, $J_{\text{FH}} = 4.0, 4.1$ Hz), 77.8 (1F, ddd, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz, $J_{\text{FH}} = 4.3, 4.3$ Hz). IR (neat) ν 3504, 1799, 1760, 1597, 1475, 1464, 1362, 1269, 1169, 1159, 1065, 1032, 812, 752, 661 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-Trifluoromethyl-2,3-dihydro-1-tosylindole (**26**)

Method 1(**Scheme 2-28**):インドール誘導体 **23a** (44.0 mg, 0.137 mmol) に対し、THF 中、テトラブチルアンモニウムフルオリド (53.7 mg, 0.206 mmol)を加え、室温で 12 時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えるることによって反応を停止し、ジエチルエーテルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン-酢酸エチル 2 : 1）により分離精製し、**26** (22.0 mg, 47%)を得る。

Method 2(**Scheme 2-29**):スルホンアミド **22a** (44.0 mg, 0.137 mmol) に対し、DMF 中、DBU (0.0145 ml, 0.0972 mmol)を加え、120 °C で 1 時間攪拌する。リン酸緩衝液を加えるることによって反応を停止し、酢酸エチルを用い有機層を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン-酢酸エチル 5 : 1）により分離精製し、**26** (89.5 mg, 81%)を得る。

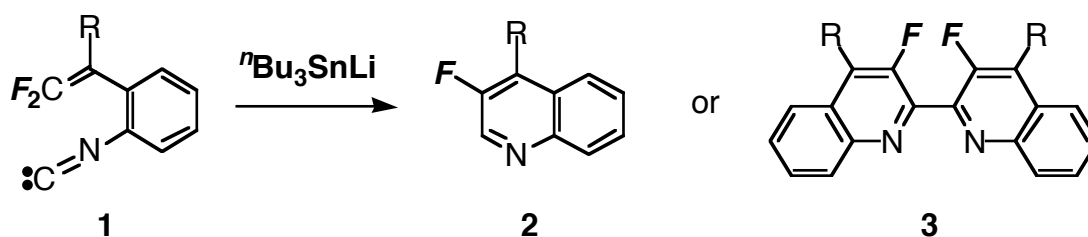
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.37 (3H, s), 3.86 (1H, m), 4.05 (1H, dd, $J = 11.5, 5.3$ Hz), 4.11 (1H, dd, $J = 11.8, 11.5$ Hz), 7.05 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.68 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 7.7$ Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 21.5, 44.3 (q, $J_{\text{CF}} = 30$ Hz), 49.2 (q, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 114.9, 124.0, 124.3, 125.3 (q, $J_{\text{CF}} = 279$ Hz), 126.1, 127.2, 29.8, 130.2, 133.5, 142.9, 144.6. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 89.5 (3F, d, $J_{\text{FH}} = 9.1$ Hz). IR (neat) ν 2924, 1597, 1481, 1462, 1360, 1273, 1167, 1124, 1090, 814, 756, 660 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NF}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 56.30; H, 4.13; N, 4.10%. Found: C, 54.42; H, 4.23; N, 4.09%.

結論

本論文は「分子内環化反応を利用する含フッ素ヘテロ環化合物の合成」と題し、序論、本論(第一章、第二章)、結論より成っている。筆者は、以下に挙げる2つの含フッ素アルケン i) *gem*-ジフルオロエチレン誘導体 および ii) 3,3,3-トリフルオロプロペン誘導体 の求核剤との高い反応性に着目し、それらを分子内環化反応へ利用することで、位置選択的にフッ素置換基あるいはフルオロ炭素置換基が導入されたヘテロ環化合物の合成法を確立した。

