

平成 12 年度卒業論文

gem-ジフルオロオレフィンの
分子内炭素求核種による環化反応

平成 12 年 3 月 21 日

東京大学理学部化学科

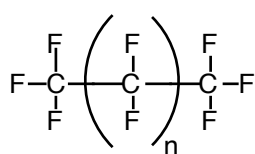
指導教官 奈良坂紘一教授

迫田 孝太郎

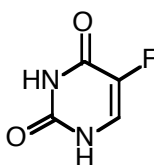
目次

序論	1
本論	
第一章 <i>gem</i> -ジフルオロオレフィンの分子内炭素求核種 による 5- <i>endo</i> -trig 環化	7
第二章 3-フルオロキノリンの合成	18
実験の部	26
結論	38
引用文献	39
謝辞	40

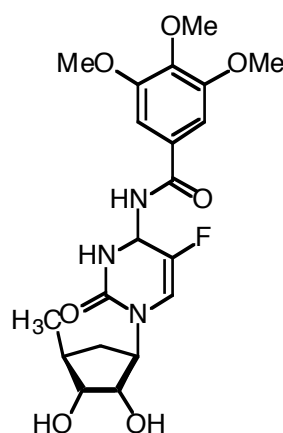
有機フッ素化合物は、通常の有機化合物には見られない、フッ素原子に起因する特異な物性や反応性を有することが多い。このため、様々な分野で含フッ素化合物の実用化が行われている。その例として、我々の身近なところではテフロンがあり、耐薬品性、耐溶媒性、不燃性、熱安定性、潤滑性、電気絶縁性、耐候性といった優れた物性を示す。これらの性質は、C-F 結合の安定性に起因するものである。また、医薬の分野では 5-FU (5-フルオロウラシル) 系制癌剤 (galositabine など) が挙げられる。他の制癌剤が一部の限られた腫瘍に対してのみ効果を示すのに対して、5-FU は消化器癌、肺癌、乳癌などに幅広い薬理効果を有することが知られている。農薬の分野では、ベンゾイル尿素系殺虫剤である PH-60-38 にフッ素を導入することにより、PH-60-38 の 25 倍の活性を有するジフルベンズロンや、さらにジフルベンズロンの 100 倍の活性を有するテフルベンズロンが開発されている。



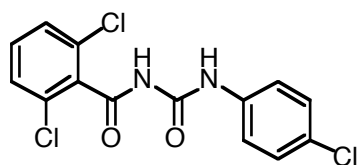
teflon



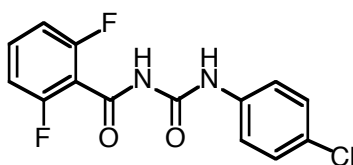
5-FU



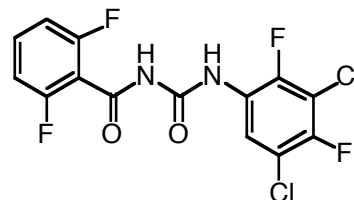
galocitabine



PH-60-38



diflubenzuron

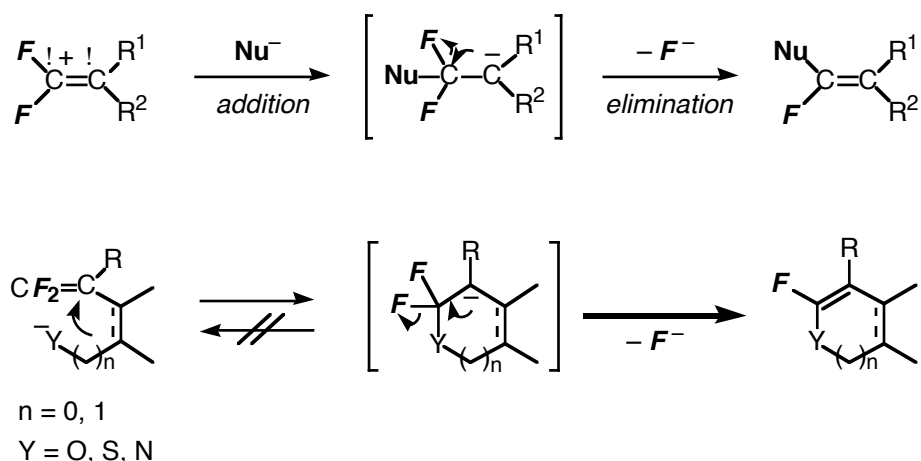


teflubenzuron

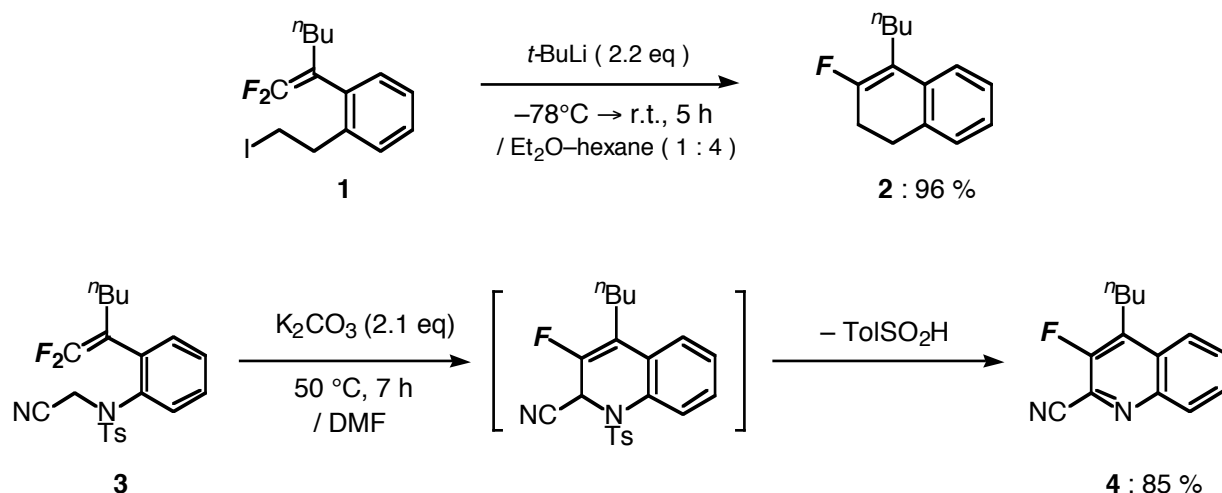
このような応用面での優れた性質のために、従来含フッ素化合物はそれら自身の用途に関する研究が盛んに行われてきた。これに対し、フッ素原子の特異な性質を合成化学的に応用した研究例はあまり知られていない。当研究室ではこうした状況を踏まえた上で、フッ素原子が有する特性を有機合成へ積極的に利用することにより、従来法では困

難であった合成反応の開発を目指し、研究を行っている。

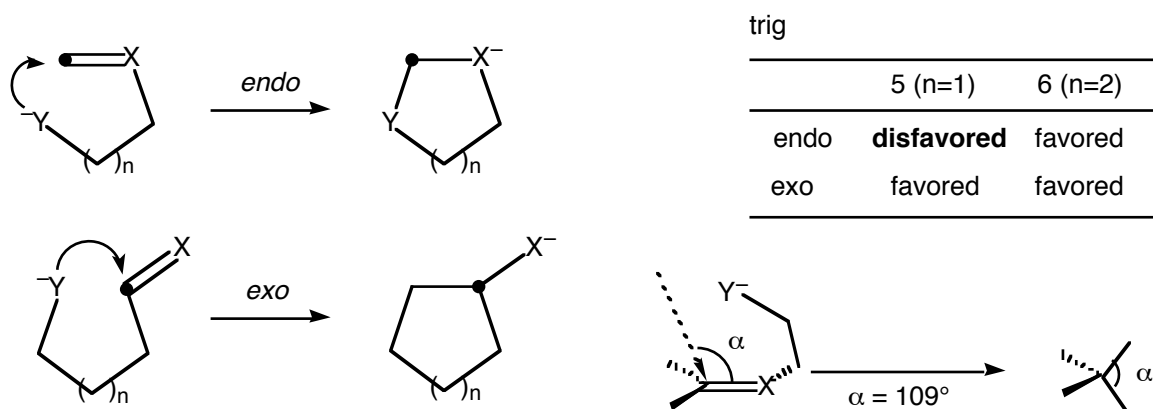
gem-ジフルオロオレフィン¹は、フッ素原子の電子求引性によって求電子的な性質を有しており、通常のアレフィンが求核的であるのとは対照的で興味深い。さらに、フッ素原子の非共有電子対とアレフィン部のπ電子との反発により、炭素-炭素二重結合は大きく分極している。それゆえ求核剤を作用させると、フッ素のα位炭素への付加とそれに引き続くフッ化物イオンの脱離が進行し、フッ素原子の一つが求核剤で置換される。このことは、*gem*-ジフルオロオレフィンの分子内に求核性の置換基を導入すれば、環の構築が可能であることを示唆する。特に求核種がヘテロ元素を含んでいれば、環炭素が選択的にフッ素化された含フッ素ヘテロ環化合物が合成できることになる。



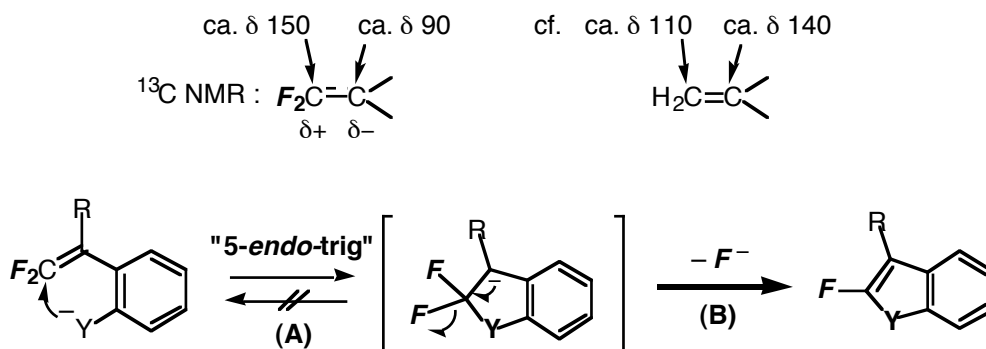
既に当研究室ではこの手法によって、従来その優れた合成法が少なかった種々の含フッ素6および5員環のヘテロ環化合物の簡便合成法を確立している。ただし、求核種の中でも、炭素求核種による環化反応については、高い汎用性を有すると考えられながら、これまで十分な検討がなされておらず、6員環を構築するジヒドロナフタレンとキノリンの合成例があるのみであった。そこで本卒業研究では、炭素求核種による *gem*-ジフルオロオレフィンの環化反応を利用して、5員環炭素環と6員環ヘテロ環の構築を検討することとした。



