

含フッ素 HWE 試薬を用いる四置換オレフィン
およびアレニルエステル誘導体の合成研究

2017

松本 知也

含フッ素 HWE 試薬を用いる四置換オレフィン
およびアレニルエステル誘導体の合成研究

目次

【理論の部】

緒言	1
第一章 HWE 反応を基盤とする	
<i>E</i> 型および <i>Z</i> 型 <i>N</i> -Cbz-グリシルプロリンミメティクスの合成	3
第一節 研究背景	3
第二節 2-OBO-シクロペンタノンの <i>E</i> 選択的 HWE 反応による 2-シクロペンチリデン-2-フルオロ酢酸エチルの合成	5
第三節 2-TOM-シクロペンタノンの <i>Z</i> 選択的 HWE 反応による 2-シクロペンチリデン-2-フルオロ酢酸の合成	9
第四節 <i>E</i> 型および <i>Z</i> 型 <i>N</i> -Cbz-グリシルプロリンミメティクスの合成	14
第二章 HWE 反応を基盤とするアレニルエステル誘導体の合成	17
第一節 研究背景	17
第二節 塩化 2-フェニルプロピオニル由来のケトケテンと 2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸誘導体の HWE 反応	18
第三節 各種酸塩化物由来のケテンと 2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸アミドの HWE 反応	20
第四節 各種酸塩化物由来のケテンと Still 試薬の HWE 反応	21
第三章 Garegg-Samuelsson 反応を基盤とする Still 試薬の効率的合成	22
第一節 研究背景	22
第二節 ホスホン酸を経由する Still 試薬の合成	25
第三節 ホスホン酸ビストリメチルシリルを経由する Still 試薬の合成	27
第四節 ホスホン酸ビストリメチルシリルを経由する各種 HWE 試薬の合成	30

結語	34
----------	----

謝辞	35
----------	----

【実験の部】

実験の部	36
------------	----

第一章 第二節に関する実験	37
---------------------	----

第一章 第三節に関する実験	42
---------------------	----

第一章 第四節に関する実験	48
---------------------	----

第二章 第二節に関する実験	54
---------------------	----

第二章 第三節に関する実験	55
---------------------	----

第二章 第四節に関する実験	57
---------------------	----

第三章 第二節に関する実験	61
---------------------	----

第三章 第三節に関する実験	62
---------------------	----

第三章 第四節に関する実験	63
---------------------	----

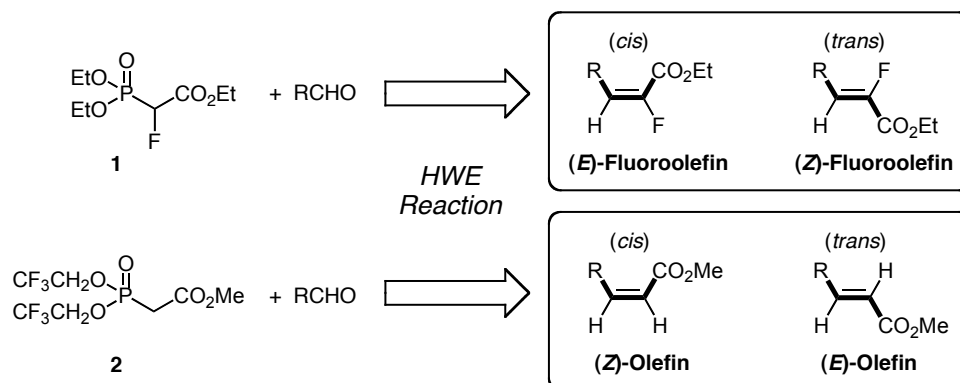
参考文献	70
------------	----

理論の部

緒言

Wittig 型反応の一種である Horner–Wadsworth–Emmons (HWE) 反応は、ホスホン酸エステルとカルボニル化合物から炭素–炭素二重結合を構築する極めて汎用性の高い反応である¹⁾。アルデヒドを用いる本反応は一般に *trans* 選択性 (ホスホン酸エステル由来のエステル部位とアルデヒド由来のアルキル基が *trans*) を示すことが知られているが、*cis* 選択的な HWE 反応も開発されている。その例として、フッ素原子を導入した 2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸エチル (1) やビス(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスホノ酢酸メチル (Still 試薬、2) を用いるアルデヒドとの HWE 反応では、速度論的生成物である *cis* 体の α , β -不飽和エステルが選択的に生成する (Figure 1)。

Figure 1. *cis*-Selective HWE Reaction of Ethyl 2-Fluoro-2-diethylphosphonoacetate (1) and Methyl Bis(2,2,2-trifluoroethyl)phosphonoacetate (2)



2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸エチル (1) を用いる HWE 反応は、含フッ素オレフィンを生体選択的に合成できることから広く利用されており²⁾、一例としてフルオロオレフィン型ジペプチドミメティクスの生体選択的合成への応用が挙げられる³⁾。しかしながら、プロリン含有ジペプチドミメティクスの生体選択的合成法は未だ確立されていない。また、 α -フルオロアレンイルエステルは含フッ素ビルディングブロックとして非常に興味深い化合物であるが、その合成法については数例が知られているにすぎない⁴⁾。さらに、Still 試薬 (2) は *Z* 選択的な HWE 試薬として汎用されているにもかかわらずその合成例は少なく、効率的な新規合成法の開発が望まれている⁵⁻⁷⁾。

そこで著者は、1) 2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸誘導体の HWE 反応を基盤

とする *E* 型および *Z* 型 *N*-Cbz-グリシルプロリンミメティクス合成法の開発、および
2) 2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸エチル (1) および Still 試薬 (2) を用いるケ
テンとの HWE 反応によるアレニルエステル誘導体の合成法の開発、3) Still 試薬 (2)
の新規合成法の開発に着手した。

以下、一連の研究結果について詳述する。

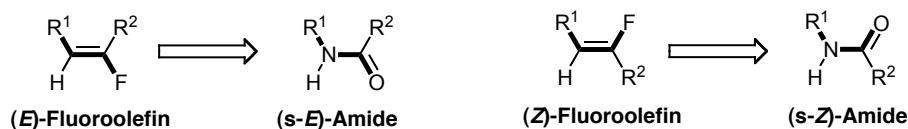
第一章 HWE 反応を基盤とする

*E*型および *Z*型 *N*-Cbz-グリシルプロリンミメティクスの合成

第一節 研究背景

フルオロオレフィンとはアミド結合の生物学的等価体（バイオイソスター）であり、創薬化学的に極めて重要な化合物である。すなわち、*Z*型フルオロオレフィンとは (*s-Z*)-アミド結合と、*E*型フルオロオレフィンとは (*s-E*)-アミド結合と各々電子的、立体的に極めて良好な類似性を示し（Figure 2）⁸、生理活性化合物へのフルオロオレフィン構造の導入による代謝安定性や膜透過性の向上が予想されることから、医薬品への応用が期待されている。

Figure 2. Fluoroolefins as Amide Bonds Isosters



それゆえに、C末端プロリン残基を有するジペプチドミメティクスとしての *E*型および *Z*型四置換フルオロオレフィン合成は創薬化学的に重要な課題の一つである。フルオロオレフィン型プロリン含有ジペプチドミメティクスの合成例は、シクロペンタノン誘導体を用いた Wittig 反応⁹、Julia-Kocienski オレフィン化反応¹⁰、Peterson オレフィン化反応¹¹により達成されている。しかしながら、同ミメティクスを指向した高立体選択的的四置換フルオロオレフィン合成に関する研究はほとんど行われていない。

著者の所属する徳島大学薬学部分子創薬化学研究室では、2-アシル-2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸エチルの水素化ホウ素ナトリウムによるジアステレオ選択的還元反応と、それに続く HWE 反応様のオレフィン化反応（タンデム型還元オレフィン化反応）により三置換フルオロオレフィンを極めて高い *Z*選択性で合成することに成功しており¹²、本反応を基盤とした *N*-Cbz-グリシルグリシンミメティクス **3** や、*N*-Cbz-グリシルフェニルアラニンミメティクス (*R*)-**4a**、*N*-Cbz-グリシルアラニンミメティクス (*R*)-**4b** などの合成を達成している（Scheme 1）¹³。しかしながら、タンデム型還元オレフィン化反応により得られるのは三置換フルオロオレフィンである

ことから、プロリンを C 末端側に含有するジペプチドミメティクス合成を達成するためには、新たな方法論の開発が必要となる (Figure 3)。

Scheme 1. Tandem Reduction-Olefination of Ethyl 2-Acyl-2-fluoro-2-diethylphosphonoacetate for the Stereoselective Synthesis of Trisubstituted (*Z*)-Fluoroolefins

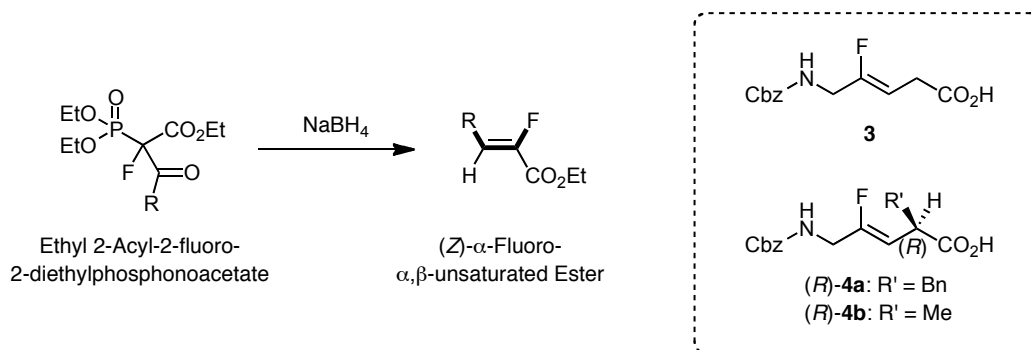
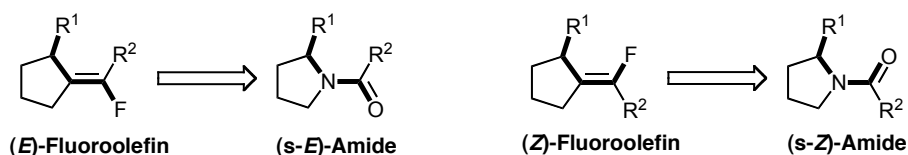
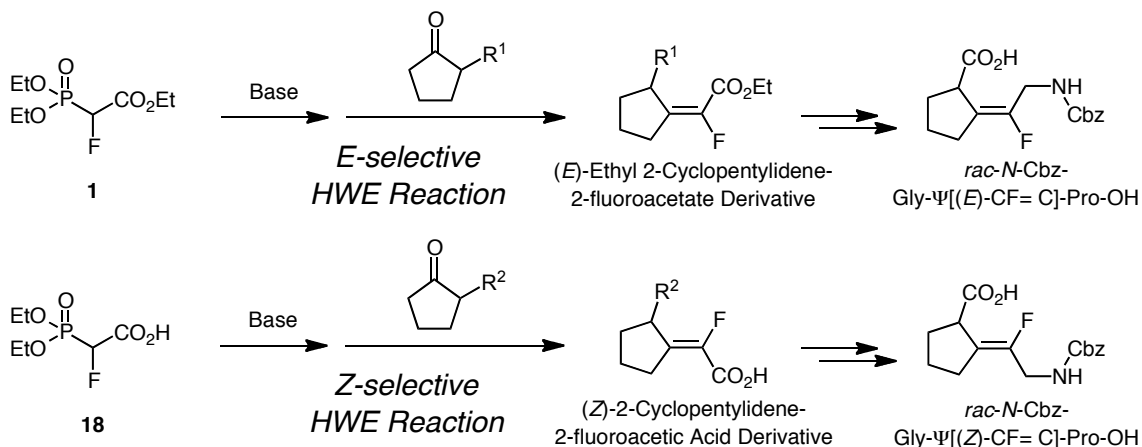


Figure 3. Tetrasubstituted Fluoroolefins as Amide Bonds Isomers



そこで、著者はフルオロオレフィン型プロリン含有ジペプチドミメティクス合成法の開発を目的として、2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸誘導体とシクロペンタノン誘導体の HWE 反応による 2-シクロペンチリデン-2-フルオロ酢酸誘導体の立体選択的合成を詳細に検討した。さらに、本合成法によって得られた四置換フルオロオレフィンから *N*-Cbz-グリシルプロリンミメティクスの合成を検討した (Scheme 2)。

Scheme 2. Synthesis of *rac*-*N*-Cbz-Glycylproline Dipeptide Mimetics via HWE reaction of Ethyl 2-Fluoro-2-diethylphosphonoacetate (**1**) and 2-Fluoro-2-diethylphosphonoacetic Acid (**18**)



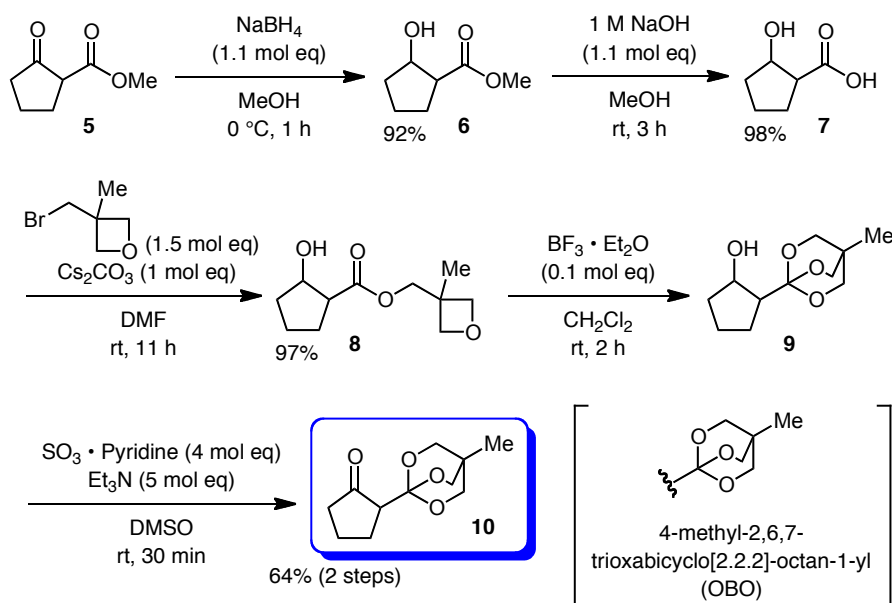
第二節 2-OBO-シクロペンタノンの *E* 選択的 HWE 反応による

2-シクロペンチリデン-2-フルオロ酢酸エチルの合成¹⁴⁾

4-メチル-2,6,7-トリオキサビシクロ[2.2.2]-オクタン-1-イル (OBO) 構造は、塩基性条件に安定なカルボキシ基の保護基として知られていることから¹⁵⁾、強塩基を必要とする HWE 反応の反応条件に適用可能であり、極めて嵩高い化学構造により高い立体選択性を与えることが期待される。さらに、OBO 構造は酸処理と続くアルカリ加水分解によりカルボン酸へと容易に変換可能であることから、C 末端側にプロリンを含有するジペプチドミメティクスの合成に適している。

そこで、著者は HWE 反応の基質となるシクロペンタノン誘導体として、2-OBO-シクロペンタノン (10) の合成を検討した (Scheme 3)。すなわち、2-オキソシクロペンタンカルボン酸メチル (5) を出発原料とし、水素化ホウ素ナトリウムによるケトンの還元およびエステルのアルカリ加水分解反応によりカルボン酸 7 を合成した。次に、7 をカルボン酸セシウム塩とした後、オキセタンメチルブロミドとの反応によりオキセタンメチルエステル 8 を得た。最後に、触媒量の三フッ化ホウ素による OBO 構造の構築⁶⁾と三酸化硫黄・ピリジン錯体を用いる DMSO 酸化により、目的とする 2-OBO-シクロペンタノン (10) を合成した。

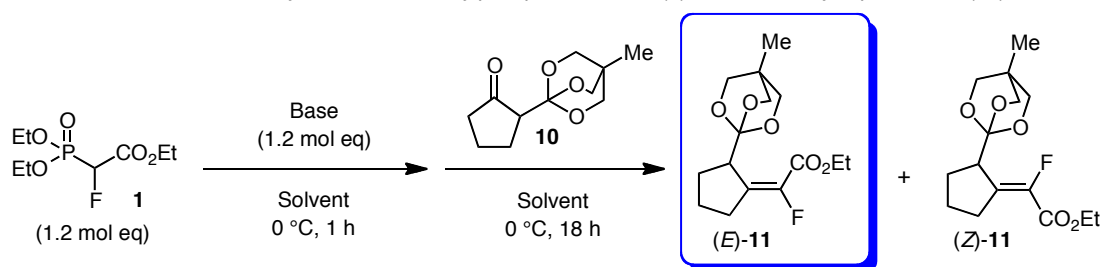
Scheme 3. Synthesis of 2-OBO-cyclopentanone (10)



2-OBO-シクロペンタノン (**10**) と 2-フルオロ-2-ジエチルホスホ酢酸エチル (**1**) の HWE 反応についての反応条件の検討結果を Table 1, 2 に示す。はじめに塩基の検討を行った (Table 1, Entries 1-5)。すなわち、2-フルオロ-2-ジエチルホスホ酢酸エチル (**1**) の THF 溶液に 0°C にて種々の塩基を当量加えて 1 時間攪拌した後、**10** を加えて同温でさらに 18 時間攪拌した。その結果、塩基として *n*-ブチルリチウムを用いた場合、83% 収率、*E/Z* = 81 : 19 でフルオロオレフィン **11** が得られた (Entry 1)。さらにリチウムヘキサメチルジシラジド (LHMDS) 条件下においては、収率、立体選択性ともに若干の向上が見られた (Entry 3)。一方、対カチオンとしてナトリウムやカリウムを有する塩基を用いた場合は、立体選択性が低下した (Entries 2, 4, 5)。最も良好な結果を与えたのは Entry 3 の LHMDS 条件であったが、**11** は粗生成物の状態で不安定であり、迅速な精製操作を必要としたことから、実験操作の簡便性を考慮し Entry 1 の *n*-ブチルリチウムを最適塩基とした。

続いて、溶媒の検討を行った (Table 1, Entries 6-10)。エーテル系の溶媒を種々検討したところ (Entries 6-8)、*tert*-ブチルメチルエーテル (*t*-BuOMe) を用いた場合に、78% 収率、*E/Z* = 91 : 9 という良好な結果が得られた (Entry 8)。その他の溶媒として *n*-ヘキサンやトルエンを検討したが、Entry 8 に及ぶ結果は得られなかったことから (Entries 9, 10)、*t*-BuOMe を最適の溶媒として選択した。

Table 1. HWE Reaction of Ethyl 2-Fluoro-2-diethylphosphonoacetate (**1**) with 2-OBO-cyclopentanone (**10**)



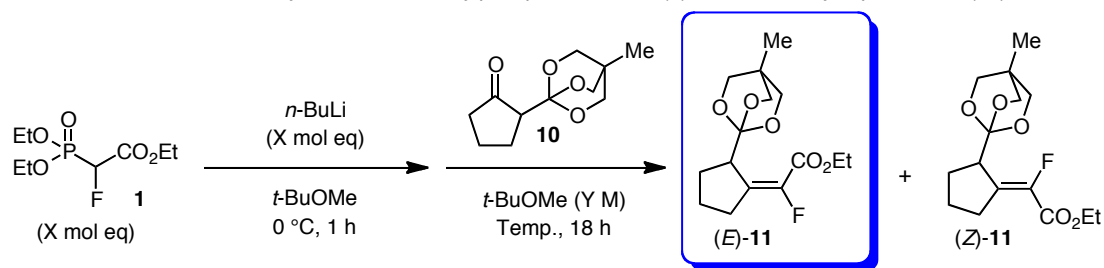
Entry	Base	Solvent	Yield (%) ^{a)}	<i>E/Z</i> ^{b)}
1	<i>n</i> -BuLi	THF	83	81 : 19
2	NaH	THF	20	68 : 32
3	LHMDS	THF	88	83 : 17
4	NHMDS	THF	74	68 : 32
5	KHMDS	THF	7	48 : 52
6	<i>n</i> -BuLi	Et ₂ O	14	86 : 14
7	<i>n</i> -BuLi	<i>i</i> -Pr ₂ O	62	89 : 11
8	<i>n</i> -BuLi	<i>t</i> -BuOMe	78	91 : 9
9	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Hexane	63	92 : 8
10	<i>n</i> -BuLi	Toluene	76	88 : 12

a) Isolated yields. b) Determined by ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) analysis.

次に、基質濃度について検討を行った (Table 2, Entries 1-6)。Table 1 までの検討は 0.08 M で行ってきた (Entry 2)。Entry 1 ではより高濃度 (0.15 M) で反応を行ったが、立体選択性に変化は見られなかった。一方、より低濃度 (0.04, 0.02, 0.01, 0.005 M) にて反応を行うと立体選択性は向上し (Entries 3-6)、0.01 M 以下では収率が大きく低下した (Entries 5, 6)。そこで、0.02 M を最適濃度とし、反応温度について検討を加えた。その結果、立体選択性はほとんど変化せず、収率の低下が認められた (Entries 7, 8)。

続いて、ホスホノ酢酸エチル **10** および *n*-ブチルリチウムの使用量を 1.8 当量に増やすと、高い *E* 選択性 (*E*/*Z* = 95 : 5) を保ったままフルオロオレフィン **11** の収率は 94% まで向上した (Entry 10)。

Table 2. HWE Reaction of Ethyl 2-Fluoro-2-diethylphosphonoacetate (**1**) with 2-OBO-cyclopentanone (**10**)

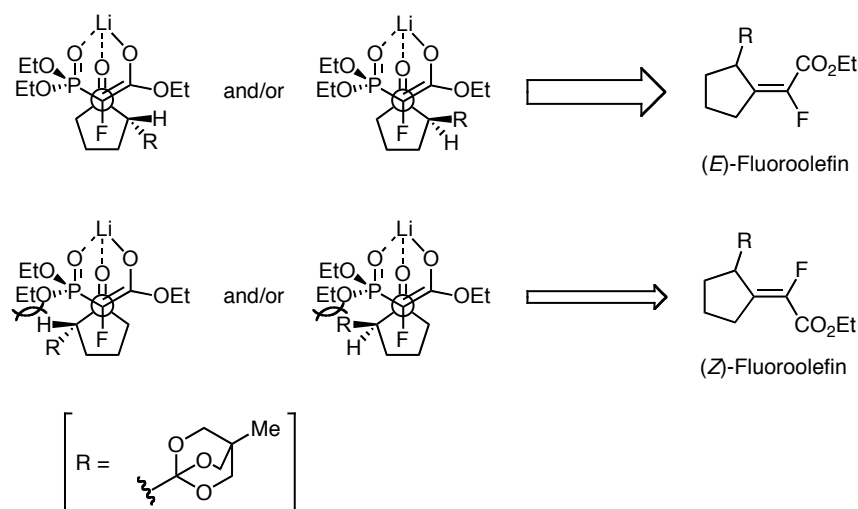


Entry	X (mol eq)	Y (M)	Temp.	Yield (%) ^{a)}	<i>E</i> / <i>Z</i> ^{b)}
1	1.2	0.15	0 °C	86	91 : 9
2	1.2	0.08	0 °C	78	91 : 9
3	1.2	0.04	0 °C	84	93 : 7
4	1.2	0.02	0 °C	85	94 : 6
5	1.2	0.01	0 °C	65	95 : 5
6	1.2	0.005	0 °C	11	93 : 7
7	1.2	0.02	-50 °C	74	94 : 6
8	1.2	0.02	reflux	49	92 : 8
9	1.5	0.02	0 °C	81	94 : 6
10	1.8	0.02	0 °C	94	95 : 5
11	2	0.02	0 °C	92	94 : 6

a) Isolated yields. b) Determined by ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) analysis.

