

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	液晶分子合成を志向した効率的骨格構築法の開発
Title(English)	
著者(和文)	前林春城
Author(English)	Haruki Maebayashi
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11554号, 授与年月日:2020年6月30日, 学位の種別:課程博士, 審査員:富田 育義, 梶田 宗隆, 中村 浩之, 吉沢 道人, 稲木 信介, 井上 宗宣
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11554号, Conferred date:2020/6/30, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

# 液晶分子合成を志向した効率的骨格構築法の開発

前林春城

2020

東京工業大学

## 目次

略号一覧		… 3
第1章	序論	… 5
第2章	多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築	… 18
・第1節	1,4-二置換シクロヘキサンの液晶分子への利用背景・従来技術	… 18
・第2節	1,4-二置換シクロヘキサン混合物の <i>trans</i> 富化反応	… 21
・第3節	その他のシクロヘキサン環の異性化反応	… 27
・第4節	多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築の総括	… 29
・第5節	第2章に関する実験	… 30
第3章	多置換 1,3-ジオキサン環の立体選択的構築	… 50
・第1節	2,5-二置換 1,3-ジオキサンの液晶分子への利用背景・従来技術	… 50
・第2節	2-置換 1,3-プロパンジオールおよびその等価体とアルデヒドとのアセタール化反応	… 50
・第3節	2,5-二置換 1,3-ジオキサン誘導体の <i>trans</i> 富化検討	… 57
・第4節	多置換 1,3-ジオキサン環の立体選択的構築の総括	… 58
・第5節	第3章に関する実験	… 58
第4章	ジフルオロメトキシ結合基の構築	… 65
・第1節	ジフルオロメトキシ結合基の液晶分子への利用背景・従来技術	… 65
・第2節	アリール=アリールジフルオロメチルエーテルの合成検討	… 66
・第3節	アリールリチウム種と二硫化炭素との反応の詳細検討	… 71
・第4節	ジチオエステルの別ルート合成	… 75
・第5節	ジフルオロメトキシ結合基の構築の総括	… 76
・第6節	第4章に関する実験	… 77
第5章	含フッ素アルケニルオキシ末端基の構築	… 91
・第1節	含フッ素アルケニルオキシ末端基の液晶分子への利用背景・従来技術	… 91
・第2節	1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペンとフェノール類との反応	… 91
・第3節	1-クロロ-3,3-ジフルオロプロペン類とフェノール類との反応	… 95
・第4節	アゾール類との反応	… 97
・第5節	含フッ素アルケニルオキシ末端基の構築の総括	… 98
・第6節	第5章に関する実験	… 98
第6章	結論	…107
参考文献		…109
投稿論文		…114
出願特許		…114
謝辞		…115

## 略号一覧

CPME···cyclopentyl methyl ether  
DAST···(diethylamino)sulfur trifluoride  
DBDMH···1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin  
DCE···1,2-dichloroethane  
DCM···dichloromethane  
DEAD···diethyl azodicarboxylate  
DIBAL···diisobutylaluminum hydride  
diglyme···diethyleneglycol dimethyl ether  
DMAP···4-(dimethylamino)pyridine  
DME···1,2-dimethoxyethane  
DMF···*N,N*-dimethylformamide  
DMI···1,3-dimethyl-2-imidazolidinone  
DMPU···1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone  
DMSO···dimethyl sulfoxide  
HFIP···1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol  
LDA···lithium diisopropylamide  
MVK···methyl vinyl ketone  
NBS···*N*-bromosuccinimide  
NMI···1-methylimidazole  
NMP···1-methyl-2-pyrrolidone  
PPTS···pyridinium *p*-toluenesulfonate  
TBAC···tetrabutylammonium chloride  
TBAI···tetrabutylammonium iodide  
TFA···trifluoroacetic acid  
TFEDMA···1,1,2,2-tetrafluoroethyl-*N,N*-dimethylamine  
THF···tetrahydrofuran  
THP···tetrahydropyran

Ac···acetyl ( $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$ )

Ada···adamantyl ( $\text{C}_{10}\text{H}_{15}-$ )

Ar···aryl

Bdmim···1-butyl-2,3-dimethylimidazolium

Bmim···1-butyl-3-methylimidazolium

Bn···benzyl ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$ )

Bu···butyl ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )

Cy···cyclohexyl ( $\text{C}_6\text{H}_{11}-$ )

Emim···1-ethyl-3-methylimidazolium

Empy···1-ethyl-3-methylpyridinium

Et···ethyl ( $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ )

iPr···isopropyl ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-)  
Me···methyl (CH<sub>3</sub>-)  
Nf···nonafluorobutane-1-sulfonyl (CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-)  
Ph···phenyl (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-)  
Pr···propyl (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)  
<sup>t</sup>Bu···tertiary butyl ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-)  
Tf···trifluoromethanesulfonyl (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-)  
TMS···trimethylsilyl ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si-)  
Ts···*p*-toluenesulfonyl (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>-)

EI···electron ionization  
EWG···electron withdrawing group  
FID···flame ionization detector  
GC···gas chromatography  
GPC···gel permeation chromatography  
LRMS···low resolution mass spectrometry  
MS···mass spectrometry  
ND···not detected  
NMR···nuclear magnetic resonance  
RAFT···reversible addition/fragmentation chain transfer  
RID···refractive index detector

s···singlet  
d···doublet  
t···triplet  
q···quartet  
sext···sextet  
m···multiplet  
dd···doublet of doublets  
dt···doublet of triplets  
dq···doublet of quartets  
td···triplet of doublets  
tt···triplet of triplets  
qd···quartet of doublets  
qt···quartet of triplets  
ddd···doublet of doublets of doublets  
ddt···doublet of doublets of triplets  
tdd···triplet of doublets of doublets  
dddd···doublet of doublets of doublets of doublets

## 1. 序論

液晶ディスプレイはテレビやスマートフォン等に用いられている非常に有用な技術である。この技術が確立されるまでに数多くの研究が為されているが、その起点となったのは 1888 年の Reinitzer らによる液晶現象の歴史的発見<sup>1</sup>である。安息香酸コレステリル (図 1) が 145.5 °C と 178.5 °C、2 つの融点を有しているという現象の報告は当初、多大なる物議を醸したが、1922 年の Friedel による詳細な報告<sup>2</sup>等により理解が浸透した。液晶の性質が初めて実用化されたのは 1960 年に出願されたコレステリック液晶を利用する温度イメージング素子<sup>3</sup>である。ここから米国の David Samoff Research Center を中心に精力的な研究が為された結果、1962 年にはネマチック液晶を利用する電気応答型の表示素子<sup>4</sup>が出願され、1968 年には液晶ディスプレイの基礎となる論文<sup>5</sup>の公表および素子のデモンストレーションを含む記者会見が開かれた。ここで用いられた液晶分子は Schiff 塩基であったが、Schiff 塩基は加水分解耐性が低く、実用面で問題点を有していたことから安定性向上を目的とした研究が為され、ビフェニルカルボニトリル類<sup>6</sup>が普及するようになった。これら液晶開発の歴史について後述するが、それに先立って液晶ディスプレイの表示原理について説明する。

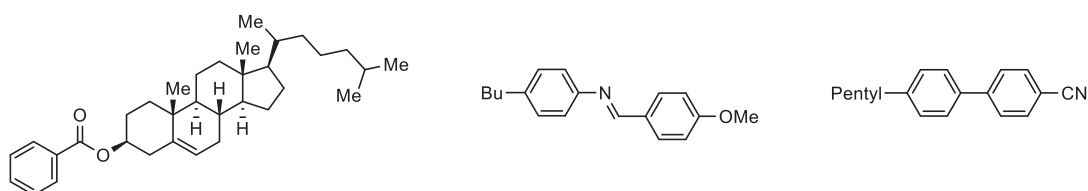


図 1. 安息香酸コレステリル (左)、Schiff 塩基 (中央) およびビフェニルカルボニトリル類 (右) の構造

液晶ディスプレイの表示モードは大きく分けて 3 つ存在するが、前述のビフェニルカルボニトリル型液晶は、液晶ディスプレイの黎明期に開発された Twisted Nematic (TN) モード<sup>7</sup>に用いられる。図 2 に TN モードの素子構造を示す。光源から放たれた光が 2 枚の偏光板を経て素子の外へと流れるよう設計されているが、2 枚の偏光板は直交するように配置されているため、1 枚目の偏光板により偏光となった光が何の影響も受けずに 2 枚目の偏光板へ到達するとそこから先へは透過できない。液晶ディスプレイ素子では 2 枚の偏光板の間に液晶組成物が挟み込まれており (液晶層)、TN モードでは通常時この液晶層が 2 枚の配向膜により分子の並び方が 90°捻れている。そのためここを通過する偏光は光軸を 90°回転させられ、結果として 2 枚目の偏光板を透過できるようになっている。一方、2 枚の配向膜間に電圧を印加すると液晶層は電場に従い直立するようになるため、ここを通過する偏光への影響が限りなく 0 に近づき、2 枚目の偏光板を透過できなくなる。このような仕組みで電圧に応じた調光が行われる。このような動作を実現するために求められる液晶分子の性質としては、①分子の並ぶ方向に秩序があること、②外部刺激に応答するのに十分な流動性が分子にあること、③分子が電気的な極性を有していることの 3 点が挙げられる。すなわち、配向性と流動性を兼ね備えたネマチック相をとり、長軸方向に大きな誘電率異方性を有する化合物 (ポジ型液晶) が必要となる。

# 1. 序論

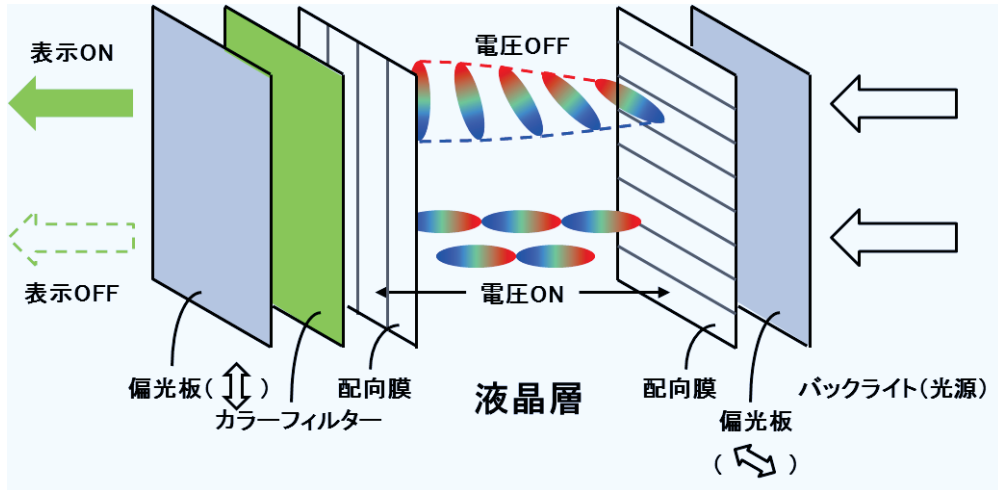


図2. TNモードの素子構造

電圧を印加した時に光が透過しなくなる TN モードに対して、電圧を印加することにより光が透過するようになる表示モードとして、Vertical Alignment (VA) モード<sup>8,9</sup>がある (図3)。このモードでは配向膜により液晶分子が垂直に整列するために、通常時は偏光が液晶層を素通りして2枚目の偏光板を透過できないが、電圧を印加して液晶分子が横倒しになるとここを通過する偏光は光軸を回転させられるために2枚目の偏光板を透過できるようになる。TN モードとは逆に、印加に応じて分子が横倒しになる必要があるため、求められるのは短軸方向に大きな誘電率異方性を有する化合物 (ネガ型液晶) である。

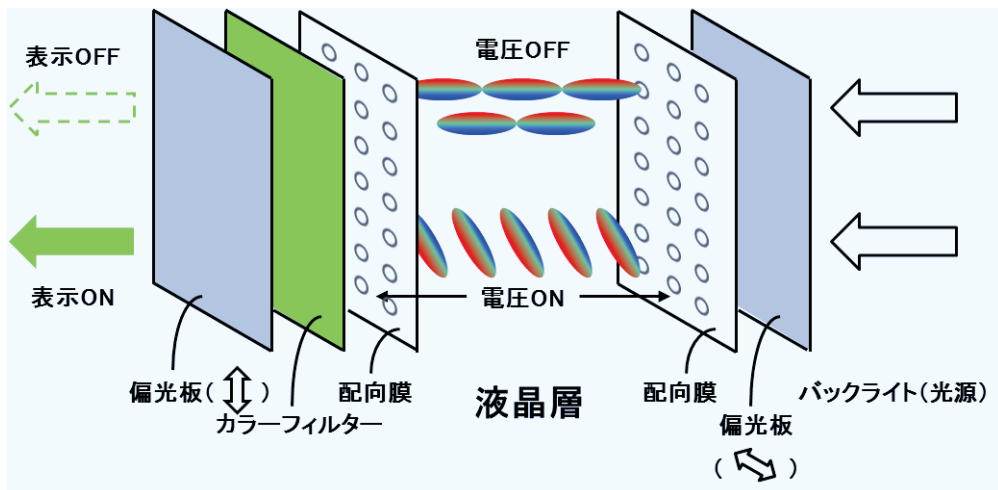


図3. VAモードの素子構造

3つ目のモードは In-Plane Switching (IPS) モード<sup>10,11</sup>である (図4)。このモードにおいて液晶分子は常に横倒しになっており、液晶分子と光軸のなす角を調節することにより光軸の回転角を変動させて2枚目の偏光板の透過量を上下させる。電圧を印加する方向が配向膜間ではなく水平方向であるのが特徴であり、液晶分子は面内をスイッチングするだけである。顧客からの特性要求に対応するためにポジ型液晶およびネガ型液晶のいずれも使用される。

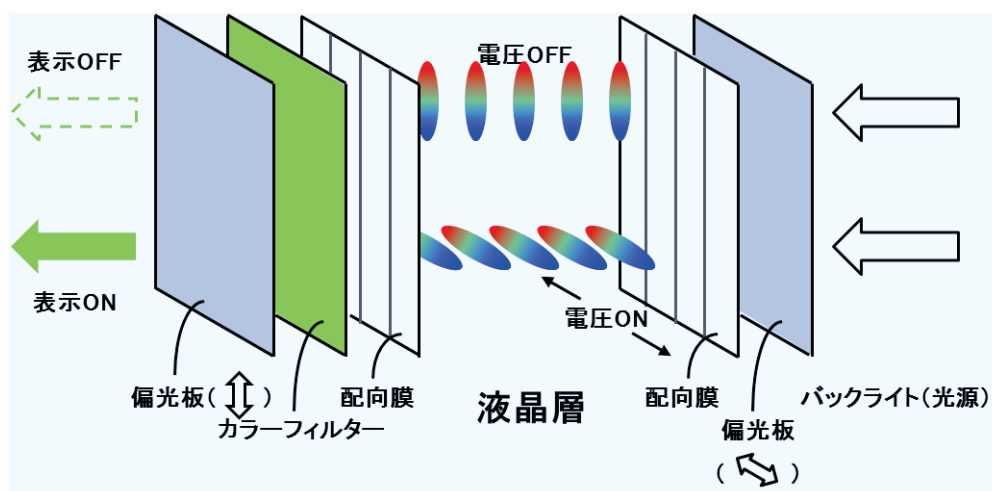


図4. IPSモードの素子構造 (ポジ型液晶を用いた例)

いずれのモードにおいても、液晶層には複数の化合物を混合して用いる。混合物の方が純物質より融点が低く (凝固点降下)、液晶性を示す温度域が広がるためである。また、化合物の混合比を変えることにより組成物としての誘電率異方性  $\Delta\epsilon$ 、バルク粘度  $\eta$ 、回転粘度  $\gamma_1$  および屈折率異方性  $\Delta n$  等の物性値を緻密に調節できることも利点である。

ここで、要求される特性を満足する化合物の一般式およびその例を図5および図6にそれぞれ示す。これら化合物には着目すべき共通点が2つある。1点目は、分子に液晶性を持たせるために複数の環構造が結合基を介して結合または直結し、末端に柔軟な置換基が結合している点である。環構造が剛直であるが故に分子が秩序立って配向することができ、結合基や末端置換基がある程度柔軟であるが故に分子間力が適度に減弱されて流動性が付与される。当初用いられていた環構造はベンゼン環であるが、シクロヘキサン環に置き換えることにより低粘性化して応答速度を向上させるといった改良が為されてきた。また、これら炭化水素環の一部炭素をヘテロ原子に置き換えることにより後述の誘電率異方性に関する機能を付与したものも登場し、多彩な様相を見せる。いずれの環構造においても分子全体がロッド状になるように結合基と末端基が配置されていることが重要であり、飽和環の場合には2種の異性体を比較すると分子が折れ曲がってしまう *cis* 体よりも *trans* 体の方が良好な性質を有する。2点目は、分子に誘電率異方性を持たせるために電気陰性度の高いヘテロ原子を片末端または側部に有している点である。分子内の電子密度が偏っているが故に電圧の印加に応じた配向が起こるようになる。古くはヘテロ原子として窒素原子を利用したものが主流であり、Schiff 塩基<sup>5</sup>のように結合基として導入され短軸方向の誘電率  $\epsilon_{\perp}$  を増大させたり、ビフェニルカルボニトリル<sup>6</sup>のように末端基として導入し長軸方向の誘電率  $\epsilon_{\parallel}$  を増大させたりしていた。環構造としてシクロヘキサン環が用いられるようになると、シアノ基を *axial* 位に導入して  $\epsilon_{\perp}$  を増大させる設計<sup>12</sup>も登場した。このように様々な化合物が開発されてきたが、これらは窒素原子の配位力の強さから金属不純物を取り込みやすいため、素子の劣化が問題となっていた。この問題を解決すべく誕生したのがフッ素系化合物<sup>13</sup>である。全元素中で最も大きな電気陰性度を有するフッ素は、液晶分子の誘電率異方性を増大させる上で非常に優れた元素であるため、次々と含フッ素液晶分子が開発されるようになった。



# 1. 序論

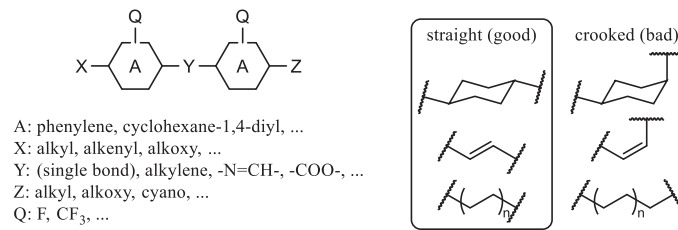


図5. 液晶層に用いる化合物の一般式

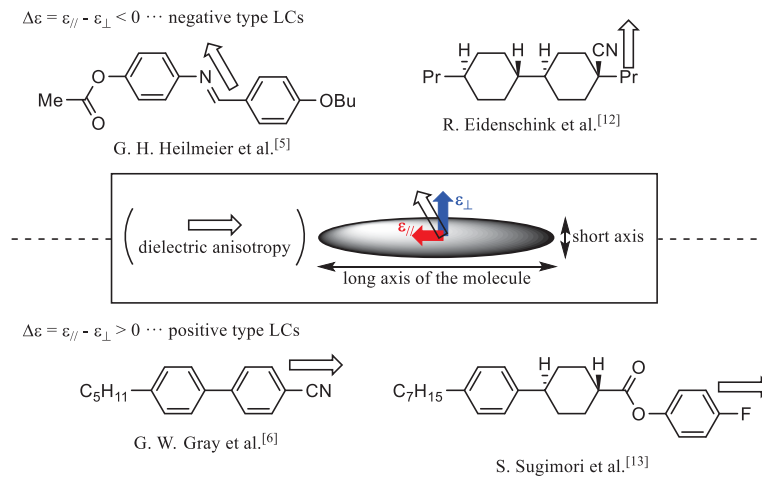
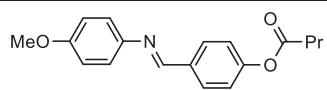
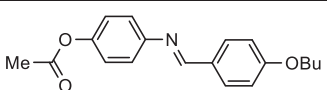
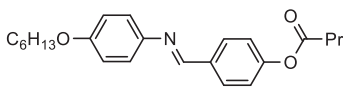
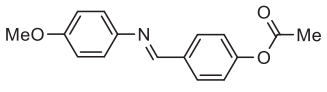
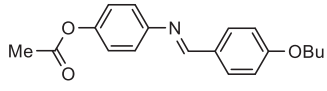
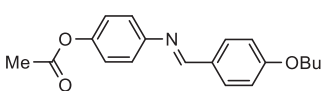
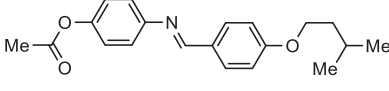
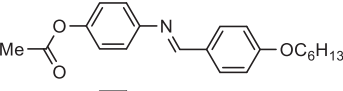
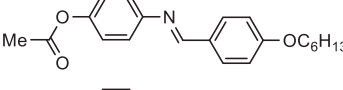
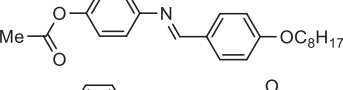
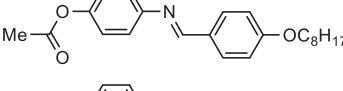
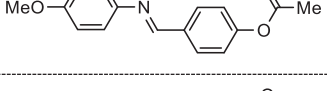
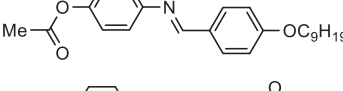
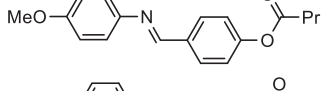
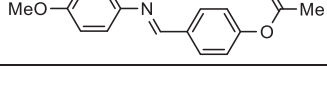
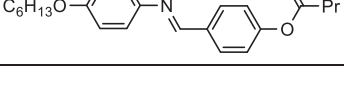


図6. 液晶層に用いる化合物の例と誘電率異方性

続いて、液晶組成物の具体例を物性値と共に歴史に沿って紹介する。表1に1968年の論文<sup>5</sup>に先立ちGoldmacherらによって出願された組成物<sup>14</sup>の構造および相転移温度を示した。T<sub>m</sub>の値を見て分かるように、いずれの化合物も単一では80℃前後まで加熱しないと液晶相を示さず、実用を目指して素子を作製する際には複数化合物を混合することによりT<sub>m</sub>を低下させて用いられていた。単一で高いT<sub>m</sub>を有する点は、種々の基礎実験を行う上でも装置の加熱等の煩雑な操作が必要になるため効率的な研究の障壁となっていたが、室温で液晶相を示す化合物(図7)<sup>15</sup>が1969年に初めて報告され、実用化に近づくこととなった。

表 1. Goldmacher らの特許に記載されている化合物および組成物の相転移温度

compound	$T_m$ (°C)	$T_c$ (°C)	composition	$T_m$ (°C)	$T_c$ (°C)
	86	119		50 wt%	47, 108
	86	120		50 wt%	
	82	113		25 wt%	
	74	82		25 wt%	39, 104
	88	109		25 wt%	
	80	105.5		25 wt%	
	86	100		50.1 wt%	48, 118
	81	110		49.9 wt%	

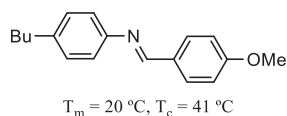
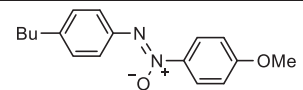
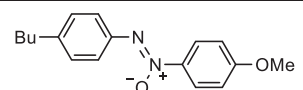
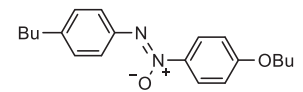
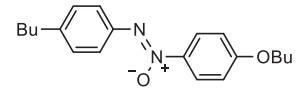
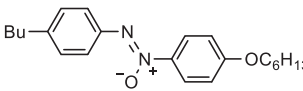
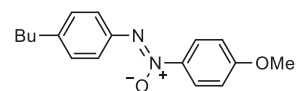
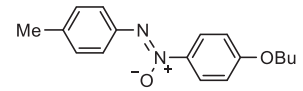
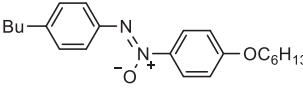
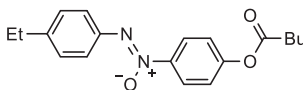
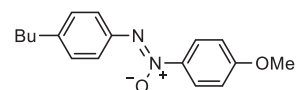
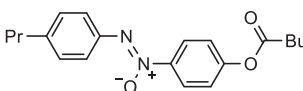
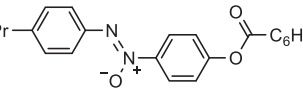
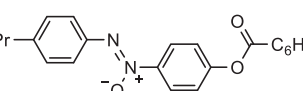
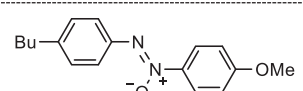
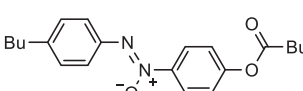
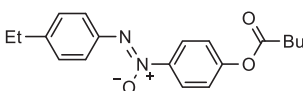


図 7. 室温で液晶相を示す化合物

しかしながら、Schiff 塩基は加水分解や紫外線に対する耐性が低いという実用上の問題があった。この問題を解決すべく考案されたのが 1970 年に Steinsträßer によって出願されたアゾキシ化合物 (表 2)<sup>16</sup> である。アゾキシ基は Schiff 塩基同様に短軸方向の誘電率  $\epsilon_{\perp}$  を増大させる働きを有する一方で、Schiff 塩基と異なり空気中の水分や酸素に対して安定であるため良質な素子を作るのに優れていた。しかしながら、450 nm 以下の可視光を吸収してしまうアゾキシ基の特性上、素子が黄色く着色してしまうという別の問題点が生じた。

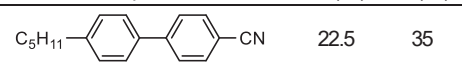
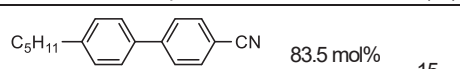
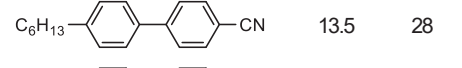
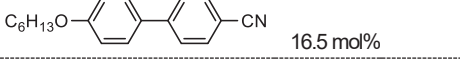
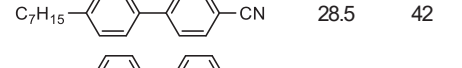
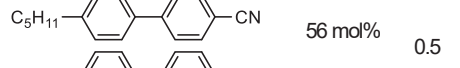
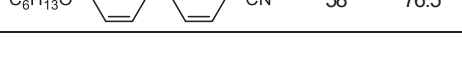
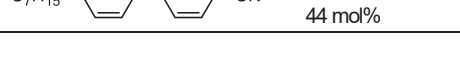
## 1. 序論

表 2. Steinsträßer の特許に記載されている化合物および組成物の相転移温度

compound	T <sub>m</sub> (°C)	T <sub>c</sub> (°C)	composition	T <sub>m</sub> (°C)	T <sub>c</sub> (°C)
	16.5	76	 62 wt%	-6	81
	37	91	 38 wt%		
	28.5	92	 65 wt%	-15	85
	62	96	 35 wt%		
	26.5	67	 67 wt%	-7	79
	39	85.5	 33 wt%		
	31.5	87.5	 68 wt%	-9	73
	48	76	 32 wt%		

含窒素連結基の特性に起因した問題点が大きいことから、1973年には連結基を有さないビフェニル型の液晶分子(表 3)<sup>6</sup>が Gray らによって考案された。この材料は、前述のような加水分解や着色といった問題点がないことから、時計や電卓等の実用品へ本格的に採用され、液晶ディスプレイの時代が到来した。

表 3. Gray らの論文に記載されている化合物および組成物の相転移温度

compound	T <sub>m</sub> (°C)	T <sub>c</sub> (°C)	composition	T <sub>m</sub> (°C)	T <sub>c</sub> (°C)
	22.5	35	 83.5 mol%	15	42
	13.5	28	 16.5 mol%		
	28.5	42	 56 mol%	0.5	37
	58	76.5	 44 mol%		

ここで、液晶ディスプレイ開発の黎明期を支えた各系統の材料の合成法を図 8 に示す。なお、ビフェニル型液晶に関する Gray らの論文<sup>6</sup>は化合物の物性に焦点を当てた内容であり、合成に関する記載はない。異なるベンゼン環の sp<sup>2</sup>炭素同士を直接結合させる効率的な手法は当時確立されていなかったが、1970年代後半に根岸らや鈴木らにより報告されたパラジウム触媒を用いるクロスカップリングの登場によりビフェニル型の液晶開発が急発展し、この功績を以って2010年に両名がノーベル化学賞を受賞したのは今や化学者の誰もが知ることである。このように、

液晶の開発が進むにつれて化合物の構造が複雑化し、反応開発の重要性が高まってきている。

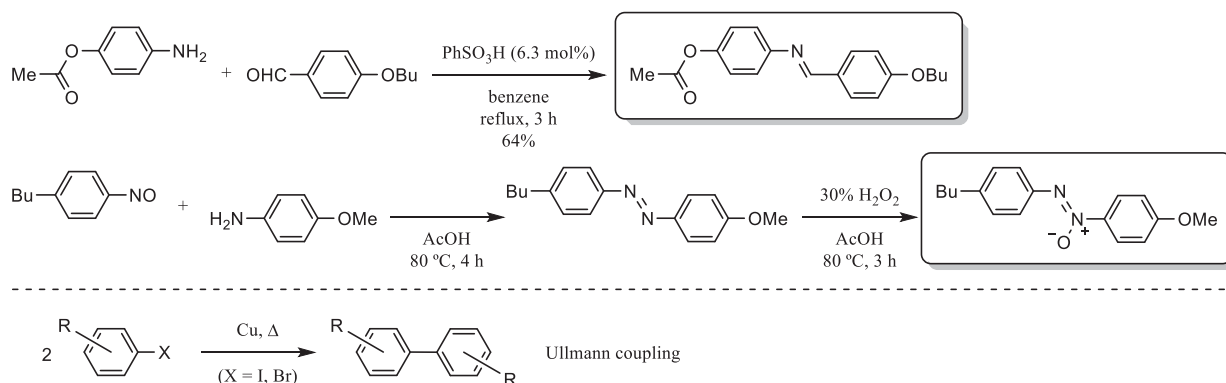
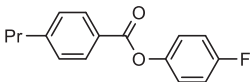
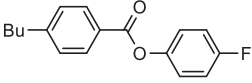
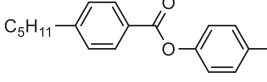
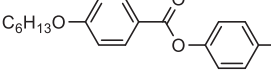
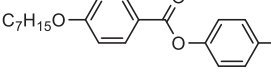
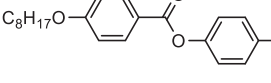
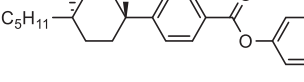
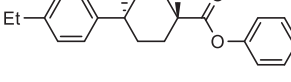
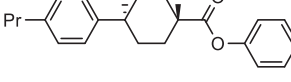
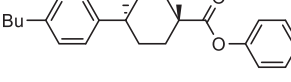
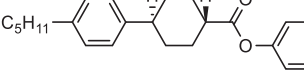
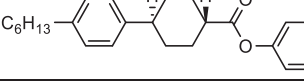


図 8. Schiff 塩基およびアゾキシ化合物の合成法とビフェニル骨格の古典的合成法

ビフェニルカルボニトリル類の登場により液晶ディスプレイの基礎技術が確立された。以降の開発は高機能化・高付加価値を狙ったものとなる。1980年には、化学的安定性を向上させることを目的として、フルオロフェニルエステル類 (表 4)<sup>13,17</sup>が開発された。これら化合物群は、ビフェニルカルボニトリル類 (4'-ペンチル-4-ビフェニルカルボニトリル<sup>6</sup>の誘電率異方性  $\Delta\epsilon \approx 11$ ) と比較して  $\Delta\epsilon$  の値は小さいが、 $V_{th}$  を低下させる性質を有することが明らかとなり、より低い電圧で駆動できる可能性が示された。

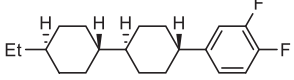
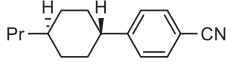
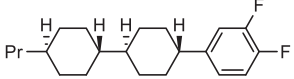
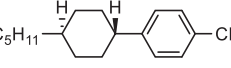
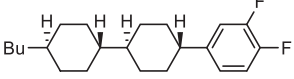
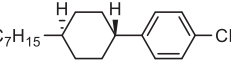
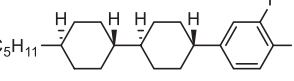
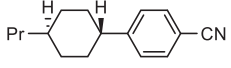
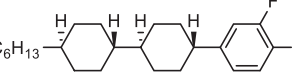
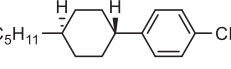
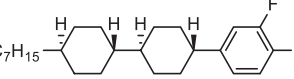
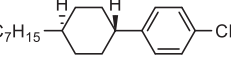
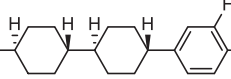
# 1. 序論

表 4. フルオロフェニルエステル類および組成物の物性

compound	T <sub>c</sub> (°C)	composition	Δε	T <sub>c</sub> (°C)	η(cP)	V <sub>th</sub> (V)
	-	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -4-cyano-4'-phenylbenzoate	45 wt%	12.4	63.3	60
	-	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> -4-cyano-4'-phenylbenzoate	29 wt%			
	-	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> O-4-cyano-4'-phenylbenzoate	15 wt%			
	37.1	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -4-cyano-4'-phenylbenzoate (= mixture A)	11 wt%			
	40.6	mixture A	80 wt%	11.6	44	50
	42.5	Bu-4-fluorophenyl benzoate	20 wt%			
	159.0	mixture A	80 wt%	11.7	48.6	45
	112.5	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> O-4-fluorophenyl benzoate	20 wt%			
	121.7	mixture A	90 wt%	12.1	70.2	60
	105.6	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -4-fluorophenyl cyclohexyl benzoate	10 wt%			
	111.2	mixture A	80 wt%	10.5	64.5	N/A
	98.5	Bu-4-fluorophenyl cyclohexyl benzoate	20 wt%			

液晶組成物の温度域拡大に対応すべく広いネマチック液晶温度域を有する液晶分子として開発されたのが、翌1981年に登場したジフルオロフェニルビスシクロヘキシル誘導体 (表 5)<sup>18</sup>である。これらは単一化合物でも広いネマチック液晶温度域を有し、カルボニトリル類に混合して用いても粘度 η や閾値電圧 V<sub>th</sub>をあまり上昇させることなくネマチック液晶温度域を広くすることができる。このように、フッ素原子を活用することによりシアノ基に起因する高粘性、高閾値電圧といった問題点を解決できることが見出され、以降、フッ素原子を積極的に使用する分子設計が展開されるようになった。

表5. ジフルオロフェニルビスシクロヘキシル誘導体および組成物の物性

compound	temp. range (°C)		composition	temp. range (°C)		$\eta$ (cP)	$V_{th}$ (V)
	51.8	85.6	 28 wt%	-3	52	23	1.53
	44.2	123.7	 42 wt%				
	44.1	118.2	 30 wt%				
	45.3	124.1	 22.4 wt%	-15	61.5	23	1.58
	52.3	116.0	 33.6 wt%				
	34.5	117.6	 24 wt%				
			 20 wt%				

フッ素系液晶の登場と時を同じくして、1982年には応答速度の向上や省電力化を目的とした非フッ素系液晶である、4,4'-二置換ビスシクロヘキシル誘導体が登場した(表6)<sup>19</sup>。このビスシクロヘキシル誘導体はシアノ基を有さないために粘度 $\eta$ が小さく、これを混合した液晶組成物は応答が円滑化する。また、シアノ基に起因する金属不純物を低減できるために閾値電圧 $V_{th}$ も低下することから、応答に要する電力を抑制することができる。これら化合物群は*trans*-シクロヘキサン環を有しているのが特徴であるが、当初は図9に示すように予め*trans*-シクロヘキサン環を構築した化合物の置換基を数工程かけて変換することにより合成されていた。実用製品として市場に出回るには低コストな製造法が必須となるが、官能基変換を行う足掛かりのない炭化水素であるために利用できる反応が少なく、現在でも改良製法の開発が望まれている。この化合物群に関しては第2章にて詳細に述べる。

# 1. 序論

表 6. 4,4'-ジアルキルビスシクロヘキシルの物性

compound	T <sub>m</sub> (°C)	T <sub>c</sub> (°C)	composition	T <sub>m</sub> (°C)	T <sub>c</sub> (°C)	η (cP)	V <sub>th</sub> (V)	
	4	24.5						
	64.3	81.6						
	-8.3	95.2						
	15.6	97.2						
	18.1	92.2						
	12.8	44.3						
	4.7	105.3						
	17.7	109.8						
				30 wt%				
				40 wt%	-3	52.5	23	1.5
				30 wt%				
				25 wt%				
				33.3 wt%	-20	42.5	18	1.45
				25 wt%				
				16.7 wt%				

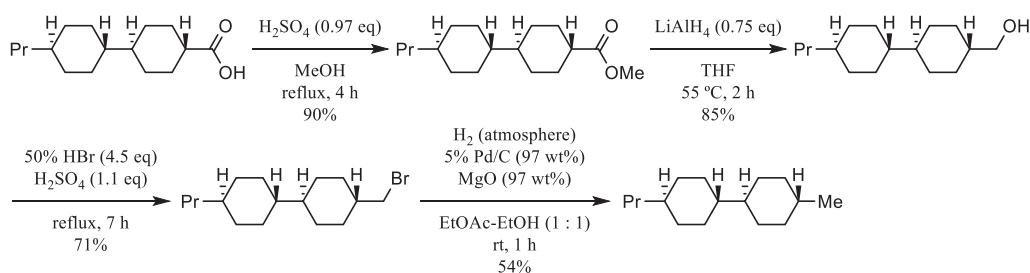


図 9. 4-メチル-4'-プロピルビスシクロヘキシルの合成法

1985 年には、これまでのベンゼン環やシクロヘキサン環に代わる環構造として 1,3-ジオキサン環を有する液晶分子 (表 7) <sup>20</sup> が Demus らによって報告された。これらジオキサン誘導体は液晶性を示すだけでなく、ジオキサン環自体の双極子モーメントにより大きな誘電率異方性  $\Delta\epsilon$  を有する特徴を持っており、Demus らによると表中のニトリル化合物の  $\Delta\epsilon$  が 15 程度であると述べられている。この特徴を活かし、前述のフッ素原子を導入する材料が後に開発された (図 10) <sup>21</sup>。合成法としては対応するジオール類とアルデヒド類とを用いるアセタール化反応であるが、立体異性体が生じてしまうために所望の *trans* 体を効率的に得ることが困難であり、この立体制御法の開発が望まれている。この化合物群に関して、第 3 章にて詳細に記す。

表 7. Demus らの論文に記載されている化合物の相転移温度

compound	T <sub>m</sub> (°C)	T <sub>c</sub> (°C)	compound	T <sub>m</sub> (°C)	T <sub>c</sub> (°C)
	34.5	109		84	220
	<25	89		95	214
	55	229		45	203
	<25	194			

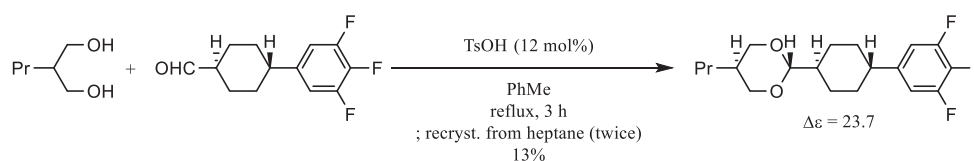


図 10. 1,3-ジオキサン環を有するフッ素系化合物の誘電率異方性と合成法

液晶ディスプレイの用途が多様化に伴い、様々な使用条件に対応できる化合物が要求されるようになった。このニーズに応えるべく、これまで環構造上のみ組み込まれていたフッ素原子を連結基へと利用する分子設計が多数考案された。中でも、酸素原子を併せ持つもの (図 11)<sup>22-24</sup> が良好な特性を示す。ここで、図 12 にトリフルオロフェニル基および 2 つのシクロヘキサン環を有する代表的な化合物の誘電率異方性  $\Delta\epsilon$  および粘度  $\gamma_1$  をまとめた<sup>25</sup>。剛直な環構造の間に柔軟な結合基を挿入することにより粘度を低下させる、すなわち応答速度の向上を図ることができると考えられるが、上段中央または右のようにエチレン鎖を挿入しても粘度が低下しない<sup>26</sup>ばかりか  $\Delta\epsilon$  が低下してしまう<sup>21</sup> という欠点がある。下段左のようにメチレンオキシ鎖を導入してしまうと  $\gamma_1$  が飛躍的に増加してしまう。下段右のように分子間相互作用の弱いテトラフルオロエチレン鎖を導入すると  $\gamma_1$  は僅かに低下するが、7 つのフッ素原子が互いの双極子モーメントを相殺してしまうために  $\Delta\epsilon$  が大幅に低下してしまう。そのような状況下で登場したのが下段中央のジフルオロメトキシ結合基<sup>27</sup> である。この結合基は  $\Delta\epsilon$  の向上と  $\gamma_1$  の低下を同時に満足させるものである上に、液晶性を示す温度域が広いという優れた特徴を有している。この特徴は、単結合の回転により生じる *anti/gauche* 配座間のエネルギー差が大きいのが故に分子全体がロッド状を保ちやすくなっているためであると説明されている<sup>25</sup>。この連結基の効率的な構築法の開発に関して、第 4 章にて詳細に論じる。

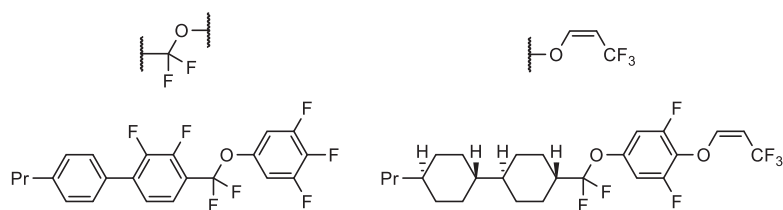


図 11. 含フッ素連結基 (左) と含フッ素末端基 (右) を有する液晶分子



## 1. 序論

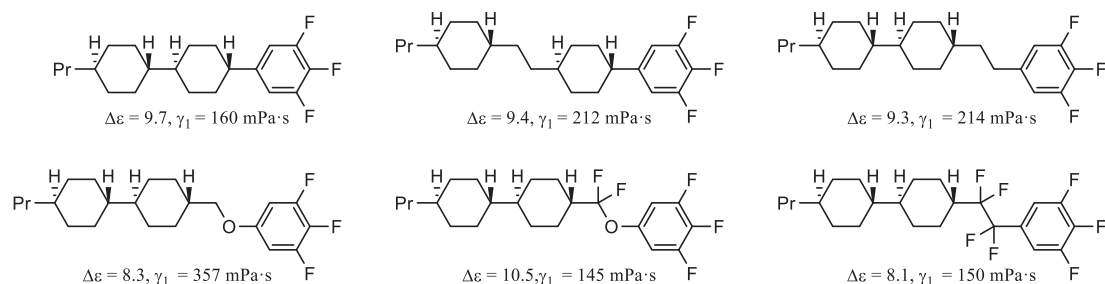


図 12. 三環構造を有する液晶分子の物性

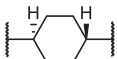
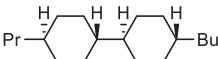
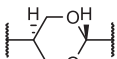
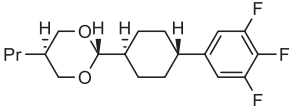

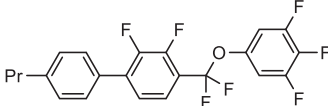
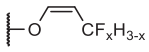
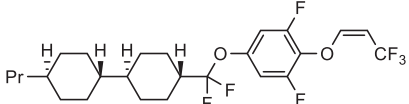
液晶分子において重要な物性として誘電率異方性  $\Delta\epsilon$  が挙げられることをこれまでも述べてきた。環構造および結合基の選択により  $\Delta\epsilon$  の調節がある程度可能であったが、産業ニーズに応えるためには末端基の選択肢を増やすことも重要であり、特に  $\epsilon_{||}$  の大きいポジ型液晶を分子設計の上では電子求引性の末端基が必須となるため、この開発が望まれていた。ここで、表 8 にフッ素原子を含む末端基の例を纏めた。フッ素原子の数と  $\Delta\epsilon$  の間には相関が見られないことが分かるが、これは、互いの双極子モーメントを相殺したり短軸方向の誘電率  $\epsilon_{\perp}$  を増大させたりすることにより、フッ素原子の増加が必ずしも  $\Delta\epsilon$  の増大に繋がる訳ではないことを意味する。つまり、フッ素原子の効果を効率的に  $\Delta\epsilon$  へ反映させるためにはフッ素原子の配置も適切に設計する必要がある。このときに有用となるのが自由回転を起こさない二重結合であり、幾何異性体が存在し得るものに関しては、その立体化学も重要となる。これら含フッ素アルケニル末端基の立体選択的構築法の開発に関して、第 5 章にて詳述する。

表 8. 異なるフッ素系末端基を有する液晶分子の物性

R	$\Delta\epsilon$	R	$\Delta\epsilon$	R	$\Delta\epsilon$
	12.5 [ref 23]		17.4 [ref 30]		13.2 [ref 30]
	11.2 [ref 28]		19.3 [ref 23]		17.8 [ref 24]
	17.9 [ref 29]		24.5 [ref 23]		25.4 [ref 24]

以上のように、液晶分子を開発する際には環構造と含フッ素官能基の構築が重要な課題となる。著者は飽和 6 員環の立体選択的な構築および含フッ素官能基の効率的な構築に注力し、種々の有用な手法を見出したので、これらについて次章以降で順次述べる (表 9)。

表 9. 各章の標的骨格、代表化合物および目標

章	標的骨格	代表化合物	目標
第2章			シクロヘキサン環の立体選択的構築
第3章			1,3-ジオキサン環の立体選択的構築
第4章			-CF <sub>2</sub> O-連結基の効率的な合成法開発
第5章			-OCH=CHCF <sub>x</sub> H <sub>3-x</sub> 末端基の合成法開発

## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

### 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

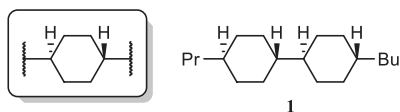


図 13. 第 2 章の標的骨格および化合物例

#### 2-1. 1,4-二置換シクロヘキサンの液晶分子への利用背景・従来技術

第 1 章で述べたように、液晶ディスプレイの黎明期に普及した液晶分子はビフェニルカルボニトリル類<sup>6</sup>である。しかしながら、これら化合物は液晶性を発現する温度域 (融点  $T_m$  から透明点  $T_c$  まで) が広くない (表 10)。この問題点を改善すべく **Eidenschink** らはベンゼン環をシクロヘキサン環に置き換えた化合物を設計し、 $T_c$  の大幅な向上に成功している<sup>12, 31-32</sup>。これによりシクロヘキサン環が液晶分子の環構造として有用であることが認知され、研究されるようになった。ベンゼン環と異なり、シクロヘキサン環上の炭素原子には **axial** と **equatorial** の 2 方向の結合があるため、極性官能基を置換する方向次第で長軸方向の誘電率  $\epsilon_{||}$  と短軸方向の誘電率  $\epsilon_{\perp}$  のどちらを増大させるかを柔軟に設計できる点も特徴的である。

表 10. ニトリル系化合物の融点および透明点

R	[ref 6]		[ref 31]		[ref 32]		[ref 12]	
	$T_m$ (°C)	$T_c$ (°C)	$T_m$ (°C)	$T_c$ (°C)	$T_m$ (°C)	$T_c$ (°C)	$T_m$ (°C)	$T_c$ (°C)
$C_3H_7$	-	-	36	46	58	80	40	49
$C_4H_9$	-	-	41	41	-	-	-	-
$C_5H_{11}$	22.5	35	31	55	62	85	24	66
$C_6H_{13}$	13.5	28	42	47	-	-	-	-
$C_7H_{15}$	28.5	42	30	59	71	83	-	-

ここで、**Eidenschink** らが報告した合成法を図 14 に示す<sup>12, 31-32</sup>。まず、シクロヘキサノン類への **Grignard** 反応により第三級アルコール 2 種を得、これを分離した後に一方をニッケル触媒下で立体保持しながら、もう一方をパラジウム触媒下で立体反転しながらそれぞれ還元して **trans-4-**アルキルシクロヘキシルベンゼンを合成する。続いて、得られた一置換ベンゼンを **Friedel-Crafts** 条件下でアセチル化し、そのアセチル基をハロホルム反応によりカルボキシル基へと変換して安息香酸誘導体を得る。その後、ベンゾニトリル類を得る場合にはこのままカルボキシル基をアミド経由でシアノ基へと変換し、ビスシクロヘキシルカルボニトリル類を得る場合にはまず核水添して得られる異性体混合物を一度カルボン酸塩化物へと変換してカルボニル  $\alpha$  位を異性化させることにより **trans, trans** 体を得た後にカルボキシル基をシアノ基へと変換している。どちらのシクロヘキサン環もベンジル位やカルボニル  $\alpha$  位の特性を活かした立体制御により構築しているため、基質限定的な手法と言える。ビスシクロヘキシルカルボニトリルは更に **LDA** を用いたシアノ基  $\alpha$  位の脱プロトン化を経るアルキル化により誘導化しているが、この手法では脱プロトン化時にシクロヘキサン環の立体化学が消失し、アルキル化の際に **71 : 29** 程度<sup>33</sup> の選択性で反応するために単一化合物として得るのは困難である。

## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

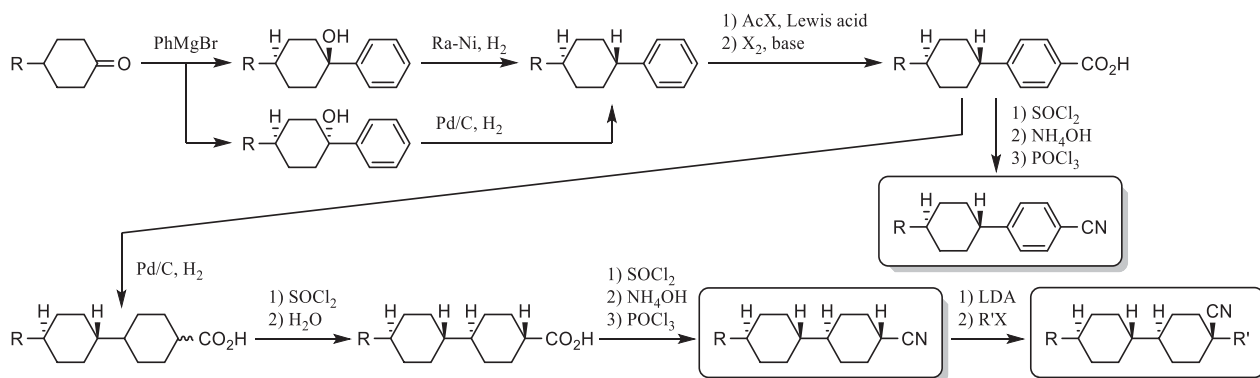


図 14. ニトリル系化合物の合成法

透明点  $T_c$  の上昇や分子設計の自由度以外に関するシクロヘキサン環の特徴としては、回転粘度  $\gamma_1$  の低下が挙げられる。 $\gamma_1$  が低いほど分子の運動が円滑になるため、液晶ディスプレイにおいては電圧を印加してから液晶層が応答するまでの時間が短くなる、すなわち応答速度が向上するという利点がある。このような目的には、粘度向上の原因となる極性官能基を排除した炭化水素系化合物<sup>19, 34-35</sup> が用いられる (図 15)。これら化合物は極性官能基を持たないために単品では誘電率異方性  $\Delta\epsilon$  を有さないが、他の液晶分子と混合することにより、液晶組成物の物性値 ( $\Delta\epsilon$ 、 $\gamma_1$  および  $T_c$  等) を調節する役割を担う。3 種の表示モードいずれでも用いることができ、2 つのアルキル鎖長を変更することにより物性を微調整できるため幅広い需要を有する化合物群である。登場当初の合成法は、前述の **Eidenschink** らの方法により得られるカルボン酸またはカルボニトリルに対して増炭反応および還元反応を行う手法であった。これは、シクロヘキサン環の立体を制御できる手法ではあるが、工程数が長いために高コストとなってしまうのが問題であった。

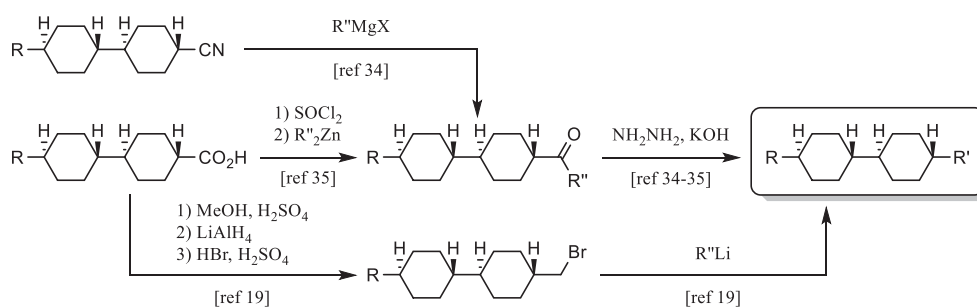


図 15. 炭化水素系化合物の一般式および当初の合成法

カルボン酸中間体を経ない低コスト合成法として着目されたのがシクロヘキサノン誘導体の増炭と続く水素添加である (図 16)。いずれも公知の反応であるため製法特許や論文はほとんど見当たらないが、溶媒効果により水素添加の立体選択性が高められるという知見が権利化されている<sup>36</sup>。水素添加により構築されるシクロヘキサン環の立体選択性は通常 79 : 21 程度、前述の改良法でも 85 : 15 程度と決して満足のいく値ではないが、副生する *cis* 体を再結晶等により除去する分を考慮しても生産性の高い手法であり、大規模な製造が可能となった。

## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

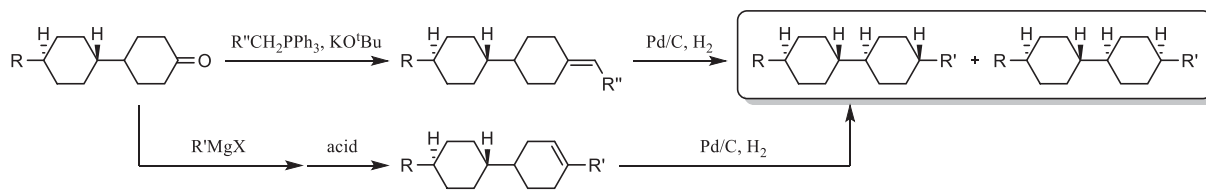


図 16. 炭化水素系化合物の短工程合成法

前述のように、従来技術により得られる 1,4-二置換シクロヘキサンは *cis* および *trans* 混合物であり、液晶として有用な *trans* 体を高純化する際には共存する *cis* 体を廃棄することになるため、経済性や省資源の観点から好ましくなく、更なる改良が望まれていた。この問題を解決するアプローチとしては、合成時の *trans* 選択性を向上させる手法と、不要な *cis* 体を有用な *trans* 体へと変換する手法の 2 つが考えられる。後者として、ベンジル位の特殊な性質を利用した手法がいくつか報告されている (図 17)<sup>37-39</sup> が、適用できる基質がフェニルシクロヘキサン骨格を有するものに限定される。このような背景の中、2011 年にアダマンチルカチオン等やルイス酸を利用した 4-エチル-4'-ペンチルビシクロヘキシルの異性化反応が報告された (図 18)<sup>40-41</sup>。これはベンゼン環を有さない基質の異性化反応であり広範な基質に適用できる手法であると考えられる。また液晶以外にも目を向けると、オクタン価向上を目的とした低級アルカンの異性化<sup>42</sup>やアダマンタンの合成<sup>43</sup>等、ベンゼン環を有さないアルカンの異性化は骨格転移を伴うものが数多く報告されている。

