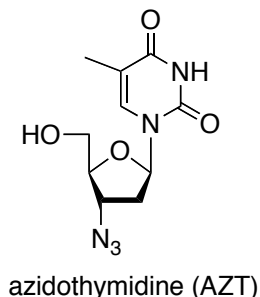


## 目次

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| 序論                                                                       | 1  |
| 本論                                                                       |    |
| 第一章    トリフルオロメチルビニル化合物の求核的 <i>5-endo-trig</i> 環化による含<br>フッ素テトラヒドロフラン環の構築 | 6  |
| 第二章    Pauson—Khand 反応による核間トリフルオロメチル基を有する含<br>フッ素テトラヒドロフラン環の構築           | 10 |
| 実験の部                                                                     | 13 |
| 総括                                                                       | 21 |
| 参考論文                                                                     | 22 |
| 謝辞                                                                       | 24 |

## 序論



テトラヒドロフラン誘導体は、しばしば抗癌剤や HIV などの抗ウイルス薬となるものが多い。例えば、アジドチミジン(AZT)は 1987 年に米国で初めて認可された抗 HIV 薬である<sup>1)</sup>。この薬はレトロウイルス内の発現メカニズムに組み込まれるが、C'-3 がヒドロキシル基の代わりにアジド基に置き換わっているため、RNA から DNA を作る逆転写の過程を阻害する。これにより、ウイルスの増殖を抑えることで効力を発揮している。このように、テトラヒドロフラン誘導体は医薬として広く利用されている。

一方、含フッ素化合物はフッ素置換基に由来する特異な性質を示すものが多く、医農薬や材料といった分野で広く使われている。特に、生理活性物質にフッ素を導入することで、次のような効果が期待できる。

### 1) ミミック効果

フッ素は水素に次いで小さな原子であり、その Van der Waals' 半径は水素の 1.13 倍である。従って、水素をフッ素で置換した場合の立体的変化は他の元素の場合と比べて最も小さい。このため、生体はフッ素で置換した化合物を元の化合物と区別することなく取り込む。

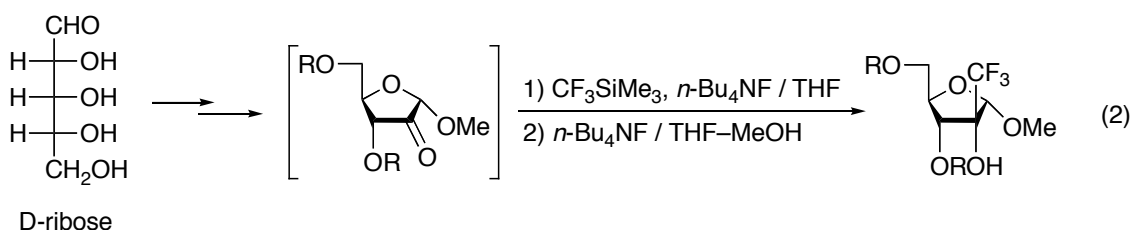
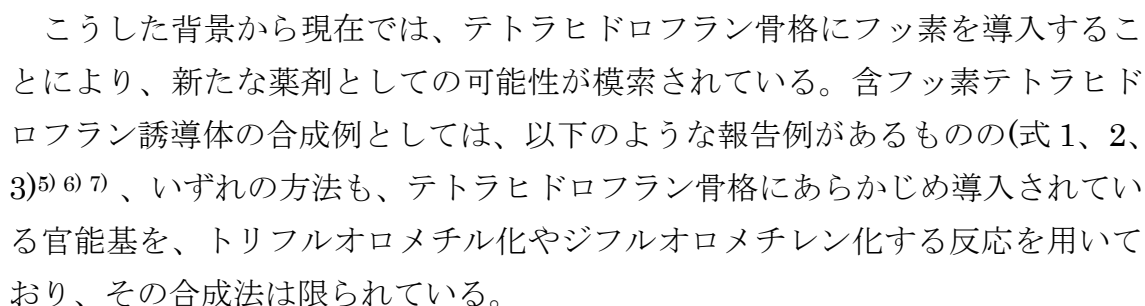
### 2) ブロック効果

C-F 結合は、結合エネルギーが 116 kcal/mol であり、C-H 結合(99 kcal/mol)や C-O 結合(86 kcal/mol)や C-Cl 結合(81 kcal/mol)と比べて大きい。また、多くの代謝過程には脱プロトンの段階が含まれているが、分子内の水素をフッ素で置換することで、C-F 結合の安定性を利用して本来ある脱プロトンの過程を阻害し、それ以降の代謝を抑えることができる。この効果を使用した化合物例に、抗腫瘍効果を持つ 5-Fu(5-フルオロウラシル)<sup>12)</sup>がある。

### 3) 疎水性効果

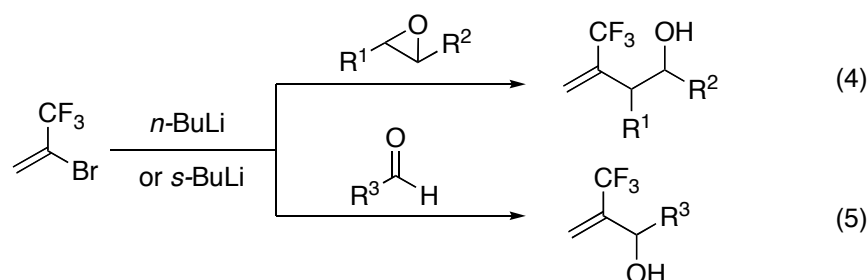
フッ素を導入した化合物は、脂溶性が増大するために、生体内での吸収がよくなり、薬効が増強することがある。この効果を使用した化合物例に、鎮痛剤 **2**<sup>3)</sup>、がある。

フッ素原子および含フッ素官能基は強い電子求引性を持つ。このため、例えばヒドロキシ基やアミノ基の近傍にこれらの置換基があると、そのヒドロキシ基やアミノ基の酸性度が増大する。この効果を使用した化合物例に、糖尿病治療薬 **34** などがある。

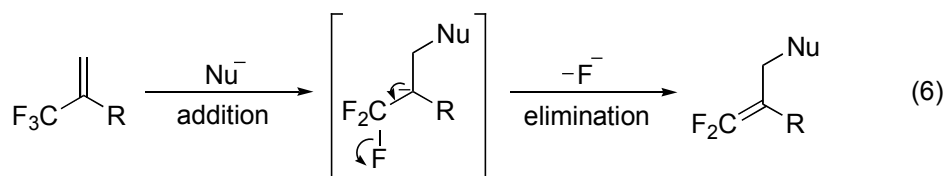


当研究室では、含フッ素化合物の合成上の問題を解決するために「ビルディングブロック法」に着目し、フッ素置換基の特性を活用した効率的な合成法の開発研究を行っている。ビルディングブロック法は、含フッ素小分子を反応基質とすることにより、目的の含フッ素化合物を合成する手法である。この手法の利点は、位置選択的にフッ素化した化合物を合成しやすく、一つのビルディングブロックから多種の含フッ素化合物が合成できる点にある。