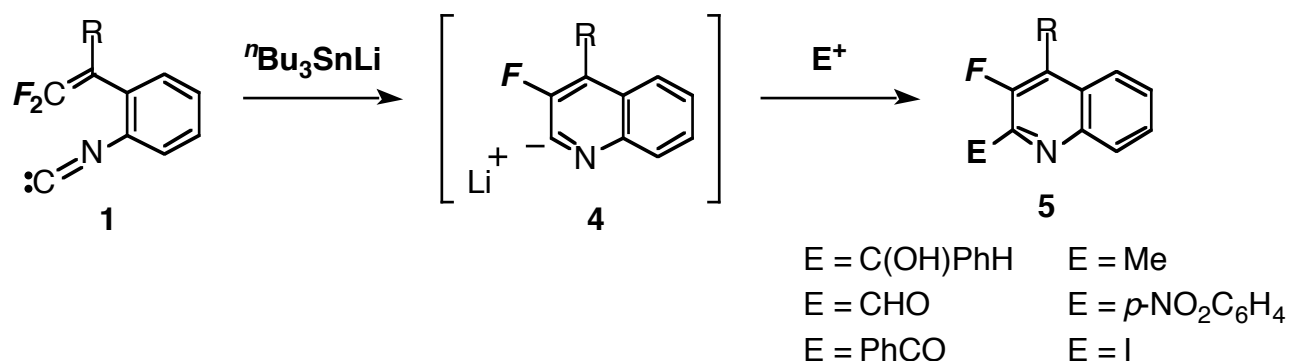
第一章では、*gem*-ジフルオロエチレン誘導体の分子内環化により、フッ素置換基を有するキノリン骨格の構築について述べた。オルト位にイソシアノ基を有する *gem*-ジフルオロスチレン **1** に、一電子還元剤としてトリブチルスズリチウムを作用させ、イソシアノ基の炭素上に発生するアニオンラジカル種による分子内置換を行い、3-フルオロキノリン **2** およびその二量体である **3** の選択的合成を達成した(Scheme 1)。

Scheme 1



また、**1** の一電子還元で発生する 2-キノリルアニオン **4** をアルデヒドやハロゲン化物等の求電子剤で捕捉することにより、2位に様々な官能基を持つ 3-フルオロキノリン **5** を良好な収率で合成することに成功した(Scheme 2)。

Scheme 2



Scheme 1 および **Scheme 2** の反応により、これまで困難であったフッ素化された置換キノリン類の合成に対して有効な手法を提供すると共に、イソシアノ基の一電子還元によるアニオンラジカル種の発生を示唆する新たな知見を得た。

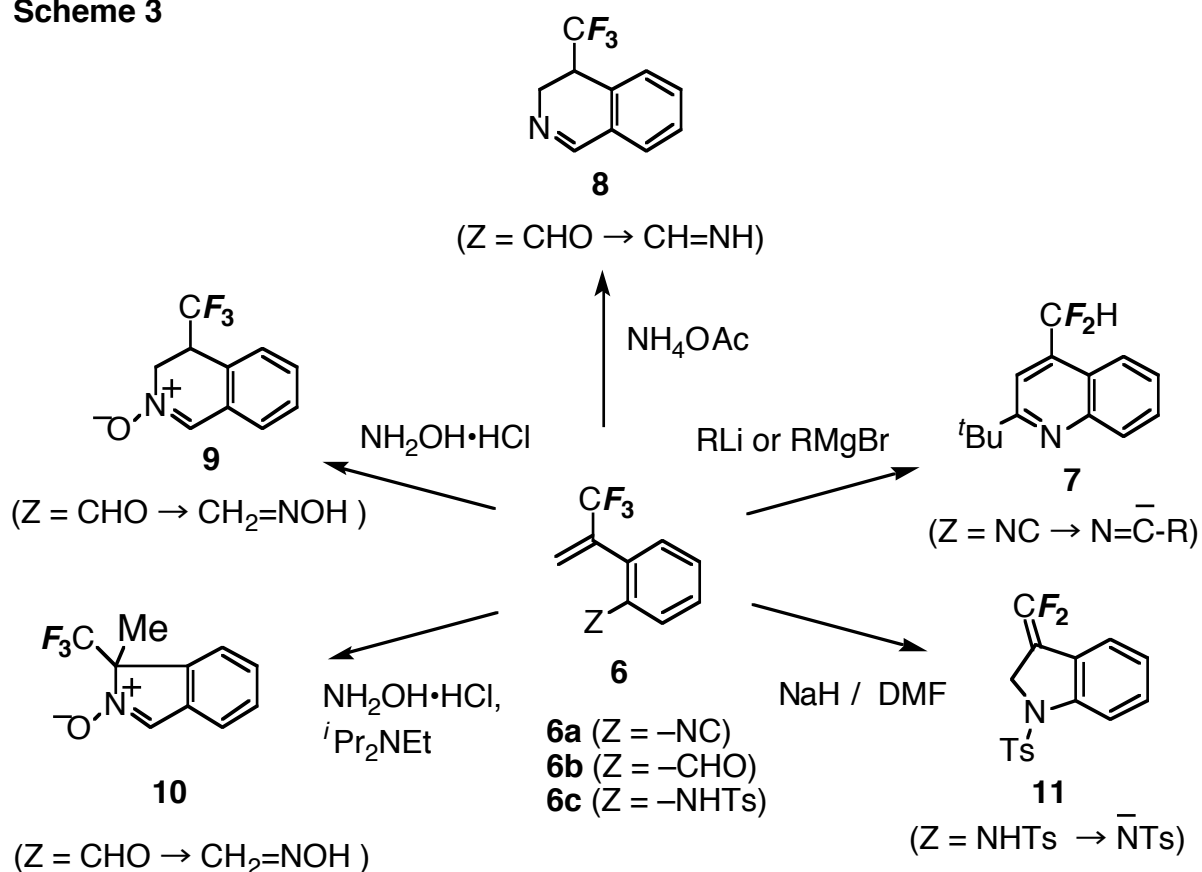
第二章では、3,3,3-トリフルオロプロペン誘導体の分子内環化により、フルオロ炭素置換基(トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ジフルオロメチレン基)を有するキノリン、イソキノリン、インドール骨格を構築する方法について述べた(**Scheme 3**)。いずれも、オルト位に官能基を有する α -トリフルオロメチルスチレン **6** を出発物質とし、6員環ならびに5員環の形成を行ったものである。