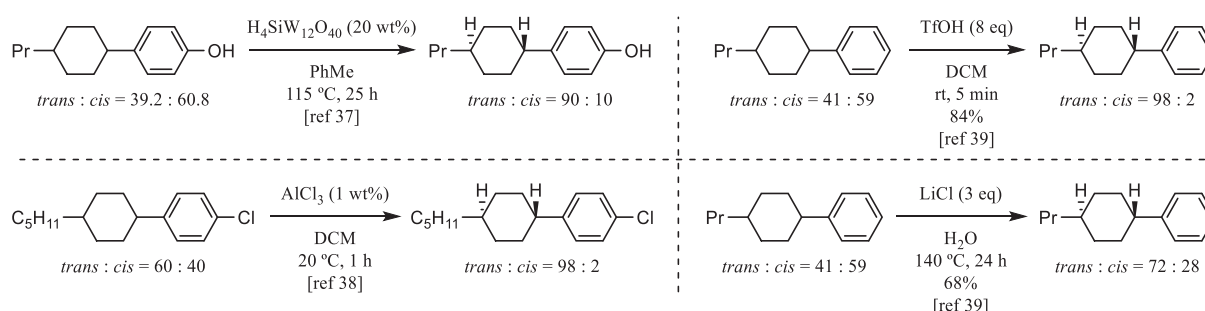


図 17. ベンジル位の反応性を利用した液晶分子の異性化反応例

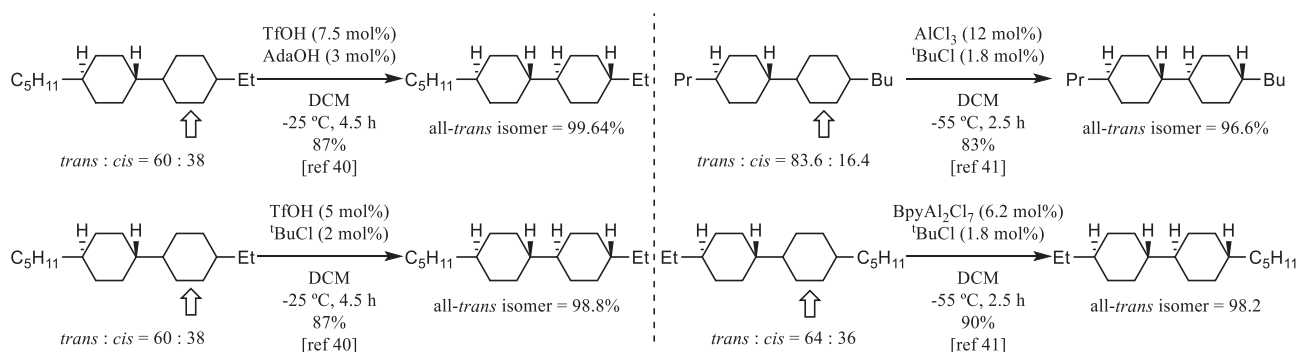
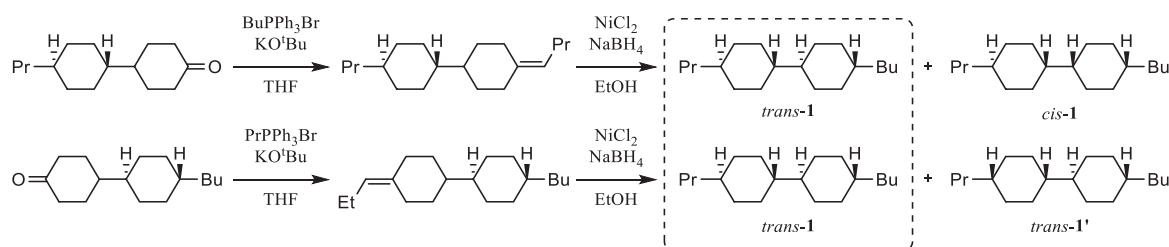


図 18. ベンゼン環を有さない液晶分子の異性化反応例

2-2. 1,4-二置換シクロヘキサン混合物の *trans* 富化反応2-2-1. 4-ブチル-4'-プロピルビスシクロヘキシル (**1**) の *trans* 富化検討

反応開発の標的化合物としては、4-ブチル-4'-プロピルビスシクロヘキシル (**1**)<sup>19</sup> を選択した。これは誘電率異方性  $\Delta\epsilon$  がほぼ 0 の液晶分子であり、他の化合物と混合して用いることにより透明点や粘度を調節する役割を担うため、液晶組成物調製に多用される重要な化合物である。この化合物の立体構造は図 19 のように決定した。まず、市販の 4-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)シクロヘキサノンに対して Wittig 反応を行い四炭素増炭し、これに水素添加することによりブチル基側のシクロヘキサン環に関する異性体 *trans*-**1** および *cis*-**1** を混合物として得た。同様に 4-(*trans*-4-ブチルシクロヘキシル)シクロヘキサノンに三炭素増炭した後に水素添加することによりプロピル基側のシクロヘキサン環に関する異性体 *trans*-**1** および *trans*-**1'** を混合物として得た。両者の <sup>13</sup>C NMR および GC-MS を照合することにより 2 つのシクロヘキサン環が共に *trans* である異性体を判別できる。

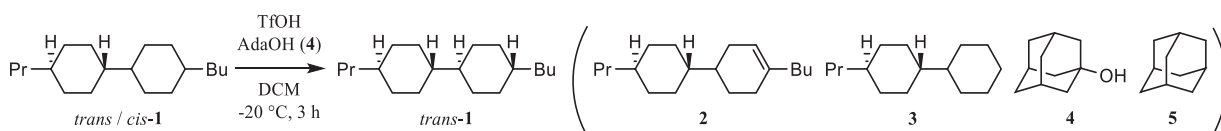
図 19. ビシクロヘキシル **1** の立体構造決定

標的化合物を選定したので、手始めに、既報<sup>17</sup>に従い 1-アダマンタノールとトリフルオロメタンスルホン酸の組み合わせにより異性化した (表 11)。なお、反応に用いたビスシクロヘキシル **1** は *trans* 体を再結晶により高純化する際の母液を濃縮したものであり、製造上の副生物である 4-プロピルビスシクロヘキシル (**3**) を含んでいる。トリフルオロメタンスルホン酸が十分に存在する系ではアダマンタノールが消失してアダマンタンが生成していることから、アダマンチルカチオンがビスシクロヘキシル **1** の水素原子をヒドリドとして引き抜いていることが示唆されるが、大部分のアダマンタノールが未反応のまま残存している entry 2 で異性化が進行している点や、ほぼ無反応であった entry 1 を除いてアダマンタノールの添加量と異性化の進行度に負の相関が見られる点から、アダマンチルカチオンに依存しない異性化機構があると推察された。トリフルオロメタンスルホン酸の添加量と異性化の進行度に正の相関が見られる点を踏まえると、アダマンタノールの脱水酸化に関与しなかった余剰のトリフルオロメタンスルホン酸が直接的に異性化を触媒していると考えられる。そこで、アダマンタノール非存在下でトリフルオロメタンスルホン酸をビスシクロヘキシル **1** と反応させたところ問題なく異性化が進行することが分かった (entry 5)。このことから、本異性化反応の真の触媒はトリフルオロメタンスルホン酸であり、アダマンタノールは本質的に不要であると言える。なお、反応の前後でビスシクロヘキシル **1** の総重量減少は観測されず (99%)、且つ GC、NMR および後述する GPC にてその他の不純物シグナルが検出されないことを確認していることから、*trans*-**1** 以外の亡失による相対的な *trans*-**1** 存在比の増加ではなく、*cis*-**1** の *trans*-**1** への変換、すなわち異性化反応が進行していると判断できる。



## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

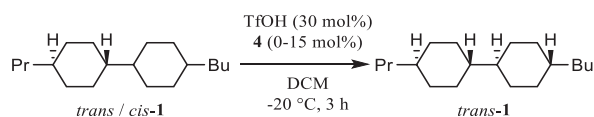
表 11. トリフルオロメタンスルホン酸と 1-アダマンタノールの触媒量検討



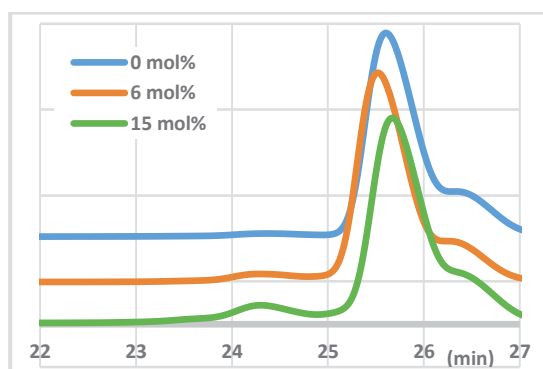
entry	TfOH (mol%)	4 (mol%)	GC-MS area%						<i>trans</i> : <i>cis</i> of 1
			5	4	3	<i>cis</i> -1	<i>trans</i> -1	2	
		(starting mixture)	ND	ND	17.9	63.7	17.1	0.4	21.2: 78.8
1	7.5	3.0	1.1	ND	16.5	61.0	20.3	0.1	25.0: 75.0
2	7.5	6.0	0.6	3.8	19.4	42.3	31.9	0.2	43.1: 56.9
3	15	3.0	1.3	trace	16.3	1.9	76.2	0.1	97.5: 2.5
4	15	6.0	2.6	trace	16.4	22.3	56.2	0.1	71.6: 28.4
5	30	0	ND	ND	16.0	3.2	71.3	ND	95.7: 4.3
6	30	3.0	1.4	ND	17.1	2.2	75.6	trace	97.1: 2.9
7	30	6.0	2.8	ND	16.4	2.4	74.7	trace	96.8: 3.2
8	30	15	11.1	ND	20.9	31.7	36.4	ND	53.5: 46.5

また、GC-MS では低揮発性成分を検出できないことから、これを検出できる分析法としてサイズ排除クロマトグラフィ (GPC-RID) も併用した。表 11 の entries 5, 7-8 の反応により得られた混合物を比較すると、アダマンタノールの使用量に依存して 23 分~25 分のピークが増大しているため、アダマンタノールの添加は不要だけでなく副反応を促進していると判断できる (表 12)。

表 12. サイズ排除クロマトグラフィによる高分子量体の分析結果



entry	4 (mol%)	GPC-RID area%	
		byproducts	1, 2 and 3
5	0	2.0	98.0
7	6.0	6.0	94.0
8	15	12.0	88.0



GPC にて検出される不純物は、その保持時間からビスシクロヘキシル **1** の 2 倍および 3 倍の分子サイズを有していると推定される。<sup>1</sup>H NMR で飽和脂肪族領域にしかシグナルが現れない点や GC で検出されない点を踏まえるとこの不純物はビスシクロヘキシル **1** の脱水素多量化体であり、図 20 に示すようなオレフィンのカチオン重合様の反応機構により生成していると考えられる。図中には二量体 **1** 種類、三量体 **2** 種類を記載したが、ビスシクロヘキシル **1** の第三級炭素は 4 箇所あり、そのいずれも反応点になり得るため、複数の異性体が生成していると推測される。カルボカチオン[1-H]<sup>+</sup>からのプロトン放出によるアルケン **2** の生成過程が可逆的であるならば、ルシャトリエの法則より反応系のプロトン濃度が高いほど **2** の生成は不利であるため、プロトンを消費するアダマンタノールの添加量が少ないほど **2** の生成量が抑えられ、結果として多量体の生成も抑制できたと考察される。また、アダマンタノールは形式的に脱水素剤として働いているため、物質収支の面からも多量体の副生を避けられない状況を作り出し

## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

ていると言える。なお、アダマンタノール非存在下でのカルボカチオン生成機構は、水素ガスの発生が認められない点および高分子量副生物の生成量がトリフルオロメタンスルホン酸の使用量に比べて十分に少ない点より、ヒドリドの不可逆的な引き抜き機構は否定されることから、マジック酸<sup>44</sup>同様に5価のカルベニウムイオン経由の可逆的な反応であると考えられる。本反応は、超共役によりカルボカチオンが安定化される第三級炭素上における反応であるために、マジック酸よりも酸性度が低いトリフルオロメタンスルホン酸でも十分な触媒能を示したと考察される。

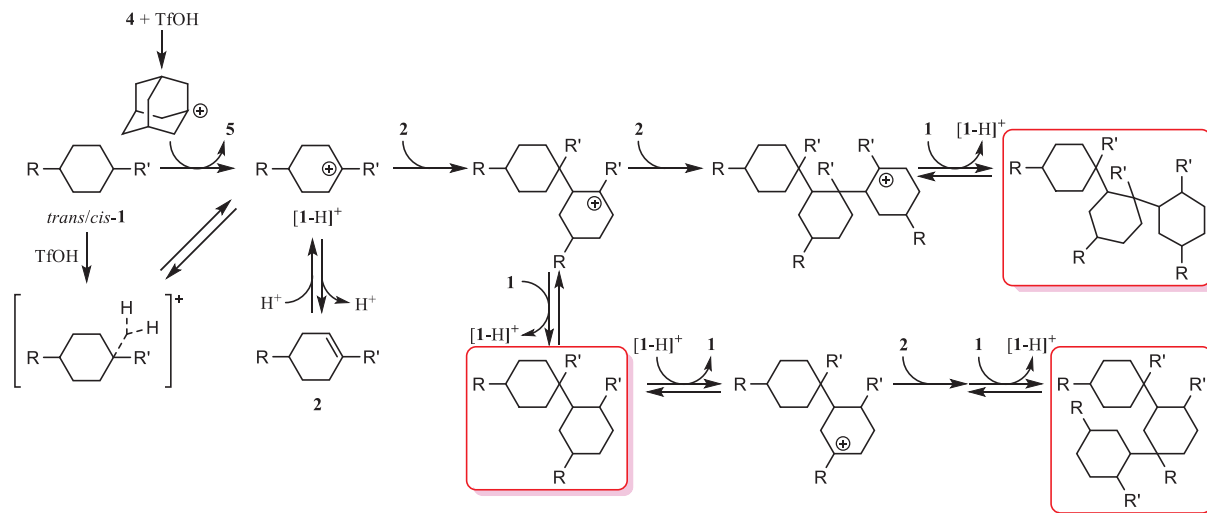


図 20. 高分子量体の推定生成機構

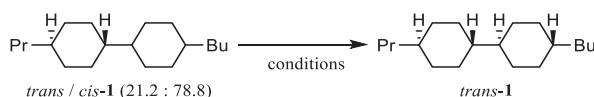
ここで、本反応の酸および溶媒適用範囲を確認することとした (表 13)。前述の、アダマンタノール非存在下でトリフルオロメタンスルホン酸を 30 mol% 使用した反応を基準条件 (entry 0) とし、反応濃度を低下させると異性化の進行度も低下した (entries 1-2)。これは反応温度を  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  に低下させた場合でも同様の傾向が確認された (entries 3-6) が、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  よりも  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  の方が高 *trans* 比を与え、許容濃度範囲も広がった。また、反応温度を  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  まで低下させると極端に異性化進行度が低下した (entry 7)。これらの結果より、ビスシクロヘキシル **1** からのカルボカチオン  $[\text{1-H}]^+$  の生成速度と反応濃度や反応温度には正の相関がある一方で、カルボカチオン  $[\text{1-H}]^+$  から **1** が生成する際の *trans* 選択性と反応温度には負の相関があると考えられる。トリフルオロメタンスルホン酸触媒下において、十分な  $[\text{1-H}]^+$  生成速度を保ちつつ *trans* 選択性を向上させるための至適温度は  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  付近であることを見出したため、この温度で触媒量の低減を試みたところ、7.5 mol% でも良好な異性化進行度となることが分かった (entry 8)。溶媒検討においては塩素系溶媒が良好な結果を与えた一方、その他の溶媒中ではいずれもほとんど異性化の進行が確認されなかった (entries 9-16)。凝固点を考慮すると、ジクロロメタンとクロロホルムが特に適した溶媒であると言える。トリフルオロメタンスルホン酸 ( $H_0 = -14.1$ ) の代わりにノナフルオロブタン-1-スルホン酸 ( $H_0 = -13.2$ ) を用いた場合、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  では遅いながらも異性化が進行したが、 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  ではほとんど異性化しなかった (entries 17-22)。酸性度が少し低いために、カルボカチオン  $[\text{1-H}]^+$  の生成過程に比較的高温を要するためであると考えられる。一方で、より酸性度の高いビス(トリフルオロメタンスルホンイル)アミンを用いても異性化は進行しない (entry 23) ことも分かっており、単純にプロトン供与体として作用する機構では説明できない。クロロスルホン酸 ( $H_0 = -13.8$ ) はトリフルオロメタンスルホン酸と比較して僅かに酸性度の低いスルホン酸であり、これを異性化反応に用



## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

いた場合はトリフルオロメタンスルホン酸に次いで良好な結果を与えた (entries 24-33)。特筆すべき点として、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  においてはクロロスルホン酸の方が高い異性化進行度を与える点が挙げられるが、これは各スルホン酸の溶解性の差が影響していると考えられる。

表 13. 酸触媒および溶媒の検討



entry	catalyst	amount (mol%)	solvent	conc. (M)	temp. ( $^{\circ}\text{C}$ )	<i>trans</i> : <i>cis</i> (GC-MS)		entry	catalyst	amount (mol%)	solvent	conc. (M)	temp. ( $^{\circ}\text{C}$ )	<i>trans</i> : <i>cis</i> (GC-MS)	
						time = 3 h	time = 18 h							time = 3 h	time = 18 h
0	TfOH	30	DCM	1.0	-20	95.7:4.3	97.1:2.9	17	NfOH	30	DCM	1.0	-20	45.5:54.5	72.0:28.0
1	TfOH	30	DCM	0.50	-20	94.1:5.9	-	18	NfOH	30	DCM	1.0	-50	-	23.7:76.3
2	TfOH	30	DCM	0.25	-20	71.9:28.1	-	19	NfOH	30	$\text{CHCl}_3$	1.0	-20	24.7:75.3	-
3	TfOH	30	DCM	1.0	-50	94.5:5.5	99.5:0.5	20	NfOH	30	$\text{CHCl}_3$	1.0	-50	-	21.8:78.2
4	TfOH	30	DCM	0.50	-50	99.2:0.8	-	21	NfOH	30	DCE	1.0	-20	-	65.1:34.9
5	TfOH	30	DCM	0.25	-50	99.1:0.9	-	22	NfOH	30	PhCl	1.0	-20	21.1:78.9	-
6	TfOH	30	DCM	0.13	-50	97.4:2.6	-	23	$\text{Tf}_2\text{NH}$	30	DCM	1.0	-20	-	21.4:78.6
7	TfOH	30	DCM	1.0	-78	48.9:51.1	-	24	$\text{ClSO}_3\text{H}$	30	DCM	1.0	-20	-	81.9:18.1
8	TfOH	7.5	DCM	1.0	-50	94.4:5.6	-	25	$\text{ClSO}_3\text{H}$	30	DCM	1.0	-50	99.3:0.7	98.6:1.4
9	TfOH	30	$\text{CHCl}_3$	1.0	-20	76.3:23.7	-	26	$\text{ClSO}_3\text{H}$	15	DCM	1.0	-50	-	99.2:0.8
10	TfOH	30	$\text{CHCl}_3$	1.0	-50	73.5:26.5	96.0:4.0	27	$\text{ClSO}_3\text{H}$	10	DCM	1.0	-50	-	44.7:55.3
11	TfOH	30	DCE	1.0	-20	-	86.6:13.4	28	$\text{ClSO}_3\text{H}$	30	DCM	1.0	-78	68.9:31.1	-
12	TfOH	30	PhCl	1.0	-20	25.9:74.1	-	29	$\text{ClSO}_3\text{H}$	30	DCM	0.50	-78	90.3:9.7	-
13	TfOH	30	hexane	1.0	-20	21.5:78.5	21.9:78.1	30	$\text{ClSO}_3\text{H}$	30	DCM	0.25	-78	57.8:42.2	-
14	TfOH	30	$\text{MeNO}_2$	1.0	-20	21.1:78.9	-	31	$\text{ClSO}_3\text{H}$	30	$\text{CHCl}_3$	1.0	-20	-	55.3:44.7
15	TfOH	30	$\text{CS}_2$	1.0	-20	-	21.7:78.3	32	$\text{ClSO}_3\text{H}$	30	$\text{CHCl}_3$	1.0	-50	99.3:0.7	99.5:0.5
16	TfOH	30	CPME	1.0	-20	-	21.0:79.0	33	$\text{ClSO}_3\text{H}$	15	$\text{CHCl}_3$	1.0	-50	-	56.6:43.4

以上、液晶分子の有用部分構造である *trans*-1,4-二置換シクロヘキサン環の構築法として、異性体混合物の *trans* 富化反応を確立した。ハロゲン化炭化水素系溶媒中、低温下でパーフルオロアルキルスルホン酸またはクロロスルホン酸を作用させるという本手法は、既存の手法<sup>40</sup>よりも副生物が少ない点で有用性が高いと考えられる。

### 2-2-2. *trans* 富化反応の様々な液晶分子およびその類縁体への適用

トリフルオロメタンスルホン酸やクロロスルホン酸の作用により 1,4-二置換シクロヘキサン環の *trans* 富化が進行することが分かったため、ビスシクロヘキシル骨格またはフェニルシクロヘキサン骨格を有する様々な化合物を用いてこの反応の基質適用範囲を確認することとした (表 14)。単純なジアルキルビスシクロヘキシルを比較すると、アルキル鎖長の違いによる反応性自体の差異は見られないが、分子量の大きいものは低温 (手法 B) における溶解性が悪いため反応速度の低下が見られた (entries 1-6)。オレフィンを含む基質は僅かに異性化するに留まった (entries 7-8)。エーテル結合を有する基質も異性化はほとんど進行せず (entries 9-12)、特にフェノキシ基の場合には脱離反応が優先して進行していた。エステル結合を有する基質も全く異性化の進行は観測されず原料回収に終わった (entries 13-14)。これらの結果より、酸素官能基が存在する場合にはそのプロトン化が優先するために第三級炭素上のヒドリド引き抜きが阻害されると推察される。ベンゼン環に置換基を有さないフェニルシクロヘキサン誘導体は概ね問題なく異性化が進行するが、二環性のものに比べて三環性のものは溶解性が低く、手法 B に

不向きであった (entries 15-18)。ベンゼン環 *p* 位にエトキシ基を有する基質では、無置換のものより低速ではあるものの異性化反応が進行した (entries 19-20)。エーテル結合を有しているにも関わらず異性化する点はビシクロヘキシル誘導体における結果と異なるが、これはヒドリドの引き抜きが起こる反応点がカチオンを強く安定化できるベンジル位であること、および酸素原子上の孤立電子対がベンゼン環と共役しているためにプロトン受容能が低下していることが原因であると考えられる。一方、ベンゼン環にフッ素原子を有する基質においては、フッ素原子の置換位置により反応速度が大きく変化した。*o* 位にフッ素原子が 1 つ存在するだけで、比較的高温下で僅かに異性化する程度まで反応性が大きく低下してしまう結果となったが (entries 21-22)、*m* 位フッ素原子は反応速度の低下をもたらすものの強く阻害するほどの影響力はなく (entries 23-24)、*p* 位フッ素原子は単独では反応性への影響が確認されなかった (entry 25)。これらの結果からフッ素原子の-I 効果により反応性が低下し、*p* 位のみ R 効果によりその反応性低下が相殺されていると考えられた。事実、*o* 位や *m* 位にフッ素原子を有していても、*p* 位に+I 効果を有するメチル基や R 効果を有するメトキシ基を併せ持つ基質であれば、より円滑に異性化が進行している (entries 26-28)。複数のフッ素原子を有する基質に関しても同様に説明でき、2 つのフッ素原子による抑制効果が強いためにいずれも比較的低反応性であった (entries 29-34)。

表 14. 液晶分子およびその類縁体の異性化反応

entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<i>trans</i> : <i>cis</i> (SM)	method <sup>a</sup>	<i>trans</i> : <i>cis</i> <sup>b</sup> (result)	entry	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	<i>trans</i> : <i>cis</i> (SM)	method <sup>a</sup>	<i>trans</i> : <i>cis</i> <sup>b</sup> (result)
1	Et	Pr	79.4 : 20.6	A	>99.5 : <0.5	17	Pr	H	H	H	H	40.9 : 59.1	A	98.5 : 1.5
2	Et	Pr	79.4 : 20.6	B	>99.5 : <0.5	18	Pr	H	H	H	H	40.9 : 59.1	B	99.1 : 0.9
3	Pr	Bu	81.3 : 18.7	A	95.2 : 4.8	19	Pr	H	H	OEt	H	29.8 : 70.2	A	53.5 : 46.5
4	Pr	Bu	81.3 : 18.7	B	96.6 : 3.4	20	Pr	H	H	OEt	H	29.8 : 70.2	C	89.5 : 10.5
5	Pr	pentyl	80.5 : 19.5	A	>99.5 : <0.5	21	Pr	F	H	H	H	44.9 : 55.1	C	44.6 : 55.4
6	Pr	pentyl	80.5 : 19.5	B	91.1 : 8.9	22	Pr	F	H	H	H	44.9 : 55.1	E	46.2 : 53.8
7	Pr	3-butenyl	49.5 : 50.5	A	53.8 : 46.2	23	Pr	H	F	H	H	32.9 : 67.1	A	45.9 : 54.1
8	Pr	3-butenyl	49.5 : 50.5	B	54.8 : 45.2	24	Pr	H	F	H	H	32.9 : 67.1	D	95.1 : 4.9
9	Pr	OPr	29.3 : 70.7	A	29.9 : 70.1	25	Pr	H	H	F	H	48.0 : 52.0	A	97.3 : 2.7
10	Pr	OPr	29.3 : 70.7	B	29.9 : 70.1	26	Pr	F	H	Me	H	39.5 : 60.5	C	96.6 : 3.4
11	Pr	OPh	<0.5 : >99.5	A	<0.5 : >99.5	27	Pr	H	F	Me	H	34.6 : 65.4	A	97.6 : 2.4
12	Pr	OPh	<0.5 : >99.5	B	<0.5 : >99.5	28	Pr	H	F	OMe	H	60.1 : 39.9	A	93.5 : 6.5
13	Pr	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	36.3 : 63.7	A	36.1 : 63.9	29	Pr	H	F	F	H	25.2 : 74.8	D	61.7 : 38.3
14	Pr	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	36.3 : 63.7	C	36.1 : 63.9	30	Pr	H	F	H	F	22.1 : 77.9	A	25.3 : 74.7
15	Pr	Ph	41.4 : 58.6	A	98.8 : 1.2	31	Pr	F	F	Me	H	40.1 : 59.9	E	43.1 : 56.9
16	Pr	Ph	41.4 : 58.6	B	68.7 : 31.3	32	pentyl	F	F	OEt	H	66.1 : 33.9	A	68.5 : 31.5
						33	Pr	H	F	Bu	F	43.0 : 57.0	D	82.1 : 17.9
						34	Pr	H	F	OMe	F	28.7 : 71.3	A	40.6 : 59.4

<sup>a</sup>A … TfOH, -20 °C, 3 h; B … ClSO<sub>3</sub>H, -50 °C, 3 h; C … TfOH, -20 °C, 18 h; D … TfOH, -20 °C, 120 h; E … TfOH, rt, 3 h

<sup>b</sup>determined by GC-FID (entries 1-20) or <sup>19</sup>F NMR (entries 21-34)

なお、シクロヘキシルベンゼン誘導体の立体化学はベンジル位水素のカップリング定数より決定している (図 21)。所望の *trans* 体のベンジル位水素は *axial* 方向に結合しているために隣接炭素位の *axial* 水素とは 12 Hz 強くカップリングし、同 *equatorial* 水素とは 3 Hz 前後でカップリングしていた (図中、2.46 ppm の tt)。一方、*cis* 体

## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

のベンジル位水素は *equatorial* 方向に結合しているために隣接炭素位の水素とは中程度のカップリング定数であった (図中、2.56 ppm の septet)。ベンゼン環が *axial* 反発によりやや傾いており、ベンジル位水素と隣接炭素位水素とのカップリング定数は *axial* 水素 > *equatorial* 水素となっている。

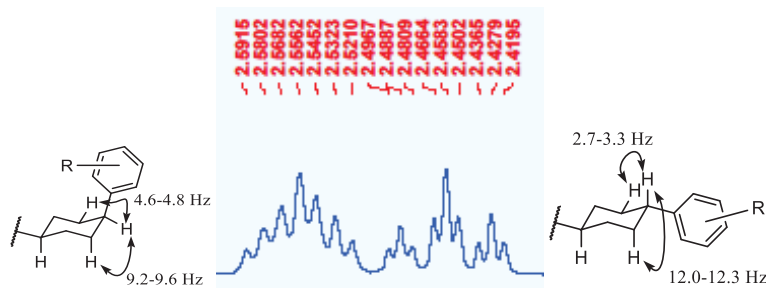


図 21. シクロヘキシルベンゼン誘導体の立体構造決定

続いて、三環構造を有する液晶分子への適用を試みた (図 22)。短軸方向の誘電率  $\epsilon_{\perp}$  を増大させる 4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル基は表 14 の entry 32 に示されるように僅かしか異性化しないほどに反応性を低下させるユニットであるが、シクロヘキサン環との間にフェニレン基を 1 つ介したビフェニル **6** では問題なく異性化が進行した。一方これにラテラル位フッ素原子が導入されたビフェニル **7** は **6** よりも低反応性であり、やはりシクロヘキサン環に直結するベンゼン環の電子密度が反応性を決定付ける重要なファクターであると考えられる。長軸方向の誘電率  $\epsilon_{\parallel}$  を増大させる 3,4,5-トリフルオロフェニル基もまた反応性を低下させるユニットであると考えられるが、異性化させたいシクロヘキサン環と 3,4,5-トリフルオロフェニル基の間にフェニレン基を 1 つ介したビフェニル **8** は問題なく異性化が進行した。シクロヘキサン環に直結したベンゼン環が反応性を低下させるユニットであっても、もう一方がアルキル基ではなく電子密度の比較的大きいフェニル基であれば反応性は改善され、4-エトキシ-2,3-ジフルオロフェニル基を有する置換ベンゼン **9** は中程度の反応速度を示し、3,4,5-トリフルオロフェニル基を有する置換ベンゼン **10** に至っては全く問題なく異性化が進行した。これは、第三級ベンジル位水素 2 つのうち電子密度のより大きなフェニル基側の水素が引き抜かれてカルボカチオンが生成することにより進行していると考えられる。

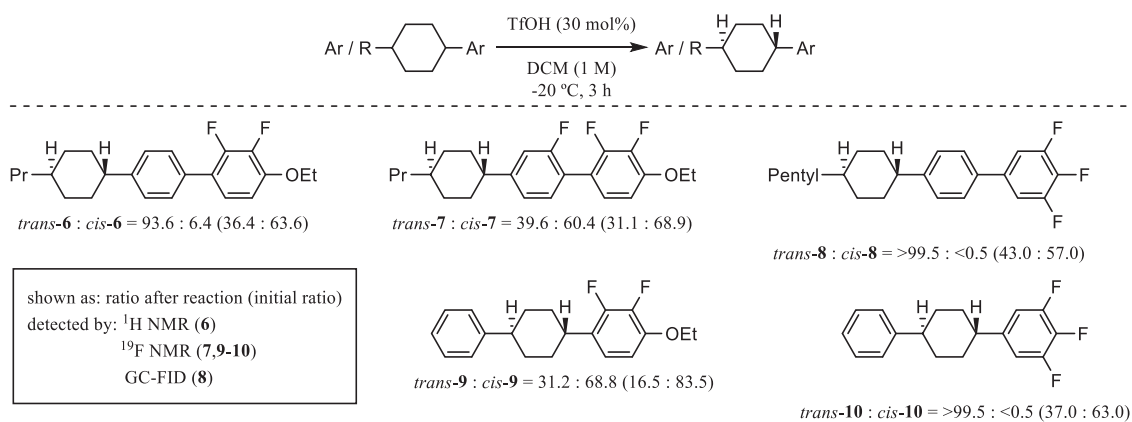


図 22. 三環構造を有する液晶分子およびその類縁体の異性化反応

前述の結果より、基質によっては反応性が低下するものがあることが分かる。エステル、ジアルキルエーテル、芳香族エーテルおよび芳香族フルオリドがこれに該当し、中でもエステルおよびジアルキルエーテルは反応性の低下が顕著である。そこで、これら官能基が本質的に許容できないものであるか否かを確認すべく、通常異性化が進行する基質 (4-ブチル-4'-プロピルビスシクロヘキシル) の異性化反応を、これら官能基を有する化合物共存下で行った (表 15)。酢酸エチル、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテルおよびアニソールを添加した条件では異性化が強く阻害されているのに対し、フルオロベンゼンを添加した条件では速度の低下が見られるものの異性化自体は進行した。このことから、エステル、ジアルキルエーテルは本反応においては許容できない官能基であると考えられる。一方で芳香族フルオリドは、触媒活性の減弱効果こそあまり問題とならないが、基質中の反応点の電子密度を大きく変動させる因子として注意が必要な官能基であると言える。

表 15. 添加剤による反応阻害試験

*trans* / *cis*-1 (21.2 : 78.8)

entry	additive	<i>trans</i> : <i>cis</i> (GC-FID)
-	none	97.1 : 2.9
1	EtOAc	21.1 : 78.9
2	Et <sub>2</sub> O	21.0 : 79.0
3	CPME	21.3 : 78.7
4	PhOMe	21.2 : 78.8
5	PhF	91.6 : 8.4

以上より、本反応はジアルキルビスシクロヘキシル誘導体や、無官能または電子豊富フェニルシクロヘキサン誘導体に著効な *trans* 富化法である一方で、ラテラル位に電子求引性基を有するネガ型液晶には不向きであり、ポジ型液晶は適しているものとそうでないものと総括される。

### 2-3. その他のシクロヘキサン環の異性化反応

シクロヘキサン環は液晶分子以外にも多数の化合物中に現れる環構造である。テルペノイドのいくつかはシクロヘキサン環を主骨格としており、トリテルペンの主要な化合物群であるステロイドのようにシクロヘキサン環同士が縮環した化合物も多く知られている。そこで、多置換シクロヘキサンおよびシクロヘキシル環を含む縮環化合物にも本異性化反応の適用を試みた。

多置換シクロヘキサンの異性化においては、概ね単一の異性体が富化された (表 16)。ジメチルシクロヘキサンは 1,2-および 1,3-置換体に対する手法 B の結果が多少見劣りするものの、いずれも良好な異性体比を与えていることから、異性体間の平衡点を偏らせるに足るエネルギー差は、嵩の小さなメチル基でも十分作り出すことができることが分かった (entries 1-6)。単環性モノテルペンであるメンタンはトリフルオロメタンスルホン酸、クロロスルホン酸に加えてノナフルオロブタン-1-スルホン酸でも同等の異性化進行度が認められ、前述の 4,4'-ジアルキルビスシクロヘキシルよりも容易に異性化する基質であると言える (entries 7-9)。トリメチルシクロヘキサンも問題なく異性化が進行しており、特に 1,2,4-置換体は 4 種のジアステレオマーが存在するが、ほぼ単一の化合物へと収束していた (entries 10-13)。なお、*trans* 体純品が入手可能であったメンタンを除いて相対立体配置は決定していないが、本反応は熱力学平衡を経由するものであることから、いずれのメチル基も *equatorial* に位置する最安定異性体が富

## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

化されていると推察される。

表 16. 単環シクロヘキサン誘導体の異性化反応

entry	substrate	ratio of isomers <sup>a</sup>	R	method <sup>b</sup>	ratio of isomers <sup>a</sup> (result)
1	1,2-dimethylcyclohexane	14.6 : 85.4	2-Me	A	93.8 : 6.2
2	1,2-dimethylcyclohexane	14.6 : 85.4	2-Me	B	89.9 : 10.1
3	1,3-dimethylcyclohexane	68.0 : 32.0	3-Me	A	94.5 : 5.5
4	1,3-dimethylcyclohexane	68.0 : 32.0	3-Me	B	88.5 : 11.5
5	1,4-dimethylcyclohexane	51.5 : 48.5	4-Me	A	94.5 : 5.5
6	1,4-dimethylcyclohexane	51.5 : 48.5	4-Me	B	96.0 : 4.0
7	<i>p</i> -menthane	51.4 : 48.6	4-Pr	A	95.8 : 4.2
8	<i>p</i> -menthane	51.4 : 48.6	4-Pr	C	95.9 : 4.1
9	<i>p</i> -menthane	51.4 : 48.6	4-Pr	D	95.6 : 4.4
10	1,2,4-trimethylcyclohexane	6.2 : 0.9 : 46.1 : 46.8	2-Me, 4-Me	A	91.4 : 2.8 : 2.7 : 3.1
11	1,2,4-trimethylcyclohexane	6.2 : 0.9 : 46.1 : 46.8	2-Me, 4-Me	B	95.2 : 1.6 : 1.5 : 1.8
12	1,3,5-trimethylcyclohexane	78.8 : 21.2	3-Me, 5-Me	A	94.1 : 5.9
13	1,3,5-trimethylcyclohexane	78.8 : 21.2	3-Me, 5-Me	B	95.4 : 4.6

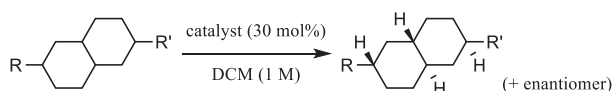
<sup>a</sup>determined by GC-MS (recorded in order of retention time)

<sup>b</sup>A … TfOH, -20 °C, 3 h; B … ClSO<sub>3</sub>H, -50 °C, 3 h; C … ClSO<sub>3</sub>H, -20 °C, 3 h; D … TfOH, -20 °C, 3 h

シクロヘキサン環 2 つが縮環したデカリン誘導体の異性化においては、一例を除いて満足のいく結果が得られなかった (表 17)。無置換デカリンの *trans* / *cis* 比はいずれの条件でも 1 : 1 程度から大きく変動することはなく (entries 1-3)、2 位にプロピル基を 1 つ有する基質も反応の前後で異性体比の変動はあまり見られなかった (entry 4)。二置換の基質としては対称な 2,6-ジプロピル体および非対称な 2-ブチル-6-プロピル体の 2 種を用いたところ、いずれも最も保持時間の短い異性体が富化され、特に非対称体に対して手法 B を適用した場合にはほぼ単一の異性体として得られた (entries 5-9)。<sup>13</sup>C NMR 解析においても、異性化前のチャートは複雑なものであったが異性化後には 17 炭素分の明瞭なシグナルを与えており、ほぼ単一の異性体へと変化していることが分かる (図 23)。本化合物は液状の炭化水素であるために X 線結晶構造解析等による立体構造の決定には至っていない。基質に応じて条件の最適化が必要なものの、数多くの異性体が存在しうる多置換デカリンにおいても単一の化合物へと収束する点は非常に興味深い結果である。



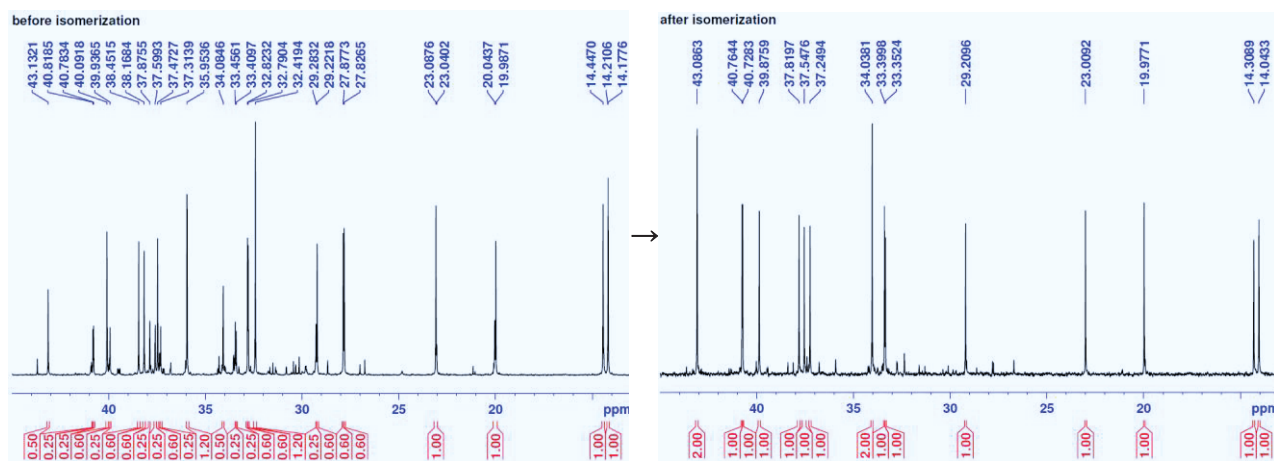
表 17. 縮環デカリン誘導体の異性化反応



entry	substrate / ratio of isomers <sup>a</sup>	ratio of isomers <sup>a</sup>	R'	R'	method <sup>b</sup>	ratio of isomers <sup>a</sup> (result)
1	decahydronaphthalene	48.3 : 51.7	H	H	A	57.2 : 42.8
2	decahydronaphthalene	48.3 : 51.7	H	H	B	54.5 : 45.5
3	decahydronaphthalene	48.3 : 51.7	H	H	C	48.7 : 51.3
4	2-propyldecahydronaphthalene	18.1 : 78.2 : 3.7	Pr	H	B	22.8 : 77.2 : <0.5
5	2,6-dipropyldecahydronaphthalene	29.5 : 12.8 : 50.9 : 1.9 : 5.0	Pr	Pr	A	41.9 : 15.7 : 24.1 : 17.7 : 0.5
6	2,6-dipropyldecahydronaphthalene	29.5 : 12.8 : 50.9 : 1.9 : 5.0	Pr	Pr	B	57.3 : 5.0 : 33.5 : 3.5 : 0.8
7	2,6-dipropyldecahydronaphthalene	29.5 : 12.8 : 50.9 : 1.9 : 5.0	Pr	Pr	C	37.8 : 7.4 : 50.9 : 3.9 : <0.5
8	2-butyl-6-propyldecahydronaphthalene	25.3 : 2.3 : 60.4 : 1.7 : 6.4	Bu	Pr	B	94.2 : <0.5 : 3.1 : 2.7 : <0.5
9	2-butyl-6-propyldecahydronaphthalene	25.3 : 2.3 : 60.4 : 1.7 : 6.4	Bu	Pr	C	46.6 : 2.2 : 29.8 : 21.5 : <0.5

<sup>a</sup>determined by GC-FID (recorded in order of retention time)

<sup>b</sup>A ... TfOH, -20 °C, 3 h; B ... ClSO<sub>3</sub>H, -50 °C, 3 h; C ... TfOH, -50 °C, 3 h

図 23. 2-ブチル-6-プロピルデカヒドロナフタレンの異性化反応前後の<sup>13</sup>C NMR チャート

以上より、本手法は単環および縮環どちらのシクロヘキサン環にも適用可能な異性化方法であると言えるため、今後の展望として更なる多縮環化合物やシクロペンタン環への適用可否の評価を経て、ステロイド等の有用骨格への応用が期待される。

#### 2-4. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築の総括

以上、多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築法として、超強酸を利用したシクロヘキサン誘導体混合物の異性化法を確立した。超強酸を用いる都合上、官能基の制約があるものの、多くの反応に対して不活性である脂肪族炭化水素から活性種を発生させることができる点は化学的に興味深い知見であり、異性化のみならず C-H 官能基化反応への応用も期待できる。多置換シクロヘキサン環の立体化学が重要視される液晶分子においては、長年重用されてきた 4,4'-ジアルキルビスシクロヘキシル誘導体に非常に有効な反応であり、一部のポジ型液晶にも適用可能であることを見出した。適用可能か否かを決定付けるファクターは、異性化したいシクロヘキサン環の第三級炭素上におけるカルボカチオンの安定化能と超強酸を失活させるルイス塩基性官能基の有無であるため、最終物が異性化に不向きなものであった場合には前駆体や合成中間体の段階で異性化するといった工夫が必要となると言える (図

## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

24, 表 18)。

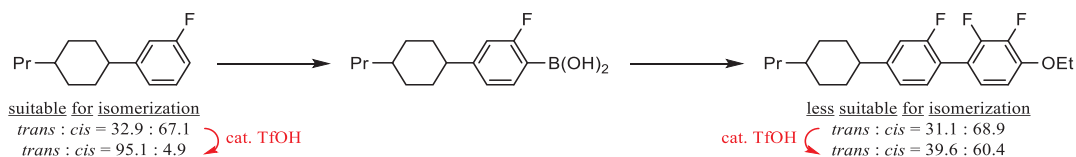
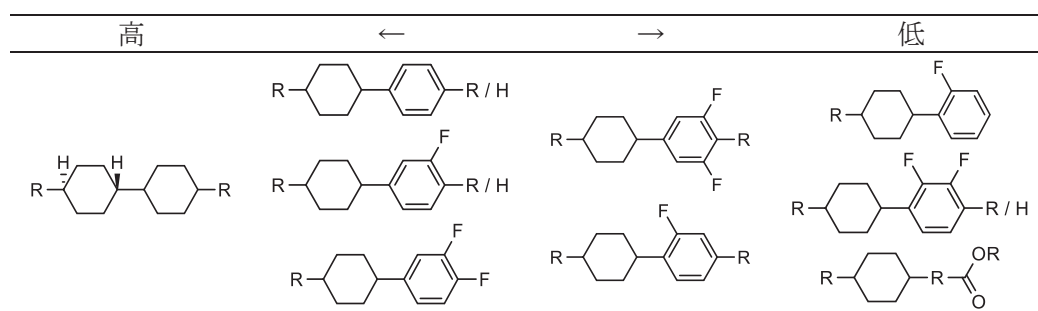


図 24. 低反応性の液晶分子 **7** と高反応性の前駆体

表 18. 反応性の序列



### 2-5. 第 2 章に関する実験

#### GC-MS の分析条件

装置は QP2010 (島津製作所) を用いた。カラムは DB-5MS (Agilent, 長さ 30 m, 内径 0.25 mm, 膜厚 0.25  $\mu\text{m}$ ) を用い、キャリアガスとしてヘリウム (流速 100 mL/min) を用いた。気化室温度および検出器温度は 280  $^{\circ}\text{C}$ 、カラム温度は 80  $^{\circ}\text{C}$  で 3 分間等温保持した後に 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  の速度で昇温し 300  $^{\circ}\text{C}$  到達後分析終了まで等温保持した。

#### GC-FID の分析条件

装置は GC-17A (島津製作所) を用いた。カラムは DB-5MS (Agilent, 長さ 30 m, 内径 0.25 mm, 膜厚 0.25  $\mu\text{m}$ ) を用い、キャリアガスとしてヘリウム (流速 90 mL/min) を用いた。気化室温度および検出器温度は 280  $^{\circ}\text{C}$ 、カラム温度は 80  $^{\circ}\text{C}$  から 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  の速度で昇温し 280  $^{\circ}\text{C}$  到達後 2 分間等温保持した。

#### GPC-RI の分析条件

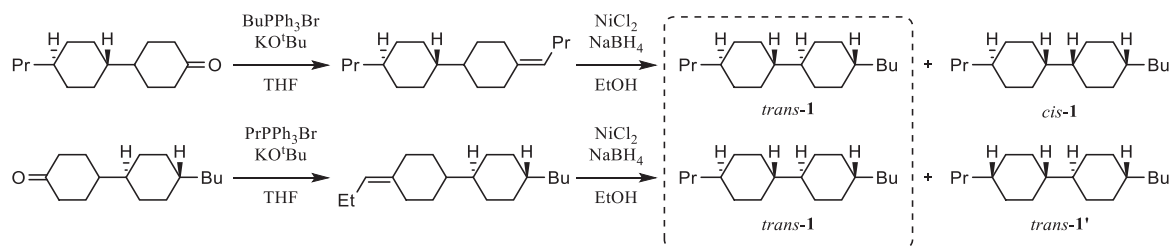
装置は GL-7400 (GL Sciences) を用いた。カラムは TSKgel superH5000 (東ソー, 長さ 15 cm, 内径 6 mm, 粒径 3  $\mu\text{m}$ , 孔径 6.5 nm)、TSKgel superH3000 (孔径 7.5 nm 他同前)、TSKgel superH2000 (孔径 2.0 nm 他同前) および TSKgel superH1000 (孔径 1.0 nm 他同前) 各 1 本をこの順で直列に連結して用い、カラム温度を 40  $^{\circ}\text{C}$  に設定した。移動相としては THF (0.4 mL/min) を用いた。検出器は GL-7454 (GL Sciences) を用いた。

#### NMR の分析条件

装置は ASCEND または ULTASHIELD PLUS (Bruker) を用いた。内部標準物質としてテトラメチルシラン ( $^1\text{H}$  および  $^{13}\text{C}$  における 0 ppm) を用い、 $^1\text{H}$  NMR および  $^{19}\text{F}$  NMR は積算 16 回で、 $^{13}\text{C}$  NMR は積算 1024 回または 256

回でそれぞれ測定した。

### ビスシクロヘキシル **1** の立体構造決定



<A> アルゴン雰囲気下、ブチルトリフェニルホスホニウムブロミド (5.59 g, 14 mmol) にカリウム *tert*-ブトキシドの THF 溶液 (1 M, 14 mL) を室温で加えて 2 時間攪拌し、リンイリド溶液を調製した。これに 4-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)シクロヘキサノン (2.22 g, 10 mmol) の THF (5.0 mL) 溶液を滴下して同温で 2 時間攪拌した。この反応液をヘキサン (100 mL) と氷 (45 g) の混合物中に入れ、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥して減圧下濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルパッド (溶出液 = ヘキサン) にて精製し、アルキリデンシクロヘキサン誘導体を無色液体 (2.59 g, 99%) として得た。これをエタノール (20 mL) および 2-プロパノール (10 mL) に溶解して氷冷後、塩化ニッケル (1.30 g, 10 mmol) を加え、水素化ホウ素ナトリウム (946 mg, 25 mmol) を少量ずつ加えた後に室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (40 mL) を加えてヘキサン (20 mL x 2) にて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧下濃縮して *trans*-**1** および *cis*-**1** の混合物 (0.6 : 0.4) を無色の半固体 (2.26 g, 86%) として得た。GC-MS の保持時間 17.70 min (*cis*-**1**) および 17.83 min (*trans*-**1**)。

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 43.6 (0.6\*2C), 42.0 (0.4C), 40.6 (0.4C), 39.9, 38.0 (0.6C), 37.7 (0.6C), 37.6 (0.4C), 37.3 (0.6C), 34.7 (0.4C), 33.8 (0.6\*2C), 33.71 (0.6\*2C), 33.66 (0.4\*2C), 33.1 (0.4C), 30.5 (0.4\*2C), 30.2 (0.6\*4C), 29.9 (0.4C), 29.7 (0.4\*2C), 29.3 (0.6C), 25.8 (0.4\*2C), 23.10 (0.6C), 23.05 (0.4C), 20.1, 14.5, 14.20 (0.4C), 14.18 (0.6C).

<B> トリフェニルプロピルホスホニウムブロミド (5.39 g, 14 mmol) および 4-(*trans*-4-ブチルシクロヘキシル)シクロヘキサノン (2.36 g, 10 mmol) から <A> と同様の操作で *trans*-**1** および *trans*-**1'** の混合物 (0.6 : 0.4) を無色の半固体 (1.87 g, 2 工程 71%) として得た。GC-MS の保持時間 17.76 min (*trans*-**1'**) および 17.83 min (*trans*-**1**)。

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 43.6 (0.6\*2C), 42.0 (0.4C), 40.6 (0.4C), 39.9 (0.6C), 38.0 (0.6C), 37.9 (0.4C), 37.7 (0.6C), 37.3, 35.8 (0.4C), 34.5 (0.4C), 33.75 (0.6\*2C), 33.70 (2C), 30.5 (0.4\*2C), 30.1 (0.6\*4C), 29.6 (0.4\*2C), 29.3, 25.8 (0.4\*2C), 23.1, 20.6 (0.4C), 20.1 (0.6C), 14.5 (0.6C), 14.4 (0.4C), 14.2.

### ビスシクロヘキシル **1** の異性化反応 (表 11、entry 5 の条件)

アルゴン雰囲気下、トリフルオロメタンスルホン酸 (90.0 mg, 0.60 mmol) とジクロロメタン (2.0 mL) との混合液を -20 °C に冷却し、ビスシクロヘキシル **1** (529 mg, 2.0 mmol, *trans* : *cis* = 21.5 : 78.5) を滴下して同温で 3 時間攪拌した。この反応液に飽和重曹水 (2 mL) およびヘキサン (4 mL) を加えて室温下で 5 分間攪拌し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、この有機層中の化合物 **1** の異性体比を GC-FID にて分析したところ *trans* : *cis* = 95.7 : 4.3 であった。次いで有機層を減圧濃縮し、化合物 **1** を無色蠟状物 (524 mg, 99%) として得た。また、得



## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

られた一部を THF に溶解しサイズ排除クロマトグラフィにて分析したところ、高分子量不純物を 2.0% 含んでいた。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75-1.67 (8H, m), 1.34-1.24 (6H, m), 1.17-1.07 (6H, m), 1.04-0.93 (6H, m), 0.89-0.79 (10H, m).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 43.6 (2C), 39.9, 38.0, 37.7, 37.3, 33.73 (2C), 33.68 (2C), 30.1 (4C), 29.3, 23.1, 20.1, 14.4, 14.2.

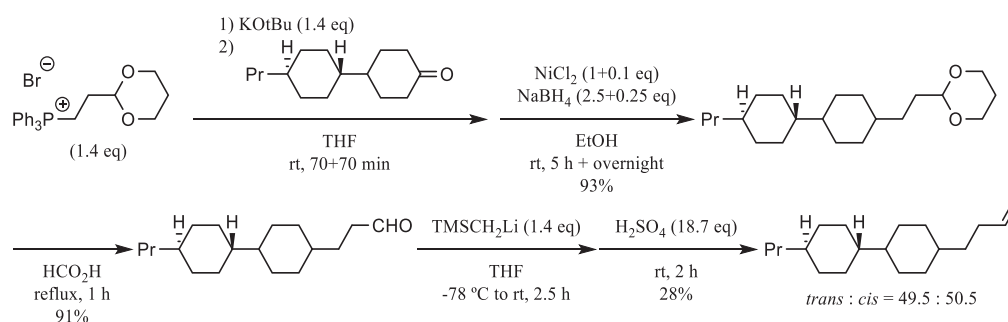
### ビスシクロヘキシル **1** の異性化検討 (表 11 および表 12, entry 5 以外)

アルゴン雰囲気下、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.15-0.60 mmol) とジシクロメタン (1.8 mL) との混合液を  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  に冷却し、1-アダマンタノール (**4**) のジシクロメタン溶液 (0.30-1.5 M, 0.20 mL) を滴下した。この反応液に、ビスシクロヘキシル **1** (529 mg, 2.0 mmol, *trans* : *cis* = 21.5 : 78.5) を滴下して同温で 3 時間攪拌した。この反応液に飽和重曹水 (2 mL) およびヘキサン (4 mL) を加えて室温下で 5 分間攪拌し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、この有機層中の化合物 **1** の異性体比を GC-FID にて分析した。Entries 7-8 については有機層を減圧濃縮して無色蠟状物を得、この一部を THF に溶解しサイズ排除クロマトグラフィにて分析した。

### ビスシクロヘキシル **1** の異性化検討 (表 13)

アルゴン雰囲気下、触媒 (0.15-0.60 mmol) と溶媒 (2.0 mL) との混合液を所定の温度に冷却し、ビスシクロヘキシル **1** (529 mg, 2.0 mmol, *trans* : *cis* = 21.5 : 78.5) を滴下して同温で 3 時間または 18 時間攪拌した。この反応液に飽和重曹水 (2 mL) およびヘキサン (4 mL) を加えて室温下で 5 分間攪拌し、得られた有機層 (溶媒としてニトロメタンを用いた条件に限りヘキサン層) を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、この有機層 (同前) 中の化合物 **1** の異性体比を GC-FID にて分析した。

### 4-(3-ブテニル)-4'-プロピルビスシクロヘキシル異性体混合物 (表 14, entries 7-8 の基質) の合成



アルゴン雰囲気下、[2-(1,3-ジオキサシクロヘキサン-2-イル)エチル]トリフェニルホスホニウムブロミド (25.0 g, 55 mmol) の THF (40 mL) 懸濁液にカリウム *tert*-ブトキシドの THF 溶液 (1M, 55 mL) を滴下して室温で 70 分攪拌した。得られたリンイリド溶液に 4-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)シクロヘキサノン (8.89 g, 40 mmol) の THF (30 mL) 溶液を滴下して同温で 70 分攪拌した。水 (100 mL) およびヘキサン (100 mL) を加えて分液し、有機層を水 (50 mL)、60%メタノール水溶液 (50 mL x 2) 次いで水 (50 mL) にて洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をエタノール (80 mL) に溶解し、塩化ニッケル (5.18 g, 40 mmol) を加え、水

## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

素化ホウ素ナトリウム (3.78 g, 0.10 mol) を発泡に注意しつつ少量ずつ加えて室温で5時間攪拌した。オレフィンの残存が認められたため、塩化ニッケル (518 mg, 4.0 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム (378 mg, 10 mmol) を追加で加えた後に同温で終夜攪拌した。反応液に水 (100 mL) およびヘキサン (100 mL) を加えてニッケル残渣をセライト濾過により除いた後に分液し、有機層を水 (50 mL x 2) にて洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮して2-(2-[4-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)シクロヘキシル]エチル)-1,3-ジオキサンを白色固体 (12.0 g, 93%) として得た。

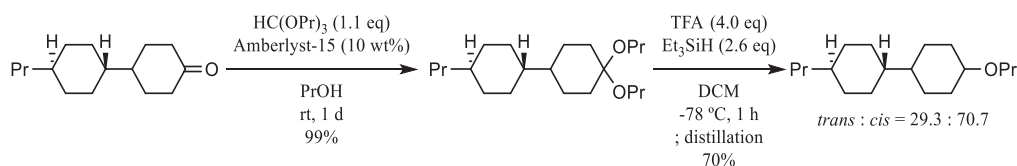
上記で得られた2位置換1,3-ジオキサン (11.9 g, 37 mmol) にギ酸 (37 mL) を加えて1時間還流した。冷後、反応液に水 (50 mL) およびヘキサン (50 mL) を加えて分液し、有機層を水洗 (50 mL x 2) した後に無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮して3-[4-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)シクロヘキシル]プロピオンアルデヒドを無色油状物 (8.90 g, 91%) として得た。

アルゴン雰囲気下、上記で得られた脂肪族アルデヒド (7.47 g, 28 mmol) を THF (113 mL) に溶解して-78 °C に冷却し、トリメチルシリルメチルリチウムのペンタン溶液 (1 M, 40 mL) を滴下した後に2.5時間かけて室温まで自然昇温しつつ攪拌した。この反応液に硫酸 (28.2 mL, 0.53 mol) をゆっくり滴下し、室温で2時間攪拌した。水 (100 mL) およびヘキサン (100 mL) を加えて分液し、有機層を水洗 (50 mL x 2) した後に、無水炭酸カリウムにて乾燥し、減圧下濃縮して表題化合物を無色液体 (2.08 g, 28%) として得た。このものをGC-FID分析したところ、*trans* : *cis* = 49.5 : 50.5 であった。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.82 (1H, m), 4.99 (1H, m), 4.92 (1H, m), 2.08-2.00 (2H, m), 1.75-1.68 (6H, m), 1.39-1.23 (8H, m), 1.15-1.11 (5H, m), 0.98-0.85 (10H, m).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 139.50 (0.5C), 139.48 (0.5C), 114.0 (0.5C), 113.9 (0.5C), 43.52 (0.5C), 43.51 (0.5C), 41.9 (0.5C), 40.5 (0.5C), 39.9 (0.5\*2C), 37.7 (0.5C), 37.6 (0.5C), 37.4 (0.5C), 36.7 (0.5C), 34.2 (0.5C), 33.7 (0.5\*2C), 33.6 (0.5\*2C), 33.5 (0.5\*2C), 32.6 (0.5C), 31.8 (0.5C), 31.3 (0.5C), 30.5 (0.5\*2C), 30.1 (0.5\*2C), 30.1 (0.5\*2C), 29.5 (0.5\*2C), 25.7, 20.1, 14.4.