こうした研究の一環として当研究室では、3,3,3-トリフルオロプロプ-1-エン-2-イル基(トリフルオロメチルビニル基)を有する化合物を合成するために、次のような方法を確認している。2-ブロモ-3,3,3-トリフルオロプロペンに低温下で *n*-BuLi あるいは *s*-BuLi を作用させ、リチウム-ハロゲン交換により対応するリチウム化合物を調製し、オキシランやアルデヒドを求電子剤として作用させることで、それぞれ良好な収率で含フッ素ホモアリルアルコールやアリルアルコールを得ている(式 4、5)<sup>8)</sup>。そこで筆者は入手容易なこれらのトリフルオロメチルビニル基を有する不飽和アルコールを用いて、含フッ素テトラヒドロフラン誘導体の合成を検討することとした。

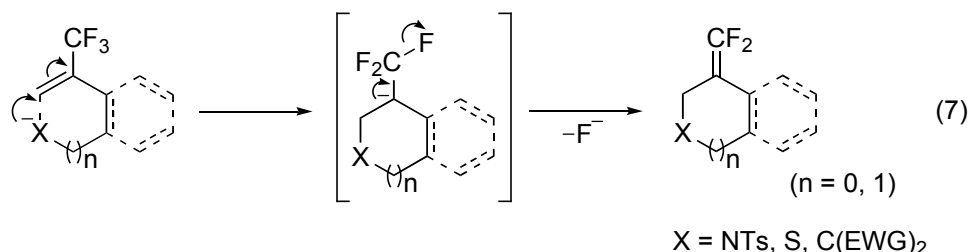


2-トリフルオロメチル-1-アルケン(トリフルオロメチルビニル化合物)はトリフルオロメチル基の強い電子求引性のため、求核剤を作用させるとオレフィン部位の末端炭素を攻撃し、*S<sub>N</sub>2'*型反応によって、*gem*-ジフルオロアルケンが生成する (*S<sub>N</sub>2'*型反応)<sup>9)</sup> (式 6)。

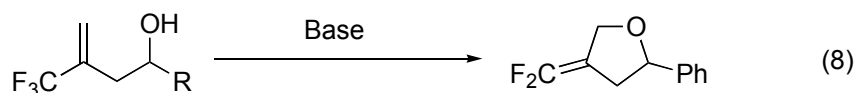


このトリフルオロメチルアルケンの求電子性は高くないが、当研究室では分子内求核種を用いることにより、種々の含フッ素環状化合物が合成できること

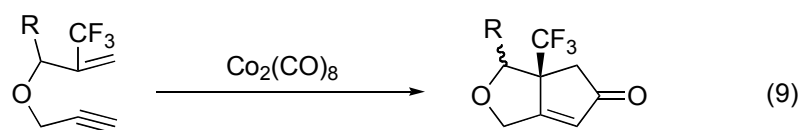
を明らかにしてきた (式 7)<sup>10)</sup>。特に 5 員環の形成 ( $n = 0$ ) では、Baldwin 則で不利とされる報告例の少ない求核的 5-*endo-trig* 環化が達成されている<sup>11)</sup>。



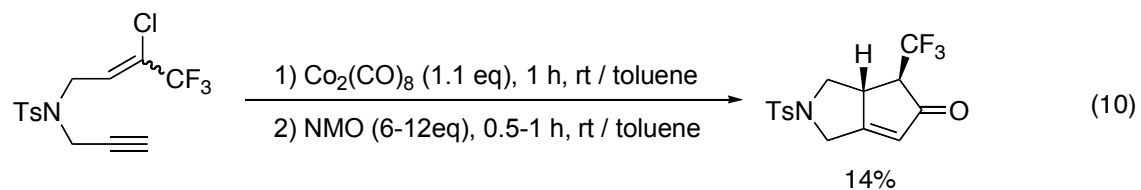
そこで筆者は、トリフルオロメチルホモアリルアルコールを用い、分子内求核部位としてアルコキシドを発生させ、反応機構的にも興味深い求核的 5-*endo-trig* 環化による 3-ジフルオロメチレンテトラヒドロフランの合成を試みた (式 8)。



また筆者は、新たな含フッ素テトラヒドロフラン誘導体を合成すべく、トリフルオロメチルアリルアルコールをプロパルギル化して 1,6-エンインに誘導し、その還元的カップリングを試みた。すなわち、エンインに Pauson-Khand 反応<sup>12)</sup>を適用し、核間トリフルオロメチル基を有するフラン環縮合環化体の合成を目指した (式 9)。



Pauson-Khand 反応はアルキン、アルケン、一酸化炭素の 3 成分を一度に連結し、シクロペンテノン合成する反応であるが、この反応を分子内反応に應用すると、縮合環化体を得られる。Pauson-Khand 反応は、オレフィン部位に電子求引性基が結合していると進行しにくいとされ、例が少ない。また、トリフルオロメチル基が結合した基質による Pauson-Khand 反応は低収率に終わったという報告もある (式 10)<sup>13)</sup>。



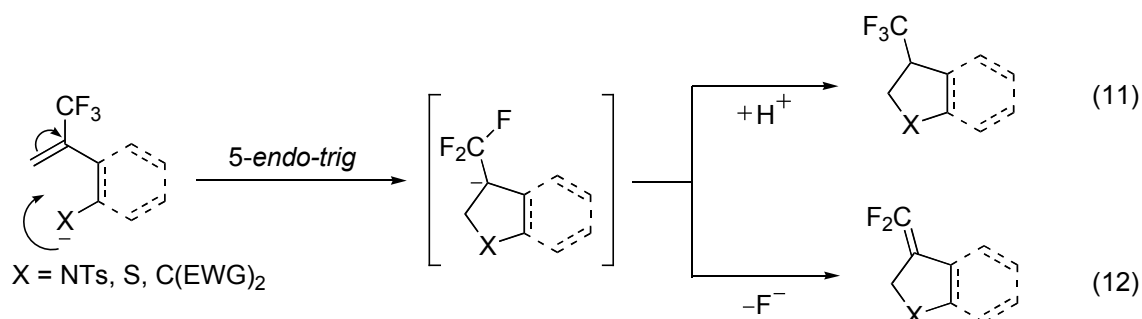
さらに、本研究の試み(式 9)のようにオレフィン内部炭素に電子求引基を有する基質の Pauson–Khand 反応例はほとんどなく、反応性に興味を持たれる。そこで、筆者は C-2 ビニル位にトリフルオロメチル基を有する 1,6-エンインの分子内 Pauson–Khand 反応を検討した。

以下、本論において検討した結果を詳細に述べる。

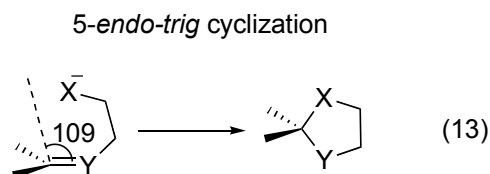
## 本論

### 第一章 トリフルオロメチルビニル化合物の求核的 *5-endo-trig* 環化による 含フッ素テトラヒドロフラン環の構築

序論でも述べたように、当研究室ではトリフルオロメチルビニル基に対して、分子内で窒素、硫黄、炭素求核部位を作用させることにより、Baldwin 則で不利とされ、報告例の少ない求核的な *5-endo-trig* 環化が進行することを見いだしている(式 11、12)。なおプロトン性溶媒中では付加環化が進行し、非プロトン性溶媒中では  $S_N2'$  型環化が進行することがわかっている<sup>14)</sup>。



