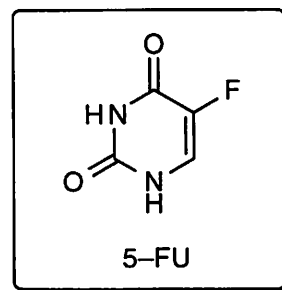


目次

第 1 章	序論
第 2 章	フッ素の α -カチオン安定化効果を利用した Nazarov 環化の活性化と制御
第 3 章	カチオン環化におけるルイス酸の検討
第 4 章	α -フルオロエノンの求核剤に対する反応性の検討
第 5 章	実験項
第 6 章	参考文献
第 7 章	謝辞

第1章 序論

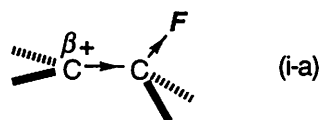
近年、含フッ素有機化合物は様々な分野で利用されており、その有用性が注目されている。身近なところでは、テフロンや代替フロンなど良く耳にするものも多い。また医農薬の分野でも、フッ素置換基の導入がしばしば特異な生理活性を引き出す。例えば、1955年に合成された5-フルオロウラシル(5-FU)は制癌剤として用いられ、現在でもその誘導体の研究が続けられている¹⁾。これらのフッ素化合物が示す特性は、その多くが以下に挙げるフッ素原子そのものの性質に起因している。



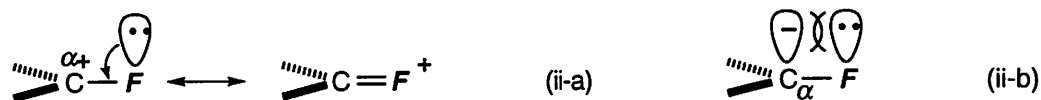
- 1) 水素原子に近いファンデルワールス半径
- 2) 大きなC-F結合エネルギー
- 3) 元素中最大の電気陰性度

このように、フッ素化合物についてはその特異的な性質のため、これまで物性や応用面での実用化に主眼を置いた研究が多くなされてきた。これに対し当研究室では、物性重視であったフッ素化合物を合成化学的な面から捉える研究を行っている。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、フッ素の特性を利用した新しい合成反応の開発を目指している。そこで、合成反応に利用できるフッ素の特性をあげてみると次のようになる。

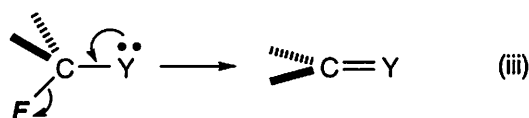
- i) フッ素原子は最大の電気陰性度を持ち、その電子求引性の誘起効果によって β -カルボカチオンを不安定化し (i-a)、 β -カルボアニオンを安定化する (i-b)。



- ii) sp^2 炭素上のフッ素は電子供与性を強く発揮し、その非共有電子対の逆供与により α -カルボカチオンを安定化し (ii-a)、また非共有電子対との反発から α -カルボアニオンを不安定化する (ii-b)。



iii) フッ素-炭素の結合エネルギーは大きく安定だが、 β 位の原子上に非共有電子対が存在すると、フッ化物イオン (F^-) として高い脱離能を発揮する (iii)。



当研究室ではこれらの特性を利用して、既に種々の反応を開発している。本研究では

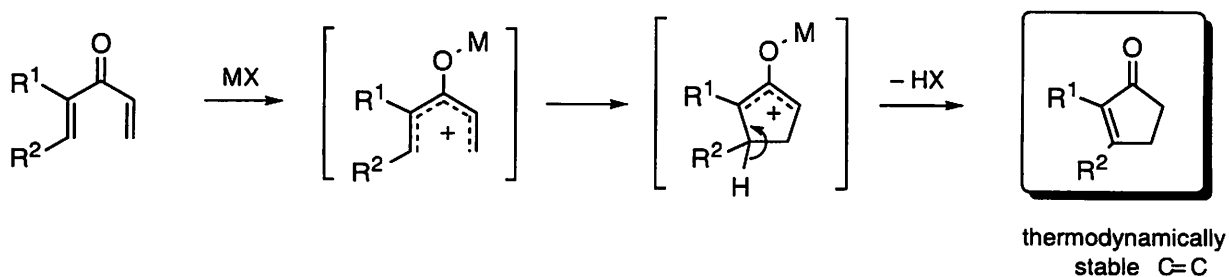
- 1) フッ素の α -カチオン安定化効果を利用したNazarov環化の活性化と制御
- 2) カチオン環化におけるルイス酸の検討
- 3) α -フルオロエノンの求核剤に対する反応性の検討

を行った。以下、その背景について述べる。

1-1 フッ素の α -カチオン安定化効果を利用したNazarov環化の活性化と制御

すでに当研究室では、フッ素の β -カルボカチオン不安定化効果と脱離能を活用することにより、Nazarov環化の制御を行う *Fluorine-Directed* Nazarov環化を開発している。Nazarov環化とは、生理活性物質に多く含まれるシクロペンテノン骨格の構築に非常に有用な手法として知られているが (Scheme 1)²⁾、解決すべき問題点も残されている。すなわち、通常のNazarov環化では環内の二重結合の位置が熱力学的な安定性によって決まるた

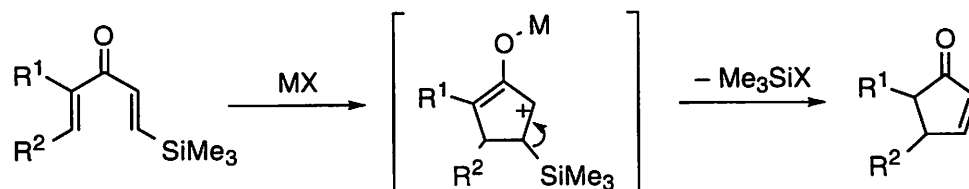
Scheme 1 The Nazarov Cyclization



め、基質に依存することとなり通常その位置の制御ができないという欠点がある。この問

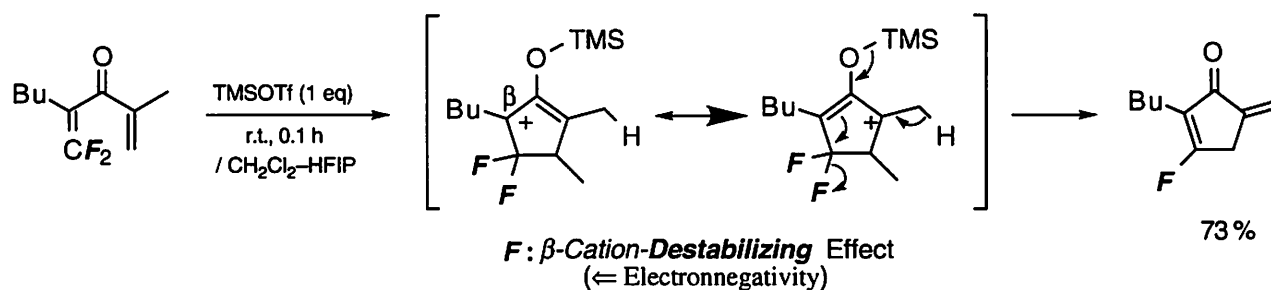
題を解決するために、S.E.Denmarkらはケイ素の β -カルボカチオン安定化効果とシリルカ

Scheme 2 **Silicon-Directed** Nazarov Cyclization



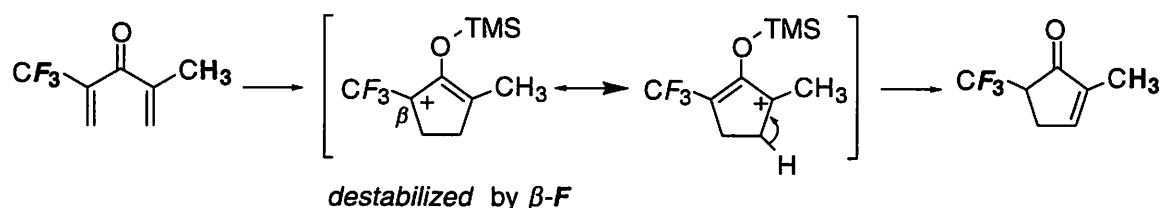
チオンとしての脱離能を使って、二重結合の位置を制御している(Scheme 2)³⁾。これに対し、フッ素は β -カルボカチオン不安定化効果やフッ素アニオンとしての脱離能を有しており、ケイ素と全く逆の性質を示す。当研究室では、フッ素によるこの二つの特性を利用することで、既に二つのタイプの位置選択的なNazarov環化を行っている。一つ目は、2,2-

Scheme 3 **Fluorine-Directed** Nazarov Cyclization



ジフルオロビニル=ビニル=ケトンを用いて行うNazarov型環化反応である(Scheme 3)⁴⁾。この反応では、中間に生成するシクロペンテニルカチオンに対し、フッ素の β -カチオン不安定化効果が作用する。そのため、Scheme 3の二つのアリルカチオンの共鳴構造のうち右側に近い状態から反応が進行し、フッ化物イオンとプロトンの脱離を制御することによって、exo, endo二つの二重結合の選択的な導入に成功している。2つ目は、1-トリフルオロ

Scheme 4

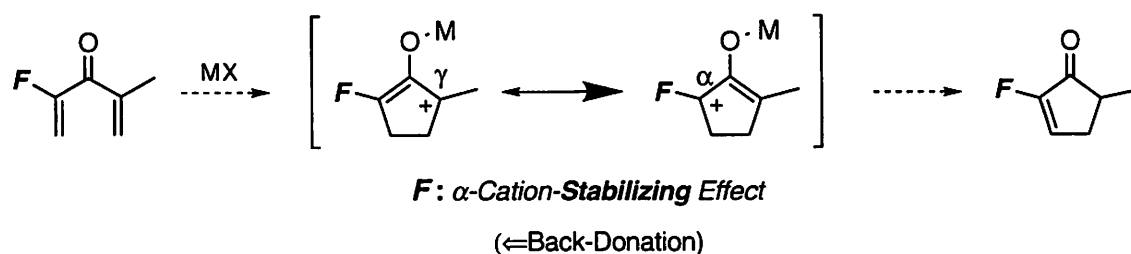


メチルビニル=ビニル=ケトンを用いたNazarov環化である(Scheme 4)⁵⁾。この反応においても、中間のシクロペンテニルカチオンに対してフッ素の β -カチオン不安定化効果が働き、トリフルオロメチル基の逆側に二重結合が選択的に導入されている。

先の2例では、環化後の中間体にフッ素の β -カチオン不安定化効果が働くことにより

二重結合の位置制御を行っている。Nazarov環化はシクロペンテニルカチオンを与える環化のステップが律速段階と言われており、これを不安定化する効果を利用している以上、フッ素による反応の制御はできても活性化は望めない。一方フッ素は、 β -カチオンの不安定化効果とは逆に、 α 位のカチオンに対しては安定化効果を発揮する。そこで、環化後の中間体にフッ素の α -カチオン安定化効果を働かせることができれば、二重結合の位置制御だけでなく反応の活性化も可能となる。1-フルオロビニル=ビニル=ケトンを経由して

Scheme 5 New **Fluorine-Directed** Nazarov Cyclization



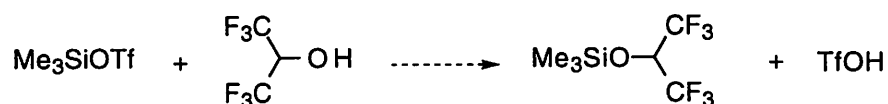
してNazarov環化を行うと、中間に生成するシクロペンテニルカチオンにフッ素の α -カチオン安定化効果が働き、Scheme 4の共鳴構造のうち右側に近い状態から反応が進行し、プロトンの選択的な脱離により二重結合の位置が制御できると考えた。さらにこの反応では、環化後の中間体がフッ素により安定化されているため、前2例では行なえなかった反応の活性化も併せて期待できる。この反応について詳細な検討を行ったので、その結果を第2章に述べる。

1-2 カチオン環化におけるルイス酸の検討

当研究室では、上で述べたNazarov環化以外にも、フッ素の特性を利用したFriedel-Crafts環化や分子内Ene反応などのカチオン環化を開発している。これらの反応では有効な環化条件としてルイス酸である Me_3SiOTf を CH_2Cl_2 と $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ (HFIP)の1:1混合溶媒中で用いている。ここで共溶媒として加えているHFIPは、大きなイオン化力を持ちながら求核力は小さく、カチオンの発生を強力に推進するという性質を有している。このためHFIPはカチオン環化に適した溶媒といえるが、このHFIPの使用には2つの問題点がある。

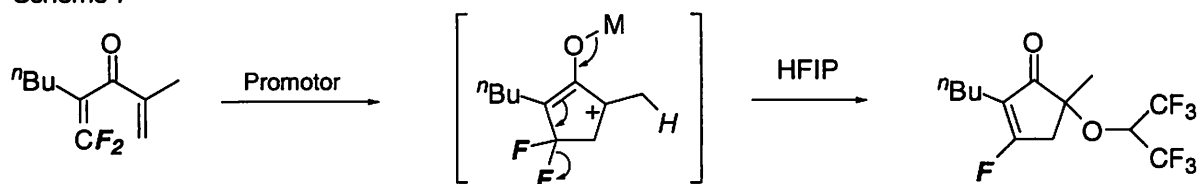
第一は、アルコール溶媒であるHFIPとMe₃SiOTfの共存は可能かという問題である。すなわち、Me₃SiOTfとHFIPが反応することにより、シリルエーテルとトリフルオロメタンスルホン酸(TfOH)を生成することが考えられる。もしこの反応が進行していれば、カチオン環化を推進する真のプロモーターはMe₃SiOTfではなく、プロトン酸であるTfOHという可能性が出てくる。