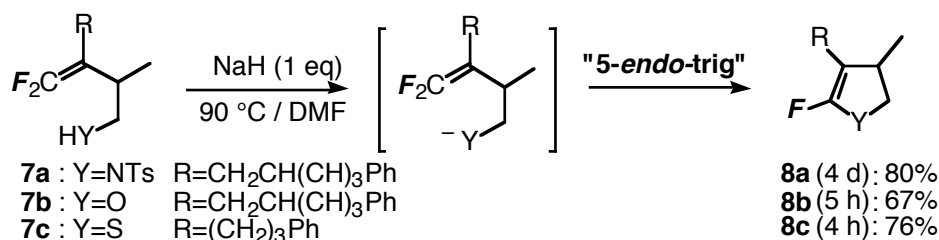
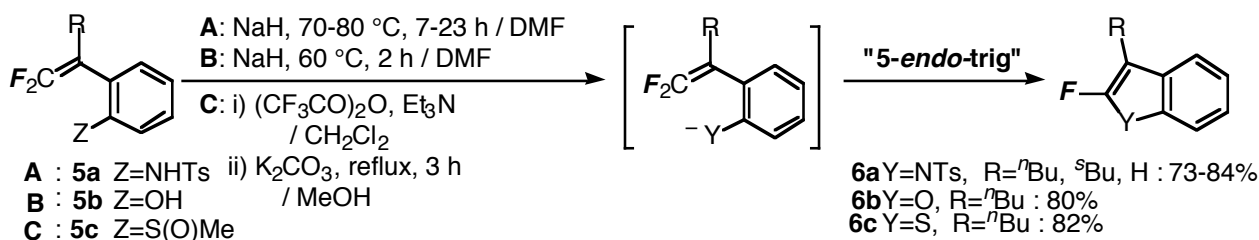
ここでの5員環構築は、Baldwin 則³⁾で不利とされる 5-*endo*-trig 環化である。Baldwin 則とは分子内環化反応の一般則であり、はじめの数字は形成される環の員数を示し、次の指標は環化の際に開裂する結合の位置が *exocyclic* か *endocyclic* かを示す。最後の指標の trig は *trigonal* の略であり、環化の際に攻撃を受ける炭素が sp^2 炭素であることを表している。この規則では、 sp^2 炭素の平面と攻撃する求核剤のなす角度が生成物の結合角(109°)となるときの、最も環化が起こり易いとしている。5-*endo*-trig 環化ではこうした角度の配置を取り難く、このため非常に不利な環化とされている。従来のこの形式の環



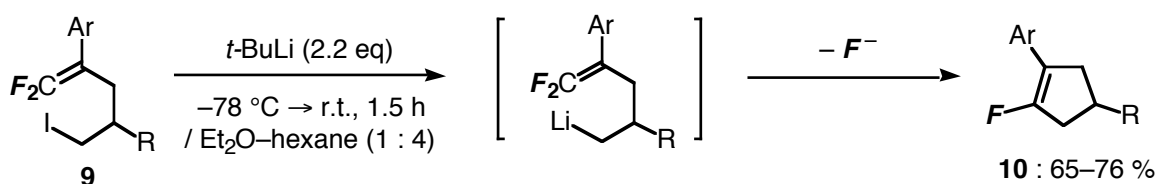
化による反応例は、カチオン経由⁴⁾、ラジカル経由⁵⁾のものがいくつか報告されているに過ぎず、特にここで取り上げた求核種による環化では合成化学的な利用例は、これまでビニルスルホンを用いた例が知られているのみであった⁶⁾。これに対し当研究室では、*gem*-ジフルオロオレフィンの (A) 強く分極した二重結合と (B) 脱離しやすいフッ素置



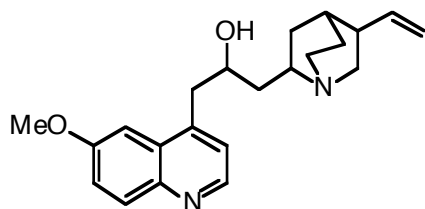
換基を利用することによって、一般に困難とされている 5-endo-trig 環化を達成し、2-フルオロインドール **6a**^{x)}、2-フルオロピロリン **8a**^{x)}などを収率良く合成することに成功している。



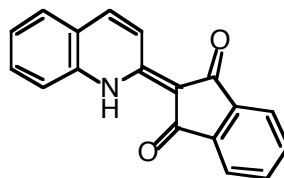
本研究では、こうした5員環形成反応の一般性を拡張する目的で、炭素求核種による 5-endo-trig 環化を試みた。炭素求核種の発生法としてはリチウム-ハロゲン交換を用いることとし、分子内にヨウ素を有する基質を用いた。すなわち、1,1-ジフルオロ-5-ヨード-1-ペンテン **9** に *t*-BuLi を作用させたところ、金属-ハロゲン交換によって発生したカルボアニオンによる 5-endo-trig 環化が進行し、1-フルオロ-1-シクロペンテン **10** を良好な収率で得ることに成功した。これにより、gem-ジフルオロオレフィンの 5-endo-trig 環化は、分子内の求核種がヘテロ元素求核種だけでなく炭素求核種でも十分進行することを明らかにした。



さらに著者は、同様の分子内炭素求核種による6員環形成を鍵反応として、官能性3-フルオロキノリンの合成も試みた。キノリン類は、抗マラリア剤のキニーネや、染料として用いられているキノフタイノンの基本骨格であり、ヘテロ環化合物の中でも重要なものの一つである。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、

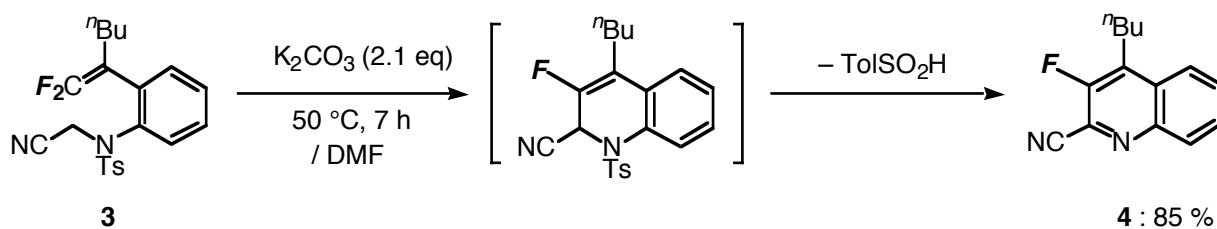


Quinine (抗マラリア剤)



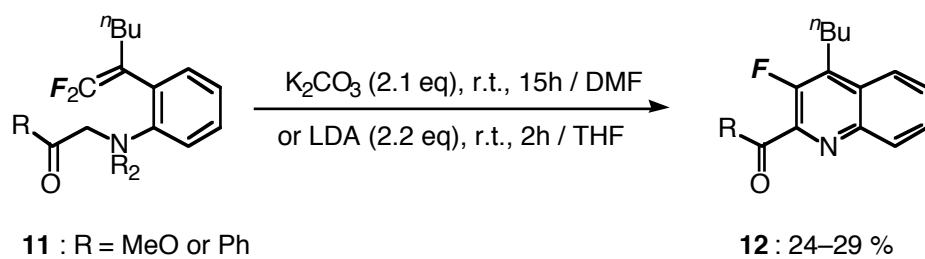
Quinophthainone (染料)

前述のマラリア活性などを考慮すると、フッ素化体特有の生理活性や新たな機能の発現が期待できるため、極めて興味深い化合物である。しかしながら、一般に芳香族化合物をフッ素化剤で処理しても、目的とする位置に選択的かつ効率良くフッ素を導入することは困難である。また、ジアゾ化合物を経由する Baltz– Schiemann 反応によるフッ素の導入²⁾は、対応するアミノ化合物の調製など反応に多段階を要し、必ずしも効率的でない。こうした背景から既に当研究室では、シアノ基の α 位炭素求核種による分子内置換反応を利用したキノリン環の形成と、スルフィン酸の脱離による芳香族化を組み合わせることで、3-フルオロキノリン **4** を効率良く合成する手法を確立している。本卒業研究では、シアノ基以外の電子求引基を有する基質についても同様の環化を検討し、本手法の適用範囲を調べた。



電子求引基としてメトキシカルボニル基およびベンゾイル基、窒素原子上の脱離基としてトシル基を有する基質 **11** に対してそれぞれ塩基を作用させたところ、炭素求核種によるビニル位フッ素の置換と芳香族化により、低収率ながら対応する3-フルオロキノリン **12** を得ることができた。これにより、シアノ基以外の電子求引基においても環化反応が進行することが明らかとなり、2位に対応する官能基を導入した3-フルオロキノリン

を合成することもできた。



以下、得られた結果について 2 章に渡り詳細に述べる。

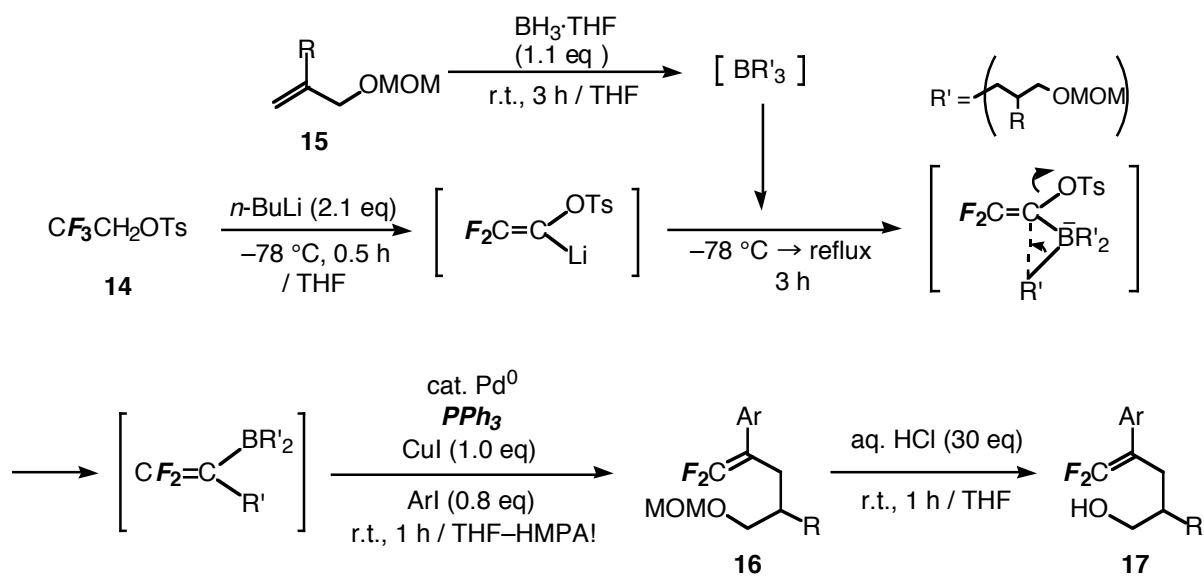
第一章 *gem*-ジフルオロオレフィンの分子内炭素求核種による 5-*endo*-trig 環化