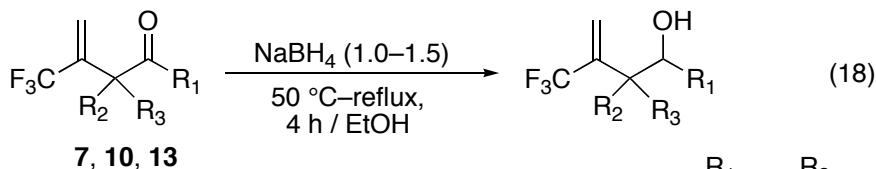
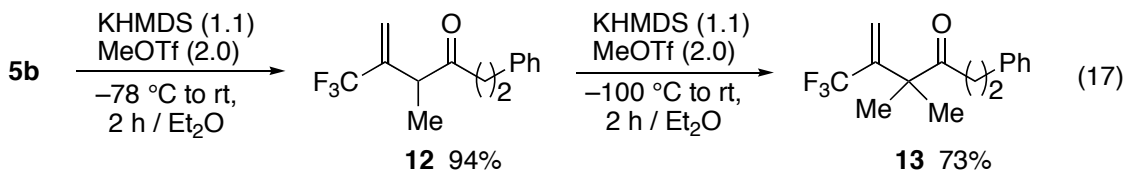
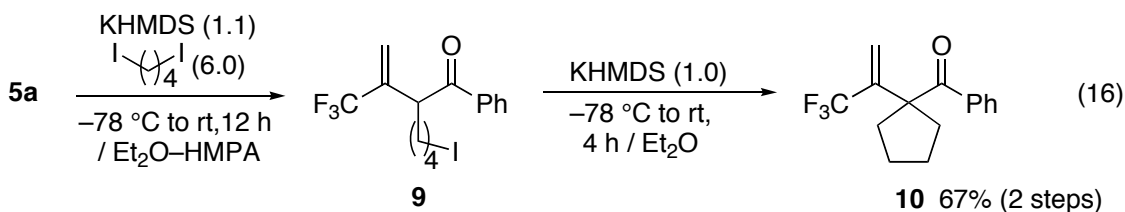
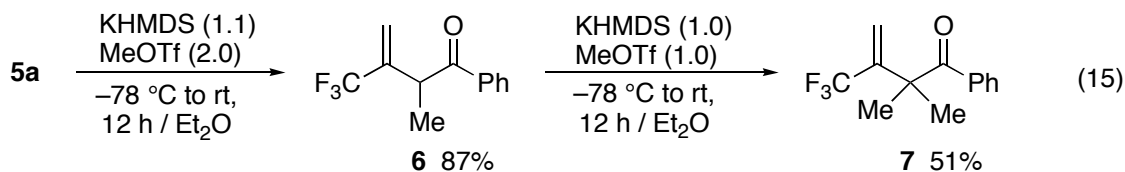
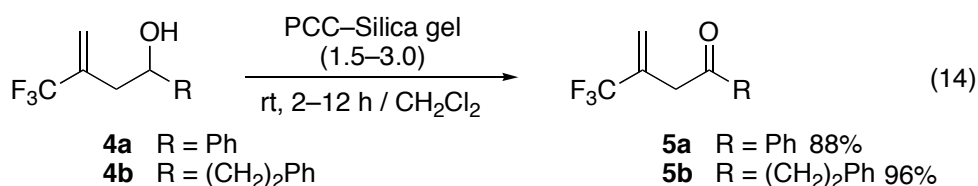
*5-endo-trig* 環化が不利とされている理由として次の点が挙げられる。 $sp^2$  炭素上への付加反応が起こる際には、 $sp^2$  炭素平面への求核剤の攻撃は  $109^\circ$  の角度 (Bürgi–Dunitz の角度)<sup>15)</sup> で接近するのが有利であるが、*5-endo-trig* 環化では炭素鎖が短いために、そのような角度で攻撃する配置が取りにくくなっている(式 13)。



このように幾何学的に不利である *5-endo-trig* 環化が、トリフルオロメチルビニル基を有する基質で進行した理由として、次の二つが考えられる。まず、第一は、フッ素の電子的効果にある。すなわち、トリフルオロメチルビニル化合物はトリフルオロメチル基の強い電子求引性によりビニル基末端炭素への求核攻撃が進行しやすい。また、フッ素原子は強い電子求引性の誘起効果により、 $\beta$ -カルボアニオンを安定化できるため、反応中間体を安定化する。第二は、 $S_N2'$

型環化の場合は求核付加後、フッ化物イオンが脱離するので、逆反応である開環を抑制できる点である。本研究では、求核部位を酸素に変えることにより、すなわち 2-(トリフルオロメチル)ホモアリルアルコールを出発物質とすることで、含フッ素テトラヒドロフラン誘導体の合成を試みた。

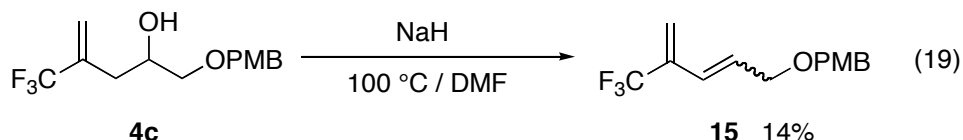
原料合成として次のような方法により、種々の 3-(トリフルオロメチルビニル)ホモアリルアルコールを合成した<sup>16)</sup>。



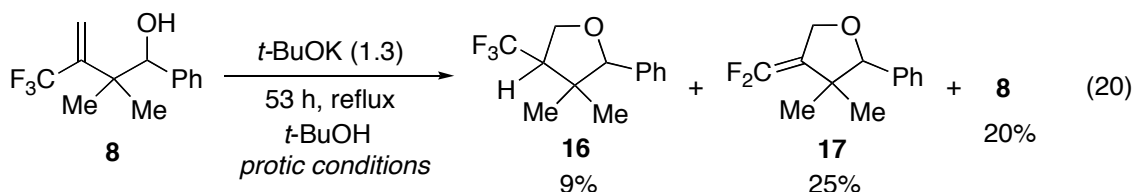
|    | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub>                     | R <sub>3</sub> |     |
|----|------------------------------------|------------------------------------|----------------|-----|
| 8  | Ph                                 | Me                                 | Me             | 87% |
| 11 | Ph                                 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - |                | 86% |
| 14 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph | Me                                 | Me             | 84% |



まず、得られたホモアリルアルコールを用いてプロトン性溶媒中で付加環化を試みた。しかし、アリル位が無置換の基質で反応を試みたところ、プロトン性溶媒中ではほとんど無反応せず、非プロトン性溶媒では脱水反応が進行してジエンが生じてしまい、目的の環化体を得ることができなかった(式 19)。



そこで、アリル位をジメチル化した基質を用い、*t*BuOH を溶媒に用いて付加環化を試みた。しかし、予想とは異なり、付加環化体は得られたものの収率が 9%と低く、S<sub>N</sub>2'型環化体を主生成物として与えた(式 20)。このように S<sub>N</sub>2'型環化体が優先して生成したのは、窒素、硫黄、炭素求核種を用いた場合の基質とは構造が異なり、アリル位がジメチル化されているため立体障害が大きく、プロトン化よりフッ化物イオンの脱離が優先して進行したと考えられる。