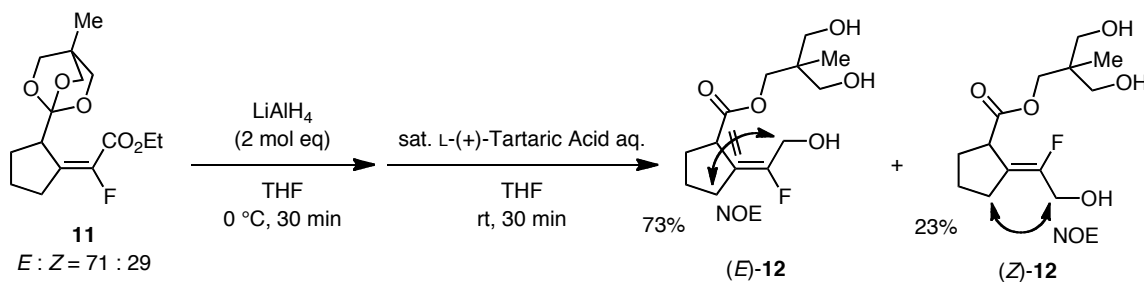
本反応の立体選択性は、極めて嵩高い OBO 基の立体障害に起因するものと考えられる。すなわち、ホスホノ酢酸エステル **1** の α 水素が *n*-ブチルリチウムによって引き抜かれることで生じるリチウムエノラートと 2-OBO-シクロペンタノン (**10**) の間に炭素-炭素結合が形成される段階において、擬エカトリアル位の OBO 基もしくは擬アキシアル位のメチン水素とホスホリル基の間の立体反発を回避できる遷移状態を経由し、*E* 体が選択的に得られたものと考えられる (Scheme 4)。

Scheme 4. Proposed Mechanism of *E*-Selective HWE Reaction



なお、本反応により得られたフルオロオレフィン **11** の立体化学は、**11** を水素化アルミニウムリチウムで還元した後、飽和 L-(+)-酒石酸水溶液により OBO エステルを脱保護して得られたトリオール **12** の NOE 差スペクトル (300 MHz, CDCl₃) を測定することにより、主生成物を *E* 型と決定した (Scheme 5)。

Scheme 5. NOE Experiments of **12** Derived from **11**

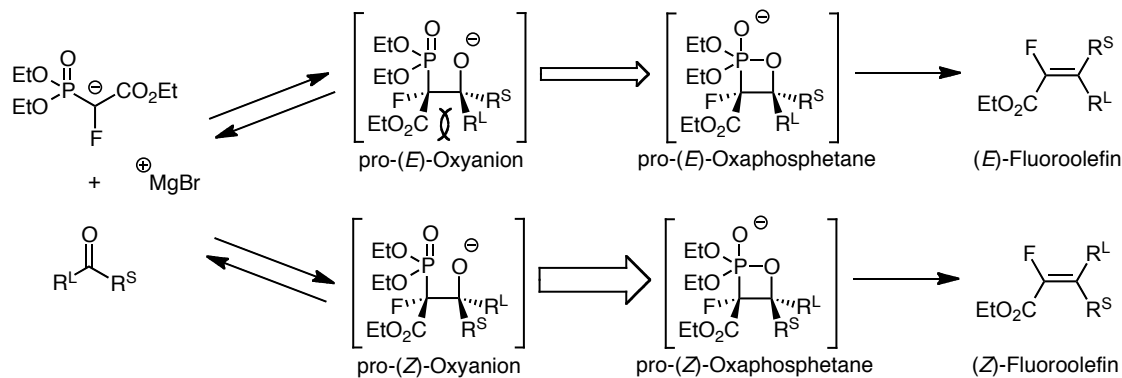


第三節 2-TOM-シクロペンタノンの Z 選択的 HWE 反応による

2-シクロペンチリデン-2-フルオロ酢酸の合成¹⁶⁾

前節において 2-フルオロ-2-ジエチルホスホ酢酸エチル (1) と 2-OBO-シクロペンタノン (10) の HWE 反応を *n*-ブチルリチウム条件下に行うことで、*E* 型四置換フルオロオレフィンを生産物として得ることに成功した。しかしながら、一般的に *E* 型フルオロオレフィンを選択的に与えることが知られている 1 の HWE 反応では、シクロペンタノン誘導体の構造を種々検討したとしても *Z* 型四置換フルオロオレフィンを選択的に得ることは困難である。一方、著者の所属する分子創薬化学研究室では、Grignard 試薬である臭化イソプロピルマグネシウムを塩基として用いることで、ホスホ酢酸エチル 1 と各種アルデヒドの HWE 反応が *Z* 選択的に進行することをすでに報告している¹⁷⁾。本 HWE 反応においては、酸素親和性の強いマグネシウムカチオン¹⁸⁾がオキサホスフェタン形成の前段階であるオキシアニオンを安定化し、*pro-E* および *pro-Z* オキシアニオン間に平衡を成立させることで、結果として熱力学的に安定な *Z* 型フルオロオレフィンが生産物として得られると推定される (Scheme 6)。

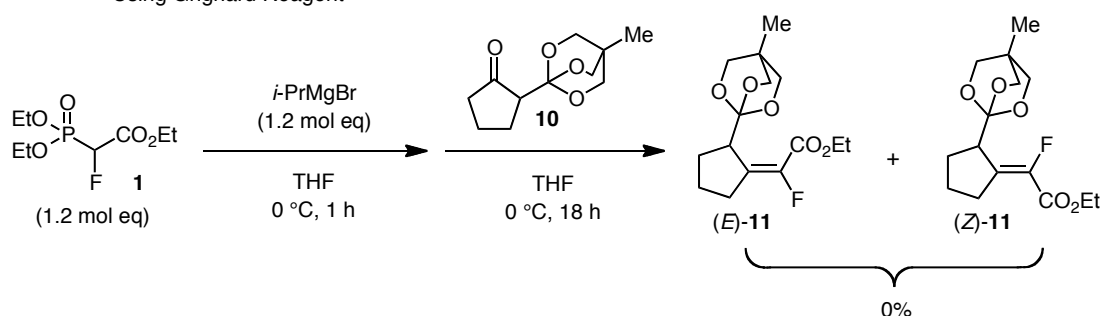
Scheme 6. Proposed Mechanism of *Z*-Selective HWE Reaction of Ethyl 2-Fluoro-2-diethylphosphonoacetate (1) using Isopropylmagnesium Bromide



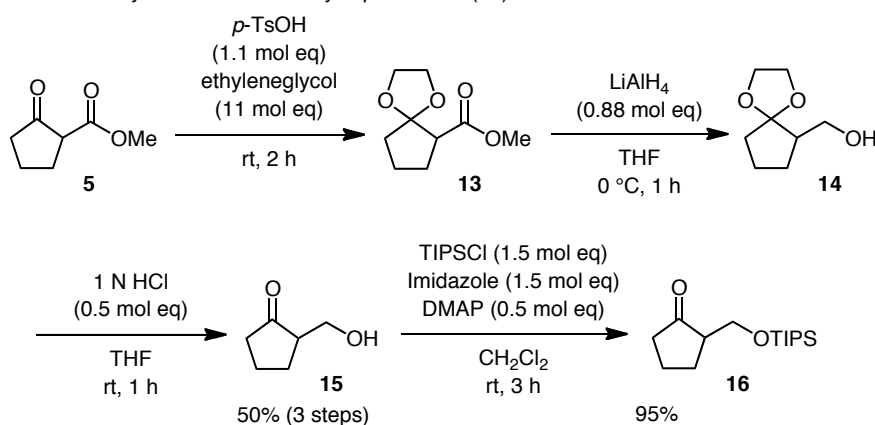
そこで著者は、本研究成果を基盤として 2-シクロペンチリデン-2-フルオロ酢酸誘導体の *Z* 選択的合成を検討することとした。

はじめに、2-フルオロ-2-ジエチルホスホ酢酸エチル (**1**) と 2-OBO-シクロペンタノン (**10**) の HWE 反応を臭化イソプロピルマグネシウム条件下に行ったが、フルオロオレフィン **11** は全く得られなかった (Scheme 7)。反応が進行しなかった理由は不明であるが、酸素親和性の強いマグネシウムカチオンの OBO 部位への配位が要因の一つとして推察される。そこで、著者は異なる保護基を有するシクロペンタノン誘導体として、トリイソプロピルシリルオキシメチル (TOM) 構造を有する 2-TOM-シクロペンタノン (**16**) を検討することとした。トリイソプロピルシリル (TIPS) 保護基は、RNA 合成において糖の 2'-OH 基の保護基としてよく用いられている他¹⁹⁾、アミノ基の保護基としての有用性も報告されている²⁰⁾。**16** の合成法を Scheme 8 に示す²¹⁾。すなわち、2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル (**5**) を出発原料とし、カルボニル基のアセタール保護、水素化アルミニウムリチウムによるエステル部位の還元、1N 塩酸を用いた脱アセタール化を行うことで、2-ヒドロキシメチルシクロペンタノン (**15**) を得た。最後に、イミダゾールおよび DMAP 存在下にクロロトリイソプロピルシランとの反応により水酸基を保護することで、目的とする 2-TOM-シクロペンタノン (**16**) を合成した。

Scheme 7. HWE Reaction of Ethyl 2-Fluoro-2-diethylphosphonoacetate (**1**) with 2-OBO-cyclopentanone (**10**) Using Grignard Reagent

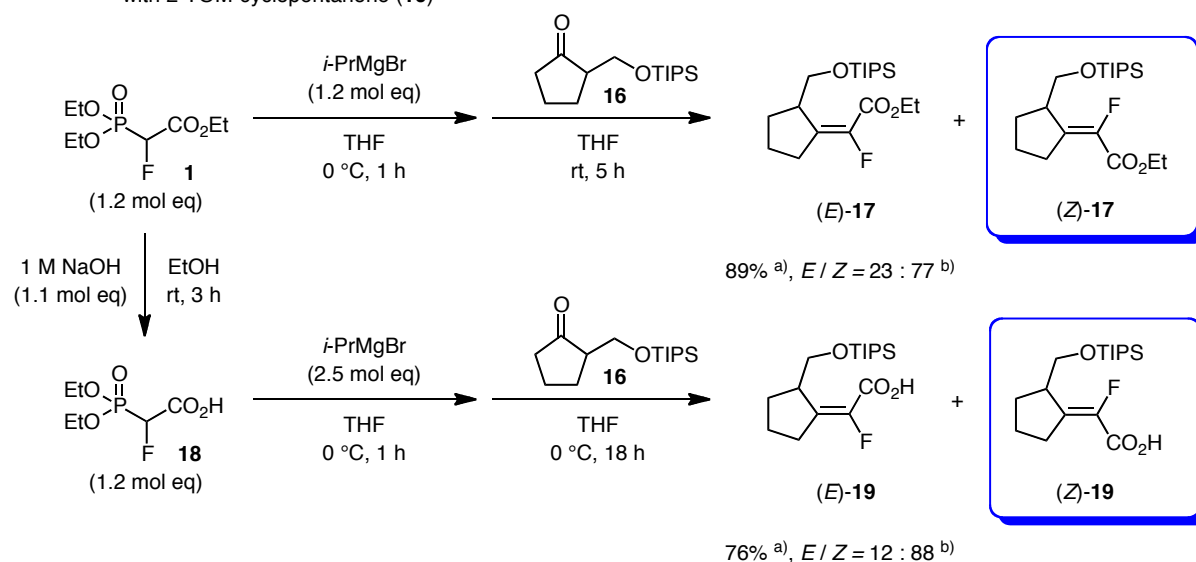


Scheme 8. Synthesis of 2-TOM-cyclopentanone (**16**)



臭化イソプロピルマグネシウム条件下、2-フルオロ-2-ジエチルホスホ酢酸エチル (1) と 2-TOM-シクロペンタノン (16) の HWE 反応を行った結果、目的とする 2-シクロペンチリデン-2-フルオロ酢酸エチル 17 が *Z* 選択的 (*E*/*Z* = 23 : 77) に得られた。一方、1 のエチルエステル部位をカルボン酸へと変換した 2-フルオロ-2-ジエチルホスホ酢酸 (18) ^{17b)} を用いて同様の反応を行ったところ、*Z* 選択性が向上し目的とする 2-シクロペンチリデン-2-フルオロ酢酸 19 が *E*/*Z* = 12 : 88 で得られた (Scheme 9)。

Scheme 9. HWE Reaction of Ethyl 2-Fluoro-2-diethylphosphonoacetate (1) and 2-Fluoro-2-diethylphosphonoacetic Acid (18) with 2-TOM-cyclopentanone (16)



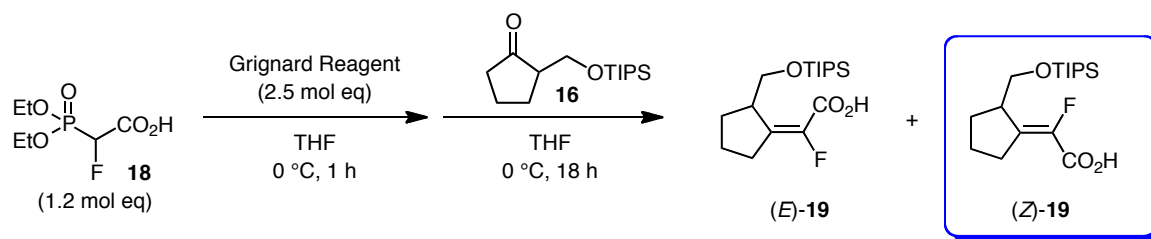
a) Isolated yields. b) Determined by ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) analysis.

そこで、ホスホ酢酸 18 と 2-TOM-シクロペンタノン (16) の HWE 反応について、反応条件を詳細に検討した (Table 3, 4)。はじめに様々な Grignard 試薬を用いて反応を行った (Table 3, Entries 1-6)。その結果、Grignard 試薬のアルキル基は立体選択性に影響を与えなかったが、ハロゲンの種類は立体選択性に関与していることが示唆された。塩化イソプロピルマグネシウムおよび塩化メチルマグネシウムを用いた場合は、収率、立体選択性ともに良好な結果が得られた (Entries 2, 4)。一方、ヨウ化メチルマグネシウムを用いる HWE 反応は最も高い *Z* 選択性 (*E*/*Z* = 7 : 93) を与えたが、収率は大幅に低下した (Entry 5)。

Entries 6-9 では溶媒の検討を行った。*tert*-ブチルメチルエーテルおよび 1,2-ジメトキシエタン (DME) を溶媒として用いたところ、反応は全く進行しなかった

(Entries 6, 7)。一方、トルエンおよびジクロロメタン条件では、ジクロロメタンを用いた場合に立体選択性の向上が見られたものの、いずれの溶媒においても Entry 4 の THF と比較して収率は大きく低下した (Entries 8, 9)。

Table 3. HWE Reaction of 2-Fluoro-2-diethylphosphonoacetic Acid (**18**) with 2-TOM-cyclopentanone (**16**)

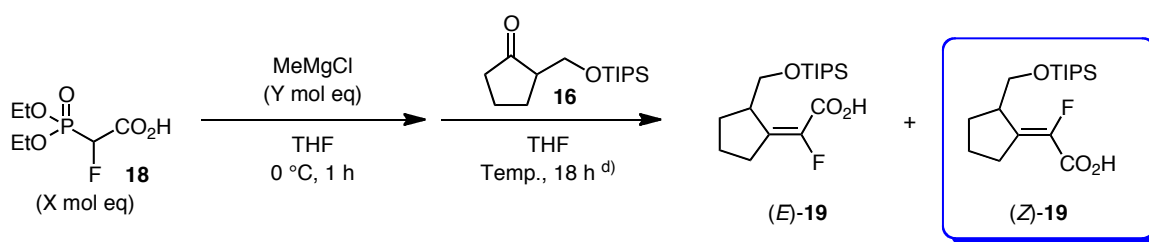


Entry	Grignard Reagent	Solvent	Yield (%) ^{a)}	<i>E</i> / <i>Z</i> ^{b)}
1	<i>i</i> -PrMgBr	THF	76	12 : 88
2	<i>i</i> -PrMgCl	THF	77	8 : 92
3	MeMgBr	THF	51	11 : 89
4	MeMgCl	THF	79	9 : 91
5	MeMgI	THF	26	7 : 93
6	MeMgCl	<i>t</i> -BuOMe	0	—
7	MeMgCl	DME	0	—
8	MeMgCl	Toluene	26	10 : 90
9	MeMgCl	CH ₂ Cl ₂	27	6 : 94

a) Isolated yields. b) Determined by ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) analysis.

著者は、塩化メチルマグネシウムを最適な塩基、THF を最適な溶媒として選択し、反応条件についてさらに検討を加えた (Table 4)。低温条件 (-15°Cおよび-50°C) やマイクロ波照射条件 (70°C, 5分) では、Table 1、Entry 4の結果と比較して立体選択性に有意な変化は見られなかった (Entries 1, 2, 4)。次に、ホスホノ酢酸 **18** および塩基の当量を検討した (Entries 5, 6)。その結果、ホスホノ酢酸 **18** を 1.5 当量ならびに塩化メチルマグネシウムを 3.1 当量用いることで、高い *Z* 選択性 (*E* / *Z* = 9 : 91) を保ったままフルオロオレフィン **19** の収率は 96%まで向上した (Entry 5)。

Table 4. HWE Reaction of 2-Fluoro-2-diethylphosphonoacetic Acid (**18**) with 2-TOM-cyclopentanone (**16**)



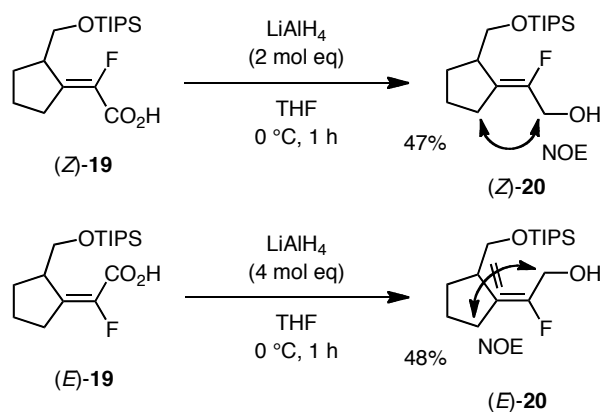
Entry	X (mol eq)	Y (mol eq)	Temp.	Yield (%) ^{a)}	E / Z ^{b)}
1	1.2	2.5	-50 °C	6	9 : 91
2	1.2	2.5	-15 °C	36	10 : 90
3	1.2	2.5	0 °C	79	9 : 91
4 ^{c)}	1.2	2.5	70 °C (MW) ^{d)}	70	9 : 91
5	1.5	3.1	0 °C	96	9 : 91
6	2	4.1	0 °C	94	9 : 91

a) Isolated yields. b) Determined by ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) analysis. c) Reaction time was 5 min in Entry 4. d) Initiator (Biotage).