Scheme 6



第二の問題点として、反応途中で生じるカチオン中間体とHFIPの反応により、副生物を与えることが挙げられる。HFIPの求核力は小さいが、用いる反応や基質によっては副生物の生成を免れないことがある(Scheme 7)。

Scheme 7

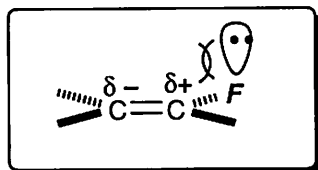


これらの問題を解決するため、第一の問題に関してはHFIP中でのMe₃SiOTfの挙動について詳細な検討を行い、Me₃SiOTfがそのままプロモーターとして働いていることを明らかにした。また第二の問題に対しては、HFIPを用いずに反応を行うことが副生物の生成を避けるための最も直接的な解決策である。そこで、第2章で述べるNazarov環化において有効であったMe₃SiB(OTf)₄⁹を新たなプロモーターとし、この問題の解決とその適用範囲について検討を行った。

1-3 α-フルオロエノンの求核剤に対する反応性の検討

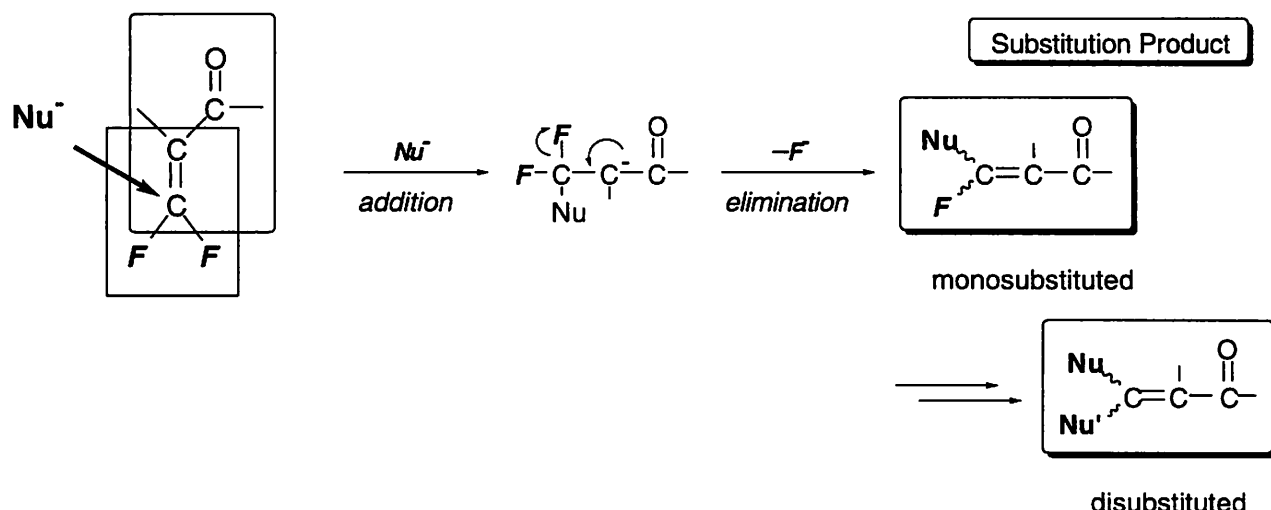
フルオロオレフィンでは、フッ素のローンペアとオレフィンのπ電子の反発によりフッ素の根元のビニル位炭素上で電荷密度が減少しており、求核剤に対する反応性が高くなっ

Scheme8



ている。また、 α,β -不飽和カルボニル化合物の末端ビニル位炭素は、求核剤の攻撃を受けやすいことが知られている。そこで、両者の構造を併せ持つ β,β -ジフルオロビニルケトンについて考えると、末端ビニル位炭素は二つのフッ素とカルボニル基によって非常に求電子性が高くなっており、求核剤に対して反応活性となっている。従って、この骨格に求核剤を作用させると1,4-付加が進行し、続くフッ化物イオンの脱離によってフッ素を他の官能基に変換することが可能となる。当研究室ではこの性質を利用して、既に種々の反応を開発してきた。

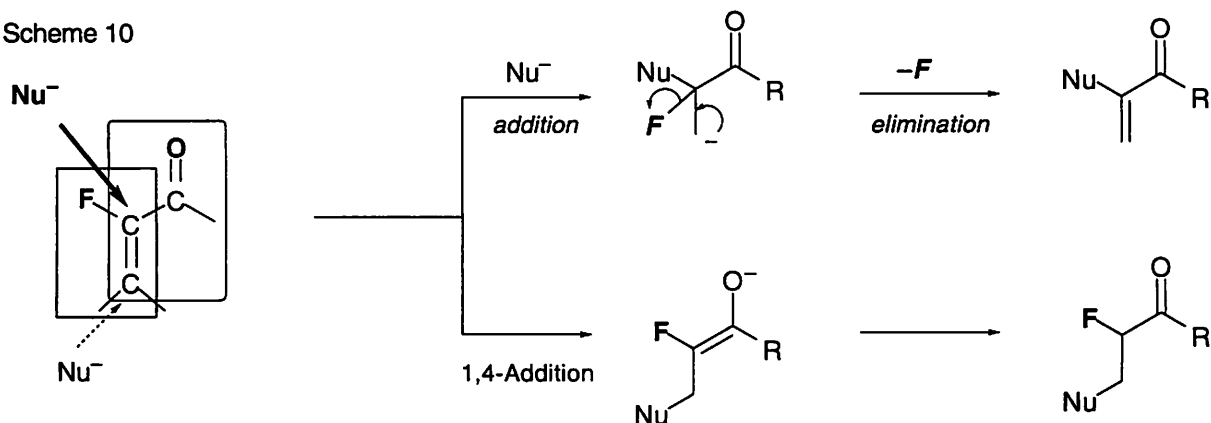
Scheme 9



こうした反応性と比較し、 α -フルオロ- α,β -不飽和カルボニル化合物について考えてみると極めて興味深い性質が見えてくる。すなわち、 α -フルオロ共役エノン骨格では先と異なり、オレフィンに対するフッ素とカルボニル基の影響が相反していることである。求核剤を作用させた場合、カルボニル基の影響が強ければ通常の1,2-または1,4-付加が進行する。しかしながら、フッ素の影響がカルボニル基よりも強ければ、通常では考えられない α 位に対する求核攻撃が進行し、続くフッ化物イオンの脱離により共役エノンの α 位での求核置換反応が期待できる。この α 位での置換反応を支持する根拠として、エノンと α

-フルオロエノンの両ビニル位炭素における ^{13}C -NMRの化学シフト値が挙げられる。通常のエノンでは β 位のビニル位炭素の方が α -炭素より低磁場にピークが現れるのに対し、 α -フルオロエノンでは β 位より α 位の炭素のピークが低磁場にシフトしている。これは、 α -炭素の方が電荷密度がより減少していることを示唆し、求核剤に対する反応性が高くなっていると考えた。そこで、この骨格の求核剤に対する反応性を調べ、通常のエノンとの比較を行った。この結果について第4章で述べる。

Scheme 10

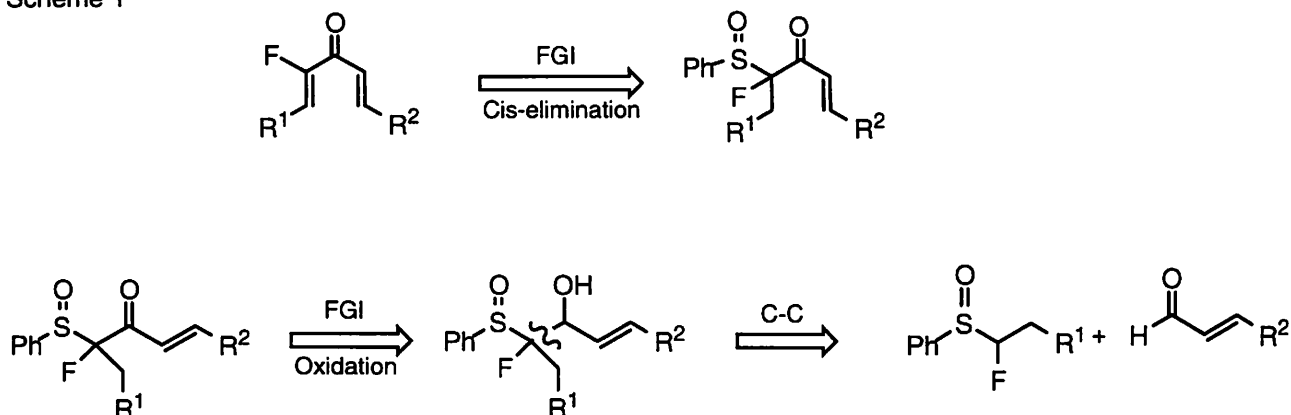


第2章 フッ素の α -カチオン安定化効果を利用したNazarov環化の活性化と制御

2-1 α -フルオロビニル=ビニル=ケトンの合成

Nazarov環化を行うにあたり、まず原料となる α -フルオロビニル=ビニル=ケトンの合成を行った。その骨格となる α 位にフッ素を有する共役エノンについてScheme 1に示す逆合成解析を行い、 α -フルオロアルキル=フェニル=スルホキシドを出発物質に選んだ。

Scheme 1



Scheme 2

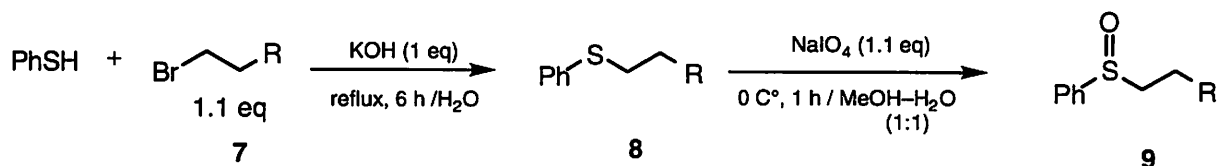


Table 1

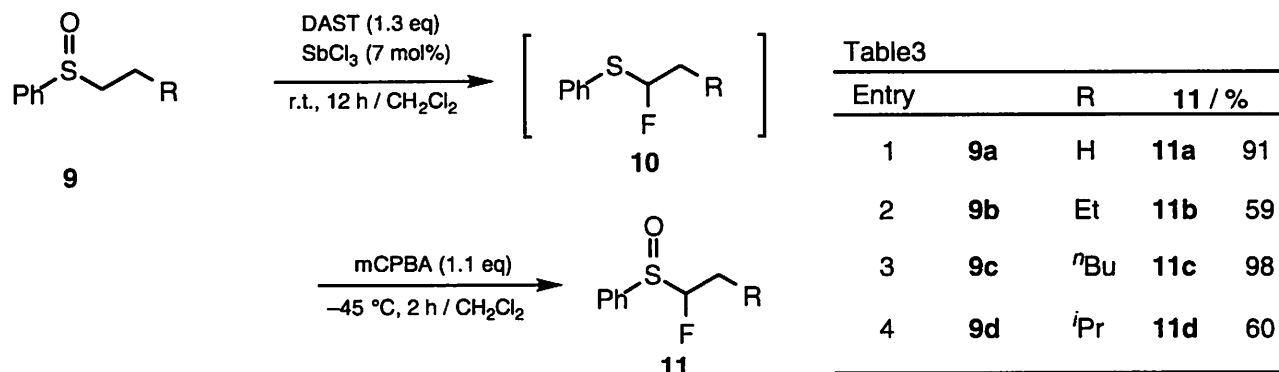
Entry	R	8 / %
1	7a H	8a
2	7b Et	8b 60
3	7c Ph	8c
4	7d Bu	8d 95

Table 2

Entry	R	9 / %
1	8a H	9a 92
2	8b Et	9b 99
3	8c Ph	9c 51
4	8d Bu	9d 59

そこで、チオフェノールとアルキルブロミドからアルキル=フェニル=スルフィド**8**を得、過ヨウ素酸ナトリウムで酸化することによりアルキル=フェニル=スルホキシド**9**を合成した。この**9**にジエチルアミノサルファートリフルオリド(DAST)を作用させ、Pummerer型の反応によって α 位にフッ素を導入し、得られたスルフィド**10**を速やかに*m*CPBAで酸化することにより、 α -フルオロアルキル=フェニル=スルホキシド**11**とした。これにLDA

Scheme 3



を作用させ、生じたカルボアニオンによる α, β -不飽和アルデヒドへの1,2-付加を行ってアルコール体**12**を合成した後、二酸化マンガンにより酸化してケトン体**13**を得た。最後に

Scheme 4

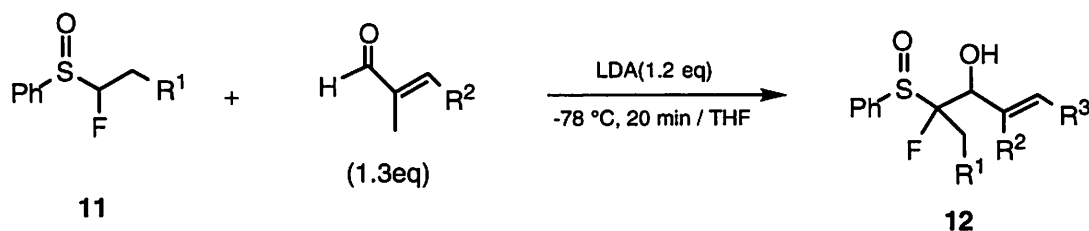


Table 4

Entry	R ¹	R ²	R ³	12 / %
1	11a	H	H	Ph 12a 71
2	11b	Et	H	Ph 12b 70
3	11c	<i>n</i> Bu	H	<i>n</i> Bu 12c 88
4	11d	<i>i</i> Pr	H	Ph 12d 64
5	11e	Et	Et	<i>n</i> Pr 12e 90