第一節 緒言

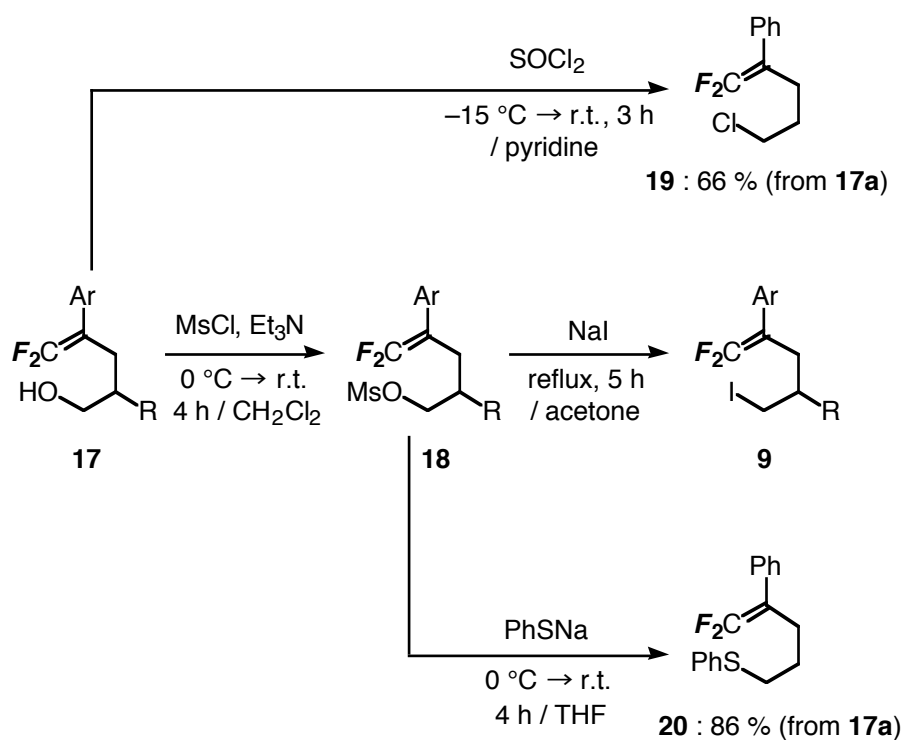
序論でも述べたように、5-*endo*-trig 環化は Baldwin 則で不利とされる反応であるが、当研究室では *gem*-ジフルオロオレフィンの (i) 強く分極した二重結合と (ii) 脱離しやすいフッ素置換基を利用することにより、合成化学的な反応例が極めて少ない求核的な 5-*endo*-trig 環化を達成してきた。ここでは、ヘテロ元素求核種だけでなく、炭素求核種の場合にも本環化が円滑に進行することを示すため、以下の検討を行った。炭素求核種の発生には、分子内のフェニルチオ基、塩素置換基、ヨウ素置換基に対して、(i) 電子還元あるいは (ii) メタル-ハロゲン交換を行うこととした。そこでまずはじめに、こうした置換基を有するジフルオロオレフィン 19, 20, 9 の調製を行った。

第二節 分子内にフェニルチオ基、塩素置換基、ヨウ素置換基を有する *gem*-ジフルオロオレフィンの調製

分子内に炭素求核種の発生が可能なジフルオロオレフィン 19, 20, 9 は、当研究室において確立された手法により調製した¹⁾。すなわち、入手容易な $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OTs}$ とトリアルキルボランより系中で調製されるジフルオロビニルボランを、パラジウム触媒存在下でヨウ化アリールとカップリングすることにより、各種ジフルオロオレフィン類を得る手法である。ここでは、アリルアルコールまたはメタリルアルコールの MOM 保護体をヒドロホウ素化して調製したトリアルキルボランを用い、ヨウ化アリールとしてヨードベンゼン、*p*-ヨードアニソール、*p*-ヨード(トリフルオロ)ベンゼンを作用させることにより、16 を得ることができた。さらに 16 の MOM 基を塩酸処理することで脱保護し、アルコール 17 へと誘導した。このアルコール 17 に対し、ピリジン溶媒中塩化チオニルを作用させ塩素化体 19 を得た。続いて、17 をメシル化し、ヨウ化ナトリウムを作用させることによってヨウ素化体 9 を得た。また、メシル化体 18 にナトリウムベンゼンチオラートを作用させることにより、フェニルチオ基を導入した 20 を得た。このようにして、目的とする各種 1,1-ジフルオロ-2-アリール-1-ペンテン 19, 20, 9 を調製した。



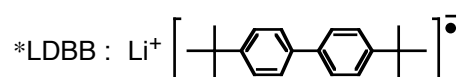
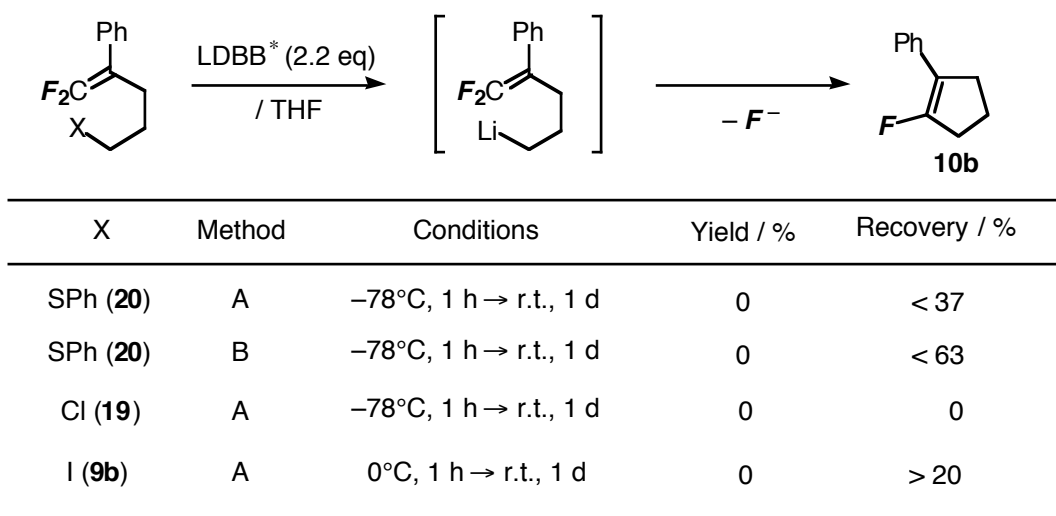
Entry	Ar	R	Eq. of 15	Eq. of PPh_3	Yield / %
1	C_6H_5	H	3.0	0.08	43 (17a)
2	$p\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	H	3.0	0.08	54 (17b)
3	$p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$	H	3.3	0.16	46 (17c)
4	C_6H_5	Me	3.0	0.08	75 (17d)
5	$p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$	Me	3.3	0.16	58 (17e)



Entry	Ar	R	Yield / %
1	C ₆ H ₅	H	83 (9a)
2	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	H	77 (9b)
3	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	H	72 (9c)
4	C ₆ H ₅	Me	68 (9d)
5	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	Me	90 (9e)

第三節 電子還元による炭素求核種の発生

このようにして得られたジフルオロオレフィン **19**, **20**, **9** に対して、電子還元剤であるリチウムジ *tert*-ブチルビフェニリド (LDBB) を作用させることにより、炭素求核種の発生を試みた。



Method A : LDBB の THF 溶液に基質の THF 溶液を滴下

Method B : 基質の THF 溶液に LDBB の THF 溶液を滴下

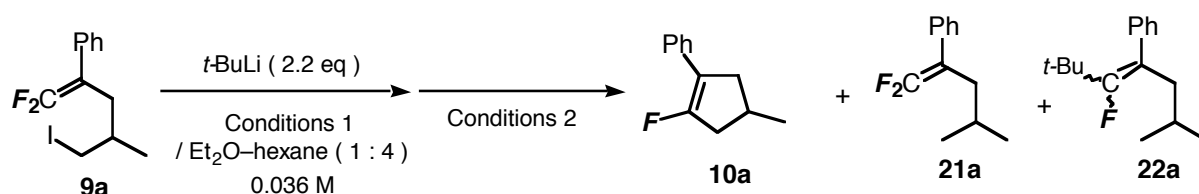
THF 溶媒中、19, 20, 9b を小過剰量の還元剤で処理したところ、いずれの基質についても原料が回収された他は複雑な混合物を与えた。目的とする環化体を得られなかっただけでなく、置換基 X が水素に置換されたものも確認されなかったことから、リチオ化が進行していなかったと考えられる。そこで次に、炭素求核種の発生法としてメタル-ハロゲン交換を検討することとした。

第四節 メタル-ハロゲン交換による炭素求核種の発生

2-4-1 温度条件の検討

第一級ヨウ化アルキルのメタル-ハロゲン交換は、ジエチルエーテル-ペンタン溶媒中アルキルリチウムの添加により、-78 °C で効率良く進行することが知られている²⁾。本反応においてもこのことを考慮し、以下の検討を行った。まず、1,1-ジフルオロ-5-ヨード-2-フェニル-1-ペンテン 9a に 2.2 倍モル量の *t*-BuLi を作用させ、-78 °C のまま反応を停止した。還元体 21a が得られたことからリチウム-ハロゲン交換の進行は確認できたものの、環化生成物の収率は良くなかった(Entries 1, 2)。

そこで、リチウム–ハロゲン交換が完了した後、昇温することで炭素求核種による 5-*endo*-trig 環化を促進し、収率の向上を図った(Entries 3, 4)。その結果、 -78°C で 30 分攪拌後、室温で 1 時間反応を行った場合、最も効率的に 5-*endo*-trig 環化が進行し、69%の収率でフルオロシクロペンテン 21a を得ることに成功した(Entry 3)。また、室温で 1 時間攪拌した後さらに加熱還流を行くと、逆に収率が低下した(Entry 4)。 -100°C で反応を開始すると、リチウム–ハロゲン交換がうまく進行しなかったためか、収率は低下した(Entry 5)。反応初期の温度は -45°C 、 -25°C に昇温しても、収率にはほとんど影響しないことが分かった(Entries 6, 7)。

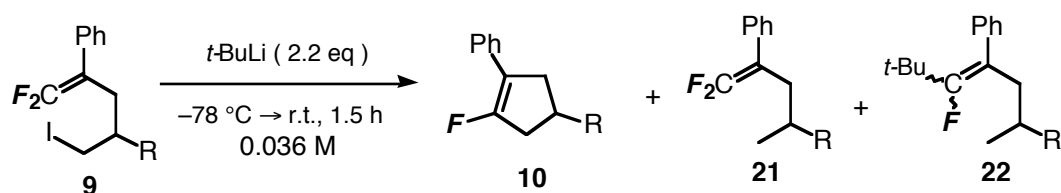


Entry	Conditions 1	Conditions 2	Yield / %		
			10a	21a	22a
1	-78°C , 0.5 h	—	27	33	0
2	-78°C , 3 h	—	28	28	0
3	-78°C , 0.5 h	r.t., 1 h	69	7	0
4	-78°C , 0.5 h	r.t., 1 h $\rightarrow$ reflux, 2 h	52	0	0
5	-100°C , 0.5 h	r.t., 1 h	50	14	0
6	-45°C , 0.5 h	r.t., 1 h	66	4	0
7	-25°C , 0.5 h	r.t., 1 h	68	4	0

2-4-2 溶媒の検討

溶媒の検討は、メタル–ハロゲン交換に一般的な溶媒であるエーテル–炭化水素混合溶媒系から行うこととした。*t*-BuLi による一級ヨウ化アルキルのリチオ化には、炭化水素はペンタンが良いことが知られているため²⁾、エーテル–ペンタン 1 : 4 混合溶媒中で反応を行った(Entry 4)。これと併せて、ペンタンにかえてヘキサンおよび石油エーテル(P.E.)を用い、それぞれエーテルとの 1 : 4 混合溶媒についても検

討を行った(Entries 3, 5)。ヘキサンをを用いた場合、目的化合物の収率が最も良いことが分かった。そこで炭化水素にはヘキサンをを用いることとし、ヘキサンのみ、エーテルのみを含めて両者の混合比の検討も行った(Entries 1, 2, 6-9)。その結果、溶媒の極性が低い時、すなわちヘキサンの比率が高い時には、ヨウ素が水素で置換された 21 を多く副生することが分かった。これはメタル-ハロゲン交換によって炭素求核種が発生するものの、その後の 5-endo-trig 環化が進行しなかったためと考えている。また、溶媒の極性が高い時には、フッ素の一つが *t*Bu 基で置換された 22(E/Z 混合物)の副生が見られた。共溶媒に用いたテトラメチルテトラヒドロフランについては、酸素原子の α 位の炭素上に水素がないことから、副反応が抑制されるものと期待したが、収率の向上には結びつかなかった(Entry 15)。