o-イソシアノ置換体 **6a** にアルキル金属を作用させると、二置換-4-ジフルオロメチルキノリン **7** が得られ、*o*-ホルミル置換体 **6b** を NH_4OAc あるいは $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ で処理すると、4-トリフルオロメチルジヒドロイソキノリン **8** およびその *N*-オキシド体である環状ニトロソ **9** が良好な収率で得られることを見出した。また、詳細な反応機構は不明であるが、**6b** に $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ と塩基を作用させることにより、形式的に 5-*exo-trigonal* 環化が進行した5員環の環状ニトロソ **10** が主生成物として得られることも明らかにした。環状ニトロソは、有機合成上有用な中間体でありながらその合成が困難とされており、得られた **9** および **10** は、トリフルオロメチル基を有することから、含フッ素合成素子としても期待できる。

また、*o*-スルホンアミド置換体 **6c** からは、3-ジフルオロメチレンジヒドロ

インドール **11** を合成することができた。これは、極めて報告例の少ない anti-Baldwin 則となる求核的な 5-*endo*-trigonal 環化が、フッ素置換基の効果を利用することにより、実現できることを示したものである。

Scheme 3



以上、i), ii)に示した2種類の含フッ素アルケンの特性を分子内反応へ利用することで、従来より課題とされてきた含フッ素ヘテロ環化合物の合成に一つの解決法を示すことができた。