Scheme 5

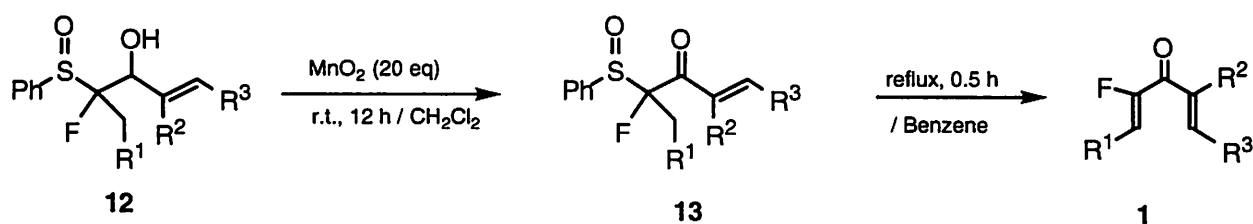


Table 5

Entry	R ¹	R ²	R ³	13 / %
1	12a	H	H	Ph 13a 85
2	12b	Et	H	Ph 13b 74
3	12c	<i>n</i> Bu	H	<i>n</i> Bu 13c 96
4	12d	<i>i</i> Pr	H	Ph 13d 64
5	12e	Et	Et	<i>n</i> Pr 13e 90

Table 6

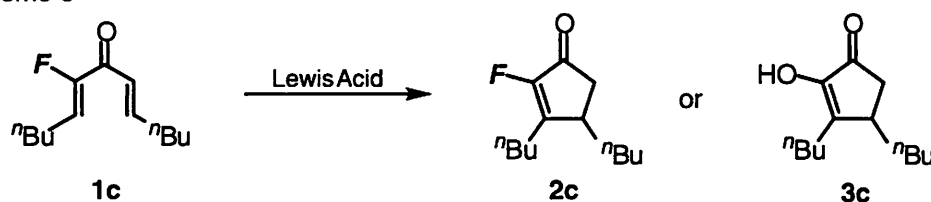
Entry	R ¹	R ²	R ³	1 / %
1	13a	H	H	Ph 1a 71
2	13b	Et	H	Ph 1b 70
3	13c	<i>n</i> Bu	H	<i>n</i> Bu 1c 64
4	13d	<i>i</i> Pr	H	Ph 1d 64
5	13e	Et	Et	<i>n</i> Pr 1e 90

この**13**を加熱してスルフェン酸のシス脱離を行うことにより、目的とする α -フルオロビニル=ビニル=ケトン**1**を合成することができた。

2-2 Nazarov環化における反応条件の検討

α -フルオロビニル=ビニル=ケトンの両末端(R^1 , R^3) がブチル基の**1c**をモデル化合物として、反応条件の検討を行った。まず、当研究室で開発したカチオン環化の条件を用いた。これは、溶媒にジクロロメタン-ヘキサフルオロイソプロピルアルコール(HFIP)(1:1)の混合溶媒を用い、ルイス酸として Me_3SiOTf を作用させる手法である。HFIPは強いイオン化力を持ちながら、求核力は小さくカチオンの発生を強力に推進するという性質を有している。この条件を用いて環化を行ったところ、目的とする2-フルオロ-2-シクロペンテノンではなく、C-F結合が加水分解を受けた2-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンを与えた。これは、共溶媒として用いたHFIPに含まれる微量の水が原因で、系中にて加水分解を受けたのではないかと考えた。そこで、 CH_2Cl_2 のみで反応を行ったところ、やはりHFIPのカチオン安定化効果が得られないため、反応は進行しなかった。次に他のルイス酸を検討したところ、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ では反応が全く進行せず、強いルイス酸として知られる SnCl_4 を用いること

Scheme 6



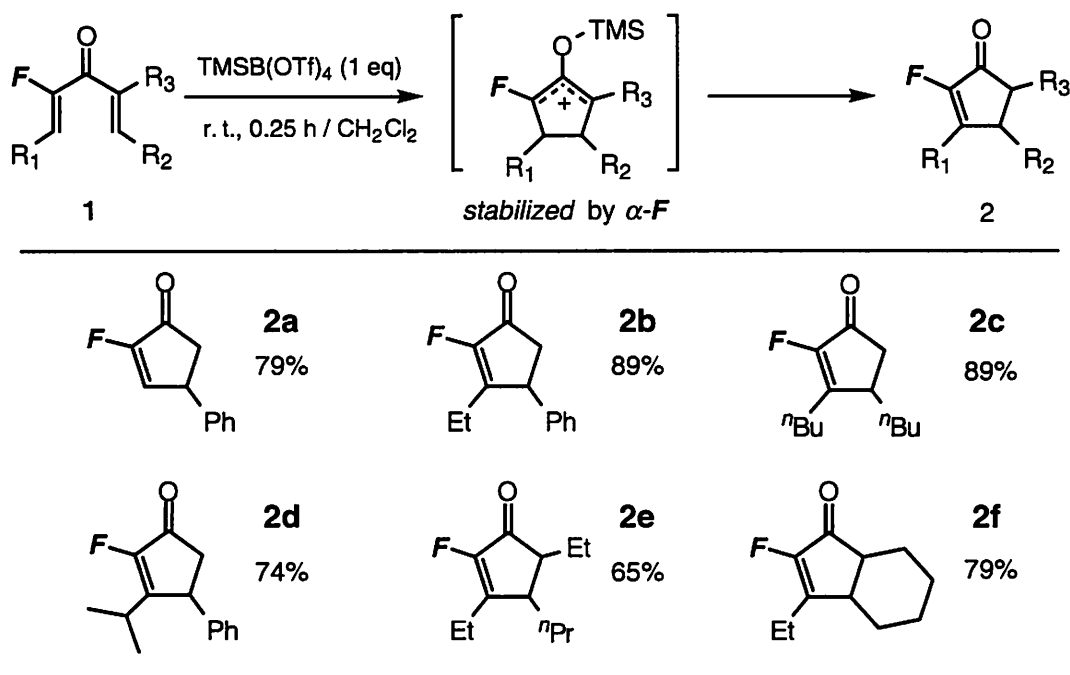
Entry	Lewis Acid (eq)	Solvent	Conditions	2a / %	3a / %
1	Me_3SiOTf (3)	CH_2Cl_2 -HFIP (1:1)	r.t., 5 h	—	57
2	Me_3SiOTf (3)	CH_2Cl_2	reflux, 3 h	no reaction	
3	$\text{Me}_3\text{SiB(OTf)}_4$ (1)	CH_2Cl_2	r.t., 0.25 h	89	—
4	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1)	CH_2Cl_2	reflux, 3 h	—	—
5	SnCl_4 (3)	CH_2Cl_2	reflux, 1 h	41	—

HFIP : $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$

により目的とする2-フルオロ-2-シクロペンテノンを得ることができたものの、収率41%と充分な結果は得られなかった。

この反応の成否ははじめのペンタジエニルカチオンの効率的な生成にあると仮定し、そのためにはカルボニル酸素のシリル化をより確かなものにすれば良いと考えた。そこで、より強力なシリル化剤である $\text{Me}_3\text{SiB}(\text{OTf})_4$ を用いて環化を試みた。その結果、反応は15分間で速やかに進行し、89%という高収率で目的とする2-フルオロ-2-シクロペンテノンを単一生成物として与えた。この反応条件を用い様々な置換様式の基質で環化を試みたところ、置換基をアルキル基からアリール基に変更しても反応は速やかに進行し、また三置換や環状の基質でも二重結合の位置異性体を与えなかった。以上より、いずれの場合も収率良く目的物のみが選択的に得られることを明らかにした。

Scheme 7



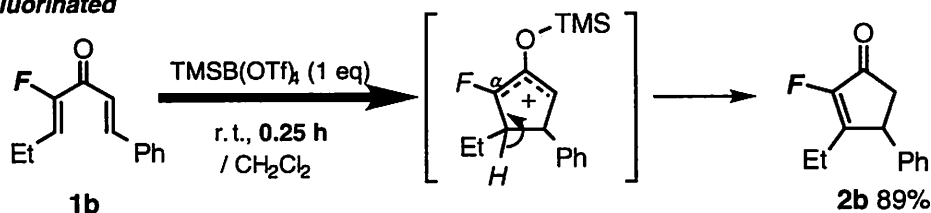
2-3 フッ素によるNazarov環化の制御と活性化の確認

前節の結果をみると、どのような置換様式でも二重結合は位置選択的に導入されており、フッ素により制御されていると考えられる。特に2fの三置換の置換様式では、置換基の数の違いにより、フッ素と逆側に二重結合が導入された方が熱力学的に安定な多置換の

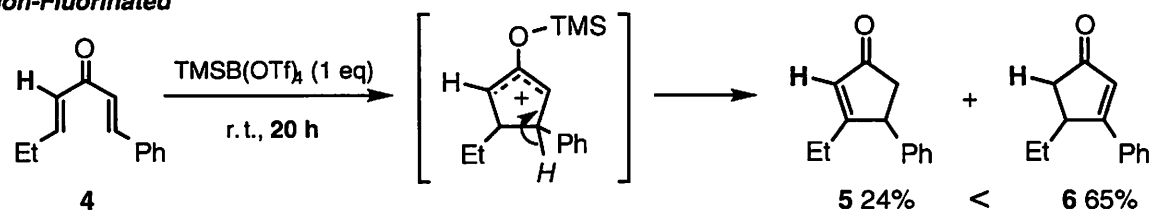
二重結合を与えるにも関わらず、フッ素側へ選択的に二重結合が生成している。こうしたフッ素の効果を明らかにするため、次のような比較実験を行った。

Scheme 8

◆ Fluorinated



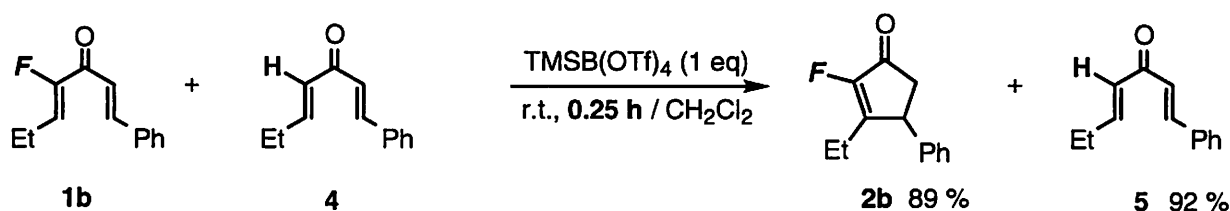
◆ Non-Fluorinated



フッ素を含まない基質**4**を用いて環化を行ったところ、反応時間は20時間かかり、フッ素を導入した**1b**の15分間に比べ80倍長くなった。この反応速度の差を確認するため、**1b**と**4**の1:1混合物を用いて競争反応を行った。その結果、フッ素を導入した**1b**のみ反応が進行してシクロペンテノンを経験した89%の収率で与え、一方フッ素を含まない**4**は92%の原料回収となった。以上の結果から、フッ素による反応の活性化効果が明らかになった。

Scheme 9

◆ 競争反応



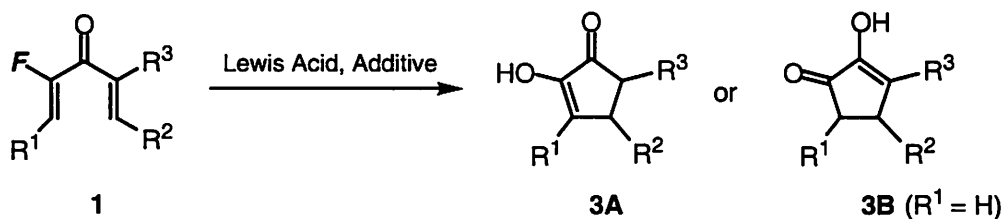
また、**4**の反応における生成物は、二重結合の位置異性体**5**と**6**の混合物を与えた。このとき、共役系の長く熱力学的により安定と思われるPh基側に二重結合が導入された生成物**6**の方が**5**より優先し、約3:1の割合で得られた。これに対し、フッ素を導入した場合には位置異性体の無い単一生成物として**2b**を与えており、さらにフッ素側に二重結合の入った共役系の短い異性体だけを与えた。また、**1c**のようにフッ素を除くと対称的な置換様式

の基質を用いて環化を行うと、他の置換基に影響されことなくフッ素の効果を見ることが出来る。この場合においても、二重結合は選択的にフッ素側へ導入されており、反応液の¹⁹F-NMRを用いて異性体が無いことも確認している。これらのことから、フッ素により二重結合の位置が制御されていることを明らかにできた。

2-4 2-ヒドロキシ-2-シクロペンテノンの合成

2-3節で述べた反応条件の検討において、本反応で溶媒としてHFIPを用いた場合にはC-F結合の加水分解を受け、ヒドロキシシクロペンテノンが得られることをすでに述べた。この多官能性シクロペンタンは合成中間体としての利用価値が高く、また、香りの成分としても実際に使われている。これを高収率で得ることができれば有用な合成反応となるので、各種条件検討を行った。その結果、置換様式によってC-F結合の加水分解に対する反応性は異なるものの、条件を選ぶことによりいずれの場合も良好な収率で**3**を合成することができた。**1a**, **1c**ではMe₃SiOTfを用い、環化の最終段階での脱プロトンを促進する目的で炭酸水素カリウムを加えたところ収率良く目的物**3**が得られた。また、**1b**ではLewis酸にBF₃・Et₂Oを用いることにより、良好な収率で**3**を得ることができた。フッ素側のビ