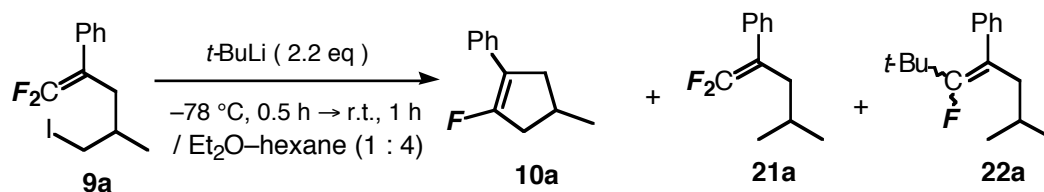
Entry	R	Solvent	Yield / %		
			10	21	22
1	Me	hexane	43(10a)	21(21a)	0(22a)
2	Me	Et ₂ O–hexane (1 : 20)	36	11	0
3	Me	Et ₂ O–hexane (1 : 4)	69	7	0
4	Me	Et ₂ O–pentane (1 : 4)	58	7	0
5	Me	Et ₂ O–P.E.(1 : 4)	65	6	0
6	Me	Et ₂ O–hexane (1 : 2)	64	5	0
7	Me	Et ₂ O–hexane (1 : 1)	67	0	4
8	Me	Et ₂ O–hexane (2 : 1)	64	0	5
9	Me	Et ₂ O	55	10	0
10	Me	THF	21	0	12
11	Me	toluene	7	0	0
12	H	Et ₂ O–hexane (1 : 4)	76(10b)	0(21b)	0(22b)
13	H	Et ₂ O–toluene (1 : 4)	75	0	0
14	H	Et ₂ O–methylcyclohexane (1 : 4)	76	0	12
15	H	2,2,5,5-tetramethylTHF*–hexane (1 : 4)	73	0	0

* 2,2,5,5-tetramethylTHF

2-4-3濃度の検討

本環化反応には、発生した炭素求核種が出発物 9 を攻撃し分子間で置換を起こす可能性も考えられたため、次に反応濃度の検討を行った。すなわち、前項で得られた最も良い反応条件 0.036 M よりも 10 倍に希釈した濃度で同様の反応を試みた。しかし、予想に反して環化体 10a の収率は低下した(Entry 7)。逆に、0.036

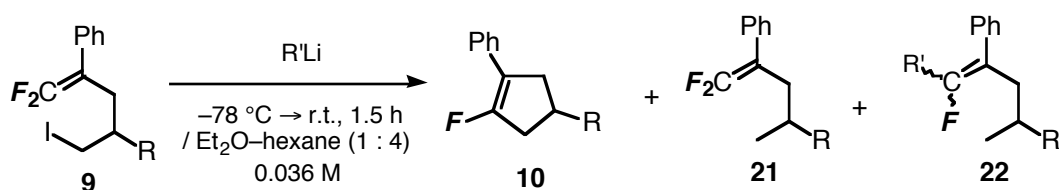
M よりも高い濃度において本反応を行った場合は、*t*-BuLi がビニル位ツッ素と置換した 22a の副生が見られ、やはり 10a の収率は低下した (Entries 3, 4)。



Entry	Concentration / M	Yield / %		
		10a	21a	22a
1	0.0036	21	12	0
2	0.036	69	7	0
3	0.072	63	0	5
4	0.36	59	0	12

2-4-4アルキルリチウムの添加量、滴下方法、および種類の検討

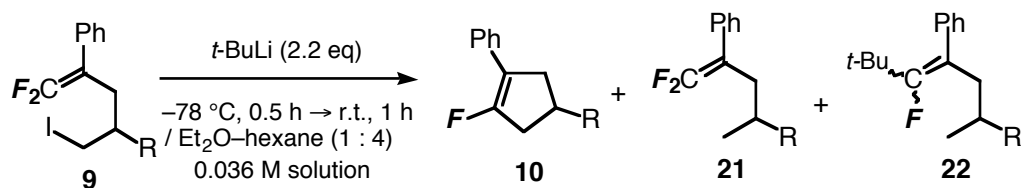
まず *t*-BuLi の添加量について検討した(Entries 1-4)。この検討を行った理由は、*t*-BuLi が基質 9 に対して少ないとりちオ化が十分に進行せず、*t*-BuLi が過剰ではツッ素の置換などの副反応が進行すると考えたためである。得られた結果から、用いる *t*-BuLi の量は 2.2 倍モル量が最も良いことが分かった(Entry 3)。続いて、*t*-BuLi の滴下速度について検討を行った(Entries 3, 5, 6)。これは、反応系中の温度および *t*-BuLi の濃度が副反応に影響を与える可能性があると考えたためである。種々の検討を行ったところ、10 分かけて滴下した場合に最も良い結果を与えた(Entry 3)。また、系中に入る *t*-BuLi の温度が収率に影響しているのではないかと考え、*t*-BuLi の滴下方法についても検討を行ったところ、壁面を伝わらせて添加するよりもむしろ直接滴下する方が良いことが分かった。



Entry	R	RLi (eq)	滴下時間 / min	滴下方法	Yield / %		
					5	6	7
1	Me	<i>t</i> -BuLi (2.0)	10	直接	43(10a)	21(21a)	0(22a)
2	Me	<i>t</i> -BuLi (2.1)	10	直接	36	11	0
3	Me	<i>t</i> -BuLi (2.2)	10	直接	69	7	0
4	Me	<i>t</i> -BuLi (2.3)	10	直接	67	0	4
5	Me	<i>t</i> -BuLi (2.2)	2	直接	65	6	0
6	Me	<i>t</i> -BuLi (2.2)	30	直接	64	5	0
7	Me	<i>t</i> -BuLi (2.2)	10	壁面を伝わせる	64	0	5
8	Me	<i>sec</i> -BuLi (2.2)	10	直接	55	0	10(22a')
9	H	<i>n</i> -BuLi (2.2)	10	直接	73(10b)	0(21b)	2(22b')
10	H	<i>sec</i> -BuLi (2.2)	10	直接	66	0	0(22b')
11	H	<i>t</i> -BuLi (2.2)	10	直接	76	0	0(22b)

2-4-5 添加剤の検討

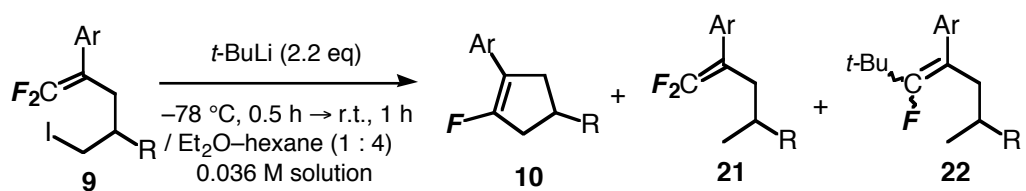
これまでに得られた最適条件を用いて、さらに添加剤の検討を行った。添加剤はアルキルリチウムの活性を高める効果のある HMPA, TMEDA を用いた。まずリチオ化の促進を期待し、HMPA および TMEDA 共存下で *t*-BuLi を滴下したが、良い結果は得られなかった(Entries 1,3)。次に、環化の促進を期待して、リチオ化の完了する反応開始 30 分後に HMPA の添加を行ったが、収率向上には至らなかった(Entry 2)。



Entry	R	Additive (eq)	滴下のタイミング	Yield / %		
				10	21	22
1	Me	HMPA (2.0)	$t\text{-BuLi}$ 滴下前	21(10a)	0(21a)	6(22a)
2	Me	HMPA (2.0)	$t\text{-BuLi}$ 滴下0.5 h後	48(10a)	0(21a)	3(22a)
3	H	TMEDA (2.0)	$t\text{-BuLi}$ 滴下前	36(10b)	0(21b)	25(22b)

2-4-6 置換基の検討

以上のようにして最適条件が得られたので、4位の置換基 R、およびアリール基上の置換基について検討を行い、この反応の一般性を調べた。アリール基のパラ位には、電子求引性のトリフルオロメチル基、電子供与性のメトキシ基のいずれが存在しても、5-endo-trig 環化は円滑に進行し、良好な収率で環化生成物が得られることが分かった(Entries 2, 3)。また、4位にメチル置換基が存在しても、収率は低下することなく 69%で 5-endo-trig 環化体 10a, 10e を得ることができた(Entries 4, 5)。



Entry	Ar	R	Yield / %		
			10	21	22
1	C_6H_5	H	76(10b)	0(21b)	0(22b)
2	$p\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	H	65(10c)	0(21c)	1(22c)
3	$p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$	H	74(10d)	0(21d)	0(22d)
4	C_6H_5	Me	69(10a)	7(21a)	0(22a)
5	$p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$	Me	69(10e)	7(21e)	0(22e)