プロピル=4'-プロピルビスシクロヘキシル-4-イルエーテル異性体混合物 (表 14, entries 9-10 の基質) の合成



アルゴン雰囲気下、4-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)シクロヘキサノン (8.89 g, 40 mmol) の1-プロパノール (40 mL) 溶液にオルトギ酸トリプロピル (9.52 mL, 44 mmol) およびAmberlyst-15 (88.9 mg) を加えて室温で1日攪拌した。触媒を濾去して濾液を減圧下濃縮し、4-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)シクロヘキサノン ジプロピルアセタールを無色液体 (12.8 g, 99%) として得た。

アルゴン雰囲気下、上記で得られたアセタール (11.0 g, 34 mmol) をジクロロメタン (68 mL) に溶解して-78 °C に冷却し、トリフルオロ酢酸 (10.4 mL, 0.14 mol) 次いでトリエチルシラン (14.1 mL, 88 mmol) を滴下して同温で1時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) およびヘキサン (100 mL) を加えて分液し、有機層を飽和重曹水 (50 mL)

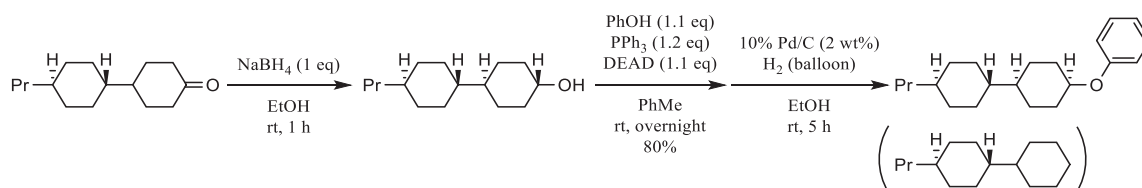
## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

にて洗浄した後に無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を減圧蒸留することにより表題化合物を無色液体 (6.34 g, 70%) として得た。このものを GC-FID 分析したところ、*trans*:*cis* = 29.3:70.7 であった。

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 3.46 (1H, m), 3.33 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 1.83 (1H, m), 1.75-1.72 (4H, m), 1.57 (2H, sext, *J* = 6.8 Hz), 1.41-1.27 (8H, m), 1.14-1.04 (5H, m), 0.97-0.82 (11H, m).

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 73.8, 69.3, 42.4, 42.3, 39.9, 37.6, 33.6 (2C), 30.2 (2C), 30.0 (2C), 24.5 (2C), 23.4, 20.1, 14.4, 10.8.

フェニル=*cis*-4-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)シクロヘキシルエーテル (表 14, entries 11-12 の基質) の合成



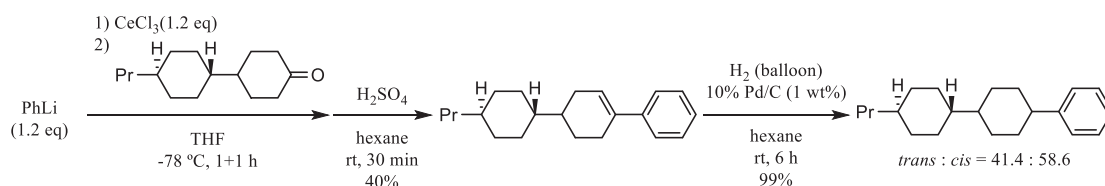
4-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)シクロヘキサノン (17.8 g, 80 mmol) のエタノール (120 mL) 溶液に室温下で水素化ホウ素ナトリウム (3.02 g, 80 mmol) を発泡に注意しながら少量ずつ加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えて固体を析出させ、吸引濾取後、水洗して乾燥した。得られた固体をヘキサンから再結晶し、*trans*-4-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)シクロヘキサノールを白色固体として得た。

アルゴン雰囲気下、上記で得られたアルコール (2.24 g, 10 mmol)、フェノール (1.04 g, 11 mmol) およびトリフェニルホスフィン (3.15 g, 12 mmol) をトルエン (10 mL) に溶解し、アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液 (2.2 M, 4.99 mL) を滴下して室温で終夜攪拌した。反応液にシリカゲル (10 g) を加えて溶質を吸着させ、減圧下溶媒を留去した後にヘキサンで可溶物を溶出した。溶出液を減圧下濃縮し、静置して析出したリン化合物残渣を濾去し、再び減圧下濃縮して無色液体を得た。このものは競合する脱離反応生成物である 4-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)シクロヘキセンを含んでいたため、エタノール (20 mL) 中で 10%パラジウム炭素 (20 mg) 触媒を用いて水素雰囲気下、室温で 5 時間攪拌して表題化合物と *trans*-4-プロピルシクロヘキシルとの混合物を無色液体 (2.40 g, <80%) として得た。

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, impurity omitted) δ:** 7.29-7.23 (2H, m, overlap with CHCl<sub>3</sub>), 6.92-6.88 (3H, m), 4.51 (1H, m), 2.03-2.01 (2H, m), 1.77-1.74 (4H, m), 1.55-1.46 (5H, m), 1.31-1.22 (2H, m), 1.16-1.06 (6H, m), 1.01-0.92 (2H, m), 0.89-0.81 (5H, m).

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, impurity omitted) δ:** 157.8, 129.4 (2C), 120.3, 116.2 (2C), 72.0, 42.7, 42.4, 39.8, 37.6, 33.6 (2C), 30.2 (2C), 29.8 (2C), 24.3 (2C), 20.1, 14.4.

## 4'-プロピルピシクロヘキシル-4-イルベンゼン異性体混合物 (表 14, entries 15-16 の基質) の合成



塩化セリウム 7 水和物 (8.94 g, 24 mmol) を真空加熱乾燥し、アルゴン雰囲気下で THF に懸濁させて  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  に冷却した。この懸濁液にフェニルリチウムのシクロヘキサン-ジエチルエーテル溶液 (1 M, 22 mL) を滴下して同温で 1 時間攪拌した。ここに 4-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)シクロヘキサノン (4.45 g, 20 mmol) の THF (15 mL) 溶液を滴下し、更に 1 時間攪拌した。反応液に水 (40 mL) およびヘキサン (40 mL) を加えて室温まで昇温し、分液した。有機層を水洗 (30 mL x 2) した後に、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をヘキサン (20 mL) に溶解し、硫酸 (2.5 mL) を加えて室温で 30 分間攪拌し、有機層を無水炭酸カリウムにて乾燥し、減圧下濃縮して 4-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)シクロヘキセン-1-イルベンゼンを白色固体 (2.24 g, 40%) として得た。

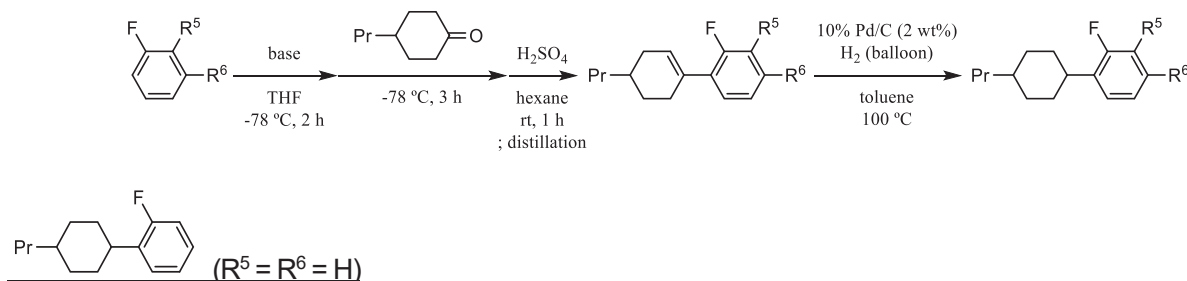
上記で得られたアルケン (2.24 g, 7.9 mmol) をヘキサン (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (22.4 mg) を加えて水素雰囲気下、室温で 6 時間攪拌した。アルゴン雰囲気下とした後に反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮して表題化合物を無色液体 (2.23 g, 99%) として得た。このものを GC-FID 分析したところ、*trans* : *cis* = 41.4 : 58.6 であった。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.31-7.24 (2H, m, overlap with  $\text{CHCl}_3$ ), 7.21-7.15 (3H, m), 2.63 (0.6H, m, *cis* isomer), 2.44 (0.4H, t,  $J = 12.2\text{ Hz}, 3.4\text{ Hz}$ , *trans* isomer), 1.93-1.65 (8H, m), 1.51-0.81 (18H, m).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 147.9 (0.4C), 147.4 (0.6C), 128.30 (0.4\*2C), 128.26 (0.6\*2C), 127.1 (0.6\*2C), 126.9 (0.4\*2C), 125.8 (0.4C), 125.7 (0.6C), 44.8 (0.4C), 43.5 (0.4C), 43.0, 39.9 (0.4C), 39.5 (0.6C), 37.8 (0.4C), 37.5 (0.6C), 37.0 (0.6C), 34.7 (0.4\*2C), 33.7 (0.4\*2C), 33.6 (0.6\*2C), 33.5 (0.6C), 31.1 (0.6\*2C), 30.5 (0.4\*2C), 30.2 (0.4\*2C), 29.4 (0.6\*2C), 27.7 (0.6\*2C), 20.1, 14.5.

GCMS-EI  $m/z$ : 284  $[\text{M}]^+$  (38.1), 104  $[\text{C}_8\text{H}_8]^+$  (100).

## 4'-プロピルシクロヘキシルベンゼン類異性体混合物 (表 14, entries 21-22,26,31 の基質) の合成



<C> アルゴン雰囲気下、フルオロベンゼン (4.50 mL, 48 mmol) にカリウム *tert*-ブトキシドの THF 溶液 (1 M, 44 mL) を加え、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  に冷却した。この混合液に *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.67 M, 16.5 mL) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。得られたアリールリチウム溶液に塩化第一銅 (4.36 g, 44 mmol) を加えて更に 30 分間攪拌し、

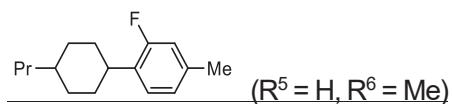
## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

次いで4-プロピルシクロヘキサノン (6.19 mL, 40 mmol) を滴下して90分間攪拌した。反応液に水 (50 mL) およびヘキサン (60 mL) を加えて室温まで昇温した後に分液し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL x 2) にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をヘキサン (40 mL) に溶解し、硫酸 (5.0 mL) を加えて室温で1時間攪拌した後、有機層を無水炭酸カリウムにて乾燥して減圧下濃縮した。濃縮残渣を減圧蒸留してシクロヘキセン誘導体を無色液体 (5.11 g, 59%) として得た。このシクロヘキセン誘導体 (4.18 g, 19 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (83.6 mg) を加えて水素雰囲気下 100 °C で4時間攪拌した。冷後、アルゴン雰囲気下とした後にセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮して2-フルオロ-1-(4-プロピルシクロヘキシル)ベンゼンを無色液体 (2.67 g, 63%) として得た。このものを<sup>19</sup>F NMR 分析したところ、*trans* : *cis* = 44.9 : 55.1 であった。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.24 (1H, m, overlap with CHCl<sub>3</sub>), 7.14 (1H, m), 7.07 (1H, tt, *J* = 8.8 Hz, 1.4 Hz), 6.98 (1H, ddd, *J* = 10.6 Hz, 8.0 Hz, 1.4 Hz), 2.83 (1H, m), 1.88-1.02 (13H, m, overlap with H<sub>2</sub>O), 0.93 (0.6\*3H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.90 (0.4\*3H, t, *J* = 7.2 Hz).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 160.7 (1C, d, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 245 Hz), 134.4 (0.6C, d, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 14.4 Hz), 134.3 (0.4C, d, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 14.6 Hz), 127.8 (0.6C, d, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 5.4 Hz), 127.6 (0.4C, d, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 5.2 Hz), 127.0 (1C, d, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 8.4 Hz), 124.0 (0.4C, d, <sup>4</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3.8 Hz), 132.9 (0.6C, d, <sup>4</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3.6 Hz), 115.20 (0.6C, d, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 23.0 Hz), 115.17 (0.4C, d, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 22.9 Hz), 39.7 (0.4C), 37.2 (0.4C), 37.1, 33.7 (0.6C), 33.5 (0.4\*2C), 32.9 (0.4\*2C), 32.3 (0.6C), 30.2 (0.6\*2C), 27.5 (0.6\*2C), 20.9 (0.6C), 20.0 (0.4C), 14.41 (0.4C), 14.38 (0.6C).

<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -119.3 (0.6F, s, *cis* isomer), -119.5 (0.4F, s, *trans* isomer).



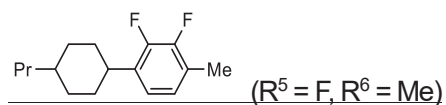
アルゴン雰囲気下、3-フルオロトルエン (5.74 mL, 52 mmol) を THF (32 mL) に溶解し、-78 °C に冷却した。この溶液に *sec*-ブチルリチウムのシクロヘキサン-ヘキサン溶液 (1.06 M, 41.5 mL) を加えて同温で2時間攪拌し、次いで4-プロピルシクロヘキサノン (6.19 mL, 40 mmol) を滴下して2時間攪拌した。以降は <C> と同様の操作を行い、3-フルオロ-4-(4-プロピルシクロヘキシル)トルエンを無色液体 (5.64 g, 60%) として得た。このものを<sup>19</sup>F NMR 分析したところ、*trans* : *cis* = 39.5 : 60.5 であった。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.13 (0.6\*1H, t, *J* = 7.9 Hz), 7.09 (0.4\*1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.81 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 2.80 (1H, m), 2.30 (3H, s), 1.86-1.05 (13H, m, overlap with H<sub>2</sub>O), 0.93 (0.6\*3H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.90 (0.4\*3H, t, *J* = 7.1 Hz).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 160.6 (1C, d, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 244.3 Hz), 137.2 (1C, d, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 8.1 Hz), 131.3 (0.6C, d, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 14.7 Hz), 131.2 (0.4C, d, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 14.8 Hz), 127.6 (0.6C, d, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 5.9 Hz), 127.3 (0.4C, d, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 5.9 Hz), 124.6 (0.4C, d, <sup>4</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3.0 Hz), 124.5 (0.6C, d, <sup>4</sup>*J*<sub>CF</sub> = 2.9 Hz), 115.82 (0.6C, d, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 22.9 Hz), 115.79 (0.4C, d, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 22.8 Hz), 39.8 (0.4C), 37.1 (0.4C), 37.0 (0.4C), 36.8 (0.6C), 33.8 (0.6C), 33.6 (0.4\*2C), 33.0 (0.4\*2C), 32.3 (0.6C), 30.3 (0.6\*2C), 27.6 (0.6\*2C), 21.0 (0.6C), 20.8 (1C, d, <sup>4</sup>*J*<sub>CF</sub> = 1.1 Hz), 20.1 (0.4C), 14.41 (0.4C), 14.38 (0.6C).



$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -120.2 (0.6F, s, *cis* isomer), -120.5 (0.4F, s, *trans* isomer).



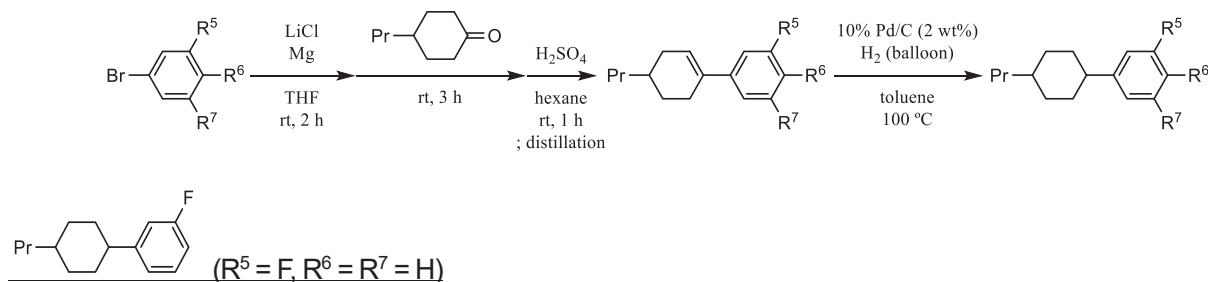
アルゴン雰囲気下、2,3-ジフルオロトルエン (5.44 mL, 48 mmol) を THF (48 mL) に溶解し、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$  に冷却した。この溶液に *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.65 M, 16 mL) を加えて同温で 2 時間攪拌し、次いで 4-プロピルシクロヘキサノン (6.19 mL, 40 mmol) を滴下して 2 時間攪拌した。以降は <C> と同様の操作を行い、2,3-ジフルオロ-4-(4-プロピルシクロヘキシル)トルエンを無色液体 (6.91 g, 68%) として得た。このものを  $^{19}\text{F}$  NMR 分析したところ、*trans*:*cis* = 40.1 : 59.9 であった。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.90-6.82 (2H, m), 2.82 (1H, m), 2.255 (0.6\*3H, d,  $^4J_{\text{HF}} = 1.7$  Hz), 2.253 (0.4\*3H, d,  $^4J_{\text{HF}} = 1.5$  Hz), 1.86-1.05 (13H, m, overlap with  $\text{H}_2\text{O}$ ), 0.92 (0.6\*3H, t,  $J = 7.1$  Hz) 0.90 (0.4\*3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 149.29 (0.6C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 245.2$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 13.7$  Hz), 149.26 (0.4C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 245.2$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 13.7$  Hz), 148.7 (0.6C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 245.1$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 12.8$  Hz), 148.6 (0.4C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 245.0$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 12.8$  Hz), 134.0 (0.6C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 11.7$  Hz), 133.9 (0.4C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 12.4$  Hz), 125.2 (1C, m), 123.9 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 13.9$  Hz), 121.5 (0.6C, t,  $^4J_{\text{CF}} = 4.3$  Hz), 121.2 (0.4C, t,  $^4J_{\text{CF}} = 4.4$  Hz), 39.7 (0.4C), 37.2 (0.4C), 37.1 (1C), 33.8 (0.6C), 33.5 (0.4\*2C), 33.0 (0.4\*2C), 32.3 (0.6C), 30.2 (0.6\*2C), 27.5 (0.6\*2C), 20.9 (0.6C), 20.1 (0.4C), 14.40 (0.4C), 14.37 (0.6C), 14.1 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}} = 2.8$  Hz).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -143.37 (0.4F, d,  $J = 20.2$  Hz), -143.39 (0.6F, d,  $J = 20.4$  Hz), -145.5 (0.6F, d,  $J = 19.9$  Hz, *cis* isomer), -145.7 (0.4F, d,  $J = 20.3$  Hz, *trans* isomer).

#### 4'-プロピルシクロヘキシルベンゼン類異性体混合物 (表 14, entries 23-25,27-29,34 の基質) の合成



<D> アルゴン雰囲気下、塩化リチウム (2.20 g, 52 mmol) および削状マグネシウム (1.26 g, 52 mmol) を THF (48 mL) に懸濁させ、室温の水浴上で 3-ブロモフルオロベンゼン (5.72 mL, 52 mmol) をゆっくり滴下し、同温で 2 時間攪拌した。この Turbo-Grignard 試薬に 4-プロピルシクロヘキサノン (4.26 mL, 28 mmol) を滴下して同温で 3 時間攪拌した。反応液に水 (50 mL) およびヘキサン (50 mL) を加えて分液し、有機層を水洗 (30 mL x 2) した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をヘキサン (20 mL) に溶解し、硫酸 (5.0 mL) を加えて室温で 1 時間攪拌した後、有機層を無水炭酸カリウムにて乾燥して減圧下濃縮した。濃縮残渣を減圧蒸留してシクロヘキセン誘導体を得、これをトルエン (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (103 mg) を加えて水素

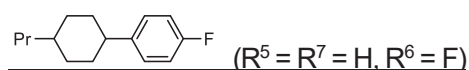
## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

雰囲気下 100 °C で 4 時間攪拌した。冷後、アルゴン雰囲気下とした後にセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮して 3-フルオロ-1-(4-プロピルシクロヘキシル)ベンゼンを無色液体 (5.03 g, 83%) として得た。このものを  $^{19}\text{F}$  NMR 分析したところ、*trans* : *cis* = 32.9 : 67.1 であった。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.23 (1H, m, overlap with  $\text{CHCl}_3$ ), 7.00 (0.7H, d,  $J = 7.7$  Hz), 6.97 (0.3H, d,  $J = 7.7$  Hz), 6.95-6.83 (2H, m), 2.57 (0.7H, m), 2.45 (0.3H, tt,  $J = 12.2$  Hz, 3.1 Hz), 1.91-0.99 (13H, m, overlap with  $\text{H}_2\text{O}$ ), 0.92 (0.7H, t,  $J = 7.0$  Hz), 0.90 (0.3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 163.0 (1C, d,  $^1J_{\text{CF}} = 244.5$  Hz), 150.6 (0.3C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 6.6$  Hz), 150.4 (0.7C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 6.7$  Hz), 129.57 (0.3C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 8.2$  Hz), 129.54 (0.7C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 8.4$  Hz), 122.6 (0.7C, d,  $^4J_{\text{CF}} = 2.4$  Hz), 122.5 (0.3C, d,  $^4J_{\text{CF}} = 2.8$  Hz), 113.8 (0.7C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 20.9$  Hz), 113.6 (0.3C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 20.7$  Hz), 112.5 (0.3C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 21.1$  Hz), 112.4 (0.7C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 21.0$  Hz), 44.4 (0.3C), 43.4 (0.7C), 39.7 (0.3C), 37.0 (0.3C), 34.20 (0.7C), 34.16 (0.3\*2C), 33.5 (0.3\*2C), 32.6 (0.7C), 30.0 (0.7\*2C), 28.8 (0.7\*2C), 20.9 (0.7C), 20.0 (0.3C), 14.41 (0.3C), 14.37 (0.7C).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -113.9 (0.3F, s, *trans* isomer), -114.0 (0.7F, s, *cis* isomer).



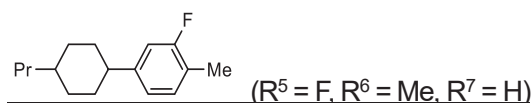
3-ブロモフルオロベンゼンの代わりに 4-ブロモフルオロベンゼン (5.68 mL, 52 mmol) を用いて <D> と同様な操作を行い、4-フルオロ-4'-プロピルビフェニルを不純物として含んでいる 4-フルオロ-1-(4-プロピルシクロヘキシル)ベンゼンを無色液体 (3.90 g, <64%) として得た。このものを  $^{19}\text{F}$  NMR 分析したところ、*trans* : *cis* = 48.0 : 52.0 であった。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , impurity omitted)  $\delta$ : 7.20-7.13 (2H, m), 6.99-6.93 (2H, m), 2.54 (0.5H, m), 2.44 (0.5H, tt,  $J = 12.3$  Hz, 3.0 Hz), 1.88-1.02 (13H, m, overlap with  $\text{H}_2\text{O}$  and impurity), 0.92 (0.5\*3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 0.90 (0.5\*3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , impurity omitted)  $\delta$ : 161.15 (0.5C, d,  $^1J_{\text{CF}} = 243.1$  Hz), 161.09 (0.5C, d,  $^1J_{\text{CF}} = 243.0$  Hz), 143.5 (0.5C, d,  $^4J_{\text{CF}} = 3.0$  Hz), 143.3 (0.5C, d,  $^4J_{\text{CF}} = 3.2$  Hz), 128.2 (0.5\*2C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 7.8$  Hz), 128.1 (0.5\*2C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 7.5$  Hz), 114.90 (0.5\*2C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 20.7$  Hz), 114.87 (0.5\*2C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 20.9$  Hz), 43.9 (0.5C), 43.0 (0.5C), 39.7 (0.5C), 37.0 (0.5C), 34.5 (0.5\*2C), 34.1 (0.5C), 33.6 (0.5\*2C), 32.6 (0.5C), 30.1 (0.5\*2C), 29.1 (0.5\*2C), 20.9 (0.5C), 20.0 (0.5C), 14.41 (0.5C), 14.37 (0.5C).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , impurity omitted)  $\delta$ : -118.0 (0.5F, s, *trans* isomer), -118.1 (0.5F, s, *cis* isomer).

GCMS-EI:  $m/z$  220  $[\text{M}]^+$  (23.9), 122  $[\text{C}_8\text{H}_7\text{F}]^+$  (100).



3-ブロモフルオロベンゼンの代わりに 4-ブロモ-2-フルオロトルエン (6.52 mL, 52 mmol) を用い、4-プロピルシクロヘキサノンを 6.19 mL (40 mmol) に増量して <D> と同様な操作を行い、3-フルオロ-4-メチル-4'-プロピルビフ

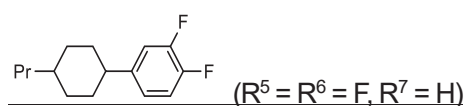
## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

エニルを不純物として含んでいる 2-フルオロ-4-(4-プロピルシクロヘキシル)トルエンを無色液体 (5.40 g, 58%) として得た。このものを  $^{19}\text{F}$  NMR 分析したところ、*trans*: *cis* = 34.6 : 65.4 であった。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , impurity omitted)  $\delta$ : 7.07 (1H, m), 6.91-6.83 (2H, m), 2.53 (0.7H, m), 2.42 (0.3H, tt,  $J = 12.2$  Hz, 3.1 Hz), 2.230 (0.3\*3H, s), 2.226 (0.7\*3H, s), 1.89-1.00 (13H, m, overlap with  $\text{H}_2\text{O}$ ), 0.92 (0.7\*3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 0.90 (0.3\*3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , impurity omitted)  $\delta$ : 161.4 (1C, d,  $^1J_{\text{CF}} = 243.6$  Hz), 147.8 (0.3C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 6.8$  Hz), 147.5 (0.7C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 6.7$  Hz), 131.1 (0.3C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 5.4$  Hz), 131.0 (0.7C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 5.5$  Hz), 122.3 (0.7C, d,  $^4J_{\text{CF}} = 3.0$  Hz), 122.2 (0.3C, d,  $^4J_{\text{CF}} = 3.1$  Hz), 121.8 (0.3C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 17.3$  Hz), 121.7 (0.7C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 17.1$  Hz), 113.4 (0.7C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 21.9$  Hz), 113.2 (0.3C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 21.7$  Hz), 44.1 (0.3C), 43.0 (0.7C), 39.7 (0.3C), 37.0 (0.3C), 34.3 (0.3\*2C), 34.2 (0.7C), 33.5 (0.3\*2C), 32.7 (0.7C), 30.0 (0.7\*2C), 28.9 (0.7\*2C), 20.9 (0.7C), 20.1 (0.3C), 14.41 (0.3C), 14.37 (0.7C), 14.1 (1C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 3.5$  Hz).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , impurity omitted)  $\delta$ : -118.2 (0.3F, s, *trans* isomer), -118.3 (0.7F, s, *cis* isomer).

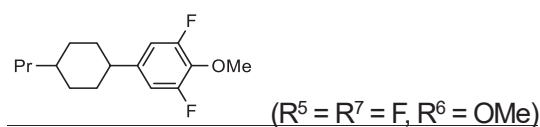


3-ブロモフルオロベンゼンの代わりに 4-ブロモ-1,2-ジフルオロベンゼン (5.89 mL, 52 mmol) を用い、4-プロピルシクロヘキサノンを 6.19 mL (40 mmol) に増量して <D> と同様な操作を行い、1,2-ジフルオロ-4-(4-プロピルシクロヘキシル)ベンゼンを無色液体 (7.81 g, 82%) として得た。このものを  $^{19}\text{F}$  NMR 分析したところ、*trans*: *cis* = 25.2 : 74.8 であった。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.08-6.96 (2H, m), 6.91 (1H, m), 2.53 (0.7H, m), 2.42 (0.3H, tt,  $J = 12.2$  Hz, 3.0 Hz), 1.87-0.97 (13H, m, overlap with  $\text{H}_2\text{O}$ ), 0.92 (0.7\*3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 0.90 (0.3\*3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 150.2 (1C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 246.7$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 12.5$  Hz), 148.53 (0.3C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 245.0$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 12.7$  Hz), 148.46 (0.7C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 245.2$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 12.8$  Hz), 144.9 (0.3C, m), 144.6 (0.7C, m), 122.6 (0.7C, dd,  $^3J_{\text{CF}} = 5.8$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 3.5$  Hz), 122.5 (0.3C, dd,  $^3J_{\text{CF}} = 5.9$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 3.6$  Hz), 116.74 (0.3C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 16.8$  Hz), 116.71 (0.7C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 16.7$  Hz), 115.6 (0.7C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 16.9$  Hz), 115.4 (0.3C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 17.0$  Hz), 43.9 (0.3C), 42.8 (0.7C), 39.6 (0.3C), 36.9 (0.3C), 34.3 (0.3\*2C), 34.1 (0.7C), 33.4 (0.3\*2C), 32.6 (0.7C), 29.9 (0.7\*2C), 28.9 (0.7\*2C), 20.8 (0.7C), 20.0 (0.3C), 14.4 (0.3C), 14.3 (0.7C).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -138.7 (0.3F, d,  $J = 21.8$  Hz), -138.8 (0.7F, d,  $J = 20.5$  Hz), -142.6 (0.3F, d,  $J = 21.8$  Hz, *trans* isomer), -142.7 (0.7F, d,  $J = 21.2$  Hz, *cis* isomer).



3-ブロモフルオロベンゼンの代わりに 4-ブロモ-2,6-ジフルオロアニソール (10.0 g, 45 mmol) を用い、4-プロピル



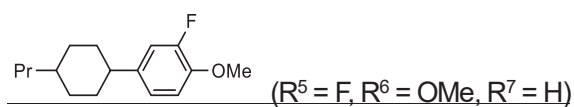
## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

ルシクロヘキサノンに 6.19 mL (40 mmol) に増量して <D> と同様な操作を行い、2,6-ジフルオロ-4-(4-プロピルシクロヘキシル)アニソールを無色液体 (6.25 g, 58%) として得た。このものを  $^{19}\text{F}$  NMR 分析したところ、*trans* : *cis* = 28.7 : 71.3 であった。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.79-6.70 (2H, m), 3.96-3.95 (3H, m), 2.49 (0.7H, m), 2.38 (0.3H, tt,  $J = 12.3$  Hz, 3.0 Hz), 1.87-0.97 (13H, m, overlap with  $\text{H}_2\text{O}$ ), 0.92 (0.7\*3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 0.90 (0.3\*3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 155.6 (2C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 247.1$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 6.4$  Hz), 143.5 (0.3C, t,  $^3J_{\text{CF}} = 7.5$  Hz), 143.2 (0.7C, t,  $^3J_{\text{CF}} = 7.5$  Hz), 110.5-110.2 (3C, m), 61.8 (1C, t,  $^4J_{\text{CF}} = 2.9$  Hz), 43.9 (0.3C), 42.7 (0.7C), 39.6 (0.3C), 36.9 (0.3C), 34.2 (0.7C), 34.1 (0.3\*2C), 33.3 (0.3\*2C), 32.6 (0.7C), 29.8 (0.7\*2C), 28.7 (0.7\*2C), 20.8 (0.7C), 20.0 (0.3C), 14.34 (0.3C), 14.29 (0.7C).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -129.5 (0.3\*2F, s, *trans* isomer), -129.6 (0.7\*2F, s, *cis* isomer).



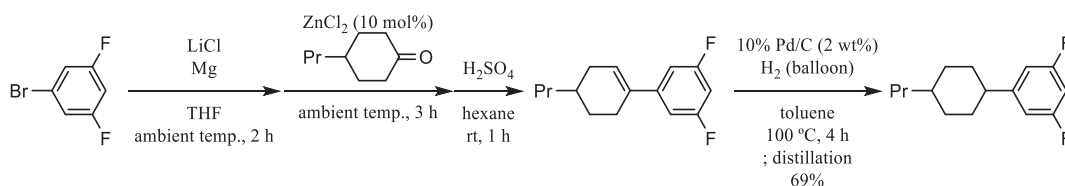
3-ブロモフルオロベンゼンの代わりに4-ブロモ-2-フルオロアニソール (6.66 mL, 52 mmol) を用い、4-プロピルシクロヘキサノンに 6.19 mL (40 mmol) に増量して <D> と同様な操作を行い、白色固体を得た。これをヘキサノンに溶解し、-78 °C に冷却して析出した *trans* 体 (1.33 g, 13%) を濾去し、得られた濾液を減圧下濃縮し、2-フルオロ-4-(4-プロピルシクロヘキシル)アニソールを一部液化した無色固体 (1.62 g, 16%) として得た。このものを加熱して融解均一化させて  $^{19}\text{F}$  NMR 分析したところ、*trans* : *cis* = 60.1 : 39.9 であった。異性化反応に用いる際には、1 M のジクロロメタン溶液として用いた。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.98-6.85 (3H, m), 3.863 (0.4\*3H, s), 3.860 (0.6\*3H, s), 2.50 (0.4H, m), 2.38 (0.6H, tt,  $J = 12.2$  Hz, 3.2 Hz), 1.87-1.00 (13H, m, overlap with  $\text{H}_2\text{O}$ ), 0.92 (0.4\*3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 0.90 (0.6\*3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 152.4 (1C, d,  $^1J_{\text{CF}} = 244.7$  Hz), 145.5 (0.6C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 10.8$  Hz), 145.4 (0.4C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 10.6$  Hz), 141.3 (0.6C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 5.6$  Hz), 141.0 (0.4C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 5.4$  Hz), 122.3 (0.4C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 3.5$  Hz), 122.1 (0.6C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 3.3$  Hz), 114.6 (0.4C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 17.0$  Hz), 114.5 (0.6C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 17.5$  Hz), 113.44 (0.6C, d,  $^4J_{\text{CF}} = 2.1$  Hz), 113.41 (0.4C, d,  $^4J_{\text{CF}} = 1.8$  Hz), 56.4 (1C), 43.7 (0.6C), 42.5 (0.4C), 39.7 (0.4C), 37.0 (0.6C), 34.4 (0.6\*2C), 34.2 (0.4C), 33.5 (0.6\*2C), 32.7 (0.4C), 30.0 (0.4\*2C), 29.0 (0.4\*2C), 20.8 (0.4C), 20.0 (0.6C), 14.40 (0.6C), 14.36 (0.4C).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -135.79 (0.6F, s, *trans* isomer), -135.82 (0.4F, s, *cis* isomer).

### 3,5-ジフルオロ-1-(4-プロピルシクロヘキシル)ベンゼン異性体混合物 (表 14, entry 30 の基質) の合成



<E> アルゴン雰囲気下、塩化リチウム (2.20 g, 52 mmol) および消状マグネシウム (1.26 g, 52 mmol) を THF

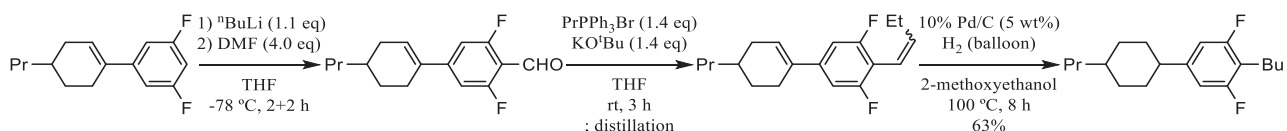
## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

(48 mL) に懸濁させ、室温で5-ブロモ-1,3-ジフルオロベンゼン (5.95 mL, 52 mmol) を20分間かけて滴下し (滴下中および滴下後しばらくはTHFが反応熱により還流していた)、4時間攪拌した。このTurbo-Grignard試薬に塩化亜鉛のTHF溶液 (0.5 M, 8.0 mL) を加えて30分間攪拌した後、4-プロピルシクロヘキサノン (6.19 mL, 40 mmol) を滴下して (反応熱によりしばらく還流)、3時間攪拌した。反応液に水 (50 mL) およびヘキサン (50 mL) を加えて分液し、有機層を水洗 (30 mL x 2) した後に無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をヘキサン (40 mL) に溶解し、硫酸 (5.0 mL) を加えて室温で1時間攪拌した後、有機層を無水炭酸カリウムにて乾燥して減圧下濃縮した。濃縮残渣をトルエン (40 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (160 mg) を加えて水素雰囲気下 100 °C で4時間攪拌した。冷後、アルゴン雰囲気下とした後にセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。濃縮残渣を減圧蒸留して表題化合物を無色液体 (5.76 g, 60%) として得た。このものを<sup>19</sup>F NMR分析したところ、*trans* : *cis* = 22.1 : 77.9であった。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.77-6.69 (2H, m), 6.60 (1H, tt, *J* = 9.0 Hz, 2.3 Hz), 2.55 (0.8H, m), 2.45 (0.2H, tt, *J* = 12.2 Hz, 3.2 Hz), 1.88-0.97 (13H, m, overlap with H<sub>2</sub>O), 0.92 (0.8\*3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.90 (0.2\*3H, t, *J* = 7.4 Hz).

<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -110.9 (0.2\*2F, s, *trans* isomer), -111.0 (0.8\*2F, s, *cis* isomer).

### 4-ブチル-3,5-ジフルオロ-1-(4-プロピルシクロヘキシル)ベンゼン異性体混合物 (表 14, entry 33 の基質) の合成



アルゴン雰囲気下、操作 <E> における間体として得られた 1,3-ジフルオロ-5-(4-プロピルシクロヘキセン-1-イル)ベンゼン (7.14 g, 30 mmol) を THF (30 mL) に溶解して-78 °C に冷却し、ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.65 M, 12.5 mL) を加えて同温で2時間攪拌した。反応液に DMF (3.08 mL, 40 mmol) を滴下して同温で2時間攪拌した後、水 (50 mL) およびヘキサン (50 mL) を加えて分液し、有機層を水洗 (30 mL x 2) した後に無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮して 2,6-ジフルオロ-4-(4-プロピルシクロヘキセン-1-イル)ベンズアルデヒドを無色液体として得た。

アルゴン雰囲気下、トリフェニル(プロピル)ホスホニウムブロミドを THF (24 mL) に懸濁させ、室温の水浴上でカリウム *tert*-ブトキシドの THF 溶液 (1 M, 42 mL) を滴下して同温で2時間攪拌した。このリンイリド溶液に、上記で得られたアルデヒド体の THF (20 mL) 溶液を滴下して同温で3時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) およびヘキサン (100 mL) を加えて分液し、有機層を水 (50 mL)、60%メタノール水溶液 (50 mL x 2) 次いで水 (50 mL) にて洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。濃縮残渣を減圧蒸留してブテン誘導体を得、これを2-メトキシエタノール (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (130 mg) を加えて水素雰囲気下 100 °C で8時間攪拌した。冷後、アルゴン雰囲気下とした後にセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮して表題化合物を無色液体 (7.42 g, 63%) として得た。このものを<sup>19</sup>F NMR分析したところ、*trans* : *cis* = 43.0 : 57.0であった。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.74-6.64 (2H, m), 2.61 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 2.51 (0.6H, m), 2.40 (0.4H, tt, *J* = 12.2 Hz, 3.2 Hz), 1.87-0.97 (17H, m, overlap with H<sub>2</sub>O), 0.94-0.88 (6H, m).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 161.5 (0.6C, dd, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 245.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 10.2 Hz), 161.4 (0.4C, dd, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 245.1

## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

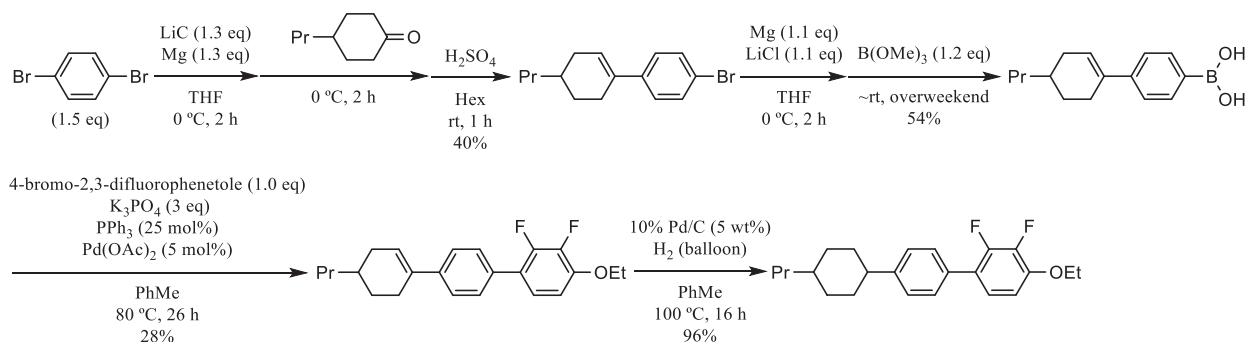
Hz,  $^3J_{CF} = 10.0$  Hz), 148.0 (0.4C, t,  $^3J_{CF} = 8.7$  Hz), 147.7 (0.6C, t,  $^3J_{CF} = 8.7$  Hz), 115.1 (0.4C, t,  $^2J_{CF} = 21.0$  Hz), 115.0 (0.6C, t,  $^2J_{CF} = 21.0$  Hz), 109.3 (0.6C, dd,  $^2J_{CF} = 19.0$  Hz,  $^3J_{CF} = 7.3$  Hz), 109.2 (0.4C, dd,  $^2J_{CF} = 18.8$  Hz,  $^3J_{CF} = 7.2$  Hz), 44.1 (0.4C), 42.9 (0.6C), 39.7 (0.4C), 37.0 (0.4C), 34.3 (0.6C), 34.1 (0.4\*2C), 33.4 (0.4\*2C), 32.7 (0.6C), 31.8 (1C), 29.9 (0.6\*2C), 28.7 (0.6\*2C), 22.5 (1C), 21.9 (1C, t,  $^3J_{CF} = 2.0$  Hz), 20.8 (0.6C), 20.0 (0.4C), 14.4 (0.4C), 14.3 (0.6C), 13.8 (1C).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -117.09 (0.4\*2F, s, *trans* isomer), -117.13 (0.6\*2F, s, *cis* isomer).

### 基質適用範囲の確認 (表 14)

アルゴン雰囲気下、触媒 (0.60 mmol) とジクロロメタン (2.0 mL) との混合液を所定の温度に冷却し、基質 (2.0 mmol, 固体基質に限り 1 M のジクロロメタン溶液として 2.0 mL) を滴下して同温で所定の時間攪拌した。この反応液に飽和重曹水 (2 mL) およびヘキサン (4 mL) を加えて室温下で 5 分間攪拌し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、entries 1-20 についてはこの有機層中のシクロヘキサン誘導体の異性体比を GC-FID にて分析し、entries 21-34 についてはこの有機層を減圧下濃縮してその残渣を  $^{19}\text{F}$  NMR にて分析した。

### 化合物 6 異性体混合物の合成



アルゴン雰囲気下、塩化リチウム (2.20 g, 52 mmol) および削状マグネシウム (1.26 g, 52 mmol) を THF (20 mL) に懸濁させ、氷浴上で 1,4-ジブロモベンゼンの THF 溶液 (3 M, 20 mL) をカニューラでゆっくり滴下し、THF (10 mL) で流路を洗い込んで同温で 2 時間攪拌した。この Turbo-Grignard 試薬に 4-プロピルシクロヘキサノン (6.19 mL, 40 mmol) を滴下して、同温で 2 時間攪拌した。反応液に水 (50 mL) およびヘキサン (50 mL) を加えて分液し、有機層を水洗 (30 mL x 2) した後に無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をヘキサン (40 mL) に溶解し、硫酸 (5.0 mL) を加えて室温で 1 時間攪拌した後、有機層を無水炭酸カリウムにて乾燥して減圧下濃縮した。濃縮残渣をメタノールに懸濁させた後に吸引濾取して 4-ブロモ-1-(4-プロピルシクロヘキセン-1-イル)ベンゼンを淡灰色固体 (4.50 g, 40%) として得た。

アルゴン雰囲気下、塩化リチウム (699 mg, 17 mmol) および削状マグネシウム (401 mg, 17 mmol) を量り取り、この混合物に氷浴上で、上記で得られた臭化アリアル (4.19 g, 15 mmol) の THF (20 mL) 溶液を滴下して同温で 2 時間攪拌した。この Turbo-Grignard 試薬にホウ酸トリメチル (2.01 mL, 18 mmol) を滴下して自然昇温させつつ 3 日攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 (15 mL) を加えて 30 分間攪拌した後、水 (50 mL) および酢酸エチル (50 mL) を加えて分液した。水層を酢酸エチル (30 mL x 2) にて抽出し、合した有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥して

## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

減圧下濃縮した。濃縮残渣をヘキサンに懸濁させた後に吸引濾取して 4-(4-プロピルシクロヘキセン-1-イル)フェニルボロン酸を白色固体 (1.99 g, 54%) として得た。

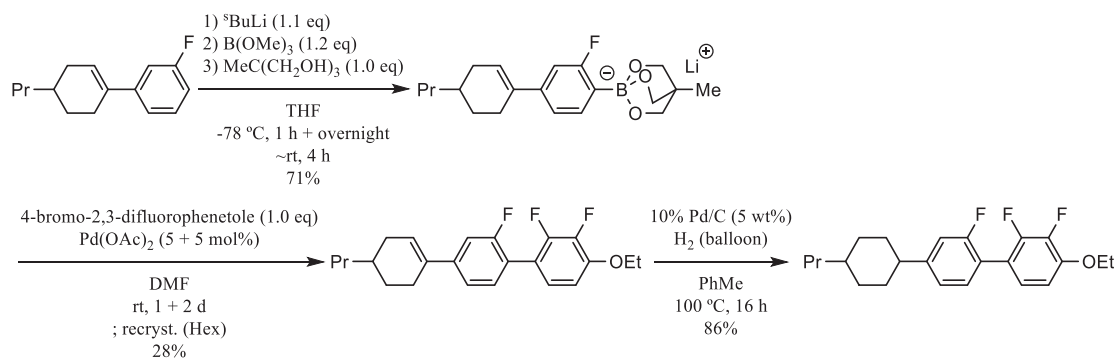
アルゴン雰囲気下、4-ブromo-2,3-ジフルオロフェネトール (1.90 g, 8.0 mmol)、リン酸三カリウム (5.09 g, 24 mmol)、上記で得られたボロン酸 (1.98 g, 8.1 mmol)、トリフェニルホスフィン (525 mg, 2.0 mmol) および酢酸パラジウム (89.8 mg, 0.40 mmol) を量り取り、この混合物にトルエン (10 mL) を加えて 80 °C で 26 時間攪拌した。冷後、不溶物をセライト濾過した後に濾液を減圧下濃縮し、濃縮残渣をメタノールに懸濁させた後に吸引濾取して 2,3-ジフルオロ-4-[4-(4-プロピルシクロヘキセン-1-イル)フェニル]フェネトールを白色固体 (798 mg, 28%) として得た。

上記で得られたフェネトール体をトルエン (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (40 mg) を加えて水素雰囲気下 100 °C で 16 時間攪拌した。冷後、アルゴン雰囲気下とした後にセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮して表題化合物を白色固体 (774 mg, 96%) として得た。このものを <sup>1</sup>H NMR 分析したところ、*trans* : *cis* = 36.4 : 63.6 であった。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.44-7.41 (2H, m), 7.31-7.29 (2H, m), 7.09 (1H, m), 6.78 (1H, m), 4.16 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 2.61 (0.6H, m, *cis* isomer), 2.51 (0.4H, tt, *J* = 12.2 Hz, 3.0 Hz, *trans* isomer), 1.90-1.01 (16H, m, overlap with H<sub>2</sub>O), 0.93 (0.6\*3H, t, *J* = 7.1 Hz), 0.91 (0.4\*3H, t, *J* = 7.4 Hz).

<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -141.8 (0.6F, d, *J* = 19.2 Hz), -141.9 (0.4F, d, *J* = 20.2 Hz), -158.9 (1F, d, *J* = 19.7 Hz).

### 化合物 7 異性体混合物の合成



アルゴン雰囲気下、操作 <D> における中間体として得られた 3-フルオロ-1-(4-プロピルシクロヘキセン-1-イル)ベンゼン (7.26 g, 33 mmol) を THF (72 mL) に溶解して -78 °C に冷却し、*sec*-ブチルリチウムのシクロヘキサン-ヘキサン溶液 (0.99 M, 37 mL) を滴下して同温で 1 時間攪拌した。この反応液にホウ酸トリメチル (4.46 mL, 40 mmol) を滴下して -78 °C で終夜攪拌した後にトリメチロールエタン (4.00 g, 33 mmol) を加えて自然昇温しつつ 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、濃縮残渣をヘキサンにて洗浄して白色固体 (8.28 g, 71%) を得た。

アルゴン雰囲気下、上記で得られたボレート塩 (3.87 g, 11 mmol)、4-ブromo-2,3-ジフルオロフェネトール (2.37 g, 10 mmol) および酢酸パラジウム (112 mg, 0.50 mmol) を量り取り、この混合物に DMF (20 mL) を加えて室温で 1 日攪拌した。この反応液に酢酸パラジウム (112 mg, 0.50 mmol) の DMF (2.0 mL) 懸濁液を加えて同温で更に

## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

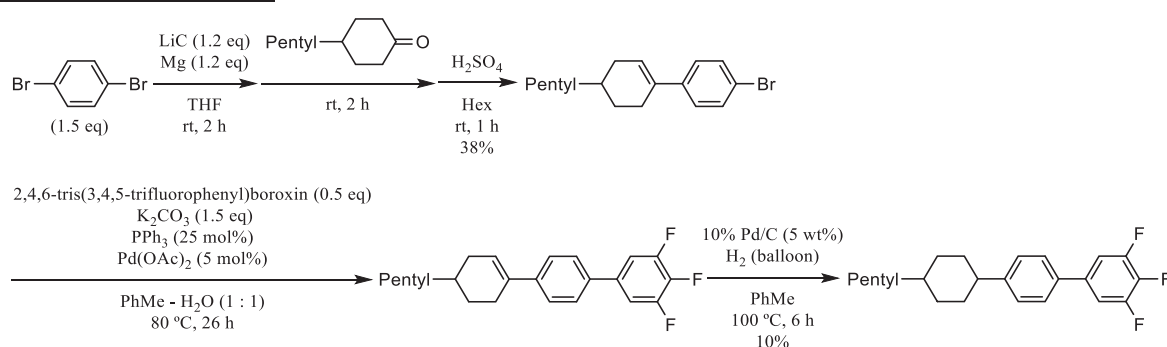
2日攪拌した。反応液に水 (30 mL) およびトルエン (50 mL) を加えて分液し、水層をトルエン (30 mL x 2) にて抽出し、合した有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。濃縮残渣をヘキサンから再結晶することにより、2,3-ジフルオロ-4-[2-フルオロ-4-(4-プロピルシクロヘキセン-1-イル)フェニル]フェネトールを白色固体 (1.05 g, 28%) として得た。

上記で得られたフェネトール体をトルエン (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (53 mg) を加えて水素雰囲気下 100 °C で 16 時間攪拌した。冷後、アルゴン雰囲気下とした後にセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮して表題化合物を白色固体 (911 mg, 86%) として得た。このものを <sup>1</sup>H NMR 分析したところ、*trans* : *cis* = 31.1 : 68.9 であった。

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.26 (1H, m, overlap with CHCl<sub>3</sub>), 7.09-6.99 (3H, m), 6.79 (1H, m), 4.16 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 2.61 (0.7H, m, *cis* isomer), 2.53 (0.3H, tt, *J* = 12.1 Hz, 3.2 Hz, *trans* isomer), 1.95-1.01 (16H, m, overlap with H<sub>2</sub>O), 0.93 (0.7\*3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.91 (0.3\*3H, t, *J* = 7.4 Hz).

**<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** -115.72 (0.3F, d, *J* = 16.5 Hz), -115.75 (0.7F, d, *J* = 16.6 Hz), -138.17 (0.7F, dd, *J* = 16.4 Hz, 6.8 Hz), -138.22 (0.3F, dd, *J* = 17.6 Hz, 6.8 Hz), -159.0 (1F, d, *J* = 18.2 Hz).

### 化合物 8 異性体混合物の合成



アルゴン雰囲気下、塩化リチウム (3.05 g, 72 mmol)、削状マグネシウム (1.75 g, 72 mmol) および1,4-ジブロモベンゼン (21.2 g, 90 mmol) を混合し、室温の水浴上で THF (40 mL) を滴下して同温で 2 時間攪拌した。この Turbo-Grignard 試薬に 4-ペンチルシクロヘキサノン (11.3 mL, 60 mmol) を滴下して、同温で 2 時間攪拌した。反応液に水 (60 mL) およびヘキサン (60 mL) を加えて分液し、有機層を水洗 (40 mL x 2) した後に無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をヘキサン (40 mL) に溶解し、硫酸 (5.0 mL) を加えて室温で 1 時間攪拌した後、有機層を無水炭酸カリウムにて乾燥して減圧下濃縮した。濃縮残渣をメタノールに懸濁させた後に吸引濾取して 4-ブromo-1-(4-ペンチルシクロヘキセン-1-イル)ベンゼンを淡灰色固体 (6.94 g, 38%) として得た。

アルゴン雰囲気下、上記で得られた臭化アリール (6.15 g, 20 mmol)、2,4,6-トリス(3,4,5-トリフルオロフェニル)ボロキシ (4.74 g, 10 mmol)、炭酸カリウム (4.15 g, 30 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.31 g, 5.0 mmol) および酢酸パラジウム (225mg, 1.0 mmol) を量り取り、トルエン (15 mL) および水 (15 mL) を加えて 80 °C で 26 時間攪拌した。冷後、反応液を分液し、有機層を水洗 (20 mL x 2) し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。濃縮残渣をヘキサンに溶解してシリカゲルパッドを通じ、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をメタノールに懸濁させて固体を吸引濾取した。この固体をトルエン (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50 mg) を



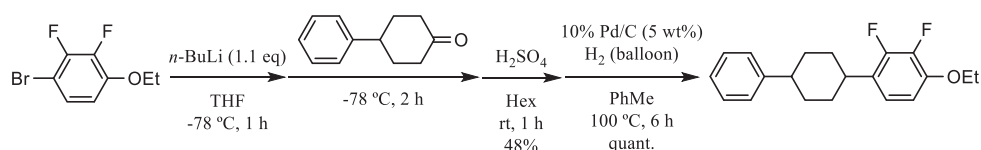
## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

加えて水素雰囲気下 100 °C で 6 時間攪拌した。冷後、アルゴン雰囲気下とした後にセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮して表題化合物を白色固体 (721 mg, 10%) として得た。このものを GC-FID 分析したところ、*trans* : *cis* = 43.0 : 57.0 であった。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.43-7.41 (2H, m), 7.32-7.28 (2H, m), 7.19-7.12 (2H, m), 2.61 (0.5H, m), 2.51 (0.5H, t, *J* = 12.2 Hz, 3.2 Hz), 1.93-1.01 (17H, m, overlap with H<sub>2</sub>O), 0.91-0.89 (3H, m).

<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -134.5 (2F, d, *J* = 20.6 Hz), -163.3 (1F, t, *J* = 20.5 Hz).

### 化合物 9 異性体混合物の合成



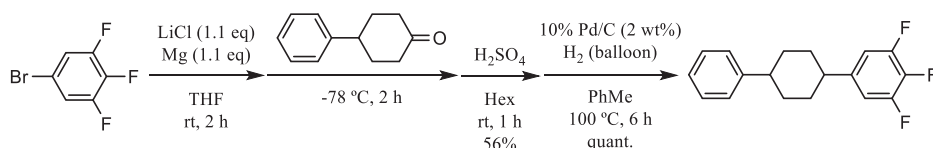
アルゴン雰囲気下、4-ブromo-2,3-ジフルオロフェネトール (9.48 g, 40 mmol) を THF (20 mL) に溶解した。この溶液を -78 °C に冷却し、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.76 M, 16.6 mL) を滴下して同温で 1 時間攪拌した。このアリアルリチウム溶液に 4-フェニルシクロヘキサノンの THF 溶液 (2 M, 20 mL) を滴下して同温で 2 時間攪拌した。反応液に水 (50 mL) およびトルエン (60 mL) を加えて室温まで昇温した後に分液し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL x 2) にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をトルエン (40 mL) に溶解し、硫酸 (5.0 mL) を加えて室温で 1 時間攪拌した後、有機層を無水炭酸カリウムにて乾燥して減圧下濃縮して、2,3-ジフルオロ-4-(4-フェニルシクロヘキセン-1-イル)フェネトールを無色液体 (6.04 g, 48%) として得た。

上記で得られたフェネトール体 (3.14 g, 10 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (63 mg) を加えて水素雰囲気下 100 °C で 6 時間攪拌した。冷後、アルゴン雰囲気下とした後にセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮して表題化合物を部分的に固化した無色液体 (3.16 g, quant.) として得た。このものの液体部分を <sup>19</sup>F NMR 分析したところ、*trans* : *cis* = 16.5 : 83.5 であった。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.34-7.14 (5H, m, overlap with CHCl<sub>3</sub>), 6.88 (1H, m), 6.66 (1H, m), 4.10 (0.2\*2H, q, *J* = 7.0 Hz), 4.08 (0.8\*2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.09 (0.8H, m), 2.97 (0.8H, m), 2.89 (0.2H, m), 2.60 (0.2H, m), 2.15-1.58 (8H, m), 1.44 (0.2\*3H, t, *J* = 6.9 Hz), 1.43 (0.8\*3H, t, *J* = 6.9 Hz).