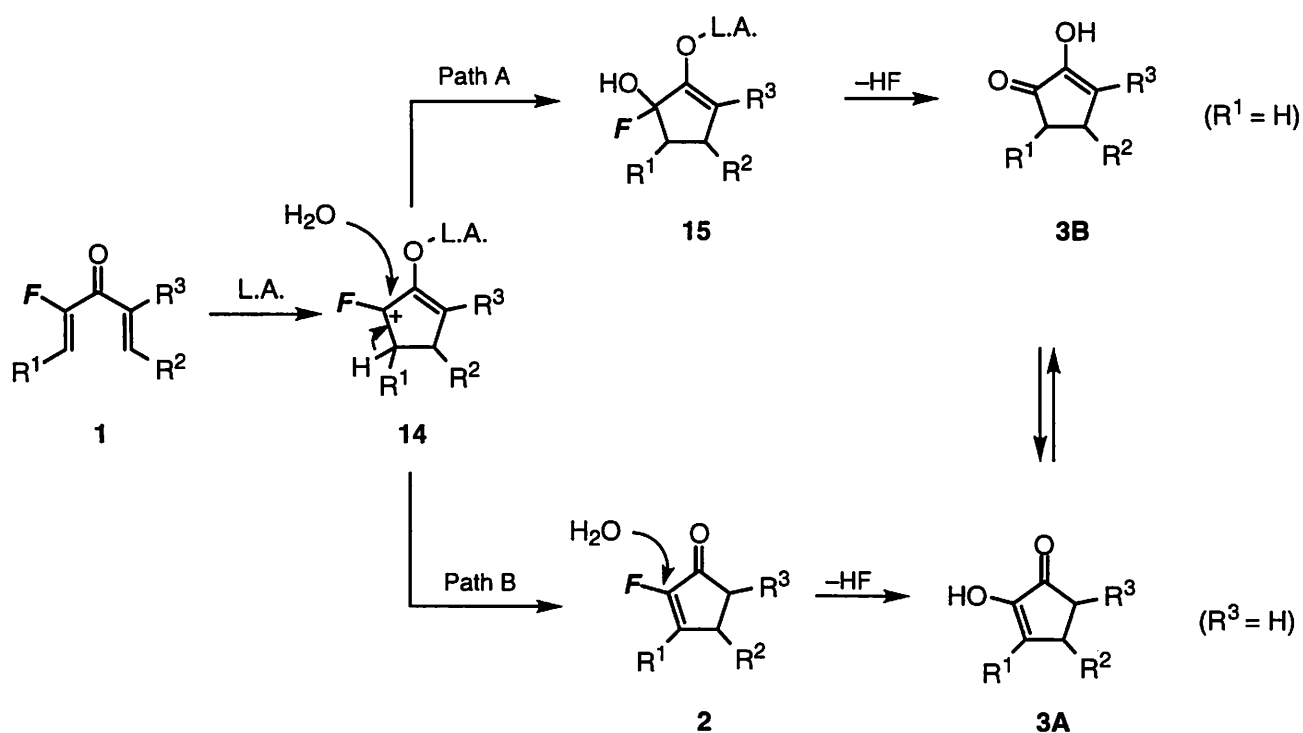
Scheme 10



Entry	R ¹	R ²	R ³	Lewis Acid (eq)	Additive (eq)	Solvent	Conditions	Yield / %	
1	1c	ⁿ Bu	ⁿ Bu	H	Me ₃ SiOTf (3)	KHCO ₃ (1.5)	HFIP	r.t., 15 h	55 (A)
2	1b	Et	Ph	H	BF ₃ •OEt ₂ (1)	CH ₂ Cl ₂ –HFIP (1:1)	reflux, 5 h	65 (A)	
3	1a	H	Ph	H	Me ₃ SiOTf (3)	KHCO ₃ (1.5)	HFIP	r.t., 1 h	70 (A)
4	1g	Ph	Ph	H	Me ₃ SiOTf (3)	CH ₂ Cl ₂ –HFIP (1:1)	r.t., 3 h	65 (A)	
5	1h	H	H	Bn	Me ₃ SiB(OTf) ₄ (1)	CH ₂ Cl ₂	r.t., 1 h	79 (B)	
6	1i	H	ⁿ Pr	Et	Me ₃ SiB(OTf) ₄ (1)	CH ₂ Cl ₂	r.t., 0.25 h	75 (B)	

ニル末端が無置換であり、カルボニル基の α 位に置換基を導入した基質**1f**, **1g**の場合には加水分解が進行し易く、 CH_2Cl_2 中で $\text{Me}_3\text{SiB}(\text{OTf})_4$ を用いてもヒドロキシシクロペンテノンのみが得られた。この原因についてはまだ明らかになっていないが、 $\text{R}^1=\text{H}$ となったためにフルオロシクロペンテノン**2**が加水分解に対して不安定になっている可能性がある。

この加水分解の機構としては次の二通りの経路を考えている。すなわち、ジビニルケトンにルイス酸を作用させると、環化後にシクロペンテニルカチオン**14**が生じる。ここで水の攻撃が起こり、続いてフッ化水素が脱離するPath Aと、**14**からプロトンの脱離によって環化が完了し、生成した2-フルオロ-2-シクロペンテノンが水の攻撃を受け、付加-脱離による過程を経て加水分解をうけるPath Bの二通りである。現段階ではどちらの機構で反応が進んでいるか明らかではないが、Nazarov環化体であるフルオロシクロペンテノン**2**の安定性(**2f**, **2g**については不明)を考えるとPath Aにより進行しているものと考えている。

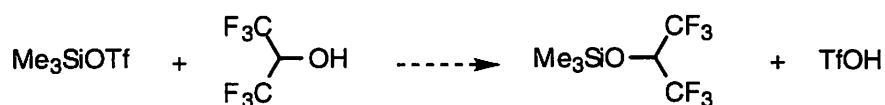


第3章 カチオン環化におけるルイス酸の検討

3-1 TMSOTfのHFIPでの挙動

当研究室では、これまでカチオン環化の条件として共溶媒であるHFIPの存在下にTMSOTfを用いてきた。ところが、TMSOTfはScheme 1に示すように、HFIPと反応してシリルエーテルとTfOHを生成する可能性がある。そこで、TMSOTfがこうした反応系内でそのまま存在できるのかどうかを確認するため、Scheme 2のNazarov環化をもとに検討を行った。

Scheme 1



CH₂Cl₂-HFIP(1:1)の混合溶媒中、ジフルオロビニル=ビニル=ケトン**1**にTMSOTfを作用させると73%の良好な収率でフルオロシクロペンテノン**2**が得られる(Entry 1)。Scheme 1の反応式が系内で起こっていることを想定し、この環化反応はTfOHがプロモーターとして働いているのではないかと考えた。そこでTfOHを用いて反応を行ったところ、収率は20%まで低下しTfOHのみで環化が進行しているのではないと分かった(Entry 2)。次に、副生するシリルエーテルも環化を推進するのに重要な役割を果たしているのではないかと考え、

Scheme 2

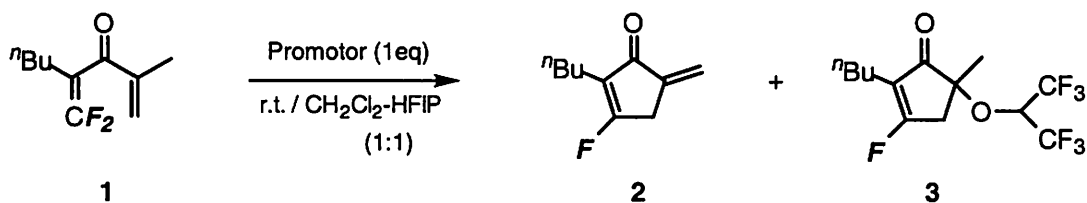


Table 1

Entry	Promotor	Time (h)	2 / %	3 / %
1	Me ₃ SiOTf	0.1	73	5
2	TfOH	0.1	20	— ^{a)}
3	TfOH + Me ₃ SiOCH(CF ₃) ₂	0.1	44	8

a) Not Determined

TfOHとシリルエーテルの両者を添加して環化を行った。しかしながら、TMSOTfの結果に比べやはり収率は低下した(Entry 3)。この結果から、少なくとも反応時間内において、反応系内ではTMSOTfとHFIPが十分に共存可能であり、TMSOTf自身がプロモーターとして反応を促進していることが明らかになった。

次に¹⁹F-NMRを用いて検討を行った。初めにHFIP中のTMSOTfを直接観測するため、その¹⁹F-NMRを測定したところ、両者のピークのシフト値が近く、またHFIPを溶媒量用いたために十分な解析ができなかった。そこで、HFIP(pKa 9.3)とpKa値が近くフッ素を含まない

-クロロフェノール(pKa 9.2)を用いてTMSOTfの挙動を追跡した。CDCl₃溶媒中では、TMSOTfとTfOHのシフト値は1ppm程離れており、また同時に測定したところそれぞれ独立したピークとして観測された。これに対し、*p*-クロロフェノール中では2つのシフト値は非常に近接しており、しかも同時に測定したところ1本のピークのみが観測された。このことは*p*-クロロフェノールとTMSOTfが反応してTfOHを生成していることを示していると考えた。このことは、pKa 9.3附近のアルコール溶媒とTMSOTfは共存できない可能性を示唆している。しかしながら、*p*-クロロフェノールとHFIPでは求核力が異なることも考慮する必要がある。そこで、HFIPとTMSOTfを1 : 1で混合し再度¹⁹F-NMRの測定を行った。その結果、CDCl₃中でHFIP(86.2 ppm)とTMSOTf(84.9 ppm)はそれぞれ独立したピークとして観測され、いずれもCDCl₃中のTfOH(85.9 ppm)とシフト値は一致しなかった。このことからHFIPとTMSOTfは共存可能であり、考察したScheme 1の反応は進行してないことが確認できた。

Table 2

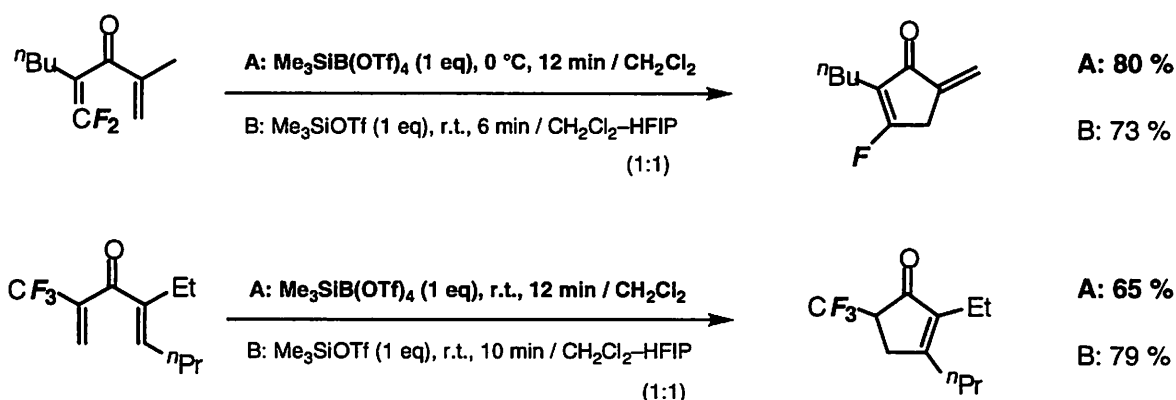
測定溶媒	TMSOTf	TfOH	TMSOTf-TfOH (1:1)	
/ CDCl ₃	84.83	85.90	85.43	85.09
/ <i>p</i> -Chlorophenol	85.11	84.94	84.82	
<i>p</i> -Chlorophenol	pKa 9.2		HFIP	pKa9.3

3-2 HFIPによる副生成物の問題 (TMSB(OTf)₄によるカチオン環化条件の改善)

序論で述べたように、HFIP溶媒を用いることにより反応や基質によっては副生成物を与えてしまう。これは、場合によって中間に生じるカチオンに対して、HFIPあるいはHFIP中に微量存在する水が反応するためである。しかし、この問題は、第2章のNazarov環化で述べたようにTMSB(OTf)₄を用いることで解決できる。より強力なシリル化剤であるTMSB(OTf)₄を用いることにより、溶媒にHFIPを添加することなくCH₂Cl₂のみで反応は進行することとなり、副生成物を与えることはなくなる。そこで、これまで当研究室で開発したカチオン環化にTMSB(OTf)₄を適用し、環化条件の改善と収率の向上を目指して再度検討を行うことにした。

まずNazarov環化にTMSB(OTf)₄を用いたところ、2,2-ジフルオロビニル=ビニル=ケトンを用いるNazarov環化ではHFIPを使わずにCH₂Cl₂中で反応は速やかに進行し、収率も80%まで向上させることができた。もう一種の1-トリフルオロメチルビニル=ビニル=ケトンを用いるNazarov環化では、収率の向上はできなかったもののCH₂Cl₂溶媒のみで反応が進行した。第2章の結果も併せて考えると、TMSB(OTf)₄はNazarov環化に適したプロモーターであるといえる。次に、他のカチオン環化についてもその適用範囲の検討を行った。

Scheme 3

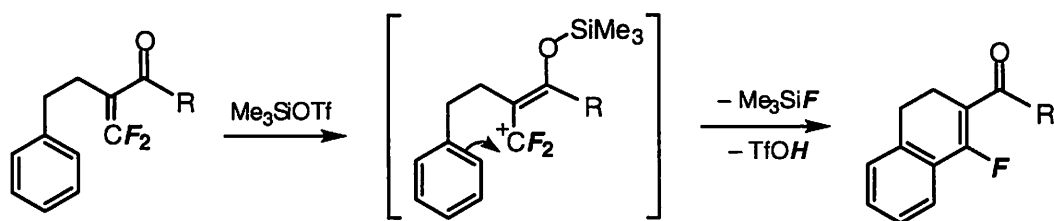


当研究室で開発された他のカチオン環化として、Friedel-Crafts環化と分子内エン反応が挙げられる。ジフルオロビニルケトンにシリル化剤を作用させると、 α -フルオロカルボカチオンが発生する。このカチオンを分子内のアリール基で捕捉することによりFriedel-Crafts環化が進行し、また分子内のアルケニル基で捕捉することにより分子内Ene