次にこの結果を踏まえて、同じ基質を用いて非プロトン性溶媒中で反応を行えば S<sub>N</sub>2'型環化が容易に進行すると考え、反応を試みた(式 21)。その結果を Table 1 に示した。DMF 溶媒中、塩基として KOH や *t*BuOK、*t*BuONa を作用させると、室温でも反応が進行し、それぞれ 45%、62%、51%の収率で目的の環化体を得ることができた(Entries 1, 2, 3)。但し、*t*BuONa は DMF に対する溶解度が低く、反応の進行は遅かった(Entry 3)。これにより、カリウム塩の方が塩基として適当であると考えた。次に、塩基として *t*BuOK を用い、溶媒を THF に変えたところ、室温下では反応の進行が遅かったが (Entry 4)、加熱還流することにより目的の含フッ素テトラヒドロフラン誘導体 **17** を 80%の収率で得ることができた(Entry 5)。

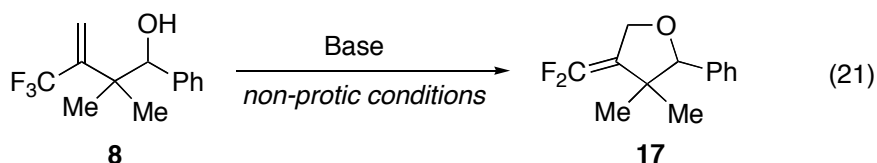


Table 1

| Entry | Base                     | Solvent | Conditions    | Yield      | S.M. |
|-------|--------------------------|---------|---------------|------------|------|
| 1     | KOH (1.3 eq)             | DMF     | rt, 28 h      | 45%        | 0%   |
| 2     | <i>t</i> -BuOK (1.3 eq)  | DMF     | rt, 3.5 h     | 62%        | 0%   |
| 3     | <i>t</i> -BuONa (1.3 eq) | DMF     | rt, 48 h      | 51%        | 14%  |
| 4     | <i>t</i> -BuOK (1.3 eq)  | THF     | rt, 27 h      | 55%        | 25%  |
| 5     | <i>t</i> -BuOK (1.3 eq)  | THF     | reflux, 5.5 h | <b>80%</b> | 0%   |
| 6     | KH (1.3 eq)              | THF     | reflux, 6 h   | 73%        | 0%   |

さらに、本環化反応の基質一般性を確かめるため、ホモアリル基にフェニル基の代わりにフェネチル基を有する基質(Entry 2)や、アリル位がトリメチレン化された基質(Entry 3)についても同様に反応を行った結果、共に良好な収率で目的の含フッ素テトラヒドロフラン誘導体 **18**、**19** を得ることができた(Table 2)。



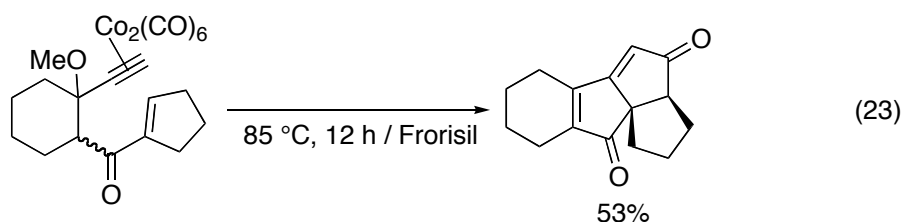
Table 2

| Entry | Conditions                                     | R <sup>1</sup>                     | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                     | Yield             |
|-------|------------------------------------------------|------------------------------------|----------------|------------------------------------|-------------------|
| 1     | <i>t</i> -BuOK (1.3 eq)<br>5.5 h, reflux / THF | Me                                 | Me             | Ph                                 | 80% ( <b>17</b> ) |
| 2     | <i>t</i> -BuOK (2.0 eq)<br>2.5 h, reflux / THF | Me                                 | Me             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph | 87% ( <b>18</b> ) |
| 3     | <i>t</i> -BuOK (1.3 eq)<br>6 h, reflux / THF   | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - |                | Ph                                 | 70% ( <b>19</b> ) |

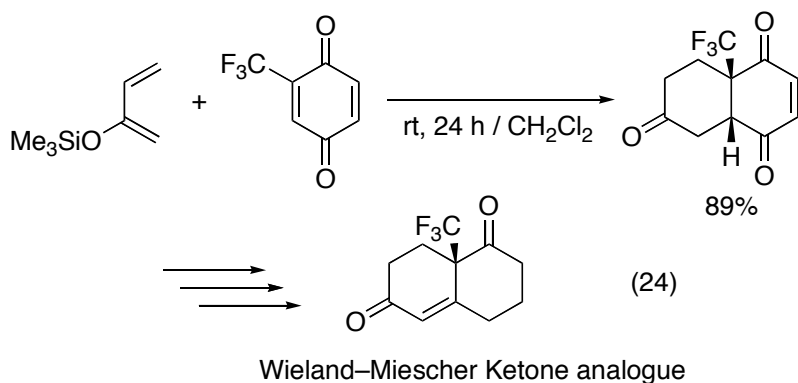
以上述べた検討から、酸素求核部位とトリフルオロメチルビニル基がエチレン鎖で架橋されている基質では S<sub>N</sub>2'型環化反応が進行し、3-ジフルオロメチレンテトラヒドロフランが合成できることが明らかになった。

## 第二章 Pauson—Khand 反応による核間トリフルオロメチル基を有する 含フッ素テトラヒドロフラン環の構築

序論でも述べたように、Pauson—Khand 反応は、エンインのオレフィン部位に電子求引性基を有する基質では進行しにくいとされ、報告例も限られている。また、分子内 Pauson—Khand 反応による縮合環の形成で、橋頭位に電子求引性基を有する生成物を与える反応例はさらに稀であり、わずかにエンインの C-3 位にカルボニル基を有する基質で Pauson—Khand 反応が進行した以下の報告があるぐらいである(式 23)<sup>17)</sup>。



そこで筆者は、オレフィン内部炭素に電子求引性の強いトリフルオロメチル基を有する 1,6-エンインの分子内 Pauson—Khand 反応を試みることにした。この反応で得られる化合物は、核間トリフルオロメチル基を有する含フッ素テトラヒドロフラン誘導体であり、生成物の観点からも興味を持たれる。テルペン類やアルカロイド類によく見られる核間メチル基をトリフルオロメチル基で置き換えることにより、生理活性の改変を行う試みが知られているが、橋頭位にトリフルオロメチル基を有する化合物の合成法は極めて少ない。従来法として、トリフルオロメチル基を有するオレフィンを用いた Diels—Alder 反応がある(式 24)<sup>18)</sup>ものの、こうした方法はほぼ未開拓と言える。



$$\text{F}_3\text{C}-\text{C}(\text{OH})(\text{Ph})=\text{C}(\text{F}_3)_2 + \text{Br}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R} \xrightarrow[\text{rt, 2 h / DMF}]{\text{NaH (1.5)}} \text{F}_3\text{C}-\text{C}(\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CR})(\text{Ph})=\text{C}(\text{F}_3)_2 \quad (25)$$