<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -142.0 (0.8F, d, *J* = 19.1 Hz, *cis* isomer), -143.2 (0.2F, d, *J* = 19.1 Hz, *trans* isomer), -159.6 (0.2F, d, *J* = 19.3 Hz), -159.8 (0.8F, d, *J* = 19.2 Hz).

### 化合物 10 異性体混合物の合成



アルゴン雰囲気下、塩化リチウム (1.87 g, 44 mmol) および削状マグネシウム (1.07 g, 44 mmol) を THF (20 mL)



## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

に懸濁させ、室温の水浴上で5-ブロモ-1,2,3-トリフルオロベンゼン (4.74 mL, 40 mmol) をゆっくり滴下し、同温で2時間攪拌した。この Turbo-Grignard 試薬に4-フェニルシクロヘキサノンの THF 溶液 (1.0 M, 40 mmol) を滴下して同温で2時間攪拌した。反応液に水 (50 mL) およびヘキサン (50 mL) を加えて分液し、有機層を水洗 (30 mL x 2) した後に無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をヘキサン (20 mL) に溶解し、硫酸 (5.0 mL) を加えて室温で1時間攪拌した後、有機層を無水炭酸カリウムにて乾燥して減圧下濃縮して1,2,3-トリフルオロ-5-(4-フェニルシクロヘキセン-1-イル)ベンゼンを白色個体 (6.41g, 56%) として得た。

上記で得たシクロヘキセン体 (2.88 g, 10 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (57.6 mg) を加えて水素雰囲気下 100 °C で4時間攪拌した。冷後、アルゴン雰囲気下とした後にセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮して1,2,3-トリフルオロ-5-(4-フェニルシクロヘキシル)ベンゼンを無色液体 (2.90 g, quant.) として得た。このものを  $^{19}\text{F}$  NMR 分析したところ、*trans*:*cis* = 37.0 : 63.0 であった。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.33-7.14 (5H, m, overlap with  $\text{CHCl}_3$ ), 6.91-6.81 (2H, m), 2.91-2.81 (0.6\*2H, m), 2.61-2.51 (0.4\*2H, m), 2.05-1.48 (8H, m).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -135.2 (0.4F, d,  $J = 20.5$  Hz), -135.3 (0.6F, d,  $J = 20.5$  Hz), -164.6 (0.4F, t,  $J = 20.5$  Hz, *trans* isomer), -164.9 (0.6F, t,  $J = 20.6$  Hz, *cis* isomer).

### 基質適用範囲の確認 (図 22)

アルゴン雰囲気下、トリフルオロメタンスルホン酸 (90.0 mg, 0.60 mmol) とジクロロメタン (2.0 mL) との混合液を-20 °C に冷却し、基質のジクロロメタン溶液 (1 M, 2.0 mL) を滴下して同温で3時間攪拌した。この反応液に飽和重曹水 (2 mL) およびヘキサン (4 mL) を加えて室温下で5分間攪拌し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、化合物 **8** についてはこの有機層中のシクロヘキサン誘導体の異性体比を GC-FID にて分析し、それ以外についてはこの有機層を減圧下濃縮してその残渣を NMR にて分析した。

### 添加剤による反応阻害試験 (表 15)

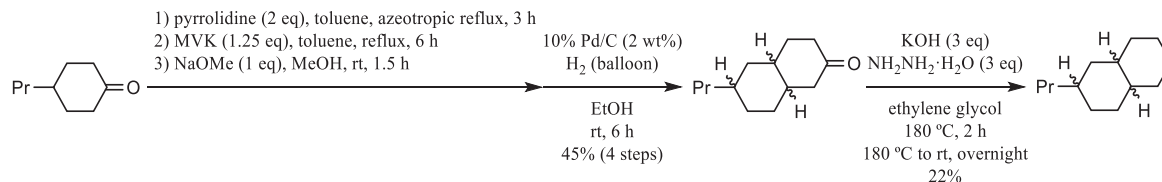
アルゴン雰囲気下、トリフルオロメタンスルホン酸 (90.0 mg, 0.60 mmol) とジクロロメタン (2.0 mL) との混合液を-20 °C に冷却し、添加剤 (2.0 mmol) を加えた。次いでビスシクロヘキシル **1** (529 mg, 2.0 mmol, *trans*:*cis* = 21.5 : 78.5) を滴下して同温で3時間攪拌した。この反応液に飽和重曹水 (2 mL) およびヘキサン (4 mL) を加えて室温下で5分間攪拌し、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、この有機層中のビスシクロヘキシル **1** の異性体比を GC-FID にて分析した。

### 基質適用範囲の確認 (表 16)

アルゴン雰囲気下、触媒 (0.60 mmol) とジクロロメタン (2.0 mL) との混合液を所定の温度に冷却し、基質 (2.0 mmol) を滴下して同温で3時間攪拌した。この反応液に飽和重曹水 (2 mL) およびジクロロメタン (4 mL) を加えて室温下で5分間攪拌し、有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、この有機層中のシクロヘキサン誘導体の異性体比を GC-MS (カラム温度は 40 °C で2分間等温保持した後分析終了まで 12 °C/min の速度で昇温) にて分析した。

メンタンは市販の *trans* 体を同条件で分析し、保持時間 6.9 min が *trans* 体、もう一方の保持時間 7.1 min を *cis* 体であると決定した。

### 2-プロピルデカヒドロナフタレン異性体混合物の合成



<F> アルゴン雰囲気下、4-プロピルシクロヘキサノン (25.5 g, 0.18 mol) のトルエン (100 mL) 溶液にピロリジン (30 mL, 0.36 mol) を加え、Dean-Stark 装置を付して共沸脱水しながら 3 時間攪拌した。反応液からトルエン、水およびピロリジンを留去し、残渣をトルエン (140 mL) に溶解し、メチルビニルケトン (20 mL, 0.24 mol) を加えて 6 時間加熱還流した。反応液からトルエン、ピロリジンおよびメチルビニルケトンを留去し、残渣をメタノール (120 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (9.83 g, 0.18 mol) を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加えて中和し、水 (200 mL) および酢酸エチル (200 mL) を加えて分液し、水層を酢酸エチル (100 mL x 2) にて抽出し、合した有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧下濃縮した。濃縮残渣をエタノール (120 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (150 mg) を加えて水素雰囲気下、室温で 6 時間攪拌した。アルゴン雰囲気下とした後にセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒 = ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) にて精製し、2-プロピルデカヒドロナフタレン-6-オンを白色固体 (16.1 g, 45%) として得た。

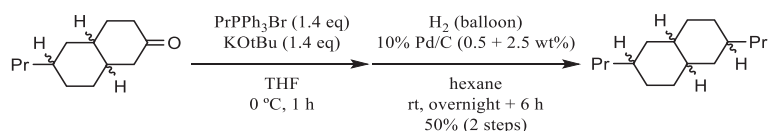
上記で得られた縮環ケトン (3.89 g, 20 mmol) をエチレングリコール (40 mL) に溶解し、85%水酸化カリウム (6.6 g, 0.10 mol) およびヒドラジン一水和物 (4.86 mL, 0.10 mol) を加えて 180 °C で 2 時間攪拌した。反応液を終夜攪拌しながら放冷し、水 (40 mL) およびヘキサン (40 mL) を加えて分液し、水層をヘキサン (40 mL x 2) にて抽出し、合した有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧下濃縮した。濃縮残渣を減圧蒸留し、表題化合物を無色液体 (779 mg, 22%) として得た。このものを GC-FID 分析したところ 3 種類の異性体が観測され、その比は保持時間の短い順に 18.1 : 78.2 : 3.7 であった。

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 43.5 (0.2C), 43.1 (0.2C), 41.1 (0.2C), 40.1 (0.8C), 39.9 (0.2C), 38.2 (0.8C), 37.6 (0.2C), 36.2 (0.8C), 36.1 (0.8C), 34.3 (0.2C), 34.1 (0.2C), 34.0 (0.2C), 33.4 (0.2C), 32.8 (0.8C), 32.6 (0.8C), 32.5 (0.8C), 27.8 (0.8C), 27.2 (0.8C), 26.8 (0.2C), 26.7 (0.2C), 25.9 (0.8C), 21.0 (0.8C), 20.03 (0.2C), 19.99 (0.8C), 14.5 (0.8C), 14.4 (0.2C).

GCMS-EI  $m/z$  (major isomer): 180  $[\text{M}]^+$  (19.3), 137  $[\text{M}-\text{Pr}]^+$  (61.0), 81  $[\text{C}_6\text{H}_9]^+$  (100)

## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

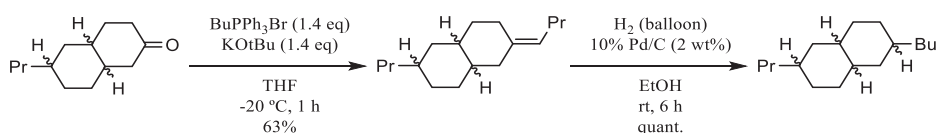
### 2,6-ジプロピルデカヒドロナフタレン異性体混合物の合成



アルゴン雰囲気下、トリフェニルプロピルホスホニウムブロミド (10.8 g, 28 mmol) の THF (100 mL) 懸濁液に氷冷下、カリウム *tert*-ブトキシド (3.14 g, 28 mmol) の THF (60 mL) 溶液を加えて同温で 1 時間攪拌した。このリンイリド溶液に操作 <F> にて得られた 2-プロピルデカヒドロナフタレン-6-オン (3.89 g, 20 mmol) の THF (40 mL) 溶液を滴下して同温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) およびヘキサン (100 mL) を加えて分液し、有機層を水 (50 mL x 2) 次いで 60%メタノール水溶液 (50 mL x 2) にて洗浄し、再度水洗 (50 mL x 2) 後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルパッド (溶出液 = ヘキサン) にて精製し、オレフィン体を得た。これをヘキサン (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (20 mg) を加えて水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。アルゴン雰囲気下として触媒をセライト濾去したところ水素添加が完結していなかったため、再度ヘキサン (20 mL) および 10%パラジウム炭素 (100 mg) を用いて水素雰囲気下、室温で 6 時間攪拌した。アルゴン雰囲気下として触媒をセライト濾去して濾液を減圧下濃縮し、濃縮残渣を減圧蒸留して表題化合物を無色液体 (2.23 g, 2 工程 50%) として得た。このものを GC-FID にて分析したところ 5 種類の異性体が観測され、その比は保持時間の短い順に 29.5 : 12.8 : 50.9 : 1.9 : 5.0 であった。

**GCMS-EI m/z (major isomer):** 222 [ $\text{M}]^+$  (29.7), 179 [ $\text{M-Pr}]^+$  (53.5), 95 [ $\text{C}_7\text{H}_{11}]^+$  (100)

### 2-ブチル-6-プロピルデカヒドロナフタレン異性体混合物の合成



アルゴン雰囲気下、ブチルトリフェニルホスホニウムブロミド (6.33 g, 16 mmol) を THF (50 mL) に懸濁させて  $-20^\circ\text{C}$  に冷却し、カリウム *tert*-ブトキシド (1.78 g, 16 mmol) の THF (20 mL) 溶液を加えて同温で 1 時間攪拌した。このリンイリド溶液に操作 <F> にて得られた 2-プロピルデカヒドロナフタレン-6-オン (2.20 g, 11 mmol) の THF (20 mL) 溶液を滴下して同温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (100 mL) およびヘキサン (100 mL) を加えて分液し、有機層を水 (50 mL x 2) 次いで 60%メタノール水溶液 (50 mL x 2) にて洗浄し、再度水洗 (50 mL x 2) 後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルパッド (溶出液 = ヘキサン) にて精製し、2-ブチリデン-6-プロピルデカヒドロナフタレンを無色液体 (1.67 g, 63%) として得た。

上記で得られたオレフィン体をエタノール (20 mL) に乳濁させ、10%パラジウム炭素 (33.4 mg) を加えて水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。アルゴン雰囲気下として触媒をセライト濾去して濾液を減圧下濃縮し、表題化合物を無色液体 (1.85 g, quant.) として得た。このものを GC-FID にて分析したところ 5 種類の異性体が観測され、その比は保持時間の短い順に 25.3 : 2.3 : 60.4 : 1.7 : 6.4 であった。

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , major 2 isomers)  $\delta$ :** 43.1 (0.25\*2C), 40.82 (0.25C), 40.78 (0.25C), 40.1 (0.6C), 39.9 (0.25C), 38.5 (0.6C), 38.2 (0.6C), 37.9 (0.25C), 37.6 (0.25C), 37.5 (0.6C), 37.3 (0.25C), 36.0 (0.6\*2C), 34.1

## 2. 多置換シクロヘキサン環の立体選択的構築

(0.25\*2C), 33.5 (0.25C), 33.4 (0.25C), 32.82 (0.6C), 32.79 (0.6C), 32.4 (0.6\*2C), 29.3 (0.25C), 29.2 (0.6C), 27.9 (0.6C), 27.8 (0.6C), 23.0, 20.0, 14.4, 14.2.

**GCMS-EI m/z (major isomer):** 236 [M]<sup>+</sup> (32.4), 193 [M-Pr]<sup>+</sup> (19.2), 179 [M-Bu]<sup>+</sup> (36.1), 95 [C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>]<sup>+</sup> (100)

### 基質適用範囲の確認 (表 17)

アルゴン雰囲気下、触媒 (0.60 mmol) とジクロロメタン (2.0 mL) との混合液を所定の温度に冷却し、基質 (2.0 mmol) を滴下して同温で3時間攪拌した。この反応液に飽和重曹水 (2 mL) およびヘキサン (4 mL) を加えて室温下で5分間攪拌し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、この有機層中のデカリン誘導体の異性体比をGC-FIDにて分析した。

### 3. 多置換 1,3-ジオキサン環の立体選択的構築

## 3. 多置換 1,3-ジオキサン環の立体選択的構築

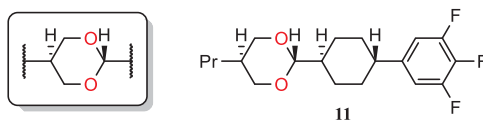


図 25. 第 3 章の標的骨格および化合物例

#### 3-1. 2,5-二置換 1,3-ジオキサンの液晶分子への利用背景・従来技術

液晶分子の重要な物性値として、誘電率異方性  $\Delta\epsilon$  がある。この値の絶対値が大きいほど電圧の印加に対する応答が強くなるため、駆動電圧の低下、すなわち省電力化が期待できる。第一章では、末端基や結合基に電気陰性度の高いヘテロ原子を導入することにより長軸方向の誘電率  $\epsilon_{||}$  や短軸方向の誘電率  $\epsilon_{\perp}$  を増大させる分子設計に関して述べたが、本章では環構造の一部にヘテロ原子を導入する分子設計に関して記述する。環構造として芳香環を有する化合物においてヘテロ原子を導入する際には、結合手の都合上、窒素原子しか用いることができなかった。一方、環構造として飽和 6 員環を有する化合物においては、より電気陰性度の高い酸素原子を利用できるため  $\Delta\epsilon$  を大きく変動させることが可能である (図 26)。ネガ型液晶においては  $\epsilon_{\perp}$  増大効果の大きいテトラヒドロピラン環が適しているが、テトラヒドロピラン環 2 位にラテラル位フッ素原子を有するフェニル基が結合している場合は、酸素原子とフッ素原子の静電反発を避ける配座が優位となり互いの双極子モーメントを相殺してしまうため、逆に  $\epsilon_{\perp}$  の減少をもたらす<sup>45-47</sup>。ポジ型液晶においては  $\epsilon_{||}$  増大効果の大きい 1,3-ジオキサン環が適しており、その増大効果は 1,3-ジオキサン環 2 位に結合した炭素原子の混成軌道により  $sp^3 > sp^2$  の序列となる<sup>21</sup>。3 つの末端フッ素原子と 1,3-ジオキサン環を併せ持つ化合物 **11** は非常に大きな  $\Delta\epsilon$  を有する優れた化合物である。

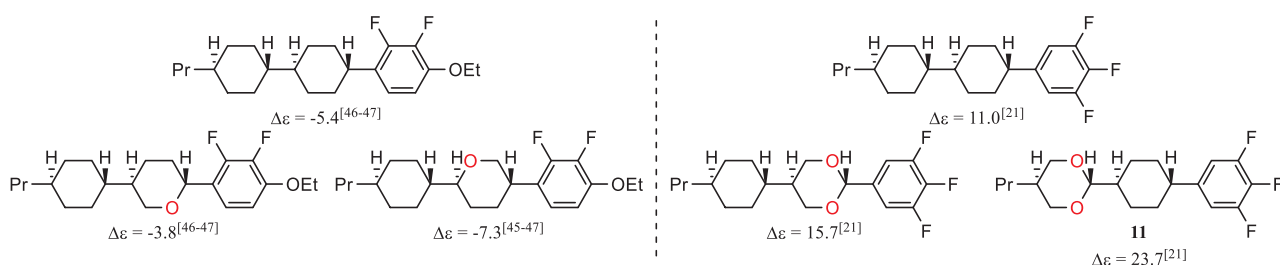


図 26. ネガ型液晶 (左) およびポジ型液晶 (右) における酸素原子の導入位置と  $\Delta\epsilon$  の値

液晶層に用いる化合物として好ましいロッド状分子となるためには、分子中のこれら含酸素飽和 6 員環の立体化学はいずれも *trans* であることが重要となるが、この立体選択的構築は困難であった。テトラヒドロピラン環を有するネガ型液晶の立体選択的合成は荒木らにより達成された<sup>47</sup>が、1,3-ジオキサン環を有するポジ型液晶の立体選択的合成は過去に報告例がなく、古典的なアセタール化反応により得られる異性体混合物を精製して用いているのが現状である。

#### 3-2. 2-置換 1,3-プロパンジオールおよびその等価体とアルデヒドとのアセタール化反応

##### 3-2-1. 5-プロピル-2-{*trans*-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)シクロヘキシル}-1,3-ジオキサン (**11**) の *trans* 選択的



## 合成検討

一部の液晶分子に見られる 2,5-二置換 1,3-ジオキサン骨格は、対応する 2-置換 1,3-プロパンジオールとアルデヒド類とのアセタール化反応によって合成されるが、従来の手法としては副生する水を共沸除去することにより逆反応を抑制しており<sup>21</sup>、この条件下では得られる 2,5-二置換-1,3-ジオキサン誘導体の立体選択性は *trans* : *cis* = 3 : 1 程度と高くない。液晶として有用なのは *trans* 体のみであり、不要な *cis* 体は再結晶等により分離した後に異性化させる操作を繰り返さないと有効利用できないため、効率的な合成法の開発が望まれている。液晶以外に目を向けると 6 員環アセタールは保護基としての利用例<sup>48</sup>が大部分を占め、立体異性体が存在しえないジオール類とカルボニル化合物との組み合わせであるために多置換 6 員環アセタールの立体化学を論じているものがほとんどない。そこで著者は、アセタール化・トランスアセタール化反応における基礎的な実験データの収集から着手した。

標的化合物であるジオキサン **11** のジオキサン環上の立体化学は NOESY により決定した (図 27)。前述の共沸条件における 3 : 1 程度の異性体混合産物の再結晶により得られた主異性体を分析すると、ジオキサン環 2 位の水素はジオキサン環 4 位の *axial* 水素と相関が見られることから *axial* 方向に結合していると読み取れる。ジオキサン環 5 位の水素はジオキサン環 4 位の *equatorial* 水素とは相関が見られる一方で、同 *axial* 水素とは相関が見られないことからこちらも *axial* 方向に結合していると読み取れる。また、側鎖プロピル基の 1'位水素とジオキサン環 4 位の *axial* 水素とも相関が見られることから、プロピル基は *equatorial* 方向に結合していることも読み取れる。以上のことから、ジオキサン環の立体は *trans* であることが確認できる。

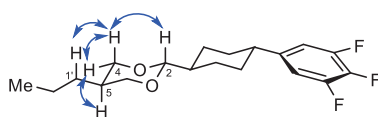


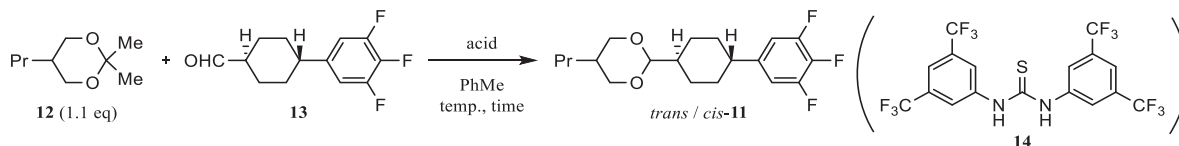
図 27. ジオキサン **11** の NOE 相関

始めに、脱水工程を必要としないトランスアセタール化反応における反応温度・触媒の検討を行い、その経時変化を観測した (表 19)。室温下、トルエン中で *p*-トルエンスルホン酸を用いた場合は 5 分以内にアセトナイド **12** とアルデヒド **13** のトランスアセタール化が完結して 58 : 42 程度の異性体比のジオキサン **11** を与え、その後 24 時間かけて 82 : 18 程度まで *trans* 富化が進行し (entries 1-9)、-18 °C にて同様の反応を行うと 56 : 44 程度の異性体比を維持したまま 3 時間かけてトランスアセタール化が進行した (entries 10-17)。これらの結果から、トランスアセタール化が進行する際には僅かに *trans* 優先的に生成し、ある温度以上においてはこの異性体混合物の *trans* 富化が進行していると考えられる。ここで、共沸脱水条件にて得られる混合物の異性体比が 3 : 1 程度、室温条件にて得られる混合物の異性体比が 4 : 1 程度であることから、低温の方がより高 *trans* 比を与える傾向にあることが分かるが、反応温度を低下させすぎると平衡異性化自体が起こらなくなってしまうために *p*-トルエンスルホン酸触媒では更なる *trans* 比の向上は期待できないと判断できる。また、触媒を変更した検討においては多くの触媒で平衡異性化が確認されず (entries 18-20)、唯一異性化が確認された 1,3-ビス[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チオウレア (**14**)<sup>49</sup> は室温下でトランスアセタール化すら進行しなくなる (entries 21-22) 結果となり、有望な触媒は見出せなかった。



### 3. 多置換 1,3-ジオキサン環の立体選択的構築

表 19. トランスアセタール化反応によるジオキサン **11** 合成反応の触媒・温度検討



entry	acid	amount (mol%)	temp. (°C)	time (min)	ratio of <b>11</b> <sup>a</sup>	<i>trans</i> - <b>11</b> : <i>cis</i> - <b>11</b> <sup>a</sup>	entry	acid	amount (mol%)	temp. (°C)	time (min)	ratio of <b>11</b> <sup>a</sup>	<i>trans</i> - <b>11</b> : <i>cis</i> - <b>11</b> <sup>a</sup>
1	TsOH	1.0	rt	5	>99.5%	58.2 : 41.8	12	TsOH	1.0	-18	30	65.2%	56.7 : 43.3
2	TsOH	1.0	rt	15	>99.5%	58.5 : 41.5	13	TsOH	1.0	-18	60	80.4%	56.7 : 43.3
3	TsOH	1.0	rt	30	>99.5%	62.6 : 37.4	14	TsOH	1.0	-18	90	86.7%	56.7 : 43.3
4	TsOH	1.0	rt	60	>99.5%	68.2 : 31.8	15	TsOH	1.0	-18	120	94.9%	57.0 : 43.0
5	TsOH	1.0	rt	90	>99.5%	71.7 : 28.3	16	TsOH	1.0	-18	150	97.2%	56.5 : 43.5
6	TsOH	1.0	rt	120	>99.5%	75.1 : 24.9	17	TsOH	1.0	-18	180	97.5%	56.7 : 43.3
7	TsOH	1.0	rt	150	>99.5%	77.5 : 22.5	18	PPTS	5.0	rt	180	17.1%	56.4 : 43.6
8	TsOH	1.0	rt	180	>99.5%	79.4 : 20.6	19	TFA	1.0	80	2880	21.8%	54.3 : 45.7
9	TsOH	1.0	rt	1440	>99.5%	81.9 : 18.1	20	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	1.0	-18	120	53.7%	56.9 : 43.1
10	TsOH	1.0	-18	5	6.1%	55.0 : 45.0	21	<b>14</b>	1.0	rt	60	<0.5	-
11	TsOH	1.0	-18	15	16.2%	55.7 : 44.3	22	<b>14</b>	1.0	80	1620	>99.5%	78.6 : 21.4

<sup>a</sup>determined by GC-MS

次に、*p*-トルエンスルホン酸触媒下における溶媒効果を評価することとした (表 20)。炭化水素、ハロゲン化炭化水素、エーテル、ニトロアルカンおよびケトン中では 4 : 1 前後の異性体比を与えたことから、トルエン中と同様に平衡異性化が進行していることが分かる (entries 1-9)。一方、アミド、ウレア、スルホキンドおよび水中では 3 : 2 前後の異性体比を与えたため、速度論的に生成したジオキサン **11** 混合物が平衡異性化することなく存在し続けているということが分かるが、これは溶媒のルイス塩基性により *p*-トルエンスルホン酸の触媒能が减弱しているためであると考えられる (entries 10-14, 19)。水中でもほぼ完全にジオキサン **11** へと転化していることから、逆反応である加水分解は本基質においては極めて進行し難いと考えられ、共沸脱水やトランスアセタール化といった工夫は特に必要ではないことが分かる。弱酸性溶媒である HFIP やカルボン酸中では反応が進行しなかったギ酸を除いて問題なく平衡異性化が進行しており、特に HFIP 中では 9 : 1 に迫る結果であることから通常の有機溶媒にない効果があることを見出した (entries 15-18)。反応溶媒としてイオン液体を用いた場合、イミダゾリウム系は 19 : 1 以上の高 *trans* 比を与えた一方 (entries 20-25)、ピリジニウム系は 4 : 1 前後の異性体比を与えるに留まった (entries 26-28)。カチオンの違いが異性体比に強く影響を及ぼしていると考えられるが、イミダゾリウム 2 位にメチル基を有するものでも高 *trans* 比を与えていることから、1,3-ジアルキルイミダゾリウム系イオン液体特有の水素結合による影響<sup>50</sup>は否定される。アニオンの影響としては、テトラフルオロボレートとヘキサフルオロホスフェートに差異はないものの、*p*-トルエンスルホネートでは平衡異性化の進行に多少の加温を要することが分かるが、これは反応系の酸性度の違いによるものと推察される。また、*p*-トルエンスルホン酸を加えないと全く反応が進行しない (entry 21) ことから、イオン液体は触媒ではなく、反応場としての役割のみを担っていると判断できる。

表 20. トランスアセタール化反応によるジオキサン **11** 合成反応の溶媒検討

entry	solvent	ratio of <b>11</b> <sup>a</sup>	<i>trans</i> - <b>11</b> : <i>cis</i> - <b>11</b> <sup>a</sup>	entry	solvent	ratio of <b>11</b> <sup>a</sup>	<i>trans</i> - <b>11</b> : <i>cis</i> - <b>11</b> <sup>a</sup>
1	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	94.0%	82.1 : 17.8	15	HFIP	96.0%	88.2 : 11.8
2	cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	95.9%	80.3 : 19.7	16	HCO <sub>2</sub> H	<0.5%	-
3	CHCl <sub>3</sub>	95.0%	81.1 : 18.9	17	AcOH	>99.5%	85.3 : 14.7
4	C <sub>6</sub> F <sub>14</sub>	91.1%	86.8 : 13.2	18	<i>tert</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	>99.5%	80.7 : 19.3
5	CPME	95.0%	79.9 : 20.1	19	H <sub>2</sub> O	97.4%	60.2 : 39.8
6	THF	94.7%	77.9 : 22.1	20	[Bmim]BF <sub>4</sub>	98.5%	98.5 : 1.5
7	DME	94.4%	78.6 : 21.4	21 <sup>b</sup>	[Bmim]BF <sub>4</sub>	<0.5	-
8	MeNO <sub>2</sub>	85.2%	83.1 : 16.9	22	[Bm <sub>2</sub> im]BF <sub>4</sub>	96.0%	97.8 : 2.2
9	Me <sub>2</sub> CO	>99.5%	77.5 : 22.5	23	[Bmim]PF <sub>6</sub>	>99.5%	98.2 : 1.8
10	NMP	>99.5%	58.1 : 41.9	24	[Emim]OTs	>99.5%	69.9 : 30.1
11	DMPU	92.2%	58.1 : 41.9	25 <sup>c</sup>	[Emim]OTs	>99.5%	95.8 : 4.2
12	DMI	>99.5%	58.9 : 41.1	26	[Emyp]BF <sub>4</sub>	>99.5%	82.9 : 17.1
13	DMF	>99.5%	62.0 : 38.0	27	[Emyp]OTs	>99.5%	73.6 : 26.4
14	DMSO	>99.5%	60.2 : 37.8	28 <sup>c</sup>	[Emyp]OTs	>99.5%	78.4 : 21.6

<sup>a</sup>determined by GC-MS<sup>b</sup>reaction without TsOH<sup>c</sup>reaction temp. = 50 °C

イミダゾリウム系イオン液体中で反応を行うことにより高 *trans* 選択的に 2,5-二置換 1,3-ジオキサン誘導体が得られることを見出したが、イオン液体は依然高価である<sup>51</sup> ために工業規模での利用に適していない。そこで、イオン液体に代わる安価な溶媒を模索することとした。イオン液体は高濃度のイオン対であるとみなせるため、このミミックとして無機塩の飽和溶液<sup>52-54</sup> の利用を検討した (表 21)。これまでアセトナイド **12** を原料として用いていたが、溶媒系に合わせてジオール **15** とアセトナイド **12** とを使い分けた。1 価または 2 価の金属塩化物の飽和水溶液中では、速度論的生成比のジオキサン **11** を与えるものが多かったが、飽和食塩水中では平衡異性化の進行が確認され、飽和塩化亜鉛水溶液に至ってはイオン液体中での結果と遜色ない結果を与えた (entries 1-7)。塩化亜鉛は比較的強いルイス酸性を有することから、*p*-トルエンスルホン酸を用いない条件でも反応を行ったところ、更に高い *trans* 比を示す結果となった (entry 8)。Entry 8 における収率は 85% であったが、飽和塩化亜鉛水溶液が高粘性液体であるために抽出が十分に行えなかったことから、物理的損失が無視できない結果となった。極性有機溶媒に可溶なヨウ化ナトリウムは飽和水溶液のほか飽和アセトン溶液、飽和アセトニトリル溶液の 2 種も併せて検討したが、いずれもヨウ化ナトリウム非存在下の結果より僅かに高い *trans* 比を与えるに留まった (entries 9-11)。多原子アニオンを有する塩の飽和水溶液中では平衡異性化が進行しないものが多かったが、テトラフルオロボレートのみ平衡異性化が進行し、塩化物を上回る高 *trans* 比を与えた (entries 12-16)。ここで、*p*-トルエンスルホン酸ナトリウムの飽和水溶液中での *trans* 比が最も低く、飽和塩化亜鉛水溶液中において *p*-トルエンスルホン酸非存在下の方が高 *trans* 比を与えていることから、本反応において *p*-トルエンスルホネートアニオンは何らかの阻害効果を有していると考えられる。

### 3. 多置換 1,3-ジオキサン環の立体選択的構築

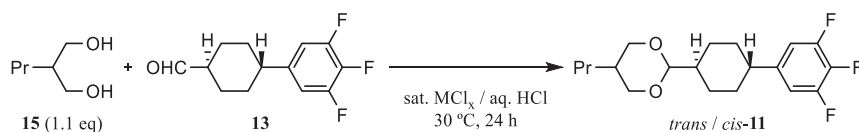
表 21. 飽和無機塩溶液をイオン液体代替溶媒として用いる検討

entry	12 or 15	solvent	<i>trans</i> -11 : <i>cis</i> -11 <sup>a</sup>	entry	12 or 15	solvent	<i>trans</i> -11 : <i>cis</i> -11 <sup>a</sup>
1	15	sat. LiCl / H <sub>2</sub> O	59.6 : 40.4	9	15	sat. NaI / H <sub>2</sub> O	67.7 : 32.3
2	15	sat. NaCl / H <sub>2</sub> O	78.8 : 21.2	10	12	sat. NaI / Me <sub>2</sub> CO	83.2 : 16.8
3	15	sat. MgCl <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O	52.8 : 47.2	11	12	sat. NaI / MeCN	82.9 : 17.1
4	15	sat. CoCl <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O	57.2 : 42.8	12	15	sat. NaNO <sub>3</sub> / H <sub>2</sub> O	58.6 : 41.4
5	15	sat. NiCl <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O	52.8 : 47.2	13	15	sat. Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / H <sub>2</sub> O	56.8 : 43.2
6	15	sat. CuCl <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O	55.9 : 44.1	14	15	sat. NaOTs / H <sub>2</sub> O	49.2 : 50.8
7	15	sat. ZnCl <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O	94.3 : 5.7	15	15	sat. NaBF <sub>4</sub> / H <sub>2</sub> O	81.9 : 18.1
8 <sup>b</sup>	15	sat. ZnCl <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O	98.8 : 1.2	16	15	sat. NaSCN / H <sub>2</sub> O	54.1 : 45.9

<sup>a</sup>determined by GC-MS  
<sup>b</sup>reaction without TsOH

そこで、用いる酸触媒を *p*-トルエンスルホン酸から塩酸へと変更して金属塩化物の飽和水溶液を検討することとした (表 22)。塩酸触媒でも金属塩化物非存在下では *trans* : *cis* = 3 : 2 程度の速度論生成比を与えた一方 (entry 1)、これに特定の金属塩化物を飽和させた溶液中では、通常の有機溶媒系で得られる *trans* : *cis* = 4 : 1 を上回る *trans* 比を与えた (entries 2, 5 and 9)。また、塩化セリウムを飽和させた溶液中では有機溶媒系の *trans* 比を上回らなかったものの、平衡異性化が進行していた (entry 11)。なお、entries 2 および 9 における収率はそれぞれ 97% および 96% であり、塩化亜鉛条件において問題となっていた物理的損失は無視できる程度であった。前述の塩化亜鉛条件で酸触媒の別添が不要であった点と、塩化カルシウムと比較して塩化リチウムの方が要求される塩酸濃度が低い点を考慮すると、金属塩化物のルイス酸性が重要な因子であると言える。また、もう一つの重要な因子としては金属塩化物の溶解度が挙げられる。高 *trans* 比を与えた塩化リチウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化亜鉛および塩化セリウムはいずれも水に対する溶解度が比較的高い<sup>55</sup>ため、飽和溶液として用いた際には金属塩化物の影響が大きいと考えられる。

表 22. 塩酸酸性飽和無機塩水溶液を用いたジオキサン 11 の合成検討



entry	sat. MCl <sub>x</sub> / aq. HCl	solubility of MCl <sub>x</sub> (g/100 g-H <sub>2</sub> O)	<i>trans</i> -11 : <i>cis</i> -11 <sup>a</sup>	entry	sat. MCl <sub>x</sub> / aq. HCl	solubility of MCl <sub>x</sub> (g/100 g-H <sub>2</sub> O)	<i>trans</i> -11 : <i>cis</i> -11 <sup>a</sup>
1	1 N HCl	-	58.5 : 41.5	7	sat. KCl / 1 N HCl	34.2	59.5 : 40.5
2	sat. LiCl / 0.1 N HCl	83.5	97.3 : 2.7	8	sat. CaCl <sub>2</sub> / 0.1 N HCl	74.5	62.4 : 37.6
3	sat. NaCl / 0.1 N HCl	35.9	59.9 : 40.1	9	sat. CaCl <sub>2</sub> / 1 N HCl	74.5	97.9 : 2.1
4	sat. NaCl / 1 N HCl	35.9	68.6 : 31.4	10	sat. BaCl <sub>2</sub> / 1 N HCl	35.8	59.9 : 40.1
5	sat. MgCl <sub>2</sub> / 1 N HCl	54.6	90.0 : 10.0	11	sat. CeCl <sub>3</sub> / 1 N HCl	N/A	80.4 : 19.6
6	sat. AlCl <sub>3</sub> / H <sub>2</sub> O	45.8	53.5 : 46.5				

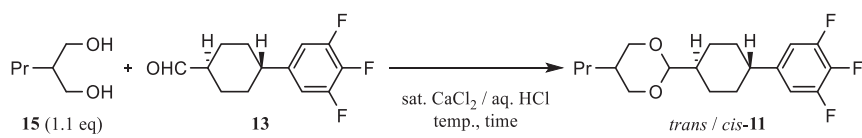
<sup>a</sup>determined by GC-MS

これまでの検討にて、非常に高 *trans* 比を与えた条件がいくつかあるが、経済性を考慮して、飽和塩化カルシウ

### 3. 多置換 1,3-ジオキサン環の立体選択的構築

ム溶液を最も適した溶媒系と判断し、この詳細検討を行うこととした。これまでの検討では、平衡異性化の収束点を見るべく長時間反応を行っていたが、ここで経時変化を確認した (表 23)。30 °C においては、反応開始後 1 時間の時点では *trans* : *cis* = 3 : 2 程度の速度論的生成比であったが、時間が経過するにつれて *trans* 比の向上が見られ、24 時間の時点ではほぼ *trans* 体のみとなった (entries 1-5)。50 °C においては、30 °C よりも *trans* 比の向上が速やかであり、反応開始後 9 時間の時点ではほぼ *trans* 体のみとなった (entries 7-9)。一方、更に昇温して 70 °C で反応を行うと *trans* 比の向上速度こそ速いものの、*trans* : *cis* = 5 : 1 前後で頭打ちとなった (entries 10-12)。これは生成したジオキサン 11 混合物が 70 °C の反応温度で融解しており、自身が反応場となって飽和塩化カルシウム水溶液非依存的に平衡異性化してしまうためであると考えられる。すなわち、目的物が析出することが本反応の鍵とも言える。そのため、反応温度は基質に応じて適宜設定する必要があると言える。

表 23. 各反応温度における経時変化の観測



entry	temp. (°C)	time (h)	<i>trans</i> -11 : <i>cis</i> -11 <sup>a</sup>	entry	temp. (°C)	time (h)	<i>trans</i> -11 : <i>cis</i> -11 <sup>a</sup>
1	30	1	58.3 : 41.7	7	50	1	67.7 : 32.3
2	30	3	65.2 : 34.8	8	50	3	92.2 : 7.8
3	30	9	91.1 : 8.9	9	50	9	98.7 : 1.3
4	30	24	97.9 : 2.1	10	70	1	75.6 : 24.4
5	30	72	98.4 : 1.6	11	70	3	84.6 : 15.4
6 <sup>b</sup>	30	24	97.5 : 2.5	12	70	9	83.1 : 16.9

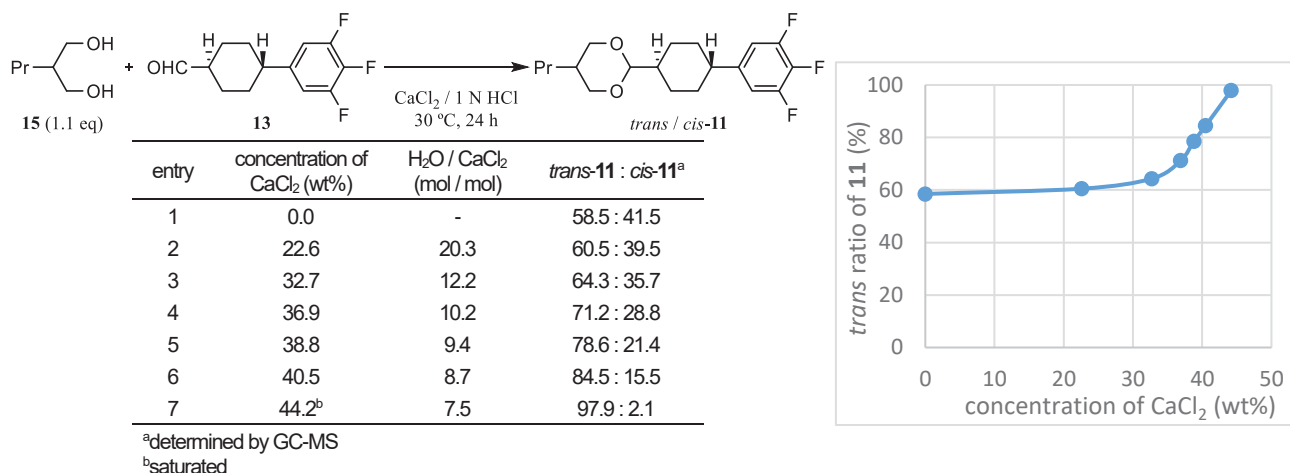
<sup>a</sup>determined by GC-MS

<sup>b</sup>reaction without stirring

前述の結果より、金属塩化物不含の 1 N 塩酸中では平衡異性化が進行せず、塩化カルシウムを飽和させた 1 N 塩酸中では非常に高 *trans* 比へと異性化が進行することが分かっているため、塩化カルシウム濃度依存性を確認することとした (表 24)。塩化カルシウム不含 (entry 1) と飽和 (entry 7) の間に 5 点の溶液を調製して反応に用いたところ、塩化カルシウム濃度が高いほど高 *trans* 比を与え、飽和に近い濃度域で急激な *trans* 比の向上があることが分かった。塩化カルシウムは最高で六水和物を形成することが知られているが、飽和水溶液の水と塩化カルシウムのモル比は 7.5 と計算されるため、カルシウムイオンに配位していない遊離の水分子が極めて少なく、この特殊な環境が高 *trans* 比を得るのに必要であると考えられる。

### 3. 多置換 1,3-ジオキサン環の立体選択的構築

表 24. 用いる塩化カルシウム溶液の濃度と得られるジオキサン **11** の異性体比の相関



最後に、安価で高選択的な反応条件を見出すことに成功したため、工場実施を見据えたスケールアップ検討を行った (図 28)。不均一系であるためか反応速度の低下が確認されるものの、最終的に *trans* : *cis* = 99.0 : 1.0 のジオキサン **11** を 95% の収率で得ることができ、大スケールでも選択性と収率は低下しないことが分かった。

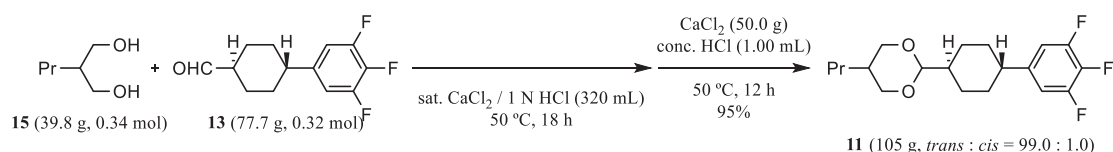


図 28. ジオキサン **11** の 100 g スケール合成

以上、液晶分子の有用部分構造である 2,5-二置換 1,3-ジオキサン環の構築反応において、イオン液体または塩酸酸性飽和金属塩化物水溶液が効果的であることを見出した。中でも、経済性の観点から塩酸酸性飽和塩化カルシウム水溶液が優れていると考えられる。

#### 3-2-2. *trans* 選択的 2,5-二置換 1,3-ジオキサン環構築反応の様々な液晶分子およびその類縁体への適用

塩酸酸性飽和塩化カルシウム水溶液が 2,5-二置換 1,3-ジオキサン環の *trans* 選択的構築に有用であることを見出したため、本手法を様々な 2-置換ジオールとアルデヒド類との組み合わせに適用し基質適用範囲を評価した (図 29)。*trans*-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)シクロヘキサンカルバルデヒド由来のジオキサン **17-20** はいずれも問題なく高 *trans* 選択的に得られており、特にジオキサン **17** は 5 位置換基が立体的に小さなメチル基であるにも関わらず選択性が高い点は非常に興味深い。シクロヘキサン上に置換基を有していない基質にも適用でき、特にアルキル側鎖を全く有さないジオキサン **22** は結晶性の高さ故か、*cis* 体が GC-MS の検出限界以下となる程の高選択性であった。直鎖の脂肪族アルデヒドから得られるジオキサン **23** や電子欠損ベンズアルデヒドから得られるジオキサン **25-27** にも適用でき、ある程度融点の高いジオキサン誘導体を合成する際に非常に有用な手法であると言える。



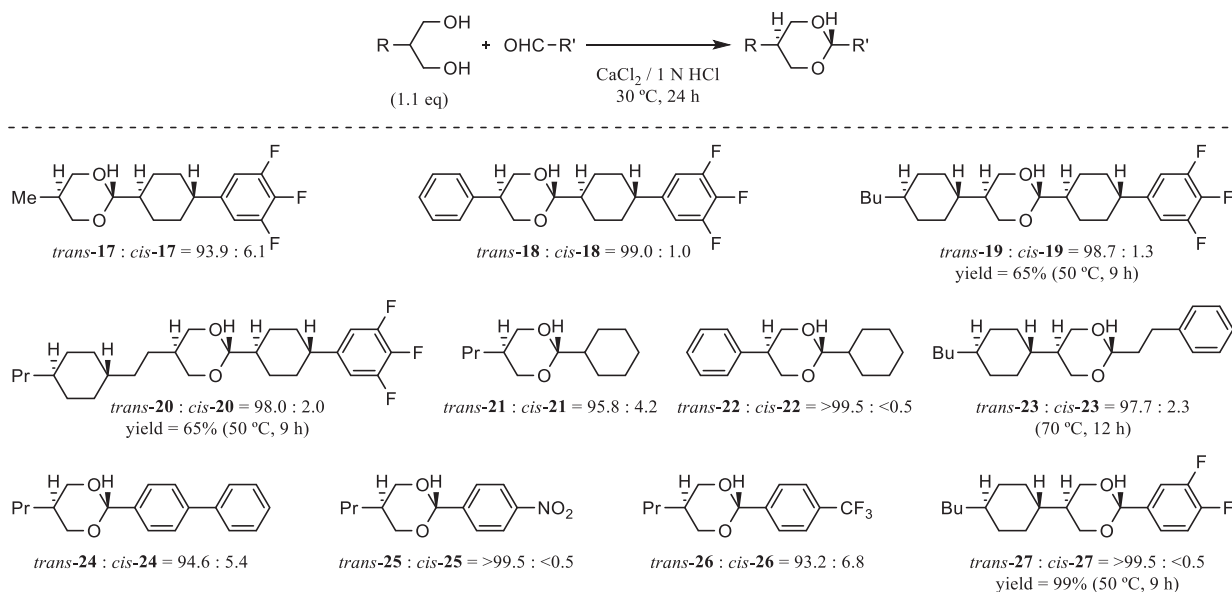


図 29. 様々な液晶分子およびその類縁体への適用

### 3-3. 2,5-二置換 1,3-ジオキサン誘導体の *trans* 富化検討

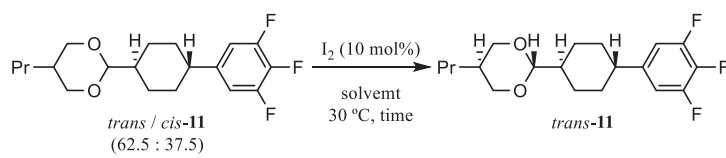
第 2 節では高 *trans* 選択的アセタール化反応について述べてきたが、反応の選択性が高くても工場規模で実施するとマイナー成分も無視できない量となるため、これを有効活用する技術も必要となる。従来の技術としては、低 *trans* 比の 1,3-ジオキサン誘導体を有機溶媒中で酸触媒により異性化するものがあるが、*trans* : *cis* = 5 : 1 程度と高くない。第 2 節で述べたように、著者はイオン液体や飽和無機塩溶液を反応場とすることによりこの異性体比の改善に成功したが、より良い技術を開発すべく、更なる検討を行った。

ヨウ素分子はカルボニル化合物の保護<sup>56</sup>やアセタールの脱保護<sup>57</sup>に利用される等、トランスアセタール化反応を触媒することが知られている。そこで、このヨウ素分子を用いて 5-プロピル-2-{*trans*-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)シクロヘキシル}-1,3-ジオキサンの異性化反応を検討した (表 25)。トルエン溶媒下では *trans* : *cis* = 5 : 1 程度と、通常の *p*-トルエンスルホン酸を用いた異性化と大差ない結果となった (entries 1-2)。一方、飽和塩化リチウム水溶液、飽和塩化マグネシウム水溶液および飽和塩化カルシウム水溶液中では非常に高 *trans* 比まで異性化が進行しており、塩酸の代わりにヨウ素分子を触媒として用いても反応場の効果が表れることを見出した (entries 3-5)。更に興味深いことに、塩酸触媒下では平衡異性化が進行せず速度論的生成比を与えていた無機塩不含の水中でも、ヨウ素触媒下では速やかに異性化が進行し、高 *trans* 比を与えた (entry 6)。いずれの条件においても加水分解産物は検出されないことから、水は本反応において非常に有用な溶媒<sup>58,59</sup>であると考えられる。同じく水が鍵となる例として、エポキシドの開環カスケードによるポリエーテル構造の立体選択的構築反応が知られている<sup>60</sup>。この反応は水分子がエポキシ基、ヒドロキシル基およびテトラヒドロピラニル基中の酸素原子と水素結合することにより所望の位置および立体選択的に環化が進行すると説明されており<sup>61</sup>、今回見出した異性化反応においてもジオキサニル基中の酸素原子と溶媒の水との水素結合が関与している可能性が大いにあると考えられる。



### 3. 多置換 1,3-ジオキサン環の立体選択的構築

表 25. ヨウ素を触媒とするジオキサン **11** の異性化検討



entry	solvent	time (h)	<i>trans</i> - <b>11</b> : <i>cis</i> - <b>11</b> <sup>a</sup>
1	PhMe	14	84.9 : 15.1
2 <sup>b</sup>	PhMe	28	82.3 : 17.7
3	sat. LiCl / H <sub>2</sub> O	65	98.9 : 1.1
4	sat. MgCl <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O	65	98.8 : 1.2
5	sat. CaCl <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O	65	98.5 : 1.5
6	H <sub>2</sub> O	14	97.7 : 2.3

<sup>a</sup>determined by GC-MS  
<sup>b</sup>TsOH was used in place of I<sub>2</sub>

以上、2,5-二置換 1,3-ジオキサン環の異性化が高 *trans* 選択的に進行する手法を見出した。本手法は、飽和溶液を調製する必要がなく、取り扱い容易なヨウ素と水のみを用いるものであるため非常に優れた手法であると言える。

#### 3-4. 多置換 1,3-ジオキサン環の立体選択的構築の総括

以上、多置換 1,3-ジオキサン環の立体選択的構築法として、イオン液体または飽和無機塩溶液を反応場として用いるアセタール化・トランスアセタール化反応を確立した。本反応は速度論的に *trans* : *cis* = 3 : 2 程度の混合物が生成した後に平衡異性化により *trans* 富化していることが分かっており、この異性化工程にはヨウ素と水の組み合わせも用いることができることも見出した。イオン液体や飽和無機塩溶液はイオン性の反応場であることからオキソニウムイオンを安定化する効果を有し、平衡異性化を促進していると考えられる。その結果、界面または僅かに溶解している基質のみでも十分な異性化速度が確保できるために、最終的に固体として反応系外へと析出しやすい *trans* 体が優位に得られるのではないかと推察している。反応初期の異性体比が低い時点において、生成した混合物が融解している場合にはこの生成物も反応場として働いてしまうが、有機溶媒中における異性化でも 3 : 1~5 : 1 程度までは *trans* 富化が進行するため、この過程で *trans* 体の析出が起こる温度域であれば本手法の効果は十分に発揮されると考えられる。水や飽和無機塩水溶液を用いることにより従来の有機溶媒中では実現できなかった高選択的の反応が行えるという知見は非常に有用であると考えられる。例えば、ホルミル基と 1,3-ジオール部位を併せ持つ化合物に対して本手法を適用すれば、主鎖に *trans*-1,3-ジオキサン環を有する高分子が得られると考えられるため、ポリビニルブチラール<sup>62</sup>等の従来技術で得られる *trans* および *cis* が乱雑に存在する高分子とは異なる物理的性質が発現すると期待される (図 30)。このように液晶分野以外へと発展するであろう今後の動向にも興味を持たれる。

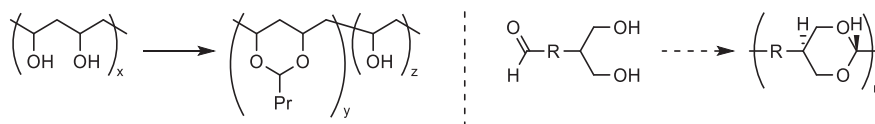


図 30. 既存の高分子 (左) と立体選択的アセタール化反応による高分子合成案 (右)

#### 3-5. 第 3 章に関する実験

##### GC-MS の分析条件

装置は QP2010 (島津製作所) を用いた。カラムは DB-5MS (Agilent, 長さ 30 m, 内径 0.25 mm, 膜厚 0.25 μm) を用い、キャリアガスとしてヘリウム (流速 90 mL/min) を用いた。気化室温度および検出器温度は 280 °C、カラム

### 3. 多置換 1,3-ジオキサン環の立体選択的構築

温度は 80 °C で 3 分間等温保持した後に 20 °C/min の速度で昇温し 300 °C 到達後分析終了まで等温保持した。

#### 融点の測定条件

装置は MP 70 (Mettler Toledo) を用いた。昇温速度を 0.5 °C/min に設定して開放系で測定し、光透過度が 100% になるまでの推移を記録した。固体から直接液体へと変化するものは 1 点のみ、途中で液晶相を経るものは相転移温度を低い順に 2~3 点それぞれ記載した。

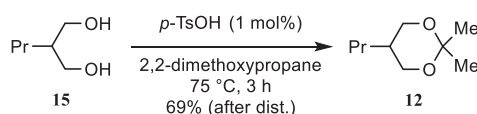
#### 赤外吸収スペクトルの測定条件

装置は FT-720 (HORIBA) を用いた。バックグラウンドは試料を乗せずに空气中で測定し、本測定は固体試料をそのまま用いて積算 16 回で測定した。

#### NMR の分析条件

装置は ASCEND または ULTASHIELD PLUS (Bruker) を用いた。内部標準物質としてテトラメチルシラン ( $^1\text{H}$  および  $^{13}\text{C}$  における 0 ppm) およびトリクロロフルオロメタン ( $^{19}\text{F}$  における 0 ppm) を用い、 $^1\text{H}$  NMR および  $^{19}\text{F}$  NMR は積算 16 回で、 $^{13}\text{C}$  NMR は積算 1024 回でそれぞれ測定した。

#### アセトナイド **12** の合成



アルゴン雰囲気下、ジオール **15** (2.36 g, 20 mmol) と 2,2-ジメトキシプロパン (20 mL) を混合し、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (38.0 mg, 0.20 mmol) を加えて、生成するメタノールを Dean-Stark 装置を用いて除きつつ 75 °C で 3 時間攪拌した。冷後、無水炭酸カリウム (1.38 g, 10 mmol) を加えて反応を停止し、エーテルにて不溶残渣を濾去した後に減圧下濃縮した。濃縮残渣を減圧蒸留することにより表題化合物を無色液体 (2.20 g, 69%) として得た。

IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat): 2993, 2958, 2933, 2854, 1456, 1369, 1254, 1196, 1157, 1119, 1034, 829.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.84 (2H, dd,  $J = 12.0$  Hz, 4.7 Hz), 3.56 (2H, dd,  $J = 12.0$  Hz, 9.8 Hz), 1.86 (1H, m), 1.43 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.36-1.26 (2H, m), 1.19-1.13 (2H, m), 0.90 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 97.4, 64.7 (2C), 33.8, 30.7, 27.3, 20.2, 19.5, 13.9.