本反応の立体選択性は、酸素親和性の強いマグネシウムカチオンが pro-(E)-および pro-(Z)-オキシアニオン間に平衡を成立させ、熱力学的に安定な Z 型フルオロオレフィンを生産物として与えるという Scheme 6 と同様の反応機構によって合理的に説明することができる。

なお、本反応で得られたフルオロオレフィン **19** の立体化学は、**19** を水素化アルミニウムリチウムで還元して得られたアルコール **20** の NOE 差スペクトル (300 MHz, CDCl₃) を測定することにより、主生成物を Z 型と決定した (Scheme 10)。

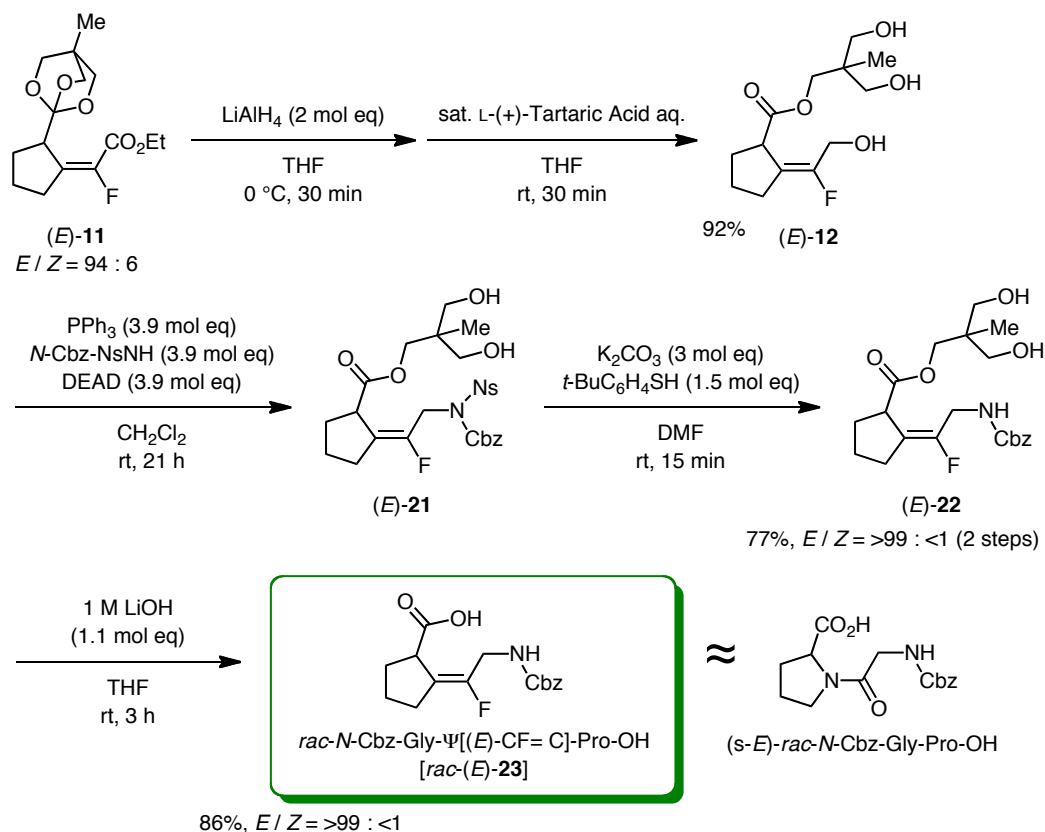
Scheme 10. NOE Experiments of **20** Derived from **19**



第四節 *E*型および*Z*型 *N*-Cbz-グリシルプロリンミメティクスの合成^{14, 16)}

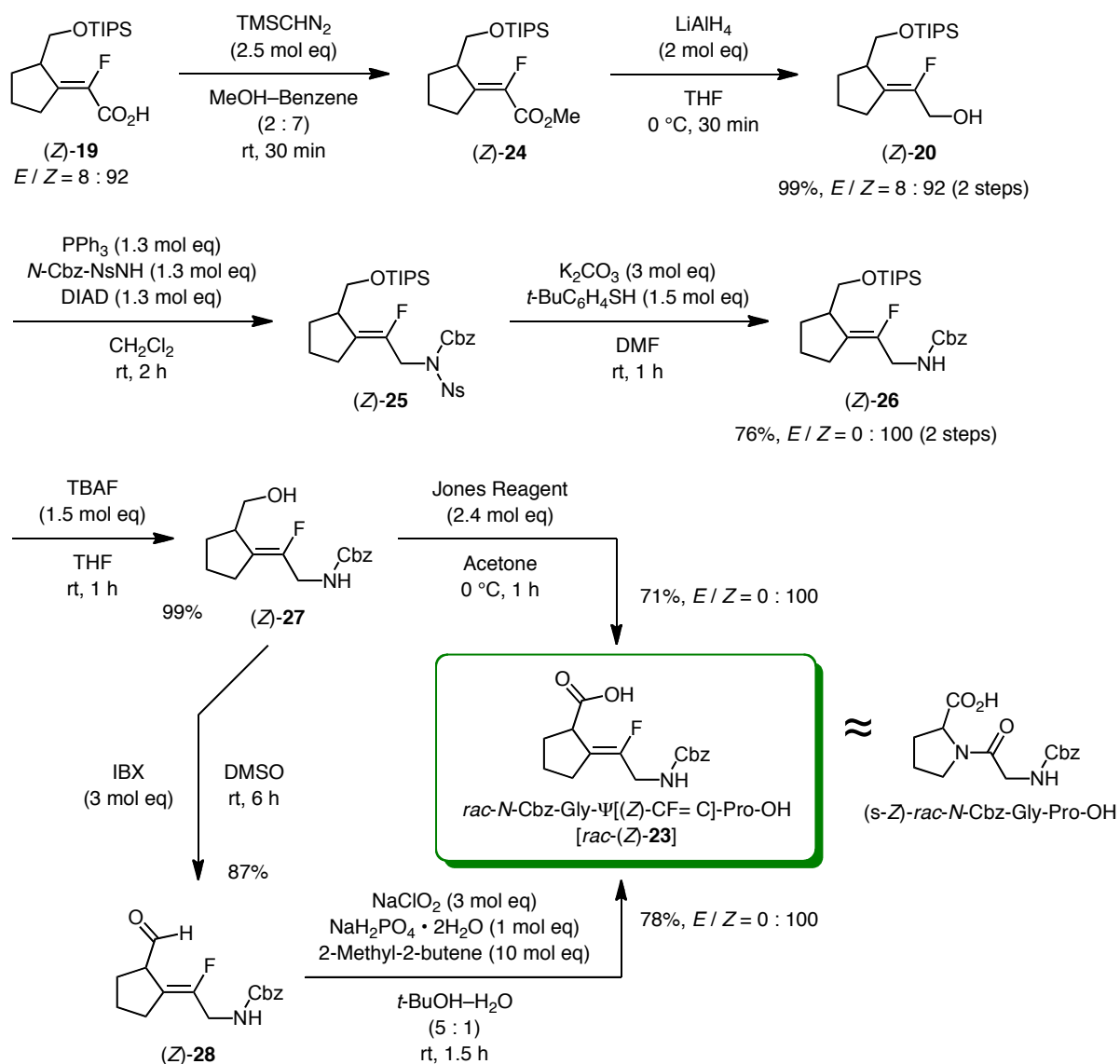
2-シクロペンチリデン-2-フルオロ酢酸エチル(*E*)-**11** から *E*型 *rac*-*N*-Cbz-グリシルプロリンミメティクス [(*E*)-**23**] への変換経路を Scheme 11 に示す。すなわち、(*E*)-**11** (*E*/*Z* = 94 : 6) のエチルエステル部位を水素化アルミニウムリチウムにより一級アルコールへと還元した後、飽和 L-(+)-酒石酸水溶液を加え OBO エステルを脱保護することでトリオール(*E*)-**12** を得た。続いて、(*E*)-**12** と *N*-Cbz-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの光延反応により、アリルアルコールのみが選択的にアミノ化されたジオール(*E*)-**21** を合成した^{13, 22)}。(*E*)-**21** は単離精製することなく、*tert*-ブチルチオフェノールを用いた 2-ニトロベンゼンスルホニル (Ns) 基の脱保護を行うことで、(*E*)-**12** から 2 工程 77%の収率で(*E*)-**22** (*E*/*Z* = >99 : <1) へと変換した。最後に、(*E*)-**22** のエステル部位のアルカリ加水分解により、*rac*-*N*-Cbz-グリシルプロリンミメティクス [*rac*-(*E*)-**23**] (*E*/*Z* = >99 : <1) の合成を達成した (Scheme 11)。

Scheme 11. Synthesis of *rac*-*N*-Cbz-Gly-Ψ[(*E*)-CF=C]-Pro-OH [*rac*-(*E*)-**23**] as Dipeptide Mimetics



続いて、2-シクロペンチリデン-2-フルオロ酢酸(**Z**)-**19** から *Z*型 *rac*-*N*-Cbz-グリシルプロリンミメティクス [(**Z**)-**23**] への変換経路を Scheme 12 に示す。すなわち、(**Z**)-**19** (*E*/*Z*=8:92) をトリメチルシリルジアゾメタンによりメチルエステル(**Z**)-**24** とした後、水素化アルミニウムリチウムで還元することによりアルコール(**Z**)-**20** とした。(**Z**)-**20** と *N*-Cbz-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの光延反応により(**Z**)-**25** を得た後、*tert*-ブチルチオフェノールを用いた 2-ニトロベンゼンスルホニル (Ns) 基の脱保護により (**Z**)-**26** (*E*/*Z*=0:100) へと変換した^{13, 22)}。続いて、フッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) を用いるシリル基の脱保護を行い、得られた(**Z**)-**27** のヒドロキシメチル基を Jones 試薬によりカルボキシ基へと酸化することで、目的とする *rac*-*N*-Cbz-グリシルプロリンミメティクス [*rac*-(**Z**)-**23**] (*E*/*Z*=0:100) の合成を達成した。さらに、(**Z**)-**27** に対し *o*-ヨードキシ安息香酸 (IBX) を加えアルデヒド(**Z**)-**28** へと酸化した後、Pinnick 酸化を行う二段階酸化によっても *rac*-(**Z**)-**23** (*E*/*Z*=0:100) が得られた (Scheme 12)。

Scheme 12. Synthesis of *rac*-*N*-Cbz-Gly-Ψ[(*Z*)-CF=C]-Pro-OH [*rac*-(*Z*)-**23**] as Dipeptide Mimetics



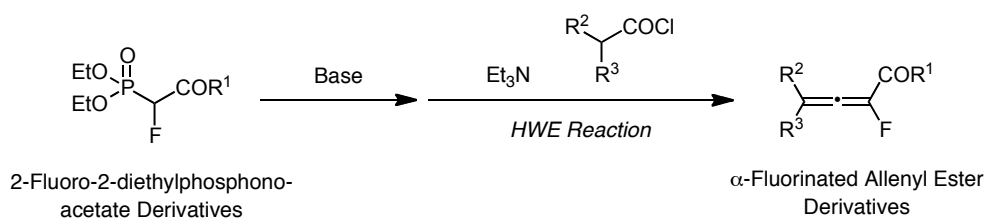
第二章 HWE 反応を基盤とするアレニルエステル誘導体の合成

第一節 研究背景

フルオロアレンは、フッ素原子の特徴的な立体電子的性質⁸⁾と集積二重結合に由来する高い反応性を併せ持つ化合物である。この化学反応特性から有機合成化学における重要な含フッ素ビルディングブロックとして注目されており、フルオロアレンの合成に関する研究が多数報告されている²³⁾。しかしながら、エステル基を有する α -フルオロアレニルエステルの合成については数例が報告されているのみである⁴⁾。

そこで著者は、2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸誘導体を基質として用いる α -フルオロアレニルエステル誘導体の合成研究に着手した (Scheme 13)。

Scheme 13. HWE Reaction of 2-Fluoro-2-diethylphosphonoacetic Acid Derivatives with Ketenes Prepared in Situ from Acid Chlorides

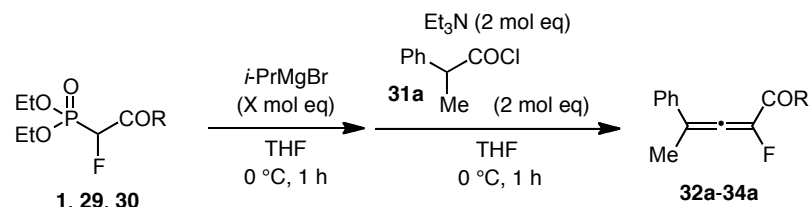


第二節 塩化 2-フェニルプロピオニル由来のケトケテンと

2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸誘導体の HWE 反応²⁴⁾

臭化イソプロピルマグネシウム条件下、塩化 2-フェニルプロピオニル **31a** から反応系中で調製したメチルフェニルケテンと 2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸誘導体 **1**, **29**, **30** の HWE 反応を行った (Table 5)。すなわち、**1**, **29**, **30** の THF 溶液に 0°C にて臭化イソプロピルマグネシウムを加えて 1 時間攪拌した後、トリエチルアミンおよび **31a** を順に加えて同温でさらに 1 時間攪拌した。2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸エチル (**1**) を用いた場合、目的とするアレニルエステル **32a** が得られたが、**32a** は不安定なため精製が極めて困難であった (Entry 1)。そこで、**1** のエステル部位を構造変換したカルボン酸 **29** および Weinreb アミド **30** とメチルフェニルケテンの HWE 反応を試みた。その結果、カルボン酸 **29** とメチルフェニルケテンの HWE 反応においてはアレニルカルボン酸 **33a** が全く得られなかったが (Entry 2)、Weinreb アミド **30** からはアレニルカルボキサミド **34a** が 71% の収率で生成した (Entry 3)。

Table 5. HWE Reaction of 2-Fluoro-2-diethylphosphonoacetic Acid Derivatives **1**, **29**, **30** with Methyl Phenyl Ketene Prepared in Situ from **31a**

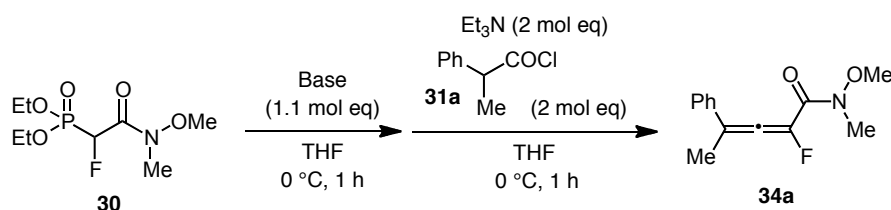


Entry	Substrate	R	X (mol eq)	Yield (%) ^{a)}
1	1	OEt	1.1	ca. 57 ^{b)} (32a)
2	29	OH	2.1	0 (33a)
3	30	N(OMe)Me	1.1	71 (34a)

a) Isolated yields. b) Unstable product.

続いて、Weinreb アミド **30** とメチルフェニルケテンの HWE 反応において塩基の検討を行った (Table 6)。HWE 反応において汎用される *n*-ブチルリチウムおよび水素化ナトリウムを用いた場合は、副反応により収率が大幅に低下した (Entries 2, 3)。収率低下の原因として HWE 試薬由来のエノラートアニオン種の対カチオンが酸素親和性の高いマグネシウム (Entry 1) から酸素親和性に劣るリチウムやナトリウムに変わったことによる安定化効果の減弱が、一つの要因として考えられる¹⁸⁾。

Table 6. HWE Reaction of 2-Fluoro-2-diethylphosphonoacetic Acid Derivative **30** with Methyl Phenyl Ketene Prepared in Situ from **31a**



Entry	Base	Yield (%) ^{a)}
1	<i>i</i> -PrMgBr	71
2	<i>n</i> -BuLi	ca. 14 ^{b)}
3	NaH	ca. 7 ^{b)}

a) Isolated yields.

b) Small amount of impurities were included.

第三節 各種酸塩化物由来のケテンと

2-フルオロ-2-ジエチルホスホ酢酸アミドの HWE 反応²⁴⁾

2-フルオロ-2-ジエチルホスホ酢酸アミド **30** を基質とし、臭化イソプロピルマグネシウム条件下、種々の酸塩化物 **31a-g** より反応系中で調製したケテンとの HWE 反応を検討した (Table 7)。酸塩化物 **31a-c** から調製したケトケテンとの HWE 反応では、いずれも反応時間 1 時間でアレニルカルボキサミド **34a-c** が良好な収率で得られた (Entries 1, 4, 6)。さらに、反応時間を 18 時間まで延長することで **34a** および **34b** の収率はそれぞれ 100%、94%に向上したが、**34c** は反応系中で化合物の分解が見られ収率の向上には至らなかった (Entries 2, 3, 5, 7)。一方、酸塩化物 **31d-f** から調製したアルドケテンとの HWE 反応では、アレニルカルボキサミド **34d-f** は得られなかった (Entries 8-10)。これは反応系中で生成するアルドケテンの不安定性が要因と考えられる。しかしながら、嵩高い *tert*-ブチル基を有する **31g** より調製したアルドケテンとの HWE 反応では **34g** が中程度の収率で得られたことから、*tert*-ブチル基による立体保護効果のアルドケテンの安定性への寄与が考えられる (Entries 9, 10)。

Table 7. HWE Reaction of 2-Fluoro-2-diethylphosphonoacetic Acid Derivative **30** with Ketenes Prepared in Situ from **31a-g**

Entry	Acid Chloride	R ¹	R ²	Time (h)	Yield (%) ^{a)}
1	31a	Ph	Me	1	71 (34a)
2	31a	Ph	Me	3	90 (34a)
3	31a	Ph	Me	18	100 (34a)
4	31b	Ph	Et	1	71 (34b)
5	31b	Ph	Et	18	94 (34b)
6	31c	Ph	Ph	1	92 (34c)
7	31c	Ph	Ph	18	ca. 90 ^{b)} (34c)
8	31d	Ph	H	1	0 (34d)
9	31e	Bn	H	1	0 (34e)
10	31f	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	H	1	0 (34f)
11	31g	<i>t</i> -Bu	H	1	31 (34g)
12	31g	<i>t</i> -Bu	H	18	60 (34g)

a) Isolated yields. b) Small amount of impurities were included.

第四節 各種酸塩化物由来のケテンと Still 試薬の HWE 反応²⁴⁾

第二章第三節で確立した条件を基盤として、ケテンとビス(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスホ酢酸メチル (Still 試薬、**2**) の HWE 反応によるアレニルエステル誘導体の合成を検討した (Table 8)。酸塩化物 **31a-c** より調製したケトケテンとの HWE 反応では、反応時間 1 時間で二置換アレニルエステル **36a-c** が定量的に得られた (Entries 1-3)。さらに、4-ニトロおよび 4-メトキシフェニル基を有する酸塩化物 **31h,i** より調製したケトケテンとの HWE 反応においても二置換アレニルエステル **36h,i** が高収率で得られた (Entries 4, 5)。一方、酸塩化物 **31d-f** より調製したアルドケテンとの HWE 反応で生成した一置換アレニルエステル **36d-f** は低収率であったが (Entries 6-8)、**2** の α 位をメチル化した **35** を用いると二置換アレニルエステル **37d-f** が中程度の収率で得られた (Entries 9-11)。また、**35** と **31a** 由来のケトケテンの HWE 反応を行うと、三置換アレニルエステル **37a** が 89%の収率で得られた (Entry 12)。

Table 8. HWE Reaction of Bis(2,2,2-trifluoroethyl)phosphonoacetic Acid Derivatives **2**, **35** with Ketenes Prepared in Situ from **31a-f,h,i**

Entry	HWE Reagent	Acid Chloride	R ²	R ³	Yield (%) ^{a)}
1	2 (R ¹ = H)	31a	Ph	Me	98 (36a)
2	2 (R ¹ = H)	31b	Ph	Et	100 (36b)
3	2 (R ¹ = H)	31c	Ph	Ph	100 (36c)
4	2 (R ¹ = H)	31h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	90 (36h)
5	2 (R ¹ = H)	31i	4-MeOC ₆ H ₄	Me	97 (36i)
6	2 (R ¹ = H)	31d	Ph	H	29 (36d)
7	2 (R ¹ = H)	31e	Bn	H	38 (36e)
8	2 (R ¹ = H)	31f	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	H	22 (36f)
9	35 (R ¹ = Me)	31d	Ph	H	40 (37d)
10	35 (R ¹ = Me)	31e	Bn	H	69 (37e)
11	35 (R ¹ = Me)	31f	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	H	65 (37f)
12 ^{b)}	35 (R ¹ = Me)	31a	Ph	Me	89 (37a)

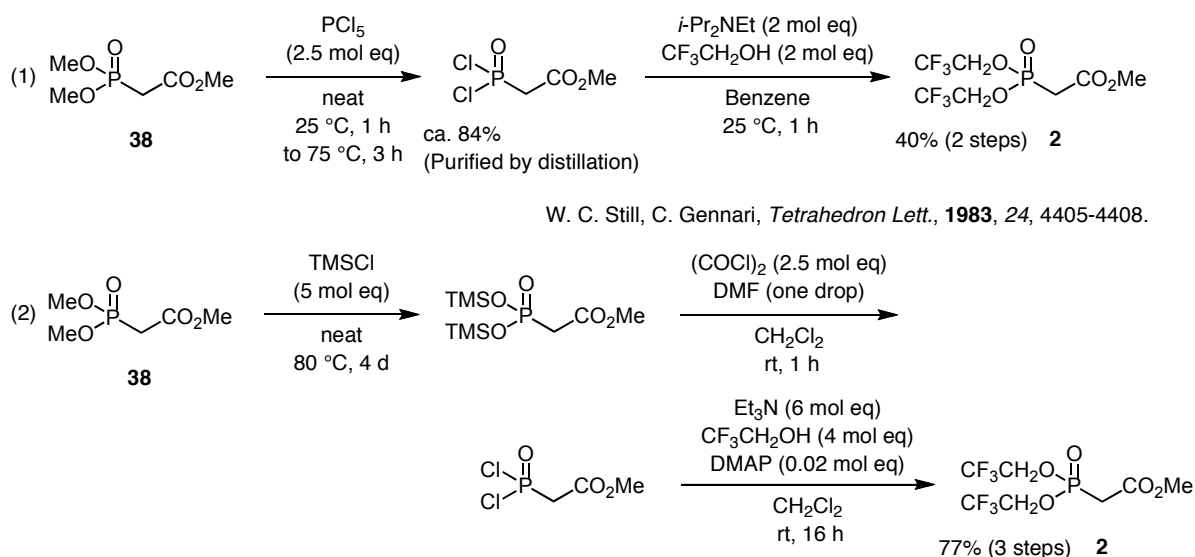
a) Isolated yields. b) Reaction mixture was stirred for 3 h.

第三章 Garegg-Samuelsson 反応を基盤とする Still 試薬の効率的合成

第一節 研究背景

ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスホノ酢酸メチル (Still 試薬, **2**) は、リン原子上のトリフルオロエトキシ基の強力な電子求引効果によりアルデヒドとの HWE 反応において良好な *Z* 選択性を示すことが知られており、*Z* 型の α, β -不飽和エステルを得るための最も有用な手法の一つとなっている⁵⁾。さらに、第二章第四節に示したようにケテンとの HWE 反応によるアレニルエステル合成においても非常に有用であることが明らかとなった。しかしながら、これまでに報告されている Still 試薬 (**2**) の合成法は、改良すべきいくつかの問題点を抱えていた (Scheme 14)。例えば、Still らはジメチルホスホノ酢酸メチル (**38**) に五塩化リンを反応させてホスホン酸二塩化物とすることで、リン原子へのトリフルオロエトキシ基の導入を達成している。しかしながら、毒物に指定されている過剰の五塩化リンや副生する塩化ホスホリルの除去のため、不安定なホスホン酸二塩化物を減圧蒸留で精製する必要があり、収率にも改善の余地を残していた [Scheme 14-(1)]⁵⁾。一方、Oberthür らは **38** と塩化トリメチルシリルの反応で生じるホスホン酸ビストリメチルシリルを経由し、塩化オキサリルを用いてホスホン酸二塩化物に変換することで、減圧蒸留を省略するとともに収率の向上に成功している。しかしながら、ホスホン酸ビストリメチルシリルの合成には 4 日間を要している [Scheme 14-(2)]⁶⁾。

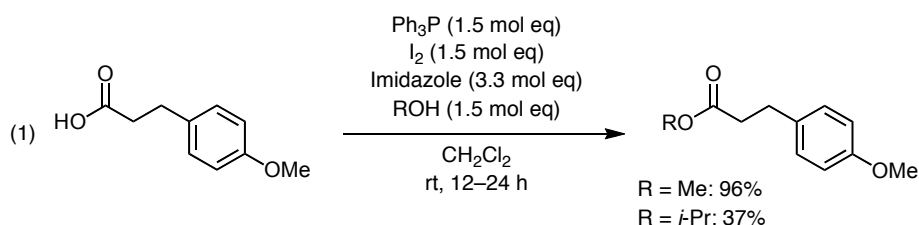
Scheme 14. Synthesis of Methyl Bis(2,2,2-trifluoroethyl)phosphonoacetate (**2**) (Previous Work)



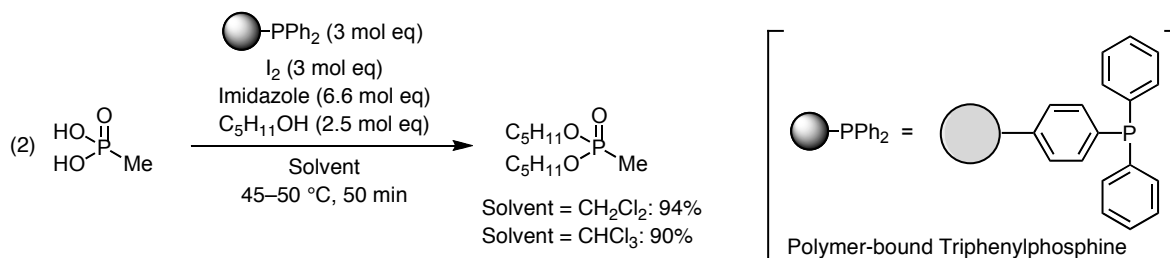
F. Messik, M. Oberthür, *Synthesis*, **2013**, 45, 167-170.