R = H      81% (**21a**)  
 R = Et     83% (**21b**)

**21**

$\xrightarrow[\text{Conditions A}]{\text{Co}_2(\text{CO})_8 (1.2 \text{ eq})}$

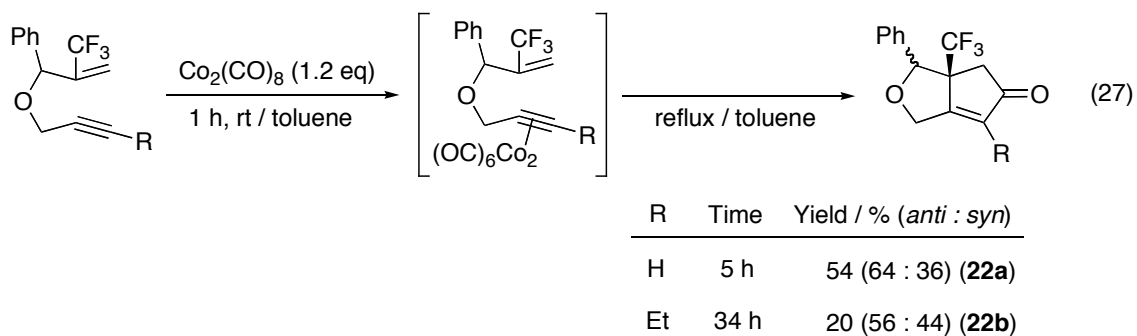
$\xrightarrow{\text{Conditions B}}$

**22a**

(26)

| Entry | Conditions A                              | Conditions B                                          | Yield ( <i>anti</i> : <i>syn</i> ) |
|-------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 1     | 1 h, rt / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 31 h, 60 °C / CH <sub>3</sub> CN                      | 5% (0 : 1)                         |
| 2     | 1 h, rt / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | NMO (6eq), 31 h, rt / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 14% (trace : 1)                    |
| 3     | 1 h, rt / THF                             | NMO (6eq), 24 h, rt / THF                             | trace                              |
| 4     | 1 h, rt / toluene                         | NMO (9eq), 44 h, rt / toluene                         | 38% (44 : 56)                      |
| 5     | 1 h, rt / toluene                         | 5 h, reflux / toluene                                 | <b>54%</b> (64 : 36)               |

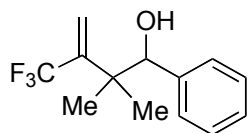
さらに、内部アルキンを含む基質についても同様の条件で反応を行った結果、20%ながら目的のテトラヒドロフラン誘導体 **22b** を合成することができた (式 27)。



以上述べた検討から、トリフルオロメチル基を有するアリルアルコールよりわずかに 2 行程で、核間トリフルオロメチル基を有するテトラヒドロフラン誘導体の合成ができることを明らかにした。

## 実験の部

### 2,2-Dimethyl-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)-but-3-en-1-ol (**8**)



To a solution of 2,2-dimethyl-1-phenyl-3-trifluoromethylbut-3-en-1-one (**7**, 350 mg, 1.45 mmol) in EtOH (14 mL) was added sodium borohydride (84.5 mg, 2.23 mmol) at rt. The reaction mixture was heated to reflux for 3 h, and then phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (5 mL × 3) three times. The combined organic extracts were washed with brine, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (hexane–EtOAc, 5:1) to give **8** (306 mg, 87%) as a colorless liquid.

IR (neat): 3464, 3064, 3022, 2987, 2924, 1454, 1321, 1115, 1092, 1039, 949, 727, 702 cm<sup>-1</sup>.

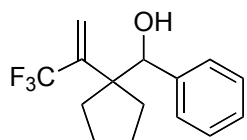
<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  1.08 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.94 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 4.85 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 5.49 (1H, q,  $J_{\text{HF}} = 1.8$  Hz), 5.92 (1H, d,  $J_{\text{HF}} = 1.2$  Hz), 7.23–7.32 (5H, m).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  21.7, 23.8, 43.0, 77.7, 122.0 (q,  $J_{\text{CF}} = 7$  Hz), 124.4 (q,  $J_{\text{CF}} = 277$  Hz), 127.5, 127.6, 128.0, 140.2, 143.3 (q,  $J_{\text{CF}} = 27$  Hz).

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta_{\text{F}}$  100.9 (br s).

Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O: C, 63.93; H, 6.19. Found: C, 64.12; H, 6.46.

### [1-(1,1,1-Trifluoroprop-2-en-2-yl)cyclopentyl](phenyl)methanol (**11**)



Compound **11** was prepared by the method described for 2,2-dimethyl-1-phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-en-1-ol (**8**) using phenyl-[1-(1-trifluoromethyl-vinyl)-cyclopentyl]-methanone (**10**, 91.1 mg, 0.34 mmol) and sodium borohydride (19.3 mg, 0.51 mmol) in EtOH (2 mL)

refluxed for 4 h. Purification by preparative thin layer chromatography (hexane–EtOAc, 5:1) to give **11** (78.6 mg, 86 %) as a colorless liquid.

IR (neat): 3464, 3064, 3032, 2962, 2879, 1454, 1301, 1159, 1115, 1078, 947, 704  $\text{cm}^{-1}$ .

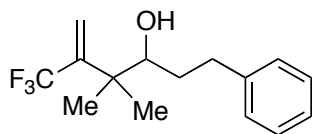
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.50–1.59 (4H, m), 1.78–1.80 (1H, m), 1.88–1.94 (3H, m), 2.07 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 4.87 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 5.29 (1H, d,  $J_{\text{HF}} = 1.5$  Hz), 5.86 (1H, d,  $J_{\text{HF}} = 1.2$  Hz), 7.24–7.31 (5H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  22.7, 22.8, 32.1, 32.6, 55.9, 76.6, 123.0 (q,  $J_{\text{CF}} = 7$  Hz), 124.4 (q,  $J_{\text{CF}} = 277$  Hz), 127.6\*2, 127.7, 141.1, 141.1 (q,  $J_{\text{CF}} = 26$  Hz).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta_{\text{F}}$  101.8 (br s).

HRMS (FAB): calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{O}$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ) 270.1310; found 271.1308.

#### 5-(Trifluoromethyl)-4,4-dimethyl-1-phenylhex-5-en-3-ol (**14**)



Compound **14** was prepared by the method described for 2,2-dimethyl-1-phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-en-1-ol (**8**) using 4,4-dimethyl-1-phenyl-5-trifluoromethyl-hex-5-en-3-one (**13**, 153 mg, 0.57 mmol) and sodium borohydride (22.5 mg, 0.59 mmol) in EtOH (6 mL) refluxed for 4 h. Purification by preparative thin layer chromatography (hexane–EtOAc, 5:1) to give **14** (129 mg, 83%) as a colorless liquid.