#### トランスアセタール化反応の触媒検討 (表 19)

アルゴン雰囲気下、アセトナイド **12** (34.8 mg, 0.22 mmol) およびアルデヒド **13** (48.4 mg, 0.20 mmol) の混合物にトルエン (0.20 mL) を加え、触媒 (所定量) を加えて所定の温度で攪拌した。所定時間経過時に反応液をサンプリングし、GC-MS にて溶液中のアセトナイド **12** およびアルデヒド **13** の残存率並びにジオキサン **11** の異性体比を分析した。

### 3. 多置換 1,3-ジオキサン環の立体選択的構築

#### トランスアセタール化反応の溶媒検討 (表 20)

アルゴン雰囲気下、アセトナイド **12** (34.8 mg, 0.22 mmol) およびアルデヒド **13** (48.4 mg, 0.20 mmol) の混合物に溶媒 (0.20 mL) を加え、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (0.38 mg, 2.2  $\mu$ mol) を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (2.0 mL) およびトルエン (2.0 mL) を加え、有機層を炭酸カリウムにて乾燥し、GC-MS にて有機層中のアセトナイド **12** およびアルデヒド **13** の残存率並びにジオキサン **11** の異性体比を分析した。

#### アセタール化・トランスアセタール化反応の溶媒検討 (表 21)

アルゴン雰囲気下、ジオール **15** (26.0 mg, 0.22 mmol) またはアセトナイド **12** (34.8 mg, 0.22 mmol) をアルデヒド **13** (48.4 mg, 0.20 mmol) と混合し、飽和無機塩溶液 (0.20 mL, 調製時の注意: 塩化ナトリウムを除く金属塩化物の水への溶解は非常に発熱的である) を加え、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (0.38 mg, 2.2  $\mu$ mol) を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応液にトルエン (2.0 mL) を加え、有機層を炭酸カリウムにて乾燥し、GC-MS にて有機層中の各原料の残存率およびジオキサン **11** の異性体比を分析した。

#### アセタール化反応の溶媒検討 (表 22)

アルゴン雰囲気下、ジオール **15** (26.0 mg, 0.22 mmol) をアルデヒド **13** (48.4 mg, 0.20 mmol) と混合し、飽和無機塩溶液 (0.20 mL, 調製時の注意: 塩化リチウムおよび第 2 族金属塩化物の塩酸への溶解並びに塩化アルミニウムの水への溶解は非常に発熱的である) を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応液にトルエン (2.0 mL) を加え、トルエン層を炭酸カリウムにて乾燥し、GC-MS にてトルエン層中のジオール **15** およびアルデヒド **13** の残存率並びにジオキサン **11** の異性体比を分析した。

#### アセタール化反応の溶媒検討 (表 23、表 24)

アルゴン雰囲気下、ジオール **15** (26.0 mg, 0.22 mmol) をアルデヒド **13** (48.4 mg, 0.20 mmol) と混合し、塩酸酸性塩化カルシウム溶液 (0.20 mL, 調製時の注意: 塩化カルシウムの塩酸への溶解は非常に発熱的である) を加えて所定の温度で所定の時間攪拌した。反応液にトルエン (2.0 mL) を加え、トルエン層を炭酸カリウムにて乾燥し、GC-MS にてトルエン層中のジオール **15** およびアルデヒド **13** の残存率並びにジオキサン **11** の異性体比を分析した。

#### 基質適用範囲の確認 (図 29、化合物 17-18, 21-26)

アルゴン雰囲気下、ジオール (0.22 mmol) をアルデヒド (0.20 mmol) と混合し、塩酸酸性飽和塩化カルシウム溶液 (0.20 mL, 調製時の注意: 塩化カルシウムの塩酸への溶解は非常に発熱的である) を加えて室温で 24 時間 (化合物 23 に限り 70 °C で 12 時間) 攪拌した。反応液にトルエン (2.0 mL) を加え、トルエン層を炭酸カリウムにて乾燥し、GC-MS にてトルエン層中のジオールおよびアルデヒドの残存率並びにジオキサン誘導体の異性体比を分析した。

**GCMS-EI m/z (trans-17):** 314 [M]<sup>+</sup> (1.4), 313 [M-H]<sup>+</sup> (1.4), 213 [C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>F<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (0.9), 183 [M-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>F<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (0.6), 101

$[\text{M-C}_6\text{H}_{10}\text{C}_6\text{H}_2\text{F}_3]^+$  (100).

**GCMS-EI m/z (*trans*-18):** 375  $[\text{M-H}]^+$  (0.6), 213  $[\text{C}_6\text{H}_{10}\text{C}_6\text{H}_2\text{F}_3]^+$  (0.6), 163  $[\text{M-C}_6\text{H}_{10}\text{C}_6\text{H}_2\text{F}_3]^+$  (27.8), 104  $[\text{C}_8\text{H}_8]^+$  (100), 77  $[\text{Ph}]^+$  (7.1).

**GCMS-EI m/z (*trans*-21):** 211  $[\text{M-H}]^+$  (3.9), 129  $[\text{M-Cy}]^+$  (90.9), 83  $[\text{Cy}]^+$  (74.7), 55  $[\text{C}_4\text{H}_7]^+$  (100), 43  $[\text{Pr}]^+$  (10.9).

**GCMS-EI m/z (*trans*-22):** 245  $[\text{M-H}]^+$  (1.1), 163  $[\text{M-Cy}]^+$  (29.8), 104  $[\text{C}_8\text{H}_8]^+$  (100), 83  $[\text{Cy}]^+$  (5.3), 77  $[\text{Ph}]^+$  (8.8).

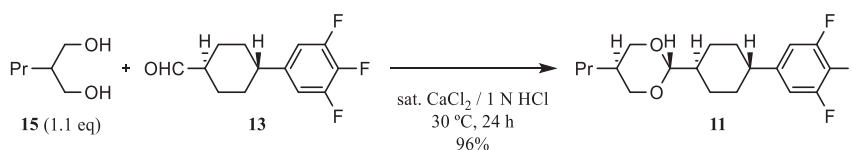
**GCMS-EI m/z (*trans*-23):** 330  $[\text{M}]^+$  (8.4), 329  $[\text{M-H}]^+$  (15.9), 253  $[\text{M-Ph}]^+$  (6.4), 225  $[\text{M-CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}]^+$  (100), 139  $[\text{BuC}_6\text{H}_{10}]^+$  (2.3), 105  $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}]^+$  (24.6), 77  $[\text{Ph}]^+$  (17.5), 57  $[\text{Bu}]^+$  (25.9).

**GCMS-EI m/z (*trans*-24):** 282  $[\text{M}]^+$  (62.8), 281  $[\text{M-H}]^+$  (100), 205  $[\text{M-Ph}]^+$  (25.3), 153  $[\text{PhC}_6\text{H}_4]^+$  (22.7), 129  $[\text{M-C}_{12}\text{H}_{11}]^+$  (8.9), 77  $[\text{Ph}]^+$  (10.5), 43  $[\text{Pr}]^+$  (15.6).

**GCMS-EI m/z (*trans*-25):** 251  $[\text{M}]^+$  (7.0), 250  $[\text{M-H}]^+$  (21.7), 129  $[\text{M-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2]^+$  (9.0), 122  $[\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2]^+$  (2.9), 55  $[\text{C}_4\text{H}_7]^+$  (100), 43  $[\text{Pr}]^+$  (20.2).

**GCMS-EI m/z (*trans*-26):** 274  $[\text{M}]^+$  (20.2), 273  $[\text{M-H}]^+$  (38.8), 205  $[\text{M-CF}_3]^+$  (4.4), 145  $[\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3]^+$  (12.6), 129  $[\text{M-C}_6\text{H}_4\text{CF}_3]^+$  (9.6), 69  $[\text{CF}_3]^+$  (16.8), 55  $[\text{C}_4\text{H}_7]^+$  (100), 43  $[\text{Pr}]^+$  (19.8).

#### ジオキサン **11** の立体選択的合成



#### <検討スケール>

アルゴン雰囲気下、ジオール **15** (650 mg, 5.5 mmol) およびアルデヒド **13** (1.21 g, 5.0 mmol) を混合し、塩酸酸性飽和塩化カルシウム溶液 (5.0 mL, 調製時の注意: 塩化カルシウムの塩酸への溶解は非常に発熱的である) を加えて 30 °C で 24 時間攪拌した。反応液をトルエンで抽出し、無水炭酸カリウムで乾燥した有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルパッド (ヘキサン) にて精製して、表題化合物を白色固体 (1.65 g, 96%) として得た。このものを GC-MS にて分析すると、*trans*: *cis* = 96.1 : 3.9 であった。

#### <100 g スケール (図 28) >

アルゴン雰囲気下、ジオール **15** (39.8 g, 0.34 mol) およびアルデヒド **13** (77.7 g, 0.32 mol) を混合し、塩酸酸性飽和塩化カルシウム溶液 (320 mL, 調製時の注意: 塩化カルシウムの塩酸への溶解は非常に発熱的である) を加えて 50 °C で 18 時間攪拌した。反応液に濃塩酸 (1.0 mL) および塩化カルシウム (50.0 g) を加えて更に 12 時間攪拌した。放冷後、固体を吸引濾取して水で十分に (洗液が中性になるまで) 洗浄することにより、表題化合物を白色固体 (105 g, 95%) として得た。このものを GC-MS にて分析すると、*trans*: *cis* = 99.0 : 1.0 であった。

**mp:** 92.2-93.2 °C.

**IR v<sub>max</sub> (neat):** 2958, 2920, 2852, 2359, 2333, 1612, 1531, 1442, 1348, 1226, 1153, 1034, 945, 849, 783, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 6.81-6.76 (2H, m), 4.21 (1H, d, *J* = 5.1 Hz), 4.08 (2H, dd, *J* = 11.7 Hz, 4.6 Hz), 3.29 (2H, t, *J* = 11.4 Hz), 2.40 (1H, tt, *J* = 11.8 Hz, 3.2 Hz), 2.01-1.88 (5H, m), 1.57 (1H, m, overlap with H<sub>2</sub>O), 1.38-1.18

### 3. 多置換 1,3-ジオキサン環の立体選択的構築

(6H, m), 1.04-0.98 (2H, m), 0.90 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

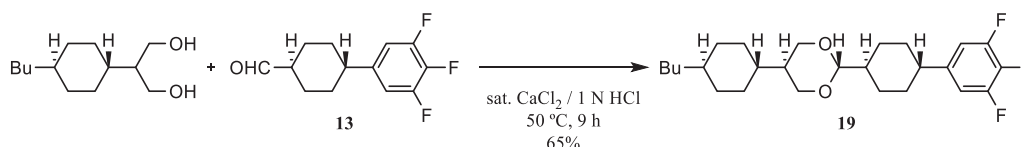
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 151.1 (2C, ddd,  $^1J_{\text{CF}} = 244.4$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 9.7$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 4.1$  Hz), 143.8 (1C, td,  $^3J_{\text{CF}} = 6.5$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 4.5$  Hz), 137.6 (1C, dt,  $^1J_{\text{CF}} = 248.6$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 15.4$  Hz), 110.6 (2C, dd,  $^2J_{\text{CF}} = 15.4$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 5.3$  Hz), 104.8, 72.3 (2C), 43.6, 41.8, 34.3, 33.4 (2C), 30.4, 27.3 (2C), 19.6, 14.2.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -135.9 (2F, d,  $J = 20.4$  Hz), -165.2 (1F, t,  $J = 20.4$  Hz).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_2$ : C, 66.65; H, 7.36; F, 16.65; O, 9.35. Found: C, 66.53; H, 7.32.

GCMS-EI  $m/z$ : 342  $[\text{M}]^+$  (0.9), 341  $[\text{M}-\text{H}]^+$  (1.2), 129  $[\text{M}-\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3]^+$  (100).

#### ジオキサン **19** の立体選択的合成



アルゴン雰囲気下、2-(*trans*-4-ブチルシクロヘキシル)-1,3-プロパンジオール (85.8 mg, 0.40 mmol) およびアルデヒド **13** (96.9 mg, 0.40 mmol) を混合し、塩酸酸性飽和塩化カルシウム溶液 (0.80 mL, 調製時の注意: 塩化カルシウムの塩酸への溶解は非常に発熱的である) を加えて 50 °C で 9 時間攪拌した。反応液をトルエンで抽出し、無水炭酸カリウムで乾燥した有機層を減圧下濃縮して、表題化合物を白色固体 (166 mg, 94%) として得た。このものを GC-MS にて分析すると、*trans*: *cis* = 98.7 : 1.3 であった。

mp: 115.5-115.7 °C, 121.6-122.0 °C.

IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat): 2918, 2843, 2362, 2330, 1531, 1444, 1348, 1228, 1155, 1138, 1032, 847, 704  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.82-6.75 (2H, m), 4.18 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 4.16 (2H, dd,  $J = 11.8$  Hz, 4.6 Hz), 3.40 (2H, t,  $J = 11.4$  Hz), 2.40 (1H, tt,  $J = 11.8$  Hz, 3.0 Hz), 1.97-1.88 (4H, m), 1.76-1.73 (3H, m), 1.67-1.63 (2H, m), 1.56 (1H, m, overlap with  $\text{H}_2\text{O}$ ), 1.38-1.12 (11H, m), 1.00-0.93 (3H, m), 0.89-0.78 (5H, m).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 151.1 (2C, ddd,  $^1J_{\text{CF}} = 244.5$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 9.7$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 4.0$  Hz), 143.7 (1C, td,  $^3J_{\text{CF}} = 6.5$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 4.5$  Hz), 137.9 (1C, dt,  $^1J_{\text{CF}} = 248.6$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 15.4$  Hz), 110.6 (2C, dd,  $^2J_{\text{CF}} = 15.4$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 5.2$  Hz), 104.6, 70.8 (2C), 43.6, 41.8, 39.6, 37.5, 37.4, 37.1, 33.4 (2C), 33.0 (2C), 29.9 (2C), 29.1, 27.3 (2C), 23.0, 14.1.

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -135.9 (2F, d,  $J = 20.5$  Hz), -165.2 (1F, t,  $J = 20.6$  Hz).

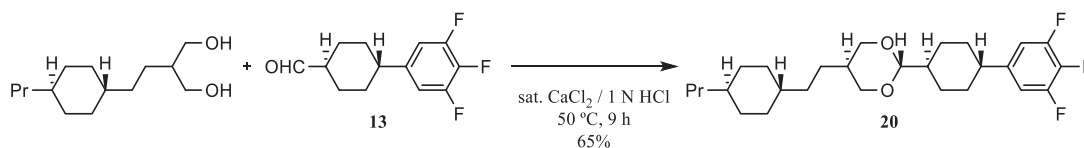
Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{O}_2$ : C, 71.20; H, 8.50; F, 13.00; O, 7.30. Found: C, 71.05; H, 8.51.

GCMS-EI  $m/z$ : 438  $[\text{M}]^+$  (0.6), 437  $[\text{M}-\text{H}]^+$  (1.3), 225  $[\text{M}-\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3]^+$  (70.4), 55  $[\text{C}_4\text{H}_7]^+$  (100).



### 3. 多置換 1,3-ジオキサン環の立体選択的構築

#### ジオキサン **20** の立体選択的合成



アルゴン雰囲気下、2-[2-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)エチル]-1,3-プロパンジオール (91.4 mg, 0.40 mmol) およびアルデヒド **13** (96.9 mg, 0.40 mmol) を混合し、塩酸酸性飽和塩化カルシウム溶液 (0.80 mL, *調製時の注意* : 塩化カルシウムの塩酸への溶解は非常に発熱的である) を加えて 50 °C で 9 時間攪拌した。反応液をトルエンで抽出し、無水炭酸カリウムで乾燥した有機層を減圧下濃縮して、表題化合物を白色固体 (154 mg, 85%) として得た。このものを GC-MS にて分析すると、*trans*: *cis* = 98.0 : 2.0 であった。

**mp**: 100.0-106.4 °C.

**IR v<sub>max</sub> (neat)**: 2910, 2850, 2359, 2339, 1533, 1442, 1344, 1227, 1153, 1136, 1041, 947, 852, 700 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 6.82–6.75 (2H, m), 4.20 (1H, d, *J* = 5.1 Hz), 4.08 (2H, dd, *J* = 11.6 Hz, 4.6 Hz), 3.28 (2H, t, *J* = 11.4 Hz), 2.40 (1H, tt, *J* = 11.8 Hz, 3.2 Hz), 1.97-1.87 (5H, m), 1.72-1.68 (4H, m), 1.57 (1H, m, overlap with H<sub>2</sub>O), 1.37-1.08 (12H, m), 1.06-1.00 (2H, m), 0.88-0.82 (7H, m).

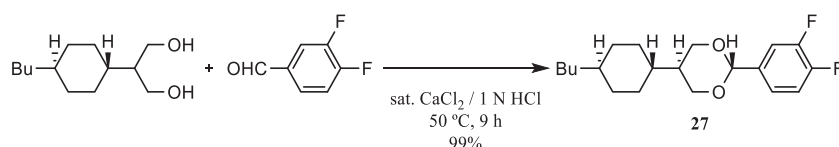
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: 151.1 (2C, ddd, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 245.0 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 9.7 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 4.0 Hz), 143.7 (1C, td, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 6.5 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>CF</sub> = 4.5 Hz), 137.9 (1C, dt, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 248.6 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 15.4 Hz), 110.6 (2C, dd, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 15.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 5.3 Hz), 104.8, 72.3 (2C), 43.6, 41.8, 39.8, 37.9, 37.5, 34.7, 33.9, 33.4 (2C), 33.2 (2C), 33.2 (2C), 27.3 (2C), 25.6, 20.0, 14.4.

**<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ**: -135.9 (2F, d, *J* = 20.6 Hz), -165.2 (1F, t, *J* = 20.5 Hz).

**Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>**: C, 71.65; H, 8.69; F, 12.59; O, 7.07. **Found**: C, 71.45; H, 8.72.

**GCMS-EI m/z**: 452 [M]<sup>+</sup> (0.8), 451 [M-H]<sup>+</sup> (0.5), 239 [M-C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (26.6), 55 [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> (100).

#### ジオキサン **27** の立体選択的合成



アルゴン雰囲気下、2-(*trans*-4-ブチルシクロヘキシル)-1,3-プロパンジオール (85.8 mg, 0.40 mmol) および 3,4-ジフルオロベンズアルデヒド (56.8 mg, 0.40 mmol) を混合し、塩酸酸性飽和塩化カルシウム溶液 (0.80 mL, *調製時の注意* : 塩化カルシウムの塩酸への溶解は非常に発熱的である) を加えて 50 °C で 9 時間攪拌した。反応液をトルエンで抽出し、無水炭酸カリウムで乾燥した有機層を減圧下濃縮して、表題化合物を白色固体 (134 mg, 99%) として得た。このものを GC-MS にて分析すると、*trans*: *cis* = >99.5 : <0.5 であった。

**mp**: 86.9-87.6 °C.

**IR v<sub>max</sub> (neat)**: 2922, 2843, 2359, 2333, 1518, 1429, 1389, 1281, 1153, 1130, 1115, 1032, 891, 806, 771, 683 cm<sup>-1</sup>.



### 3. 多置換 1,3-ジオキサン環の立体選択的構築

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.32 (1H, ddd, *J* = 10.6 Hz, 8.0 Hz, 2.1 Hz), 7.20 (1H, m), 7.13 (1H, m), 5.32 (1H, s), 4.30 (2H, dd, *J* = 11.7 Hz, 4.6 Hz), 3.62 (2H, t, *J* = 11.5 Hz), 1.89 (1H, m), 1.78-1.68 (4H, m), 1.30-1.21 (4H, m), 1.20-1.12 (3H, m), 1.09-0.95 (3H, m), 0.92-0.78 (5H, m).

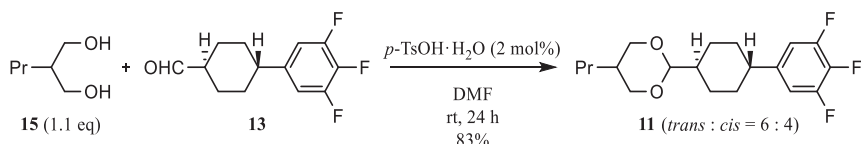
**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 150.6 (1C, dd, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 250.9 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 14.8 Hz), 149.1 (1C, dd, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 249.5 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 14.5 Hz), 135.7 (1C, m), 122.3 (1C, dd, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 6.4 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3.8 Hz), 116.9 (1C, dd, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 16.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 1.1 Hz), 115.5 (1C, dd, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 16.7 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 2.7 Hz), 99.8, 71.2 (2C), 39.2, 37.5, 37.3, 37.0, 33.0 (2C), 29.9 (2C), 29.1, 23.0, 14.1.

**<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** -138.4 (1F, d, *J* = 20.6 Hz), -138.5 (1F, d, *J* = 20.6 Hz).

**Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** C, 70.98; H, 8.34; F, 11.23; O, 9.45. **Found:** C, 70.95; H, 8.19.

**GCMS-EI m/z:** 338 [M]<sup>+</sup> (12.2), 337 [M-H]<sup>+</sup> (24.6), 319 [M-F]<sup>+</sup> (0.8), 225 [M-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (1.5), 113 [C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (55.4), 67 [C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> (100).

#### ジオキサン **11** 異性体混合物の合成



アルゴン雰囲気下、ジオール **15** (1.00 g, 8.5 mmol) とアルデヒド **13** (1.86 g, 7.7 mmol) を DMF (8.0 mL) に溶解させ、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (15.0 mg, 79 μmol) を加えて室温で 24 時間攪拌した。反応液に水 (10 mL) およびヘキサン (10 mL) を加えて分液し、ヘキサン層を水洗 (10 mL x 2) した後に無水炭酸カリウムにて乾燥し、減圧下濃縮することにより *trans*-**11** および *cis*-**11** の混合物 (0.6 : 0.4) を無色液体 (2.19 g, 83%) として得た。

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 6.83-6.75 (2H, m), 4.31 (0.4H, d, *J* = 5.0 Hz), 4.21 (0.6H, d, *J* = 5.1 Hz), 4.08 (0.6\*2H, dd, *J* = 11.7 Hz, 4.6 Hz), 3.95-3.85 (0.4\*4H, m), 3.29 (0.6\*2H, t, *J* = 11.4 Hz), 2.40 (1H, m), 2.01-0.98 (14H, m, overlap with H<sub>2</sub>O), 0.94 (0.4\*3H, t, *J* = 7.3 Hz), 0.90 (0.6\*3H, t, *J* = 7.3 Hz).

#### ジオキサン **11** の異性化反応の検討 (表 25、entries 1,3-6)

アルゴン雰囲気下、*trans*-**11** および *cis*-**11** の混合物 (68.4 mg, 0.20 mmol, 0.6 : 0.4) に溶媒 (0.20 mL, 調製時の注意: 塩化リチウム、塩化マグネシウムおよび塩化カルシウムの水への溶解は非常に発熱的である) を加え、ヨウ素 (5.4 mg, 20 μmol) を加えて 30 °C で所定の時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (1.0 mL)、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (1.0 mL) およびトルエン (2.0 mL) を加えて室温下でヨウ素の色が消失するまで攪拌した。トルエン層を無水炭酸カリウムにて乾燥し、GC-MS にてトルエン層中の **11** の異性体比を分析した。

## 4. ジフルオロメトキシ結合基の構築

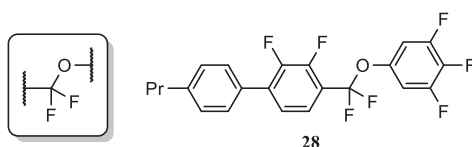


図 31. 第 4 章の標的骨格および化合物例

## 4-1. ジフルオロメトキシ結合基の液晶分子への利用背景・従来技術

ジフルオロメトキシ結合基の構築法は種々報告されているが、それらは 2 つに大分される。1 つはフッ素原子を有する炭素源を用いて各部分構造を逐次連結する手法で、もう 1 つは硫黄原子を有する前駆体を構築した後に脱硫フッ素化反応により変換する手法である。前者ではジブロモジフルオロメタン ( $\text{CBr}_2\text{F}_2$ ) が炭素源として用いられ、結合部位がシクロヘキサン環である場合にはリンイリドによるケトンの増炭反応、結合部位がベンゼン環である場合にはアリール金属種に対するカルベン挿入反応が適用される (図 32)<sup>63</sup>。アリール金属種と  $\text{CBr}_2\text{F}_2$  との反応は基質限定的なものであり、2,6 位両方にフッ素原子を有するアリールリチウム以外では所望の反応は進行しない。2014 年に潮崎らにより電子不足アリール Grignard 試薬にも適用できることが見出された<sup>64</sup> が、基質の制約上、液晶分子への適用には課題が残る。また、これらの反応においては副生成物としてプロモ化体が相当量生成される問題点があり、この改善策としてブロモジフルオロメタン ( $\text{CHBrF}_2$ ) を併用する手法が報告された<sup>65</sup> もの、プロモ化体の代わりにプロトン化体、すなわち原料の生成量が増えるという内容であることから根本的な解決にはなっていない上に、そもそも  $\text{CHBrF}_2$  はモンリオール議定書による規制を受けるために使用できない。

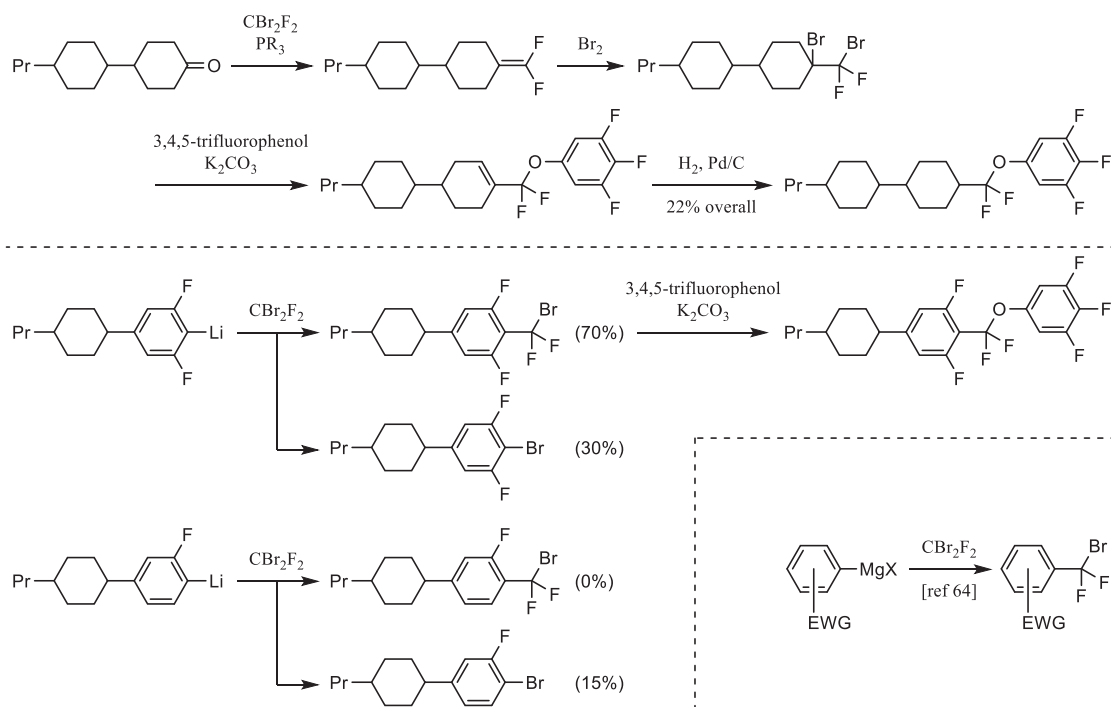


図 32. ブロモジフルオロメタンを用いるジフルオロメトキシ結合基の構築例

#### 4. ジフルオロメトキシ結合基の構築

もう一方の脱硫フッ素化反応を利用する手法としては、含硫化合物の前駆体としてカルボン酸を用いるものが知られている (図 33)。カルボン酸をエステルへと変換した後に Lawesson 試薬により含硫化合物を得る古典的な手法を採用している特許が見られる<sup>27</sup>中、同じカルボン酸を 1,3-プロパンジチオールと反応させ、含硫カチオンを得る手法が 2004 年に権利化された<sup>66</sup>。これら手法は広範な基質に適用できるが、硫黄源に悪臭化合物を用いているという問題点がある。

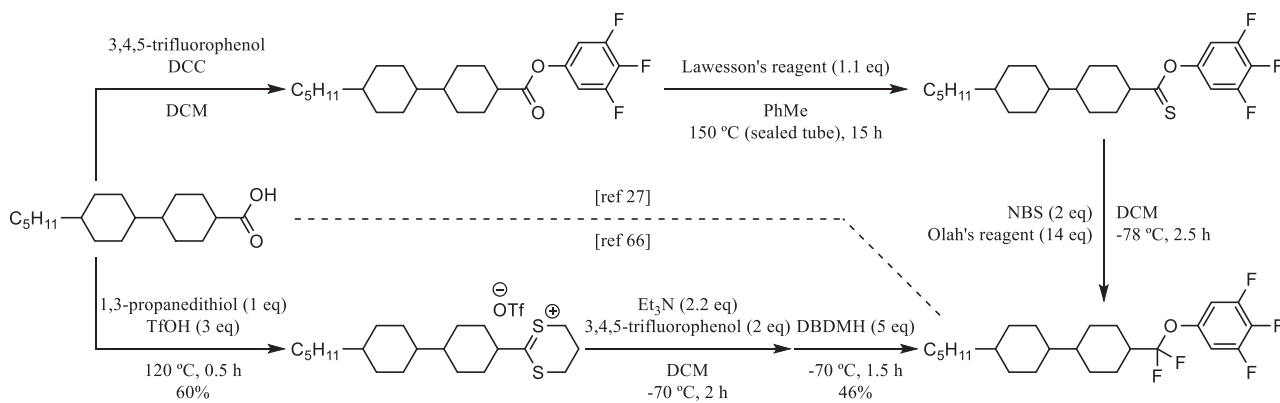


図 33. 含硫前駆体を経るジフルオロメトキシ結合基の構築例

このような背景から、低コストで悪臭物質不使用の合成法が所望されている。2,6 位にフッ素原子を有する化合物に関しては前述のように合成法が存在しているので、既存法が適用できない化合物 **28** の合成法開発に着手することとした (図 34)。これら化合物は同じような誘電率異方性  $\Delta\epsilon$  を有する<sup>22, 63</sup>が、ラテラル位にフッ素原子を 2 つ有する化合物 **28** は短軸方向の誘電率  $\epsilon_{\perp}$  が大きく<sup>22</sup>、電圧の印加に対する応答性に優れている。

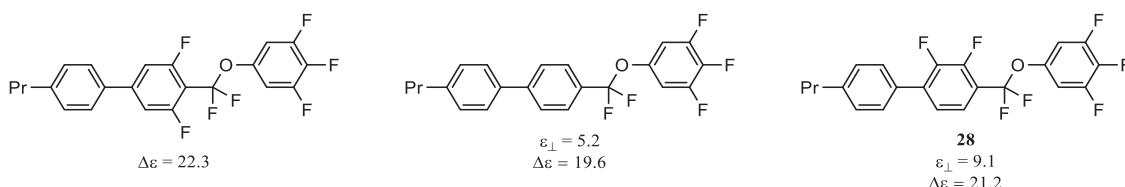


図 34. 3 つのベンゼン環とジフルオロメトキシ結合基を有する液晶分子の例

#### 4-2. アリール=アリールジフルオロメチルエーテルの合成検討

##### 4-2-1. 芳香族チオノカルボン酸アリールの 2 工程合成

第 1 節でも述べたように、アリール=アリールジフルオロメチルエーテルの合成法として、芳香族チオノカルボン酸アリールの脱硫フッ素化反応が知られている<sup>67</sup>。この芳香族チオノカルボン酸アリールは芳香族カルボン酸アリールのカルボニル基を Lawesson 試薬等によりチオカルボニル基へと変換して得られるが、Lawesson 試薬が悪臭物質である上に工程数が長いため、改良法の開発が望まれていた (図 35)。そこで、非悪臭硫黄化合物である二硫化炭素を硫黄源とする芳香族チオノカルボン酸アリールの短工程合成の検討を行うこととし、化合物 **28** の前駆体である 4'-アルキル-2,3-ジフルオロビフェニルチオノカルボン酸 3,4,5-トリフルオロフェニルを標的とした。本化

化合物はチオカルボニル基の *o* 位に優れた配向基として機能するフッ素原子を有することから、直接リチオ化法が適用できると考えられる。

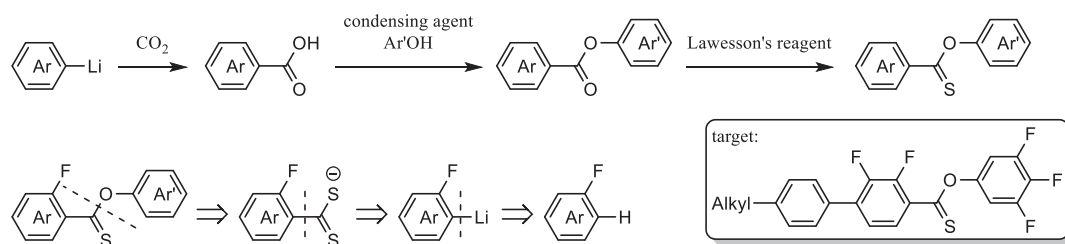


図 35. 既存のチオノエステル合成法と標的化合物の逆合成解析

二硫化炭素は Grignard 試薬と反応し、ジチオカルボン酸のハロマグネシウム塩を生成することが古くから知られている (図 36) <sup>68</sup>。一方、Grignard 試薬の代わりにアリールリチウム試薬を用いる場合にはジチオカルボン酸リチウムのほかに芳香族チオールのリチウム塩が生成してしまうため、この選択性改善を目的として 1 価の銅塩を添加するといった工夫が必要となる <sup>69</sup>。

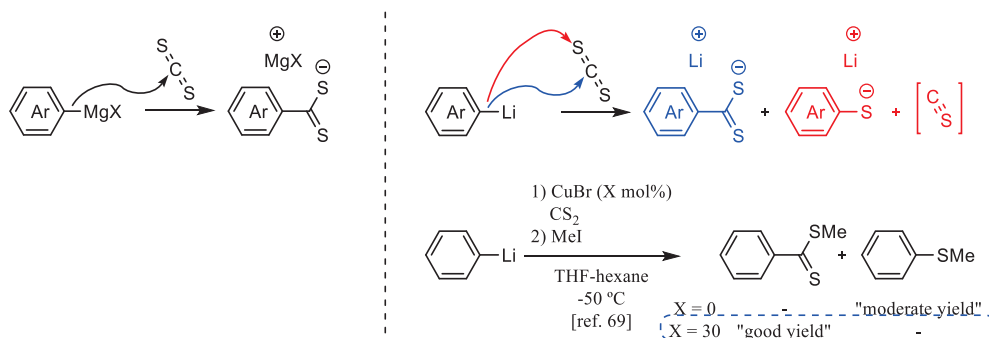


図 36. 有機金属試薬と二硫化炭素との反応

これら報告例を参考に、4'-エチル-2,3-ジフルオロビフェニルリチウムと二硫化炭素との反応を行った (図 37)。アリールリチウム種を選定した理由は前述の直接リチオ化法により Grignard 試薬よりも低温かつ短工程での調製が可能であり、*o* 位にフッ素原子等の脱離基を有する基質であっても信頼性良く得られるためである。1 価の銅塩のうち最も安価で安定なシアン化銅を用いて THF 中で反応を行い、生成するリチウム塩をベンジル化して <sup>19</sup>F NMR を分析したところ、多成分が検出されたことから反応が複雑化していることが分かった。中でも、所望の反応が進行して得られるジチオエステル **30** と前述の副反応の結果生じるスルフィド **31** のシグナル比が 1 : 2.7 程度であり、この選択性が悪い点を改善する必要があると考えられた。

#### 4. ジフルオロメトキシ結合基の構築

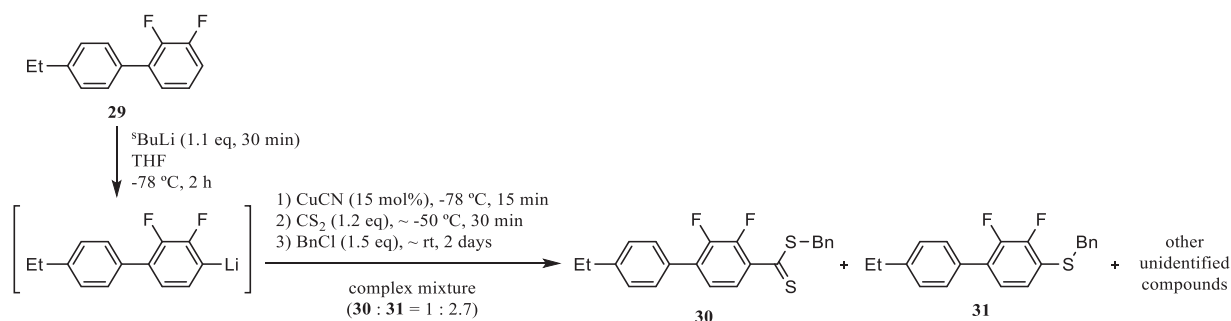


図 37. ジチオエステル **30** 合成を志向したアリールリチウム種と二硫化炭素との反応

Grignard 試薬やアリールリチウム試薬と二硫化炭素との反応はいずれも THF 中での反応例のみ報告されていたことから、まず溶媒の変更を検討した (図 38)。THF 中にて反応が複雑化する場合に第二選択として汎用されるジエチルエーテルを用いて同様の操作を行ったところ、原料 **29**、所望のジチオエステル **30**、副生スルフィド **31** および二量体 **32** の 4 種のみが確認される非常に明瞭な NMR チャートが得られた。各シグナルの積分値から算出される物質量の比は **30** : **31** = 44 : 1 であり、反応の選択性が劇的に改善されていることが分かる。また、近年開発された疎水性エーテル系溶媒である CPME を用いても **30** : **31** = 44 : 1 程度と非常に高選択的な結果となった。どちらを用いても反応の選択性に大差ないことから、比較的引火点が高く過酸化物を生成しにくい<sup>70</sup>点で安全性の高い CPME が本反応に適していると判断した。なお、本反応における溶媒効果については後述の第 3 節にて詳細に記す。

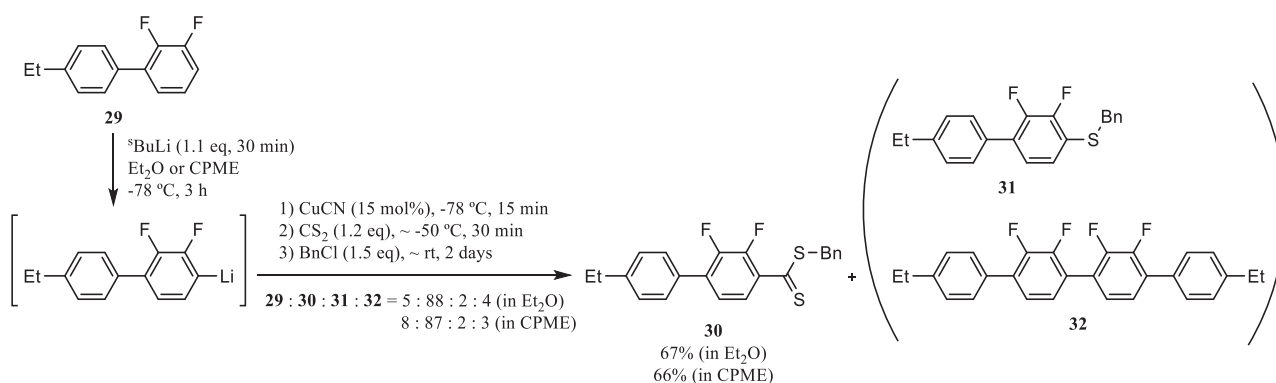


図 38. ジエチルエーテルまたは CPME 中での反応

二硫化炭素とアリールリチウム種との反応における位置選択性は改善されたが、実際にジチオエステル **30** を単離するとその収率はジエチルエーテル中で 67%、CPME 中で 66%と中程度であった。収率が低い原因として、ベンジル化反応に長時間を要している点が挙げられる。ジチオカルボン酸リチウムの安定性があまり高くなく、ベンジル化反応に競合して分解反応が進行しているために収率が低下していると考え、このベンジル化反応を加速すべく DMF を添加したところ想定通り収率が劇的に向上した (図 39)。

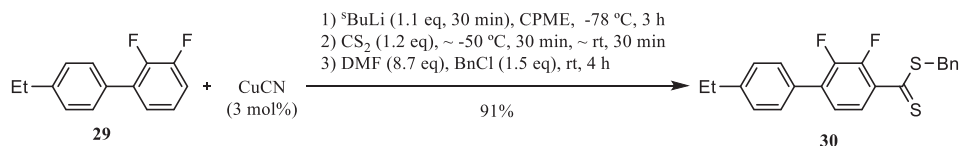
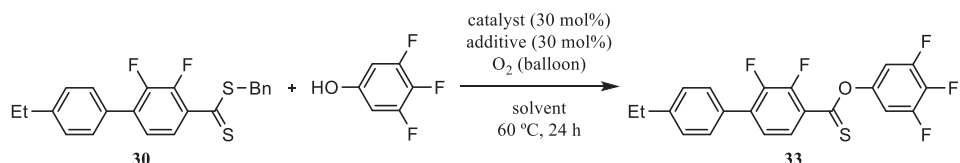


図 39. DMF 添加によるベンジル化工程の加速

続いて、標的化合物であるチオノエステル **33** を得るべく、ジチオエステル **30** と 3,4,5-トリフルオロフェノールとのエステル交換反応を検討することとした (表 26)。チオカルボニル基を活性化する銅触媒として酢酸第一銅存在下で反応を行ったところ、収率は 30%程度であった (entries 1-2)。3,4,5-トリフルオロフェノールの求核性を向上させるべく塩基の添加を試みたところ、弱塩基である酢酸カリウムは添加効果が見られず (entry 3)、強塩基であるカリウム *tert*-ブトキドは収率を 57%まで向上させた (entry 4)。銅触媒の検討においては、シアン化銅では低収率であった (entry 5) が、塩化第一銅では酢酸第一銅とほぼ変わらない収率となった (entry 6)。塩基により求核剤の反応性を向上させても収率は中程度に留まったため求核触媒の利用を試みた (entries 7-8) ところ、DMAP を用いた時に最も良い結果を与え、82%の収率でチオノエステル **33** を得ることができた。なお、脱離するベンジルチオ基が二量化によりジベンジルジスルフィドとなる際に銅触媒が還元されてしまうため、この再酸化を目的として酸素存在下で反応を行っている。

表 26. エステル交換反応の検討



entry	catalyst	additive	solvent	yield (%)
1	CuOAc	-	PhMe	30
2	CuOAc	-	CPME	31
3	CuOAc	KOAc	PhMe	26
4	CuOAc	KO <sup>t</sup> Bu	PhMe	57
5	CuCN	KO <sup>t</sup> Bu	PhMe	20
6	CuCl	KO <sup>t</sup> Bu	PhMe	55
7	CuCl	NMI	PhMe	61
8	CuCl	DMAP	PhMe	82

以上、アリーールリチウム種前駆体 **29** と二硫化炭素からジチオエステル **30** を経て目的とするチオノエステル **33** を 2 工程、総収率 75%の収率で得ることができた。悪臭化合物の回避と短工程化に成功したため、従来法と比較して優れた手法であると言える。

#### 4-2-2. 芳香族チオノカルボン酸アリーールの 1 工程合成

前述したチオノエステル **33** の合成検討の第 1 工程において、ジチオエステル **30** が高収率で得られることを見出しているが、これはジチオカルボン酸リチウム中間体を効率的に調製できていることを意味する。そこで、この中



#### 4. ジフルオロメトキシ結合基の構築

間体を直接活性化して3,4,5-トリフルオロフェノールと反応させれば、目的とするチオノエステル**33**を1工程で合成できると考えた。

カルボン酸の活性化においては塩化チオニルを用いた塩化アシルの調製が定法とされているため、ジチオカルボン酸リチウム中間体の活性化に塩化チオニルを用いる検討を行った(図40)。3,4,5-トリフルオロフェノールとの反応に際して求核触媒が効果的であるという前述の知見を活かし、塩基兼求核触媒としてNMIを用いたところチオノエステル**33**を71%の収率で得ることができた。アルキル鎖長の異なるアリールリチウム種前駆体**34**を原料とした場合にも同様にチオノエステル**35**を68%の収率で得ることができた。

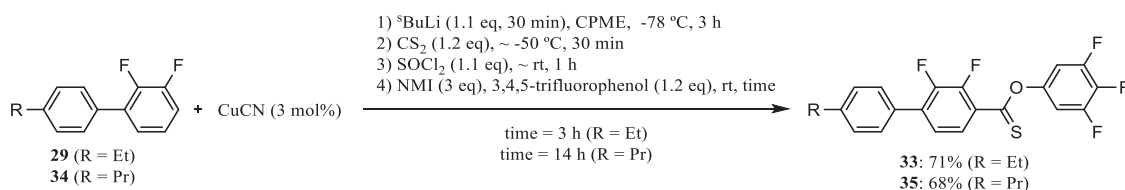


図40. 塩化チオニルを用いたチオノエステルの1工程合成

以上、従来技術では困難であったアリールリチウム種からの芳香族チオノカルボン酸アリールの直接合成を達成した。収率は7割程度と改善の余地はあるが、ジチオエステルを経る2工程合成よりも更に低コスト化および高収率化できており、非常に有用な手法であると考えられる。

#### 4-2-3. アリール=アリールジフルオロメチルエーテルの合成

前述にて得られた芳香族チオノカルボン酸アリールの脱硫フッ素化反応<sup>71</sup>を行い、最終目的物であるアリール=アリールジフルオロメチルエーテルを合成した(図41)。チオノエステル**35**に対して、フッ化物イオン源としてOlah試薬、酸化剤として臭素を作用させることにより対応するエーテル**28**を定量的に得ることができた。

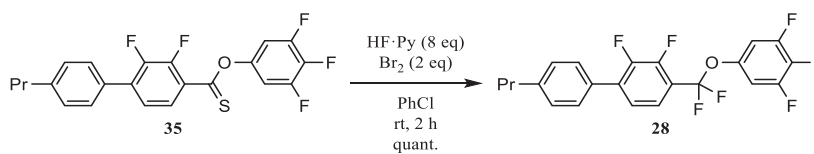


図41. チオノエステル**35**の脱硫フッ素化反応

これにより、液晶分子として有用なジフルオロメトキシ結合基の構築法として、チオノエステルを経る2工程法の有用性を立証できた。

#### 4-2-4. その他の液晶分子前駆体合成への適用

フルオロアレンから1工程で対応するチオノエステルを合成する手法が確立できたため、様々なフルオロアレンおよびフェノール類を用いて各種チオノエステルを合成した(図42)。ビフェニル**34**とジフルオロフェノールより合成できるチオノエステル**36-38**はフッ素原子の置換位置に関わらず6割程度の収率で得られた。トリフル

オロメチル基を有するチオノエステル **39** の収率が多少低い、フェノール類が 2 環構造になったりフルオロアレーンが 1 環構造になったりしても問題なく目的物が得られ、2 環フェノールと 1 環フルオロアレーンの組み合わせにも適用可能であった。また、フェノール側は 2,6 位共にフッ素原子を有していても所望の反応が進行する。チオノエステル **36**、**38** および **42** は脱硫フッ素化反応を行った後にオルトリチオ化等による誘導化が可能となるため、このような化合物が得られる点は非常に価値が高いと考えられる。

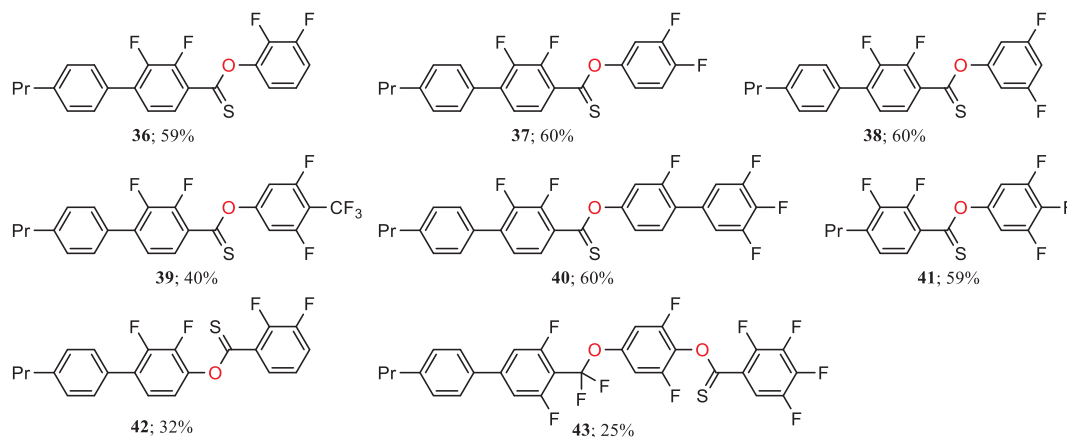


図 42. チオノエステル合成の基質適用範囲

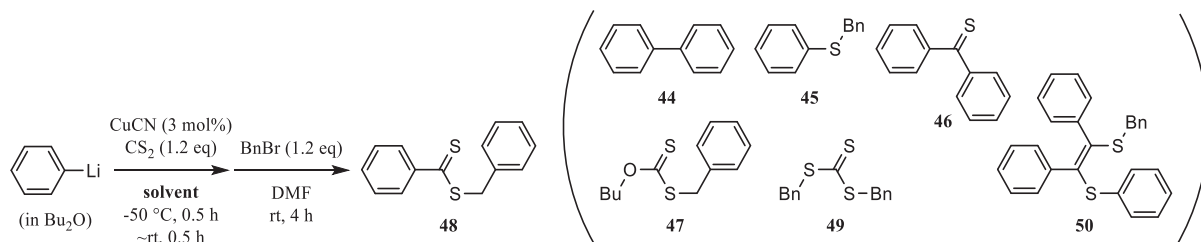
#### 4-3. アリールリチウム種と二硫化炭素との反応の詳細検討

第 2 節にて、ビフェニル **29** から調製したアリールリチウム種と二硫化炭素との反応の様相が溶媒により異なることを述べた。そこで、本反応の溶媒効果および置換基効果を詳細検討することとした。

まず、市販のフェニルリチウムを用いて溶媒効果を評価した (表 27)。なお、各化合物の生成機構については後述する。炭化水素系溶媒であるヘキサンやトルエン中では、所望のジチオエステル **48** が主成分として生成しているものの、副生物としてスルフィド **45** やトリチオカーボネート **49** が比較的多く検出され、更にスチルベン **50** と思われる  $m/z = 410$  の成分も生成していた (entries 1-2)。リチウム配位能の高いジグリム中では二硫化炭素との反応の選択性が逆転してスルフィド **45** が主成分となり、既報<sup>69</sup>条件である THF 中よりも悪い結果となった (entries 3-4)。一方、疎水性の高いエーテル系溶媒中では概ね良好な選択性で反応が進行した (entries 5-9)。特に選択性の高かった 2-MeTHF および CPME が本反応の溶媒として優れており、価格も考慮すると CPME が最適溶媒であると言える。

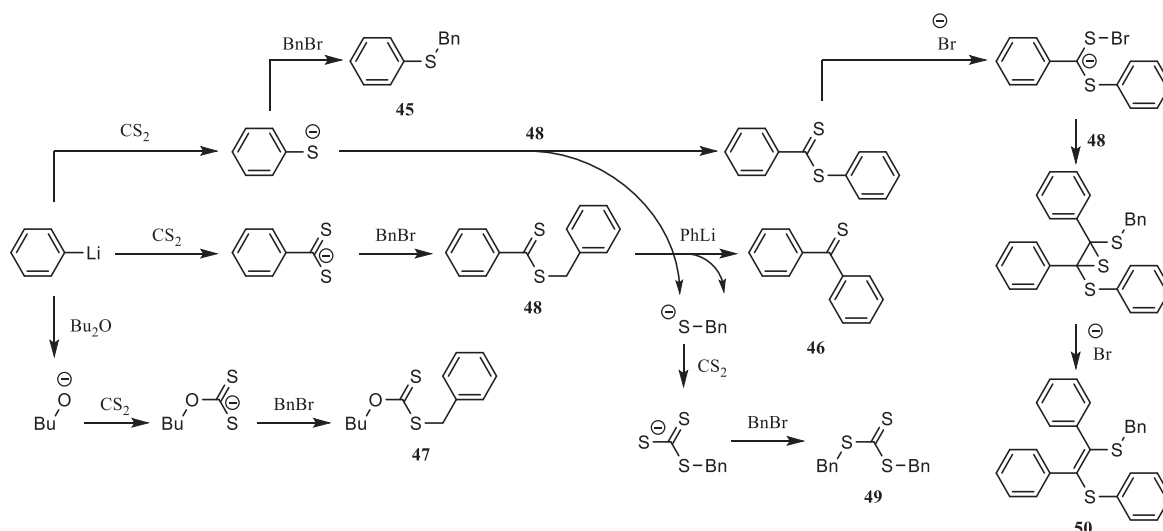
#### 4. ジフルオロメトキシ結合基の構築

表 27. フェニルリチウムと二硫化炭素との反応における溶媒効果



entry	solvent	GC-MS area%							
		48	45	44	46	47	49	50	
1	hexane	68.2	10.9	0.8	<0.5	1.4	10.5	7.8	
2	toluene	78.1	7.0	1.0	0.6	1.3	6.7	5.3	
3	diglyme	31.5	50.2	4.6	ND	2.8	10.0	0.9	
4	THF	77.8	16.7	1.2	ND	1.9	2.4	<0.5	
5	Bu <sub>2</sub> O	79.1	1.4	0.8	ND	10.0	2.6	2.6	
6	4-MeTHF	88.3	7.7	0.8	ND	2.8	ND	ND	
7	Pr <sub>2</sub> O	91.7	2.0	0.5	ND	0.7	3.2	1.7	
8	2-MeTHF	96.6	0.9	1.3	ND	1.2	ND	ND	
9	CPME	97.2	0.6	0.7	ND	0.8	0.6	ND	

ここで、各化合物の推定生成機構を図 43 に示す (銅によるホモカップリングで生じるビフェニル **44** は省略)。  
 キサンテート **47** は、用いたフェニルリチウムがジブチルエーテル溶液であるために一部リチウムブトキシドが生成し、これが二硫化炭素次いで臭化ベンジルと反応しているからであると考えられ、ジブチルエーテル中で反応を行った表 27 の entry 5 でその生成量が激増している点からも支持される。スルフィド **45** およびジチオエステル **48** はフェニルリチウムと二硫化炭素との反応により生じる 2 種類のリチウム塩がそれぞれベンジル化されることにより生成する。ここで、**48** がフェニルリチウムの攻撃を受けるとチオラートの脱離を伴いながらチオケトン **46** が生成し、脱離したチオラートが二硫化炭素次いで臭化ベンジルと反応することによりトリチオカーボネート **49** が生成する。また、**48** に対してチオフェノールのアニオンがエステル交換を起こすと電子不足なジチオエステルが生じるが、これは容易に臭化物イオンの攻撃を受けてチオアセタールの炭素アニオンへと変換され、もう 1 分子の **48** と反応してチオ臭化物イオンの脱離を伴いチラン環が形成し、再度臭化物イオンの攻撃とチオ臭化物イオンの脱離が起こることによりスチルベン **50** が生成する<sup>72</sup>。化合物 **50** は単離に至っておらず、LRMS の分子イオンピーク以外の情報が得られていないために推定の域を出ない。中間体と思われるジチオ安息香酸フェニルやチラン体が検出されていないなど裏付けデータもないため、この詳細解析が今後の課題となる。

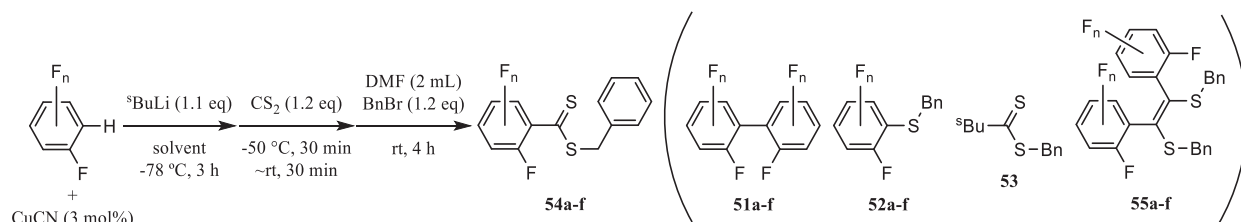
図 43. ジチオエステル **48** 合成における各種生成物の推定生成機構

続いて、含フッ素芳香族リチウム種を用いて反応性を評価した (表 28)。オルトリチオ化が可能のため合成上の利点が大きく、液晶分子をはじめとする様々な機能性材料に頻出する骨格であるために、この反応性に関する知見が非常に重要であると考えられるからである。フルオロベンゼンをリチオ化して用いた場合、THF 中ではジチオエステル **54a**: スルフィド **52a** が約 4.3 : 1 の位置選択性、2-MeTHF 中では約 37.6 : 1 の位置選択性で反応が進行し、無置換フェニルリチウムとほぼ同等の結果を与えた (entries 1-2) が、CPME 中ではリチオ化が全く進行せず、二硫化炭素との反応の選択性を評価することができなかった (entry 3)。一方、フッ素原子を 2 つ以上有する基質は CPME 中でも問題なくリチオ化が進行した。1,2-ジフルオロベンゼンを用いた場合、CPME 中では高選択的に **54b** を与えたが、THF 中ではスチルベン **55b** と思われる化合物が主に生成していた (entries 4-5)。前述の無置換フェニルリチウムを用いた場合に生成するスチルベン **50** とは異なり、**55b** は両硫黄原子上がベンジル基であるが、これはフッ素原子によりベンゼン環の電子密度が低下しているためにエステル交換を起こさずともチオカルボニル基への臭化物イオンの攻撃が進行し、脱硫二量化していると考えている。一方、シアン化銅非存在下で反応を行うと、CPME 中では二硫化炭素との反応成績体が一切検出されず、THF 中ではシアン化銅添加条件よりも望まない **52b** の生成比が高くなった (entries 6-7)。これらの結果から、銅塩は求核種による二硫化炭素の炭素原子への攻撃を促進する作用を有し、CPME 中で選択性が高い理由は銅触媒を介さないバックグラウンド反応が全く進行しないためであることが分かる。また、シアン化銅非存在下で **55b** の生成量が激減していることから、THF 中において銅塩はこの二量化反応も促進してしまうことも分かる。基質として 1,3-ジフルオロベンゼンを用いた場合、GC-MS 上では未反応の臭化ベンジルが主成分であった (entries 8-9)。別途行った重水素化実験により 1,3-ジフルオロベンゼンの 2 位がほぼ定量的にリチオ化されていることが確認されているため、2,6-ジフルオロフェニルリチウムと二硫化炭素との反応性が極めて低いと考えられる。基質として 1,4-ジフルオロベンゼンおよび 1,2,3-トリフルオロベンゼンを用いた場合は、1,2-ジフルオロベンゼンと同様に CPME 中では非常に高選択的である一方で THF 中では非選択的な反応であった (entries 10-13)。一方、1,2,3,4-テトラフルオロベンゼンを用いた場合には、THF 中であっても所望の **54f** が高選択的に得られた (entries 14-16)。シアン化銅非存在下でもある程度の選択性が確認できるため、