2011年、RoblesらはGaregg–Samuelsson反応²⁵⁾を利用したカルボン酸のエステル化反応を報告している [Scheme 15-(1)]²⁶⁾。さらに2012年には、Dubeyらがこの反応をホスホン酸に応用し、温和な反応条件におけるホスホン酸エステルの効率的な合成を達成している [Scheme 15-(2)]²⁷⁾。この反応は、系中で生成する高活性なホスホン酸–ホスホニウムカチオン中間体 **A** にアルコールが求核攻撃することで、目的とするエステルとホスフィンオキシドが生成するものと考えられている [Scheme 15-(3)]。Roblesらは³¹P NMRによりカルボン酸–ホスホニウムカチオン中間体の検出を試み失敗に終わっているが、それはホスホニウムカチオン中間体の極めて高い反応性によるものと考えられている。

Scheme 15. Esterification of Carboxylic Acid and Phosphonic Acid Based on the Garegg–Samuelsson Reaction

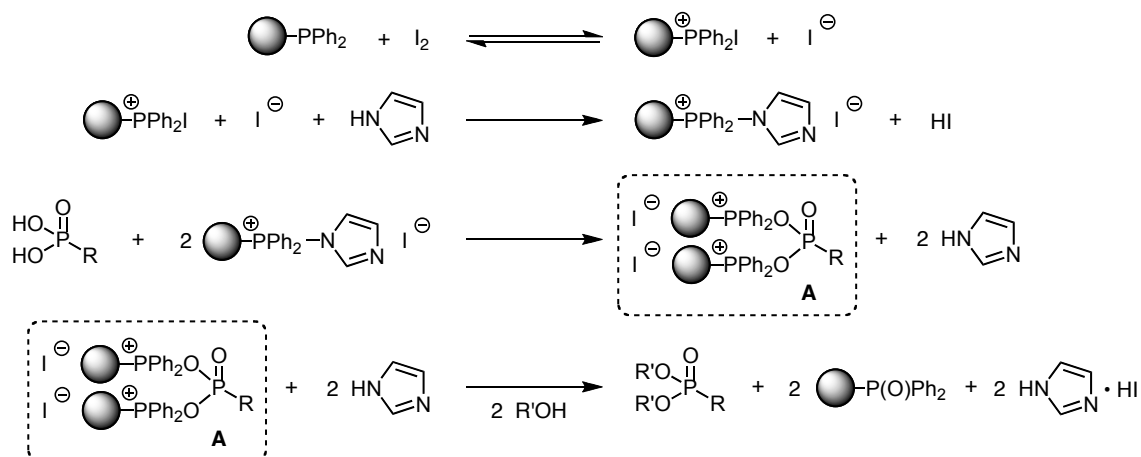


S. P. Morcillo, L. Á. de Cienfuegos, A. J. Mota, J. Justicia, R. Robles, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 2277-2281.



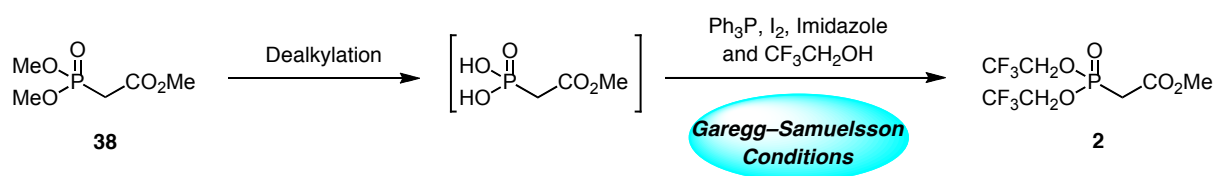
A. K. Purohit, D. Pardasani, V. Tak, A. Kumar, R. Jain, D. K. Dubey, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 3795-3797.

(3) Proposed Mechanism for the Esterification of Phosphonic Acids under the Garegg–Samuelsson's Type Conditions



著者は、前述の反応における高活性なホスホン酸-ホスホニウムカチオン中間体 **A** が求核性の低い 2,2,2-トリフルオロエタノールと効率的に反応するのならば、Still 試薬 (**2**) の新しい効率的合成法の開発が達成できると考えた。そこで、ジメチルホスホノ酢酸メチル (**38**) を出発原料として用い、Garegg-Samuelsson 反応を基盤とする効率的な Still 試薬合成法の開発に着手した (Scheme 16)。

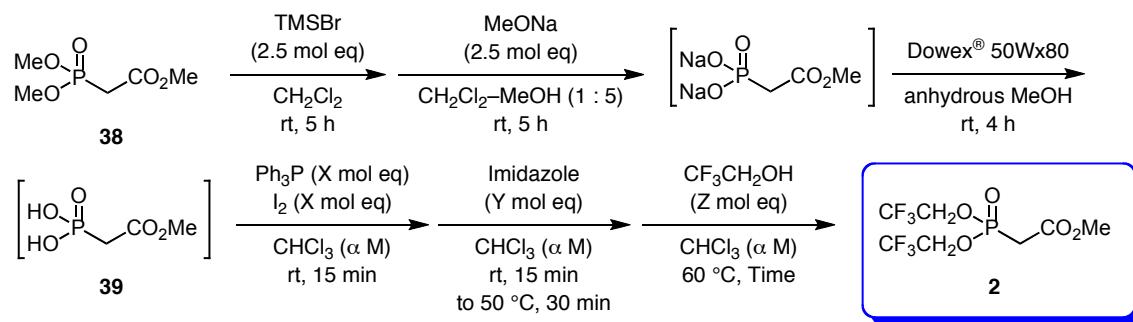
Scheme 16. A Synthetic Strategy for of Methyl Bis(2,2,2-trifluoroethyl)phosphonoacetate (**2**)
Based on the Garegg-Samuelsson Reaction



第二節 ホスホン酸を経由する Still 試薬の合成

はじめに、ジメチルホスホ酢酸メチル (**38**) の臭化トリメチルシリルによる脱メチル化と、それに続くナトリウムメトキシドのメタノール溶液によるホスホン酸二ナトリウム塩への変換の後、無水メタノール中にて強酸性陽イオン交換樹脂 (Dowex® 50Wx8) によりナトリウムイオンを除去することでメトキシカルボニルメチルホスホン酸 (**39**) とした²⁸⁾。続いて、ホスホン酸 **39** と 2,2,2-トリフルオロエタノールを用いた Still 試薬 (**2**) の合成を検討した (Table 9)。すなわち、ホスホン酸 **39** に室温にて溶媒のクロロホルム、3 当量のトリフェニルホスフィンおよびヨウ素を加え 15 分間攪拌後、さらに 6.6 当量のイミダゾールを加え室温にて 15 分、50 °C にて 30 分間攪拌した。その後、一度室温に戻してから 2,2,2-トリフルオロエタノール 3 当量を加え、60 °C に昇温して 5 時間攪拌した結果、Still 試薬 (**2**) が 61% の収率で得られた (Entry 1)。そこで、収率向上を目的として反応条件の検討を行った。基質濃度を 0.3 M から 0.15 M に低くすると若干の収率の向上が見られたが (Entry 2)、基質濃度を 0.075 M とした場合の収率は 0.3 M の場合と同程度であった (Entry 3)。そこで、各試薬の量や反応時間を検討したが、収率の向上には至らなかった (Entries 4-6)。

Table 9. Synthesis of Methyl Bis(2,2,2-trifluoroethyl)phosphonoacetate (**2**) via (2-Methoxy-2-oxoethyl)phosphonic Acid (**39**)

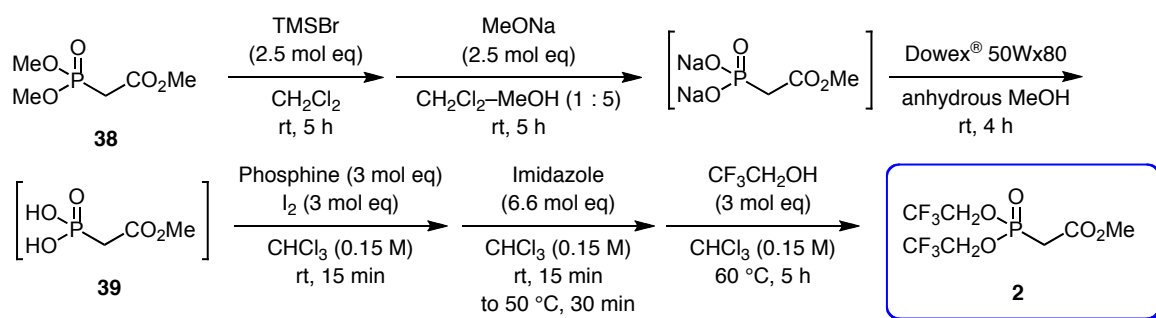


Entry	X (mol eq)	Y (mol eq)	Z (mol eq)	α (M)	Time (h)	Yield (%) ^{a)}
1	3	6.6	3	0.3	5	61
2	3	6.6	3	0.15	5	68
3	3	6.6	3	0.075	5	63
4	4	8.8	3	0.15	5	60
5	3	6.6	4	0.15	5	54
6	3	6.6	3	0.15	10	57

a) Isolated yields.

次に、Table 9 の Entry 2 の反応条件下に種々のホスフィンを用いて検討を加えた (Table 10)。トリフェニルホスフィン (Entry 1) をトリ(*o*-トリル)ホスフィンに代えると Still 試薬 (2) の収率は 80%に向上した (Entry 2)。他のトリアリールホスフィンやトリアルキルホスフィンを用いた場合には、いずれも収率が低下する結果となった (Entries 3-6)。

Table 10. Synthesis of Methyl Bis(2,2,2-trifluoroethyl)phosphonoacetate (2) via (2-Methoxy-2-oxoethyl)phosphonic Acid (39)



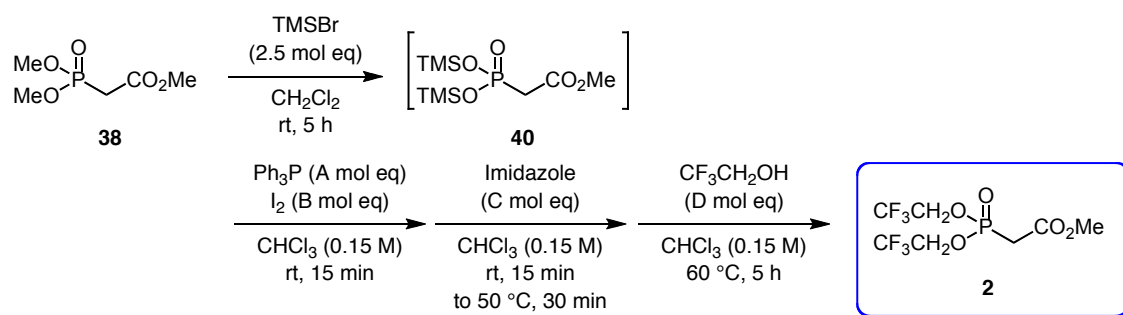
Entry	Phosphine	Yield (%) ^{a)}	Entry	Phosphine	Yield (%) ^{a)}
1	Ph ₃ P	68	6		47
2	(<i>o</i> -tolyl) ₃ P	80			
3	(<i>p</i> -tolyl) ₃ P	31			
4	(Mesityl) ₃ P	0			
5	<i>n</i> -Bu ₃ P	8			

a) Isolated yields.

反応条件検討の結果、Still 試薬 (2) の収率は 80%まで向上したが、本反応条件では高価な試薬であるトリ(*o*-トリル)ホスフィンを過剰量使用する必要がある。また、38 からホスホン酸 39 を合成する過程は実験操作が煩雑であり、必ずしも簡便な合成法とは言えない。そこで、安価なトリフェニルホスフィンを用い、高い収率と実験操作の簡便性を兼ね備えた合成法の開発を目的に、本反応を改良することとした。

第三節 ホスホン酸ビストリメチルシリルを経由する Still 試薬の合成

Oberthür らが報告した Still 試薬 (**2**) の合成法では、ホスホン酸ビストリメチルシリルと塩化オキサリルの反応により高活性なホスホン酸塩化物を得ていることから⁶⁾、本反応の活性中間体と考えられるホスホン酸-ホスホニウムカチオン中間体は、ホスホン酸ビストリメチルシリル **40** にトリフェニルホスフィン、ヨウ素、イミダゾールを加えることにより生成するのではないかと考えられた。そこで、**38** の臭化トリメチルシリルによる脱メチル化で得られるメトキシカルボニルメチルホスホン酸ビストリメチルシリル (**40**) を経由した Still 試薬 (**2**) の合成を検討した (Table 11)。はじめに、前節の反応条件を基盤として反応を行ったところ、61%の収率で **2** が得られた (Entry 1)。そこで、収率の向上のため各試薬の当量の検討を行った (Entries 2-6)。その結果、トリフェニルホスフィンの量は収率に影響を与えなかったが (Entry 2)、アルコールを 5 当量用いることで収率に若干の向上が見られ (Entries 3, 4)、イミダゾールを 8.8 当量あるいは 10 当量用いると、**2** はそれぞれ 90%あるいは 91%の収率で生成した (Entries 5, 6)。そこで、8.8 当量あるいは 10 当量のイミダゾール存在下に他の試薬の当量について再検討 (Entries 7-11) すると、ホスフィンおよびヨウ素を 2.5 当量、イミダゾールを 10 当量、アルコールを 4 当量用いた場合、**2** の収率は 94%まで向上した (Entry 10)。

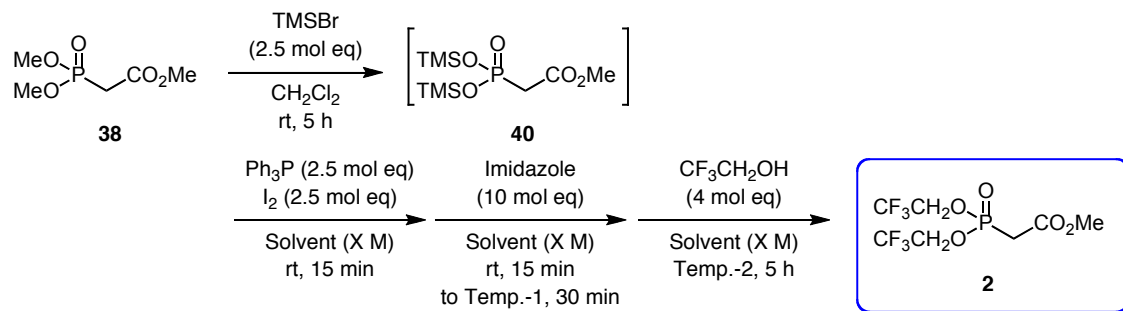
Table 11. Synthesis of Methyl Bis(2,2,2-trifluoroethyl)phosphonoacetate (**2**) via Methyl Bis(trimethylsilyl)phosphonoacetate (**40**)

Entry	A (mol eq)	B (mol eq)	C (mol eq)	D (mol eq)	Yield (%) ^{a)}
1	3	3	6.6	3	61
2	5.5	3	6.6	3	60
3	3	3	6.6	4	63
4	3	3	6.6	5	69
5	3	3	8.8	5	90
6	3	3	10	5	91
7	2.5	2.5	8.8	5	88
8	2.5	2.5	10	5	94
9	2.2	2.2	10	5	87
10	2.5	2.5	10	4	94
11	2.5	2.5	10	3	32

a) Isolated yields.

次に、反応溶媒をクロロホルムからジクロロメタンに代えると、収率の低下が見られた (Table 12, Entries 1, 2)。また、基質濃度の収率への影響は見られなかった (Entry 3)。一方、アルコールを加えた後の反応温度を室温とした場合にも、反応は効率よく進行し、89%の収率で **2** が生成した (Entry 4)。さらに、Entry 5 においてアルコールを加える前の活性化段階の温度も室温とした場合の **2** の収率は 86% であった。しかしながら、いずれの反応条件においても Entry 1 を上回る収率は得られなかったことより、Entry 1 の条件を本 Still 試薬 (**2**) の合成法の最適条件とした。

Table 12. Synthesis of Methyl Bis(2,2,2-trifluoroethyl)phosphonoacetate (**2**) via Methyl Bis(trimethylsilyl)phosphonoacetate (**40**)



Entry	Solvent	X (M)	Temp.-1	Temp.-2	Yield (%) ^{a)}
1	CHCl ₃	0.15	50 °C	60 °C	94
2	CH ₂ Cl ₂	0.15	40 °C	40 °C	85
3	CHCl ₃	0.3	50 °C	60 °C	91
4	CHCl ₃	0.15	50 °C	rt	89
5	CHCl ₃	0.15	rt	rt	86

a) Isolated yields.

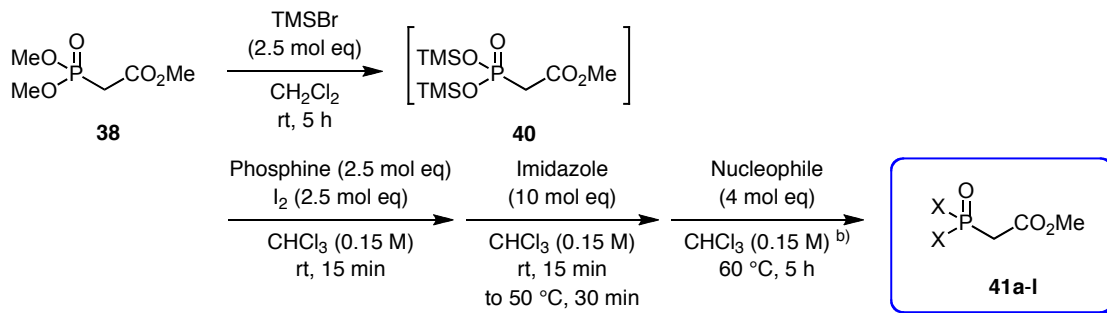
第四節 ホスホン酸ビストリメチルシリルを経由する各種 HWE 試薬の合成

前節に示した Still 試薬 (2) の新規合成法の最適反応条件を基盤として、種々のアルコール、チオール、アミンを求核剤とする HWE 試薬の合成を検討した (Table 13)。その結果、エタノールからは 95% の収率で目的物 **41a** が得られ (Entry 1)、イソプロパノールおよび *sec*-ブタノールも良好な反応性を示した (Entries 2, 3)。なお、トリフェニルホスフィン条件下では副生するホスフィンオキシドと **41a-c** の分離が困難であったため、Entries 1-3 ではトリ(*o*-トリル)ホスフィンを用いている。一方、*t*-ブタノールおよびベンジルアルコールを用いた場合には、**41d** および **41e** は全く得られなかった (Entries 4, 5)。

次に、フェノールならびにその誘導体を用いた HWE 試薬の合成を検討した (Entries 6-9)。求核剤としてフェノールを用いると、*Z* 選択的な HWE 試薬として知られる安藤試薬 (**41f**)²⁹⁾ が 94% で得られた (Entry 6)。2,4-ジフルオロフェノールを用いた場合には、82% の収率で **41g** が生成した (Entry 7)。また、*p*-ニトロフェノールにおいても反応の進行が認められたが、生成物 **41h** のシリカゲルカラムクロマトグラフィーに対する不安定性により単離は困難であった (Entry 8)。一方、ペンタフルオロフェノールを用いた反応において、**41i** は全く得られなかった (Entry 9)。

さらに、チオフェノールおよびアニリンを用いた反応においても、ホスホン酸チオエステル **41j** およびホスホン酸アミド **41k** がそれぞれ 85% および 86% の収率で得られた (Entries 10, 11)。しかしながら、嵩高い構造を有するジフェニルアミンとの反応は全く進行しなかった (Entry 12)。

Table 13. Synthesis of Various HWE Reagents **41a-l** via Methyl Bis(trimethylsilyl)phosphonoacetate (**40**)



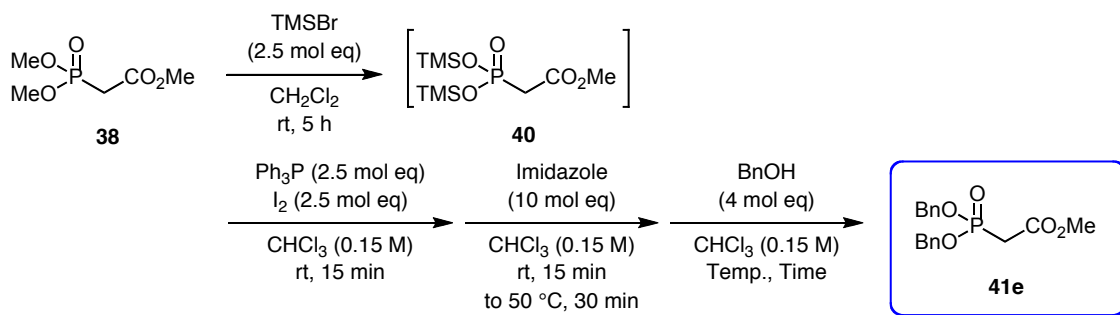
Entry	Phosphine	Nucleophile	Yield (%) ^{a)}
1	(<i>o</i> -tolyl) ₃ P	EtOH	95 (41a)
2	(<i>o</i> -tolyl) ₃ P	<i>i</i> -PrOH	79 (41b)
3	(<i>o</i> -tolyl) ₃ P	<i>sec</i> -BuOH	82 (41c)
4	Ph ₃ P	<i>t</i> -BuOH	0 (41d)
5	Ph ₃ P	BnOH	0 (41e)
6	Ph ₃ P	PhOH	94 (41f)
7	Ph ₃ P	2,4-F ₂ C ₆ H ₃ OH	82 (41g)
8	Ph ₃ P	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ OH	— ^{c)} (41h)
9	Ph ₃ P	C ₆ F ₅ OH	0 (41i)
10	Ph ₃ P	PhSH	85 (41j)
11	Ph ₃ P	PhNH ₂	86 (41k)
12	Ph ₃ P	Ph ₂ NH	0 (41l)

41a: X = EtO
41b: X = *i*-PrO
41c: X = *sec*-BuO
41d: X = *t*-BuO
41e: X = BnO
41f: X = PhO
41g: X = 2,4-F₂C₆H₃O
41h: X = *p*-NO₂C₆H₄O
41i: X = C₆F₅O
41j: X = PhS
41k: X = PhHN
41l: X = Ph₂N

a) Isolated yields. b) 0.1 M in entries 7 and 9. c) Unstable to purification.

