

平成15年度修士論文

トリフルオロメチルビニル化合物の分子内環化反応による
含フッ素ヘテロ環化合物の合成

東京大学大学院理学系研究科化学専攻
奈良坂研究室

岩井 悠

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 6- <i>endo-trig</i> 環化体 を用いたイソキノリン類の合成	
1-1 緒言	1 1
1-2 4-ジフルオロメチルイソキノリン類の合成	1 4
1-3 4-トリフルオロメチルイソキノリンの合成	1 8
第二章 トリフルオロメチルビニル化合物の 5- <i>endo-trig</i> 環化による ヘテロ及び炭素 5 員環の構築	
2-1 緒言	2 1
2-2 3-ジフルオロメチレンインドリンの合成	2 7
2-3 3 位フルオロ炭素置換インドールの合成	2 8
2-4 窒素求核種による 5- <i>endo-trig</i> 環化： 4 位フルオロ炭素置換ピロリジンの合成	3 7
2-5 4 位フルオロ炭素置換プロリン誘導体の合成	4 9
2-6 硫黄求核種による 5- <i>endo-trig</i> 環化： 4 位フルオロ炭素置換テトラヒドロチオフェンの合成	6 2
2-7 炭素求核種による 5- <i>endo-trig</i> 環化： 4 位フルオロ炭素置シクロペンタンの合成	6 4
第三章 3 位官能基を有するホモアリルアミドの 5- <i>endo-trig</i> 環化による 含窒素ヘテロ 5 員環の構築	
3-1 緒言	6 8
3-2 3 位官能基を有するホモアリルアミドの調製	7 1
3-3 3 位官能基を有するホモアリルアミドの 5- <i>endo-trig</i> 環化： 4 位官能基を有するピロリジンの合成	7 4
実験項	7 5
総括	1 0 4
引用文献	1 0 8
謝辞	1 1 1

略語表

Ac	acetyl
AIBN	2, 2'-azobisisobutyronitrile
Alloc	allyloxycarbonyl
Bn	benzyl
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl
BPO	benzoyl peroxide
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -butyl
cod	1,5-cyclooctadiene
Cy	cyclohexyl
DAST	diethylaminosulfur trifluoride
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMI	1,3-dimethylimidazolidin-2-one
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane
EWG	electron-withdrawing group
HMPT	hexamethylphosphorous triamide
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium hexamethyldisilazide
LTMP	lithium tetramethylpiperidide
nbd	norbornadiene
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
Pr	propyl
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl

TEA	triethylamine
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidinyloxy
THF	tetrahydrofuran
THP	2-tetrahydropyranyl
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

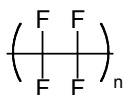
序論

含フッ素有機化合物は、他の有機ハロゲン化合物や炭化水素系化合物に比べて、物理的にも化学的にも挙動を大きく異にすることが多い。これは、フッ素原子が他のハロゲン原子や水素にはない、以下に示す特異的な性質を有するためである。

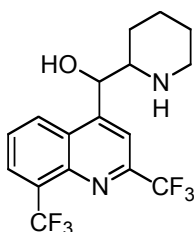
1. フッ素原子は、水素に次いで小さな原子とされ、ファンデルワールス半径は水素の 1.13 倍 (塩素は 1.50 倍)、C-F 結合の長さは C-H 結合の 1.25 倍 (C-Cl 結合は 1.62 倍) であり、水素と類似する。このため、水素を他の元素で置換する場合、フッ素導入による分子の立体的変化は最も小さい。
2. フッ素は、全元素のうちで最大の電気陰性度を有し、強い電子求引性の誘起効果を発揮する。
3. フッ素は、分子内あるいは分子間で水素結合を形成することができる。
4. C-F 結合は、結合エネルギー(116 kcal/mol)が、C-Cl 結合(81 kcal/mol)はもちろんのこと、C-H 結合(99 kcal/mol)や C-O 結合(86 kcal/mol)に比べても各段に大きく、さらに結合距離も短い。