#### 4. ジフルオロメトキシ結合基の構築

他のポリフルオロベンゼンとは異なる性質を有していると言えるが、この原因はフッ素原子によりベンゼン環の電子密度が極めて低下しているために求核性が低く、二硫化炭素の複数の反応点に対する無差別な攻撃が起こり難いためであると考えられる。カルバニオンの *m* 位のフッ素原子は R 効果が関与しない純粋な電子求引性基であるため、検討した基質のうち唯一 2 つの *m* 位フッ素原子を有するものが異なる反応性を示す結果となったと言える。反応が選択的に進行した基質に関してはいずれも 92-98% という高収率で目的物が得られた。

表 28. (ポリ)フルオロベンゼンを原料とするジチオエステル合成の溶媒効果



entry	substrate	solvent	GC-MS area%					yield of <b>54</b> (%)
			<b>51</b>	<b>52</b>	<b>53</b>	<b>54</b>	<b>55</b>	
1	fluorobenzene	THF	<0.5	17.5	4.7	75.4	<0.5	-
2	fluorobenzene	2-MeTHF	<0.5	2.5	1.6	93.9	<0.5	-
3 <sup>a</sup>	fluorobenzene	CPME	(no reaction)					0
4	1,2-difluorobenzene	THF	<0.5	39.2	3.4	10.5	41.7	-
5	1,2-difluorobenzene	CPME	<0.5	0.7	<0.5	97.8	0.9	98
6 <sup>b</sup>	1,2-difluorobenzene	THF	<0.5	49.3	<0.5	42.5	<0.5	-
7 <sup>bc</sup>	1,2-difluorobenzene	CPME	-	-	-	-	-	0
8 <sup>d</sup>	1,3-difluorobenzene	THF	<0.5	14.6	1.7	9.3	<0.5	-
9 <sup>c</sup>	1,3-difluorobenzene	CPME	-	-	-	-	-	0
10	1,4-difluorobenzene	THF	<0.5	30.9	2.6	14.5	51.4	-
11	1,4-difluorobenzene	CPME	<0.5	<0.5	<0.5	97.6	1.9	97
12 <sup>e</sup>	1,2,3-trifluorobenzene	THF	<0.5	35.3	4.7	13.7	19.4	-
13	1,2,3-trifluorobenzene	CPME	<0.5	<0.5	0.8	97.9	<0.5	92
14	1,2,3,4-tetrafluorobenzene	THF	<0.5	<0.5	3.5	94.8	<0.5	-
15	1,2,3,4-tetrafluorobenzene	CPME	<0.5	<0.5	<0.5	95.7	<0.5	97
16 <sup>b</sup>	1,2,3,4-tetrafluorobenzene	THF	<0.5	11.2	<0.5	83.4	<0.5	-

<sup>a</sup> no lithiation proceeded

<sup>b</sup> reaction without CuCN

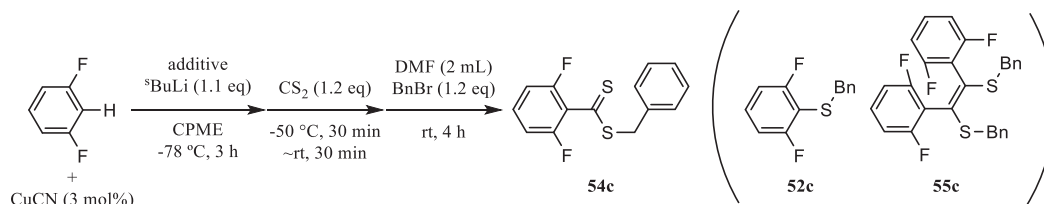
<sup>c</sup> no peaks except unreacted BnBr were detected

<sup>d</sup> unreacted BnBr was detected (59.0%)

<sup>e</sup> another unidentified compound was detected (24.4%)

前述の通り 2,6-ジフルオロフェニルリチウムの反応性が極めて低く、対応するジチオエステルを収率良く得ることが困難であったため、この基質に関して更なる条件検討を行った (表 29)。有機金属種に配位して反応性を向上させるポリアミン類の添加を検討したところ、*N,N,N',N'',N'''*-ペンタメチルジエチレントリアミンが最も効果的であり、2 当量用いることにより反応が円滑に進行した (entry 7)。ここで、ポリアミン類の添加により反応性が向上していることから、シアン化銅非存在下でも同様の反応を行ったところ、ジチオエステル **54c** とスルフィド **52c** の選択性が 10 : 1 程度まで向上した (entry 8)。悪臭を有する **52c** の副生を完全には抑制できていないため、まだまだ改善が望まれる。

表 29. 1,3-ジフルオロベンゼンを原料とするジチオエステル合成における添加剤検討



entry	additive	amount (mol%)	GC-MS area%			
			BnBr	52c	54c	55c
1		3	>99.5	<0.5	<0.5	<0.5
2	Me <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	200	55.9	23.1	21.0	<0.5
3 <sup>a</sup>		200	66.3	19.4	14.3	<0.5
4		3	>99.5	<0.5	<0.5	<0.5
5	Me <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(Me)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	10	>99.5	<0.5	<0.5	<0.5
6		50	38.6	20.3	41.1	<0.5
7		200	6.6	25.7	67.7	1.1
8 <sup>a</sup>		200	7.4	8.3	84.3	<0.5
9 <sup>a</sup>	Me <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	200	23.2	28.9	47.9	<0.5

<sup>a</sup> reaction without CuCN

以上のように、*o* 位にフッ素原子を有するアリールリチウム種から対応するジチオエステルを収率良く合成する手法の開発に成功した。Grignard 試薬をはじめとする多くの有機金属種はメタル化の足掛かりとして臭素原子等の脱離基を必要としていたが、本手法に用いるアリールリチウム種は脱プロトン化による直接的なメタル化が適用できるために比較的入手性に優れており、この適用範囲の拡張は有意義であると考えられる。得られたジチオエステルは高分子化学分野で連鎖移動剤 (RAFT 剤) として用いることのできる化学種である<sup>73</sup>ので、分子設計の幅が広がったことにより新規な機能を有する RAFT 剤の開発等、今後の発展に興味を持たれる。

#### 4-4. ジチオエステルの別ルート合成

液晶分子であるアリール=アリールジフルオロメチルエーテルの合成中間体としてジチオエステルが有用であることを第二節で述べた。ジチオエステル合成に関して、これまでアリールリチウム種を経る手法の開発を行ってきたが、この手法は塩基性の強さ故に官能基許容性が高くないことが問題点として挙げられる。そこで、これと相補的な手法として、酸性条件下でのジチオエステル合成法の開発に着手した。新規合成法の原料として着目したのは、ベンゾトリフルオリド類である (図 44)。トリフルオロメチル基は非常に安定な官能基であるため、この官能基を保持したまま別の部位を変換することが容易であり入手性に優れている。一方で、三臭化ホウ素による炭素-フッ素結合切断反応が報告されている<sup>74</sup>等、このトリフルオロメチル基自体を変換することも可能であり Late-Stage で官能基変換に利用できるのではないかと考えた。

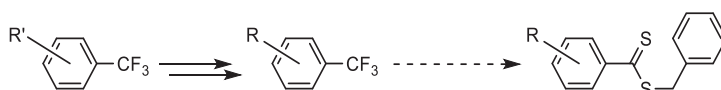


図 44. ベンゾトリフルオリド類の Late-Stage 変換反応



#### 4. ジフルオロメトキシ結合基の構築

炭素-フッ素結合を切断するために用いる試薬としては三臭化ホウ素よりも安価で取り扱い容易な塩化アルミニウムを選択し、硫黄源としてはベンジルメルカプタンを用いた (図 45)。反応は速やかに進行しており、10 分間の攪拌後に反応液を分析したところ、原料のベンゾトリフルオリドは完全に消失し、ジチオエステル **48** の生成が確認された。所望の **48** 以外にはジベンジルスルフィドが多く生成しているほか、塩化ベンジルおよび臭化ベンジルが検出されているが、これらはベンジルメルカプタン由来の副生物であると考えられるため、ベンゾトリフルオリドの変換反応としては選択的に **48** が生成していると言える。なお、目的物である **48** と副生物であるジベンジルスルフィドの性質が似ているために分離精製が困難であり現時点で単離には至っていない。

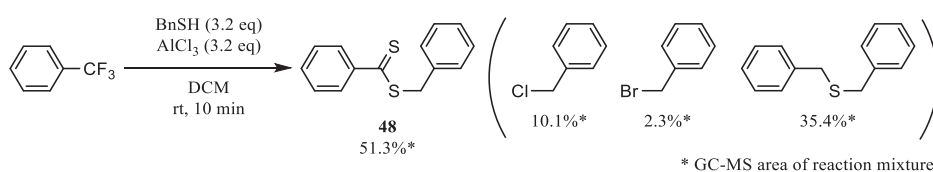


図 45. ベンゾトリフルオリドとベンジルメルカプタンを原料とするジチオエステル **48** 合成

ここで、想定される反応機構を図 46 に示す。まず、塩化アルミニウムによりベンゾトリフルオリドの炭素-フッ素結合が切断され、ここにベンジルメルカプタンの硫黄原子が攻撃する。次に、生成したスルフィド中間体の炭素-硫黄結合が切断され、フッ化チオベンゾイルとベンジルカチオンとに分解し、前者がベンジルメルカプタンの攻撃を受けて目的物を与える。一方後者はベンジルメルカプタンや塩化物イオンの攻撃を受けて各種副生物を与えるため、その総和は目的物と同量となる。なお、微量生成している臭化ベンジルの臭素源は塩化アルミニウムの不純物であると考えられる。

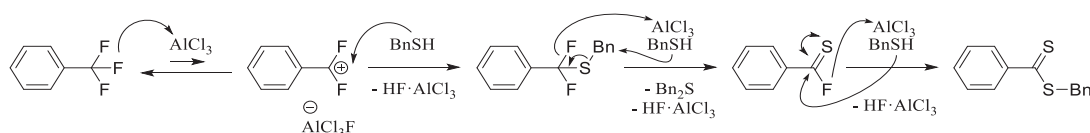


図 46. ジチオエステル **48** の推定生成機構

以上、ベンゾトリフルオリド類からジチオエステルを合成できることを見出した。現時点では塩化アルミニウムとベンジルメルカプタンを 3 当量用いる強引な手法である上に副生物の除去に課題が残るため、ベンジルカチオン捕捉剤の添加や炭素-フッ素結合切断反応の触媒化検討による反応の有用性向上が望まれる。

#### 4-5. ジフルオロメトキシ結合基の構築の総括

以上、液晶分子の誘電率異方性  $\Delta\epsilon$  を調節するのに有用なジフルオロメトキシ結合基の新規な構築法を開発できた。短軸方向の誘電率  $\epsilon_{\perp}$  を増大させるために常用されているラテラル位フッ素原子を配向基として利用することにより、リチオ化・二硫化炭素との反応を経る短工程でアリール=アリールジフルオロメチルエーテルを合成できる本手法は経済性が高いと考えられる。また、合成中間体として登場したジチオエステルに着目し、リチオ化を経る

塩基性条件下の構築法と相補的な位置付けとなる酸性条件の反応開発の糸口も見出した。強固な炭素-フッ素結合を切断する反応は珍しく、学術的にも近年関心が高まっている分野である<sup>75</sup>。反応条件の温和化によってベンゾトリフルオリド類のフッ素原子を1つだけ選択的に酸素求核種で置換できれば、ジフルオロメトキシ結合基を直接構築することができるため、非常に有用な反応となると考えられる。

#### 4-6. 第4章に関する実験

##### GC-MSの分析条件

装置はQP2010(島津製作所)を用いた。カラムはDB-5MS(Agilent, 長さ30 m, 内径0.25 mm, 膜厚0.25  $\mu\text{m}$ )を用い、キャリアガスとしてヘリウム(流速90 mL/min)を用いた。気化室温度および検出器温度は280  $^{\circ}\text{C}$ 、カラム温度は80  $^{\circ}\text{C}$ で3分間等温保持した後に20  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ の速度で昇温し300  $^{\circ}\text{C}$ 到達後分析終了まで等温保持した。

##### 融点の測定条件

装置はMP 70(Mettler Toledo)を用いた。昇温速度を0.5  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ に設定して開放系で測定し、光透過度が100%になるまでまたは変動しなくなるまでの推移を記録した。固体から液体へと変化する点を記載した。

##### 赤外吸収スペクトルの測定条件

装置はFT-720(HORIBA)を用いた。バックグラウンドは試料を乗せずに空気中で測定し、本測定は固体試料をそのまま用いて積算16回で測定した。

##### NMRの分析条件

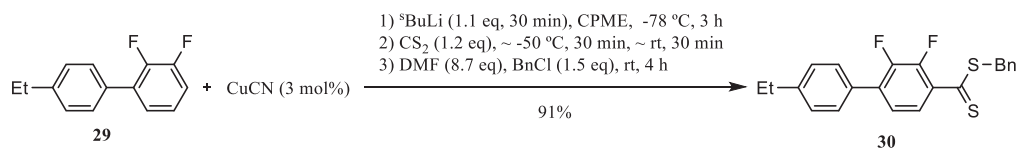
装置はASCENDまたはULTASHIELD PLUS(Bruker)を用いた。内部標準物質としてテトラメチルシラン( $^1\text{H}$ および $^{13}\text{C}$ における0 ppm)を用い、 $^1\text{H}$  NMRおよび $^{19}\text{F}$  NMRは積算16回で、 $^{13}\text{C}$  NMRは積算1024回または256回でそれぞれ測定した。

##### ジチオエステル**30**合成の初期検討(図37-38)

アルゴン雰囲気下、ビフェニル**29**(655 mg, 3.0 mmol)を溶媒(2.4 mL)に溶解させ、-78  $^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、sec-ブチルリチウムのシクロヘキサン-ヘキサン混合溶液(1.0 M, 3.3 mmol)を30分かけて滴下した。同温で3時間攪拌した後、シアン化銅(40.3 mg, 0.45 mmol)を加えて同温で15分間攪拌した。このアリアルリチウム溶液に二硫化炭素(0.22 mL, 3.6 mmol)を滴下し、-50  $^{\circ}\text{C}$ に昇温して30分間攪拌した。この真紅色(溶媒としてTHFを用いた条件に限り橙赤色)溶液に塩化ベンジル(0.52 mL, 4.5 mmol)を滴下し、室温まで昇温しつつ2日間攪拌した。反応液に水(5.0 mL)を加えて攪拌後静置し、有機層中の含フッ素化合物の存在比を $^{19}\text{F}$  NMRにて分析した。

#### 4. ジフルオロメトキシ結合基の構築

##### ジチオエステル **30** の合成 (図 39)



アルゴン雰囲気下、シアン化銅 (8.0 mg, 90  $\mu$ mol) およびビフェニル **29** (655 mg, 3.0 mmol) の混合物に CPME (4.8 mL) を加えて -78 °C に冷却し、*sec*-ブチルリチウムのシクロヘキサン-ヘキサン混合溶液 (1.0 M, 3.3 mmol) を 30 分かけて滴下した。同温で 3 時間攪拌した後、この反応液に二硫化炭素 (0.22 mL, 3.6 mmol) を滴下し、-50 °C に昇温して 30 分間攪拌した。この真紅色溶液を室温まで昇温しつつ 30 分間攪拌した後、DMF (2.0 mL, 26 mmol) および塩化ベンジル (0.52 mL, 4.5 mmol) を加えて 4 時間攪拌した。反応液に水 (8.0 mL) を加えて分液し、水層をヘキサン (4.0 mL x 2) にて抽出し、合した有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧下濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出液: ヘキサン) にて精製し、表題化合物を真紅色液体 (1.05 g, 91%) として得た。

IR  $\nu_{\max}$  (neat): 3026, 2964, 1618, 1604, 1495, 1454, 1407, 1290, 1236, 1084, 1003, 974, 895, 841, 816, 796, 769, 729, 694  $\text{cm}^{-1}$

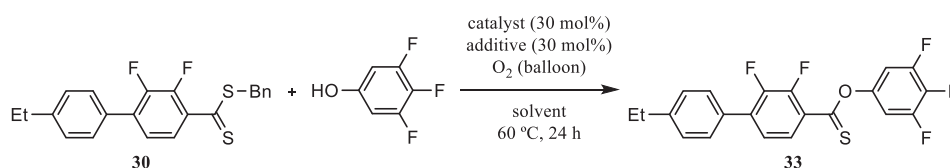
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.48 (2H, dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Hz,  $^5J_{\text{HF}} = 1.6$  Hz), 7.45-7.28 (8H, m), 7.19 (1H, ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$  Hz,  $J_{\text{HF}} = 6.8$  Hz, 1.8 Hz), 4.61 (2H, s), 2.71 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 1.28 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 220.5, 148.2 (1C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 251.1$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 13.7$  Hz), 147.0 (1C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 256.0$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 15.0$  Hz), 145.2, 134.4, 134.1 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 9.5$  Hz), 133.1 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 10.6$  Hz), 131.4, 129.4 (2C), 129.0-128.8 (4C, m), 128.4 (2C), 128.0, 124.4 (1C, m), 123.8 (1C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 4.0$  Hz), 42.5, 28.8, 15.5.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -138.4 (1F, d,  $J = 20.3$  Hz), -141.9 (1F, d,  $J = 19.9$  Hz).

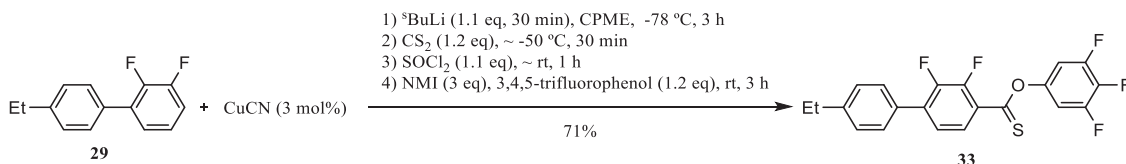
HRMS (FAB):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 385.0896; found: 358.0886.

##### チオエステル **33** の合成検討 (表 26、図 40)



<エステル交換法> 酸素雰囲気下、銅触媒 (0.30 mmol)、添加剤 (0 または 0.30 mmol) および 3,4,5-トリフルオロフェノール (163 mg, 1.1 mmol) の混合物に溶媒 (2.0 mL) を加え、ジチオエステル **30** (385 mg, 1.0 mmol) を加えて 60 °C で 24 時間攪拌した。反応液をセライト濾過して酢酸エチルにて洗浄し、濾液を減圧下濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出液: ヘキサン) にて精製し、表題化合物を黄色固体 (20-82%) として得た。

#### 4. ジフルオロメトキシ結合基の構築



<ワンポット法> アルゴン雰囲気下、シアン化銅 (8.0 mg, 90 μmol) およびビフェニル **29** (655 mg, 3.0 mmol) の混合物に CPME (4.8 mL) を加えて-78 °C に冷却し、*sec*-ブチルリチウムのシクロヘキサン-ヘキサン混合溶液 (1.0 M, 3.3 mmol) を 30 分かけて滴下した。同温で 3 時間攪拌した後、この反応液に二硫化炭素 (0.22 mL, 3.6 mmol) を滴下し、-50 °C に昇温して 30 分間攪拌した。この真紅色溶液に塩化チオニル (0.24 mL, 3.3 mmol) を滴下し、室温まで昇温しつつ 1 時間攪拌した (発生する塩化水素は流動パラフィンのバブラーを通じて放出した)。気相中に残留している塩化水素をアルゴンでパージした後、反応液に NMI (0.71 mL, 9.0 mmol) 次いで 3,4,5-トリフルオロフェノールの CPME 溶液 (2.4 M, 3.6 mmol) を滴下して同温で 3 時間攪拌した。反応液に水 (8.0 mL) を加えて分液し、水層をヘキサン (4.0 mL x 2) にて抽出し、合した有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧下濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出液: ヘキサン) にて精製し、表題化合物を黄色固体 (870 mg, 71%) として得た。

mp: 101.6-102.7 °C

IR *v*<sub>max</sub> (neat): 3082, 2979, 2933, 2871, 1628, 1450, 1406, 1300, 1236, 1182, 1126, 1103, 1045, 987, 876, 845, 822.

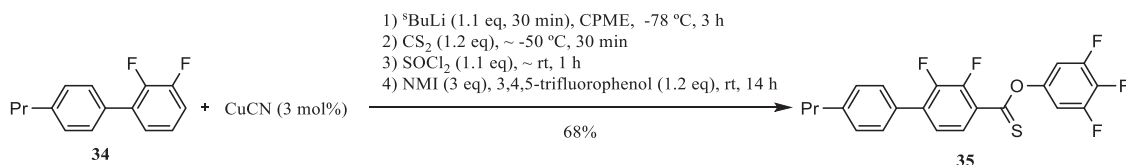
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.91 (1H, ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, J<sub>HF</sub> = 6.8 Hz, 1.8 Hz), 7.53 (2H, dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HF</sub> = 1.6 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.5 Hz, J<sub>HF</sub> = 6.8 Hz, 1.8 Hz, overlap with CHCl<sub>3</sub>), 6.86 (2H, dd, J<sub>HF</sub> = 7.3 Hz, 5.8 Hz), 2.73 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.6 Hz).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 205.5, 151.5 (2C, ddd, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 251.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 10.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 5.1 Hz, overlap with 149.0), 149.0 (1C, dd, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 262.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 15.3 Hz, overlap with 151.5), 148.5 (1C, td, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 11.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 4.6 Hz), 148.4 (1C, dd, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 251.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 13.9 Hz), 145.6, 138.7 (1C, dt, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 251.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 15.2 Hz), 135.4 (1C, d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 10.0 Hz), 130.9 (1C, m), 128.8 (2C, d, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 3.2 Hz), 128.4 (2C), 127.5 (1C, d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 3.9 Hz), 126.9 (1C, d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 6.6 Hz), 124.2 (1C, t, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> & <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 3.5 Hz), 107.9 (2C, dd, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 17.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 6.6 Hz), 28.7, 15.4.

<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -132.1 (2F, d, J = 20.5 Hz), -134.7 (1F, d, J = 19.1 Hz), -141.9 (1F, d, J = 19.2 Hz), -162.0 (1F, t, J = 20.5 Hz).

HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>5</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: 409.0686; found: 409.0687.

#### チオノエステル **35** の合成 (図 40)



アルゴン雰囲気下、シアン化銅 (8.0 mg, 90 μmol) およびビフェニル **34** (697 mg, 3.0 mmol) の混合物に CPME (4.8 mL) を加えて-78 °C に冷却し、*sec*-ブチルリチウムのシクロヘキサン-ヘキサン混合溶液 (1.0 M, 3.3 mmol) を

#### 4. ジフルオロメトキシ結合基の構築

30分かけて滴下した。同温で3時間攪拌した後、この反応液に二硫化炭素 (0.22 mL, 3.6 mmol) を滴下し、-50 °C に昇温して30分間攪拌した。この真紅色溶液に塩化チオニル (0.24 mL, 3.3 mmol) を滴下し、室温まで昇温しつつ1時間攪拌した (発生する塩化水素は流動パラフィンのバブラーを通じて放出した)。気相中に残留している塩化水素をアルゴンでパージした後、反応液に NMI (0.71 mL, 9.0 mmol) 次いで 3,4,5-トリフルオロフェノールの CPME 溶液 (2.4 M, 3.6 mmol) を滴下して同温で14時間攪拌した。反応液に水 (8.0 mL) を加えて分液し、水層をヘキサン (4.0 mL x 2) にて抽出し、合した有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧下濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出液: ヘキサン) にて精製し、表題化合物を黄色固体 (866 mg, 68%) として得た。

mp: 70.0-70.5 °C

IR v<sub>max</sub> (neat): 3080, 2958, 2931, 2871, 2322, 1630, 1525, 1452, 1404, 1201, 1134, 1041, 987, 874, 787.

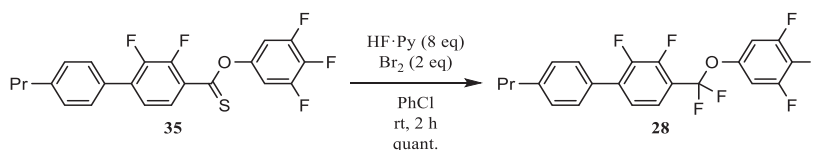
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.91 (1H, ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.5 Hz, J<sub>HF</sub> = 6.8 Hz, 1.8 Hz), 7.52 (2H, dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HF</sub> = 1.6 Hz), 7.32-7.26 (3H, m, overlap with CHCl<sub>3</sub>), 6.86 (2H, dd, J<sub>HF</sub> = 7.4 Hz, 5.8 Hz), 2.66 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.70 (2H, sext, J = 7.4 Hz), 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 205.4, 151.5 (2C, ddd, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 251.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 10.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 5.0 Hz, overlap with 149.0), 149.0 (1C, dd, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 263.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 15.2 Hz, overlap with 151.5), 148.6 (1C, td, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 11.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 4.4 Hz), 148.5 (1C, dd, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 251.1 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 13.9 Hz), 144.1, 138.7 (1C, dt, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 251.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 15.2 Hz), 135.4 (1C, d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 10.7 Hz), 130.9 (1C, m), 129.0 (2C), 128.7 (2C, d, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 3.5 Hz), 127.5 (1C, d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 4.1 Hz), 126.9 (1C, d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 6.6 Hz), 124.2 (1C, t, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> & <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 3.4 Hz), 107.9 (2C, dd, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 17.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 6.6 Hz), 37.8, 24.4, 13.8.

<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -132.1 (2F, d, J = 20.4 Hz), -134.7 (1F, d, J = 19.2 Hz), -141.9 (1F, d, J = 19.1 Hz), -162.1 (1F, t, J = 20.5 Hz).

HRMS (FAB): m/z calcd for C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>5</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: 423.0842; found: 423.0850.

#### エーテル **28** の合成 (図 41)



アルゴン雰囲気下の FEP (C<sub>2</sub>F<sub>4</sub>-C<sub>3</sub>F<sub>6</sub> 共重合体) 製遠沈管中、チオノエステル **35** (84.4 mg, 0.20 mmol) をクロロベンゼン (0.20 mL) に溶解させた。室温下で攪拌しつつ、この溶液に 70%フッ化水素-ピリジン (41.6 μL, 1.6 mmol) を加え、臭素のクロロベンゼン溶液 (0.20 mL, 0.40 mmol) を滴下して2時間攪拌した。反応液を氷浴にて冷却し、飽和重曹水 (2.0 mL) 次いで飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (2.0 mL) を加えた。この混合液をヘキサン (2.0 mL x 3) にて抽出し、合した有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧下濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出液 = ヘキサン) にて精製し、表題化合物を白色固体 (88.5 mg, quant) として得た。

mp: 56.1-56.8 °C



**IR v<sub>max</sub> (neat):** 2960, 2933, 2871, 1628, 1522, 1460, 1450, 1329, 1236, 1122, 1072, 1045, 831, 787.

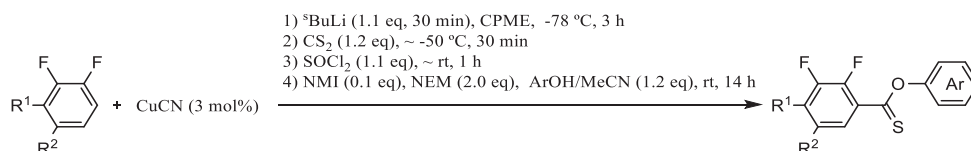
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.49-7.45 (3H, m), 7.31-7.27 (3H, m), 6.99 (2H, dd, *J*<sub>HF</sub> = 7.9 Hz, 5.9 Hz), 2.66 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.70 (2H, sext, *J* = 7.4 Hz), 0.98 (3H, t, *J* = 7.4 Hz).

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 151.1 (2C, ddd, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 250.9 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 10.7 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 5.3 Hz, overlap with 148.4), 148.9 (1C, dd, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 258.0 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 15.3 Hz), 148.4 (1C, dd, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 251.1 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 12.5 Hz, overlap with 151.1), 114.7 (1C, td, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 11.6 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3.8 Hz), 143.9, 138.5 (1C, dt, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 250.4 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 15.3 Hz), 134.7 (1C, d, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 10.3 Hz), 130.9 (1C, m), 128.9 (2C), 128.7 (2C, d, <sup>4</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3.0 Hz), 124.5 (1C, t, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> & <sup>4</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3.3 Hz), 121.4 (1C, q, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 4.6 Hz), 120.7 (1C, td, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 32.6 Hz, 8.8 Hz, overlap with 120.4), 120.4 (1C, t, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 264.8 Hz, overlap with 120.7), 107.4 (2C, dd, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 17.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 6.6 Hz), 37.8, 24.4, 13.8.

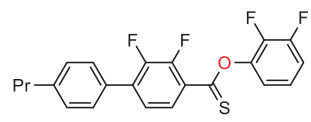
**<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** -65.6 (2F, d, *J* = 12.2 Hz), -132.4 (2F, d, *J* = 21.5 Hz), -138.7 (1F, dt, *J* = 20.3 Hz, 12.2 Hz), -141.4 (1F, d, *J* = 19.8 Hz), -163.1 (1F, t, *J* = 20.5 Hz).

**HRMS (FAB):** *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>7</sub>O [M]<sup>+</sup>: 428.1011; found: 428.1019.

#### チオノエステル **36-43** の合成 (図 42)



アルゴン雰囲気下、シアン化銅 (8.0 mg, 90 μmol) およびフルオロアレーン (3.0 mmol) の混合物に CPME (4.8 mL) を加えて -78 °C に冷却し、*sec*-ブチルリチウムのシクロヘキサン-ヘキサン混合溶液 (1.0 M, 3.3 mmol) を 30 分かけて滴下した。同温で 3 時間攪拌した後、この反応液に二硫化炭素 (0.22 mL, 3.6 mmol) を滴下し、-50 °C に昇温して 30 分間攪拌した。この真紅色溶液に塩化チオニル (0.24 mL, 3.3 mmol) を滴下し、室温まで昇温しつつ 1 時間攪拌した (発生する塩化水素は流動パラフィンのバブラーを通じて放出した)。気相中に残留している塩化水素をアルゴンでパージした後、反応液に NMI (23 μL, 30 μmol) 次いでフェノール類のアセトニトリル溶液 (3.0 mmol) を滴下して同温で 14 時間攪拌した。反応液に水 (8.0 mL) を加えて分液し、水層をヘキサン (4.0 mL x 2) にて抽出し、合した有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧下濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出液: ヘキサン) にて精製し、チオノエステル **36-43** を黄色または黄褐色固体 (25-60%) として得た。



**mp:** 90.3-92.1 °C

**IR v<sub>max</sub> (neat):** 2958, 2931, 2871, 1722, 1458, 1408, 1298, 1227, 1188, 1113, 997, 895, 837, 768, 715.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 7.96 (1H, ddd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.5 Hz, *J*<sub>HF</sub> = 6.7 Hz, 1.8 Hz), 7.53 (2H, dd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.2 Hz, <sup>5</sup>*J*<sub>HF</sub> = 1.7 Hz), 7.32-7.26 (3H, m, overlap with CHCl<sub>3</sub>), 7.20-7.16 (2H, m), 7.00 (1H, m), 2.66 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.70 (2H,

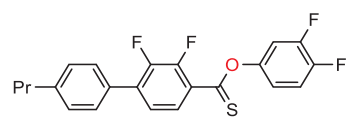


#### 4. ジフルオロメトキシ結合基の構築

sext,  $J = 7.4$  Hz), 0.99 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 204.1, 151.6 (1C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 250.0$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 10.7$  Hz), 149.3 (1C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 263.3$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 15.3$  Hz), 148.5 (1C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 250.9$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 13.8$  Hz), 144.0, 143.0 (1C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 252.7$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 14.5$  Hz), 142.7 (1C, dd,  $^2J_{\text{CF}} = 9.8$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 2.4$  Hz), 135.3 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 11.0$  Hz), 131.1 (1C, m), 129.0 (2C), 128.8 (2C, d,  $^4J_{\text{CF}} = 3.2$  Hz), 127.4 (1C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 4.1$  Hz), 126.7 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 6.8$  Hz), 124.1 (1C, dd,  $^3J_{\text{CF}} = 4.4$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 2.9$  Hz), 123.7 (1C, dd,  $^3J_{\text{CF}} = 7.9$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 5.0$  Hz), 119.1 (1C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 3.5$  Hz), 115.5 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 17.3$  Hz), 37.8, 24.4, 13.9.

**$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** -134.2 (1F, d,  $J = 19.3$  Hz), -135.4 (1F, d,  $J = 21.6$  Hz), -142.0 (1F, d,  $J = 19.0$  Hz), -149.2 (1F, d,  $J = 21.2$  Hz).



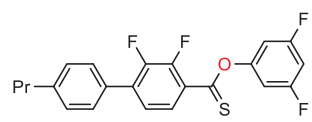
**mp:** 72.7-76.4 °C

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat):** 2958, 2931, 2871, 1620, 1508, 1454, 1406, 1292, 1246, 1182, 1107, 1097, 1076, 957, 877, 777, 629.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.92 (1H, ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$  Hz,  $J_{\text{HF}} = 6.8$  Hz, 1.8 Hz), 7.52 (2H, dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Hz,  $^5J_{\text{HF}} = 1.7$  Hz), 7.32-7.24 (4H, m, overlap with  $\text{CHCl}_3$ ), 7.04 (1H, ddd,  $J_{\text{HF}} = 10.2$  Hz, 6.6 Hz,  $J_{\text{HH}} = 2.8$  Hz), 6.92 (1H, m), 2.66 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.70 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 0.99 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 206.2, 150.5 (1C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 251.1$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 14.1$  Hz), 149.6 (1C, dd,  $^3J_{\text{CF}} = 8.4$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 3.5$  Hz, overlap with 148.4), 149.0 (1C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 262.6$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 15.3$  Hz), 148.9 (1C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 247.7$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 12.5$  Hz), 148.4 (1C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 251.2$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 13.8$  Hz, overlap with 149.6), 144.1, 135.2 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 10.2$  Hz), 131.0 (1C, m), 129.0 (2C), 128.8 (2C, d,  $^4J_{\text{CF}} = 3.2$  Hz), 127.5 (1C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 4.0$  Hz), 127.2 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 6.7$  Hz), 124.1 (1C, dd,  $^3J_{\text{CF}} = 3.8$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 3.2$  Hz), 118.3 (1C, dd,  $^3J_{\text{CF}} = 6.4$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 4.0$  Hz), 117.7 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 19.0$  Hz), 112.4 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 19.9$  Hz), 37.9, 24.4, 13.9.

**$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** -133.9 (1F, d,  $J = 21.5$  Hz), -135.0 (1F, d,  $J = 19.5$  Hz), -139.5 (1F, d,  $J = 20.5$  Hz), -142.1 (1F, d,  $J = 19.2$  Hz).



**mp:** 81.7-83.8 °C

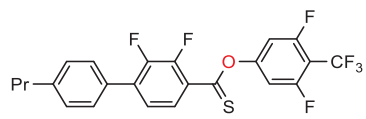
**IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat):** 3087, 3060, 3024, 2958, 2931, 2871, 1608, 1454, 1404, 1300, 1211, 1119, 989, 980, 849, 843, 656.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.92 (1H, ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$  Hz,  $J_{\text{HF}} = 6.8$  Hz, 1.9 Hz), 7.52 (2H, dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Hz,  $^5J_{\text{HF}} = 1.7$  Hz), 7.32-7.26 (3H, m, overlap with  $\text{CHCl}_3$ ), 6.81 (1H, tt,  $^3J_{\text{HF}} = 8.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.3$  Hz), 6.77-6.73 (2H, m), 2.66 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.70 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 0.99 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

#### 4. ジフルオロメトキシ結合基の構築

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 205.4, 163.3 (2C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 250.0$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 14.6$  Hz), 155.3 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}} = 13.7$  Hz), 149.0 (1C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 262.6$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 15.2$  Hz), 148.4 (1C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 250.9$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 13.8$  Hz), 144.1, 135.3 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 10.2$  Hz), 131.0 (1C, m), 129.0 (2C), 128.8 (2C, d,  $^4J_{\text{CF}} = 3.5$  Hz), 127.5 (1C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 4.1$  Hz), 127.1 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 6.6$  Hz), 124.1 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}}$  &  $^4J_{\text{CF}} = 3.5$  Hz), 106.7 (2C, dd,  $^2J_{\text{CF}} = 20.3$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 8.1$  Hz), 102.5 (1C, t,  $^2J_{\text{CF}} = 25.4$  Hz), 37.8, 24.4, 13.9.

**$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** -107.8 (2F, s), -134.8 (1F, d,  $J = 19.0$  Hz), -142.0 (1F, d,  $J = 19.1$  Hz).



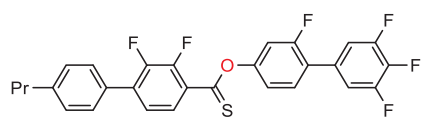
**mp:** 95.7-97.4 °C

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat):** 2968, 2931, 2879, 1610, 1452, 1406, 1288, 1184, 1132, 1049, 874, 847, 812, 766.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.92 (1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$  Hz,  $J_{\text{HF}} = 6.8$  Hz, 1.8 Hz), 7.53 (2H, dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Hz,  $^5J_{\text{HF}} = 1.6$  Hz), 7.33-7.26 (3H, m, overlap with  $\text{CHCl}_3$ ), 6.90 (2H, d,  $^3J_{\text{HF}} = 9.2$  Hz), 2.66 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.70 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 0.99 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 204.3, 161.6 (2C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 260.3$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 6.9$  Hz), 157.4 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}} = 14.2$  Hz), 149.1 (1C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 263.3$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 15.3$  Hz), 148.5 (1C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 251.4$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 14.0$  Hz), 144.2, 135.7 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 10.5$  Hz), 130.9 (1C, m), 129.0 (2C), 128.7 (2C, d,  $^4J_{\text{CF}} = 3.3$  Hz), 127.6 (1C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 4.0$  Hz), 126.6 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 6.4$  Hz), 124.3 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}}$  &  $^4J_{\text{CF}} = 3.5$  Hz), 121.4 (1C, q,  $^1J_{\text{CF}} = 275.4$  Hz), 108.2 (2C, dd,  $^2J_{\text{CF}} = 25.2$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 4.0$  Hz), 106.5 (1C, qt,  $^2J_{\text{CF}} = 34.0$  Hz, 14.6 Hz, very weak signals), 37.8, 24.4, 13.9.

**$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** -56.3 (3F, t,  $^4J = 21.9$  Hz), -108.1 (2F, q,  $^4J = 21.9$  Hz), -134.3 (1F, d,  $J = 19.4$  Hz), -141.7 (1F, d,  $J = 19.1$  Hz).



**mp:** 100.0-100.8 °C

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat):** 3064, 2968, 2931, 2871, 1618, 1537, 1496, 1454, 1402, 1246, 1194, 1043, 862, 823, 762, 648.

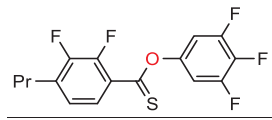
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.95 (1H, ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$  Hz,  $J_{\text{HF}} = 6.8$  Hz, 1.8 Hz), 7.53 (2H, dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Hz,  $^5J_{\text{HF}} = 1.6$  Hz), 7.49 (1H, m), 7.33-7.26 (3H, m, overlap with  $\text{CHCl}_3$ ), 7.22 (2H, dd,  $J_{\text{HF}} = 7.4$  Hz, 6.6 Hz), 7.09-7.04 (2H, m), 2.66 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.70 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 0.99 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 205.9, 159.6 (1C, d,  $^1J_{\text{CF}} = 251.8$  Hz), 154.8 (1C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 11.0$  Hz), 151.2 (2C, ddd,  $^1J_{\text{CF}} = 250.1$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 9.5$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 4.1$  Hz), 149.0 (1C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 262.7$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 15.0$  Hz), 148.5 (1C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 250.0$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 14.0$  Hz), 144.1, 139.6 (1C, dt,  $^1J_{\text{CF}} = 252.7$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 13.8$  Hz), 135.2 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 10.3$  Hz), 131.0 (1C, m), 130.9-130.8 (2C, m), 129.0 (2C), 128.8 (2C,  $^4J_{\text{CF}} = 3.2$  Hz), 127.5 (1C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 3.8$  Hz), 127.2 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 6.7$  Hz), 124.6 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 13.1$  Hz), 124.1 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}}$  &  $^4J_{\text{CF}} = 3.7$  Hz), 118.8 (1C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 3.8$  Hz), 113.3

#### 4. ジフルオロメトキシ結合基の構築

(2C, ddd,  $^1J_{CF} = 16.4$  Hz,  $^2J_{CF} = 6.4$  Hz,  $^3J_{CF} = 3.2$  Hz), 111.3 (1C, d,  $^2J_{CF} = 25.7$  Hz), 37.8, 24.4, 13.9.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -114.0 (1F, s), -134.1 (2F, d,  $J = 20.5$  Hz), -134.8 (1F, d,  $J = 19.1$  Hz), -142.0 (1F, d,  $J = 19.1$  Hz), -161.0 (1F, t,  $J = 20.5$  Hz).



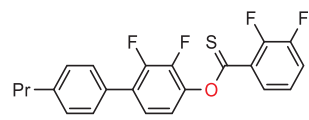
mp: 33.9-35.6 °C

IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat): 2979, 2962, 2939, 2871, 1630, 1450, 1273, 1194, 1184, 1132, 1043, 995, 974, 868, 831, 725.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.78 (1H, ddd,  $^3J_{HH} = 8.4$  Hz,  $J_{HF} = 6.7$  Hz, 1.8 Hz), 7.01 (1H, ddd,  $^3J_{HH} = 8.2$  Hz,  $J_{HF} = 6.5$  Hz, 1.8 Hz), 6.83 (2H, dd,  $J_{HF} = 7.4$  Hz, 5.8 Hz), 2.70 (2H, td,  $^3J_{HH} = 7.5$  Hz,  $^4J_{HF} = 1.2$  Hz), 1.69 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 0.99 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 205.9, 151.4 (2C, ddd,  $^1J_{CF} = 251.6$  Hz,  $^2J_{CF} = 10.9$  Hz,  $^3J_{CF} = 5.1$  Hz), 149.4 (1C, dd,  $^1J_{CF} = 247.6$  Hz,  $^2J_{CF} = 12.9$  Hz), 148.6 (1C, td,  $^3J_{CF} = 11.6$  Hz,  $^4J_{CF} = 4.4$  Hz), 148.4 (1C, dd,  $^1J_{CF} = 262.7$  Hz,  $^2J_{CF} = 14.9$  Hz), 138.6 (1C, dt,  $^1J_{CF} = 251.3$  Hz,  $^2J_{CF} = 15.3$  Hz, overlap with 137.3), 137.3 (1C, d,  $^2J_{CF} = 14.2$  Hz, overlap with 138.6), 127.3 (1C, d,  $^3J_{CF} = 3.8$  Hz), 126.3 (1C, d,  $^2J_{CF} = 6.2$  Hz), 124.5 (1C, t,  $^3J_{CF}$  &  $^4J_{CF} = 4.3$  Hz), 107.9 (2C, dd,  $^2J_{CF} = 17.4$  Hz,  $^3J_{CF} = 6.6$  Hz), 31.1, 22.9, 13.7.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -132.2 (2F, d,  $J = 20.7$  Hz), -135.8 (1F, d,  $J = 20.2$  Hz), -142.3 (1F, d,  $J = 20.2$  Hz), -162.2 (1F, t,  $J = 20.6$  Hz).



mp: 62.3-64.3 °C

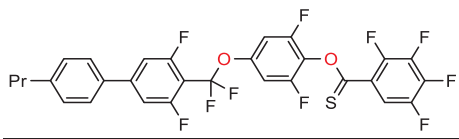
IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat): 2958, 2927, 2866, 1747, 1481, 1471, 1269, 1174, 1101, 1001, 879, 812, 787, 744, 719.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.89 (1H, ddt,  $^3J_{HH} = 8.1$  Hz,  $^4J_{HF} = 6.3$  Hz,  $^4J_{HH}$  &  $^5J_{HF} = 1.7$  Hz), 7.48 (2H, dd,  $^3J_{HH} = 8.2$  Hz,  $^5J_{HF} = 1.6$  Hz), 7.40 (1H, dddd,  $^3J_{HF} = 11.3$  Hz,  $^3J_{HH} = 8.4$  Hz,  $^4J_{HF} = 7.2$  Hz,  $^4J_{HH} = 1.7$  Hz), 7.31-7.25 (3H, m, overlap with  $\text{CHCl}_3$ ), 7.18 (1H, tdd,  $^3J_{HH} = 8.2$  Hz,  $J_{HF} = 4.7$  Hz, 1.7 Hz), 7.03 (1H, ddd,  $^3J_{HH} = 8.7$  Hz,  $J_{HF} = 6.6$  Hz, 2.0 Hz), 2.65 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.70 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 0.98 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 204.4, 151.2 (1C, dd,  $^1J_{CF} = 249.7$  Hz,  $^2J_{CF} = 13.1$  Hz, overlap with 148.5), 148.9 (1C, dd,  $^1J_{CF} = 251.1$  Hz,  $^2J_{CF} = 11.1$  Hz), 148.5 (1C, dd,  $^1J_{CF} = 262.8$  Hz,  $^2J_{CF} = 14.0$  Hz, overlap with 151.2), 143.3 (1C, dd,  $^1J_{CF} = 252.4$  Hz,  $^2J_{CF} = 15.4$  Hz), 143.2, 141.2 (1C, dd,  $^2J_{CF} = 10.2$  Hz,  $^3J_{CF} = 2.0$  Hz), 131.4 (1C, m), 129.7 (1C, d,  $^2J_{CF} = 10.6$  Hz), 128.9 (1C, d,  $^2J_{CF} = 6.6$  Hz), 128.84 (2C, overlap with 128.79), 128.79 (2C, d,  $^4J_{CF} = 3.0$  Hz, overlap with 128.84), 127.8 (1C, d,  $^3J_{CF} = 3.4$  Hz), 124.3 (1C, t,  $^3J_{CF}$  &  $^4J_{CF} = 3.6$  Hz), 123.7 (1C, dd,  $^3J_{CF} = 6.7$  Hz,  $^4J_{CF} = 5.3$  Hz), 121.2 (1C, d,  $^2J_{CF} = 17.3$  Hz), 118.4 (1C, d,  $^3J_{CF} = 4.1$  Hz), 37.8, 24.5, 13.9.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -135.5 (1F, d,  $J = 20.6$  Hz), -136.7 (1F, d,  $J = 20.0$  Hz), -139.9 (1F, d,  $J = 20.6$  Hz),

-148.4 (1F, d,  $J = 22.3$  Hz).



mp: 63.1-65.3 °C

IR  $\nu_{\max}$  (neat): 3076, 2962, 2931, 2871, 1637, 1522, 1479, 1302, 1205, 1126, 1036, 941, 862, 835, 795.

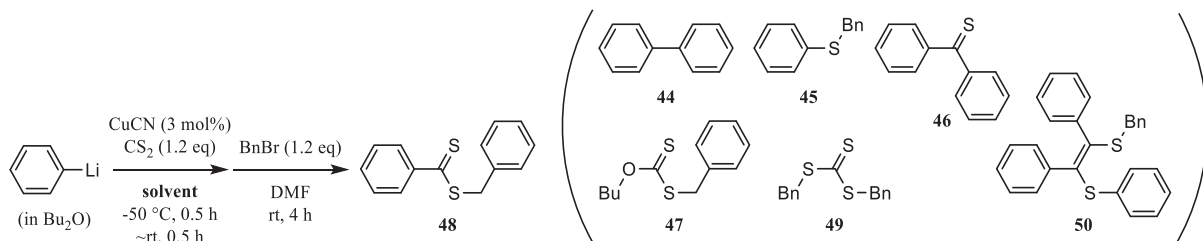
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.83 (1H, dddd,  $^3J_{\text{HF}} = 10.6$  Hz,  $^4J_{\text{HF}} = 8.4$  Hz, 6.3 Hz,  $^5J_{\text{HF}} = 2.4$  Hz), 7.49 (2H, d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Hz), 7.30 (2H, d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$  Hz), 7.22 (2H, d,  $^3J_{\text{HF}} = 10.4$  Hz), 7.06 (2H, d,  $^3J_{\text{HF}} = 8.0$  Hz), 2.65 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.69 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 0.97 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 200.2, 160.3 (2C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 257.2$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 5.9$  Hz), 154.4 (2C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 252.4$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 6.0$  Hz), 148.5 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}} = 12.5$  Hz), 147.1 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}} = 10.5$  Hz), 144.4, 134.8, 129.4 (2C), 128.0 (1C, t,  $^2J_{\text{CF}} = 15.7$  Hz), 126.8 (2C), 122.3 (1C, m), 120.5 (1C, t,  $^1J_{\text{CF}} = 265.7$  Hz), 114.2 (1C, dd,  $^2J_{\text{CF}} = 21.5$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 3.3$  Hz), 110.7 (2C, dd,  $^2J_{\text{CF}} = 23.9$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 2.6$  Hz), 107.8 (1C, m), 106.9 (2C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 25.2$  Hz), 37.7, 24.4, 13.8.

The multiplet signals having  $^1J_{\text{CF}}$  (ca. 250-260 Hz)  $\cdots$  146.4, 143.6, 141.5, 112.5 (1C each, very weak signals).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -61.5 (2F, t,  $^4J = 26.1$  Hz), -110.6 (2F, t,  $^4J = 26.0$  Hz), -122.7 (2F, s), -133.9 (1F, ddd,  $^3J = 21.6$  Hz,  $^4J = 12.0$  Hz,  $^5J = 9.6$  Hz), -137.8 (1F, ddd,  $^3J = 21.7$  Hz,  $^4J = 12.2$  Hz,  $^5J = 2.6$  Hz), -147.0 (1F, td,  $^3J = 21.1$  Hz,  $^4J = 9.3$  Hz), -153.2 (1F, td,  $^3J = 20.5$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz).

#### フェニルリチウムと二硫化炭素との反応における溶媒検討 (表 27)



アルゴン雰囲気下、シアン化銅 (8.0 mg, 90  $\mu\text{mol}$ ) を溶媒 (4.8 mL) に懸濁させて -50 °C に冷却し、フェニルリチウムのジブチルエーテル溶液 (1.6 M, 3.0 mmol) を滴下した。この混合液に二硫化炭素 (0.22 mL, 3.6 mmol) を滴下し、同温で 30 分間攪拌した。この溶液を室温まで昇温しつつ 30 分間攪拌した後、DMF (2.0 mL, 26 mmol) および臭化ベンジル (0.43 mL, 3.6 mmol) を加えて 4 時間攪拌した。反応液に水 (8.0 mL) を加えて分液し、有機層を GC-MS にて分析した。化合物 44-49 は公知化合物である。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 45)  $\delta$ : 7.36-7.22 (10H, m), 4.16 (2H, s).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 45)  $\delta$ : 137.7, 134.1, 131.5 (2C), 129.3 (2C), 128.6 (2C), 128.2 (2C), 127.2, 127.0, 40.0.

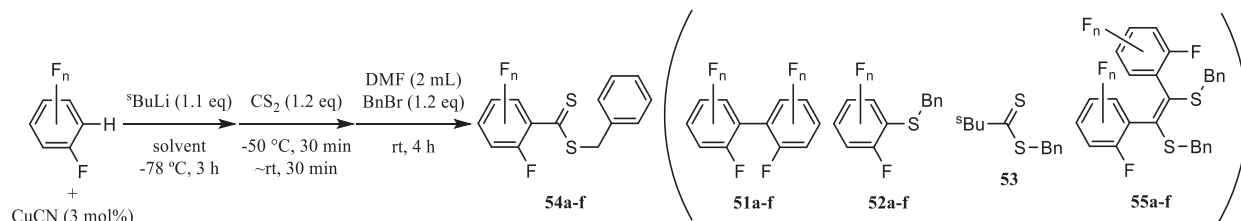
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 48)  $\delta$ : 8.02-7.98 (2H, m), 7.52 (1H, tt,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz), 7.41-7.26 (7H, m), 4.60 (2H, s).

#### 4. ジフルオロメトキシ結合基の構築

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 48)  $\delta$ : 227.5, 144.8, 135.1, 132.6, 129.4 (2C), 128.9 (2C), 128.5 (2C), 127.9, 127.1 (2C), 42.4.

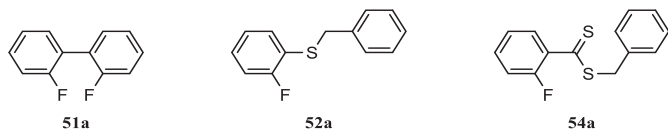
GCMS-EI  $m/z$  (compound 50): 410  $[\text{M}]^+$  (34.7), 319  $[\text{M}-\text{Bn}]^+$  (7.2), 241  $[\text{M}-\text{Bn}-\text{Ph}-\text{H}]^+$  (64.4), 210  $[\text{M}-\text{BnS}-\text{Ph}]^+$  (100), 178  $[\text{M}-\text{BnS}-\text{PhS}]^+$  (25.5), 165  $[\text{M}-\text{Bn}-\text{Ph}-\text{Ph}]^+$  (21.1), 91  $[\text{Bn}]^+$  (24.2), 77  $[\text{Ph}]^+$  (11.2).

#### (ポリ)フルオロベンゼンからのジチオエステル合成検討 (表 28)



アルゴン雰囲気下、シアン化銅 (8.0 mg, 90  $\mu\text{mol}$ ) およびフルオロアレーン (3.0 mmol) の混合物に CPME (4.8 mL) を加えて  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  に冷却し、*sec*-ブチルリチウムのシクロヘキサン-ヘキサン混合溶液 (1.0 M, 3.3 mmol) を 30 分かけて滴下した。同温で 3 時間攪拌した後、この反応液に二硫化炭素 (0.22 mL, 3.6 mmol) を滴下し、 $-50\text{ }^\circ\text{C}$  に昇温して 30 分間攪拌した。この溶液を室温まで昇温しつつ 30 分間攪拌した後、DMF (2.0 mL, 26 mmol) および臭化ベンジル (0.43 mL, 3.6 mmol) を加えて 4 時間攪拌した。反応液に水 (8.0 mL) を加えて分液し、有機層を GC-MS にて分析した。

GCMS-EI  $m/z$  (compound 53): 224  $[\text{M}]^+$  (11.4), 133  $[\text{M}-\text{Bn}]^+$  (12.2), 101  $[\text{M}-\text{SBn}]^+$  (16.8), 91  $[\text{Bn}]^+$  (100), 57  $[\text{s-Bu}]^+$  (3.9).



GCMS-EI  $m/z$  (compound 51a): 190  $[\text{M}]^+$  (100).

GCMS-EI  $m/z$  (compound 52a): 218  $[\text{M}]^+$  (13.6), 127  $[\text{M}-\text{Bn}]^+$  (3.6), 91  $[\text{Bn}]^+$  (100).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 52a)  $\delta$ : 7.31-7.21 (5H, m), 7.17 (1H, m), 6.93 (1H, ddd,  $^3J_{\text{HF}} = 9.4\text{ Hz}$ ,  $J_{\text{HH}} = 8.5\text{ Hz}$ ,  $1.0\text{ Hz}$ ), 6.89 (1H, td,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5\text{ Hz}$ ,  $^5J_{\text{HF}} = 1.1\text{ Hz}$ ), 6.55 (1H, m), 3.99 (2H, s).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 52a)  $\delta$ : 159.1 (1C, d,  $^1J_{\text{CF}} = 247.1\text{ Hz}$ ), 137.8 (1C), 130.9 (1C), 129.3-129.1 (4C, m), 128.4 (2C), 127.0 (1C), 123.5 (1C), 115.2 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 22.2\text{ Hz}$ ), 38.4 (1C).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 52a)  $\delta$ :  $-113.3$  (1F, s);

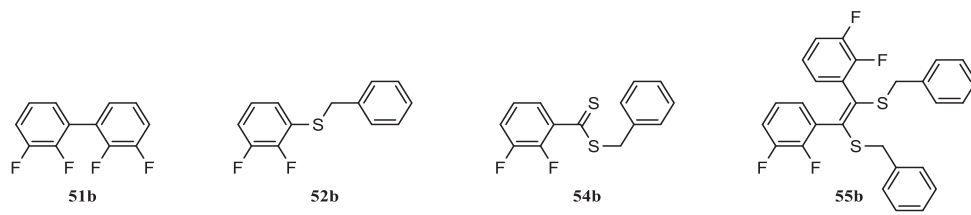
GCMS-EI  $m/z$  (compound 54a): 262  $[\text{M}]^+$  (11.6), 171  $[\text{M}-\text{Bn}]^+$  (3.0), 139  $[\text{M}-\text{SBn}]^+$  (75.1), 123  $[\text{SBn}]^+$  (1.5), 91  $[\text{Bn}]^+$  (100).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 54a)  $\delta$ : 7.59 (1H, td,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6\text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{HF}} = 1.8\text{ Hz}$ ), 7.42-7.25 (6H, m), 7.15 (1H, td,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6\text{ Hz}$ ,  $^5J_{\text{HF}} = 1.1\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, ddd,  $^3J_{\text{HF}} = 10.4\text{ Hz}$ ,  $J_{\text{HH}} = 8.3\text{ Hz}$ ,  $1.1\text{ Hz}$ ), 4.59 (2H, s).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 54a)  $\delta$ : 222.7 (1C), 157.4 (1C, d,  $^1J_{\text{CF}} = 253.4\text{ Hz}$ ), 134.5 (1C), 134.1 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 12.2\text{ Hz}$ ), 132.0 (1C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 8.7\text{ Hz}$ ), 129.4 (1C, d,  $^4J_{\text{CF}} = 1.2\text{ Hz}$ ), 129.2 (2C), 128.7 (2C), 127.7 (1C),

124.0 (1C, d,  $^3J_{CF} = 3.7$  Hz), 116.3 (1C, d,  $^2J_{CF} = 22.2$  Hz), 42.2 (1C).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound **54a**)  $\delta$ : -113.8 (1F, s);



GCMS-EI  $m/z$  (compound **51b**): 226  $[\text{M}]^+$  (100).