Table 13 の Entry 5 において、基質の活性化の後ベンジルアルコールを加えてから 60 °C で 5 時間攪拌した場合は **41e** が得られなかったが、反応時間を 10 分間に短縮すると 14%の収率で **41e** を単離することができた (Table 14, Entry 2)。この結果から、反応系中における **41e** の分解が懸念されたため、室温条件下での反応を検討したところ、**41e** の収率は 37%まで向上した (Entry 3)。そこで、室温条件下に反応時間をさらに検討したが、収率の向上は見られなかった (Entries 4, 5)。**41e** の分解については、系中で発生するヨウ化物イオンによるベンジル位での求核置換反応が要因の一つとして考えられる³⁰⁾。

Table 14. Synthesis of Methyl Dibenzylphosphonoacetate (**41e**) via Methyl Bis(trimethylsilyl)phosphonoacetate (**40**)

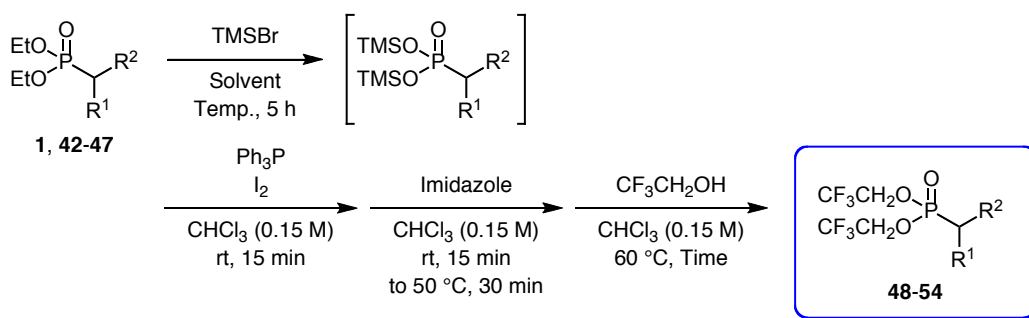


Entry	Temp.	Time	Yield (%) ^{a)}
1	60 °C	5 h	0
2	60 °C	10 min	14
3	rt	10 min	37
4	rt	30 min	28
5	rt	5 min	22

a) Isolated yields.

最後に、種々のホスホン酸ジエチル **1**, **42-47** と 2,2,2-トリフルオロエタノールの反応による **HWE** 試薬の合成を検討した (Table 15)。その結果、これまでの最適反応条件 (条件 A) により **42** および **43** からはそれぞれ **48** および **49** が 87% および 79% の収率で得られた (Entries 1, 2)。さらに、 α 位にフッ素原子を有する **1** を用いた反応により、低収率ながら高い *E* 選択性が期待される新規 **HWE** 試薬 **50** が得られた (Entry 3)。そこで、臭化トリメチルシリル、ホスフィン、ヨウ素、アルコールの当量を増加した反応条件 (条件 B) を検討した結果、化合物 **50** の収率は 49% まで向上した (Entry 4)。次に、**44** および **45** を用いた場合、条件 A では **51** および **52** は低収率であったが、条件 B を適用することで収率が向上した (Entries 5-8)。また、**46** は条件 B にて 97% 収率で **53** を与えた (Entry 9)。一方、シアノ基を有する **47** からは目的とする **54** は全く得られず、シアノ基部分が反応した化合物 **55** が 38% で得られた (Entry 10)³¹⁾。

Table 15. Synthesis of Various HWE Reagents **48-54** with **1**, **42-47**



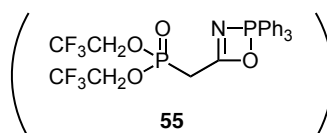
Entry	Substrate	R ¹	R ²	Solvent / Temp.	Conditions ^{a)}	Time (h)	Yield (%) ^{b)}
1	42	H	CO ₂ Et	CH ₂ Cl ₂ / rt	A	5	87 (48)
2	43	Me	CO ₂ Et	CH ₂ Cl ₂ / rt	A	5	79 (49)
3	1	F	CO ₂ Et	CH ₂ Cl ₂ / rt	A	5	13 (50)
4	1	F	CO ₂ Et	CH ₂ Cl ₂ / rt	B	0.5	49 (50)
5	44	H	COMe	CH ₂ Cl ₂ / rt	A	5	1 (51)
6	44	H	COMe	CHCl ₃ / 50 °C	B	2.5	16 (51)
7	45	H	COPh	CH ₂ Cl ₂ / rt	A	5	19 (52)
8	45	H	COPh	CHCl ₃ / 50 °C	B	2.5	32 (52)
9	46	H	Ph	CHCl ₃ / 50 °C	B	2.5	97 (53)
10	47	H	CN	CHCl ₃ / 50 °C	B	2.5	0 ^{c)} (54)

a) Condition A: TMSBr (2.5 mol eq) / Ph₃P (2.5 mol eq) / I₂ (2.5 mol eq) / Imidazole (10 mol eq) / CF₃CH₂OH (4 mol eq).

Condition B: TMSBr (4 mol eq) / Ph₃P (5.5 mol eq) / I₂ (3 mol eq) / Imidazole (8.8 mol eq) / CF₃CH₂OH (5 mol eq).

b) Isolated yields.

c) Compound **55** was obtained in 38% yield.



結語

著者は含フッ素 HWE 試薬に着目し、HWE 反応を基盤とするグリシルプロリンミメティクスの合成、および HWE 反応を基盤とするアレニルエステル誘導体の合成、ならびに Garegg–Samuelsson 反応を基盤とする Still 試薬の合成について詳細に検討した。以下に研究結果を要約する。

第一章

n-ブチルリチウム条件下に 2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸エチル (**1**) と 2-OBO-シクロペンタノン (**10**) の HWE 反応を行うことで *E*型フルオロオレフィン (*E*)-**11** を得た (Tables 1, 2)。また、塩化メチルマグネシウム条件下に 2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸 (**18**) と 2-TOM-シクロペンタノン (**16**) の HWE 反応を行うことで *Z*型フルオロオレフィン(*Z*)-**19** を得た (Tables 3, 4)。さらに、(*E*)-**11** および(*Z*)-**19** から *rac*-*N*-Cbz-グリシルプロリンミメティクス *rac*-(*E*)-**23** および *rac*-(*Z*)-**23** への化学変換に成功した (Schemes 11, 12)。

第二章

臭化イソプロピルマグネシウム条件下に種々の酸塩化物 **31** 由来のケテンと 2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸アミド **30** の HWE 反応を行うことで、種々の α -フルオロアレニルカルボキサミド **34** の合成に成功した (Tables 5-7)。また、同様の条件下にケテンと Still 試薬 (**2**) および α 位をメチル化した Still 試薬 **35** の HWE 反応を行うことで種々のアレニルエステル **36**, **37** の合成を達成した (Table 8)。

第三章

トリ(*o*-トリル)ホスフィン、ヨウ素、イミダゾール条件下、メトキシカルボニルメチルホスホン酸 (**39**) と 2,2,2-トリフルオロエタノールの反応により、Still 試薬 (**2**) が 80%の収率で生成した (Tables 9, 10)。さらに、トリフェニルホスフィン、ヨウ素、イミダゾール条件下、メトキシカルボニルメチルホスホン酸ビストリメチルシリル (**40**) を経由する合成法により、Still 試薬 (**2**) の収率は 94%に向上した (Tables 11, 12)。また、同様の条件下、種々のアルコール、チオール、アミンならびに種々のホスホン酸ジエチルを用いることで、HWE 試薬 **41**, **48-53** の合成に成功した (Tables 13-15)。

謝辞

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました徳島大学大学院 医歯薬学研究部 分子創薬化学分野、佐野 茂樹 教授に衷心より感謝の意を表します。

深甚なる御指導を賜りました徳島大学大学院 医歯薬学研究部 分子創薬化学分野、中尾 允泰 助教に心より感謝の意を表します。

また、元素分析の実施やその他各種機器分析測定に協力して頂いた徳島大学薬学部中央機器室、北池 秀次 技術専門職員に心より感謝致します。

本研究を展開するにあたり御協力をして頂いた徳島大学分子創薬化学研究室 戸口 宗尚 修士ならびに徳島大学薬学部分子創薬化学研究室の方々に深く感謝致します。

最後に、終始御支援して頂いた家族をはじめ友人、周囲の方々に深く感謝致します。

実験の部

実験の部

融点は Yanagimoto micro melting point apparatus にて測定し、未補正值である。IR スペクトルは、JARCO FT/IR-6200 IR Fourier Transform Spectrometer にて測定し、 cm^{-1} で表示した。 ^1H NMR (500 or 400 MHz) スペクトルはそれぞれ Bruker AV500、Bruker AV400 にて測定し、化学シフトはテトラメチルシラン (TMS) を内部標準として ppm で表示した。 ^{13}C NMR (125 MHz) スペクトルは Bruker AV500 にて測定し、化学シフトはテトラメチルシラン (TMS) を内部標準として ppm で表示した。質量スペクトル (ESIMS) は Waters LCT Premier Spectrometer にて測定した。元素分析は Yanagimoto CHN Corder MT-5 または J-SCIENCE LAB JM10 を用いて測定し、理論値と測定値を%で表した。すべての反応は、0.25 mm シリカゲルプレート (Merck 5715, 60 F₂₅₄) を用い、薄層クロマトグラフィー (TLC) により紫外光照射および発色試薬 (*p*-アニスアルデヒド、ニンヒドリンに浸してからホットプレートで加熱) を用いてモニターした。分取薄層クロマトグラフィー (PTLC) では、0.5 mm シリカゲルプレート (Merck 5744, 60 F₂₅₄) を用いた。カラムクロマトグラフィーにおいては、Silica Gel 60 N (関東化学; 63-210 μm , 球状, 中性)、Silica Gel PSQ 60B (富士シリシア化学, 球状)、あるいは、COSMOSIL 75 SL-II-PREP (ナカライテスク; 42-105 μm , 球状) を用いた。溶出溶媒の混合比は容量比で表した。トリエチルアミンは水素化カルシウムより蒸留したものを、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、*n*-ヘキサン、トルエン、クロロホルムは関東化学から、ジメチルスルホキシド (DMSO) は和光純薬から、1,2-ジメトキシエタン (DME) はシグマアルドリッチから購入した脱水溶媒を使用した。

第一章第二節に関する実験

Scheme 3 に関する実験

Methyl 2-Hydroxycyclopentanecarboxylate (6)

2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル (**5**, 500 μ L, 4.03 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0°Cにて水素化ホウ素ナトリウム (168 mg, 4.43 mmol) を加え、同温にて1時間攪拌した。反応溶液に5%塩酸 (10 mL) を加え、クロロホルム (100 mL \times 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel 60N: 関東化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (3:1)] により精製し、化合物 **6** (534 mg, 92%) を得た。無色油状物質; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) diastereomer A, δ 1.60-1.69 (m, 1H), 1.77-1.82 (m, 2H), 1.89-2.07 (m, 3H), 2.69-2.73 (m, 1H), 3.05-3.07 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.43-4.47 (m, 1H); diastereomer B, δ 1.58-1.73 (m, 2H), 1.73-1.85 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 2.66-2.71 (m, 1H), 2.86 (brs, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.38 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) diastereomer A, δ 22.0, 26.3, 34.0, 49.4, 51.8, 73.7, 175.3; diastereomer B, δ 22.2, 27.4, 34.3, 51.8, 52.6, 76.3, 175.6; IR (neat) 3423, 2955, 2877, 1734, 1438 cm^{-1} ; HRMS (ESD): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$, 167.0684; found: 167.0683.

2-Hydroxycyclopentanecarboxylic Acid (7)

6 (499 mg, 3.46 mmol) のメタノール (11.5 mL) 溶液に、室温にて1M水酸化ナトリウム水溶液 (3.8 mL, 3.80 mmol) を加え、同温にて3時間攪拌した。反応溶液に5%塩酸 (10 mL) を加え、クロロホルム (100 mL \times 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel 60N: 関東化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [クロロホルム-メタノール (10:1)] により精製し、化合物 **7** (439 mg, 98%) を得た。無色固体, mp 63.0-64.2 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) diastereomer A, δ 1.59-1.72 (m, 1H), 1.78-1.87 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 2H), 2.00-2.11 (m, 1H), 2.77-2.80 (m, 1H), 4.49-4.53 (m, 1H), 7.81 (brs, 2H); diastereomer B, δ 1.60-1.74 (m, 2H), 1.74-1.88 (m, 2H), 1.98-2.13 (m, 2H), 2.69-2.74 (m, 1H), 4.40-4.44 (m, 1H), 6.89 (brs, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) diastereomer A, δ 21.99, 25.9, 31.9, 49.7, 74.0, 179.0; diastereomer B, δ 21.98, 27.1, 34.0, 52.4, 76.3, 180.5; IR (KBr) 3316, 2969, 1714,

1416 cm^{-1} ; Anal. Calcd for $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$: C, 55.37; H, 7.74, Found: C, 55.17; H, 7.67%.

(3-Methyloxetan-3-yl)methyl 2-Hydroxycyclopentanecarboxylate (**8**)

7 (40.4 mg, 0.310 mmol) に、アルゴン雰囲気下、室温にて 3-(ブロモメチル)-3-メチルオキセタン (76.8 mg, 0.466 mmol) の無水 DMF (3.1 mL) 溶液と炭酸セシウム (101 mg, 0.310 mmol) を続けて加え、同温にて 11 時間攪拌した。反応溶液に精製水 (5 mL) を加え、クロロホルム (100 mL \times 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel 60N: 関東化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル (1 : 1)] により精製し、化合物 **8** (63.8 mg, 97%) を得た。無色油状物質; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) diastereomer A, δ 1.32 (s, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 2H), 1.90-2.01 (m, 2H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.77-2.81 (m, 1H), 3.28 (brd, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.49-4.53 (m, 1H), 4.53 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H); diastereomer B, δ 1.31 (s, 3H), 1.59-1.75 (m, 2H), 1.75-1.91 (m, 2H), 1.99-2.12 (m, 2H), 2.72-2.77 (m, 1H), 2.96 (brd, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H), 4.45 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) diastereomer A, δ 21.0, 22.1, 26.0, 34.1, 39.41, 50.1, 68.09, 73.8, 77.2, 79.51, 174.4; diastereomer B, δ 20.9, 21.9, 27.1, 34.2, 39.36, 52.7, 68.07, 76.5, 79.55, 79.56, 175.1; IR (neat) 3436, 2962, 2876, 1739, 1456 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$, 237.1103; found: 237.1102.

2-(4-Methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)cyclopentanone (**10**)

8 (648 mg, 3.02 mmol) の無水ジクロロメタン (10 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (38 μL , 0.302 mmol) を加え、同温にて 2 時間攪拌した。反応溶液にトリエチルアミン (63 μL) を加え、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル (50 mL) を加え、飽和炭酸カリウム水溶液 (5 mL) および飽和食塩水 (5 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物 **9** を得た。

粗生成物 **9** の無水 DMSO (15.1 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にてトリエチルアミン (2.1 mL, 15.1 mmol) を加えたのち、三酸化硫黄ピリジン錯体 (1.93 g,

12.1 mmol) をゆっくりと加え、同温にて 30 分攪拌した。反応溶液に精製水 (10 mL) を加え、*n*-ヘキサン—酢酸エチル (1 : 1) (100 mL×3) で抽出し、有機層を精製水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel 60N: 関東化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル (1 : 1)] により精製し、化合物 **10** (408 mg, 二工程 64%) を得た。無色固体, mp 101.5-102.5 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.80 (s, 3H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 1H), 2.10-2.17 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 14.5, 20.3, 25.5, 30.5, 39.5, 52.7, 72.7, 108.7, 214.9; IR (KBr) 2966, 2881, 1745, 1468 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₁H₁₆O₄Na, 235.0946; found: 235.0948; Anal. Calcd for C₁₁H₁₆O₄: C, 62.25; H, 7.60, Found: C, 61.95; H, 7.54%.

Table 1, 2 に関する実験 (Table 2、Entry 10 の実験操作を記す。)

Ethyl 2-Fluoro-2-

[2-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)cyclopentylidene]acetate (**11**)

2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸エチル (**1**, 60.0 mg, 0.248 mmol) の無水 *tert*-ブチルメチルエーテル (7.2 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0°Cにて *n*-ブチルリチウムの *n*-ヘキサン溶液 (222 μL, 0.248 mmol) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。その後、**10** (29.2 mg, 0.138 mmol) を加え、同温にて 18 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を加え、クロロホルム (50 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel 60N: 関東化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル (2 : 1)] により精製し、化合物 **11** (39.0 mg, 94%, *E/Z* = 95 : 5) を得た。

Ethyl (*E*)-2-Fluoro-2-

[2-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)cyclopentylidene]acetate [(*E*)-**11**]

無色柱状結晶 (*n*-ヘキサン—酢酸エチル), mp 97.5-99.0 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.75 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.53-1.62 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H), 2.09-2.17 (m, 1H), 2.43-2.59 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 1H), 3.82 (s, 6H), 4.20-4.30 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 14.5, 23.1, 27.6, 29.1 (d, ³*J*_{C,F} = 2.8 Hz), 30.4, 46.6 (d, ³*J*_{C,F} = 2.8 Hz), 60.8, 72.7, 110.5, 135.2 (d, ²*J*_{C,F} = 17.2

Hz), 143.6 (d, $^1J_{C,F} = 244.3$ Hz), 161.7 (d, $^2J_{C,F} = 37.1$ Hz); IR (KBr) 2978, 2878, 1731, 1686, 1284 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[M + Na]^+$ calcd for $C_{15}H_{21}FO_5Na$, 323.1271; found: 323.1267; Anal. Calcd for $C_{15}H_{21}FO_5$: C, 59.99; H, 7.05, Found: C, 59.89; H, 7.07%.

Ethyl (*Z*)-2-Fluoro-2-

[2-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)cyclopentylidene]acetate [(*Z*)-**11**]
無色油状物質; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.78 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.54-1.71 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.80-2.89 (m, 1H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 4.24-4.31 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 14.2, 14.5, 24.2, 27.1, 30.25, 30.31, 48.1, 61.0, 72.7, 110.5 (d, $^4J_{C,F} = 3.6$ Hz), 138.6 (d, $^2J_{C,F} = 12.9$ Hz), 142.5 (d, $^1J_{C,F} = 252.7$ Hz), 161.7 (d, $^2J_{C,F} = 35.4$ Hz); IR (neat) 2932, 2878, 1722, 1673, 1471 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[M + Na]^+$ calcd for $C_{15}H_{21}FO_5Na$, 323.1271; found: 323.1270; Anal. Calcd for $C_{15}H_{21}FO_5$: C, 59.99; H, 7.05, Found: C, 59.69; H, 7.02%.

Scheme 5 に関する実験

3-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl

2-(1-Fluoro-2-hydroxyethylidene)cyclopentanecarboxylate (**12**)

(*E*)-**11** (122 mg, 0.405 mmol, $E/Z = 71 : 29$) の無水 THF (4.1 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、 0°C にて水素化アルミニウムリチウム (30.8 mg, 0.812 mmol) を加え、同温にて 30 分攪拌した。反応溶液に飽和酒石酸水溶液 (10 mL) を加え、室温にて 30 分攪拌した後、クロロホルム (50 mL \times 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel PSQ 60B: 富士シリシア化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [クロロホルム—メタノール (30 : 1)] により精製し、化合物(*E*)-**12** (81.3 mg, 73%) および化合物(*Z*)-**12** (25.8 mg, 23%) を得た。

(*E*)-3-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl

2-(1-Fluoro-2-hydroxyethylidene)cyclopentanecarboxylate [(*E*)-**12**]

無色油状物質; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.83 (s, 3H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.44-2.51 (m, 2H),

3.47-3.61 (m, 7H), 3.78 (brs, 1H), 4.05 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.11-4.30 (m, 2H), 4.24 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 17.0, 25.0, 27.9 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 2.5$ Hz), 31.6, 40.5, 45.7 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 5.4$ Hz), 59.3 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 30.9$ Hz), 66.93, 66.94, 67.2, 121.6 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.1$ Hz), 153.5 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 249.7$ Hz), 175.0 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.4$ Hz); IR (neat) 3355, 2963, 2879, 1723, 1469 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{FO}_5\text{Na}$, 299.1271; found: 299.1274.

(*Z*)-3-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl

2-(1-Fluoro-2-hydroxyethylidene)cyclopentanecarboxylate [(*Z*)-**12**]

無色油状物質; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.85 (s, 3H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.87-2.00 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.34-2.51 (m, 2H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.99-3.08 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 4H), 3.59-3.65 (m, 1H), 4.13-4.28 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 16.7, 25.9, 28.3 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 3.6$ Hz), 31.5, 40.8, 45.6 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 2.3$ Hz), 59.0 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 29.8$ Hz), 66.9, 67.0, 67.2, 121.1 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 14.8$ Hz), 152.6 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 250.0$ Hz), 175.0 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 1.8$ Hz); IR (neat) 3392, 2963, 2877, 2508, 1717, 1456, 1374, 1339, 1305, 1255, 1170, 1041 cm^{-1} ; HRMS (ESD): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{FO}_5\text{Na}$, 299.1271; found: 299.1241

第一章第三節に関する実験

Scheme 8 に関する実験

2-(Hydroxymethyl)cyclopentanone (15)

p-トルエンスルホン酸一水和物 (2.53 g, 13.3 mmol) に、アルゴン雰囲気下、室温にて 2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル (5) (1.5 mL, 12.1 mmol)、エチレングリコール (7.4 mL, 133 mmol) を加え、同温にて 2 時間攪拌した。反応溶液に 1M 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、クロロホルム (100 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物 13 を得た。水素化アルミニウムリチウム (404 mg, 10.6 mmol) に、アルゴン雰囲気下、0°Cにて無水 THF (20 mL)、粗生成物 13 の無水 THF (45 mL) 溶液を続けて加え、同温にて 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和酒石酸水溶液 (70 mL) を加え、クロロホルム (100 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物 14 を得た。粗生成物 14 の THF (40 mL) 溶液に、室温にて 1N 塩酸 (6 mL, 6.04 mmol) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。反応溶液に精製水 (10 mL) を加え、クロロホルム (100 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel 60N: 関東化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル (1:1)] により精製し、化合物 15 (696 mg, 三工程 50%) を得た。無色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.71-1.81 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.31-2.39 (m, 2H), 2.97 (brs, 1H), 3.73 (dd, *J* = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 11.0, 5.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 20.8, 26.2, 38.6, 50.8, 61.8; IR (neat) 3428, 2963, 2879, 1733 cm⁻¹.