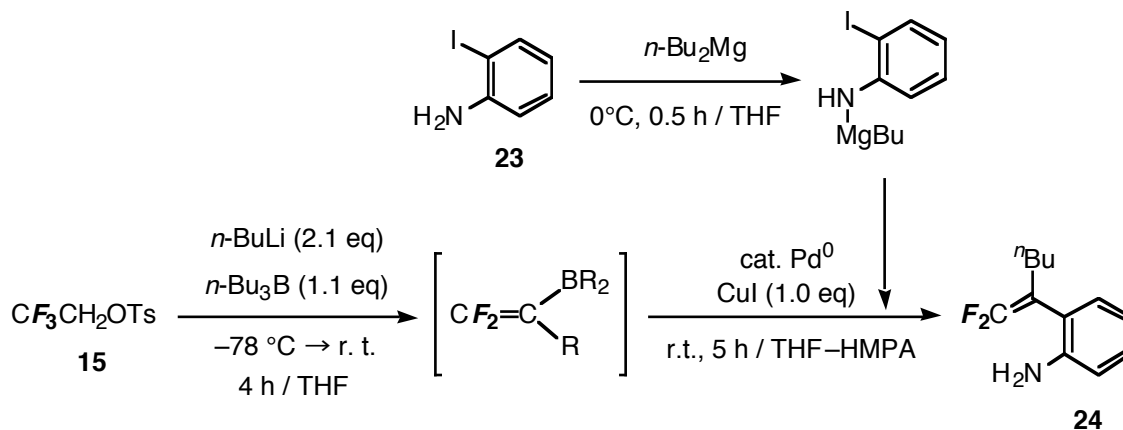
第二章 3-フルオロキノリンの合成

第一節 緒言

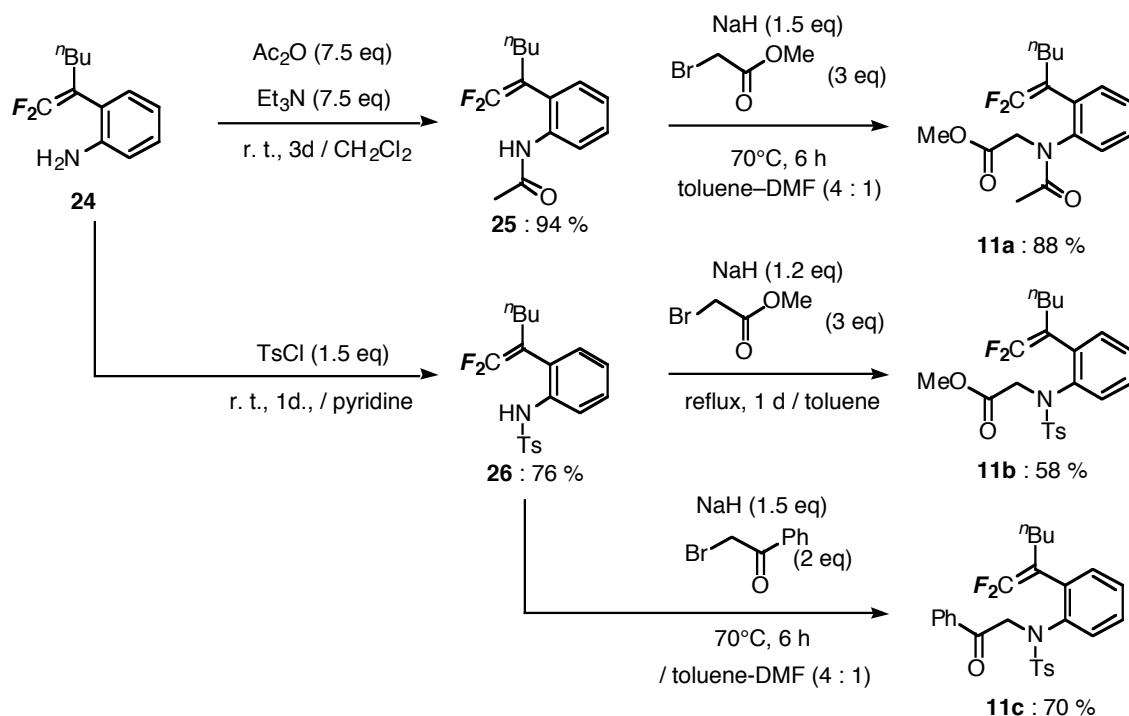
第一章では、炭素求核種によるフッ素の分子内置換反応を行うことで、通常不利とされる 5-*endo-trig* 環化を達成した。次に著者は、これと同様の反応を 6 員環の構築に応用することで 3-フルオロキノリンの合成を試みた。既に当研究室では、序論の Scheme 3 に示した、2-シアノ-3-フルオロキノリンの合成を達成している。ここでは、アミド窒素原子上のシアノメチル基におけるシアノ部位が、電子求引基としての役割を果たし、塩基を作用させるとアミド窒素の α 位のプロトンが引き抜かれエノラートを生じている。本研究ではシアノ基以外の電子求引基を有する基質についても同様の環化を検討し、本手法の適用範囲を調べた。本章では 2 位にカルボニル基を有する 3-フルオロキノリンの合成を目指し、電子求引基としてメトキシカルボニル基とベンゾイル基についてそれぞれ検討を行った。

第二節 オルト位にカルボニルメチルアミノ基を有するジフルオロスチレンの調整

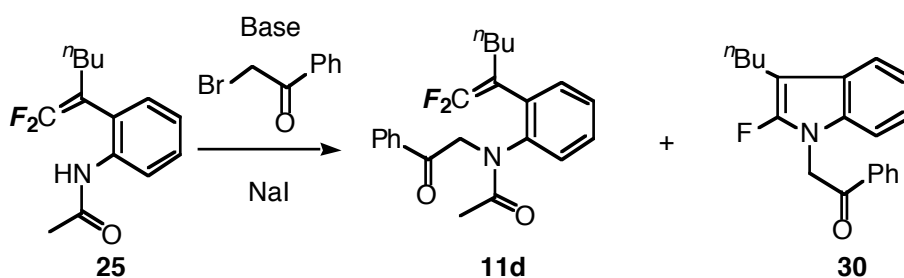
$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OTs}$ を出発物質として、既に当研究室で確立した方法によりオルト位にアミノ基を有するジフルオロスチレンを合成した。得られたジフルオロスチ



レン **24** に対し、TsCl および無水酢酸を作用させることによってトシル化、アセチル化を行いそれぞれ対応するジフルオロスチレン **25**, **26** を調製した。さらに窒素原子上のカルボニルメチル基の導入は α -ブロモエステルおよび α -ブロモケトンとの置換反応を利用した。



なお、**25** に対して、窒素原子上にベンゾイルメチル基の導入を試みたが、目的とする **11d** はわずかししか得られなかった(Entries 1, 2)。さらに条件の検討を行ったところ、塩基として KH、NaI 存在下 DMF 中の反応は、予想に反し 51% の収率で 2-フルオロインドール **30** が得られることを見出した(Entry 3)。ここでは窒素原子上の置換基が Ts 基以外のもの 5-endo-trig 環化が進行しており、この点で興味深い。

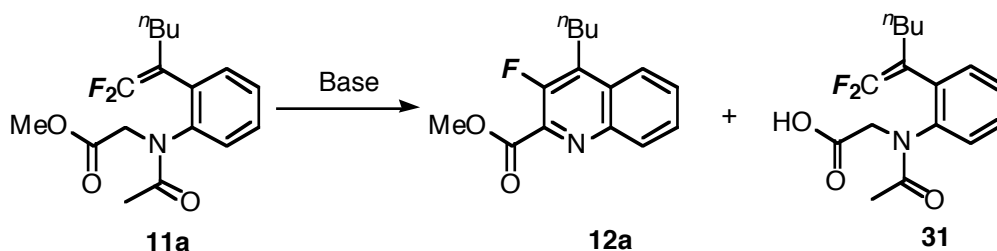


Entry	Base (eq)	Br-CH(Ph)-C(=O)Ph (eq)	NaI(eq)	Solvent	Conditions	Yield %	11d	30
1	NaH(1.2)	2.0	0	toluene-DMF 4 : 1	70°C, 5 h	2	0	0
2	KH (1.05)	1.05	1.05	toluene-DMF 4 : 1	70°C, 3 h	1	10	0
3	KH (1.05)	1.05	1.05	DMF	70°C, 2 h	0	51	0
4	DBU (4.1)	1.05	0	toluene-DMF 4 : 1	70°C, 2 h	0	0	0
5	LDA (1.05)	1.05	0	THF	r.t., 3 h	0	0	0

第三節 環化

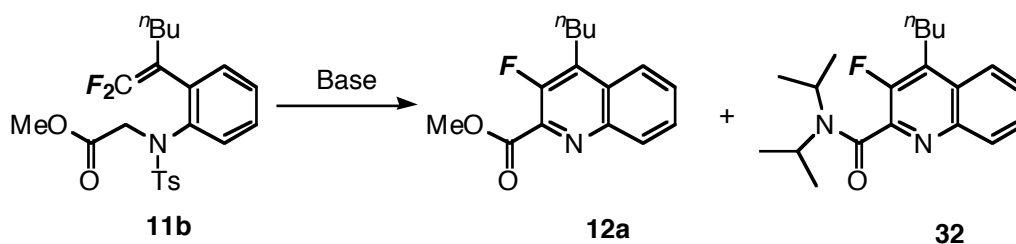
2-3-1 2-メトキシカルボニル-3-フルオロキノリンの合成

このようにして調製した **11a** および **11b** に対して塩基性条件下で環化の検討を行うこととした。脱離基としてアセチル基を有する **11a** に対し、炭素求核種を発生させるために塩基として NaH を作用させた(Entries 1, 2)。その結果、予想したように炭素求核種によるフッ素の分子内置換反応と脱アセチルかを伴った芳香族化が進行し、目的とする 3-フルオロキノリン **12a** を得ることができた。そこで、環化反応を速やかに行えば収率向上につながると考え、加熱還流条件下、過剰量の NaH を用いて反応を行ったが、エステル部分が加水分解した **31** が得られたのみであった。また、塩基として LDA を用いた場合には、系が複雑になった。**11a** にはカルボニル基の α 位の水素が二つあり、いずれも炭素求核種の発生が可能である。このことから、一方のエノラートがもう一方のカルボニル炭素を攻撃するなどして複雑な反応が起きたものと考えている。そこで、



Entry	Base (eq)	Solvent	Conditions	Yield %	
				12a	31
1	NaH(2.1)	DMF	r.t., 7 h	20	0
2	NaH (5.2)	DMF	reflux, 5 h	0	26
3	LDA (2.2)	THF	r.t., 3 d	0	0

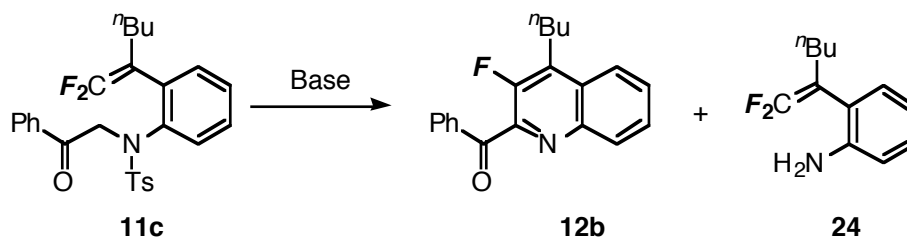
脱離基であるアセチル基からのエノラートの発生が収率の低下をもたらしているのではないかと考え、エノラートを発生しない脱離基としてトシル基を有する基質 **11b** についても検討を行った。先ほど得られた最適条件において反応を行ったところ、目的とする 3-フルオロキノリン **12a** が 20%の収率で得られるものの他にアニリン **24** が副生した(Entry 1)。そこで水素化ナトリウムよりも反応性の低い塩基である炭酸カリウムを用いたところ、**24** の副生を抑え最も良い 24%という収率で **12a** を得ることができた(Entry 2)。さらに塩基として LDA を用いた場合には、目的とする **12a** のメトキシ基を LDA が置換した **32** が得られた(Entry 3)。これは一旦 **12a** が生成した後に LDA がカルボニル基を攻撃したためと考えている。なお、LDA の反応性を上げるために溶媒として THF と HMPA の混合溶媒を用いると、系が複雑になった(Entry 4)。そこで次項ではエノラート発生のための電子求引基を、メトキシカルボニル基から置換の可能性のないベンゾイル基にかえ、引き続き検討を行うこととした。



Entry	Base (eq)	Solvent	Conditions	Yield %		
				12a	24	32
1	NaH (2.1)	DMF	r.t., 6 h	20	41	0
2	K ₂ CO ₃ (2.1)	DMF	70°C, 15 h	24	0	0
3	LDA (2.2)	THF	r.t., 10h	0	0	10
4	LDA (1.1)	THF-HMPA 1 : 1	r.t., 0.5 h	0	0	0

2-3-2 2-ベンゾイル-3-フルオロキノリンの合成

前項で述べた理由から、エノラート発生のための電子求引基をベンゾイル基とした。基質 **11c** に対して、水素化ナトリウムおよび炭酸カリウムを作用させたが、いずれも良い結果を得られなかった(Entries 1, 2)。そこで塩基として LDA を用いると、低温では反応がうまく進行しなかったが(Entry 3)、室温で反応を行うことで 3-フルオロキノリン **12b** を 29% の収率で得ることができた(Entry 4)。さらに、LDA の反応性を上げるために THF と HMPA の混合溶媒を用いたが、収率の向上にはいたらなかった(Entry 5)。また、LDA と同じアミン系の塩基である KHMDS や LiTMP を用いたが、この場合も反応はう