GCMS-EI  $m/z$  (compound **52b**): 236  $[\text{M}]^+$  (10.3), 145  $[\text{M-Bn}]^+$  (2.7), 91  $[\text{Bn}]^+$  (100).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound **52b**)  $\delta$ : 7.40-7.24 (5H, m), 7.04-6.99 (2H, m), 6.93 (1H, m), 4.11 (2H, s).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound **52b**)  $\delta$ : 150.7 (1C, dd,  $^1J_{CF} = 249.9$  Hz,  $^2J_{CF} = 13.6$  Hz), 149.7 (1C, dd,  $^1J_{CF} = 246.3$  Hz,  $^2J_{CF} = 13.2$  Hz), 136.8 (1C), 128.9 (2C), 128.6 (2C), 127.5 (1C), 127.3 (1C, d,  $^3J_{CF} = 3.3$  Hz), 125.6 (1C, d,  $^2J_{CF} = 14.5$  Hz), 124.1 (1C, d,  $^3J_{CF} = 3.8$  Hz), 116.1 (1C, d,  $^2J_{CF} = 17.4$  Hz), 38.4 (1C, d,  $^4J_{CF} = 2.6$  Hz).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound **52b**)  $\delta$ : -133.8 (1F, d,  $^3J = 21.9$  Hz), -137.1 (1F, d,  $^3J = 21.8$  Hz);

GCMS-EI  $m/z$  (compound **54b**): 280  $[\text{M}]^+$  (8.8), 157  $[\text{M-SBn}]^+$  (24.2), 91  $[\text{Bn}]^+$  (100).

IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat, compound **54b**): 3062, 3030, 1676, 1653, 1587, 1475, 1454, 1271, 1227, 1167, 1093, 1063, 999, 966, 839, 760, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

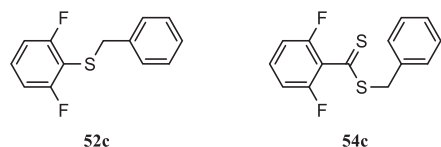
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound **54b**)  $\delta$ : 7.39-7.28 (6H, m), 7.22 (1H, m), 7.08 (1H, ddd,  $^3J_{HH} = 8.0$  Hz,  $^4J_{HF} = 4.7$  Hz,  $^5J_{HF} = 1.7$  Hz), 4.59 (2H, s).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound **54b**)  $\delta$ : 220.7 (1C), 150.7 (1C, dd,  $^1J_{CF} = 250.0$  Hz,  $^2J_{CF} = 13.0$  Hz), 146.1 (1C, dd,  $^1J_{CF} = 255.7$  Hz,  $^2J_{CF} = 13.9$  Hz), 136.0 (1C, d,  $^2J_{CF} = 9.5$  Hz), 134.2 (1C), 129.2 (2C), 128.8 (2C), 127.9 (1C), 124.0 (1C, d,  $^3J_{CF} = 3.5$  Hz), 123.8 (1C, dd,  $^3J_{CF} = 6.9$  Hz,  $^4J_{CF} = 5.4$  Hz), 118.9 (1C, d,  $^2J_{CF} = 17.4$  Hz), 42.4 (1C).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound **54b**)  $\delta$ : -136.6 (1F, d,  $^3J = 20.4$  Hz), -139.6 (1F, d,  $^3J = 20.7$  Hz).

HRMS (FAB, compound **54b**):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 281.0270; found: 281.0267.

GCMS-EI  $m/z$  (compound **55b**): 496  $[\text{M}]^+$  (5.6), 405  $[\text{M-Bn}]^+$  (2.4), 282  $[\text{M-Bn-SBn}]^+$  (8.9), 250  $[\text{M-SBn-SBn}]^+$  (1.1), 123  $[\text{SBn}]^+$  (8.7), 91  $[\text{Bn}]^+$  (100).



GCMS-EI  $m/z$  (compound **52c**): 236  $[\text{M}]^+$  (12.5), 145  $[\text{M-Bn}]^+$  (2.4), 91  $[\text{Bn}]^+$  (100).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound **52c**)  $\delta$ : unassignable-7.17 (6H, m, overlap with major product **54c**), 6.89-6.82 (2H, m), 4.06 (2H, s).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound **52c**)  $\delta$ : 163.4 (2C, dd,  $^1J_{CF} = 248.4$  Hz,  $^3J_{CF} = 5.4$  Hz), 135.0 (1C), 130.1 (1C, t,  $^3J_{CF} = 10.3$  Hz), 129.3 (2C), 128.8 (2C), 127.9 (1C), 111.5 (2C, dd,  $^2J_{CF} = 20.6$  Hz,  $^4J_{CF} = 6.6$  Hz), 41.6



#### 4. ジフルオロメトキシ結合基の構築

(1C), 1C could not be detected.

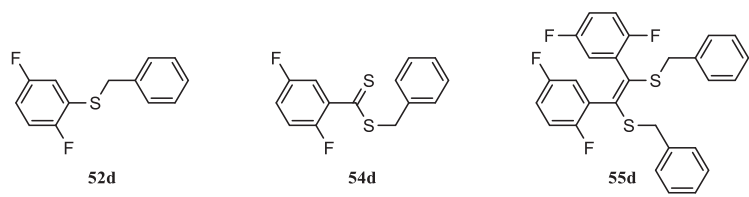
$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 52c)  $\delta$ : -104.8 (2F, s).

GCMS-EI m/z (compound 54c): 280  $[\text{M}]^+$  (9.4), 157  $[\text{M-Bn}]^+$  (51.9), 113  $[\text{M-SBn}]^+$  (3.7), 91  $[\text{Bn}]^+$  (100).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 54c)  $\delta$ : 7.41-7.21 (6H, m), 6.93 (2H, dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$  Hz,  $^3J_{\text{HF}} = 7.5$  Hz), 4.62 (2H, s).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 54c)  $\delta$ : 216.4 (1C), 157.7 (2C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 252.0$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 5.5$  Hz), 134.2 (1C), 130.7 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}} = 10.7$  Hz), 129.2 (2C), 128.9 (2C), 128.0 (1C), 123.8 (1C, t,  $^2J_{\text{CF}} = 19.8$  Hz), 111.8 (2C, dd,  $^2J_{\text{CF}} = 19.7$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 5.4$  Hz), 42.2 (1C).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 54c)  $\delta$ : -113.9 (2F, s);



GCMS-EI m/z (compound 52d): 236  $[\text{M}]^+$  (10.9), 145  $[\text{M-Bn}]^+$  (3.4), 91  $[\text{Bn}]^+$  (100).

GCMS-EI m/z (compound 54d): 280  $[\text{M}]^+$  (7.4), 157  $[\text{M-SBn}]^+$  (23.9), 91  $[\text{Bn}]^+$  (100).

IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat, compound 54d): 3064, 3030, 1670, 1647, 1589, 1489, 1454, 1412, 1248, 1173, 1066, 1043, 1028, 953, 872, 850, 820, 752, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

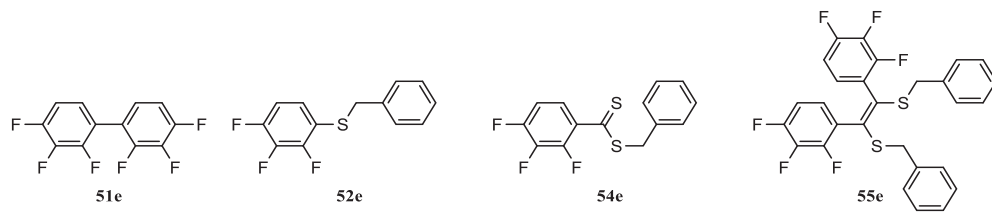
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 54d)  $\delta$ : 7.39-7.28 (6H, m), 7.10-7.06 (2H, m), 4.58 (2H, s).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 54d)  $\delta$ : 220.7 (1C), 158.0 (1C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 244.6$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 2.2$  Hz), 153.5 (1C, dd,  $^1J_{\text{CF}} = 249.7$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 2.0$  Hz), 134.8 (1C, dd,  $^2J_{\text{CF}} = 15.1$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 7.4$  Hz), 134.2 (1C), 129.3 (2C), 128.8 (2C), 127.9 (1C), 118.4 (1C, dd,  $^2J_{\text{CF}} = 24.0$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 8.4$  Hz), 117.6 (1C, dd,  $^2J_{\text{CF}} = 25.3$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 8.3$  Hz), 116.1 (1C, dd,  $^2J_{\text{CF}} = 25.3$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 1.5$  Hz), 42.5 (1C).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 54d)  $\delta$ : -118.3 (1F, d,  $^5J = 17.6$  Hz), -119.6 (1F, d,  $^5J = 17.7$  Hz).

HRMS (FAB, compound 54d): m/z calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 281.0270; found: 281.0266.

GCMS-EI m/z (compound 55d): 496  $[\text{M}]^+$  (4.9), 405  $[\text{M-Bn}]^+$  (1.5), 282  $[\text{M-Bn-SBn}]^+$  (7.1), 250  $[\text{M-SBn-SBn}]^+$  (1.2), 123  $[\text{SBn}]^+$  (9.8), 91  $[\text{Bn}]^+$  (100).



GCMS-EI m/z (compound 51e): 262  $[\text{M}]^+$  (100).

GCMS-EI m/z (compound 52e): 254  $[\text{M}]^+$  (7.1), 163  $[\text{M-Bn}]^+$  (2.9), 91  $[\text{Bn}]^+$  (100).

GCMS-EI m/z (compound 54e): 298  $[\text{M}]^+$  (6.3), 175  $[\text{M-SBn}]^+$  (15.7), 131  $[\text{C}_6\text{F}_3\text{H}_2]^+$  (3.1), 91  $[\text{Bn}]^+$  (100).

IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat, compound 54e): 3064, 3030, 1630, 1604, 1504, 1468, 1306, 1279, 1259, 1176, 1072, 1047, 1028,

980, 957, 798, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

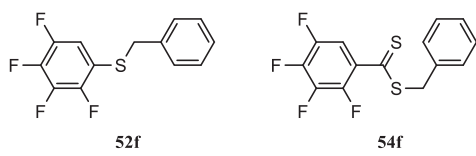
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 54e)  $\delta$ :** 7.40-7.28 (6H, m), 6.98 (1H, tdd,  $^3J_{\text{HH}} = 9.1$  Hz,  $^4J_{\text{HF}} = 6.9$  Hz,  $^5J_{\text{HF}} = 2.2$  Hz), 4.58 (2H, s).

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 54e)  $\delta$ :** 219.3 (1C), 152.3 (1C, ddd,  $^1J_{\text{CF}} = 255.2$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 10.0$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 2.8$  Hz), 147.5 (1C, ddd,  $^1J_{\text{CF}} = 257.9$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 11.1$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 3.6$  Hz), 140.0 (1C, dt,  $^1J_{\text{CF}} = 253.3$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 15.7$  Hz), 134.1 (1C), 131.6 (1C, dd,  $^2J_{\text{CF}} = 9.5$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 3.9$  Hz), 129.3 (2C), 128.8 (2C), 128.0 (1C), 123.4 (1C, dd,  $^3J_{\text{CF}} = 7.7$  Hz, 4.0 Hz), 111.9 (1C, dd,  $^2J_{\text{CF}} = 17.6$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 3.8$  Hz), 42.5 (1C).

**$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 54e)  $\delta$ :** -130.0 (1F, dd,  $^3J = 21.7$  Hz,  $^4J = 10.2$  Hz), -134.2 (1F, dd,  $^3J = 21.7$  Hz,  $^4J = 10.2$  Hz), -158.6 (1F, t,  $^3J = 21.7$  Hz).

**HRMS (FAB, compound 54e):** m/z calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 299.0176; found: 299.0176.

**GCMS-EI m/z (compound 55e):** 532  $[\text{M}]^+$  (4.5), 318  $[\text{M}-\text{Bn}-\text{SBn}]^+$  (5.7), 123  $[\text{SBn}]^+$  (7.3), 91  $[\text{Bn}]^+$  (100).



**GCMS-EI m/z (compound 52f):** 272  $[\text{M}]^+$  (4.1), 91  $[\text{Bn}]^+$  (100).

**GCMS-EI m/z (compound 54f):** 316  $[\text{M}]^+$  (4.4), 193  $[\text{M}-\text{SBn}]^+$  (7.9), 149  $[\text{C}_6\text{F}_4\text{H}]^+$  (1.8), 123  $[\text{SBn}]^+$  (1.4), 91  $[\text{Bn}]^+$  (100).

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat, compound 54f):** 3064, 3030, 1684, 1624, 1522, 1475, 1352, 1167, 1128, 1080, 1045, 1018, 947, 860, 752, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 54f)  $\delta$ :** 7.38-7.27 (6H, m), 4.57 (2H, s).

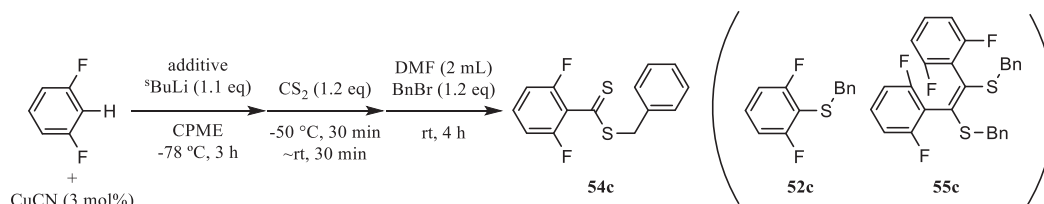
**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 54f)  $\delta$ :** 217.6 (1C), 146.6 (1C, ddd,  $^1J_{\text{CF}} = 248.0$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 11.0$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 2.7$  Hz), 143.7 (1C, ddd,  $^1J_{\text{CF}} = 254.4$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 11.2$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 2.4$  Hz), 141.8 (1C, dddd,  $^1J_{\text{CF}} = 258.8$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 16.5$  Hz, 12.6 Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 2.8$  Hz), 140.9 (1C, dddd,  $^1J_{\text{CF}} = 255.2$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 17.3$  Hz, 12.2 Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 3.9$  Hz), 133.9 (1C), 129.6 (1C, ddd,  $^2J_{\text{CF}} = 23.7$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 11.2$  Hz, 4.9 Hz), 129.3 (2C), 128.9 (2C), 128.1 (1C), 111.1 (1C, dd,  $^2J_{\text{CF}} = 21.1$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 3.3$  Hz), 42.7 (1C).

**$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , compound 54f)  $\delta$ :** -138.5 (1F, ddd,  $^3J = 23.1$  Hz,  $^4J = 13.0$  Hz,  $^5J = 2.8$  Hz), -139.0 (1F, ddd,  $^3J = 23.1$  Hz,  $^4J = 13.1$  Hz,  $^5J = 5.9$  Hz), -151.7 (1F, td,  $^3J = 22.6$  Hz,  $^4J = 7.0$  Hz), -153.6 (1F, td,  $^3J = 21.8$  Hz,  $^4J = 2.8$  Hz).

**HRMS (FAB, compound 54f):** m/z calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_4\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 317.0082; found: 317.0081.

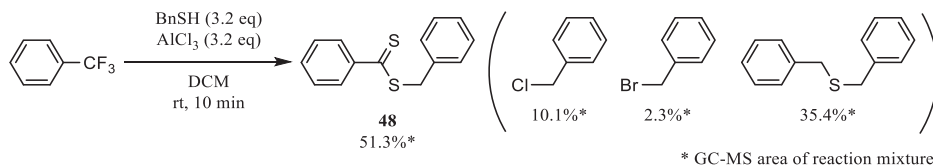
#### 4. ジフルオロメトキシ結合基の構築

##### ジチオエステル **54c** の合成検討 (表 29)



アルゴン雰囲気下、シアン化銅 (8.0 mg, 90  $\mu\text{mol}$ )、添加剤 (0.090-6.0 mmol) およびフルオロアレーン (3.0 mmol) の混合物に CPME (4.8 mL) を加えて  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  に冷却し、*sec*-ブチルリチウムのシクロヘキサン-ヘキサン混合溶液 (1.0 M, 3.3 mmol) を 30 分かけて滴下した。同温で 3 時間攪拌した後、この反応液に二硫化炭素 (0.22 mL, 3.6 mmol) を滴下し、 $-50\text{ }^\circ\text{C}$  に昇温して 30 分間攪拌した。この溶液を室温まで昇温しつつ 30 分間攪拌した後、DMF (2.0 mL, 26 mmol) および臭化ベンジル (0.43 mL, 3.6 mmol) を加えて 4 時間攪拌した。反応液に水 (8.0 mL) を加えて分液し、有機層を GC-MS にて分析した。

##### ベンゾトリフルオリドからのジチオエステル **48** 合成検討 (図 45)



アルゴン雰囲気下、塩化アルミニウム (853 mg, 6.4 mmol) をジクロロメタン (8.0 mL) に懸濁させ、室温の水浴上でベンゾトリフルオリド (0.25 mL, 2.0 mmol) およびベンジルメルカプタン (0.75 mL, 6.4 mmol) を滴下した。同温で 10 分間攪拌した後、氷冷下で飽和重曹水を加え、有機層を GC-MS にて分析した。原料および生成物いずれも公知化合物である。

## 5. 含フッ素アルケニルオキシ末端基の構築

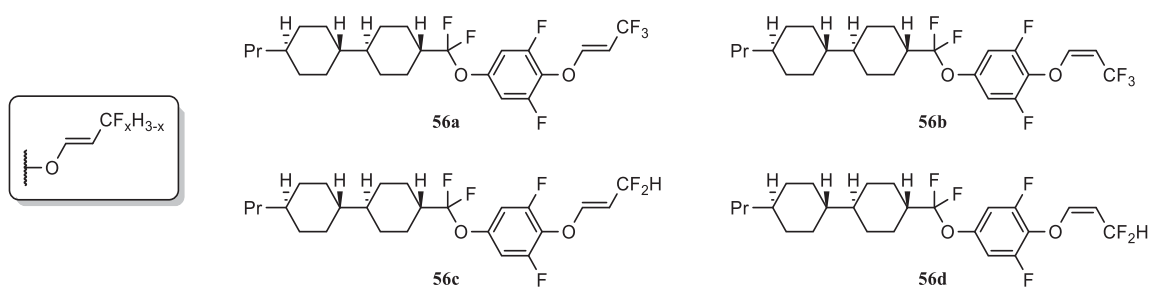


図 47. 第 5 章の標的骨格および化合物例

## 5-1. 含フッ素アルケニルオキシ末端基の液晶分子への利用背景・従来技術

3,3,3-トリフルオロプロペニルオキシ末端基の構築法として、2-ブロモ-3,3,3-トリフルオロプロペンと塩基から *in situ* 調製した 3,3,3-トリフルオロプロピンに対する酸素求核種の付加反応を利用したものが報告されている<sup>76</sup>が、アルキンへの付加反応は *trans* 付加である<sup>77</sup>ため、*Z*体を得るのに適している一方で *E*体を得るのには不適である。研究に着手した当時、前述のアルキン経由の反応を除いて報告例はなく、液晶分子としての性能もほとんど未知数であった。このため、柔軟な分子設計を行うにあたって両異性体を容易に作り分ける技術が強く求められている。

## 5-2. 1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペンとフェノール類との反応

前述したように、3,3,3-トリフルオロプロピンを利用する 3,3,3-トリフルオロプロペニルオキシ末端基の構築では二重結合の幾何に関する異性体を作り分けることができない。そこで、両異性体が入手可能である 1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペンを用いて、立体選択的なエーテル化反応の開発を行うこととした。1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペンを用いる既存の反応例としてはフッ化物イオン<sup>78</sup>、アミン<sup>79</sup>およびチオール<sup>80</sup>等との反応が報告されており、異性体比に言及があるものに関しては *E*体優先的に得られるとされている (図 48)。

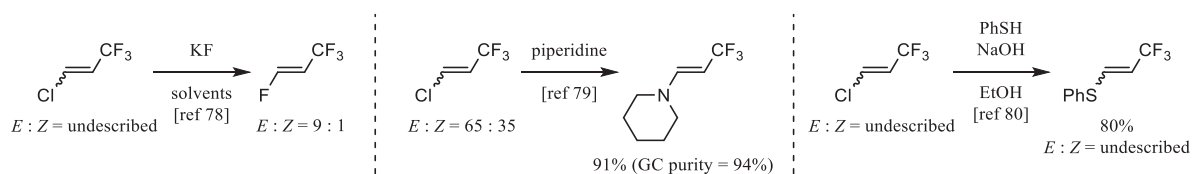


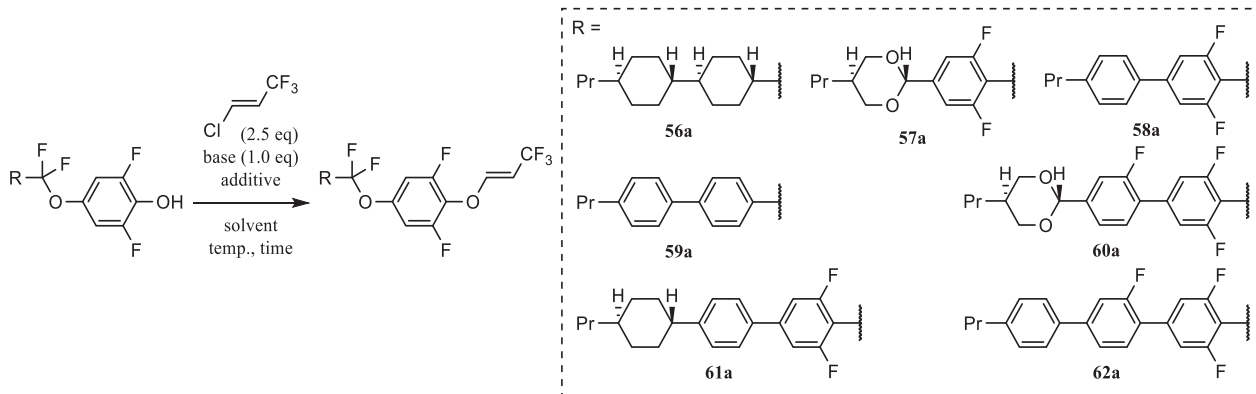
図 48. 1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペンを用いた既存の反応例

手始めに、*E*-1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペンを用いて *E*-3,3,3-トリフルオロプロペニルエーテル類の合成を検討した (表 30)。反応剤の沸点が 19 °C 程度であるため、加熱条件である entry 2 以降はオートクレーブを用いて密閉系で反応を行ったところ、50 °C では 4 日間反応させても 13% しか目的物が得られず (entry 2)、130 °C まで加熱してようやく良好な反応性が確認された (entries 3-9)。いずれの条件でも *Z*体は確認されず、選択性は高いことが分かる。しかしながら、ターフェニル骨格を有するエーテル 62a を得る反応においては、収率こそ 80% と高いものの、*E*:*Z* = 9:1 と異性体の副生が確認された (entry 10)。付加脱離機構で進行していると考えられる本反応では、付加反応により生じるカルバニオンの安定性が生成物の異性体比に影響を及ぼすと推察されたため、対カ

## 5. 含フッ素アルケニルオキシ末端基の構築

チオンの検討を行ったところ、カリウムへの変更は収率の低下をもたらした (entry 11) 一方、第四級アンモニウム塩共存下ではZ体の副生が見られなくなる結果となった (entry 12)。推定される立体選択性の発現機構は後述する。

表 30. *E*-1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペンを用いた付加脱離反応

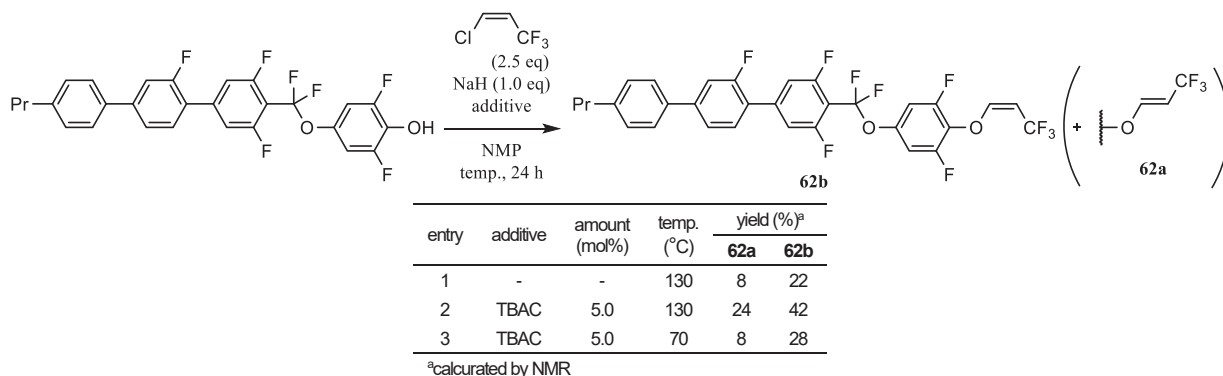


entry	target	base	additive	amount (mol%)	solvent	temp. (°C)	time (h)	yield (%)	
								<i>E</i> -isomer	<i>Z</i> -isomer
1	56a	NaH	-	-	THF	rt	24	0	0
2	56a	NaH	-	-	NMP	50	94	13 <sup>a</sup>	0
3	56a	NaH	-	-	NMP	130	100	44	0
4	56a	NaH	-	-	NMP	130	24	56	0
5	57a	NaH	-	-	NMP	130	24	37	0
6	58a	NaH	-	-	NMP	130	24	69	0
7	59a	NaH	-	-	NMP	130	24	47	0
8	60a	NaH	-	-	NMP	130	24	70	0
9	61a	NaH	-	-	NMP	130	24	50	0
10	62a	NaH	-	-	NMP	130	24	72 <sup>a</sup>	8 <sup>a</sup>
11	62a	KH	-	-	NMP	130	24	39 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>
12	62a	NaH	TBAC	5.0	NMP	130	24	75	0

<sup>a</sup>calculated by NMR

また、*Z*-1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペンを用いたエーテル合成も検討した (表 31)。前述の最も選択性の悪かったターフェニル骨格を有する基質との反応では予測通り低選択性であり (entry 1)、この選択性は第四級アンモニウム塩の添加により更に低下した (entry 2)。収率は計 66%へと向上していることから反応の促進効果があると判断し、第四級アンモニウム塩添加系で反応温度の温和化による選択性の向上を狙ったが、*E*体である 62a の副生は避けられなかった (entry 3)。

表 31. Z-1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペンを用いた付加脱離反応



ここで、両異性体の生成機構を図 49 に示す。*E*-1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペンに対してフェノキシドが付加すると、アリールオキシ基とアニオン、塩素原子とトリフルオロメチル基がそれぞれ *anti* に位置するカルバニオンが生成する。ここから塩化物イオンが脱離するためには塩素原子とアニオンが *anti* になるよう配座変化が起こる必要があるが、アリールオキシ基とトリフルオロメチル基の嵩高さ故に回転障壁が大きい一方で、アニオンが反転した際には回転障壁が小さい上に  $60^\circ$  のみの回転で済むため、後者の方が進行しやすい。従って *E* 体が優先的に生成する。*Z*-1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペンを出発した場合も、塩素原子とトリフルオロメチル基間の障壁が大きいためそれを避ける形で速度論的に *Z* 体生成が優先する。第四級アンモニウム塩存在下では、どちらを出発しても熱力学的により安定な *E* 体の生成比が向上していることから、大きな対カチオンがカルバニオンの安定性を高めていると考えられる。これらのことから、本反応系は *E* 体合成に適している一方で *Z* 体合成には適していないと結論付けられる。

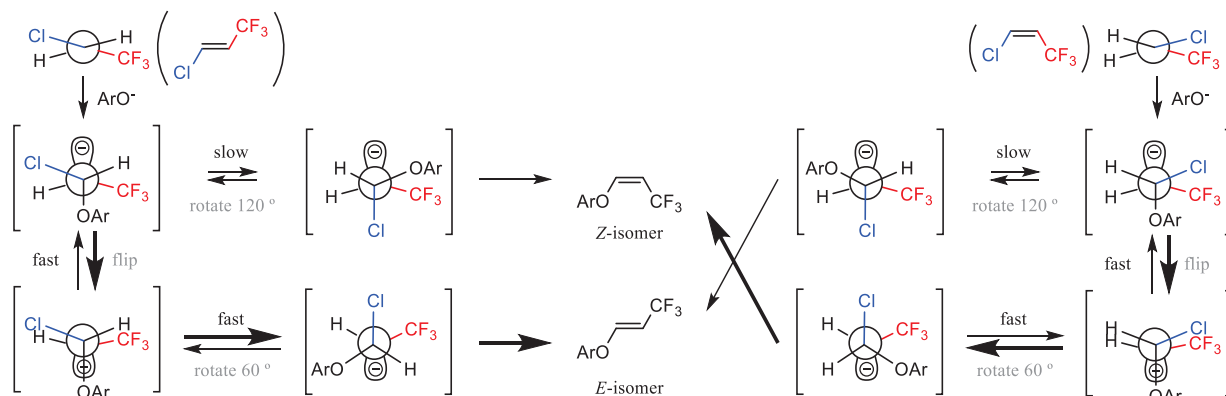


図 49. 付加脱離反応における反応中間体のニューマン投影式

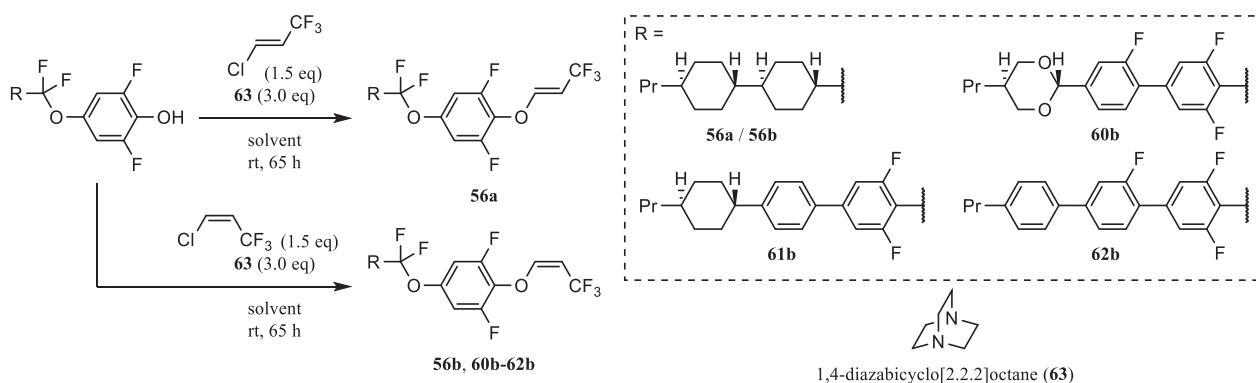
フェノキシドの付加脱離反応によるエーテル合成は立体選択性が低い組み合わせが存在する上に、概して収率も高くない。この原因の 1 つにフェノキシドの求核性の低さが挙げられる。ポジ型液晶において長軸方向の誘電率  $\epsilon_{||}$  を増大させるための 2,6 位フッ素原子と 4 位のジフルオロメトキシ結合基がベンゼン環の電子密度を下げているために無置換フェノキシドと比較して顕著に求核性が低いと考えられ、強塩基性で加熱するという過酷な条件が必要となっている。そこで、フェノキシドの求核性向上を狙ったアプローチに期待が持てないと判断し、1-クロロ-3,3,3-



## 5. 含フッ素アルケニルオキシ末端基の構築

トリフルオロプロペンの求電子性向上を狙うこととした。求電子剤の活性化に常用されている求核触媒を利用することとし、3-ヨードアクリル酸エチルの付加脱離反応<sup>81</sup>を参考に1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (**63**) を用いて反応を行った (表 32)。いずれのフェノール誘導体においても対応するエーテルが得られ、その二重結合の幾何は用いた 1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペンのそれと同一であった。*E*-1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペンは *Z* 体と比較して反応性が低く、原料が残る結果となった。ビシクロヘキシル骨格を有するフェノール誘導体の DMF への溶解性が良くないため溶媒をトルエンへと変更した (entry 6) と収率の向上が見られた。

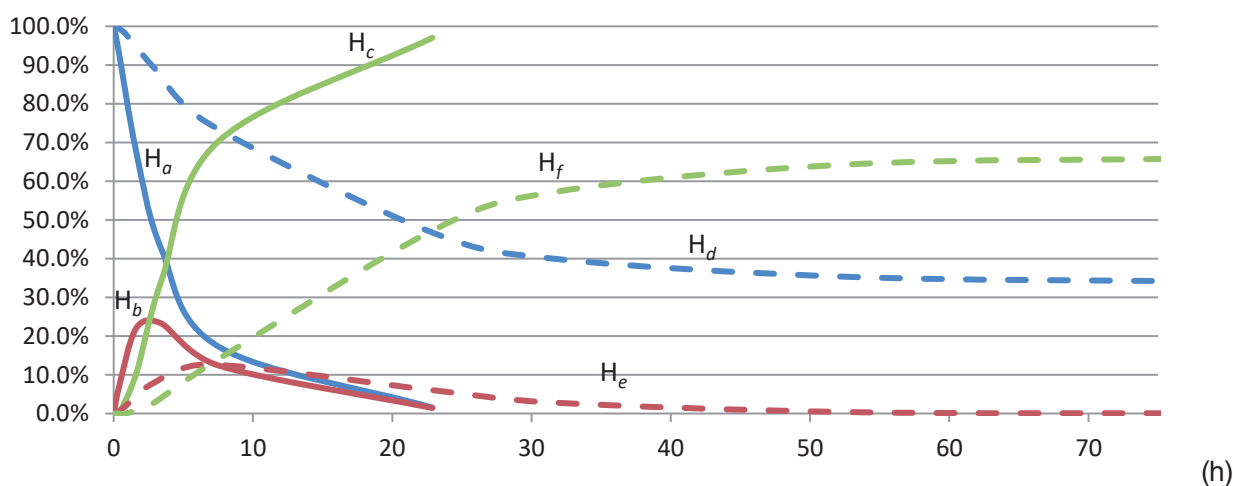
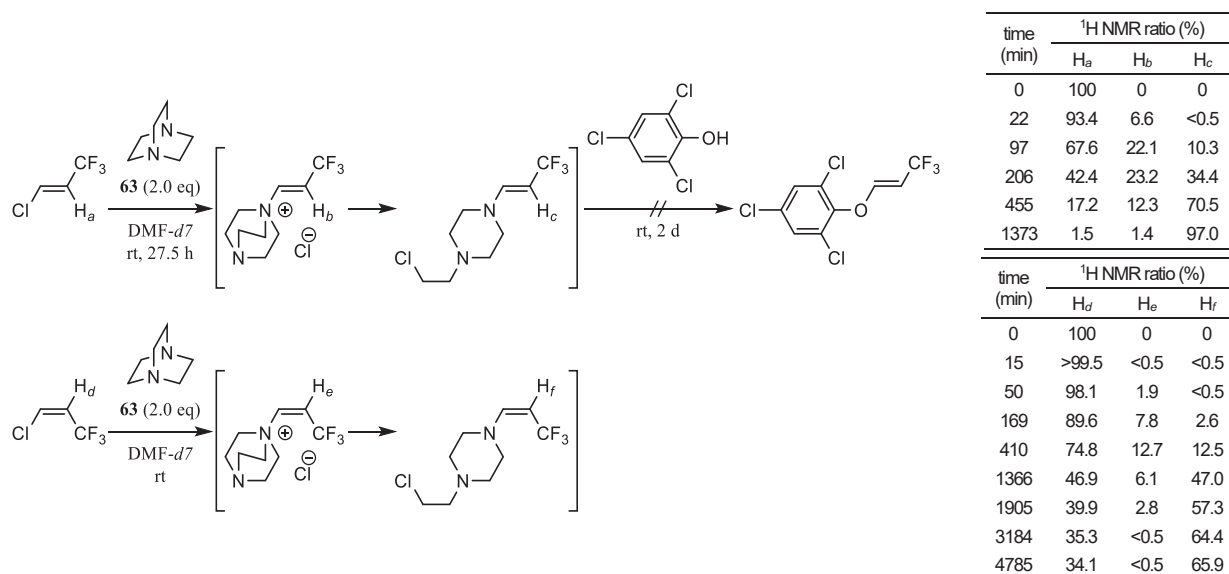
表 32. 求核触媒 **63** を用いた 3,3,3-トリフルオロプロペニルエーテルの合成



entry	target	1-chloro-3,3,3-trifluoropropene	solvent	yield (%)	
				<i>E</i> -isomer	<i>Z</i> -isomer
1	<b>56b</b>	<i>Z</i> -isomer	DMF	0	82
2	<b>60b</b>	<i>Z</i> -isomer	DMF	0	85
3	<b>61b</b>	<i>Z</i> -isomer	DMF	0	87
4	<b>62b</b>	<i>Z</i> -isomer	DMF	0	79
5	<b>56a</b>	<i>E</i> -isomer	DMF	25 <sup>a</sup>	0
6	<b>56a</b>	<i>E</i> -isomer	PhMe	32	0

<sup>a</sup>calculated by NMR

ここで、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (**63**) が想定通りに求核触媒として機能しているか否かを確認することとした。他の求核種が存在しない条件下では求核触媒と求電子剤との反応成績体が観測されるはずであるので、フェノール類非存在下、*E*-1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペンと **63** とを重 DMF 中で混合し、経時的に NMR 測定を行った (表 33、図 50)。混合後 5 分の時点で 6.6%程が第四級アンモニウム塩へと変化し、以降も *E*-1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペンは **63** との二次反応に従って減少していく。一方、生成した第四級アンモニウム塩は塩化物イオンの攻撃により開環し、1-(2-クロロエチル)-4-(*E*-3,3,3-トリフルオロプロペニル)ピペラジンへと変換されていき、これは 22 時間の時点で 97%に達する。完全にこの開環体へと変換されてしまった後にフェノール類を加えても対応するエーテル類は生成しないことから、やはり **63** が付加して塩化物イオンが脱離した第四級アンモニウム塩が活性中間体であることが分かる。一方で、*Z*-1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペンを用いて同様の観測を行うと、*E* 体と比較して第四級アンモニウム塩の生成が遅いことが分かった。フェノール類存在下の反応におけるエーテル類の収率が *Z* 体 > *E* 体となったのは、不安定活性種の濃度が必要以上に上昇しない *Z* 体の方が分解パスの進行を抑えられ、結果として所望の反応が効率的に進行しやすいためであると考えられる。

表 33. 求核触媒 **63** と 1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペンの反応の経時変化図 50. 求核触媒 **63** と 1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペンの反応の経時変化

以上より、3,3,3-トリフルオロプロペニルエーテルの2種の幾何異性体を作り分ける技術の開発に成功した。

### 5-3. 1-クロロ-3,3-ジフルオロプロペン類とフェノール類との反応

次に著者は3,3-ジフルオロプロペニルエーテル類 (**56c**、**56d**) を標的化合物として設定した。これは、第二節で述べた1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (**63**) を用いたエーテル化反応を、1-クロロ-3,3-ジフルオロプロペンに適用することにより得られると考えた。1-クロロ-3,3-ジフルオロプロペンは市販されていないため4工程で合成した<sup>82-83</sup>ものを用いたが、所望の付加脱離反応は殆ど進行しなかった(図 51)。アリル位フッ素原子が1つ減ったためにオレフィンの求電子性が低下し、求核触媒 **63** の付加が非常に進行しにくくなっていると考えられる。

## 5. 含フッ素アルケニルオキシ末端基の構築

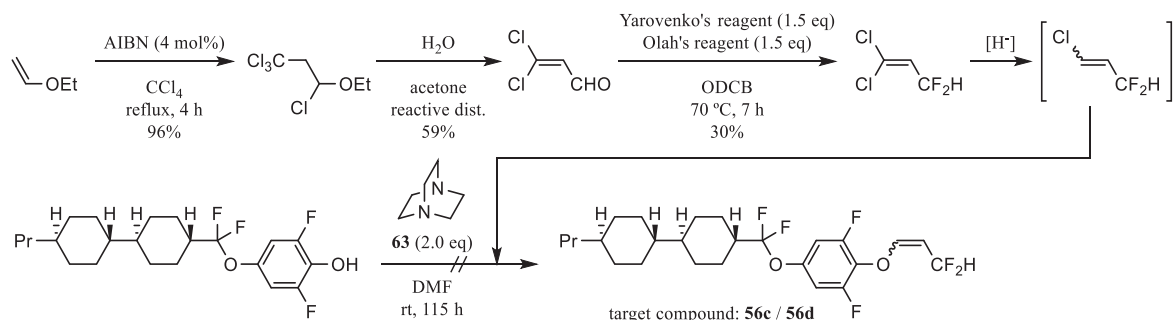


図 51. 1-クロロ-3,3-ジフルオロプロペンを用いたエーテル化の試み

そこで、2 位にヨウ素原子を有する 1-クロロ-3,3,3-トリフルオロ-2-ヨードプロペンの利用を考えた。ヨウ素原子は水素原子よりも電気陰性度が高く、ハロゲン原子の中では R 効果が小さいためにオレフィンの電子密度を低下できると考えられることから、求核触媒 **63** を用いた付加脱離反応における反応性が高くなると予想される。また、炭素-ヨウ素結合は容易に切断可能であるため、ヨウ素原子はエーテル化を行った後に除去できるだけでなく、これを足掛かりとした更なる誘導化も視野に入れることができる有用な脱離基であると考えられる。用いる 1-クロロ-3,3-ジフルオロ-2-ヨードプロペンは図 52 に示す経路にて合成した。まずプロピオール酸メチルを既報<sup>84</sup>に従ってヨードクロロ化し、次いでエステル部分を DIBAL 還元した後にフッ素化剤 **64** によりジフルオロメチル基へと変換した。このテトラハロアルケン熱安定性に乏しく蒸留精製すると 2 割程度の収率となったが、脱酸素的フッ素化反応そのものは問題なく進行していた。中間体である 3-クロロ-2-ヨードアクロレインは長期保存すると異性化してしまうが、いずれの反応においてもオレフィンの幾何は保持され、*E*-1-クロロ-3,3-ジフルオロ-2-ヨードプロペンを立体選択的に得ることができた。

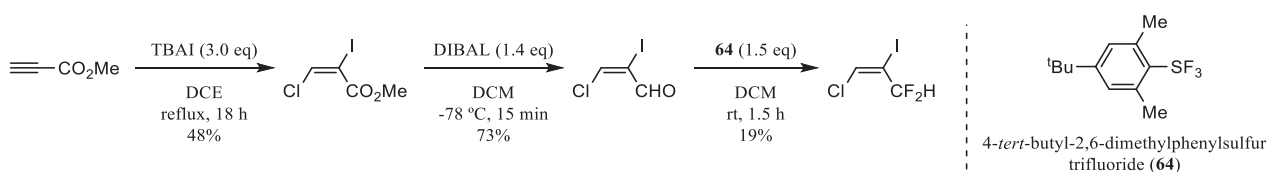


図 52. *E*-1-クロロ-3,3-ジフルオロ-2-ヨードプロペンの合成

得られた *E*-1-クロロ-3,3-ジフルオロ-2-ヨードプロペンを用いて、求核触媒 **63** によるフェノール類との反応を行った (図 53)。収率は 55% と中程度であるものの立体選択的に反応が進行し、*Z* 体の副生は確認されなかった。なお、ヨウ素原子の還元的除去はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム存在下、水素化ホウ素ナトリウムを作用させることにより幾何純度を損なうことなく行うことができ、エーテル **56d** が高選択的に得られた。

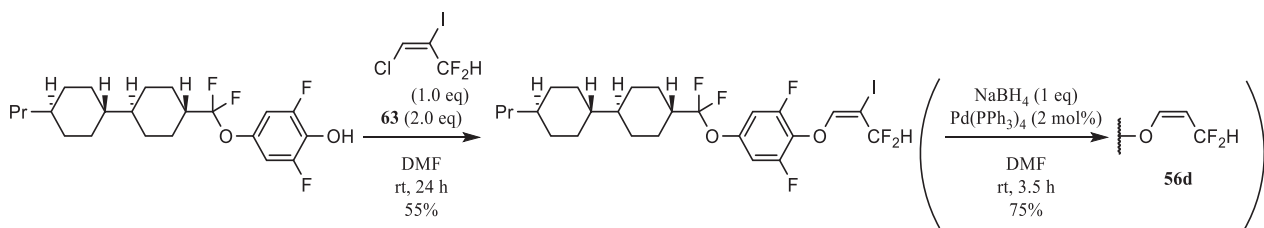


図 53. *E*-1-クロロ-3,3-ジフルオロ-2-ヨードプロペンを用いた付加脱離反応および脱ヨウ素反応

エーテル **56d** の幾何異性体であるエーテル **56c** を得る場合には *Z*-1-クロロ-3,3-ジフルオロ-2-ヨードプロペンを用いて同様の反応を行えば良いと考えられるが、**56c** はプロパルギルアルコールを炭素鎖源とする手法により容易に得ることができる (図 54) ため、本手法の優位性はない。

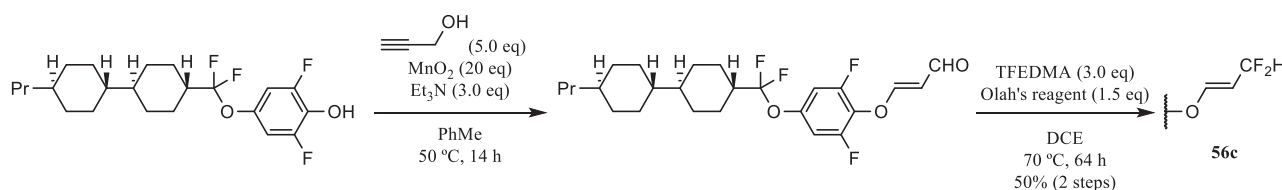


図 54. プロパルギルアルコールを炭素鎖源とする *E*-3,3-ジフルオロプロペニルエーテル **56c** の合成

以上、求核触媒 **63** を用いた立体保持型の付加脱離反応を、フッ素原子の 1 つ少ないエーテル **56d** の立体選択的合成にも適用できることを示した。本反応が進行するか否かはオレフィンの電子密度により決まるため標的エーテルの構造によっては一時官能基の利用が必須となるが、熱力学的に不利な *Z* 体の合成において効果的である点で非常に有用性が高いと考えられる。

#### 5-4. アゾール類との反応

求核触媒 **63** を用いた含フッ素アルケニルハライドとフェノール類との立体選択的の反応を開発できたので、その他の求核種との反応への応用を試みた。機能性化合物を視野に入れ、有機 EL や医薬品に見られる骨格であるカルバゾールやベンズイミダゾールを求核種として選定して反応を行ったが、所望の反応は進行しなかった (図 55)。これらアゾール類はフェノール類とは異なり求核触媒 **63** の塩基性では脱プロトン化できないためにアニオンの発生が見込めず、窒素原子上の非共有電子対もベンゼン環との共役により非局在化しているために求核性が不足していると考えられる。低求核性の基質を用いると不安定活性種の分解が優先してしまうため、本反応はフェノール類以上の求核性を有する基質に有効であると言える。

## 5. 含フッ素アルケニルオキシ末端基の構築

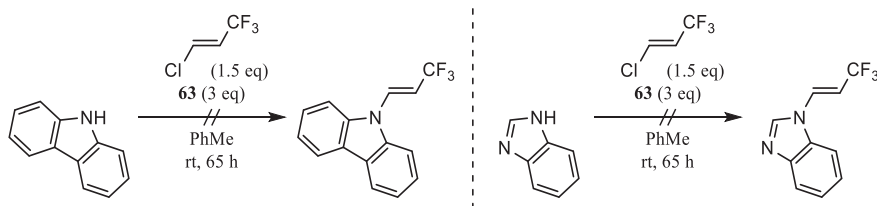


図 55. 窒素求核種と *E*-1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペンとの反応検討

### 5-5. 含フッ素アルケニルオキシ末端基の構築の総括

以上、フェノール類から対応する含フッ素アルケニルエーテル類の構築法を開発した。熱力学的に有利な *E* 体を得る際には強塩基および相間移動触媒を、熱力学的に不利な *Z* 体を得る際には求核触媒 **63** をそれぞれ用いることにより両異性体の作り分けが容易に可能となった。今回は末端基に着目した開発を行ったが、図 56 のように含フッ素アルケニルオキシ部位が結合基として登場するような分子設計にも適用可能であると考えられ、液晶分子の合成戦略の幅が広がったと言える。

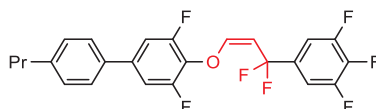


図 56. 含フッ素アルケニルオキシ結合基を有する液晶分子案

### 5-6. 第 5 章に関する実験

#### 融点の測定条件

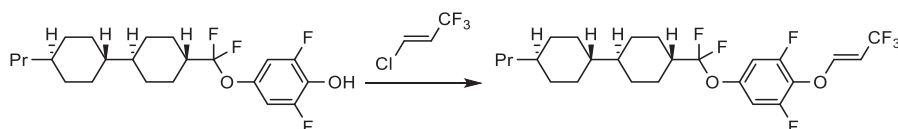
装置は MP 70 (Mettler Toledo) を用いた。昇温速度を  $0.5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$  に設定して開放系で測定し、光透過度が 100% になるまでの推移を記録した。固体から直接液体へと変化するものは 1 点のみ、途中で液晶相を経るものは相転移温度を低い順に 2~3 点それぞれ記載した。

#### 赤外吸収スペクトルの測定条件

装置は FT-720 (HORIBA) を用いた。バックグラウンドは試料を乗せずに空気中で測定し、本測定は固体試料をそのまま用いて積算 16 回で測定した。

#### NMR の分析条件

装置は ASCEND または ULTASHIELD PLUS (Bruker) を用いた。内部標準物質としてテトラメチルシラン ( $^1\text{H}$  および  $^{13}\text{C}$  における 0 ppm) を用い、 $^1\text{H}$  NMR および  $^{19}\text{F}$  NMR は積算 16 回で、 $^{13}\text{C}$  NMR は積算 4096 回、1024 回または 256 回でそれぞれ測定した。

化合物 **56a** の合成

<水素化ナトリウム法> オートクレーブ中、60%水素化ナトリウム (800 mg, 20 mmol) をヘキサンで洗浄することにより鉱油フリーとした後に NMP (40 mL) に懸濁させた。この懸濁液に 2,6-ジフルオロ-4-(ジフルオロ[*trans*-4-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)シクロヘキシル]メトキシ)フェノール (8.05 g, 20 mmol) を加えて発泡が収まるまで攪拌し、残存水素ガスをアルゴンでパージした後、*E*-1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペン (5.0 mL, 50 mmol) を加えて封管して 130 °C で 24 時間攪拌した。冷後、反応液を氷水上にかけ、析出した固体を吸引濾取した。得られた固体をシリカゲルパッド (ヘキサンにて溶出) にて精製し、表題化合物を白色固体 (5.54 g, 56%) として得た。

<求核触媒法> アルゴン雰囲気下、2,6-ジフルオロ-4-(ジフルオロ[*trans*-4-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)シクロヘキシル]メトキシ)フェノール (1.21 g, 3.0 mmol) および求核触媒 **63** (1.01 g, 9.0 mmol) をトルエン (24 mL) に溶解し、*E*-1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペン (0.45 mL, 4.5 mmol) を加えて室温で 65 時間攪拌した。反応液をセライト濾過して濾液を減圧下濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルパッド (ヘキサンにて溶出) にて精製し、表題化合物を白色固体 (469 mg, 32%) として得た。

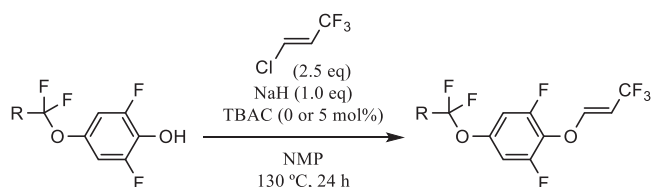
mp: 51.5-52.3 °C, 101.0-101.2 °C

IR  $\nu_{\max}$  (neat): 2954, 2918, 2852, 1687, 1608, 1520, 1448, 1327, 1277, 1248, 1227, 1171, 1119, 1066, 1034, 941.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.19 (1H, dq,  $^4J_{\text{HF}} = 2.2$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 12.4$  Hz), 6.87 (2H, d,  $^3J_{\text{HF}} = 8.4$  Hz), 5.23 (1H, dq,  $^3J_{\text{HF}} = 6.5$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 12.5$  Hz), 2.05-1.94 (3H, m), 1.89-1.81 (2H, m), 1.79-1.68 (4H, m), 1.39-1.26 (4H, m), 1.18-1.10 (3H, m), 1.10-0.92 (6H, m), 0.91-0.80 (5H, m).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 154.7 (2C, dd,  $^3J_{\text{CF}} = 6.0$  Hz,  $^1J_{\text{CF}} = 251.9$  Hz), 153.0 (q,  $^3J_{\text{CF}} = 7.8$  Hz), 147.9 (t,  $^3J_{\text{CF}} = 12.6$  Hz), 128.4 (t,  $^2J_{\text{CF}} = 15.2$  Hz), 126.0 (t,  $^1J_{\text{CF}} = 271.2$  Hz), 123.9 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 267.2$  Hz), 106.5 (2C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 24.5$  Hz), 99.4 (q,  $^2J_{\text{CF}} = 34.5$  Hz), 43.7 (t,  $^2J_{\text{CF}} = 25.5$  Hz), 43.2, 42.7, 39.8, 37.6, 33.5 (2C), 30.1 (2C), 28.7 (2C), 25.7 (2C, t,  $^3J_{\text{CF}} = 2.4$  Hz), 20.0, 14.3.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -60.3 (3F, s), -78.8 (2F, s), -125.8 (2F, s).

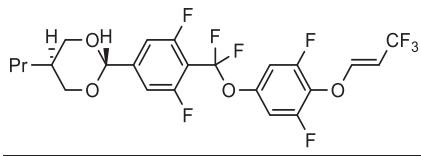
化合物 **57a-62a** の合成

オートクレーブ中、60%水素化ナトリウム (300 mg, 7.5 mmol) をヘキサンで洗浄することにより鉱油フリーとした後に NMP (15 mL) に懸濁させた。この懸濁液にフェノール誘導体 (7.5 mmol) を加えて発泡が収まるまで攪拌し、残存水素ガスをアルゴンでパージした後、*E*-1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペン (1.86 mL, 19 mmol) を加え



## 5. 含フッ素アルケニルオキシ末端基の構築

て封管して 130 °C で 24 時間攪拌した。冷後、反応液を氷水上にあげ、析出した固体を吸引濾取した。得られた固体をシリカゲルパッド (ヘキサンにて溶出) にて精製し、表題化合物を白色固体として得た。なお、化合物 **62a** 合成に際しては各試薬 1/5 量を用い、アルゴンパージ後に TBAC (20.8 mg, 75 mol) を加えて反応を行った。



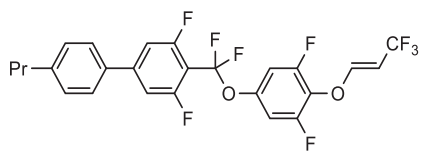
mp: 55.2-55.8 °C

IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat): 3103, 29464, 2933, 2850, 2320, 1685, 1508, 1435, 1390, 1327, 1228, 1124, 1080, 1005, 931, 860.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.19 (1H, dq,  $^4J_{\text{HF}} = 2.2$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 12.4$  Hz, overlap with 7.14), 7.14 (2H, d,  $^3J_{\text{HF}} = 10.1$  Hz), 6.98 (2H, d,  $^3J_{\text{HF}} = 8.0$  Hz), 5.37 (1H, s), 5.25 (1H, dq,  $^3J_{\text{HF}} = 6.5$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 12.4$  Hz), 4.24 (2H, dd,  $^3J = 4.6$  Hz,  $^2J = 11.8$  Hz), 3.52 (2H, t,  $^3J$  &  $^2J = 11.5$  Hz), 2.12 (1H, m), 1.39-1.29 (2H, m), 1.13-1.06 (2H, m), 0.93 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 159.9 (2C, dd,  $^3J_{\text{CF}} = 5.5$  Hz,  $^1J_{\text{CF}} = 257.8$  Hz), 154.7 (2C, dd,  $^3J_{\text{CF}} = 5.8$  Hz,  $^1J_{\text{CF}} = 252.8$  Hz), 152.9 (1C, q,  $^3J_{\text{CF}} = 7.8$  Hz), 147.1 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}} = 12.5$  Hz), 145.0 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}} = 10.2$  Hz), 129.2 (1C, t,  $^2J_{\text{CF}} = 15.2$  Hz), 123.8 (1C, q,  $^1J_{\text{CF}} = 267.1$  Hz), 120.2 (1C, t,  $^1J_{\text{CF}} = 266.5$  Hz), 110.6 (2C, dd,  $^4J_{\text{CF}} = 3.3$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 24.4$  Hz), 109.5 (1C, tt,  $^2J_{\text{CF}} = 14.0$  Hz, 32.3 Hz), 107.2 (2C, dd,  $^4J_{\text{CF}} = 6.1$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 18.7$  Hz), 99.6 (1C, q,  $^2J_{\text{CF}} = 34.5$  Hz), 98.7, 72.5 (2C), 33.9, 30.2, 19.5, 14.1.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -60.3 (3F, s), -61.7 (2F, t,  $^4J = 26.5$  Hz), -110.2 (2F, t,  $^4J = 26.4$  Hz), -125.1 (2F, s).



mp: 41.2-42.0 °C

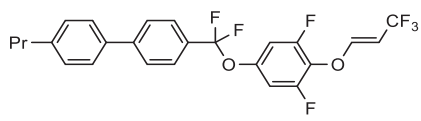
IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat): 3103, 2966, 2935, 2877, 2351, 2320, 2312, 1685, 1635, 1558, 1508, 1238, 1109, 1084, 935, 795.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.49 (2H, d,  $^3J = 8.2$  Hz), 7.30 (2H, d,  $^3J = 8.2$  Hz), 7.24-7.18 (3H, m), 7.02 (2H, d,  $^3J_{\text{HF}} = 8.0$  Hz), 5.26 (1H, dq,  $^3J_{\text{HF}} = 6.4$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 12.5$  Hz), 2.65 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.68 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 0.97 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 160.3 (2C, dd,  $^3J_{\text{CF}} = 6.0$  Hz,  $^1J_{\text{CF}} = 257.2$  Hz), 154.7 (2C, dd,  $^3J_{\text{CF}} = 5.8$  Hz,  $^1J_{\text{CF}} = 252.9$  Hz), 152.9 (1C, q,  $^3J_{\text{CF}} = 7.8$  Hz), 147.2 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}} = 11.9$  Hz, overlap with 147.1), 147.1 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}} = 10.4$  Hz, overlap with 147.2), 144.4, 134.7, 129.4 (2C, overlap with 129.2), 129.2 (1C, t,  $^2J_{\text{CF}} = 15.1$  Hz, overlap with 129.4), 126.8 (2C), 123.8 (1C, q,  $^1J_{\text{CF}} = 267.2$  Hz), 120.4 (1C, t,  $^1J_{\text{CF}} = 266.5$  Hz), 11.07 (2C, dd,  $^4J_{\text{CF}} = 2.8$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 24.0$  Hz), 107.7 (1C, tt,  $^2J_{\text{CF}} = 14.9$  Hz, 32.1 Hz, overlap with 107.3), 107.3 (2C, dd,  $^4J_{\text{CF}} = 6.2$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 19.0$  Hz, overlap with 107.7), 99.7 (1C, q,  $^2J_{\text{CF}} = 34.5$  Hz), 37.7, 24.4, 13.8.