2-[(Triisopropylsilyl)oxymethyl]cyclopentanone (16)

15 (401 mg, 3.51 mmol) の無水ジクロロメタン (11.7 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にてクロロトリイソプロピルシラン (1.13 mL, 5.26 mmol)、イミダゾール (358 mg, 5.26 mmol)、*N,N*'-ジメチルアミノ-4-ピリジン (DMAP, 214 mg, 1.75 mmol) を続けて加え、同温にて 3 時間攪拌した。反応溶液に精製水 (5 mL) を加え、クロロホルム (50 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel 60N: 関

東化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル (30 : 1)] により精製し、化合物 **16** (906 mg, 95%) を得た。無色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.00-1.12 (m, 21H), 1.73-1.85 (m, 1H), 2.00-2.32 (m, 6H), 3.83 (dd, *J* = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 9.6, 4.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 11.9, 17.95, 17.98, 21.1, 26.3, 39.3, 51.1, 62.4; IR (neat) 2944, 2867, 1747, 1464 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₅H₃₀O₂SiNa, 293.1913; found: 293.1916; Anal. Calcd for C₁₅H₃₀O₂Si: C, 66.61; H, 11.18, Found: C, 66.33; H, 11.33%.

Scheme 9 に関する実験

Ethyl 2-Fluoro-2-[2-(triisopropylsilyloxy)methylcyclopentylidene]acetate (**17**)

2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸エチル (**1**, 80.7 mg, 0.333 mmol) の無水 THF (0.7 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0°Cにて臭化イソプロピルマグネシウムの THF 溶液 (444 μL, 0.333 mmol) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。その後、**16** (75.1 mg, 0.278 mmol) の無水 THF (2.8 mL) 溶液を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応溶液に 5%塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を加え、クロロホルム (50 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel 60N: 関東化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—アセトン (30 : 1)] により精製し、化合物 **17** (88.3 mg, 89%, *E/Z* = 23 : 77) を得た。

Ethyl (*E*)-2-Fluoro-2-[2-(triisopropylsilyloxy)methylcyclopentylidene]-acetate [(*E*)-**17**]

無色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.02-1.11 (m, 21H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.65-1.85 (m, 3H), 2.09-2.15 (m, 1H), 2.51-2.57 (m, 2H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 9.1, 7.8 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 4.23-4.33 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 12.0, 14.2, 18.0, 22.8, 29.5, 30.4 (d, ³*J*_{C,F} = 3.6 Hz), 44.7 (d, ³*J*_{C,F} = 1.8 Hz), 60.7, 64.2 (d, ⁴*J*_{C,F} = 4.4 Hz), 142.1 (d, ²*J*_{C,F} = 13.6 Hz), 142.2 (d, ¹*J*_{C,F} = 247.1 Hz), 160.8 (d, ²*J*_{C,F} = 35.5 Hz); IR (neat) 2944, 2867, 1721, 1671, 1465, 1396, 1296 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₉H₃₅FO₃SiNa, 381.2237; found: 381.2208.

Ethyl (*Z*)-2-Fluoro-2-[2-(triisopropylsilyloxy)methylcyclopentylidene]-acetate [(*Z*)-**17**]

無色油状物質; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.01-1.23 (m, 21H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.68-1.89 (m, 3H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.66-2.79 (m, 2H), 3.13-3.20 (m, 1H), 3.60 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 9.2, 4.2$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 11.9, 14.3, 18.0, 24.8, 28.6, 31.3 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 1.8$ Hz), 46.3, 61.0, 63.2 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.9$ Hz), 141.5 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 12.7$ Hz), 142.2 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 247.0$ Hz), 161.3 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 34.5$ Hz); IR (neat) 2944, 2867, 1724, 1672, 1465, 1396, 1295 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{FO}_3\text{SiNa}$, 381.2237; found: 381.2236; Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{FO}_3\text{Si}$: C, 63.64; H, 9.84, Found: C, 63.39; H, 9.76%.

2-(Diethoxyphosphoryl)-2-fluoroacetic Acid (**18**)

2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸エチル (**1**, 1.18 g, 4.87 mmol) のエタノール (5.8 mL) 溶液に、室温にて 1M 水酸化ナトリウム水溶液 (5.35 mL, 5.35 mmol) を加え、同温にて 3 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸 (10 mL) を加え、クロロホルム (100 mL \times 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (COSMOSIL 75 SL-II-PREP: ナカライテスク) を用いたカラムクロマトグラフィー [クロロホルム-メタノール (100 : 1)] により精製し、化合物 **18** (873 mg, 84%) を得た。無色固体, mp 80.0-81.1 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 6H), 4.27-4.38 (m, 4H), 5.29 (dd, $^2J_{\text{H,F}} = 147.0$ Hz, $^2J_{\text{H,P}} = 13.4$ Hz, 1H), 11.6 (brs, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 16.3 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 5.7$ Hz), 65.2 (dd, $^4J_{\text{C,F}} = 6.5$ Hz, $^2J_{\text{C,P}} = 31.1$ Hz), 84.5 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 195.8$ Hz, $^1J_{\text{C,P}} = 159.4$ Hz), 165.5 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 22.3$ Hz, $^2J_{\text{C,P}} = 1.8$ Hz); IR (KBr) 2992, 2709, 2621, 2546, 2472, 1766 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M-H}]^-$ calcd for $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{FO}_5\text{P}$, 213.0328; found: 213.0314; Anal. Calcd for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{FO}_5\text{P}$: C, 33.65; H, 5.65, Found: C, 33.52; H, 5.70%.

2-Fluoro-2-{2-[(triisopropylsilyloxy)methyl]cyclopentylidene}acetic Acid (**19**)

18 (80.6 mg, 0.376 mmol) の無水 THF (1.5 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、 0°C にて臭化イソプロピルマグネシウムの THF 溶液 (1.05 mL, 0.784 mmol) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。その後、**16** (84.8 mg, 0.314 mmol) の無水 THF (2 mL) 溶液を加え、同温にて 18 時間攪拌した。反応溶液に 5%塩酸 (5 mL) を加え、クロ

ロホルム (50 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (COSMOSIL 75 SL-II-PREP: ナカライテスク) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル (20 : 1)] により精製し、化合物 **19** (76.4 mg, 76%, *E*/*Z* = 12 : 88) を得た。

(*E*)-2-Fluoro-2-{2-[(triisopropylsilyloxy)methyl]cyclopentylidene}acetic Acid
[(*E*)-**19**]

無色固体, mp 69.7-70.5 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 18H), 1.09-1.17 (m, 3H), 1.72-1.93 (m, 4H), 2.55-2.70 (m, 2H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.65 (dd, *J* = 9.1, 8.0 Hz, 1H), 3.73-3.76 (m, 1H), 11.50 (brs, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 11.8, 17.8, 22.6, 29.57 (d, ³*J*_{C,F} = 2.8 Hz), 29.60, 44.0, 65.0 (d, ⁴*J*_{C,F} = 4.1 Hz), 140.8 (d, ²*J*_{C,F} = 15.3 Hz), 143.0 (d, ¹*J*_{C,F} = 245.1 Hz), 163.0 (d, ²*J*_{C,F} = 35.1 Hz); IR (KBr) 2945, 2867, 2693, 2552, 1693, 1655 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₇H₃₁FO₃SiNa, 353.1924; found: 353.1917; Anal. Calcd for C₁₇H₃₁FO₃Si: C, 61.78 ; H, 9.45, Found: C, 61.52 ; H, 9.43%.

(*Z*)-2-Fluoro-2-{2-[(triisopropylsilyloxy)methyl]cyclopentylidene}acetic Acid
[(*Z*)-**19**]

無色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.02-1.13 (m, 21H), 1.70-1.92 (m, 3H), 1.95-2.01 (m, 1H), 2.68-2.83 (m, 2H), 3.16-3.24 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 9.4, 7.9 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 9.5, 4.2 Hz, 1H), 11.63 (brs, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 11.9, 17.95, 17.96, 24.80, 28.6, 31.6 (d, ³*J*_{C,F} = 1.4 Hz), 46.6, 63.3 (d, ⁴*J*_{C,F} = 3.9 Hz), 141.5 (d, ¹*J*_{C,F} = 242.6 Hz), 145.6 (d, ²*J*_{C,F} = 12.1 Hz), 166.5 (d, ²*J*_{C,F} = 35.8 Hz); IR (neat) 2944, 2867, 2559, 1699, 1662 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₇H₃₁FO₃SiNa, 353.1924; found: 353.1952; Anal. Calcd for C₁₇H₃₁FO₃Si: C, 61.78; H, 9.45, Found: C, 61.71; H, 9.52%.

Table 3, 4 に関する実験 (Table 4、Entry 5 の実験操作を記す。)

2-Fluoro-2-{2-[(triisopropylsilyloxy)methyl]cyclopentylidene}acetic Acid (**19**)

18 (50.0 mg, 0.234 mmol) の無水 THF (0.8 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0°C にて塩化メチルマグネシウムの THF 溶液 (161 μL, 0.483 mmol) を加え、同温にて

1時間攪拌した。その後、**16** (42.1 mg, 0.156 mmol) の無水 THF (1 mL) 溶液を加え、同温にて18時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸(5 mL)を加え、クロロホルム(50 mL×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル(COSMOSIL 75 SL-II-PREP: ナカライテスク)を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル(25:1)]により精製し、化合物**19** (49.5 mg, 96%, *E/Z* = 9:91)を得た。

Scheme 10 に関する実験

(*Z*)-2-Fluoro-2-{2-[(triisopropylsilyloxy)methyl]cyclopentylidene}ethanol [(*Z*)-**20**]

(*Z*)-**19** (77.6 mg, 0.235 mmol) の無水 THF (2.3 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下0°Cにて水素化アルミニウムリチウム(17.8 mg, 0.470 mmol)を加え、同温にて1時間攪拌した。反応溶液に飽和酒石酸水溶液(10 mL)を加え、クロロホルム(50 mL×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル(COSMOSIL 75 SL-II-PREP: ナカライテスク)を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル(25:1)→クロロホルム—メタノール(10:1)]により精製し、化合物(*Z*)-**20** (35.2 mg, 47%)を得た。無色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.02-1.13 (m, 21H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.25-2.32 (m, 2H), 2.98-3.05 (m, 1H), 3.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 9.4, 4.2 Hz, 1H), 4.13-4.26 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 12.0, 18.0, 24.9, 28.7 (d, ³*J*_{C,F} = 3.8 Hz), 29.3, 43.6, 59.6 (d, ²*J*_{C,F} = 30.1 Hz), 64.1 (d, ⁴*J*_{C,F} = 3.8 Hz), 123.5 (d, ²*J*_{C,F} = 14.6 Hz), 151.2 (d, ¹*J*_{C,F} = 245.2 Hz); IR (neat) 3327, 2943, 2867, 1714, 1464 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₇H₃₃FO₂SiNa, 339.2132; found: 339.2156; Anal. Calcd for C₁₇H₃₃FO₂Si: C, 64.51; H, 10.51, Found: C, 64.37; H, 10.38%.

(*E*)-2-Fluoro-2-{2-[(triisopropylsilyloxy)methyl]cyclopentylidene}ethanol [(*E*)-**20**]

(*E*)-**19** (42.0 mg, 0.127 mmol) の無水 THF (1.3 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下0°Cにて水素化アルミニウムリチウム(19.3 mg, 0.508 mmol)を加え、同温にて1時間攪拌した。反応溶液に飽和酒石酸水溶液(10 mL)を加え、クロロホルム(50 mL×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル(Silica Gel 60N: 関東化学)を用いたカラ

ムクロマトグラフィー [クロロホルム—酢酸エチル (10:1)] により精製し、化合物 (*E*)-**20** (19.2 mg, 48%) を得た。無色油状物質; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.01-1.18 (m, 21H), 1.56-1.72 (m, 3H), 1.74-1.83 (m, 1H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.89-3.02 (m, 2H), 3.43 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.58 (ddd, $J = 9.6, 6.0, 1.7$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $^3J_{\text{H,F}} = 17.3$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 12.0, 17.9, 23.4, 27.0 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 3.6$ Hz), 29.8, 42.6, 59.8 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 34.7$ Hz), 66.1 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.6$ Hz), 122.5 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 16.3$ Hz), 152.9 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 246.3$ Hz); IR (neat) 3342, 2944, 2867, 1716, 1464 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{FO}_2\text{SiNa}$, 339.2132; found: 339.2119; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{FO}_2\text{Si}$: C, 64.51; H, 10.51, Found: C, 64.51; H, 10.55%.

第一章第四節に関する実験

Scheme 11 に関する実験

(*E*)-3-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl 2-(1-Fluoro-2-hydroxyethylidene)cyclopentanecarboxylate [(*E*)-12]

(*E*)-11 (138 mg, 0.461 mmol, *E*/*Z* = 94 : 6) の無水 THF (4.6 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0°Cにて水素化アルミニウムリチウム (35.0 mg, 0.921 mmol) を加え、同温にて 30 分撹拌した。反応溶液に飽和酒石酸水溶液 (10 mL) を加え、室温にて 30 分撹拌した後、クロロホルム (50 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel PSQ 60B: 富士シリシア化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [クロロホルム—メタノール (15 : 1)] により精製し、化合物(*E*)-12 (117 mg, 92%) を得た。

(*E*)-3-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl 2-{2-[(Benzyloxycarbonylamino)-1-fluoro-2-hydroxyethylidene]}cyclopentane- carboxylate [(*E*)-22]

(*E*)-12 (117 mg, 0.422 mmol) の無水ジクロロメタン (4.2 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にてトリフェニルホスフィン (432 mg, 1.65 mmol)、*N*-Cbz-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (554 mg, 1.65 mmol) を加えて撹拌した後、アゾジカルボン酸ジエチルエステルのトルエン溶液 (748 μ L, 0.165 mmol) をゆっくりと滴下した。同温にて 21 時間撹拌した後、反応溶液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel PSQ 60B: 富士シリシア化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [クロロホルム—酢酸エチル (5 : 1 \rightarrow 1 : 1)] により精製し、化合物(*E*)-21 を得た。

(*E*)-21 は不純物を含んでいたが、そのまま次の反応に用いた。

粗生成物(*E*)-21 の無水 DMF (2.1 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にて炭酸カリウム (175 mg, 1.27 mmol)、4-*tert*-ブチルチオフェノール (109 μ L, 0.633 mmol) を加え、同温にて 15 分撹拌した。反応溶液に 1N 塩酸 (5 mL) を加え、クロロホルム (50 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel PSQ 60B: 富士シリシア化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [クロロホルム—酢酸エチル (5 : 1 \rightarrow 1 : 1)] により精製し、化合物(*E*)-21 を得た。

1)] により精製し、化合物(*E*)-**22** (132 mg, 二工程 77%, *E/Z* = >99 : <1) を得た。無色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.82 (s, 3H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 1H), 1.93-2.10 (m, 2H), 2.42-2.49 (m, 2H), 3.13-3.23 (m, 2H), 3.44-3.63 (m, 5H), 3.80-3.91 (m, 1H), 4.02-4.13 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 5.04-5.13 (m, 2H), 5.39-5.47 (m, 1H), 7.29-7.39 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 16.9, 24.8, 27.8 (d, ³J_{C,F} = 1.5 Hz), 31.9, 27.8, 31.9, 40.1 (d, ²J_{C,F} = 28.9 Hz), 40.5, 45.6 (d, ³J_{C,F} = 5.4 Hz), 66.8, 67.1, 67.4, 67.6, 121.0 (d, ²J_{C,F} = 10.8 Hz), 128.1, 128.2, 128.5, 136.1, 150.8 (d, ¹J_{C,F} = 248.4 Hz), 156.5, 174.7 (d, ⁴J_{C,F} = 3.1 Hz); IR (neat) 3412, 2962, 2879, 1712, 1537, 1455 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₈FNO₆Na, 432.1798; found: 432.1800.

(*E*)-2-[2-(Benzyloxycarbonylamino)-1-fluoroethylidene]cyclopentanecarboxylic Acid [(*E*)-**23**]

(*E*)-**22** (132 mg, 0.323 mmol) の無水 THF (3.2 mL) 溶液に、室温にて 1M 水酸化リチウム水溶液 (356 μL, 0.356 mmol) を加え同温にて 3 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸 (5 mL) を加え、クロロホルム (50 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel PSQ 60B: 富士シリシア化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [クロロホルム—メタノール (100 : 1)] により精製し、化合物(*E*)-**23** (85.3 mg, 86%, *E/Z* = >99 : <1) を得た。無色固体, mp 89.5-90.7 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.57-1.67 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.22-2.38 (m, 2H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.61-3.71 (m, 1H), 3.96 (ddd, *J* = 31.2, 15.6, 5.7 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 7.28-7.40 (m, 5H), 7.51-7.58 (m, 1H), 12.34 (brs, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 24.7, 27.7, 31.3, 40.2 (d, ²J_{C,F} = 29.3 Hz), 45.3 (d, ³J_{C,F} = 5.5 Hz), 67.0, 120.7 (d, ²J_{C,F} = 20.3 Hz), 128.1, 128.2, 128.5, 136.3, 151.3 (d, ¹J_{C,F} = 249.6 Hz), 156.4, 179.0 (d, ⁴J_{C,F} = 4.5 Hz); IR (KBr) 3337, 2947, 2877, 2787, 2558, 1701, 1657, 1479, 1442, 1405, 1348 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₆H₁₈FNO₄Na, 330.1118; found: 330.1120; Anal. Calcd for C₁₆H₁₈FNO₄: C, 62.53; H, 5.90; N, 4.56, Found: C, 62.23; H, 5.83; N, 4.44%.

Scheme 12 に関する実験

(*Z*)-2-Fluoro-2-{2-[(triisopropylsilyloxy)methyl]cyclopentylidene}ethanol [(*Z*)-20]

(*Z*)-19 (231 mg, 0.697 mmol, *E*/*Z* = 8 : 92) のメタノール—ベンゼン (2 : 7, 4.5 mL) 混合溶液に、室温にてトリメチルジアゾメタンの *n*-ヘキサン溶液 (2.9 mL, 1.74 mmol) を加え、同温にて 30 分撹拌した。反応溶液を減圧濃縮して粗生成物(*Z*)-24 を得た。粗生成物(*Z*)-24 の無水 THF (7 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 °C にて水素化アルミニウムリチウム (52.9 mg, 1.39 mmol) を加え、同温にて 30 分撹拌した。反応溶液に飽和酒石酸水溶液 (30 mL) を加え、クロロホルム (50 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel PSQ 60B: 富士シリシア化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル (6 : 1)] により精製し、化合物(*Z*)-20 (219 mg, 二工程 99%, *E*/*Z* = 8 : 92) を得た。

(*Z*)-Benzyl {2-Fluoro-2-[2-(triisopropylsilyloxymethyl)-cyclopentylidene]ethyl}carbamate [(*Z*)-26]

(*Z*)-20 (219 mg, 0.693 mmol, *E*/*Z* = 8 : 92) の無水ジクロロメタン (6.9 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にてトリフェニルホスフィン (236 mg, 0.900 mmol)、*N*-Cbz-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (303 mg, 0.900 mmol) を加えて撹拌した後、アゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル (177 μ L, 0.900 mmol) をゆっくりと滴下した。同温にて 2 時間撹拌した後、反応溶液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel PSQ 60B: 富士シリシア化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル (4 : 1)] により精製し、化合物(*Z*)-25 を得た。(Z)-25 は不純物を含んでいたが、そのまま次の反応に用いた。

粗生成物(*Z*)-25 の無水 DMF (3.5 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にて炭酸カリウム (287 mg, 2.08 mmol)、4-*tert*-ブチルチオフェノール (179 μ L, 1.04 mmol) を加え、同温にて 1 時間撹拌した。反応溶液に 1N 塩酸 (5 mL) を加え、クロロホルム (50 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel PSQ 60B: 富士シリシア化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル (10 : 1)] により精製し、化合物(*Z*)-26 [237 mg, (*Z*)-20 から二工程 83%, *E*/*Z* = 0 : 100] を得た。無色油状物質; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.98-1.12 (m, 21H), 1.59-1.67 (m, 1H), 1.69-1.81 (m, 2H), 1.81-1.90 (m, 1H), 2.23-2.39 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 1H),

3.52 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 9.4, 4.2$ Hz, 1H), 3.84-4.04 (m, 2H), 4.96 (brs, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.29-7.38 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 12.0, 18.0, 24.8, 28.9 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 4.9$ Hz), 29.4, 40.3 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 29.2$ Hz), 43.7, 64.1 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.6$ Hz), 66.9, 123.1 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 14.8$ Hz), 128.10, 128.15, 128.5, 136.4, 148.8 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 245.3$ Hz), 156.2; IR (neat) 3335, 2943, 2892, 2866, 1716, 1519, 1464, 1249, 1105 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{FNO}_3\text{SiNa}$, 472.2659; found: 472.2699; Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{FNO}_3\text{Si}$: C, 66.77; H, 8.97; N, 3.11, Found: C, 66.62; H, 9.06; N, 3.30%.

(*Z*)-Benzyl

{2-Fluoro-2-[2-(hydroxymethyl)cyclopentylidene]ethyl}carbamate [(*Z*)-27]

(*Z*)-26 (46.7 mg, 0.104 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液に、室温にてフッ化テトラブチルアンモニウムの THF 溶液 (156 μL , 0.156 mmol) を加え、同温にて 1.5 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、クロロホルム (50 mL \times 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel PSQ 60B: 富士シリシア化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル (1 : 1)] により精製し、化合物(*Z*)-27 (30.3 mg, 99%) を得た。無色油状物質; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.57-1.86 (m, 5H), 2.26-2.44 (m, 2H), 2.90-3.03 (m, 1H), 3.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 10.5, 5.2$ Hz, 1H), 3.86-4.03 (m, 2H), 5.07-5.15 (m, 3H), 7.29-7.38 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 24.8, 28.6 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 4.5$ Hz), 29.5, 40.3 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 29.7$ Hz), 43.6, 64.2 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.7$ Hz), 67.0, 122.5 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 13.3$ Hz), 128.1, 128.2, 128.5, 136.3, 149.2 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 245.2$ Hz), 156.2; IR (neat) 3329, 2953, 2873, 1698, 1541, 1456, 1258, 1126, 1025 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FNO}_3\text{Na}$, 316.1325; found: 316.1328; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FNO}_3$: C, 65.51; H, 6.87; N, 4.78, Found: C, 65.21; H, 6.94; N, 4.99%.