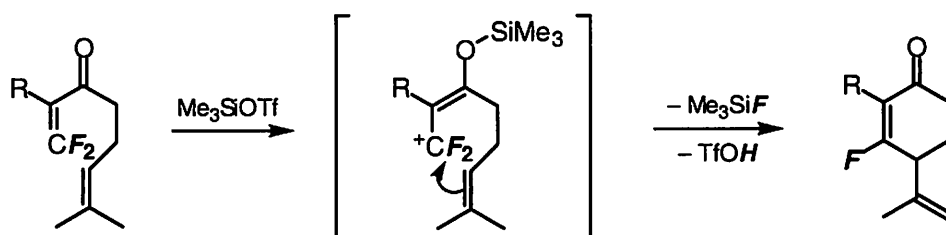
反応が進行する(Scheme 4)。この2つの反応についてもTMSB(OTf)₄を適用してみた。

Scheme 4

◆ Friedel–Crafts Reaction

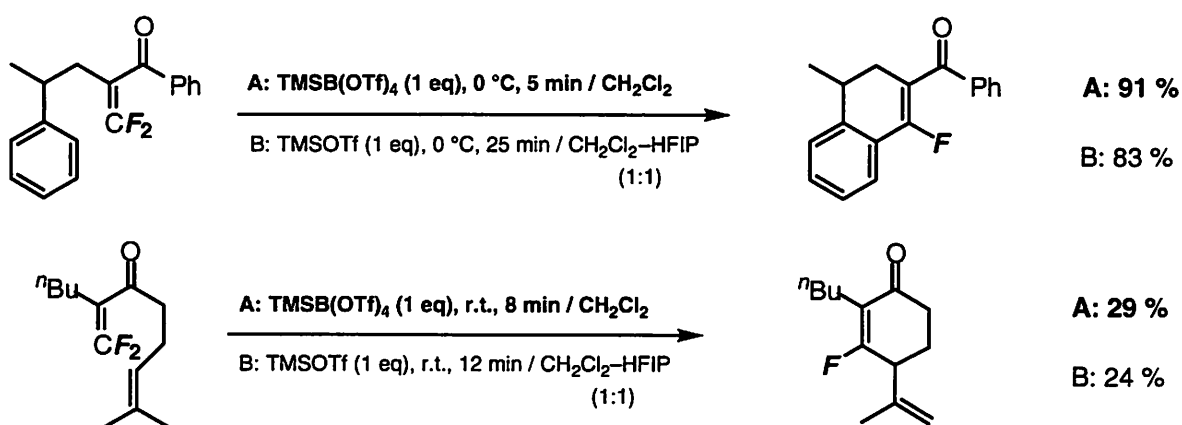


◆ Ene Reaction



上述のFriedel–Crafts環化をTMSB(OTf)₄の存在下で行ったところ、CH₂Cl₂溶媒のみで反応は進行し、反応時間もTMSOTfの25分間から5分間まで短縮され、さらに収率は91%まで向上することが分かった。また分子内Ene反応についてもCH₂Cl₂中で進行し、収率もまだ充分とはいえないがやはり向上させることができた。

Scheme 5



以上のように、各種のカチオン環化において、TMSB(OTf)₄は極めて優れたプロモーターとして働くことを明らかにできた。今後、2種のカチオン環化を組み合わせたTandem環化においても、TMSB(OTf)₄を用いることにより収率の向上が期待できる。

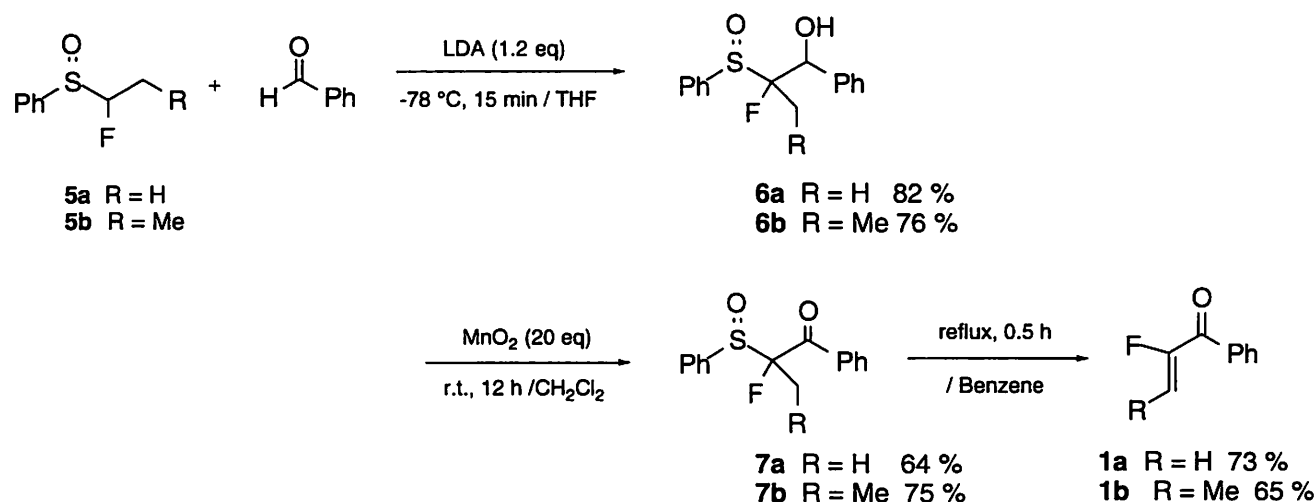
第4章 α -フルオロエノンの求核剤に対する反応性

4-1 外部求核種による α -フルオロエノンに対する求核攻撃

共役 α -フルオロエノンに対して求核攻撃を行い、通常の1,2-または1,4-付加が進行するのか、あるいはカルボニル基の α 位でのフッ素の求核置換が起こるのかを検討した。この基質となる共役 α -フルオロエノンの合成は、2-1節と同様の手法によって行った。

Scheme 1に従い末端が無置換のエノン**1a**を合成したところ、重合が進行し易く極めて不安定であることが分かった。そこで、共役エノンのビニル末端にメチル基を導入した基質**1b**を用いて検討を行うことにした。

Scheme 1



まず、**1b**に反応させる求核剤として様々な炭素求核剤を試みた。その結果をTable 1に示す。最初にⁿBuLiを作用させたところ、1,2-付加体を53%、1,4-付加体を30%の収率で与えた(Entry 1)。ⁿBuMgBrでは系内で分解反応が進行して、1,4-付加体のみを11%の収率で与えた(Entry 2)。次にⁿBuCu, ⁿBu₂CuLi, ⁿBu₂Cu(CN)Liなどの銅反応剤を試みたが、1,4-付加体のみをそれぞれ35%, 60%, 45%という収率で与えた(Entries 3, 4, 5)。次に求核種をブチル基からメチル基に変更して同様の反応を試みたが、リチウム反応剤、銅反応剤いずれの場合においても、1,2-付加体もしくは1,4-付加体のみを与えた(Entries 6, 7)。これらの金属反応剤を用いたときには、カルボニル酸素に金属が配位することにより、カルボニル炭素と共役エノンの末端炭素の電荷密度が減少し、これら2点の反応性が高くなっているものと考え

Scheme 2

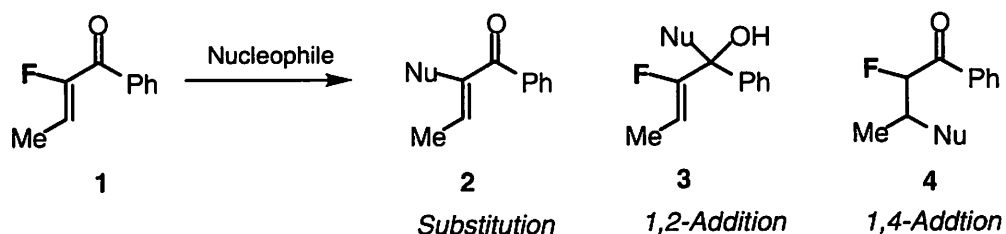


Table 1

Entry	Nucleophile (eq)	Solvent	Conditions	2 / %	3 / %	4 / %
1	<i>n</i> BuLi (1)	THF	−78 °C, 15 min	0	53	30
2	<i>n</i> BuMgBr (1)	THF	−78 °C, 15 min	0	0	11
3	<i>n</i> Bu ₂ CuLi (1)	Ether	−78 °C, 30 min	0	0	60
4	<i>n</i> BuCu (1)	Ether	0 °C, 2 h	0	0	35
5	<i>n</i> Bu ₂ Cu(CN)Li (1)	Ether	−78 °C, 2 h	0	0	45
6	MeLi (1.2)	THF	−78 °C, 2 h	0	75	0
7	Me ₂ Cu(CN)Li (1)	Ether	0 °C, 3 h	0	0	64
8	MeLi (1.2)	THF-HMPA (1:1)	0 °C, 3 h	0	0	55

Table 2

Entry	Nucleophile (eq)	Solvent	Conditions	2 / %	3 / %	4 / %
1	NaOMe (1)	MeOH	r.t., 1 day	0	0	92
2	Et ₂ NLi (1)	THF	reflux, 1 h	0	0	35
3	PhSLi (1)	THF	0 °C, 10 min	0	0	52
6	Ph ₃ GeLi (1)	THF	0 °C, 30 min	0	0	46
7	PhSeNa (1)	THF-HMPA (1:1)	reflux, 1 h	0	0	32
8	<i>n</i> Bu ₃ SnLi (2)	THF	0 °C, 5 h → r.t., 5 h	0	0	35
9	Et ₂ NH (2)	THF	reflux, 5 h	0	0	(85) ^{a)}
10	 (2)	THF	reflux, 3 h	0	0	(95) ^{a)}

a) Recovery of Starting Material

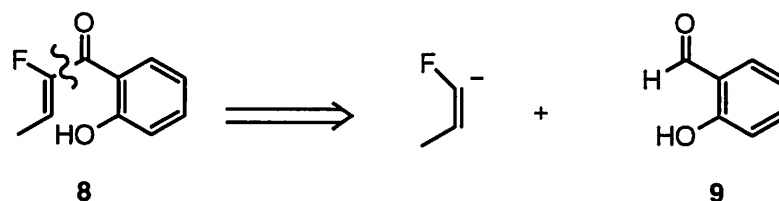
えられる。そこで、HMPAを溶媒に加えて金属を捕捉し、裸のアニオンによってケトンの α 位への求核攻撃を促進しようと試みた。しかしながら、THF-HMPA(1:1)混合溶媒中でMeLiを作用させた場合にも、1,4-付加体のみを与えた(Entry 8)。これらのことから、炭素求核剤を用いた場合には期待した α 位への攻撃は起こらず、通常の間接エノンと同様の反応性を示すことがわかった。次に、ヘテロ元素求核剤を用いて検討を行った。

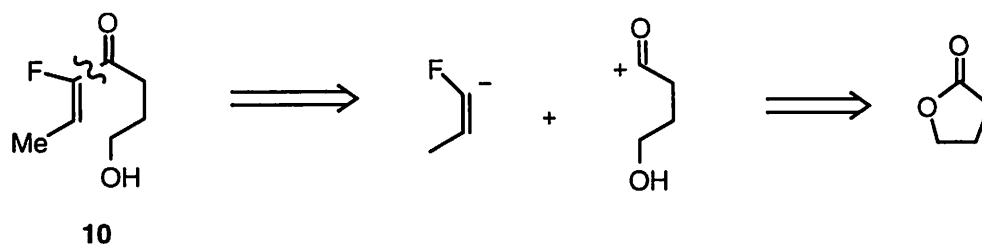
Table 2に示すように、酸素、窒素、硫黄、ゲルマニウム、セレン、スズと様々なヘテロ元素求核種を用いて**1b**との反応を検討したが、炭素求核剤と同様にフッ素の置換は進行せず、1,4-付加体のみを選択的に与えた。そこで、先程と同様に金属を用いない求核剤による検討を行った。しかし、ジエチルアミンやピロリジンなどの2級アミンを求核剤として用いてみたが、反応は進行しなかった(Entries 9, 10)。これらのことから、 α -フルオロエノンはヘテロ元素求核剤に対しても、通常のエノンと同様の反応性を示すことがわかった。

4-2 分子内求核種を有する α -フルオロエノンの合成

α -フルオロエノンに対する分子間での求核攻撃では1,2-または1,4-付加しか進行せず、目的とする α -フッ素の求核置換は全く見られなかった。そこで分子内に求核種を有する基質を調製し、分子内での求核置換を試みた。求核種としてアニオンを発生させ易い酸素原子を選び、求核置換により安定な5員環や6員環を生成させる原料の設計を行った。Scheme 5に示すような逆合成解析により、サリチルアルデヒドと γ -ブチロラク톤を各々原料とした。

Scheme 5





最初に、原料**8**の合成を行った。まず、サリチルアルデヒド**9**のフェノール性ヒドロキシ基の保護を試みた。TMS, THPと穏やかな条件で保護を行ったがうまくいかなかった (Entries 1, 2, 3)。そこで、MOM保護を試みたところ、目的としたMOMエーテル化が進行した (Entry 4)。