5. 含フッ素アルケニルオキシ末端基の構築

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -60.3 (3F, s), -61.6 (2F, t,  $^4J = 26.0$  Hz), -110.7 (2F, t,  $^4J = 26.0$  Hz), -125.1 (2F, s).



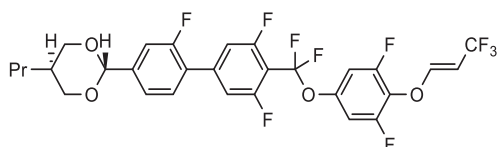
mp: 88.3-88.9 °C, 89.8-90.3 °C

IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat): 2970, 2933, 2364, 2322, 1716, 1684, 1558, 1541, 1516, 1489, 1244, 1157, 1092, 1036, 933, 796.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.75 (2H, d,  $^3J = 8.6$  Hz), 7.69 (2H, d,  $^3J = 8.5$  Hz), 7.53 (2H, dt,  $^4J_{\text{HF}} = 1.7$  Hz,  $^3J = 8.2$  Hz), 7.29 (2H, d,  $^3J = 8.2$  Hz, overlap with  $\text{CHCl}_3$ ), 7.21 (1H, dq,  $^4J_{\text{HF}} = 2.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 12.4$  Hz), 7.01 (2H, d,  $^3J_{\text{HF}} = 8.2$  Hz), 5.26 (1H, dq,  $^3J_{\text{HF}} = 6.4$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 12.4$  Hz), 2.65 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.69 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 0.98 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 154.8 (2C, dd,  $^3J_{\text{CF}} = 5.8$  Hz,  $^1J_{\text{CF}} = 252.4$  Hz), 153.0 (1C, q,  $^3J_{\text{CF}} = 7.8$  Hz), 147.8 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}} = 12.3$  Hz), 144.3, 142.9, 137.2, 131.1 (1C, t,  $^2J_{\text{CF}} = 31.0$  Hz), 129.1 (2C, overlap with 128.9), 128.9 (1C, t,  $^2J_{\text{CF}} = 15.2$  Hz, overlap with 129.1), 127.2 (2C, overlap with 127.1), 127.1 (2C, overlap with 127.2), 125.9 (2C, t,  $^3J_{\text{CF}} = 4.0$  Hz), 123.7 (1C, q,  $^1J_{\text{CF}} = 267.3$  Hz, overlap with 122.6), 122.6 (1C, t,  $^1J_{\text{CF}} = 264.1$  Hz, overlap with 123.7), 107.0 (2C, dd,  $^4J_{\text{CF}} = 5.8$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 18.8$  Hz), 99.6 (1C, q,  $^2J_{\text{CF}} = 34.5$  Hz), 37.7, 24.5, 13.8.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -60.3 (3F, s), -66.1 (2F, s), -125.3 (2F, s).



mp: 77.2-78.9 °C, 84.9-85.5 °C, 96.2-97.9 °C

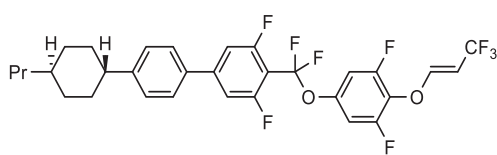
IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat): 3103, 2966, 2933, 2852, 2378, 2320, 1685, 1637, 1508, 1400, 1294, 1228, 1111, 1076, 1032, 837.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.45-7.34 (3H, m), 7.22-7.20 (3H, m), 7.02 (2H, d,  $^3J_{\text{HF}} = 8.0$  Hz), 5.44 (1H, s), 5.26 (1H, dq,  $^3J_{\text{HF}} = 6.4$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 12.9$  Hz), 4.26 (2H, dd,  $^3J = 4.6$  Hz,  $^2J = 11.7$  Hz), 3.55 (2H, t,  $^3J$  &  $^2J = 11.6$  Hz), 2.16 (1H, m), 1.40-1.30 (2H, m), 1.14-1.07 (2H, m), 0.94 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 159.9 (2C, dd,  $^3J_{\text{CF}} = 5.8$  Hz,  $^1J_{\text{CF}} = 257.5$  Hz), 159.5 (1C, d,  $^1J_{\text{CF}} = 250.2$  Hz), 154.8 (2C, dd,  $^3J_{\text{CF}} = 5.8$  Hz,  $^1J_{\text{CF}} = 252.9$  Hz), 153.0 (1C, q,  $^3J_{\text{CF}} = 7.8$  Hz), 147.1 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}} = 12.4$  Hz), 142.2 (1C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 8.0$  Hz), 141.4 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}} = 11.0$  Hz), 130.0 (1C, d,  $^4J_{\text{CF}} = 2.4$  Hz), 129.3 (1C, t,  $^2J_{\text{CF}} = 15.2$  Hz), 125.6 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 12.6$  Hz), 123.9 (1C, q,  $^1J_{\text{CF}} = 267.2$  Hz, overlap with 122.6), 122.6 (1C, d,  $^3J_{\text{CF}} = 3.5$  Hz, overlap with 123.9), 120.3 (1C, t,  $^1J_{\text{CF}} = 266.9$  Hz), 114.6 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}} = 24.1$  Hz), 113.2 (2C, dt,  $^4J_{\text{CF}} = 3.2$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 24.2$  Hz), 108.8 (1C, tt,  $^2J_{\text{CF}} = 14.0$  Hz, 32.2 Hz), 107.3 (2C, dd,  $^4J_{\text{CF}} = 5.9$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 18.6$  Hz), 99.9 (overlap with 99.7), 99.7 (1C, q,  $^2J_{\text{CF}} = 34.5$  Hz), 72.7 (2C), 34.0, 30.4, 19.6, 14.2.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -60.3 (3F, s), -61.8 (2F, t,  $^4J = 26.4$  Hz), -110.6 (2F, t,  $^4J = 26.1$  Hz), -116.9 (1F, s), -125.0 (2F, s).

5. 含フッ素アルケニルオキシ末端基の構築



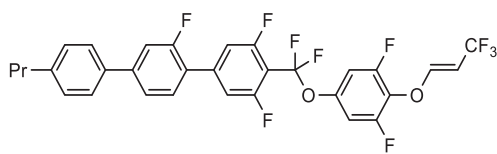
mp: 100.3-101.4 °C, 130.3-130.8 °C

IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat): 3095, 2922, 2852, 2366, 2322, 1685, 1635, 1508, 1400, 1304, 1228, 1113, 1080, 1034, 939, 829.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.50 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz), 7.32 (2H, d, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz), 7.24-7.18 (3H, m), 7.02 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 8.0 Hz), 5.26 (1H, dq, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 6.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.9 Hz), 2.53 (1H, tt, <sup>3</sup>J = 3.2 Hz, 12.2 Hz), 1.95-1.86 (4H, m), 1.54-1.42 (2H, m, overlap with H<sub>2</sub>O), 1.41-1.20 (5H, m), 1.13-1.02 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 160.3 (2C, dd, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 6.0 Hz, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 270.0 Hz), 154.7 (2C, dd, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 5.8 Hz, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 252.8 Hz), 152.9 (1C, q, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 7.8 Hz), 149.6, 147.2 (1C, t, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 12.7 Hz, overlap with 147.1), 147.1 (1C, t, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 10.4 Hz, overlap with 147.2), 134.8, 129.3 (1C, t, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 15.1 Hz), 127.8 (2C, overlap with 123.8), 126.8 (2C), 123.8 (1C, q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 267.3 Hz, overlap with 127.8), 120.4 (1C, t, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 266.6 Hz), 110.7 (2C, dd, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 2.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 23.9 Hz), 107.7 (1C, tt, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 14.4 Hz, 32.1 Hz, overlap with 107.3), 107.3 (2C, dd, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 6.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 18.8 Hz, overlap with 107.7), 99.7 (1C, q, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 34.5 Hz), 44.4, 39.7, 37.0, 34.2 (2C), 33.5 (2C), 20.0, 14.4.

<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -60.3 (3F, s), -61.6 (2F, t, <sup>4</sup>J = 26.2 Hz), -110.7 (2F, t, <sup>4</sup>J = 26.1 Hz), -125.1 (2F, s).



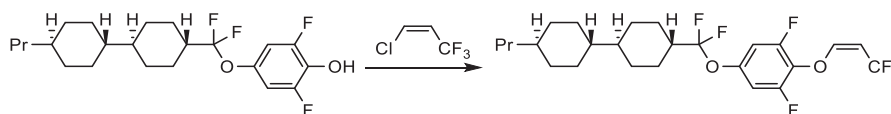
mp: 81.7-82.2 °C, 104.0-104.7 °C, 124.6-124.9 °C

IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat): 3101, 2964, 2933, 2875, 2368, 2322, 1689, 1637, 1516, 1396, 1308, 1236, 1113, 1082, 1036, 798.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.56-7.52 (2H, m), 7.50-7.48 (2H, m), 7.43 (1H, d, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 12.3 Hz), 7.32-7.26 (4H, m, overlap with CHCl<sub>3</sub>), 7.21 (1H, dq, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub> = 2.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.3 Hz), 7.03 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 8.0 Hz), 5.26 (1H, dq, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 6.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.4 Hz), 2.65 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.69 (2H, sext, J = 7.4 Hz), 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 160.0 (2C, dd, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 4.9 Hz, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 258.9 Hz, overlap with 159.9), 159.9 (1C, d, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 250.2 Hz, overlap with 160.0), 154.7 (2C, dd, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 5.8 Hz, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 252.9 Hz), 152.9 (1C, q, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 7.5 Hz), 147.1 (1C, t, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 12.6 Hz), 144.5 (1C, d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 8.5 Hz), 143.3, 141.5 (1C, t, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 11.3 Hz), 130.3 (1C, d, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 3.1 Hz), 129.3 (1C, t, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 15.0 Hz, overlap with 129.2), 129.2 (2C, overlap with 129.3), 126.8 (2C), 123.8 (1C, q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 267.2 Hz), 123.6 (1C, d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 12.7 Hz), 123.2 (1C, d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 3.0 Hz), 120.3 (1C, t, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 267.0 Hz), 114.8 (1C, d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 23.2 Hz), 113.0 (2C, dt, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 3.5 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 24.2 Hz), 108.6 (1C, tt, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 14.9 Hz, 31.9 Hz), 107.3 (2C, dd, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 6.5 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 18.4 Hz), 99.7 (1C, q, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 34.4 Hz), 37.7, 24.5, 13.8.

<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -60.3 (3F, s), -61.7 (2F, t, <sup>4</sup>J = 26.1 Hz), -110.7 (2F, t, <sup>4</sup>J = 26.1 Hz), -116.9 (1F, s), -125.0 (2F, s).

化合物 **56b** の合成

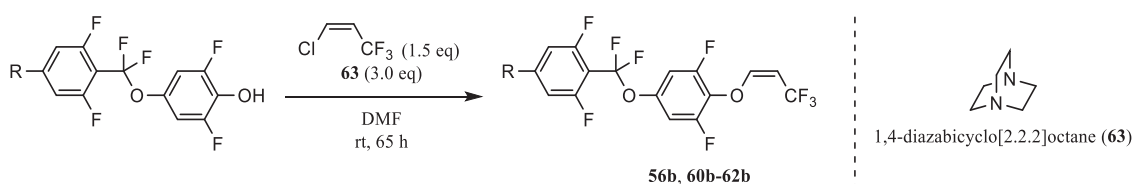
mp: 63.5-64.3 °C, 169.4-169.8 °C

IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat): 2952, 2931, 2918, 2850, 1684, 1516, 1448, 1269, 1155, 1117, 1049, 889, 872, 758, 742.

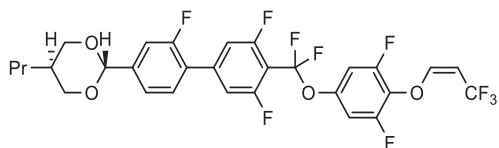
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.84 (2H, d,  $^3J_{\text{HF}} = 8.4$  Hz), 6.53 (1H, dt,  $^5J_{\text{HF}} = 1.5$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$  Hz), 5.02 (1H, qd,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$  Hz,  $^3J_{\text{HF}} = 7.9$  Hz), 2.05-1.92 (3H, m), 1.88-1.81 (2H, m), 1.79-1.68 (4H, m), 1.39-1.26 (4H, m), 1.18-1.11 (3H, m), 1.11-0.92 (6H, m), 0.92-0.78 (5H, m).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 154.5 (2C, dd,  $^3J_{\text{CF}} = 5.8$  Hz,  $^1J_{\text{CF}} = 251.3$  Hz), 151.2 (1C, m), 147.4 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}} = 12.5$  Hz), 130.7 (1C, t,  $^2J_{\text{CF}} = 14.6$  Hz), 126.0 (1C, t,  $^1J_{\text{CF}} = 271.0$  Hz), 122.4 (1C, q,  $^1J_{\text{CF}} = 269.7$  Hz), 106.5 (2C, dd,  $^4J_{\text{CF}} = 6.3$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 18.5$  Hz), 99.4 (1C, q,  $^2J_{\text{CF}} = 35.9$  Hz), 43.7 (1C, t,  $^2J_{\text{CF}} = 25.5$  Hz), 43.2, 42.7, 39.8, 37.6, 33.6 (2C), 30.1 (2C), 28.8 (2C), 25.7 (2C, t,  $^3J_{\text{CF}} = 2.1$  Hz), 20.1, 14.4.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -57.8 (3F, s), -78.8 (2F, s), -126.9 (2F, s).

化合物 **60b-62b** の合成

アルゴン雰囲気下、フェノール誘導体 (3.0 mmol) と求核触媒 **63** (1.01 g, 9.0 mmol) の混合物に DMF (24 mL) を加え、Z-1-クロロ-3,3,3-トリフルオロプロペン (0.45 mL, 4.5 mmol) を加えて室温で 65 時間攪拌した。反応液に水を加えて析出した固体を吸引濾取し、水洗した。得られた固体を真空加熱乾燥した後、ヘキサンから再結晶して表題化合物を白色固体 (79-87%) として得た。なお、化合物 **62b** の合成に際しては各試薬 2/3 量を用いて反応を行った。



mp: 114.4-115.1 °C, 162.1-162.7 °C

IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat): 3111, 2974, 2956, 2927, 2860, 1685, 1508, 1402, 1292, 1271, 1120, 1086, 1028, 887, 839, 796.

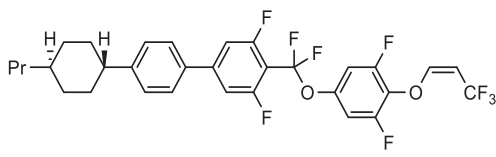
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.44-7.35 (3H, m), 7.20 (2H, d,  $^3J_{\text{HF}} = 10.9$  Hz), 6.99 (2H, d,  $^3J_{\text{HF}} = 8.1$  Hz), 6.56 (1H, dt,  $^5J_{\text{HF}} = 1.4$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$  Hz), 5.44 (1H, s), 5.04 (1H, qd,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$  Hz,  $^3J_{\text{HF}} = 7.9$  Hz), 4.25 (2H, dd,  $^3J = 4.6$  Hz,  $^2J$

5. 含フッ素アルケニルオキシ末端基の構築

= 11.8 Hz), 3.55 (2H, t,  $^3J$  &  $^2J$  = 11.5 Hz), 2.16 (1H, m), 1.40-1.31 (2H, m), 1.13-1.08 (2H, m), 0.94 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz).

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 159.9 (2C, dd,  $^3J_{\text{CF}}$  = 6.5 Hz,  $^1J_{\text{CF}}$  = 257.5 Hz), 159.4 (1C, d,  $^1J_{\text{CF}}$  = 250.4 Hz), 154.6 (2C, dd,  $^3J_{\text{CF}}$  = 5.8 Hz,  $^1J_{\text{CF}}$  = 252.3 Hz), 151.0 (1C, m), 146.6 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}}$  = 12.5 Hz), 142.2 (1C, d,  $^3J_{\text{CF}}$  = 8.0 Hz), 141.4 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}}$  = 11.2 Hz), 131.5 (1C, t,  $^2J_{\text{CF}}$  = 14.5 Hz), 130.0 (1C, d,  $^4J_{\text{CF}}$  = 2.7 Hz), 125.6 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}}$  = 12.9 Hz), 122.6 (1C, d,  $^3J_{\text{CF}}$  = 3.6 Hz), 122.4 (1C, q,  $^1J_{\text{CF}}$  = 269.7 Hz), 120.2 (1C, t,  $^1J_{\text{CF}}$  = 264.0 Hz), 114.6 (1C, d,  $^2J_{\text{CF}}$  = 24.1 Hz), 113.2 (2C, dt,  $^4J_{\text{CF}}$  = 3.2 Hz,  $^2J_{\text{CF}}$  = 24.2 Hz), 108.8 (1C, tt,  $^2J_{\text{CF}}$  = 18.7 Hz, 32.5 Hz), 107.2 (2C, dd,  $^4J_{\text{CF}}$  = 6.6 Hz,  $^2J_{\text{CF}}$  = 18.4 Hz), 99.9 (1C, d,  $^4J_{\text{CF}}$  = 2.2 Hz, overlap with 99.6), 99.6 (1C, q,  $^2J_{\text{CF}}$  = 35.9 Hz, overlap with 99.9), 72.6 (2C), 34.0, 30.3, 19.6, 14.2.

**$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** -57.9 (3F, s), -61.7 (2F, t,  $^4J$  = 26.0 Hz), -110.6 (2F, t,  $^4J$  = 26.1 Hz), -116.9 (1F, s), -126.1 (2F, s).



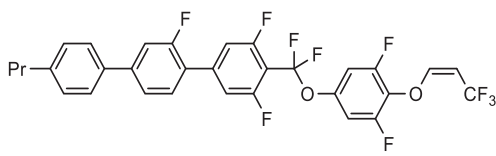
**mp:** 97.1-98.0 °C, 191.1-192.3 °C

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat):** 2924, 2856, 2844, 2360, 1684, 1635, 1508, 1450, 1271, 1228, 1209, 1113, 1028, 881, 831, 795.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.49 (2H, d,  $^3J$  = 8.3 Hz), 7.32 (2H, d,  $^3J$  = 8.2 Hz), 7.20 (2H, d,  $^3J_{\text{HF}}$  = 10.4 Hz), 6.99 (2H, d,  $^3J_{\text{HF}}$  = 8.1 Hz), 6.55 (1H, dt,  $^5J_{\text{HF}}$  = 1.4 Hz,  $^3J_{\text{HH}}$  = 6.8 Hz), 5.04 (1H, qd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 6.9 Hz,  $^3J_{\text{HF}}$  = 7.9 Hz), 2.53 (1H, tt,  $^3J$  = 3.2 Hz, 12.1 Hz), 1.93-1.88 (4H, m), 1.54-1.42 (2H, m, overlap with  $\text{H}_2\text{O}$ ), 1.41-1.19 (5H, m), 1.13-1.02 (2H, m), 0.91 (3H, t,  $J$  = 7.3 Hz).

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 160.3 (2C, dd,  $^3J_{\text{CF}}$  = 6.0 Hz,  $^1J_{\text{CF}}$  = 257.0 Hz), 154.6 (2C, dd,  $^3J_{\text{CF}}$  = 5.7 Hz,  $^1J_{\text{CF}}$  = 252.3 Hz), 151.0 (1C, m), 149.6, 147.1 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}}$  = 10.6 Hz), 146.7 (1C, t,  $^3J_{\text{CF}}$  = 12.4 Hz), 134.9, 131.5 (1C, t,  $^2J_{\text{CF}}$  = 14.6 Hz), 127.8 (2C), 126.9 (2C), 122.4 (1C, q,  $^1J_{\text{CF}}$  = 269.6 Hz), 120.4 (1C, t,  $^1J_{\text{CF}}$  = 266.0 Hz), 110.7 (2C, dd,  $^4J_{\text{CF}}$  = 2.7 Hz,  $^2J_{\text{CF}}$  = 23.9 Hz), 107.7 (1C, tt,  $^2J_{\text{CF}}$  = 14.3 Hz, 32.3 Hz, overlap with 107.2), 107.2 (2C, dd,  $^4J_{\text{CF}}$  = 6.5 Hz,  $^2J_{\text{CF}}$  = 18.4 Hz, overlap with 107.7), 99.6 (1C, q,  $^2J_{\text{CF}}$  = 35.9 Hz), 44.4, 39.7, 37.0, 34.3 (2C), 33.5 (2C), 20.1, 14.4.

**$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** -57.9 (3F, s), -61.5 (2F, t,  $^4J$  = 26.2 Hz), -110.7 (2F, t,  $^4J$  = 26.0 Hz), -126.1 (2F, s).



**mp:** 113.9-114.8 °C, 150.5-151.1 °C, 189.6-190.4 °C

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (neat):** 2970, 2933, 2360, 2343, 2322, 1684, 1637, 1516, 1508, 1396, 1308, 1115, 1032, 860, 798.

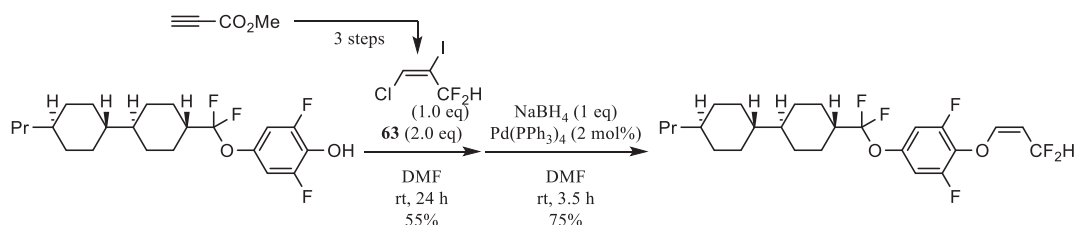
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 7.55-7.53 (2H, m), 7.49-7.48 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $^3J_{\text{HF}}$  = 12.4 Hz), 7.30-7.26 (4H, m, overlap with  $\text{CHCl}_3$ ), 7.01 (2H, d,  $^3J_{\text{HF}}$  = 8.1 Hz), 6.56 (1H, dt,  $^5J_{\text{HF}}$  = 1.5 Hz,  $^3J_{\text{HH}}$  = 6.8 Hz), 5.05 (1H, qd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 6.9

Hz,  $^3J_{HF} = 7.8$  Hz), 2.65 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.69 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 0.98 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 159.9 (3C, d & dd, overlap), 154.6 (2C, dd,  $^3J_{CF} = 5.6$  Hz,  $^1J_{CF} = 252.4$  Hz), 151.0 (1C, m), 146.6 (1C, t,  $^3J_{CF} = 12.5$  Hz), 144.5 (1C, d,  $^3J_{CF} = 8.4$  Hz), 143.3, 141.4 (1C, t,  $^3J_{CF} = 10.5$  Hz), 136.2 (1C, m), 131.5 (1C, t,  $^2J_{CF} = 14.6$  Hz), 130.3 (1C, d,  $^4J_{CF} = 3.0$  Hz), 129.2 (2C), 126.8 (2C), 123.6 (1C, d,  $^2J_{CF} = 12.6$  Hz, overlap with 122.4), 123.1 (1C, d,  $^3J_{CF} = 2.9$  Hz), 122.4 (1C, q,  $^1J_{CF} = 269.0$  Hz, overlap with 123.6), 120.3 (1C, t,  $^1J_{CF} = 269.3$  Hz), 114.8 (1C, d,  $^2J_{CF} = 23.3$  Hz), 113.0 (2C, dt,  $^4J_{CF} = 3.4$  Hz,  $^2J_{CF} = 24.2$  Hz), 108.6 (1C, tt,  $^2J_{CF} = 15.2$  Hz, 33.7 Hz), 107.2 (2C, dd,  $^4J_{CF} = 6.1$  Hz,  $^2J_{CF} = 18.8$  Hz), 99.6 (1C, q,  $^2J_{CF} = 35.9$  Hz), 37.7, 24.5, 13.8.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -57.9 (3F, s), -61.6 (2F, t,  $^4J = 26.1$  Hz), -110.7 (2F, t,  $^4J = 26.1$  Hz), -116.8 (1F, s), -126.1 (2F, s).

### 化合物 56d の合成



アルゴン雰囲気下、TBAI (25 g, 68 mmol) を 1,2-ジクロロエタン (40 mL) に溶解し、プロピオール酸メチル (5.0 mL, 60 mmol) を加えて 85 °C で 18 時間攪拌した (エチレンガスが発生するので適宜リークした)。冷後、エーテル (120 mL) およびシリカゲル (40 g) を加え、不溶物を吸引濾去して溶媒を留去し、再度エーテル (80 mL) およびシリカゲル (20 g) を加えて不溶物を吸引濾去した。濾液を減圧下濃縮して *E*-3-クロロ-2-ヨードアクリル酸メチル<sup>61</sup>を淡黄色液体 (7.48 g, 51%) として得た。

アルゴン雰囲気下、上記で得られたジハロアクリレート (3.2 g, 13.0 mmol) をジクロロメタン (28 mL) に溶解して -78 °C に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウムのジクロロメタン溶液 (1 M, 18 mmol) を 10 分かけて滴下した。同温で更に 5 分間攪拌した後、メタノール (2.5 mL) および酒石酸ナトリウムカリウムの飽和水溶液 (70 mL) を加えて反応を停止させ、エーテル (50 mL) を加えて室温まで昇温しつつ 2 時間攪拌した。二層を分離し、水層をエーテル (25 mL x 2) にて抽出し、合した有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ペンタン 80% - エーテル 20% にて溶出, 吸着熱による目的物の分解に注意) にて精製し、*E*-3-クロロ-2-ヨードアクリレンを淡黄色液体 (2.59 g, 92%) として得た。得られた化合物は不安定なため直ちに次の反応に用いた。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.31 (1H, d,  $J = 0.6$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 0.7$  Hz)

FEP ( $\text{C}_2\text{F}_4$ - $\text{C}_3\text{F}_6$  共重合体) 製遠沈管中、上記で得られたアクリレン体をジクロロメタン (6.0 mL) に溶解し、4-*tert*-ブチル-2,6-ジメチルフェニルサルファートリフルオリド (3.29 g, 13 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。この反応液を、別途 FEP 製容器中で調製した 2,6-ジフルオロ-4-(ジフルオロ[*trans*-4-(*trans*-4-プロピルシクロヘキシル)シクロヘキシル]メトキシ)フェノール (4.83 g, 12 mmol) および求核触媒 **63** (2.69 g, 24 mmol) の DMF (96 mL) 懸濁液に加え、室温で 90 時間攪拌した。反応液に水 (200 mL) を加えてヘキサン (150 mL x 2) で抽出し、有機層



## 5. 含フッ素アルケニルオキシ末端基の構築

を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルパッド (ヘキサンにて溶出) にて精製し、*E*-3,3-ジフルオロ-2-ヨードプロペニルエーテル体を白色固体 (2.57 g, アクロレイン体から 35%) として得た。

**mp:** 83.9-85.1 °C

**IR v<sub>max</sub> (neat):** 2910, 2852, 2359, 1645, 1506, 1227, 1090, 1036, 995, 872, 762.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 6.86-6.84 (3H, m), 6.39 (1H, t, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 55.4 Hz), 2.02-1.99 (3H, m), 1.86-1.83 (2H, m), 1.77-1.74 (4H, m), 1.38-1.26 (4H, m), 1.16-1.13 (3H, m), 1.08-0.92 (6H, m), 0.89-0.81 (5H, m).

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 154.4 (2C, dd, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 5.8 Hz, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 251.3 Hz), 152.8 (1C, t, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 8.3 Hz), 147.6 (1C, t, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 12.5 Hz), 129.9 (1C, t, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 14.7 Hz), 126.0 (1C, t, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 271.0 Hz), 107.4 (1C, t, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 234.0 Hz), 106.6 (2C, dd, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 6.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 18.7 Hz), 74.3 (1C, t, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 28.4 Hz), 43.7 (1C, t, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 25.5 Hz), 43.2, 42.7, 39.8, 37.6, 33.5 (2C), 30.1 (2C), 28.7 (2C), 25.7 (2C, t, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 2.4 Hz), 20.0, 14.4.

**<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** -78.8 (2F, s), -111.1 (2F, s), -126.7 (2F, s).

上記で得られたエーテル体 (2.14 g, 3.5 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (81.8 mg, 0.071 mmol) を DMF (10 mL) に溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (80.4 mg, 2.1 mmol) を加え、塩化カルシウム管を付して室温で 1.5 時間攪拌した。黄色反応液が黒変した時点で <sup>19</sup>F NMR にて反応の進行度を確認しつつ、水素化ホウ素ナトリウムを追加して更に攪拌した (水素化ホウ素ナトリウムの総仕込み量 134 mg = 3.5 mmol, 総反応時間 3.5 時間)。反応液をヘキサン (20 mL x 2) にて抽出し、ヘキサン層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥して減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルパッド (ヘキサンにて溶出) にて精製し、表題化合物を白色固体 (1.26 g, 75%) として得た。

**mp:** 63.1-63.8 °C, 150.1-150.9 °C

**IR v<sub>max</sub> (neat):** 2956, 2931, 2918, 2850, 1674, 1514, 1448, 1333, 1246, 1130, 1086, 1043, 1018, 989, 868, 756.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 6.84 (2H, d, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 8.5 Hz, overlap with 6.79), 6.79 (1H, tdd, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 0.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 55.4 Hz, overlap with 6.84), 6.50 (1H, d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Hz), 5.07 (1H, qd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 7.4 Hz), 2.05-1.94 (3H, m), 1.88-1.81 (2H, m), 1.79-1.68 (4H, m), 1.39-1.25 (4H, m), 1.18-1.10 (3H, m), 1.10-0.92 (6H, m), 0.92-0.79 (5H, m).

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 154.6 (2C, dd, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 6.0 Hz, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 250.9 Hz), 150.2 (1C, t, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 2.0 Hz, 12.2 Hz), 147.1 (1C, t, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 12.8 Hz), 130.6 (1C, t, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 14.6 Hz), 126.0 (1C, t, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 270.9 Hz), 110.2 (1C, t, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 230.0 Hz), 106.6 (2C, dd, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 6.5 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 18.6 Hz), 104.5 (1C, t, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 27.2 Hz), 43.7 (1C, t, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 25.5 Hz), 43.2, 42.7, 39.8, 37.6, 33.5 (2C), 30.1 (2C), 28.8 (2C), 25.7 (2C, t, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 2.1 Hz), 20.1, 14.4.

**<sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** -78.8 (2F, s), -112.1 (2F, s), -126.9 (2F, s).

## 6. 結論

以上、液晶分子において重要となる飽和6員環および二重結合の立体制御法ならびに含フッ素官能基の効率的構築法の開発をいくつか達成した。

第1章では、液晶現象の発見からディスプレイへの応用、そして近年の高機能化に至るまでの歴史を液晶分子の構造的特徴に着目しつつ紹介した。

第2章では本来化学修飾しにくい飽和炭化水素である1,4-シクロヘキサン誘導体に対して超強酸を作用させるのみで異性体混合物の *trans* 富化が進行することを見出し、これにより副反応である多量化の抑制に成功した。本手法を用いれば、液晶組成物の粘性や透明点の調節に有用な4-ブチル-4'-プロピルピシクロヘキシル等を効率的に製造することができるようになる。また、基質適用範囲の確認や添加剤による反応阻害試験を通じて官能基許容性を明らかにし、シクロヘキサン環を有する液晶分子の分子設計や合成指針に役立つ知見を得た。超強酸は反応性が高いために広範な技術とは成り得ないという課題が残っていることから、将来的にはより温和な異性化法の開発が求められると考えられる。化学的な観点での展望としては、飽和炭化水素から活性種を出すことが可能となったため、官能基化反応への応用も期待される。

第3章では6員環アセタール形成反応においてイオン液体が1,3-ジオキサン環の *trans* / *cis* 比を顕著に上昇させることを見出し、更に、ある種の飽和無機塩溶液が同様の溶媒効果を有することも突き止めた。工業的に安価に入手可能な塩化カルシウムおよび塩酸のみで非常に優れた選択性が発現するため、有用性の高い手法であると考えられる。また、異性体混合物の *trans* 富化を目的とした際には、水中でヨウ素分子を作用させるという簡便な手法で高い *trans* / *cis* 比を与えることも見出し、従来の有機溶媒系では効率的でなかった、精製残渣の再利用工程の効率化にも成功した。これら手法により効率的な製造が実現する1,3-ジオキサン環含有液晶分子は、電気陰性度の高い酸素原子が環の一方に偏在していることから、長軸方向の誘電率  $\epsilon_{//}$  が高いポジ型液晶として有用である。選択性が反応場により制御されるという特性上、自身も反応場となり得る液体基質への適用が難しい点が課題として残っており、均一系での選択性制御法の開発が今後望まれる。これら特殊な反応場は有機反応において特異な性質を示すことが分かったため、アセタール化反応に限らず広範な反応に適用することにより、新たな発見へと繋がると期待される。

第4章ではラテラル位フッ素原子を有するベンゼン環に対してチオカルボニルオキシ結合基を1工程で導入する手法の開発に成功した。このチオカルボニルオキシ結合基は液晶分子において長軸方向の誘電率  $\epsilon_{//}$  の増大に有用で低粘度なジフルオロメトキシ結合基へと容易に変換可能であるため、高速応答を狙った液晶製造において著効であると言える。検討の一環として二硫化炭素とアリアルリチウム試薬との反応における溶媒効果を調査した結果、CPME が副反応の抑制に非常に効果的であることを見出すとともに、ジチオカルボン酸塩のアルキル化に際してDMFの添加が有効であることも発見し、ジチオエステルの高収率合成法を確立した。調製に比較的高温を要するGrignard試薬では実現が困難であった、*o*位にフッ素原子を有するジチオ安息香酸エステルを合成できるようになったため、ジチオエステルの用途の1つであるRAFT剤を分子設計する際の幅が広がったと言える。ジチオエステルをほぼ定量的に得ることができている一方でチオノエステルの収率は多少低くなっていることから、ジチオカルボン酸塩の活性化法に改善の余地があると考えられる。

## 6. 結論

第5章ではフェノール類に対して3,3,3-トリフルオロプロペニル基や3,3-ジフルオロプロペニル基を立体選択的に導入する方法の開発に成功した。強塩基下での付加脱離反応においては相間移動触媒の添加がE選択性を向上させ、従来技術では効率的に得ることができなかった化合物を選択的に合成できるようになった。熱力学的に不利なZ体を得る際には求核触媒を用いて求電子剤の活性化を図ることにより高収率化でき、異性体が殆ど検出されない程の高選択性で目的物を得ることができる点で非常に有用性が高いと考えられる。本手法により合成できる(Z)-3,3,3-トリフルオロプロペニルエーテル類は、既存末端基を有する化合物と比較して低電圧駆動できることが分かり、次世代の液晶分子として有望である。特定の構造に焦点を当てた反応開発であったため汎用性に乏しいことが課題として挙げられ、技術の広範化を目指す際にはオレフィンの電子密度と反応性の相関を確認するといった知見の蓄積が今後求められる。原料の幾何をそのまま利用して容易に両異性体を作り分けることができる反応であるため、末端基のみならず結合基にも本手法を活かすことができれば、更に広範な分子設計が可能となると期待される。

各章を通じて、高選択性や高効率を実現するためのポイントとして挙げられるのは、反応場(溶媒)と活性種の発生法であると思われる。多くのケースで基質に対して大過剰に存在している溶媒の影響力は大きく、この選択は極めて重要である。また、溶媒や基質に合わせて活性種の発生法も適切に選択することにより、その性質を最大限に発揮することができる。これらポイントは今回標的とした液晶分子に限らず広範な化合物を合成する際にも当てはまるものであると考えられ、試薬を上手に組み合わせることこそが化学反応を扱う上で最も重要なことであると結論付けられる。

## 参考文献

- [1] Beiträge zur Kenntniss des Cholesterins; F. Reinitzer, *Monatsh. Chem.*, **9**(1), 421-441 (1888).
- [2] Les états mésomorphes de la matière; G. Friedel, *Ann. Phys.*, **9**(18), 273-474 (1922).
- [3] Thermal imaging devices utilizing a cholesteric liquid crystalline phase material; J. L. Ferguson, T. P. Vogl, M. Garbuny, US3114836 (1960).
- [4] Electro-optical elements utilizing an organic nematic compound; R. Williams, US3322485 (1962).
- [5] Dynamic scattering: A new electrooptic effect in certain classes of nematic liquid crystals; G. H. Heilmeyer, L. A. Zaroni, L. A. Barton, *Proc. IEEE*, **56**(7), 1162-1171 (1968).
- [6] New family of nematic liquid crystals for displays; G. W. Gray, K. J. Harrison, J. A. Nash, *Electronics Lett.*, **9**(6), 130-131 (1973).
- [7] Voltage-Dependent Optical Activity of a Twisted Nematic Liquid Crystal; M. Schadt, W. Helfrich, *Appl. Phys. Lett.* **18**(4), 127-128 (1971).
- [8] A Super-High Image Quality Multi-Domain Vertical Alignment LCD by New Rubbing-Less Technology; A. Takeda, S. Kataoka, T. Sasaki, H. Chida, H. Tsuda, K. Ohmuro, T. Sasabayashi, Y. Koike, K. Okamoto, *SID Symposium Digest of Technical Papers*, **29**, 1077-1080 (1998).
- [9] Super PVA Sets New State-of-the-Art for LCD-TV; S. S. Kim, *SID Symposium Digest of Technical Papers*, **35**, 760-763 (2004).
- [10] Electro-optical characteristics and switching behavior of the in-plane switching mode; M. Oh-e, K. Kondo, *Appl. Phys. Lett.*, **67**(26), 3895-3897 (1995).
- [11] High Transmittance Pixel Design of In-Plane Switching TFT-LCDs for TVs; Y. Nakayoshi, N. Kurahashi, J. Tanno, E. Nishimura, K. Ogawa, M. Suzuki, *SID Symposium Digest of Technical Papers*, **34**, 1100-1103 (2003).
- [12] Flüssigkristalline 4-Bicyclohexylcarbonitril mit außergewöhnlichen physikalischen Eigenschaften; R. Eidenschink, G. Haas, M. Römer, B. S. Scheuble, *Angew. Chem.*, **96**(2), 151 (1984).
- [13] トランス-4-(4'-置換フェニル)シクロヘキサンカルボン酸4'-フロロフェニルエステル; 杉森滋, 小島哲彦, 本多由紀夫, 特許第 1311371 号 (1980).
- [14] Electro-optical compositions and devices; J. E. Goldmacher, J. A. Castellano, US3540796 (1967).
- [15] Eine flüssig-kristalline (nematische) Phase mit besonders niedrigem Erstarrungspunkt; H. Kelker, B. Scheurle, *Angew. Chem.*, **81**(22), 903-904 (1969).
- [16] Nematische Substanzen; R. Steinsträßer, DE2014989 (1970).
- [17] 4'-フロロフェノールのカルボン酸エステル誘導体; 杉森滋, 特許第 1332541 号 (1980).
- [18] 1, 2-ジフルオロ-4-[トランス-4'(トランス-4''-アルキルシクロヘキシル)シクロヘキシル]ベンゼン; 杉森滋, 小島哲彦, 辻正和, 特許第 1496347 号 (1981).
- [19] トランス, トランス-4-アルキル-4'-アルキルビスシクロヘキサン類; 福井優博, 後藤泰行, 井上博道, 小川哲

也, 特願昭 57-179293 (1982).

[20] New Liquid Crystalline 2,5-Disubstituted 1,3-Dithians and 1,3-Dioxans; H.-M. Vorbrodt, J. Vogel, H. Zschke, G. Pelzl, D. Demus, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **123**(1), 137-141 (1985).

[21] ジオキサン誘導体、これを含む液晶組成物、およびこれを用いた液晶表示素子; 馬谷康宏, 近藤智之, 松井秋一, 宮沢和利, 竹内弘行, 久恒康典, 竹下房幸, 中川悦男, 特許第 4782255 号 (1996).

[22] ジフルオロメチレンオキシを有する液晶性化合物、液晶組成物および液晶表示素子; 田中裕之, 遠藤浩史, 特許第 6213553 号 (2013).

[23] 3, 3-ジフルオロ-1-プロペニルオキシを有する化合物、液晶組成物および液晶表示素子; 後藤泰行, 矢野匡一, 特許第 6311531 号 (2013).

[24] 3, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペニルオキシを有する化合物、液晶組成物および液晶表示素子; 後藤泰行, 平田健治, 特許第 6299011 号 (2013).

[25] Understanding Fluorine Effects in Liquid Crystals; P. Kirsch, M. Bremer, *ChemPhysChem*, **11**(2), 357-360 (2010).

[26] トリフルオロベンゼン誘導体; 後藤泰行, 北野喜誠, 特許第 2696557 号 (1989).

[27] ポリハロアルキルエーテル誘導体とそれらを含む液晶組成物及び液晶表示素子; 安藤従道, 柴田晃一, 松井秋一, 宮沢和利, 竹内弘行, 久恒康典, 竹下房幸, 中川悦男, 小林加津彦, 富嘉剛, 特許第 3287288 号 (1996).

[28] ペルフルオロアルキル末端基と CF<sub>2</sub>O 結合基とを有する化合物、液晶組成物および液晶表示素子; 藤森さやか, 田中裕之, 特許第 6402919 号 (2014).

[29] 末端に CF<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub> を有する液晶化合物、液晶組成物および液晶表示素子; 矢野智広, 山下淳一, 特許第 5850023 号 (2012).

[30] 2, 2-ジフルオロビニルオキシ基または 1, 2, 2-トリフルオロビニルオキシ基を有する化合物、液晶組成物および液晶表示素子; 後藤泰行, 大川裕樹, 特許第 6098415 号 (2012).

[31] Substituted Phenylcyclohexanes - A New Class of Liquid-Crystalline Compounds; R. Eidenschink, D. Erdmann, J. Krause, L. Pohl, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **16**(2), 100 (1977).

[32] Substituted Bicyclohexyls - A New Class of Nematic Liquid Crystals; R. Eidenschink, D. Erdmann, J. Krause, L. Pohl, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **17**(2), 133-134 (1978).

[33] The Chemistry of Carbanions. XVI. The Stereochemistry of Alkylation of the 1-Acetyl and 1-Cyano Derivatives of 4-(t-Butyl)cyclohexane; H. O. House, T. M. Bare, *J. Org. Chem.*, **33**(3), 943-949 (1968).

[34] Bicyclohexyle; R. Eidenschink, M. Römer, G. Weber, G. W. Gray, K. J. Toyne, DE3321373 (1983).

[35] 液晶性化合物及び液晶組成物; 郡島友紀, 武居龍太郎, 青山えり子, 特願昭 58-125518 (1984).

[36] トランス-1, 4-シクロヘキシンレン構造を有する化合物の製造方法; 大澤政志, 門下豊, 楠本哲生, 特許第 5597973 号 (2009).

[37] ヘテロポリ酸による環状化合物の転移方法; 岩谷敬三, 浅野正志, 山本吉男, 福井優博, 特願平 5-204800 (1993).



- [38] トランスシクロヘキサン化合物の製造方法; 荻原勤, 長谷川幸士, 清水孝明, 特願平 7-278314 (1995).
- [39] トランスシクロヘキサン誘導体の製造方法; 小槻日吉三, 山岡英徳, 末永仁士, 守屋成真, 特願 2003-51597 (2003).
- [40] Verfahren zur Isomerisierung; A. Wächtler, H.-B. Stumpf, R. Schäfer, P. Krattinger, EP2532637 (2011).
- [41] Verfahren zur Isomerisierung; A. Wächtler, R. Schäfer, K. Ambrosius, EP2532638 (2011).
- [42] 炭化水素の異性化とその工業的応用; 有機合成化学協会誌, **20**(8), 707-720 (1962).
- [43] トリシクロウンデカンのアダマンタン転位反応経路; 有機合成化学協会誌, **35**(7), 550-562 (1977).
- [44] Electrophilic Reactions at Single Bonds. III. Hydrogen-Deuterium Exchange and Protolysis (Deuterolysis) of Alkanes with Superacids. The Mechanism of Acid-Catalyzed Hydrocarbon Transformation Reactions Involving the Electron Pair Donor Ability of Single Bonds (Shared Electron Pairs) via Three-Center Bond Formation; G. A. Olah, Y. Halpern, J. Shen, Y. K. Mo, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**(5), 1251-1256 (1971).
- [45] 誘電率異方性値が負の液晶性化合物、この液晶性化合物を含有する液晶組成物、及びこの液晶組成物を用いた液晶表示素子; 山田敬三, 矢野仁志, 近藤智之, 特許第 3975562 号 (1998).
- [46] Novel Nematic Liquid Crystalline Compounds Having A Tetrahydropyran Ring; M. Goto, T. Masukawa, T. Kondo, A. Fujita, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **494**(1), 58-67 (2008).
- [47] Stereoselective Synthesis and Physicochemical Properties of Liquid-Crystal Compounds Possessing a *trans*-2,5-Disubstituted Tetrahydropyran Ring with Negative Dielectric Anisotropy; K. Araki, T. Yamamoto, R. Tanaka, S. Tanaka, M. Ushioda, Y. Gotoh, T. Yamakawa, M. Inoue, *Chem. Eur. J.*, **21**(6), 2458-2466 (2015).
- [48] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; John Wiley & Sons, Inc., (1999).
- [49] Acid-free, organocatalytic acetalization; M. Kotke, P. R. Schreiner, *Tetrahedron*, **62**(2-3), 434-439 (2006).
- [50] Camphor Ionic Liquid: Correlation between Stereoselectivity and Cation-Anion Interaction; K. Nobuoka, S. Kitaoka, K. Kunimitsu, M. Iio, T. Harran, A. Wakisaka, Y. Ishikawa, *J. Org. Chem.*, **70**(24), 10106-10108 (2005).
- [51] Application of Ionic Liquids in the Chemical Industry; N. V. Plechkova, K. R. Seddon, *Chem. Soc. Rev.*, **37**(1), 123-150 (2008).
- [52] Allylzinc Reagent Additions in Aqueous Media; C. Pétrier, J.-L. Luche, *J. Org. Chem.*, **50**(6), 910-912 (1985).
- [53] Organocatalytic Direct Michael Reaction of Ketones and Aldehydes with  $\beta$ -Nitrostyrene in Brine; N. Mase, K. Watanabe, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbus III, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**(15), 4966-4967 (2006).
- [54] A Practical One-pot Synthesis of Coumarins in Aqueous Sodium Bicarbonate *via* Intramolecular Wittig Reaction at Room Temperature; N. S. Belavagi, N. Deshapande, M. G. Sunagar, I. A. M. Khazi, *RSC Adv.*, **4**(75), 39667-39671 (2014).
- [55] N. A. Lange, J. A. Dean, *Lange's HANDBOOK of Chemistry*, 13th ed.; McGraw-Hill Book Company, Inc., (1985).
- [56] A New Molecular Iodine-Catalyzed Acetalization of Carbonyl Compounds; M. K. Basu, S. Samajdar, F. F. Becker, B. K. Banik, *Synlett*, **2002**(2), 319-321 (2002).
- [57] Highly Efficient Chemoselective Deprotection of O,O-Acetals and O,O-Ketals Catalyzed by Molecular Iodine in



- Acetone; J. Sun, Y. Dong, L. Cao, X. Wang, S. Wang, Y. Hu, *J. Org. Chem.*, **69**(25), 8932-8934 (2004).
- [58] Organic Synthesis “On Water”; A. Chanda, V. V. Fokin, *Chem. Rev.*, **109**(2), 725-748 (2009).
- [59] Water: Nature’s Reaction Enforcer—Comparative Effects for Organic Synthesis “In-Water” and “On-Water”; R. N. Butler, A. G. Coyne, *Chem. Rev.*, **110**(10), 6302-6337 (2010).
- [60] Epoxide-Opening Cascades Promoted by Water; I. Vilotijevic, T. F. Jamison, *Science*, **317**(5842), 1189-1192 (2007).
- [61] On the Synergism Between H<sub>2</sub>O and a Tetrahydropyran Template in the Regioselective Cyclization of an Epoxy Alcohol; J. A. Byers, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**(18), 6383-6385 (2009).
- [62] Polyvinyl Butyral (PVB), Versatile Template for Designing Nanocomposite/Composite Materials: A Review; P. Kumar, N. Khan, D. Kumar, *Green Chem. & Tech. Lett.*, **2**(4), 185-194 (2016).
- [63] Synthesis and Properties of Novel Liquid Crystalline Compounds having a Difluoromethyleneoxy Moiety as a Linkage Group; S. Matsui, T. Kondo, K. Sago, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **411**(1), 127-137 (2004).
- [64] Bromodifluoromethylation of Aromatic Grignard Reagents with CF<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>; M. Shiosaki, M. Inoue, *Tetrahedron Lett.*, **55**(50), 6839-6843 (2014).
- [65] ジフルオロベンジルブロミド誘導体およびジフルオロベンジルーエーテル誘導体の製造方法; 小池毅, 池村政昭, 特許第 4104350 号 (2002).
- [66] Herstellung von Flüssigkristallen mit CF<sub>2</sub>O-Brücke; P. Kirsch, A. Taugerbeck, D. Pauluth, M. Bremer, DE10010537 (2000).
- [67] オキシジフルオロメチレン骨格を有する化合物の製造方法; 山本祐輝, 能勢雅聡, 並川敬, 野村孝史, 石原寿美, 吉山麻子, 岸本誠之, 陶山誠, 足達健二, 岸川洋介, 特許第 5910776 号 (2014).
- [68] A simple preparative method for dithioesters; J. Meijer, P. Vermeer, L. Brandsma, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **92**(6), 601-604 (1973).
- [69] Carbophilic versus thiophilic attack in the reaction of metallated aromates and heteroaromates with carbon disulfide; H. D. Verkrujisse, L. Brandsma, *J. Organomet. Chem.*, **332**(1-2), 95-98 (1987).
- [70] シクロペンチルメチルエーテル(CPME); 渡辺澄, 後藤邦明, *有機合成化学協会誌*, **61**(8), 806-808 (2003).
- [71] 酸化的フッ素化反応による有機フッ素化合物の合成; 黒星学, 檜山爲次郎, *有機合成化学協会誌*, **51**(12), 1124-1133 (1993).
- [72] Thiocyanocarbons. II. Chemistry of Disodium Dimercaptomaleonitrile; H. E. Simmons, D. C. Blomstrom, R. D. Vest, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**(24), 4756-4771 (1962).
- [73] 50th Anniversary Perspective: RAFT Polymerization - A User Guide; S. Perrier, *Macromolecules*, **50**(19), 7433-7447 (2017).
- [74] Preparation of  $\alpha,\alpha$ -difluoroalkanesulfonic acids; G. K. S. Prakash, J. Hu, J. Simon, D. R. Bellew, G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.*, **125**(4), 595-601 (2004).
- [75] Review of recent advances in C–F bond activation of aliphatic fluorides; Q. Shen, Y.-G. Huang, C. Liu, J.-C. Xiao,

- Q.-Y. Chen, Y. Guo, *J. Fluorine Chem.*, **179**(1), 14-22 (2015).
- [76] Mesogene Vinylverbindungen; E. Poetsch, W. Binder, J. Krause, H. Hirschmann, K. Tarumi, DE19959721 (1998).
- [77] The Stereochemistry of Addition of Methanol to Hexafluoro-2-butyne and Trifluoromethylacetylene; E. K. Raunio, T. G. Frey, *J. Org. Chem.*, **36**(2), 345-347 (1976).
- [78] 1, 3, 3, 3-テトラフルオロプロペンの製造方法; 日比野泰雄, 玉井良一, 特願 2007-307591 (2007).
- [79] 3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸の製造方法; 古俣武夫, 藤原昌生, 秋葉進也, 細井健史, 成塚智, 特願 2004-310880 (2004).
- [80] 1-Phenylsulfonyl-3,3,3-trifluoropropene I: the Michael-Type Addition Reaction; T. Taguchi, G. Tomizawa, M. Nakajima, Y. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**(9), 4077-4080 (1985).
- [81] Base-Mediated Stereospecific Synthesis of Aryloxy and Amino Substituted Ethyl Acrylates; M. S. Kabir, O. A. Namjoshi, R. Verma, M. Lorenz, V. V. N. P. B. Tiruveedhula, A. Monte, S. H. Bertz, A. W. Schwabacher, J. M. Cook, *J. Org. Chem.*, **77**(1), 300-310 (2012).
- [82] The Synthesis of 5-Allyluracil and the Pyrimidine Claisen Rearrangement; H. J. Minnemeyer, J. A. Egger, J. F. Holland, H. Tieckelmann, *J. Org. Chem.*, **26**(11), 4425-4429 (1961).
- [83] A New Synthesis of 1,1-Bis(trifluoromethyl)-Substituted Alkenes; M. Hanack, C. Korhummel, *Synthesis*, **1987**(10), 944-947 (1987).
- [84] Single-Isomer Iodochlorination of Alkynes and Chlorination of Alkenes Using Tetrabutylammonium Iodide and Dichloroethane; M. L. Ho, A. B. Flynn, W. W. Ogilvie, *J. Org. Chem.*, **72**(3), 977-983 (2007).

## 投稿論文

- [1] Stereoselective Acetalization for the Synthesis of Liquid-Crystal Compounds Possessing a *trans*-2,5-Disubstituted 1,3-Dioxane Ring with Saturated Aqueous Solutions of Inorganic Salts; H. Maebayashi, T. Fuchigami, Y. Gotoh, M. Inoue, *Org. Proc. Res. Dev.*, **23**(4), 477-483 (2019).
- [2] Regioselective Reaction of Fluorinated Aryllithium Reagents and Carbon Disulfide in Cyclopentyl Methyl Ether: Efficient Synthesis of Dithioesters and Liquid Crystal Compounds Having a Difluoromethyleneoxy Moiety; H. Maebayashi, K. Araki, T. Fuchigami, Y. Gotoh, M. Inoue, *J. Fluorine Chem.*, **234**, 109510 (2020).

## 出願特許

- [1] トランス-1, 4-二置換シクロヘキサン誘導体の製造方法; 井上宗宣, 前林春城, 松下雄一, 鶴野浩二, 特願 2017-029008

## 謝辞

本論文は著者が東京工業大学大学院総合理工学研究科物質電子化学専攻博士後期課程および公益財団法人相模中央化学研究所に在籍中の研究成果をまとめたものである。同専攻元特任准教授 兼 同所精密有機化学グループリーダー 井上宗宣先生には指導教官として本研究の実施の機会を与えて頂くとともに、その遂行にあたってご指導を頂いた。ここに深謝する。同大学物質理工学院教授 富田育義先生には主査として、同大学物質理工学院教授 穂田宗隆先生、同大学生命理工学院教授 中村浩之先生、同大学物質理工学院准教授 吉沢道人先生および同大学物質理工学院准教授 稲木信介先生には副査としてご助言、ご指導を頂いた。ここに深謝する。同所触媒有機化学グループリーダー 荒木啓介博士には第 4 章のチオノエステル合成に関して、著者が着手する以前に精力的な検討を行って頂き種々の有用な知見を見出して頂いた。ここに感謝する。JNC 株式会社 前代表取締役社長 後藤泰行博士をはじめ、淵上従道氏、松下雄一氏、平田健治氏、鶴野浩二氏および同社社員諸氏には共同研究者としてご助言、産業ニーズに関する情報のご提供を頂くとともに、各章の実験に関する原料および試薬ならびに研究費用をご提供頂いた。ここに深く感謝する。