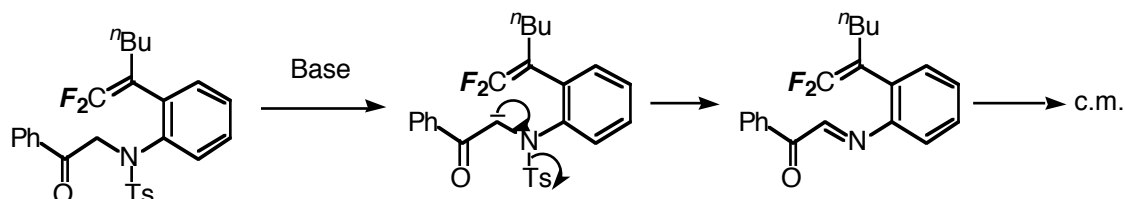


Entry	Base (eq)	Solvent	Conditions	Yield %	
				12b	24
1	NaH (2.1)	DMF	r.t., 5 h	0	21
2	K ₂ CO ₃ (2.1)	DMF	70°C, 15 h	trace	trace
3	LDA (2.1)	THF	-78°C, 1 h	trace	trace
4	LDA (2.2)	THF	r.t., 2 h	29	trace
5	LDA (2.1)	THF-HMPA 1 : 1	r.t., 5 h	trace	trace
6	*KHMDs (5.0)	THF	reflux, 3 h	trace	trace
7	**LiTMP (2.1)	THF	-78°C, 10 min	trace	trace
8	LiTMP (6.0)	THF	-78°C, 30 min	trace	trace

*KHMDs : Potassium 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazide

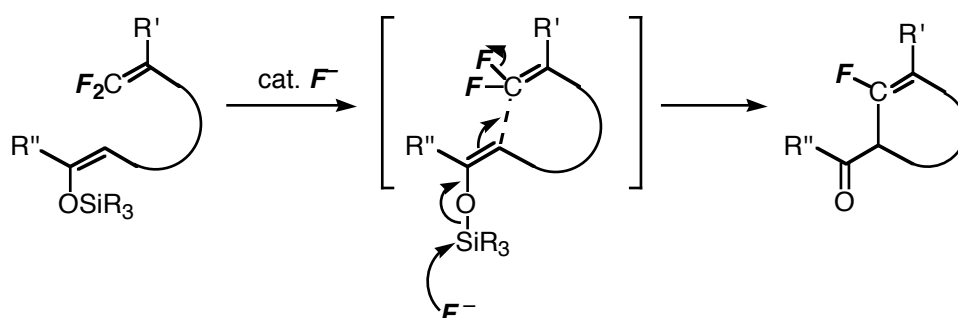
**LiTMP : Lithium 2, 2, 6, 6-Tetramethylpiperidide

まく進行しなかった(Entries 6-8)。本反応では、環化の前に脱離能の良い Ts 基が脱離してしまい、不安定なイミンが生成したことが系の複雑化の要因であると考えている。アニリン **24** の生成は、イミンの生成を示唆するものである。

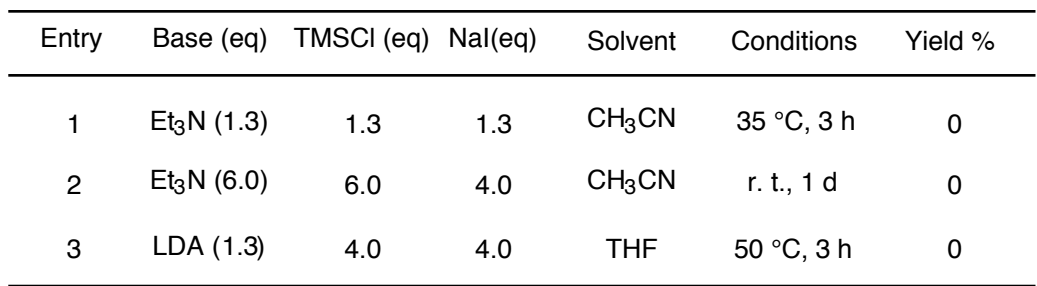


2-3-3 シリルエノールエーテルを経由する環化

本項で炭素求核種の発生法としてシリルエノールエーテルを用いることを試みた。すなわち、シリルエノール部位を有するジフルオロオレフィンに対し、触媒量のフッ化物イオンを作用させることで脱シリル化を行い、これに引き続くエノラート生成、およびエノラートアニオンによるフッ素の置換を考えた。



まず、本環化反応の基質となるシリルエノールエーテルは、ベンゾイル基を有するジフルオロオレフィン **11c** から調製することとした。はじめに、アセトフェノンのシリルエノールエーテル化の常法として知られる方法を用いたが、系が複雑になった(Entry 1)。そこで、反応開始温度を下げてみたが、目的の **33** を得ることはできなかった(Entry 2)。塩基としてトリエチルアミンに替えて LDA を用いてみたが、効果はなかった(Entry 3)。系が複雑になった要因としては、前項で述べた脱スルフィン酸によるイミン生成が考えられる。



25

実験の部

各種分析装置は以下に示した機種を使用した。

^1H 核磁気共鳴スペクトル(^1H NMR)

Bruker DRX500 (500 MHz)、JEOL α -500 (500 MHz)、JEOL AL-270 (270 MHz)

^{13}C 核磁気共鳴スペクトル(^{13}C NMR)

Bruker DRX500 (125 MHz)

JEOL AL-270 (67.5 MHz)

^{19}F 核磁気共鳴スペクトル(^{19}F NMR)

JEOL EX-270 (254 MHz)

赤外吸収スペクトル(I R)

HORIBA FT-300S

NMR スペクトルの測定はすべて、 ^1H NMR ではクロロホルム($\delta = 7.240$)を、 ^{13}C NMR では重クロロホルム($\delta = 77.0$)を、 ^{19}F NMR ではヘキサフルオロベンゼン($\delta = 0$)を内部標準として使用した。

薄層クロマトグラフィー(TLC)には和光純薬製ワコーゲル B-5F(シリカゲル)を使用した。

なお、特に記載しない限り反応操作は全てアルゴン雰囲気下で行った。

第一章

5,5-Difluoro-4-phenyl-4-penten-1-ol (17a)

アリル (メトキシメチル) エーテル 15.9 g (156 mmol) の THF (69 ml) 溶液に氷冷下 1.0M ボラン THF 錯体 THF 溶液 57 ml (57 mmol) を加え、室温に昇温し 3 時間攪拌し、トリ (3-(メトキシメトキシ)プロピル) ボランを調製する。2,2,2-トリフルオロエチルトシラート 13.2 g (51.9 mmol) の THF (270 ml) 溶液を -78°C に冷却し、1.55 Mn- ブチルリチウムヘキサン溶液 67.3 ml (109 mmol) を、フラスコ内壁を伝わらせながら 10 分かけて加える。全て加え終わってから 20 分後、先に調製したトリ (3-(メトキシメトキシ)プロピル) ボランの THF 溶液を、フラスコ内壁を伝わらせながら 10 分かけて加える。全て加え終わってから 1 時間攪拌したのち、加熱環流をしながらさらに 1 時間攪拌する。反応溶液を室温まで冷却し、HMPA 108 ml、トリフェニルフォスフィン 1.09 g (4.15 mmol)、ビスパラジウムトリスジベンジリデンアセトクロホルム錯体 1.20 g (1.04 mmol) を加え、15 分攪拌する。ヨードベンゼン 8.48 g (41.5 mmol)、ヨウ化銅 9.88 g (51.9 mmol) を加え、反応容器を遮光し、1 時間攪拌する。リン酸緩衝溶液を加えることによって反応を停止し、酢酸エチルにて有機物を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。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により分離精製する (展開溶媒; ヘキサン- 酢酸エチル 20 : 1)。

得られた粗製 **5,5-ジフルオロ-4-フェニル-4-ペンテニル** (メトキシメチル) エーテル (**16a**) **9.03 g (37.3 mmol)** の THF (**74 ml**) 溶液に室温下 **12M** 塩酸 **98 ml** を加え 1 時間攪拌する。リン酸緩衝溶液を加えることによって反応を停止し、ジエチルエーテルにて有機物を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。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により分離精製する (展開溶媒; ヘキサン- 酢酸エチル 3 : 1)。収量 **3.55 g**、収率 **43 %**。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (br s, 1H), 1.63 (tt, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 2H), 2.51 (tt, $J =$

6.9 Hz, $J_{\text{HF}} = 2.4$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 24.0, 30.7, 62.0, 91.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 35, 14$ Hz), 127.3, 128.2 (dd, $J_{\text{CF}} = 3, 3$ Hz), 128.5, 133.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 3, 3$ Hz), 153.6 (dd, $J_{\text{CF}} = 290, 287$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 70.3 (dt, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz, $J_{\text{FH}} = 2$ Hz, 1F), 70.4 (dt, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz, $J_{\text{FH}} = 2$ Hz, 1F). IR (neat) ν 3352, 2935, 2873, 1732, 1446, 1232, 1124, 1061, 947, 762, 698 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{OF}_2$: C, 66.66; H, 6.10%. Found: C, 66.48; H, 6.1%.

1,1-Difluoro-5-iodo-2-phenyl-1-pentene (9a)

5,5-ジフルオロ-4-フェニル-4-ペンテン-1-オール 3.44 g (17.4 mmol) のメチレンクロライド (130 ml) 溶液に氷冷下トリエチルアミン 2.64 g (26.0 mmol)、メタンスルホン酸塩化物 2.72 g (26.0 mmol) を加え、室温に昇温し6時間攪拌する。リン酸緩衝溶液を加えることによって反応を停止し、酢酸エチルにて有機物を三回抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製する（展開溶媒；ヘキサン- 酢酸エチル 2 : 1）。

得られた粗製 1,1-ジフルオロ-2-フェニル-5-メチルスルホニルオキシ-1-ペンテン 4.86 g (17.0 mmol) のアセトン (192 ml) 溶液に室温にてヨウ化ナトリウム 26.4 g (176 mmol)を加え、攪拌しながら加熱還流を行う。5 時間後、室温まで冷却し、リン酸緩衝溶液 (pH 7) を加えることによって反応を停止し、ジエチルエーテルにて有機物を三回抽出し、合わせた有機層をチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製する（展開溶媒；ヘキサン- 酢酸エチル 20 : 1）。得られた粗生物を遮光下減圧蒸留 (b. p. 85-95 °C, 0.44 mmHg) する。収量 4.48 g、収率 83%。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.87 (tt, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 2H), 2.49-2.54 (m, 2H), 3.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 5.0, 28.5, 31.5, 91.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 21, 15$ Hz), 127.5, 128.2 (dd, $J_{\text{CF}} = 3, 3$ Hz), 128.5, 133.1, 153.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 291, 288$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 71.2 (d, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz, 1F), 71.3 (d, $J_{\text{FF}} = 43$ Hz, 1F). IR (neat) ν 3059, 2958, 1734, 1498, 1446, 1306, 1236, 1141, 1007, 912, 768, 696 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{I}$: C, 42.88; H, 3.60%. Found: C, 42.61; H, 3.54%.