IR (neat): 3456, 3028, 2981, 2929, 1319, 1153, 1117, 1092, 949, 748, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

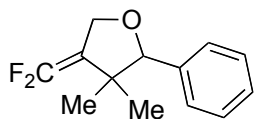
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.14 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.55 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 1.57–1.64 (1H, m), 1.74–1.82 (1H, m), 2.62 (1H, ddd, 13.6, 10.0, 6.8 Hz), 2.92 (1H, ddd, 13.6, 10.4, 5.2 Hz), 3.69 (1H, dd,  $J = 10.4, 5.2$  Hz), 5.50 (1H, q,  $J_{\text{HF}} = 2.2$  Hz), 5.88 (1H, d,  $J_{\text{HF}} = 0.8$  Hz), 7.19–7.30 (5H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  22.2, 23.4, 33.4\*2, 42.7, 75.5, 121.1 (q,  $J_{\text{CF}} = 7$  Hz), 124.2 (q,  $J_{\text{CF}} = 277$  Hz), 125.9, 128.4, 128.4, 142.0, 143.8 (q,  $J_{\text{CF}} = 26$  Hz).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta_{\text{F}}$  101.3 (br s).

HRMS (FAB): calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{O}$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ) 273.1466; found 273.1473.

4-(Difluoromethylene)-tetrahydro-3,3-dimethyl-2-phenylfuran (**17**)



To a solution of 2,2-dimethyl-1-phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-en-1-ol (**8**, 34.2 mg, 0.14 mmol) in THF (2 mL) potassium *tert*-butoxide (20.4 mg, 0.18 mmol) was added at rt. The reaction mixture was heated to reflux for 5.5 h, and then phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (5 mL × 3). The combined organic extracts were washed with brine, and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (hexane–EtOAc, 10:1) to give **17** (25.1 mg, 80%) as a colorless liquid.

IR (neat): 3032, 2970, 2931, 2850, 1766, 1466, 1271, 1226, 1030, 723, 700 cm<sup>-1</sup>.

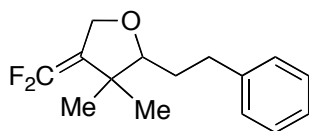
<sup>1</sup>H NMR: δ 0.74 (3H, s), 1.31 (3H, s), 4.42 (1H, ddd, *J* = 12.3 Hz, *J*<sub>HF</sub> = 4.7, 4.1 Hz), 4.52 (1H, s), 4.67 (1H, ddd, *J* = 12.3 Hz, *J*<sub>HF</sub> = 2.8, 2.8 Hz), 7.30–7.36 (5H, m).

<sup>13</sup>C NMR: δ 21.9, 22.6, 43.7 (dd, *J*<sub>CF</sub> = 4, 3 Hz), 65.0 (d, *J*<sub>CF</sub> = 4 Hz), 90.6, 97.9 (dd, *J*<sub>CF</sub> = 18, 18 Hz), 126.7, 127.8, 127.9, 136.8, 149.2 (dd, *J*<sub>CF</sub> = 287, 284 Hz).

<sup>19</sup>F NMR: δ<sub>F</sub> 67.6 (1F, d, *J*<sub>FF</sub> = 66 Hz), 75.4 (1F, d, *J*<sub>FF</sub> = 66 Hz).

HRMS (FAB): calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>O ([M + H]<sup>+</sup>) 225.1091; found 225.1107.

4-(Difluoromethylene)-tetrahydro-3,3-dimethyl-2-phenethylfuran (**18**)



Compound **18** was prepared by the method described for 4-(difluoromethylene)-tetrahydro-3,3-dimethyl-2-phenylfuran (**17**) using 5-(trifluoromethyl)-4,4-dimethyl-1-phenylhex-5-en-3-ol (**14**, 25.0 mg, 0.091 mmol) and potassium *tert*-butoxide (20.8 mg, 0.18 mmol) in THF (1mL)



refluxed for 2.5 h. Purification by preparative thin layer chromatography (hexane–EtOAc, 10:1) to give **18** (20.0 mg, 87%) as a colorless liquid.

IR (neat): 3028, 2956, 2927, 2854, 1768, 1496, 1456, 1277, 1227, 1027, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

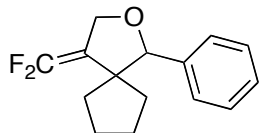
$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.02 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.63–1.81 (2H, m), 2.63 (1H, ddd, 13.6, 10.0, 6.8 Hz), 2.91 (1H, ddd, 13.6, 10.4, 5.2 Hz), 3.42 (1H, dd,  $J$  = 10.0, 2.4 Hz), 4.25 (1H, ddd,  $J$  = 12.4 Hz,  $J_{\text{HF}}$  = 4.4, 4.0 Hz), 4.47 (1H, ddd,  $J$  = 12.4 Hz,  $J_{\text{HF}}$  = 2.8, 2.8 Hz), 7.17–7.31 (5H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  20.8, 22.7 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 4 Hz), 30.8, 33.3, 42.5 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 3 Hz), 64.9 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 4 Hz), 88.3, 98.3 (dd,  $J_{\text{CF}}$  = 18, 18 Hz), 125.9, 128.4  $\times$  2, 142.0, 149.1 (dd,  $J_{\text{CF}}$  = 286, 283 Hz).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta_{\text{F}}$  67.3 (1F, d,  $J_{\text{FF}}$  = 66 Hz), 75.1 (1F, d,  $J_{\text{FF}}$  = 66 Hz).

HRMS (FAB): calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{O}$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ) 253.1404; found 253.1384.

#### 4-Difluoromethylene-1-phenyl-2-oxa-spiro[4.4]nonane (**19**)



Compound **19** was prepared by the method described for 4-(difluoromethylene)-tetrahydro-3,3- dimethyl-2-phenylfuran (**17**) using [1-(1,1,1-trifluoroprop-2-en-2-yl)cyclopentyl](phenyl)mEtOH (**11**, 58.1 mg, 0.22 mmol) and potassium *tert*-butoxide (31.8 mg, 0.28 mmol) in THF (2.15 mL) refluxed for 5 h. Purification by preparative thin layer chromatography (hexane–EtOAc, 10:1) to give **19** (37.6 mg, 70 %) as a colorless liquid.

IR (neat): 3032, 2956, 2870, 1765, 1454, 1265, 1217, 1051, 985, 729, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.76–0.81 (1H, m), 1.40–1.50 (3H, m), 1.59–1.67 (2H, m), 1.86 (1H, ddd,  $J$  = 13.6, 8.3, 8.3 Hz), 2.09 (1H, ddd,  $J$  = 13.6, 8.8, 6.7 Hz), 4.46 (1H, ddd,  $J$  = 12.1,  $J_{\text{HF}}$  = 4.1, 3.5 Hz), 4.65 (1H, ddd,  $J$  = 12.1,  $J_{\text{HF}}$  = 2.9, 2.9 Hz), 4.66 (1H, s), 7.29–7.36 (5H, m).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  24.9, 25.6, 34.2 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 2 Hz), 34.3, 54.3 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 4 Hz), 65.6 (d,  $J_{\text{CF}}$  = 4 Hz), 90.1, 99.1 (dd,  $J_{\text{CF}}$  = 19, 17 Hz), 127.3, 127.9  $\times$  2, 137.4, 148.9 (dd,  $J_{\text{CF}}$  = 286, 283 Hz).

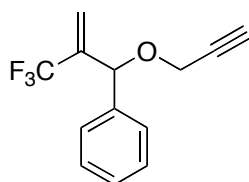
$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta_{\text{F}}$  68.2 (1F, d,  $J_{\text{FF}} = 65$  Hz), 74.7 (1F, d,  $J_{\text{FF}} = 65$  Hz).