(*Z*)-2-[2-(Benzyloxycarbonylamino)-1-fluoroethylidene]cyclopentanecarboxylic Acid [(*Z*)-23]

(*Z*)-27 (81.7 mg, 0.279 mmol) のアセトン (3.7 mL) 溶液に、0 $^\circ\text{C}$ にて Jones 試薬 (327 μL , 0.668 mmol) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。反応溶液に 2-プロパノール (5.2 mL) を加え、0 $^\circ\text{C}$ にて 20 分攪拌した後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮

した。残渣に 1N 塩酸 (10 mL) を加え、クロロホルム (50 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel PSQ 60B: 富士シリシア化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [クロロホルム—メタノール (50 : 1)] により精製し、化合物(*Z*)-**23** (57.9 mg, 71%, *E/Z* = 0 : 100) を得た。無色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.64-1.76 (m, 1H), 1.84-2.10 (m, 3H), 2.39-2.51 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 1H), 3.82-3.95 (m, 1H), 3.99-4.13 (m, 1H), 5.04-5.21 (m, 3H), 7.28-7.39 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 25.8, 28.4 (d, ³J_{C,F} = 2.8 Hz), 31.7, 40.0 (d, ²J_{C,F} = 28.5 Hz), 45.4, 67.0, 120.5 (d, ²J_{C,F} = 15.0 Hz), 128.1, 128.2, 128.5, 136.3, 150.1 (d, ¹J_{C,F} = 249.8 Hz), 156.3, 179.5; IR (neat) 3335, 2962, 1704, 1522, 1456, 1417, 1233, 1050 cm⁻¹; HRMS (ESD): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₆H₁₈FNO₄Na, 330.1118; found: 330.1093.

(*Z*)-Benzyl [2-Fluoro-2-(2-formylcyclopentylidene)ethyl]carbamate [(*Z*)-**28**]

(*Z*)-**27** (23.0 mg, 0.0784 mmol) の無水 DMSO (0.8 mL) 溶液に、室温にて 2-ヨードキシ安息香酸 (65.9 mg, 0.235 mmol) を加え、同温にて 6 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加え、クロロホルム (50 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel PSQ 60B: 富士シリシア化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル (3 : 1)] により精製し、化合物(*Z*)-**28** (19.8 mg, 87%) を得た。無色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.67-1.85 (m, 3H), 2.01-2.13 (m, 1H), 2.34-2.51 (m, 2H), 3.60 (brs, 1H), 3.87-4.11 (m, 2H), 5.04-5.22 (m, 3H), 7.29-7.43 (m, 5H), 9.57 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 25.6, 26.9, 28.4 (d, ³J_{C,F} = 3.5 Hz), 40.0 (d, ²J_{C,F} = 29.1 Hz), 53.6, 67.1, 118.6 (d, ²J_{C,F} = 14.5 Hz), 128.1, 128.2, 128.6, 136.2, 150.6 (d, ¹J_{C,F} = 248.9 Hz), 156.2, 199.0 (d, ⁴J_{C,F} = 2.9 Hz); IR (neat) 3334, 2958, 1716, 1541, 1456, 1248, 1126 cm⁻¹; HRMS (ESD): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₆H₁₈FNO₃Na, 314.1168; found: 314.1141.

(*Z*)-**28** (14.8 mg, 0.0508 mmol) の *t*-ブタノール—水 (5 : 1, 1.2 mL) 混合溶液に、室温にて亜塩素酸ナトリウム (13.8 mg, 0.152 mmol)、リン酸二水素ナトリウム二水和物 (7.93 mg, 0.0508 mmol)、2-メチル-2-ブテン (54 μL, 0.508 mmol) を加え、同温にて 1.5 時間攪拌した。反応溶液に 1N 塩酸 (5 mL) を加え、クロロホルム (20

mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel PSQ 60B: 富士シリシア化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [クロロホルム—メタノール (30:1)] により精製し、化合物(*Z*)-**23** (12.1 mg, 78%, *E*/*Z* = 0:100) を得た。

第二章第二節に関する実験

Table 5, 6 に関する実験 (Table 5、Entry 3 の実験操作を記す。)

2-Fluoro-*N*-methoxy-*N*-methyl-4-phenylpenta-2,3-dienamide (**34a**)

2-フルオロ-*N*-メトキシ-*N*-メチル-2-ジエチルホスホノアセトアミド (**30**, 40.0 mg, 0.155 mmol) の無水 THF (1.6 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 °C にて臭化イソプロピルマグネシウムの THF 溶液 (231 μ L, 0.171 mmol) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。その後、トリエチルアミン (43 μ L, 0.311 mmol)、塩化 2-フェニルプロピオニル (**31a**, 46 μ L, 0.311 mmol) を続けて加え、同温にて 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を加え、クロロホルム (50 mL \times 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel 60N: 関東化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル (6 : 1)] により精製し、化合物 **34a** (26.0 mg, 71%) を得た。黄色油状物質; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.35 (d, $^5J_{\text{C,F}} = 8.3$ Hz, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.49-7.53 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 18.3, 33.6, 61.6, 118.9 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 12.0$ Hz), 126.8 (d, $^5J_{\text{C,F}} = 2.7$ Hz), 128.7, 129.1 (d, $^6J_{\text{C,F}} = 1.7$ Hz), 129.6 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 234.8$ Hz), 134.4 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 1.7$ Hz), 162.0 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 40.1$ Hz), 193.2 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 18.7$ Hz); IR (neat) 2937, 1954, 1652, 1462, 1444, 1417, 1386, 1155 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}_2\text{Na}$, 258.0906; found: 258.0896; Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$: C, 66.37; H, 6.00; N, 5.95, Found: C, 66.08; H, 6.02; N, 5.89%.

第二章第三節に関する実験

α -フルオロアレニルカルボキサミド **34** の一般的合成法 (Table 7、Entry 5 の実験操作を記す。)

2-フルオロ-*N*-メトキシ-*N*-メチル-2-ジエチルホスホノアセトアミド (**30**, 40.0 mg, 0.155 mmol) の無水 THF (1.6 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 °C にて臭化イソプロピルマグネシウムの THF 溶液 (231 μ L, 0.171 mmol) を加え、同温にて1時間攪拌した。その後、トリエチルアミン (43 μ L, 0.311 mmol)、塩化 2-フェニルブチリル (**31b**, 52 μ L, 0.311 mmol) を続けて加え、同温にて18時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を加え、クロロホルム (50 mL \times 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel 60N: 関東化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [クロロホルム-酢酸エチル (50:1)] により精製し、化合物 **34b** (36.3 mg, 94%) を得た。

2-Fluoro-*N*-methoxy-*N*-methyl-4-phenylhexa-2,3-dienamide (**34b**)

黄色油状物質; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.63-2.79 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.49-7.53 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 12.0 (d, $^5J_{\text{C,F}} = 1.8$ Hz), 25.0, 33.7, 61.5, 125.9 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 12.1$ Hz), 126.9 (d, $^5J_{\text{C,F}} = 2.6$ Hz), 128.8, 129.1 (d, $^6J_{\text{C,F}} = 1.7$ Hz), 132.2 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 234.6$ Hz), 134.3 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 1.7$ Hz), 162.2 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 40.2$ Hz), 192.8 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 18.8$ Hz); IR (neat) 2972, 2937, 1950, 1660, 1456, 1384, 1153 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FNO}_2\text{Na}$, 272.1063; found: 272.1061; Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$: C, 67.45; H, 6.47; N, 5.62, Found: C, 67.16; H, 6.54; N, 5.47%.

2-Fluoro-*N*-methoxy-*N*-methyl-4,4-diphenylbuta-2,3-dienamide (**34c**)

黄色油状物質; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.28 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 7.38-7.42 (m, 6H), 7.44-7.47 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 33.7, 61.7, 125.6 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 12.1$ Hz), 128.7, 129.1 (d, $^5J_{\text{C,F}} = 3.1$ Hz), 129.2, 131.0 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 235.1$ Hz), 134.7, 161.5 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 39.9$ Hz), 195.6 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 19.2$ Hz); IR (neat) 2936, 1945, 1660, 1444, 1385, 1155 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FNO}_2\text{Na}$, 320.1063; found: 320.1060.

2-Fluoro-*N*-methoxy-*N*,5,5-trimethylhexa-2,3-dienamide (**34g**)

無色油状物質; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (s, 9H), 3.27 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 6.15 (d, $^4J_{\text{H,F}} = 1.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 29.2 (d, $^5J_{\text{C,F}} = 2.9$ Hz), 33.8, 34.7, 61.5, 120.9 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 11.5$ Hz), 132.0 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 233.6$ Hz), 161.9 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 37.5$ Hz), 191.5 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 20.8$ Hz); IR (neat) 2965, 1654, 1457, 1374, 1163, 1061, 986 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{FNO}_2\text{Na}$, 224.1063; found: 224.1042.

第二章第四節に関する実験

アレニルエステル **36**, **37** の一般的合成法 (Table 8、Entry 1 の実験操作を記す。)

ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスホノ酢酸メチル (Still 試薬, **2**, 40 μ L, 0.188 mmol) の無水 THF (1.9 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、0 °C にて臭化イソプロピルマグネシウムの THF 溶液 (269 μ L, 0.207 mmol) を加え、同温にて 1 時間攪拌した。その後、トリエチルアミン (53 μ L, 0.377 mmol)、塩化 2-フェニルプロピオニル (**31a**, 56 μ L, 0.377 mmol) を続けて加え、同温にて 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 mL) を加え、クロロホルム (20 mL \times 3) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel 60N: 関東化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル (12.5 : 1 \rightarrow 11 : 1)] により精製し、化合物 **36a** (34.7 mg, 98%) を得た。

Methyl 4-Phenylpenta-2,3-dienoate (**36a**)

淡黄色油状物質; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.21 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.90 (q, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.27-7.28 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 16.2, 52.1, 89.5, 105.5, 126.2, 127.9, 128.6, 134.3, 166.1, 214.0; IR (neat) 2951, 1948, 1722, 1495, 1437, 1392, 1263, 1151 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na}$, 211.0735; found: 211.0732; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 76.57; H, 6.43, Found: C, 76.27; H, 6.54%.

Methyl 4-Phenylhexa-2,3-dienoate (**36b**)

淡黄色油状物質; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.50-2.63 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.97 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.25-7.38 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 12.2, 23.0, 52.0, 91.3, 112.4, 126.4, 127.8, 128.6, 134.1, 166.3, 213.7; IR (neat) 2970, 1945, 1720, 1592, 1495, 1453, 1436, 1398, 1258, 1209, 1151, 1032 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$, 225.0891; found: 225.0889.

Methyl 4,4-Diphenylbuta-2,3-dienoate (**36c**)

黄色油状物质; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.78 (s, 3H), 6.10 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 10H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 52.2, 90.4, 114.2, 128.3, 128.7, 128.8, 134.2, 165.8, 214.7; IR (neat) 3420, 3058, 2950, 1942, 1723, 1493, 1435, 1386 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$, 273.0891; found: 273.0871.

Methyl 4-(4-Nitrophenyl)penta-2,3-dienoate (**36h**)

淡黄色油状物质; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.25 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.00 (q, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 16.1, 52.3, 90.5, 104.5, 123.9, 126.9, 141.3, 147.2, 165.3, 214.5; IR (neat) 2953, 1948, 1721, 1593, 1518, 1437, 1346, 1297, 1262 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{Na}$, 256.0586; found: 256.0577.

Methyl 4-(4-Methoxyphenyl)penta-2,3-dienoate (**36i**)

淡黄色油状物质; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.18 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.89 (q, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 16.3, 52.1, 55.3, 89.4, 105.0, 114.0, 126.2, 127.4, 159.3, 166.3, 214.0; IR (neat) 2952, 2838, 2551, 2052, 1946, 1715, 1606, 1513, 1437, 1390, 1255, 1113 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$, 241.0841; found: 241.0824.

Methyl 4-Phenylbuta-2,3-dienoate (**36d**)

淡黄色油状物质; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.77 (s, 3H), 6.03 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 52.3, 91.6, 98.7, 127.5, 128.2, 128.9, 131.0, 165.5, 214.7; IR (neat) 3062, 3030, 2952, 1950, 1722, 1585, 1496, 1457, 1437, 1402, 1321, 1268, 1196, 1164 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Na}$, 197.0578; found: 197.0575.

Methyl 5-Phenylpenta-2,3-dienoate (**36e**)

淡黄色油状物质; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.21 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.90 (q, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.27-7.28 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 34.1, 52.0, 88.3, 94.9, 126.7, 128.50, 128.52, 138.6, 166.4, 212.8; IR (neat)

3092, 2952, 1961, 1720, 1603, 1496, 1438, 1410, 1263, 1164, 1031 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na}$, 211.0735; found: 211.0736.

Methyl Deca-2,3-dienoate (36f)

無色油状物質; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.24-1.38 (m, 6H), 1.46 (dt, $J = 15.1, 7.4$ Hz, 2H), 2.13 (qd, $J = 7.2, 3.2$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.57-5.64 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 22.6, 27.5, 28.6, 28.7, 31.6, 51.9, 87.9, 95.5, 166.8, 212.4; IR (neat) 2927, 2857, 2360, 2341, 1961, 1723, 1438, 1257, 1161 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}$, 205.1204; found: 205.1185.

Methyl 2-Methyl-4-phenylbuta-2,3-dienoate (37d)

淡黄色油状物質; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.00 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 6.47 (q, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 15.1, 52.3, 97.3, 99.1, 127.4, 127.7, 128.8, 132.4, 167.5, 212.4; IR (neat) 2951, 1949, 1716, 1435, 1274, 1122 cm^{-1} .

Methyl 2-Methyl-5-phenylpenta-2,3-dienoate (37e)

無色油状物質; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.86 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 5.58-5.64 (m, 1H), 7.18-7.33 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 15.1, 34.7, 52.1, 93.3, 95.8, 126.5, 128.4, 128.5, 139.2, 168.2, 210.7; IR (neat) 1960, 1716, 1435, 1275, 1122 cm^{-1} .

Methyl 2-Methyldeca-2,3-dienoate (37f)

無色油状物質; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.23-1.39 (m, 6H), 1.40-1.47 (m, 2H), 1.86 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 2.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.43-5.48 (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 15.3, 22.7, 28.0, 28.6, 28.8, 31.6, 52.0, 93.9, 95.3, 168.5, 210.1; IR (neat) 2928, 2857, 1960, 1717, 1436, 1275, 1123 cm^{-1} .

Methyl 2-Methyl-4-phenylpenta-2,3-dienoate (37a)

無色油状物質; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.97 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 15.2, 16.4, 52.2,

63.9, 103.6, 126.1, 127.4, 128.5, 135.5, 168.1, 211.4; IR (neat) 2989, 2952, 1947, 1715, 1598, 1494, 1436, 1372, 1270, 1191, 1120, 1067 cm^{-1} ; HRMS (ESD): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$, 225.0891; found: 225.0882.

第三章第二節に関する実験

Table 9, 10 に関する実験 (Table 9、Entry 2 の実験操作を記す。)

Methyl 2-[Bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl]acetate (**2**)

ジメチルホスホノ酢酸メチル (**38**, 100 mg, 0.550 mmol) の無水ジクロロメタン (1.1 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にて臭化トリメチルシリル (180 μ L, 1.38 mmol) を加え、同温にて 5 時間攪拌した後、ナトリウムメトキシド (74.3 mg, 1.38 mmol) の無水メタノール (5.5 mL) 溶液を加え、同温にて 30 分攪拌した。反応溶液を減圧圧縮した後、残渣を無水メタノール (3.7 mL) 溶液とし、室温にて Dowex 50w x 8 (0.5 g, 3N 塩酸により活性化) を加え、同温にて 4 時間攪拌した。反応溶液を濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して化合物 **39** を得た。続いて **39** に室温にて無水クロロホルム (3.7 mL)、トリフェニルホスフィン (433 mg, 1.65 mmol)、ヨウ素 (419 mg, 1.65 mmol) を加え、同温にて 15 分攪拌した。イミダゾール (247 mg, 3.63 mmol) を加え、室温にて 15 分、50 °C にて 30 分攪拌した後、室温にて 2,2,2-トリフルオロエタノール (119 μ L, 1.65 mmol) を加え、60 °C にて 5 時間攪拌した。反応溶液を濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel PSQ 60B: 富士シリシア化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル (2 : 1)] により精製し、化合物 **2** (119 mg, 68%) を得た。無色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.17 (d, ²J_{H,P} = 21.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.42-4.51 (m, 4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 33.8 (d, ¹J_{C,P} = 145.1 Hz), 53.1, 62.7 (qd, ²J_{C,F} = 38.2 Hz, ²J_{C,P} = 5.5 Hz), 122.5 (qd, ¹J_{C,F} = 277.1 Hz, ³J_{C,P} = 8.2 Hz), 165.2 (d, ²J_{C,P} = 4.5 Hz); IR (neat) 1747, 1265, 1174, 1072, 963 cm⁻¹; HRMS (ESD): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₇H₉F₆O₅PNa, 340.9990; found: 340.9982; Anal. Calcd for C₇H₉F₆O₅P: C, 26.43; H, 2.85, Found: C, 26.28; H, 2.89%.

第三章第三節に関する実験

Table 11, 12 に関する実験 (Table 11、Entry 10 の実験操作を記す。)

Methyl 2-[Bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl]acetate (**2**)

ジメチルホスホノ酢酸メチル (**38**, 50.3 mg, 0.276 mmol) の無水ジクロロメタン (0.55 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にて臭化トリメチルシリル (90 μ L, 0.691 mmol) を加え、同温にて 5 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して化合物 **40** を得た。続いて **40** の無水クロロホルム (1.8 mL) 溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン (181 mg, 0.691 mmol)、ヨウ素 (175 mg, 0.691 mmol) を加え、同温にて 15 分攪拌した。イミダゾール (188 mg, 2.76 mmol) を加え、室温にて 15 分、50 °C にて 30 分攪拌した後、室温にて 2,2,2-トリフルオロエタノール (79 μ L, 1.10 mmol) を加え、60 °C にて 5 時間攪拌した。反応溶液を濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel PSQ 60B: 富士シリシア化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル (2 : 1)] により精製し、化合物 **2** (82.3 mg, 94%) を得た。

第三章第四節に関する実験

HWE 試薬 **41** の一般的合成法 (Table 13、Entry 6 の実験操作を記す。)

ジメチルホスホノ酢酸メチル (**38**, 50.2 mg, 0.276 mmol) の無水ジクロロメタン (0.55 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にて臭化トリメチルシリル (90 μ L, 0.689 mmol) を加え、同温にて 5 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して化合物 **40** を得た。続いて **40** の無水クロロホルム (1.8 mL) 溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン (181 mg, 0.689 mmol)、ヨウ素 (175 mg, 0.689 mmol) を加え、同温にて 15 分攪拌した。イミダゾール (188 mg, 2.76 mmol) を加え、室温にて 15 分、50 °C にて 30 分攪拌した後、室温にてフェノール (104 mg, 1.10 mmol) を加え、60 °C にて 5 時間攪拌した。反応溶液を濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel PSQ 60B: 富士シリシア化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル (1 : 1)] により精製し、化合物 **41f** (79.4 mg, 94%) を得た。

Methyl 2-(Diethoxyphosphoryl)acetate (**41a**)

無色油状物質; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.98 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 21.6$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.14-4.22 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 16.3 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 6.3$ Hz), 34.2 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 134.5$ Hz), 52.6, 62.7 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.3$ Hz), 166.3 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.3$ Hz); IR (neat) 2986, 1742, 1277, 1121, 1023, 971 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_5\text{PNa}$, 233.0555; found: 233.0539.

Methyl 2-(Diisopropoxyphosphoryl)acetate (**41b**)

無色油状物質; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 12H), 2.94 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 21.7$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.71-4.81 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 23.8 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 5.4$ Hz), 24.1 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 3.6$ Hz), 35.3 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 134.8$ Hz), 52.4, 71.5 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.4$ Hz), 166.5 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.2$ Hz); IR (neat) 3476, 2982, 1743, 1437, 1387, 1275, 1178, 1104, 989 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_5\text{PNa}$, 261.0868; found: 261.0861.

Methyl 2-(Di-*sec*-butoxyphosphoryl)acetate (**41c**)

無色油状物質; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.91-0.97 (m, 6H), 1.30-1.36 (m, 6H), 1.55-1.73 (m, 4H), 2.95 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 21.7$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.49-4.60 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 9.35, 9.38, 9.41, 21.07, 21.10, 21.11, 21.15, 21.38, 21.40, 21.41, 21.43, 30.34, 30.36, 30.39, 30.41, 30.54, 30.58, 34.6, 34.9, 35.1, 35.7, 35.9, 36.2, 52.3, 76.06, 76.07, 76.09, 76.11, 76.15, 76.16, 166.5 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.4$ Hz); IR (neat) 3481, 2976, 2939, 2882, 1744, 1457, 1437, 1384, 1274, 1120, 1034, 987 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{PNa}$, 289.1181; found: 289.1159.

Methyl 2-(Diphenoxyphosphoryl)acetate (**41f**)

無色油状物質; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.28 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 21.7$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 7.17-7.25 (m, 6H), 7.31-7.36 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 33.8 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 137.4$ Hz), 52.8, 120.6 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 4.5$ Hz), 125.6, 129.8, 150.0 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 8.3$ Hz), 165.2 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.3$ Hz); IR (neat) 2953, 1742, 1590, 1489, 1285, 1187, 1162, 1119, 940 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{PNa}$, 329.0555; found: 329.0526.

Methyl 2-[Bis(2,4-difluorophenoxy)phosphoryl]acetate (**41g**)

無色油状物質; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.42 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 21.8$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.81-6.87 (m, 2H), 6.90-6.96 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 34.1 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 139.8$ Hz), 53.0, 105.4 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 27.1$ Hz, $^2J_{\text{C,F}} = 22.4$ Hz), 111.5 (dd, $^2J_{\text{C,F}} = 22.8$ Hz, $^4J_{\text{C,F}} = 3.1$ Hz), 123.5 (dd, $^3J_{\text{C,F}} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{C,F}} = 2.5$ Hz), 133.7-133.9 (m), 153.5 (ddd, $^1J_{\text{C,F}} = 251.9$ Hz, $^3J_{\text{C,F}} = 12.1$ Hz, $^3J_{\text{C,P}} = 4.9$ Hz), 159.7 (dd, $^1J_{\text{C,F}} = 248.1$ Hz, $^3J_{\text{C,F}} = 10.2$ Hz), 164.7 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 5.5$ Hz); IR (neat) 3064, 2958, 1747, 1619, 1507, 1439, 1302, 1249, 1183, 1145, 1121, 1100, 970, 931 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{O}_5\text{PNa}$, 401.0178; found: 401.0156; Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{O}_5\text{P}$: C, 47.63; H, 2.93, Found: C, 47.43; H, 3.23%.