このようなフッ素本来の性質や C-F 結合の性質に基づく特異的な性質は、既に実用面に応用されており、以下のような例が挙げられる。

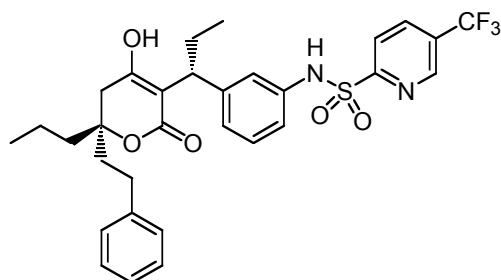
分子中の水素の全てあるいは大部分がフッ素で置換されたペルフルオロまたはポリフルオロ化合物は、耐熱性、耐薬品性(熱的・化学的安定性)、撥水撥油性(界面特性)など、フッ素化合物以外では見られない極めて特徴的な性質を示し、ポリマー、冷媒、発泡剤、潤滑油といった広い分野での用途がある。例えば、テフロンの商品名で知られているポリ(テトラフルオロエチレン)**1** は、現在いろいろな形で人間の生活と密接に関係しており、絶対零度近くから+260 °Cまでの温度範囲で使用できる実に驚くべき物質である。



1 ポリ(テトラフルオロエチレン)



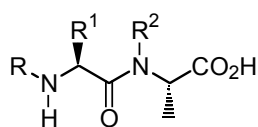
2 Mefloquine



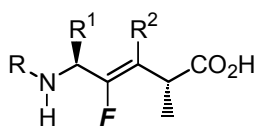
3 Tipranavir

一方、部分的にフッ素化された化合物は、フッ素置換基による分子レベルでの特異性の発現が可能となり、医薬・農薬などの生理活性物質や機能性材料として重要な位置を占めている。例えば、抗マラリア剤として使用されている化合物のキノリン骨格に CF_3 基を導入した Mefloquine **2** は、古くから利用されている Quinine に対する耐性原虫にも有効という特徴を持っている。また、ピリジン骨格に CF_3 基を導入した Tipranavir **3** は、抗 HIV 剤として臨床試験が実施されている。

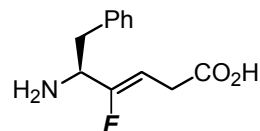
また近年、生理活性物質や生体機能関連物質の特定の部分構造を、化学的に安定かつ同等な機能を有する官能基（バイオイソスター）に置き換える化学修飾が盛んであり、医薬品や基礎的研究のためのツールの開発を目的として広く検討されている。このような例としてフッ素を用いるものが多く、例えばフルオロビニル基をアミド結合の等価置換基として利用する試みが挙げられる。実際、下図に示したジペプチド **4** は、フルオロオレフィン **5** と等電子的な構造をとっていることが理論計算から明らかにされている。5-アミノ-4-フルオロ-6-フェニル-3-ヘキセン酸 **6** が神経ペプチドであるサブスタンス P の Phe-Gly 部位の代わりになるという実験事実は、この計算結果とよく合致している¹⁾。



4 ジペプチド

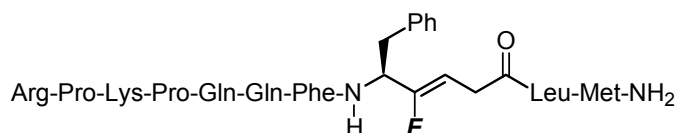


5 フルオロオレフィン



6

サブスタンス P :
Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂

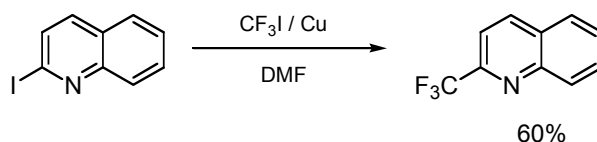


同様な観点から、ジフルオロメチレンを酸素原子と同等と見なすことで、ジフルオロメチレン基がカルボニル基のバイオイソスターとして、またジフルオロメチル基がヒドロキシ基のバイオイソスターとして各々期待されている (Figure. 1)²⁾。そのため、こうしたトリフルオロメチル基、ジフルオロメチレン基や、ジフルオロメチル基を有する含フッ素有機化合物に興味を持たれる。その中でも特に、ヘテロ環化合物が生理活性物質等の重要な構成要素であるため、これらの含フッ素置換基を持つ含フッ素ヘテロ環化合物が近年ますます注目を集めている。しかし、こうした含フッ素ヘテロ環化合物は天然には存在しないため、その効率的な合成法の開発が有機合成化学の分野において重要な課題となっている。