HRMS (FAB): calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{O}$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ) 251.1247; found 251.1271.

#### General procedure for the preparation of 1,6-enyne (**21**)

To a solution of 2-(trifluoromethyl)-1-phenylprop-2-en-1-ol **20** (1.0 mmol) and propargylbromide (2.0 mmol) in DMF (10 mL) was added sodium hydride (55%, in mineral oil; 64 mg, 1.5 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred for 2 h, and quenched with pH 7 buffer (10 mL). Organic materials were extracted with EtOAc (10 mL  $\times$  3). The combined extracts were washed with brine (15 mL), and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography (hexane–EtOAc, 5:1) to give 1,6-enyne **21**.

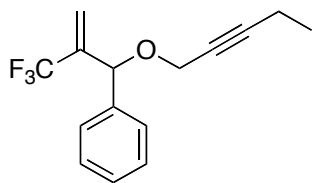
#### 1-(2-(trifluoromethyl)-1-(prop-2-ynoxy)allyl)benzene (**21a**)



A pale yellow liquid. 81%.

IR (neat): 3309, 2925, 2854, 1456, 1313, 1261, 1173, 1130, 1072, 1027, 956, 760, 627  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  2.46 (1H, t,  $J = 2.4$  Hz), 4.02 (1H, dd,  $J = 16.0, 2.4$  Hz), 4.18 (1H, dd,  $J = 16.0, 2.4$  Hz), 5.27 (1H, s), 5.76 (1H, ddd,  $J = 1.2, 1.2, 1.2$  Hz), 5.94 (1H, dd,  $J = 1.2, 0.4$  Hz), 7.31–7.42 (5H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  55.8, 75.1, 76.4, 78.8, 120.6 (q,  $J_{\text{CF}} = 5$  Hz), 123.0 (q,  $J_{\text{CF}} = 275$  Hz), 127.7, 128.6, 128.7, 137.3, 138.9 (q,  $J_{\text{CF}} = 28$  Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta_{\text{F}}$  95.7 (br s). Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}$ : C, 65.00; H, 4.62. Found: C, 64.95; H, 4.84.

1-(2-(trifluoromethyl)-1-(pent-2-ynoxy)allyl)benzene (**21b**)



A colorless liquid. 83%.

IR (neat): 2925, 2856, 1456, 1358, 1313, 1261, 1170, 1132, 1068, 1022, 955, 757, 700  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.14 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.23 (2H, ddq,  $J = 7.5$ , 2.2, 2.2 Hz), 4.01 (1H, ddd,  $J = 15.4$ , 2.2 Hz), 4.15 (1H, ddd,  $J = 15.4$ , 2.2 Hz), 5.26 (1H, s), 5.75 (1H, ddd,  $J = 1.2$ , 1.2, 1.2 Hz), 5.92 (1H,  $J = 1.2$ , 0.4 Hz), 7.30–7.38 (5H, m).  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  12.4, 13.7, 56.6, 74.4, 76.1, 89.1, 120.5 (q,  $J_{\text{CF}} = 5$  Hz), 123.0 (q,  $J_{\text{CF}} = 275$  Hz), 127.7, 128.5 $\times$ 2, 137.8, 139.1 (q,  $J_{\text{CF}} = 28$  Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta_{\text{F}}$  95.7 (br s). Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}$ : C, 67.16; H, 5.64. Found: C, 67.37; H, 5.80.

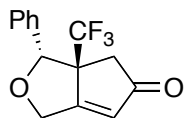
General procedure of Pauson-Khand reaction of 1,6-enyne (**21**)

To a solution of 1,6-enyne **21** (0.244 mmol) in toluene (8 mL) was added  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (0.29 mmol), and the solution was stirred for 1 h at rt. The reaction mixture was heated to reflux for 5–34 h, and then phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. After the mixture was filtered through a pad of Celite, the mixture was extracted with EtOAc (8 mL  $\times$  3). The combined organic extracts were washed with brine, and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by preparative thin layer chromatography (hexane–EtOAc, 5:1) to give tetrahydrofuran **22**.

(*S*)-3a-(trifluoromethyl)-3a,4-dihydro-3-phenyl-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-5(3*H*)-one (**22a**)

54% (*anti* : *syn* = 64 : 36).

Major product (*anti*-isomer).

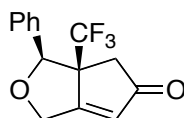


A pale yellow solid.

m.p. 118–121 °C

IR (neat): 2927, 2875, 1733, 1654, 1455, 1415, 1286, 1251, 1163, 1036, 754, 700 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  1.71 (1H, d,  $J$  = 17.6 Hz), 2.51 (1H, d,  $J$  = 17.6 Hz), 4.86 (1H, d,  $J$  = 14.8 Hz), 5.00 (1H, d,  $J$  = 14.8 Hz), 5.56 (1H, s), 6.29 (1H, s), 7.05–7.08 (2H, m), 7.29–7.38 (3H, m). <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  41.7 (dd,  $J_{CF}$  = 3, 2 Hz), 62.6 (q,  $J_{CF}$  = 26 Hz), 66.5, 80.4, 125.6, 126.3 (q,  $J_{CF}$  = 284 Hz), 128.8, 129.0, 129.6, 137.8, 171.9, 204.7. <sup>19</sup>F NMR:  $\delta_F$  87.5 (br s). Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 62.69; H, 4.13. Found: C, 62.66; H, 4.21.

Minor product (*syn*-isomer).



A pale yellow solid.

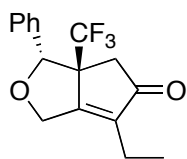
m.p. 103–106 °C

IR (neat): 3032, 2871, 19730, 1653, 1496, 1456, 1371, 1259, 1143, 1026, 736, 700 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  2.60 (1H, d,  $J$  = 17.6 Hz), 2.85 (1H, d,  $J$  = 17.6 Hz), 4.82 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz), 4.91 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz), 5.00 (1H, dd,  $J$  = 16.0, 2.0 Hz), 6.39 (1H, s), 7.35–7.44 (5H, m). <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  42.4 (dd,  $J_{CF}$  = 4, 2 Hz), 60.9 (q,  $J_{CF}$  = 25 Hz), 65.8, 84.9, 125.0 (q,  $J_{CF}$  = 285 Hz), 125.8, 128.4, 128.6, 129.9, 134.7, 175.7, 204.2. <sup>19</sup>F NMR:  $\delta_F$  92.6 (br s). Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 62.69; H, 4.13. Found: C, 62.56; H, 4.13.

(*S*)-6-ethyl-3a-(trifluoromethyl)-3a,4-dihydro-3-phenyl-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-5(3*H*)-one (**22b**)

20% (*anti* : *syn* = 56 : 44).

Major product (*anti*-isomer).