1-Fluoro-2-phenyl-1-cyclopentene (10a)

1,1-ジフルオロ-2-フェニル-5-ヨード-1-ペンテン 153 mg (0.517 mmol) のエーテル-ヘキサン 1 : 4 混合溶媒 (エーテル 2.8 ml, ヘキサン 11.1 ml) 溶液を -78°C (ドライアイスバスを用いる) で攪拌しながら *tert*-ブチルリチウム (1.137 mmol) のペンタン溶液 (1.44 M, 0.79 ml) を 10 分掛けて、壁面を伝わらせることなくシリンジから直接滴下する。すべて加え終わってから 30 分攪拌した後ドライアイスバスを取り去り、そのまま室温でさらに 1 時間攪拌する。リン酸緩衝溶液 (pH 7) を加えることによって反応を停止し、ジエチルエーテルにて有機物を三回抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣を、ヘキサンを展開溶媒として TLC により分離精製する。収量 63.5 mg、収率 76%。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.98 (tt, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H), 2.63-2.72 (m, 4H), 7.20 (tt, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 18.1 (d, $J_{\text{CF}} = 10$ Hz), 29.7 (d, $J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 30.8 (d, $J_{\text{CF}} = 21$ Hz), 113.1 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 126.6, 126.6, 128.2, 133.8 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 157.8 (d, $J_{\text{CF}} = 284$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 45.0 (s). IR (neat) ν 2960, 2854, 1678, 1496, 1354, 1198, 1063, 945, 762, 692 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}$: C, 81.45; H, 6.84%. Found: C, 81.15; H, 6.85%.

5,5-Difluoro-4-(*p*-trifluoromethylphenyl)-4-penten-1-ol (17b)

5,5-ジフルオロ-4-フェニル-4-ペンテン-1-オール (17a) と同様の手法にて、以下の試薬を用いて合成。アリル (メトキシメチル) エーテル 1.61 g (15.8 mmol)、1.0M ボラン THF 錯体 THF 溶液 5.78 ml (5.78 mmol)、2,2,2-トリフルオロエチルトシラート 1.33 g (5.25 mmol)、1.60 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 6.89 ml (1.60 mmol)、HMPA 10.9 ml、トリフェニルフォスフィン 110.2 mg (0.420 mmol)、パラジウムビスジベンジリデンアセトン錯体 120.8 mg (0.21 mmol)、*p*-ヨードベンゾトリフルオリド 1.00 g (3.68 mmol)、ヨウ化銅 1.00 g (5.25 mmol)、**12M 塩酸 10 ml**。収量 **534 mg**、収率 **54%**。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.57 (br s, 1H), 1.59-1.66 (m, 2H), 2.51-2.57 (m, 2H), 3.64 (dt, $J = 5.3, 5.3$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 23.8, 30.6, 61.8, 91.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 23, 13$ Hz), 124.0 (q, $J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 125.5 (q, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 128.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 3, 3$ Hz), 129.5 (q, $J_{\text{CF}} = 33$ Hz), 137.4, 153.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 292, 289$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 72.3 (d, $J_{\text{FF}} = 39$ Hz, 1F), 72.6 (dt, $J_{\text{FF}} = 39$ Hz, $J_{\text{FH}} = 3$ Hz, 1F), 99.0 (3F, s). IR (neat) ν 3446, 2955, 1728, 1618, 1358, 1329, 1244, 1174, 1128, 1068, 947, 847, 528 cm^{-1} . HRMS: calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OF}_5$ (M^+) 266.0730, found 266.0706.

1,1-Difluoro-5-iodo-2-(*p*-trifluoromethylphenyl)-1-pentene (9b)

1,1-ジフルオロ-2-フェニル-5-ヨード-1-ペンテン (**9a**) と同様の手法にて、以下の試薬を用いて合成。**5,5-ジフルオロ-4-(*p*-トリフルオロフェニル)-4-ペンテン-1-オール 330 mg (1.24 mmol)**、トリエチルアミン **187 mg (1.84 mmol)**、メタンスルホン酸塩化物 **194 mg (1.84 mmol)**、ヨウ化ナトリウム **1.67 g (11.1 mmol)**。収量 **360 mg**、収率 **77%**。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.87 (tt, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H), 2.56 (tt, $J = 7.2$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.3$ Hz, 2H), 3.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 4.7, 28.3, 31.4, 90.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 22, 13$ Hz), 124.0 (q, $J_{\text{CF}} = 270$ Hz), 125.5 (q, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 128.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 3, 3$ Hz), 129.6 (q, $J_{\text{CF}} = 32$ Hz), 154.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 291, 288$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 73.1 (d, $J_{\text{FF}} = 32$ Hz, 1F), 73.7 (dt, $J_{\text{FF}} = 32$ Hz, $J_{\text{FH}} = 2$ Hz, 1F), 99.1 (3F, s). IR (neat) ν 2960, 1923, 1726, 1618, 1410, 1327, 1246, 1169, 1128, 1070, 845 cm^{-1} . HRMS: calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{I}$ (M^+) 375.9747, found 375.9773.

1-Fluoro-2-(*p*-trifluoromethylphenyl)-1-cyclopentene (10b)

1-フルオロ-2-フェニル-1-シクロペンテン (**10a**) と同様の手法にて、以下の試薬を用いて合成。1,1-ジフルオロ-2-(*p*-トリフルオロメチルフェニル)-5-ヨード-1-ペンテン 192.7 mg (0.509 mmol)、*tert*-ブチルリチウム 0.77 ml (1.12 mmol)。収量 78.6 mg、収率 65%。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.03 (tt, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 2H), 2.67-2.74 (m, 4H), 7.58 (s, 4H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 18.1 (d, $J_{\text{CF}} = 10$ Hz), 29.6 (d, $J_{\text{CF}} = 7$ Hz), 30.9 (d, $J_{\text{CF}} = 21$ Hz), 112.4 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 124.3 (q, $J_{\text{CF}} = 204$ Hz), 125.2 (q, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 126.7 (d, $J_{\text{CF}} = 7$ Hz), 128.3 (q, $J_{\text{CF}} = 32$ Hz), 137.3 (d, $J_{\text{CF}} = 270$ Hz), 159.7 (d, $J_{\text{CF}} = 287$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 48.5 (s, 1F), 99.3 (s, 3F). IR (KBr disk) ν 2927, 2862, 1676, 1618, 1329, 1167, 1120, 1066, 841, 607 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_4$: C, 62.61; H, 4.38%. Found: C, 62.75; H, 4.56%.

5,5-Difluoro-4-(*p*-methoxyphenyl)-4-penten-1-ol (17c)

5,5-ジフルオロ-4-フェニル-4-ペンテン-1-オール (**17a**) と同様の手法にて、

以下の試薬を用いて合成。アリル（メトキシメチル）エーテル 367 mg (3.6 mmol)、1.0M ボラン THF 錯体 THF 溶液 1.2 ml (1.2 mmol)、2,2,2-トリフルオロエチルトシラート 277 mg (1.1 mmol)、1.55 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 1.48 ml (2.3 mmol)、HMPA 2.1 ml、トリフェニルフォスフィン 45.7 mg (0.17 mmol)、ビスパラジウムトリスジベンジリデンアセトンクロロホルム錯体 22.6 mg (0.022 mmol)、*p*-ヨードアニソール 204 mg (0.87 mmol)、ヨウ化銅 207 mg (1.1 mmol)、**12M 塩酸 1.0 ml**。収量 **85.9 mg**、収率 **47%**。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.61 (tt, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 2H), 1.64 (br s, 1H), 2.45 (tdd, $J = 7.0$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.4, 2.4$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 24.0, 30.7, 55.2, 61.9, 91.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 22, 14$ Hz), 114.0, 125.7, 129.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 3, 3$ Hz), 153.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 289, 286$ Hz), 158.8. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 69.3 (dt, $J_{\text{FF}} = 53$ Hz, $J_{\text{FH}} = 2$ Hz, 1F), 69.6 (d, $J_{\text{FF}} = 53$ Hz, 1F). IR (neat) ν 3359, 2945, 1732, 1610, 1514, 1444, 1253, 1180, 1034, 873 cm^{-1} . HRMS: calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{F}_2$ (M^+) 228.0962, found 228.0954.

1,1-Difluoro-5-iodo-2-(*p*-methoxyphenyl)-1-pentene (9c)

1,1-ジフルオロ-2-フェニル-5-ヨード-1-ペンテン (9a) と同様の手法にて、以下の試薬を用いて合成。**5,5-ジフルオロ-4-(*p*-メトキシフェニル)-4-ペンテン-1-オール 173 mg (0.76 mmol)**、トリエチルアミン **115 mg (1.1 mmol)**、メタンスルホン酸塩化物 **118 mg (1.1 mmol)**、ヨウ化ナトリウム **1.17 g (7.8 mmol)**。収量 **192 mg**、収率 **72%**。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.88 (tt, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H), 2.49 (tt, $J = 7.2$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.1$ Hz, 2H), 3.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 5.1, 28.6, 31.5, 90.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 20, 15$ Hz), 114.1, 125.2, 129.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 3, 3$ Hz), 153.7 (dd, $J_{\text{CF}} = 289, 286$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 70.2

(br d, $J_{\text{FF}} = 44$ Hz, 1F), 70.3 (dt, $J_{\text{FF}} = 44$ Hz, $J_{\text{FH}} = 3$ Hz, 1F). IR (neat) ν 2958, 2837, 1732, 1610, 1516, 1290, 1250, 1180, 1103, 1036, 831 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{OF}_2\text{I}$: C, 42.63; H, 3.88%. Found: C, 42.53; H, 3.90%.

1-Fluoro-2-(*p*-methoxyphenyl)-1-cyclopentene (10c)

1-フルオロ-2-フェニル-1-シクロペンテン (**10a**) と同様の手法にて、以下の試薬を用いて合成。1,1-ジフルオロ-2-(*p*-メトキシフェニル)-5-ヨード-1-ペンテン 165.4 mg (0.489 mmol)、*tert*-ブチルリチウム (0.747 mmol)。収量 69.9 mg、収率 74%。
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.97 (tt, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H), 2.63-2.67 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.88 (br d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.44 (br d, $J = 9.4$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 18.1 (d, $J_{\text{CF}} = 10$ Hz), 29.8 (d, $J_{\text{CF}} = 8$ Hz), 30.7 (d, $J_{\text{CF}} = 21$ Hz), 55.2, 112.5 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 113.7, 126.6 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 127.8 (d, $J_{\text{CF}} = 7$ Hz), 156.2 (d, $J_{\text{CF}} = 281$ Hz), 158.1. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 42.2 (s). IR (KBr disk) ν 2954, 2854, 1685, 1608, 1512, 1254, 1182, 1029, 835 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{OF}$: C, 74.98; H, 6.82%. Found: C, 75.03; H, 6.94%.

5,5-Difluoro-2-methyl-4-phenyl-4-penten-1-ol (17d)

5,5-ジフルオロ-4-フェニル-4-ペンテン-1-オール (**17a**) と同様の手法にて、以下の試薬を用いて合成。アリル (メトキシメチル) エーテル 305 mg (3.0 mmol)、1.0M ボラン THF 錯体 THF 溶液 1.0 ml (1.0 mmol)、2,2,2-トリフルオロエチルトシラート 254 mg (mmol)、1.55 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 1.23 ml (1.9 mmol)、HMPA 2.1 ml、トリフェニルフォスフィン 19.0 mg (0.072 mmol)、ビスパラジウムトリスジベンジリデンアセトンクロロホルム錯体 18.7 mg (0.018 mmol)、ヨードベンゼン 148 mg (0.80 mmol)、ヨウ化銅 190 mg (1.0 mmol)、**12M** 塩酸 **1.3 ml**。収量 **126.7 mg**、

収率 **75%**。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.51 (br s, 1H), 1.58-1.69 (m, 1H), 2.24 (dddd, $J = 14.3, 8.5$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.8, 2.8$ Hz, 1H), 2.54 (dddd, $J = 14.3, 6.0$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 10.6, 5.9$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 10.6, 5.9$ Hz, 1H), 7.26 (tt, $J = 7.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 16.0, 31.1, 34.1, 67.4, 91.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 20, 16$ Hz), 127.3, 128.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 3, 3$ Hz), 128.5, 133.7, 154.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 288, 288$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 70.5 (s). IR (neat) ν 3348, 2958, 2873, 1732, 1446, 1234, 1038, 771, 725, 698 cm^{-1} . HRMS: calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{OF}_2$ (M^+) 212.1013, found 212.1010.