Scheme 6

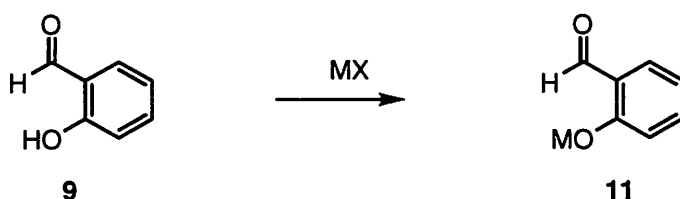
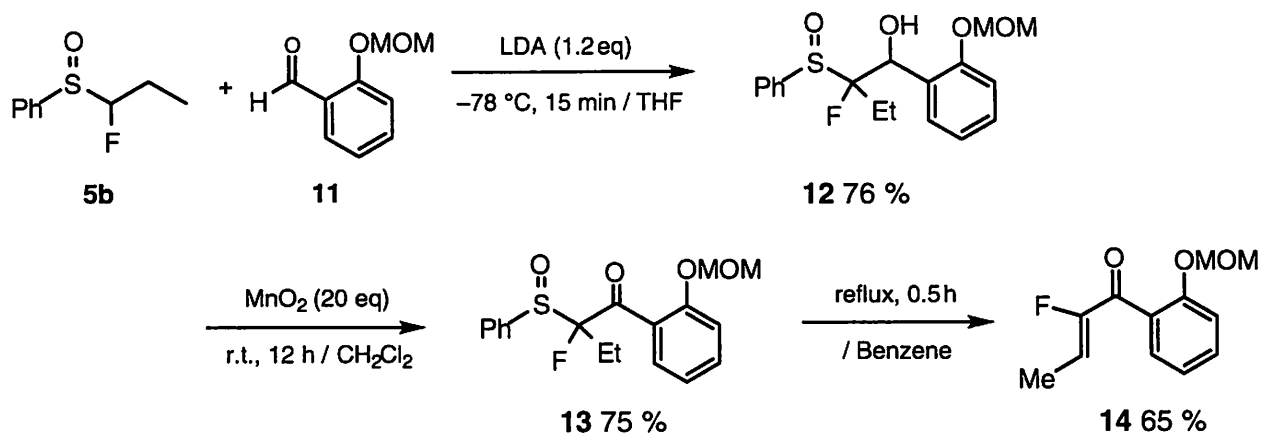


Table 3

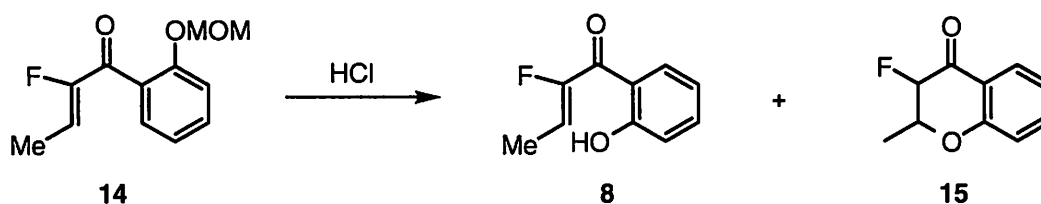
Entry	Protectiv Group (eq)	promotor (eq)	Solvent	Conditions	Yield / %
1	TMSCl (1.2)	Pyridine (2)	THF	reflux, 5 h	no reaction
2	TMSCl (1.2)	Et ₃ N (1.2)	THF	reflux, 5 h	no reaction
3	 (1.2)	TsOH (0.1)	CH ₂ Cl ₂	reflux, 3 h	no reaction
4	MOMCl (1.2)	NaH (1.1)	THF	r.t., 2 h	85 %

この保護を行ったサリチルアルデヒド**11**を用い、先と同様の経路により α -フルオロエノン**14**の合成を行った。

Scheme 6

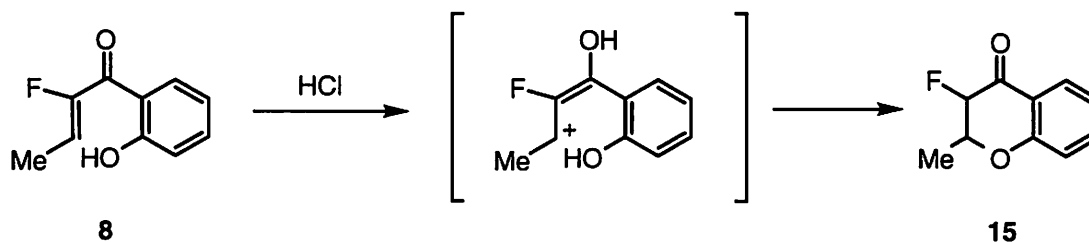


Scheme 7



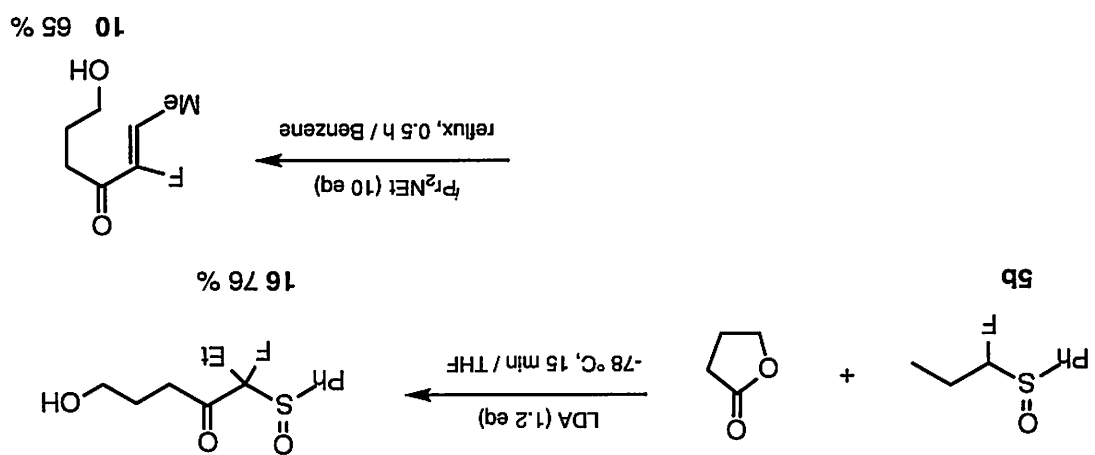
脱スルフェン酸により α -フルオロエノン部位を形成した後、**14**を塩酸で処理しフェノール性ヒドロキシ基の脱保護を行ったところ、副生成物として環化体**15**を与えた。これは系内で脱保護が進行した後、カルボニル酸素にプロトン化が起こってカチオンを生じ、これがヒドロキシ基の攻撃を受けて環化したものと考えている。

Scheme 8



次に原料**10**の合成を行った。ここでは、先程述べたように γ -ブチロラクトンを用いた。環状のエステルを用いることにより一段階でケトン体**16**を合成でき、ステップ数を短縮して合成することができる。

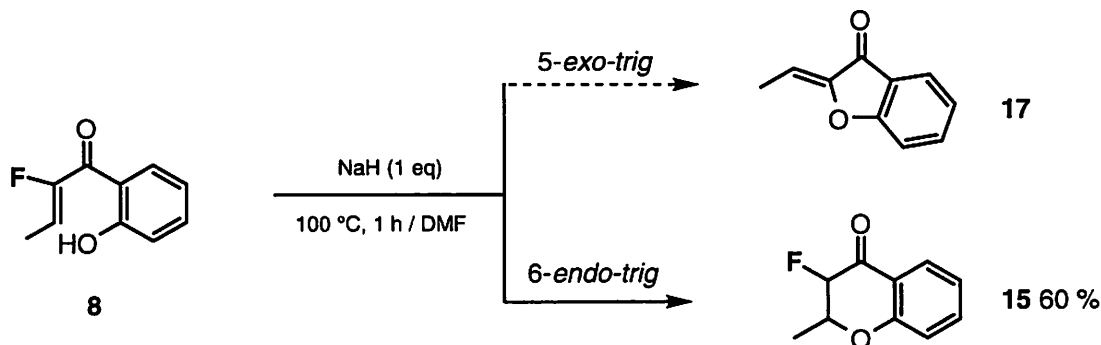
Scheme 9



4-3 分子内求核種による α -フルオロエノンに対する求核攻撃

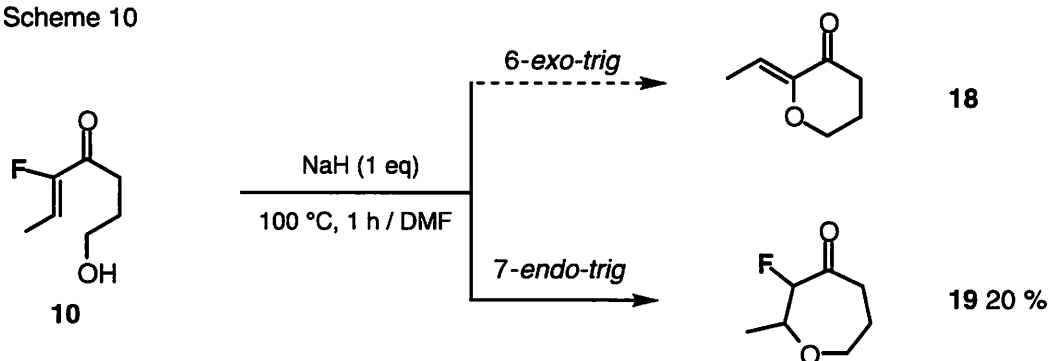
最初に上で得られた**8**を用いて、分子内求核攻撃を試みた。NaHによって脱プロトンを行い分子内アルコキシドによる求核攻撃を行ったところ、期待した求核置換反応による5員環ケトンを確認できず、1,4-付加が進行して安定な6員環ケトンを与えた。

Scheme 9



次に、炭素鎖を一つ長くした**10**を用いて求核剤との反応性を調べた。ここでは、求核置換が進行すれば安定な6員環ケトン**18**を生成するのに対し、1,4-付加が起こればより不安定な7員環ケトン**19**を与えることになる。このように**10**は求核置換が進行し易いと考えられる基質であるが、この場合にも求核置換体**18**ではなく、1,4-付加体**19**を与えた。この反応では収率が低く、系内でなんらかの分解反応が進行しているものと思われるが、副生成物の中にも目的とする6員環生成物は確認できなかった。

Scheme 10



以上の結果より、分子内での求核攻撃を試みたが、やはり α 位での求核置換は進行しなかった。今回の検討の結果より、分子間、分子内いずれの場合でも共役 α -フルオロエノンの求核剤に対する反応性は、通常のエノンとほぼ同じであるということが明らかになっ

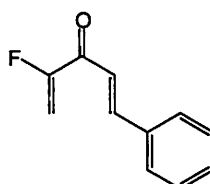
た。当初の目的であった求核置換反応を達成することはできなかったが、得られた様々な α -フルオロケトン類は合成中間体として用いることができ、さらなる官能基変換により含フッ素化合物の合成中間体として利用できるものと考えている。

5 章 実験項

Melting points were measured in open capillary tubes and are uncorrected. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at the indicated field strength. Chemical shift values of ^{19}F NMR were given in ppm relative to internal C_6F_6 .

5 - 1 Nazarov環化(ジビニルケトン)

4-Fluoro-1-phenyl-1,4-pentadiene-3-one (1a).



A solution of **12a** (230 mg, 0.76 mmol) in 4 ml of benzene was heated under reflux for 1 h. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 5:1) to give **1a** (129 mg, 0.73mmol, 96 %) as a light yellow crystal.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.30 (1H, dd, $J = 14.6, 3.4$ Hz), 5.70 (1H, dd, $J = 45.8, 3.4$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 5.9, 2.1$ Hz), 7.39–7.46 (3H, m), 7.46 (2H, dd, $J = 36.6, 3.1$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 15.9$ Hz).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 101.6 (d, $J_{\text{CF}} = 15$ Hz), 119.2, 128.2, 129.0, 131.2, 134.3, 146.2 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 160.6 (d, $J_{\text{CF}} = 269$ Hz), 182.9 (d, $J_{\text{CF}} = 31$ Hz).

^{19}F NMR (471 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{F}_6$) 44.5 (1F, dd, $J_{\text{FH}} = 45.7, 14.6$ Hz) ppm.

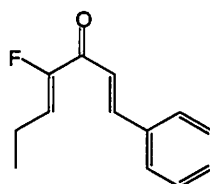
IR (KBr disk) 3103, 3030, 1660, 1640, 1610, 1450, 1360, 1070, 940, 900 cm^{-1} .

MS (70 eV) m/z 176 (M^+ ; (67 %)), 103 (100), 77 (70).

HRMS Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{OF}$ 176.0637 (M^+); Found 176.0609.

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{OF}$: C, 74.98; H, 5.15. Found: C, 74.72; H, 5.15.

4-Fluoro-1-Phenyl-1,4-heptadiene-3-one (1b).



Compound **1b** was prepared by the method described above using **12b** (1.25 g, 3.8 mmol) in benzene (10 ml). Purification by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 20:1) gave **1b** (431 mg, 2.0 mmol, 56 %) as a yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.33 (2H, d, quint, *J* = 7.6, 2.1 Hz), 6.18 (1H, dt, *J* = 34.7, 7.8 Hz), 7.23 (1H, dd, *J* = 15.6, 2.1 Hz), 7.38-7.43 (3H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.80 (1H, d, *J* = 16.0 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 13.0 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 17.9 (d, *J*_{CF} = 4 Hz), 119.6, 121.4 (d, *J*_{CF} = 13 Hz), 128.6, 128.9, 130.8, 134.5, 145.1 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 155.5 (d, *J*_{CF} = 260 Hz), 182.7 (d, *J*_{CF} = 31 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃ / C₆F₆) 31.3 (1F, *J*_{FH} = 31.3 Hz) ppm.

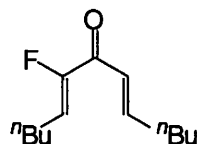
IR (neat) 2960, 1650, 1600, 1570, 1450, 1330, 1200, 1010, 760 cm⁻¹.

MS (70 eV) *m/z* 204 (M⁺; (44)), 131 (69), 103 (100), 77 (57).

HRMS Calcd for C₁₃H₁₃OF 204.0950 (M⁺); Found 204.0959.

Anal. Calcd for C₁₃H₁₃OF: C, 76.45; H, 6.42. Found: C, 76.32; H, 6.48.