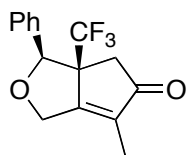


A pale yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.11 (3H, t,  $J$  = 8.0 Hz), 1.65 (1H, d,  $J$  = 17.6 Hz), 2.29 (1H, dq,  $J$  = 15.2, 7.6 Hz), 2.33 (1H, dq,  $J$  = 15.2, 7.6 Hz), 2.50 (1H, d,  $J$  = 17.6 Hz), 4.82 (1H, d,  $J$  = 14.4 Hz), 5.02 (1H, d,  $J$  = 14.4 Hz), 5.53 (1H, s), 7.03 (2H, d,  $J$  = 6.8 Hz), 7.30–7.34 (4H, m).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta_{\text{F}}$  87.2 (br s).

Minor product (*syn*-isomer).



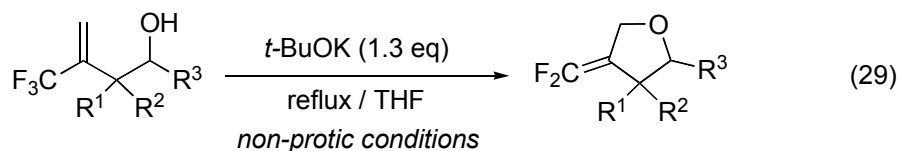
A pale yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.15 (3H, t, 8.0 Hz), 2.31 (1H, dq,  $J$  = 15.2, 7.6 Hz), 2.39 (1H, dq,  $J$  = 15.2, 7.6 Hz), 2.56 (1H, d,  $J$  = 17.6 Hz), 2.84 (1H, d,  $J$  = 17.6 Hz), 4.82 (1H, d,  $J$  = 15.2 Hz), 4.84 (1H, s), 4.96 (1H, d,  $J$  = 15.2 Hz), 7.34–7.44 (5H, m).

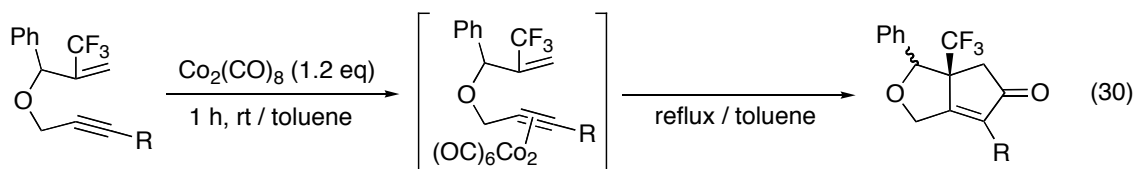
## 総括

筆者は卒業研究において、2-ブromo-3,3,3-トリフルオロプロペンから容易に合成できる、トリフルオロメチル基含有ホモアリルアルコールおよびアリルアルコールを用いることで、含フッ素テトラヒドロフラン誘導体の合成を達成した。

第 1 章では、3-トリフルオロメチルホモアリルアルコールを用いる含フッ素テトラヒドロフラン誘導体の合成について述べた。THF 溶媒中、ホモアリルアルコールに塩基として *t*-BuOK を作用させることにより、求核的な S<sub>N</sub>2' 型 5-*endo-trig* 環化が進行し、3 位にジフルオロメチレン基を有するテトラヒドロフランが合成できることを明らかにした。



第 2 章では、2-トリフルオロメチルアリルアルコールを用いる含フッ素テトラヒドロフラン誘導体の合成について述べた。アリルアルコールをプロパルギル化して 1,6-エンインに誘導し、分子内 Pauson–Khand 反応を行った。トルエン溶媒中でコバルト錯体を生成させた後、加熱することにより環化が進行し、シクロペンテノン環が縮合したトリフルオロメチル基置換テトラヒドロフラン誘導体を合成することができた。分子内 Pauson–Khand 反応による縮合環形成では、橋頭位に電子求引性を有する生成物を与える報告例が極めて少ないが、トリフルオロメチル基を導入したものでは環化が行えることを示すことができた。同時に、導入の困難な核間トリフルオロメチル基を有する骨格の構築も達成することができた。



参考論文

- 1) De Clercq, E. *Nat. Rev.* **2002**; *1*, 13. Mitsuya, H.; Weinhold, K. J.; Furman, P. A.; St. Clair, M. H.; Lehrman, S. N.; Gallo, R. C.; Bolognesi, D.; Barry, D. W.; Broder, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 7096.
- 2) Heidelberger, C.; Chaudhuri, N. K.; Danneberg, P.; Mooren, D.; Griesbach, L.; Duschinsky, R.; Schnitzer, R. J.; Plevin, E.; Scheiner, L. *Nature* **1957**, *30*, 663.
- 3) MacLead, A. M.; Merchant, K. J.; Cas *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2044. Hale, J. J.; Mills, S. G.; MacCoss, M.; Finke, P. E.; Cascieri, M. A.; Sadowski, S.; Ber, E.; Chicchi, G. G.; Kurtz, M.; Metzger, J.; Eiermann, G.; Tsou, N. N.; Tattersall, F. D.; Rupniak, N. M. J.; Williams, A. R.; Rycroft, W.; Hargreaves, R.; MacIntyre, D. E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4607.
- 4) Kim, D.; Wang, L.; Beconi, M.; Eiermann, G. J.; Fisher, M. H.; He, H.; Hickey, G. J.; Kowalchick, J. E.; Leiting, B.; Lyons, K.; Marsilio, F.; McCann, M. E.; Patel, R. A.; Petrov, A.; Scapin, G.; Patel, S. B.; Roy, R. S.; Wu, J. K.; Wyvratt, M. J.; Zhang, B. B.; Zhu, L.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 141.
- 5) Jean-Baptiste, L.; Yemets, S.; Legay, R.; Lequeux, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2352.
- 6) Jeannot, F.; Gosselin, G.; Mathé, C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2096.
- 7) Serafinowski, P.; Barnes, C. L. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 7929.
- 8) 灘野亮, 博士論文、東京大学 (2006)
- 9) J. P. Begue, D. B. Delpon, and M. H. Rock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1409.
- 10) T. Mori and Ichikawa, *Chem. Lett.*, **33**, 590 (2004)
- 11) J. Ichikawa, T. Mori, and Y. Iwai, *Chem. Lett.*, **33**, 1354 (2004)
- 12) Rivero, M. R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Synlett* **2005**, *1*, 26.
- 13) Ishizaki, M.; Suzuki, D.; Hoshino, O. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *111*, 81.
- 14) 岩井悠、修士論文、東京大学 (2003)
- 15) Burgi, H. B.; Dunitz, J. D. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 153.
- 16) 灘野亮, 博士論文、東京大学 (2006)
- 17) Veretenov, A. L.; Smit, W. A.; Vorontsova, L. G.; Kurella, M. G.; Caple, R.; Gybin, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2109.

18) Wakselman, C. *et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1121.



## 謝辞

本研究を行うにあたり終始御指導御鞭撻を賜りました、本学教授奈良坂紘一先生に、心より感謝の意を表します。

本研究を進める上で直接御指導いただきました、本学助教授市川淳士博士、及びセントラル硝子株式会社 灘野亮博士に、深く感謝の意を表します。

実験を進める上で多くの有益な助言をいただきました、本学助手山根基博士、本学助手千葉俊介博士に深く感謝いたします。

本実験に直接ご協力いただきました、奈良坂研究室の皆様、同じ屋根の下で日々をともにした化学専攻の皆様に深く感謝いたします。

平成 19 年 3 月