1,1-Difluoro-5-iodo-4-methyl-2-phenyl-1-pentene (9d)

1,1-ジフルオロ-2-フェニル-5-ヨード-1-ペンテン (**9a**) と同様の手法にて、以下の試薬を用いて合成。**5,5-ジフルオロ-2-メチル-4-フェニル-4-ペンテン-1-オール 2.70 g (12.7 mmol)**、トリエチルアミン **1.93 g (19.1 mmol)**、メタンスルホン酸塩化物 **1.99 g (19.1 mmol)**、ヨウ化ナトリウム **9.10 g (60.7 mmol)**。収量 **2.87 g**、収率 **68%**。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.45-1.56 (m, 1H), 2.31 (dddd, $J = 14.4, 8.0$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.4, 1.1$ Hz, 1H), 2.54 (dddd, $J = 14.4, 6.3$ Hz, $J_{\text{HF}} = 3.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 9.8, 5.8$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 9.8, 5.2$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 15.7, 20.1, 33.1, 34.4, 90.7 (dd, $J_{\text{CF}} = 21, 14$ Hz), 127.5, 128.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 3, 3$ Hz), 128.6, 133.2 (dd, $J_{\text{CF}} = 4, 4$ Hz), 154.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 291, 288$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 71.1 (d, $J_{\text{FF}} = 40$ Hz, 1F), 71.6 (d, $J_{\text{FF}} = 40$ Hz, 1F). IR (neat) ν 2964, 1730, 1498, 1446, 1379, 1244, 962, 769, 725, 696 cm^{-1} . HRMS : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{I}$ (M^+) 322.0030, found 322.0059.

1-Fluoro-4-methyl-2-phenyl-1-cyclopentene (10d)

1-フルオロ-2-フェニル-1-シクロペンテン (**10a**) と同様の手法にて、以下の試薬を用いて合成。1,1-ジフルオロ-5-ヨード-4-メチル-2-フェニル-1-ペンテン 324.7 mg (1.01 mmol)、*tert*-ブチルリチウム (2.22 mmol)。収量 123.4 mg、収率 69%。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J_{\text{HF}} = 1.1$ Hz, 3H), 2.24-2.32 (m, 2H), 2.45 (ddddqd, $J = 7.0, 7.0, 7.0, 7.0, 7.0$ Hz, $J_{\text{HF}} = 1.1$ Hz, 1H), 2.78-2.89 (m, 2H), 7.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.48 (dt, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 22.2, 27.0 (d, $J_{\text{CF}} = 9$ Hz), 38.1 (d, $J_{\text{CF}} = 7$ Hz), 39.0 (d, $J_{\text{CF}} = 9$ Hz), 112.4 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 126.5, 126.6 (d, $J_{\text{CF}} = 7$ Hz), 128.2, 133.9 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 156.3 (d, $J_{\text{CF}} = 284$ Hz). ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 46.1 (s). IR (neat) ν 2956, 2848, 1678, 1496, 1446, 1352, 1200, 762, 692 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}$: C, 81.78; H, 7.44%. Found: C, 81.77; H, 7.66%.

5,5-Difluoro-2-methyl-4-(*p*-methoxyphenyl)-4-penten-1-ol (17e)

5,5-ジフルオロ-4-フェニル-4-ペンテン-1-オール (17a) と同様の手法にて、以下の試薬を用いて合成。メタリル (メトキシメチル) エーテル 383 mg (3.3 mmol)、1.0M ボラン THF 錯体 THF 溶液 1.1 ml (1.1 mmol)、2,2,2-トリフルオロエチルトシラート 254 mg (1.0 mmol)、1.55 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 1.35 ml (2.1 mmol)、HMPA 2.1 ml、トリフェニルフォスフィン 42.0 mg (0.16 mmol)、ビスパラジウムトリスジベンジリデンアセトンクロロホルム錯体 20.7 mg (0.020 mmol)、*p*-ヨードアニソール 194 mg (0.80 mmol)、ヨウ化銅 190 mg (1.0 mmol)、**12M** 塩酸 **1.2 ml**。収量 **112.8 mg**、収率 **58%**。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.48 (br s, 1H), 1.59-1.70 (m, 1H), 2.21 (dddd, $J = 14.3, 8.9$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.2, 1.2$ Hz, 1H), 2.50 (dddd, $J = 14.3, 6.1$ Hz, $J_{\text{HF}} = 3.0$,

3.0 Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 10.6, 5.9$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 10.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.88 (ddd, $J = 8.5$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.6, 2.6$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 16.0, 31.2, 34.1, 67.4, 90.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 20, 15$ Hz), 114.0, 125.8, 129.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 3, 3$ Hz), 153.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 288, 287$ Hz), 158.7. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 69.6 (d, $J_{\text{FF}} = 47$ Hz, 1F), 69.6 (d, $J_{\text{FF}} = 47$ Hz, 1F). IR (neat) ν 3346, 2958, 1732, 1610, 1514, 1462, 1292, 1248, 1180, 1105, 1036, 964, 833 cm^{-1} . HRMS: calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{F}_2$ (M^+) 242.1118, found 242.1117.

1,1-Difluoro-5-iodo-4-methyl-2-(*p*-methoxyphenyl)-1-pentene (9e)

1,1-ジフルオロ-2-フェニル-5-ヨード-1-ペンテン (9a) と同様の手法にて、以下の試薬を用いて合成。5,5-ジフルオロ-2-メチル-4-(*p*-メトキシフェニル)-4-ペンテン-1-オール **92.5 mg (0.382 mmol)**、トリエチルアミン **58.0 mg (0.573 mmol)**、メタンスルホン酸塩化物 **60.0 mg (0.573 mmol)**、ヨウ化ナトリウム **615 mg (4.10 mmol)**。収量 **119.8 g**、収率 **90%**。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.47-1.55 (m, 1H), 2.28 (br dd, $J = 14.3, 8.0$ Hz, 1H), 2.50 (dddd, $J = 14.3, 5.9$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 9.8, 5.8$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 9.8, 5.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 15.8, 20.1, 33.1, 34.5, 55.3, 90.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 22, 14$ Hz), 114.1, 125.2, 129.4, 154.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 287, 287$ Hz), 158.9. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 70.3 (d, $J_{\text{FF}} = 44$ Hz, 1F), 70.7 (d, $J_{\text{FF}} = 44$ Hz, 1F). IR (neat) ν 2954, 2833, 1425, 1284, 1234, 951, 744, 723, 579 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{I}$: C, 44.34; H, 4.29%. Found: C, 44.37; H, 4.32%.

1-Fluoro-4-methyl-2-(*p*-methoxyphenyl)-1-cyclopentene (10e)

1-フルオロ-2-フェニル-1-シクロペンテン (**10a**) と同様の手法にて、以下の試薬を用いて合成。1,1-ジフルオロ-2-(*p*-メトキシフェニル)-5-ヨード-1-ペンテン 138 mg (0.392 mmol)、*tert*-ブチルリチウム (0.862 mmol)。収量 55.9 mg、収率 69%。
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 2.21-2.31 (m, 2H), 2.44 (ddddq, $J = 6.9, 6.9, 6.9, 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 2.78-2.87 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 22.2, 27.0 (d, $J_{\text{CF}} = 9$ Hz), 38.3 (d, $J_{\text{CF}} = 7$ Hz), 38.9 (d, $J_{\text{CF}} = 19$ Hz), 55.2, 111.8 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 113.7, 126.7 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 127.8 (d, $J_{\text{CF}} = 7$ Hz), 154.8 (d, $J_{\text{CF}} = 282$ Hz), 158.2. ^{19}F NMR (254 MHz, CDCl_3) δ 43.3 (s). IR (neat) ν 2956, 2837, 1682, 1610, 1514, 1292, 1252, 1180, 1038, 831 cm^{-1} . HRMS: calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{OF}$ (M^+) 206.1107, found 206.1117.

結論

本論文は「*gem*-ジフルオロオレフィンの分子内炭素求核種による環化反応の研究」と題し、二章七節より成っている。筆者は当研究室において確立されていた *gem*-ジフルオロオレフィンを合成ブロックとして用いる種々の含フッ素炭素環および含フッ素ヘテロ環化合物の合成法の一般性を拡張した。

第一章では、*gem*-ジフルオロオレフィンの分子内**炭素求核種による 5-endo-trig 環化反応を行った**。5-endo-trig 環化は Baldwin 則において不利とされていたが、*gem*-ジフルオロオレフィンの特異な性質を用いることで本反応を円滑に進行させた。また、**ヘテロ元素求核種による同様の反応では、成生物のフッ素とヘテロ原子の位置関係に制約があったが、本手法はこの制約を打破し、分子内の求核種がヘテロ元素求核種だけでなく炭素求核種でも十分進行することを明らかにするものである**。

第二章では、官能性 3-フルオロキノリンの合成を試みた。筆者は 3-フルオロキノリンの 2 位の置換基の一般性の拡張を試み、低収率ながらメトキシカルボニル基、ベンゾイル基の導入に成功した。これまでその合成が困難とされていた含フッ素ヘテロ環化合物を、応用研究に供給するための、一つの手法に発展しうるものである。今後、こうした含フッ素ヘテロ環化合物が医薬品および機能性材料の分野で利用されることが期待される。

- 1) M. Hudlicky, Chemistry of Organic Fluorine Compounds, 2nd Edition, Ellis Horwood, Chichester, 1976, Chap.5.
- 2) (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734; Baldwin, J. E.; (b) Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L. I.; Silberman, L.; Thomas, R. C. *ibid.* **1976**, 736; (c) Baldwin, J. E., Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3846.
- 3) Jones, A. D.; Knight, W. *Chem. Commun.* **1996**, 915.; Landais, Y.; Planchenault, D. *Synlett*, **1995**, 1191 and references cited therein; Lipshutz, B. H.; Gross, T. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3572 and references cited therein; Kimura, M.; Harayama, H.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2531.
- 4) For 5-*endo* radical cyclizations onto an unsaturated carbon, see Gimisis, T.; Chatgililoglu, C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1908.; Sato, T.; Chono, N.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 1115.; Rao, A. V. R.; Singh, A. K.; Reddy, K. M.; Ravikumar, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 3171. See also: Clive D. L. J.; Yang, W. *Chem. Commun.* **1996**, 1605.; For 5-*endo* radical cyclizations onto a multiple-bonded, first-row heteroatom, see: Yamamoto, Y.; Ohno, M.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9264 and references cited therein.
- 5) F. J. Normant *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 4455.
- 6) J. Ichikawa *et al.*, *Chem. Commun.*, **1997**, 1537.
- 7) J. Ichikawa *et al.*, *Chem. Commun.*, **2000**, 1887.
- 8) G. Balz, G. Schiemann, *Chem. Ber.*, **1927**, 60, 1186

謝辞

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

また、本研究を進めるにあたり、直接御指導頂きました和田幸周氏に深く感謝致します。

実験を進める上で数々の有益なご助言を頂きました本学助教授市川淳士博士、
本学助手北村充博士、本学助手山根基博士ならびに奈良坂研究室のみなさまに
深く感謝致します。

平成 12 年 3 月 21 日