6-Fluoro-5,8-tridecadiene-7-one (**1c**)



Compound **1c** was prepared by the method described above using **12c** (1.35 g, 4.0 mmol) in benzene (4 ml). Purification by column chromatography on silica gel (hexane-AcOEt 20:1) gave **1c** (650 mg, 3.1 mmol, 77 %) as a yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (6H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.32-1.51 (8H, m), 2.24-2.31 (4H, m), 6.09 (1H, dt, *J* = 34.5, 7.9 Hz), 6.58 (1H, ddt, *J* = 15.3, 1.8, 1.5 Hz), 7.09 (1H, dt, *J* = 15.3, 7.6 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 13.8, 13.8, 22.3, 22.3, 24.8 (d, *J*_{CF} = 4 Hz), 30.1, 30.5, 32.5, 120.1 (d, *J*_{CF} = 12 Hz), 123.5, 150.66 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 155.8 (d, *J*_{CF} = 260 Hz), 182.9 (d, *J*_{CF} = 30 Hz).

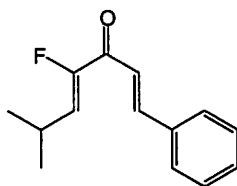
¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃ / C₆F₆) 31.7 (1F, *J*_{FH} = 34.5 Hz) ppm.

IR (neat) 2960, 1650, 1600, 1570, 1450, 1330, 1200, 1010, 760 cm⁻¹.

MS (70 eV) *m/z* 212 (M⁺; (100)), 183 (63), 113 (92), 111 (90).

HRMS calcd for C₁₃H₁₃OF 212.1577 (M⁺); found 212.1563.

4-Fluoro-6-methyl-1-phenyl-1,4-heptadiene-3-one (**1d**)



Compound **1d** was prepared by the method described above using **12d** (2.73 g, 7.9 mmol) in benzene (7 ml). Purification by column chromatography on silica gel (AcOEt–hexane 1: 10) gave **1d** (1.10 g, 5.1 mmol, 64 %) as a yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (6H, d, *J* = 6.7 Hz), 2.87–2.97 (1H, m), 6.04 (1H, dd, *J* = 35.1, 9.8 Hz), 7.23 (1H, dd, *J* = 15.6, 2.0 Hz), 7.39–7.42 (3H, m), 7.61 (2H, brd, *J* = 4.2 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 15.6 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 22.1 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 24.7 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 119.6, 126.4 (d, *J*_{CF} = 12 Hz), 128.6, 129.0, 130.7, 134.5, 145.2 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 154.4 (d, *J*_{CF} = 261 Hz), 183.0 (d, *J*_{CF} = 30 Hz).

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃ / C₆F₆) 31.0 (1F, *J*_{FH} = 34.5 Hz) ppm.

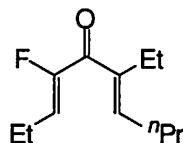
IR (neat) 2964, 1646, 1606, 1577, 1450, 1334, 1205, 1031, 763 cm⁻¹.

MS (70 eV) *m/z* 218 (M⁺; (100)).

HRMS Calcd for C₁₃H₁₃OF 218.1107 (M⁺); Found 218.1087.

Anal. Calcd for C₁₃H₁₃OF: C, 77.04; H, 6.93. Found: C, 76.84; H, 6.93.

6-Ethyl-4-fluoro-4,6-decadiene-5-one (**1e**)



Compound **1e** was prepared by the method described above using **12e** (1.08 g, 3.3 mmol) in benzene (3 ml). Purification by column chromatography on silica gel (AcOEt–hexane 1: 20) gave **1e** (598 mg, 3.0 mmol, 90 %) as a yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 0.98 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.08 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.50 (2H, tq, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 2.24 (2H, td, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 2.29 (2H, brq, *J* = 7.6 Hz), 2.37 (2H, q, *J* = 7.6 Hz), 5.84 (1H, dt, *J* = 34.2, 7.6 Hz), 6.33 (1H, brt, *J* = 7.3 Hz).

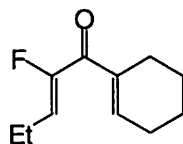
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 13.1, 13.4, 13.8, 17.9 (d, *J*_{CF} = 4 Hz), 20.2, 22.1, 30.4, 123.1 (d, *J*_{CF} = 13 Hz), 141.2, 142.8 (d, *J*_{CF} = 4 Hz), 154.9 (d, *J*_{CF} = 262 Hz), 189.7 (d, *J*_{CF} = 27 Hz).

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃ / C₆F₆) 38.1 (1F, d, *J*_{FH} = 33.6 Hz).

MS (70 eV) m/z 198 (M^+ (39)), 169 (100), 141 (69), 127 (69).

HRMS Calcd for $C_{13}H_{13}OF$ 198.1420 (M^+); Found 198.1426.

1-(1-Cyclohexene)-2-fluoro-2-pentene-1-one (1f)



Compound **1f** was prepared by the method described above using **12f** (1.35 g, 4.4 mmol) in benzene (4 ml). Purification by column chromatography on silica gel (AcOEt–hexane 1: 10) gave **1f** (577 mg, 3.2 mmol, 72 %) as a yellow oil.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.61–1.71 (4H, m), 2.22–2.31 (6H, m), 5.87 (1H, dt, J = 34.8, 7.6 Hz), 6.79 (1H, td, J = 3.8, 1.6 Hz).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 13.2, 17.9 (d, J_{CF} = 5 Hz), 21.5, 21.9, 24.0, 26.0, 122.6 (d, J_{CF} = 13 Hz), 137.4, 141.6 (d, J_{CF} = 6 Hz), 155.7 (d, J_{CF} = 262 Hz), 188.5 (d, J_{CF} = 27 Hz).

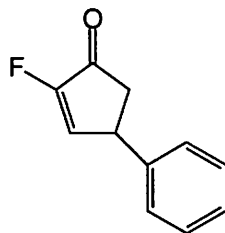
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$ / C_6F_6) 37.6 (1F, dd, J_{FH} = 34.5, 1.7 Hz).

IR (neat) 2937, 2875, 1654, 1648, 1457, 1450, 1380, 1282, 1238, 977 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $C_{11}H_{15}OF$: C, 72.50; H, 8.30. Found: C, 72.21; H, 8.33.

5 - 2 Nazarov環化(シクロペンテノン)

2-Fluoro-4-phenyl-2-cyclopentenone (2a).



TMSB(OTf)₄ (0.81 ml, 0.29 M in CH₂Cl₂, 0.24 mmol) was added to a solution of 4-fluoro-1-phenyl-1,4-pentadien-3-one (**1a**, 42.0 mg, 0.238 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml) at room temperature under a nitrogen atmosphere. After being stirred for 15 minutes, the reaction mixture was added to saturated NaHCO₃ (aq) for quenching the reaction. Organic materials were extracted with CH₂Cl₂ three times. The combined extracts were washed with saturated NaHCO₃ (aq) and brine, then dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (AcOEt–hexane 1:5) to give 2-fluoro-4-phenyl-2-cyclopentenone (**2a**) (33.1 mg, 0.188 mmol, 79 %) as a light yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.40 (1H, dd, *J* = 19.4, 1.8 Hz), 2.99 (1H, dd, *J* = 19.4, 6.4 Hz), 4.03–4.09 (1H, m), 7.00 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.18 (2H, dt, *J* = 7.3, 1.6 Hz), 7.29 (1H, tt, *J* = 7.3, 1.6 Hz), 7.36 (2H, br t, *J* = 7.3 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 38.7 (d, *J*_{CF} = 6 Hz), 42.5 (d, *J*_{CF} = 4 Hz), 126.9, 127.6, 129.1, 138.8 (d, *J*_{CF} = 6 Hz), 140.9 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 158.8 (d, *J*_{CF} = 284 Hz), 198.3 (d, *J*_{CF} = 19 Hz).

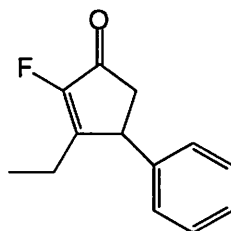
¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃ / C₆F₆) 23.1 (1F, d, *J* = 6 Hz) ppm.

IR (KBr disk) 2929, 1731, 1648, 1340, 1078, 765, 701 cm⁻¹.

MS (70 eV) *m/z* 176 (M⁺; 100), 147 (58), 133 (44).

Anal. Calcd for C₁₁H₉OF: C, 74.98; H, 5.15. Found: C, 74.91; H, 5.19.

3-Ethyl-2-fluoro-4-phenyl-2-cyclopentenone (2b).



Compound **2b** was prepared by the method described above using 4-fluoro-1-phenyl-1,4-heptadien-

3-one (**1b**) (59.8 mg, 0.506 mmol), TMSB(OTf)₄ (1.25 ml, 0.41 M in CH₂Cl₂, 0.51 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml). Purification by thin layer chromatography on silica gel (AcOEt–hexane 1:5) gave 3-ethyl-2-fluoro-4-phenyl-2-cyclopentenone (**2b**) (90.2 mg, 0.442 mmol, 88 %) as a light yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.02 (1H, br dq, *J* = 15.2, 7.6 Hz), 2.36 (1H, d, *J* = 19.0 Hz), 2.47 (1H, dq, *J* = 15.2, 7.6 Hz), 2.92 (1H, dd, *J* = 19.0, 6.1 Hz), 3.92 (1H, dd, *J* = 6.1 Hz, *J*_{HF} = 6.1 Hz), 7.15 (2H, br d, *J* = 7.3 Hz), 7.28 (1H, br t, *J* = 7.3 Hz), 7.35 (2H, br t, *J* = 7.3 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 10.9 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 19.9, 41.6 (d, *J*_{CF} = 5 Hz), 42.1 (d, *J*_{CF} = 4 Hz), 127.2, 127.5, 129.1, 140.3 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 155.0 (d, *J*_{CF} = 277 Hz), 156.9 (d, *J*_{CF} = 4 Hz), 197.5 (d, *J*_{CF} = 19 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃ / C₆F₆) 16.8 (1F, d, *J* = 5 Hz) ppm.

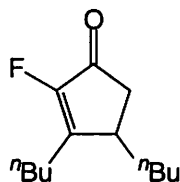
IR (neat) 2980, 1725, 1665, 1455, 1355, 1105, 1065, 705 cm⁻¹.

MS (70 eV) *m/z* 204 (M⁺; 40), 175 (100), 147 (29), 77 (26).

HRMS Calcd for C₁₃H₁₃OF 204.0950 (M⁺); Found 204.0950.

Anal. Calcd for C₁₃H₁₃OF: C, 76.45; H, 6.42. Found: C, 76.22; H, 6.46.

3,4-Dibutyl-2-fluoro-2-cyclopentenone (**2c**).



Compound **2d** was prepared by the method described above using 6-fluoro-5,8-tridecadien-7-one (**1d**) (50.7 mg, 0.239 mmol), TMSB(OTf)₄ (0.82 ml, 0.29 M in CH₂Cl₂, 0.24 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml). Purification by thin layer chromatography on silica gel (AcOEt–hexane 1:5) gave 2-fluoro-4-phenyl-2-cyclopentenone (**2d**) (45.3 mg, 0.213 mmol, 89 %) as a white crystal.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 0.95 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.18–1.44 (7H, m), 1.44–1.54 (1H, m), 1.54–1.64 (1H, m), 1.73–1.82 (1H, m), 2.09 (1H, d, *J* = 18.9 Hz), 2.19–2.28 (1H, m), 2.54 (1H, dd, *J* = 18.9, 6.0 Hz), 2.53–2.62 (1H, m), 2.69–2.75 (1H, m).

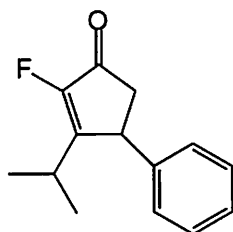
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 14.0, 22.7, 25.8, 28.7 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 32.3, 35.3, 35.3, 38.3, 38.4, 154.7 (d, *J*_{CF} = 275 Hz), 157.3 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 197.6 (d, *J*_{CF} = 19 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃ / C₆F₆) 16.3 (1F, d, *J* = 5 Hz) ppm.

MS (70 eV) *m/z* 212 (M⁺; 81), 155 (61), 114 (100), 85 (59).

HRMS Calcd for $C_{13}H_{21}OF$ 212.1576 (M^+); Found 212.1563.

2-Fluoro-3-isopropyl-4-phenyl-2-cyclopentenone (2d).



Compound **2c** was prepared by the method described above using 4-fluoro-6-methyl-1-phenyl-1,4-heptadien-3-one (**1c**) (51.7 mg, 0.234 mmol), TMSB(OTf)₄ (0.43 ml, 0.55 M in CH₂Cl₂, 0.24 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml). Purification by thin layer chromatography on silica gel (AcOEt–hexane 1:5) gave 2-fluoro-3-isopropyl-4-phenyl-2-cyclopentenone (**2c**) (38.0 mg, 0.175 mmol, 74 %) as a light yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.12 (3H, dd, J = 7.0 Hz, J_{HF} = 1.5 Hz), 2.35 (1H, d, J = 19.0 Hz), 2.48 (1H, sept, J = 7.0 Hz), 2.90 (1H, dd, J = 19.0, 7.0 Hz), 3.94 (1H, br dd, J = 7.0 Hz, J_{HF} = 7.0 Hz), 7.17 (2H, br d, J = 7.3 Hz), 7.25–7.31 (1H, m), 7.34 (2H, br t, J = 7.3 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 19.7 (d, J_{CF} = 3 Hz), 20.6 (d, J_{CF} = 2 Hz), 28.4 (d, J_{CF} = 2 Hz), 41.9 (d, J_{CF} = 6 Hz), 42.3 (d, J_{CF} = 4 Hz), 127.4, 127.6, 129.0, 140.8 (d, J_{CF} = 2 Hz), 154.9 (d, J_{CF} = 277 Hz), 160.3, 198.0 (d, J_{CF} = 20 Hz).