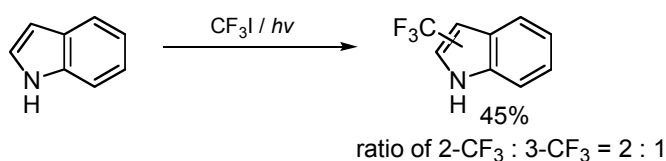


Figure 1

トリフルオロメチル基を芳香族ヘテロ環に導入する手法は古くから研究されており、多くの報告例がある。主に用いられる手法は、トリフルオロメチル金属種を用いる方法とトリフルオロメチルラジカルを用いる方法である (スキーム 1)。ヨウ化トリフルオロメチルと銅より調製したトリフルオロメチル銅をヨウ化アリールに作用させると、トリフルオロメチルアリール化合物が得られる³⁾。また、光、熱、あるいは電極反応により発生させたトリフルオロメチルラジカルは、芳香族ヘテロ環に付加し、そのトリフルオロメチル化が可能である (スキーム 2)³⁾。

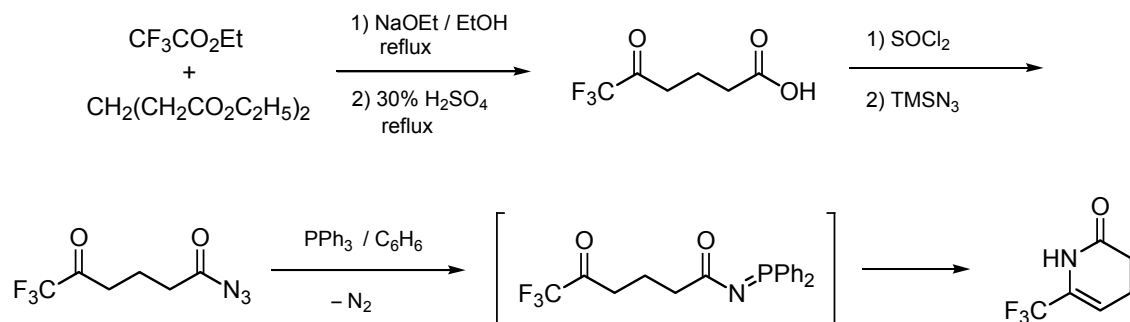


Scheme 1



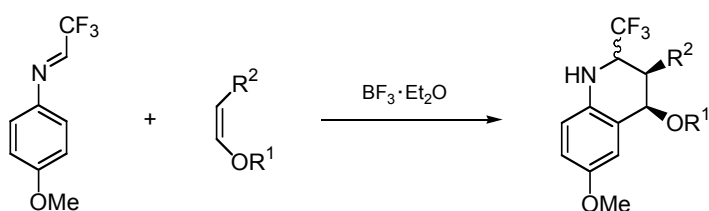
Scheme 2

芳香族ヘテロ環に比べ、非芳香族のヘテロ環にトリフルオロメチル基を直接導入することは困難であり、従来法の多くは、トリフルオロメチル基を有する環化前駆体を合成した後に環化を行うことで、含フッ素ヘテロ環化合物を合成している。例えば、環化反応として Staudinger/aza-Wittig 反応を利用し、トリフルオロメチル基を有する含窒素ヘテロ環を構築する方法がある (スキーム 3)⁴⁾。