引用文献

- 1) *Organofluorine chemistry, Principles and Commercial Applications*, ed. R. E. Banks, B. E. Smart and J. C. Tatlow, Plenum Press, New York, 1994.
- 2) R. E. Banks (ed) : “*Organofluorine chemicals and Their Industrial Applications*”, Ellis Horwood, Chichester (1979), Chapter 12.
- 3) F. F. Libemann (ed) : “*Fluorine Containing Molecules : Structure, Reactivity, Synthesis and Applications*”, Verlag Chemie (1988), p. 259.
- 4) S. Marcotte, B. Gerard, X. Pannecoucke, C. Feasson and J. Quirion, *Synthesis.*, **6**, 929 (2001).
- 5) G. Gambaretto, G. Toroilo, M. Napoli, Chim, Tnd. (Milan), 1979, **52**, 1097.
- 6) D. H. R. Barton, R. H. Hesse, H. T. Toh and M. M. Pechet, *J. Org. Chem.*, **37**, 329 (1972).
- 7) T. Uneyama and G. Tomizawa, *J. Org. Chem.*, **60**, 1186 (1995).
- 8) G. Balz, G. Schiemann, *Chem. Ber.*, **60**, 1186 (1927).
- 9) N. Yoneda, T. Fukuhara and T. Kida, *Chem. Lett.*, **1993**, 509.
- 10) M. Yoshida, T. Yoshida, M. Kobayaashi and N. Kamigata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 909.
- 11) Y. Kobayashi and I. Kusumoto, *Tetrahedron lett.*, **47**, 4095 (1969).
- 12) K. Tamura, H. Mizukami, and K. Maeda, H. Watanabe and K. Uneyama, *Tetrahedron lett.*, **47**, 19 (1969).
- 13) J. P. Begue, D. B. Delpon, A. M. Bida, *J. Org. Chem.* **34**, 32 (1993).
- 14) K. Uneyama and H. Watanabe, *Tetrahedron lett.*, **32**, 1459 (1991).
- 15) a) A. Roe, G. F. Hawkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2443 (1947).
b) A. Roe, G. F. Hawkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1785 (1949).
- 16) G. Shi, S. Takagishi and M. Schlosser, *Tetrahedron*, **50**, 1129 (1994).
- 17) R. D. Chambers, M. Parson, G. Sandford, C. J. Skinner, M. J. Anherton and S. Moilliet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 803.
- 18) L. Streckowski, A. S. Kiseloyov and M. Hojjat, *J. Org. Chem.* **59**, 5886 (1994).
- 19) M. Suginome, T. Fukuda and Y. Ito, *Org. lett.*, **12**, 1977 (1999).
- 20) 宮崎裕之、修士論文、九州工業大学 (1999).
- 21) E. W. Thomas, *J. Org. Chem.* **51**, 2148 (1986).
- 22) J. Verbeeck and L. Brandsma, *J. Org. Chem.* **49**, 3857 (1984).

- 23) P. Gros, Y. Fort and P. Caubere, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **20**, 3071 (1997).
- 24) J. Ichikawa, *J. Fluorine. chem.*, **105**, 257 (2000).
- 25) P. Girard, J. L. Namy and H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2693 (1980).
- 26) K. Otsubo, J. Inagaki and M. Yamaguchi, *Tetrahedron lett.*, **27**, 5763 (1986).
- 27) C. C. Yammal, J. C. Podesta and R. A. Rossi, *J. Org. Chem.* **57**, 5720 (1992).
- 28) P. J. Begue, D. B. Delpon, M. H. Rock, *Tetrahedron lett.*, **36**, 5003 (1995).
- 29) B. Jiang, Q. F. Wang, C. G. Tang, M. Xu, *Tetrahedron lett.*, **42**, 4083 (2001).
- 30) 第25回フッ素化学討論会, (2001).
- 31) 和田幸周、修士論文、九州工業大学 (1997).
- 32) E. G. Janzen, *Acc. Chem. Res.*, **4**, 31 (1971).
- 33) C. A. Evans, *Aldrichim. Acta*, **12**, 182 (1979).
- 34) S. Murahashi, H. Mitsui, T. Shiota, T. Tsuda and S. Watanabe, *J. Org. Chem.* **55**, 1736 (1990).
- 35) S. Murahashi, T. Shiota and Y. Imada, *Org. Syntheses*, **70**, 265 (1992).
- 36) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734.
- 37) A. D. Jones and D. W. Knight, *Chem. Commun.*, **1996**, 915.
- 38) T. Gimisis and C. Chatgililoglu, *J. Org. Chem.* **61**, 1908 (1996).
- 39) P. Auvray, P. Knochel and J. F. Normant, *Tetrahedron lett.*, **26**, 4455 (1985).
- 40) J. Ichikawa, Y. Wada, T. Okauchi, T. Minami, *Chem. Commun.*, **1997**, 1537.
- 41) N. Nair, A. U. Vinod and C. Rajesh, *J. Org. Chem.* **60**, 4427 (2001).
- 42) a) T. Sato and J. Otera, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2627.
b) T. Sato and J. Otera, *Synlett.* **1995**, 845.