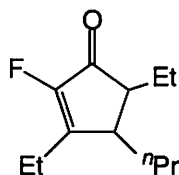
¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃ / C₆F₆) 19.4 (1F, d, J = 5 Hz) ppm.

IR (neat) 2971, 1724, 1658, 1456, 1315, 1070, 701 cm⁻¹.

MS (70 eV) m/z 218 (M^+ ; 64), 175 (100), 140 (81).

HRMS Calcd for $C_{14}H_{15}OF$ 218.1107 (M^+); Found 218.1087.

3,5-Diethyl-2-fluoro-4-propyl-2-cyclopentenone (2e).



Compound **2e** was prepared by the method described above using 4-fluoro-6-ethyl-3,6-decadien-5-one (**1e**) (59.8 mg, 0.300 mmol), TMSB(OTf)₄ (1.2 ml, 0.26 M in CH₂Cl₂, 0.31 mmol) in CH₂Cl₂

(3 ml). Purification by thin layer chromatography on silica gel (AcOEt–hexane 1:5) gave 3,5-diethyl-2-fluoro-4-propyl-2-cyclopentenone (**2e**) (38.9 mg, 0.195 mmol, 65 %) as a light yellow oil.

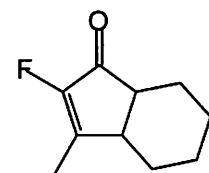
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 0.95 (3H, *J* = 7.0 Hz), 1.18 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.25–1.48 (4H, m), 1.59 (1H, ddt, *J* = 14.2, 7.0, 7.0 Hz), 1.64–1.75 (1H, m), 2.02 (1H, dd, *J* = 6.2, 6.2 Hz), 2.18–2.28 (1H, m), 2.39–2.43 (1H, m), 2.62 (1H, ddt, *J* = 15.0, 7.5, 7.5 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) major isomer: δ 10.8, 11.2 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 14.3, 19.5, 19.9, 24.8, 34.9 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 41.3 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 49.8 (d, *J*_{CF} = 4 Hz), 153.6 (d, *J*_{CF} = 277 Hz), 157.4 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 200.5 (d, *J*_{CF} = 17 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃ / C₆F₆) for 8/2 mixture 14.9 (0.2F, d, *J* = 5 Hz), 16.0 (0.8F, d, *J* = 6 Hz) ppm.

IR (neat) 2962, 2933, 2875, 1722, 1688, 1461, 1380, 1355, 1116, 1022 cm⁻¹.

7-Ethyl-8-fluorobicyclo[4.3.0]non-7-en-9-one (**2f**).



Compound **2g** was prepared by the method described above using 1-(1-cyclohexenyl)-2-fluoro-2-penten-1-one (**1g**) (48.5 mg, 0.266 mmol), TMSB(OTf)₄ (0.66 ml, 0.41 M in CH₂Cl₂, 0.27 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml). Purification by thin layer chromatography on silica gel (AcOEt–hexane 1:5) gave 7-Ethyl-8-fluorobicyclo[4.3.0]non-7-en-9-one (**2g**) (38.2 mg, 0.210 mmol, 79 %) as a light yellow oil.

IR (neat) 2962, 2933, 2875, 1722, 1688, 1461, 1380, 1355, 1116, 1022 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.28–1.46 (3H, m), 1.50–1.62 (2H, m), 1.64–1.75 (1H, m), 1.92 (1H, dtd, *J* = 12.6, 6.2, 6.2 Hz), 1.98–2.05 (1H, m), 2.26 (1H, ddd, *J* = 15.2, 7.6 Hz, *J*_{HF} = 2.1 Hz), 2.46 (1H, dd, *J* = 12.5, 6.4 Hz), 2.60 (1H, dq, *J* = 15.2, 7.6 Hz), 2.79–2.86 (1H, m).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 11.1 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 19.6, 20.8, 21.0, 22.4, 27.2 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 36.0 (d, *J*_{CF} = 4 Hz), 43.4 (d, *J*_{CF} = 5 Hz), 154.1 (d, *J*_{CF} = 277 Hz), 157.6 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 200.4 (d, *J*_{CF} = 17 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃ / C₆F₆) 14.0 (1F, d, *J* = 4 Hz) ppm.

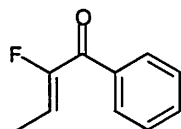
IR (neat) 2962, 2933, 2875, 1722, 1688, 1461, 1380, 1355, 1116, 1022 cm⁻¹.

MS (70 eV) *m/z* 182 (*M*⁺; 96), 153 (100), 128 (46).

HRMS Calcd for $C_{11}H_{15}OF$ 182.1107 (M^+); Found 182.1115.

5-3 分子間求核種による求核攻撃

2-Fluoro-1-phenyl-2-butene-1-one (1b).



A solution of **7b** (3.1 g, 10.6 mmol) in 7 ml of hexane was heated under reflux for 1 h. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (AcOEt–hexane 1: 20) to give **1b** (1.27 g, 7.72 mmol, 73 %) as a light yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.89 (3H, dd, J = 7.3, 2.7 Hz), 6.10 (1H, dt, J = 33.9, 7.3 Hz), 7.45 (2H, brdd, J = 7.9, 7.3 Hz), 7.57 (1H, brt, J = 7.3 Hz), 7.79 (2H, d, J = 7.9 Hz).

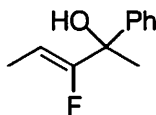
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 10.1 (d, J_{CF} = 5 Hz), 119.3 (d, J_{CF} = 13 Hz), 128.3, 129.2 (d, J_{CF} = 4 Hz), 132.7, 136.3, 156.1 (d, J_{CF} = 261 Hz), 187.5 (d, J_{CF} = 28 Hz).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃ / C₆F₆) 36.4 (1F, dbrt, J_{FH} = 33.6, 1.7 Hz).

IR (neat) 1658, 1598, 1448, 1324, 1276, 1166, 1000, 925, 719 cm⁻¹.

MS (70 eV) m/z 164 (M⁺ (100 %)), 136 (47), 105 (92), 77(94).

3-Fluoro-2-phenyl-3-pentene-2-ol .



MeLi (1.10 ml, 1.14 M in hexane, 1.26 mmol) was added to a solution of 2-Fluoro-1-phenyl-2-butene-1-one (**1a**, 206.6 mg, 1.26 mmol) in THF (10 ml) at –78 °C under a nitrogen atmosphere. After being stirred for 2 hours, saturated NH₄Cl(aq) was added to the reaction mixture for quenching the reaction. Organic materials were extracted with Ether three times. The combined extracts were washed with brine, then dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (AcOEt–hexane 1:5) to give 3-Fluoro-2-phenyl-3-pentene-2-ol (**3b**) (170.1 mg, 0.945 mmol, 75 %) as a light yellow oil.

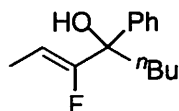
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.66 (3H, d, J = 0.9 Hz), 1.66 (3H, dd, J = 6.7, 2.4 Hz), 2.45 (1H, s), 5.03 (1H, dq, J = 37.2, 7.0 Hz), 7.28 (1H, brt, J = 7.6 Hz), 7.35 (2H, brt, J = 7.6 Hz), 7.49 (2H, brd, J = 7.6 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 8.7 (d, J_{CF} = 7 Hz), 27.6 (d, J_{CF} = 2 Hz), 74.5 (d, J_{CF} = 29 Hz), 100

(d, $J_{\text{CF}} = 16$ Hz), 125.3, 127.5, 128.2, 144.3, 161.8 (d, $J_{\text{CF}} = 254$ Hz).

^{19}F NMR (471 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{F}_6$) 39.4 (1F, d, $J_{\text{FH}} = 37.1$ Hz).

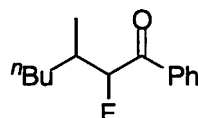
3-Fluoro-4-phenyl-2-octene-4-ol .



$n\text{BuLi}$ (0.2 ml, 1.41 M in hexane, 0.28 mmol) was added to a solution of 2-Fluoro-1-phenyl-2-butene-1-one (**1a**, 45.4 mg, 0.28 mmol) in THF (2 ml) at -78°C under a nitrogen atmosphere. After being stirred for 15 minutes, then phosphate buffer(pH 7) was added to the reaction mixture for quenching the reaction Organic materials were extracted with Ether three times. The combined extracts were washed with brine, then dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (AcOEt–hexane 1:5) to give 3-Fluoro-4-phenyl-2-octene-4-ol (**3b**) (32.9 mg, 0.148 mmol, 53 %) as a light yellow oil.

^{19}F NMR (471 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{F}_6$) 39.8 (1F, d, $J_{\text{FH}} = 37.9$ Hz).

2-Fluoro-3-methyl-1-phenyl-1-heptanone.



$n\text{BuLi}$ (0.2 ml, 1.41 M in hexane, 0.28 mmol) was added to a solution of 2-Fluoro-1-phenyl-2-butene-1-one (**1a**, 45.4 mg, 0.28 mmol) in THF (2 ml) at -78°C under a nitrogen atmosphere. After being stirred for 15 minutes, then phosphate buffer(pH 7) was added to the reaction mixture for quenching the reaction Organic materials were extracted with Ether three times. The combined extracts were washed with brine, then dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (AcOEt–hexane 1:5) to give 2-Fluoro-3-methyl-1-phenyl-1-heptanone (**4b**) (18.6 mg, 0.08 mmol, 30 %) as a light yellow oil.

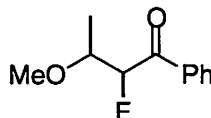
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) for 7/3 mixture δ 0.85 (2.1H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.92 (0.9H, t, $J = 6.4$ Hz), 1.04 (2.1H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.14-1.44 (6.9H, m), 1.47-1.66 (2H, m), 2.07-2.27 (1H, m), 5.33 (0.7H, dd, $J = 49.1, 5.2$ Hz), 5.55 (0.3H, dd, $J = 49.1, 3.4$ Hz), 7.48 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.60 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.92 (1.4H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.96 (0.6H, t, $J = 7.6$ Hz).

^{19}F NMR (471 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{F}_6$) for 7/3 mixture 78.0 (0.3F, dd, $J_{\text{FH}} = 49.1, 29.3$ Hz), 85.9

(0.7F, dd, $J_{\text{FH}} = 49.1, 24.1$ Hz).

IR (neat) 2958, 2933, 2859, 1700, 1598, 1448, 1274, 1228 cm^{-1} .

2-Fluoro-3-methoxy-1-phenyl-1-butanone .



NaOMe (14.6 mg, 0.27 mmol) was added to a solution of 2-Fluoro-1-phenyl-2-buten-1-one (**1a**, 44.7 mg, 0.27 mmol) in MeOH (2 ml) at room temperature under a nitrogen atmosphere. After being stirred for 1 day, then water was added to the reaction mixture for quenching the reaction. Organic materials were extracted with Ether three times. The combined extracts were washed with brine, then dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by thin layer chromatography on silica gel (AcOEt–hexane 1:5) to give 2-Fluoro-3-methoxy-1-phenyl-1-butanone (49.1 mg, 0.25 mmol, 92 %) as a light yellow oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) for 1/1 mixture δ 1.26 (1.5H, dd, $J = 6.4, 1.5$ Hz), 1.31 (1.5H, dd, $J = 6.7, 0.9$ Hz), 3.31 (1.5H, s), 3.39 (1.5H, s), 3.84–4.01 (1H, m), 5.28 (0.5H, dd, $J = 48.8, 3.7$ Hz), 5.62 (0.5H, dd, $J = 49.4, 3.7$ Hz), 7.47 (1H, brt, $J = 7.9$ Hz), 7.49 (1H, brt, $J = 7.9$ Hz), 7.59 (0.5H, brt, $J = 7.9$ Hz), 7.61 (0.5H, brt, $J = 7.9$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.1 (d, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 14.8 (d, $J_{\text{CF}} = 5$ Hz), 56.9, 57.5, 76.8 (d, $J_{\text{CF}} = 14$ Hz), 76.9 (d, $J_{\text{CF}} = 12$ Hz), 94.1 (d, $J_{\text{CF}} = 189$ Hz), 97.0 (d, $J_{\text{CF}} = 124$ Hz), 128.5, 128.7, 129.0, 129.1, 129.2, 129.3, 133.5, 133.8, 195.8 (d, $J_{\text{CF}} = 20$ Hz), 197.1 (d, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz).

^{19}F NMR (470 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{C}_6\text{F}_6$) for 1/1 mixture 82.4 (0.5F, dd, $J_{\text{FH}} = 48.7, 23.7$ Hz), 82.8 (0.5F, dd, $J_{\text{FH}} = 50.0, 19.8$ Hz).

第6章 参考文献

- 1) 根岸章 著、「フッ素の化学」、丸善(1988)。
- 2) Nazarov, I. N. *Ups. Khim.* **1949**, 18, 377.
- 3) Denmark, S. E. *Helv. Chim. Acta.* **1983**, 66, 2377.
- 4) Ichikawa, J. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2320.
- 5) Ichikawa, J. *Synlett.* **1998**, 927.
- 6) Davis, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 470.
- 7) Yamakawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 2800.

第7章 謝辞

本研究を行うに当たり適切な助言、御指導、御鞭撻を受け賜りました南 享教授、市川 淳士助教授、岡内 辰夫助手に心より厚く御礼申し上げます。3年間の研究生活で苦楽を共に味わい、励ましあって頑張ってきた宇津井 崇、坪田 晃誠、藤 伸匡、中村 文勇、宮崎 裕之各修士ならびに分子設計研究室の諸氏に御礼申し上げます。さらに、各種分析を行なっていただいた機器分析センターの國末 真澄、山口 恵子両氏をはじめ他の職員の方々に厚く御礼申し上げます。最後に、6年間の大学生活を支えてくださった両親や親戚の皆様に心から感謝致します。