Methyl 2-[Bis(phenylthio)phosphoryl]acetate (**41j**)

無色油状物質; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.30 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 16.2$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 7.36-7.45 (m, 6H), 7.59-7.63 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 42.6 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 71.4$ Hz), 52.8, 125.3 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.5$ Hz), 129.5 (d, $^4J_{\text{C,P}} = 2.1$ Hz), 129.8 (d, $^5J_{\text{C,P}} = 2.8$ Hz), 136.0 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 4.4$ Hz), 165.1 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 4.6$ Hz); IR (neat) 3059,

2952, 1737, 1473, 1439, 1268, 1220, 1107, 1023, 1002 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{PS}_2\text{Na}$, 361.0098; found: 361.0069; Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{PS}_2$: C, 53.24; H, 4.47, Found: C, 52.96; H, 4.67%.

Methyl 2-[Bis(phenylamino)phosphoryl]acetate (**41k**)

淡黄色柱状結晶 (*n*-ヘキサン—クロロホルム), mp 115.0-116.0 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.17 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 19.3$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 6.25 (brs, 2H), 6.93-6.99 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 4H), 7.17-7.23 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 35.9 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 103.8$ Hz), 52.8, 118.9 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.4$ Hz), 122.4, 129.3, 139.5, 168.4 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 4.5$ Hz); IR (KBr) 3330, 3185, 1731, 1602, 1502, 1434, 1397, 1282, 1268, 1242, 1207, 1181, 1106 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{PNa}$, 327.0874; found: 327.0858; Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$: C, 59.21; H, 5.63; N, 9.21, Found: C, 59.18; H, 5.66; N, 8.98%.

Table 14 に関する実験 (Table 14、Entry 3 の実験操作を記す。)

Methyl 2-[Bis(benzyloxy)phosphoryl]acetate (**41e**)

ジメチルホスホノ酢酸メチル (**38**, 50.0 mg, 0.275 mmol) の無水ジクロロメタン (0.55 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にて臭化トリメチルシリル (90 μL , 0.686 mmol) を加え、同温にて 5 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して化合物 **40** を得た。続いて **40** の無水クロロホルム (1.8 mL) 溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン (180 mg, 0.686 mmol)、ヨウ素 (174 mg, 0.686 mmol) を加え、同温にて 15 分攪拌した。イミダゾール (187 mg, 2.75 mmol) を加え、室温にて 15 分、50 °C にて 30 分攪拌した後、室温にてベンジルアルコール (114 μL , 1.10 mmol) を加え、同温にて 10 分攪拌した。反応溶液をシリカゲル (Silica Gel PSQ 60B: 富士シリシア化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル (1 : 2)] により精製し、化合物 **41e** (34.0 mg, 37%) を得た。無色油状物質; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.99 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 21.5$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 5.05 (dd, $J = 11.7$ Hz, $^3J_{\text{H,P}} = 8.3$ Hz, 2H), 5.11 (dd, $J = 11.7$ Hz, $^3J_{\text{H,P}} = 9.0$ Hz, 2H), 7.29-7.41 (m, 10H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 34.5 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 136.2$ Hz), 52.3, 68.1 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.3$ Hz), 128.0, 128.5, 128.6, 135.9 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 6.3$ Hz), 166.0 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 5.9$ Hz); IR (neat) 1740, 1456, 1271, 1120, 996 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{P}$, 335.1048; found: 335.1027.

Table 15 に関する実験

Ethyl 2-[Bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl]acetate (**48**)

ジエチルホスホノ酢酸エチル (**42**, 60.1 mg, 0.268 mmol) の無水ジクロロメタン (0.54 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にて臭化トリメチルシリル (88 μ L, 0.670 mmol) を加え、同温にて 5 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮してホスホン酸ビストリメチルシリルを得た。続いて、ホスホン酸ビストリメチルシリルの無水クロホルム (1.8 mL) 溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン (176 mg, 0.670 mmol)、ヨウ素 (170 mg, 0.670 mmol) を加え、同温にて 15 分攪拌した。イミダゾール (183 mg, 2.68 mmol) を加え、室温にて 15 分、50 °C にて 30 分攪拌した後、室温にて 2,2,2-トリフルオロエタノール (77 μ L, 1.07 mmol) を加え、60 °C にて 5 時間攪拌した。反応溶液を濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel PSQ 60B: 富士シリシア化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン—酢酸エチル (2 : 1)] により精製し、化合物 **48** (77.6 mg, 87%) を得た。無色油状物質; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.16 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 21.1$ Hz, 2H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.41-4.51 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 34.1 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 144.2$ Hz), 62.4, 62.7 (qd, $^2J_{\text{C,F}} = 38.2$ Hz, $^2J_{\text{C,P}} = 5.8$ Hz), 122.5 (qd, $^1J_{\text{C,F}} = 277.8$ Hz, $^3J_{\text{C,P}} = 8.9$ Hz), 164.7 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 3.8$ Hz); IR (neat) 2984, 1740, 1419, 1265, 1174, 1100, 1072, 963 cm^{-1} ; HRMS (ESD): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_6\text{O}_5\text{PNa}$, 355.0146; found: 355.0114; Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_6\text{O}_5\text{P}$: C, 28.93; H, 3.34, Found: C, 28.81; H, 3.34%.

Ethyl 2-[Bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl]propanoate (**49**)

無色油状物質; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.52 (dd, $^3J_{\text{H,P}} = 19.4$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.19 (dd, $^2J_{\text{H,P}} = 22.7$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.19-4.29 (m, 2H), 4.35-4.51 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 11.6 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.6$ Hz), 14.0, 39.6 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 140.6$ Hz), 62.2, 62.7 (qd, $^2J_{\text{C,F}} = 38.1$ Hz, $^2J_{\text{C,P}} = 6.0$ Hz), 122.6 (qdd, $^1J_{\text{C,F}} = 277.3$ Hz, $^3J_{\text{C,P}} = 8.3$ Hz, $^7J_{\text{C,F}} = 3.7$ Hz), 168.5 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 2.9$ Hz); IR (neat) 2978, 1735, 1457, 1419, 1262, 1172, 1075, 963 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{F}_6\text{O}_5\text{PNa}$, 369.0303; found: 369.0276; Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{F}_6\text{O}_5\text{P}$: C, 31.23; H, 3.79, Found: C, 30.93; H, 3.73%.

Ethyl 2-[Bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl]-2-fluoroacetate (**50**)

2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸エチル (**1**, 65.2 mg, 0.269 mmol) の無水ジクロロメタン (0.54 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にて臭化トリメチルシリル (141 μ L, 1.08 mmol) を加え、同温にて 5 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮してホスホン酸ビストリメチルシリルを得た。続いてホスホン酸ビストリメチルシリルの無水クロロホルム (1.8 mL) 溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン (388 mg, 1.48 mmol)、ヨウ素 (205 mg, 0.808 mmol) を加え、同温にて 15 分攪拌した。イミダゾール (161 mg, 2.37 mmol) を加え、室温にて 15 分、50 °C にて 30 分攪拌した後、室温にて 2,2,2-トリフルオロエタノール (97 μ L, 1.35 mmol) を加え、60 °C にて 30 分攪拌した。反応溶液をシリカゲル (Silica Gel PSQ 60B: 富士シリシア化学) を用いたカラムクロマトグラフィー [*n*-ヘキサン-酢酸エチル (3 : 1)] により精製し、化合物 **50** (46.1 mg, 49%) を得た。無色油状物質; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.43-4.60 (m, 4H), 5.34 (dd, ²*J*_{H,F} = 46.4 Hz, ²*J*_{H,P} = 12.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 13.9, 63.3, 63.5 (qd, ²*J*_{C,F} = 38.8 Hz, ²*J*_{C,P} = 5.9 Hz), 84.3 (dd, ¹*J*_{C,F} = 199.7 Hz, ¹*J*_{C,P} = 168.0 Hz), 122.1 (qdd, ¹*J*_{C,F} = 277.8 Hz, ³*J*_{C,P} = 8.0 Hz, ⁵*J*_{C,F} = 5.6 Hz), 163.4 (dd, ²*J*_{C,F} = 21.8 Hz, ²*J*_{C,P} = 1.9 Hz); IR (neat) 2983, 2947, 1770, 1456, 1420, 1374, 1271, 1174, 1068, 1021, 963 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₈H₁₀F₇O₅PNa, 373.0052; found: 373.0046; Anal. Calcd for C₈H₁₀F₇O₅P: C, 27.44; H, 2.88, Found: C, 27.49; H, 3.10%.

Bis(2,2,2-trifluoroethyl) (2-Oxopropyl)phosphonate (**51**)

(2-オキソプロピル)ホスホン酸ジエチル (**44**, 50.3 mg, 0.259 mmol) の無水クロロホルム (1.7 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にて臭化トリメチルシリル (136 μ L, 1.04 mmol) を加え、50 °C にて 5 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮してホスホン酸ビストリメチルシリルを得た。続いてホスホン酸ビストリメチルシリルの無水クロロホルム (1.7 mL) 溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン (374 mg, 1.42 mmol)、ヨウ素 (197 mg, 0.777 mmol) を加え、同温にて 15 分攪拌した。イミダゾール (155 mg, 2.28 mmol) を加え、室温にて 15 分、50 °C にて 30 分攪拌した後、室温にて 2,2,2-トリフルオロエタノール (93 μ L, 1.30 mmol) を加え、60 °C にて 2.5 時間攪拌した。反応溶液を濾紙濾過し、濾液を減圧濃縮して粗生成物を得た。シリカゲル (Silica Gel PSQ 60B: 富士シリシア化学) を用いたカラムクロマトグラフィー

[*n*-ヘキサン—酢酸エチル (1:1)] により精製し、化合物 **51** (12.3 mg, 16%) を得た。無色油状物質; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.33 (s, 3H), 3.30 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 21.8$ Hz, 2H), 4.41-4.49 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 31.6 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 5.1$ Hz), 42.2 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 137.9$ Hz), 62.4 (qd, $^2J_{\text{C,F}} = 38.1$ Hz, $^2J_{\text{C,P}} = 5.6$ Hz), 122.4 (qd, $^1J_{\text{C,F}} = 277.7$ Hz, $^3J_{\text{C,P}} = 8.5$ Hz), 198.5 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 7.1$ Hz); IR (neat) 1717, 1297, 1261, 1173, 1102, 1071, 962 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{F}_6\text{O}_4\text{PNa}$, 325.0040; found: 325.0051; Anal. Calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{F}_6\text{O}_4\text{P}$: C, 27.83; H, 3.00, Found: C, 27.98; H, 2.89%.

Bis(2,2,2-trifluoroethyl) (2-Oxo-2-phenylethyl)phosphonate (**52**)

無色針状結晶 (*n*-ヘキサン—クロロホルム), mp 35.1-35.5 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.84 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 21.2$ Hz, 2H), 4.42-4.57 (m, 4H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 37.8 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 144.1$ Hz), 62.5 (qd, $^2J_{\text{C,F}} = 38.1$ Hz, $^2J_{\text{C,P}} = 5.5$ Hz), 122.6 (qd, $^1J_{\text{C,F}} = 277.1$ Hz, $^3J_{\text{C,P}} = 8.2$ Hz), 128.7, 129.0, 134.4, 135.8 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 6.3$ Hz), 191.2 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.4$ Hz); IR (KBr) 2948, 2905, 1686, 1451, 1433, 1329, 1302, 1281, 1253, 1171, 1110, 1070 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{O}_4\text{PNa}$, 387.0197; found: 387.0184; Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{O}_4\text{P}$: C, 39.58; H, 3.04, Found: C, 39.47; H, 3.19%.

Bis(2,2,2-trifluoroethyl) Benzylphosphonate (**53**)

無色針状結晶 (*n*-ヘキサン—クロロホルム), mp 59.7-60.1 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.33 (d, $^2J_{\text{H,P}} = 22.2$ Hz, 2H), 4.13-4.34 (m, 4H), 7.27-7.38 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 33.5 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 139.7$ Hz), 62.4 (qd, $^2J_{\text{C,F}} = 37.9$ Hz, $^2J_{\text{C,P}} = 6.4$ Hz), 122.5 (qd, $^1J_{\text{C,F}} = 277.2$ Hz, $^3J_{\text{C,P}} = 7.8$ Hz), 127.8 (d, $^4J_{\text{C,P}} = 3.8$ Hz), 129.0 (d, $^5J_{\text{C,P}} = 3.1$ Hz), 129.1 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 9.8$ Hz), 129.9 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 6.4$ Hz); IR (KBr) 1418, 1296, 1265, 1222, 1170, 1106, 1087, 966 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{O}_3\text{PNa}$, 359.0248; found: 359.0232; Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{O}_3\text{P}$: C, 39.30; H, 3.30, Found: C, 39.22; H, 3.23%.

Bis(2,2,2-trifluoroethyl)

[(2,2,2-Triphenyl-2*H*-1,3,2-oxazaphosphet-4-yl)methyl]phosphonate (**55**)

無色柱状結晶 (*n*-ヘキサン—クロロホルム), mp 140.5-141.5 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.34 (dd, ²*J*_{H,P} = 20.4 Hz, ⁴*J*_{H,P} = 2.5 Hz, 2H), 4.24-4.44 (m, 4H), 7.45-7.52 (m, 6H), 7.55-7.61 (m, 3H), 7.71-7.78 (m, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 39.9 (dd, ¹*J*_{C,P} = 136.3 Hz, ³*J*_{C,P} = 21.3 Hz), 62.3 (qd, ²*J*_{C,F} = 37.9 Hz, ²*J*_{C,P} = 5.6 Hz), 122.7 (qd, ¹*J*_{C,F} = 277.4 Hz, ³*J*_{C,P} = 8.9 Hz), 127.1 (d, ¹*J*_{C,P} = 99.2 Hz), 128.8 (d, ²*J*_{C,P} = 12.7 Hz), 132.6 (d, ⁴*J*_{C,P} = 2.7 Hz), 133.1 (d, ³*J*_{C,P} = 10.1 Hz), 173.7 (dd, ²*J*_{C,P} = 8.9 Hz, ²*J*_{C,P} = 4.8 Hz); IR (KBr) 3059, 2978, 2918, 1618, 1485, 1439, 1415, 1316, 1290, 1250, 1161, 1108, 1076 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₄H₂₁F₆NO₄P₂Na, 586.0748; found: 586.0781.

参考文献

- 1) (a) Wittig, G.; Geisseler, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-57. (b) Wittig, G.; Schölkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330. (c) Honer, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61-63. (d) Honer, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499-2505. (e) Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738. (f) Wadsworth, W. S., Jr. *Org. React.* **1977**, *25*, 73-253.
- 2) (a) Burton, D. J.; Yang, Z.-Y.; Qiu, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1641-1715. (b) Kikuchi, M.; Onozawa, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1997**, *55*, 72-74. (c) Machleidt, H.; Wessendorf, R. *J. Liebigs Ann. Chem.* **1964**, *674*, 1-10.
- 3) (a) Allmendinger, T.; Furet, P.; Hungerbuhler, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7297-7300. (b) Allmendinger, T.; Furet, P.; Hungerbuhler, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7301-7304. (c) Chevrier, D.; Lequeux, T.; Pommeie, J.-C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1539-1541. (d) Otaka, A.; Watanabe, H.; Yukimasa, A.; Oishi, S.; Tamamura, H.; Fujii, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5443-5446. (e) Hata, H.; Kobayashi, T.; Amii, H.; Uneyama, K.; Welch, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6099-6102. (f) Nakamura, Y.; Okada, M.; Sato, A.; Horikawa, H.; Koura, M.; Saito, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5741-5753. (g) Niida, A.; Mizumoto, M.; Narumi, T.; Inokuchi, E.; Oishi, S.; Ohno, H.; Otaka, A.; Kitamura, K.; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4118-4129. (h) Couve-Bonnaire, S.; Cahard, D.; Pannecoucke, X. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1151-1157. (i) Narumi, T.; Tomita, K.; Inokuchi, E.; Kobayashi, K.; Oishi, S.; Ohno, H.; Fujii, N. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4332-4346. (j) Pierry, C.; Zoute, L.; Jubault, P.; Pfund, E.; Lequeux, T.; Cahard, D.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 264-266.
- 4) (a) Lie Ken Jie, M. S. F.; Lau, M. M. L.; Lam, C. N. W.; Alam, M. S.; Metzger, J. O.; Biermann, U. *Chem. Phys. Lipids* **2003**, *125*, 93-101. (b) Xu, B.; Hammond, G. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 689-692. (c) Wang, X.; Wu, Z.; Wang, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 576-579.
- 5) Still, W. C.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405-4408.
- 6) Messik, F.; Oberthür, M. *Synthesis* **2013**, *45*, 167-170.
- 7) (a) Patois, C.; Savignac, P.; About-Jaudet, E.; Collignon, N. *Org. Synth.*

- 1996, 73, 152-158. (b) Fortin, S.; Dupont, F.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5437-5439. (c) Ciszewski, G. M.; Jackson, J. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, 31, 240-243.
- 8) Urban, J. J.; Tillman, B. G.; Cronin, W. A. *J. Phys. Chem. A* **2006**, 110, 11120-11129.
- 9) (a) Van der Veken, P.; Kertész, I.; Senten, K.; Haemers, A.; Augustyns, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6231-6234. (b) Van der Veken, P.; Senten, K.; Kertész, I.; De Meester, I.; Lambier, A.-M.; Maces, M.-B.; Scharpé, S.; Haemers, A.; Augustyns, K. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1768-1780. (c) Dutheuil, G.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecouke, X. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6034-6038. (d) Chang, W.; Mosley, R. T.; Bansal, S.; Keilman, M.; Lam, A. M.; Furman, P. A.; Otto, M. J.; Sofia, M. J. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2938-2942. (e) Dutheuil, G.; Pietty, C.; Villiers, E.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecouke, X. *New J. Chem.* **2013**, 37, 1320-1325.
- 10) Calata, C.; Catel, J.-M.; Pfund, E.; Lequeux, T. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3967-3973.
- 11) (a) Boros, L. G.; De Corte, B.; Gimi, R. H.; Welch, J. T.; Wu, Y.; Hand-schumacher, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6033-6036. (b) Welch, J. T.; Lin, J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 291-304. (c) Lin, J.; Toscano, P. J.; Welch, J. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, 95, 14020-14024. (d) Zhao, K.; Lim, D. S.; Funaki, T.; Welch, J. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 207-215.
- 12) Sano, S.; Saito, K.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3987-3990.
- 13) (a) Sano, S.; Kuroda, Y.; Saito, K.; Ose, Y.; Nagao, Y. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11881-11890. (b) 黒田 陽子, 徳島大学大学院薬科学教育部 修士論文 **2007**. (c) 大勢 祐希子, 徳島大学大学院薬科学教育部 修士論文 **2009**.
- 14) Sano, S.; Matsumoto, T.; Nakao, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4480-4483.
- 15) (a) Corey, E. J.; Raju, N. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5571-5574. (b) Zhdanko, A. G.; Nenajdenko, V. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 884-887.
- 16) Sano, S.; Matsumoto, T.; Nanataki, H.; Tempaku, S.; Nakao, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6248-6251.
- 17) (a) Sano, S.; Takemoto, Y.; Nagao, Y. *ARKIVOC* **2003**, part (viii), 93-101. (b) Sano, S.; Teranishi, R.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9183-9186.
- 18) Kepp, K. P. *Inorg. Chem.* **2016**, 55, 9461-9470.

- 19) Pitsch, S.; Weiss, P. A.; Jenny, L.; Stutz, A.; Wu, X. *Helv. Chim. Acta.* **2001**, *84*, 3773-3795.
- 20) Olivier, K. S.; Van Nieuwenhze, M. S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1680-1683.
- 21) Wang, S.; Chen, G.; Kayser, M. M.; Iwaki, H.; Law, P. C.; Hasegawa, Y. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 613-621.
- 22) Fukuyama, T.; Cheung, M.; Kan, T. *Synlett.* **1999**, 1331-1303.
- 23) (a) Zapat. A. J.; Gu, Y.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 227-234. (b) Riyadh, S. M.; Ishii H.; Fuchigami, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3009-3011. (c) Lan, Y.; Hammond, G. B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2437-2439. (d) Mae, M.; Hong, J. A.; Xu, B.; Hammond, G. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 479-482. (e) Xu, B.; Hammond, G. B. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10029-10035. (f) Yokota, M.; Fuchibe, K.; Ueda, M.; Mayumi, Y.; Ichikawa, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3994-3997. (g) Oh, K.; Fuchibe, K.; Ichikawa, J. *Synthesis* **2011**, *43*, 881-886. (h) Oh, K.; Fuchibe, K.; Yokota, M.; Ichikawa, J. *Synthesis* **2012**, *44*, 857-861.
- 24) Sano, S.; Matsumoto, T.; Yano, T.; Toguchi, M.; Nakao, M. *Synlett* **2015**, *26*, 2135-2138.
- 25) Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. C. S. Chem. Comm.* **1979**, 978-980.
- 26) Morcillo, S. P.; de Cienfuegos, L. Á.; Mota, A. J.; Justicia, J.; Robles, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2277-2281.
- 27) Purohit, A. K.; Pardasani, D.; Tak, V.; Kumar, A.; Jain, R.; Dubey, D. K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3795-3797.
- 28) (a) Grison, C.; Coutrot, P.; Comoy, C.; Balas, L.; Joliez, S.; Lavecchia, G.; Oligier, P.; Penverne, B.; Serre, V.; Hervé, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *39*, 333-344. (b) Gao, J.; Ju, K.-S.; Yu, X.; Velásquez, J. E.; Mukherjee, S.; Lee, J.; Zhao, C.; Evans, B. S.; Doroghazi, J. R.; Metcalf, W. W.; Van der Donk, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1334-1337.
- 29) (a) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934-1939. (b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8411-8416. (c) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6815-6821. (d) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8406-8408.
- 30) Zhu, Q.; Tremblay, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6170-6172.
- 31) Athanassopoulos, C. M.; Garnelis, T.; Vahliotis, D.; Papaioannou, D. *Org. Lett.* **2005** *7*, 561-564.