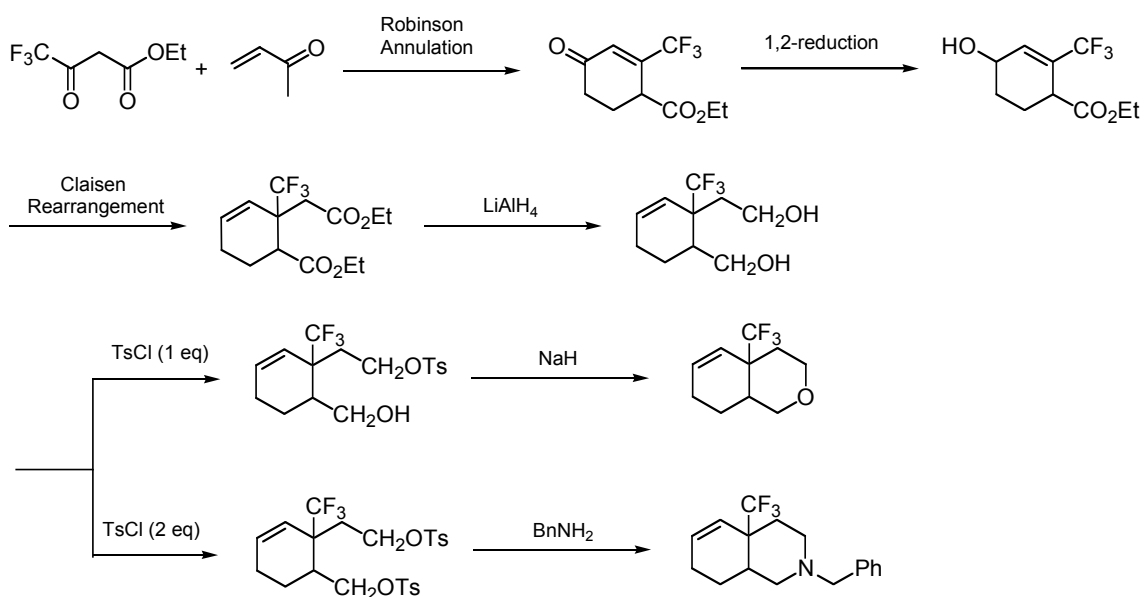


Scheme 3

また、Aza-Diels–Alder 反応や、Claisen 転位を利用してトリフルオロメチル基を持つテトラヒドロキノリン等を合成することができる (スキーム4、5)^{5),6)}。



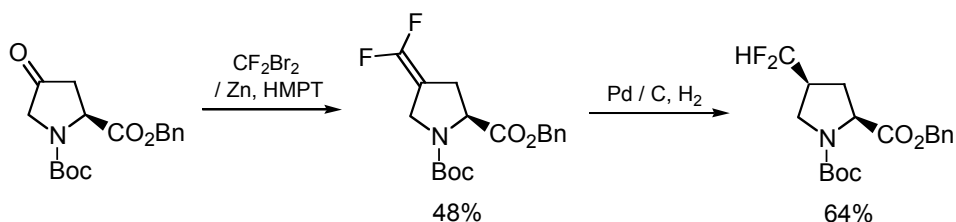
Scheme 4



Scheme 5

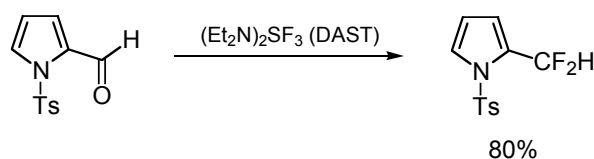
以上述べたように、これらトリフルオロメチル基を有するヘテロ環化合物の構築法は、この他にも多く報告されている^{3,7)}。これに対し、ジフルオロメチレン基、ジフルオロメチル基を導入する手法については、極めて報告例が少ない。実際、ジフルオロメチレン基やジフルオロメチル基がカルボニル基やヒドロキシ基のバイオイソスターとしての効果を期待されながらも、これらの置換基を有するヘテロ環化合物は医・農薬の分野であまり使われていない。その理由は、これらの置換基を有するヘテロ環化合物の合成手法が未だ確立されていないためであると考えられる。

ジフルオロメチレン基の導入法としては、カルボニル基に対する Wittig 型の反応が知られている。ただしこの手法では、発ガン性のある $(\text{Me}_2\text{N})_3\text{P}$ (HMPT) が必要であり、またアルデヒドとは良好な収率で反応するがケトンとの反応性は充分でないという欠点もあり、優れた合成法とは言えない (スキーム 6)⁸⁾。

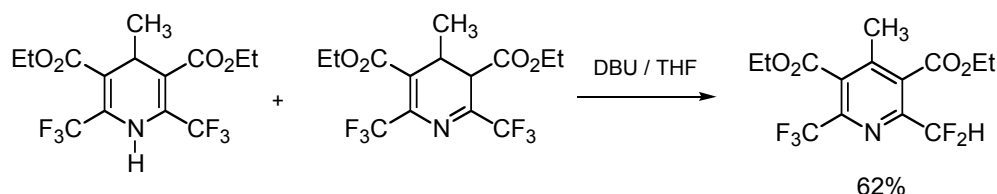


Scheme 6

ジフルオロメチル基の導入法としては、ジフルオロメチレン基をパラジウム一炭素の存在下で水素添加する方法 (スキーム 6)⁸⁾、アルデヒドに対し DAST を用いてカルボニル部位をジフルオロメチレン化する方法 (スキーム 7)⁹⁾、トリフルオロメチル基から HF の脱離と芳香族化を利用してジフルオロメチル基とする方法 (スキーム 8)¹⁰⁾ がある。



Scheme 7



Scheme 8

これまで見てきたように、フルオロ炭素置換基を有するヘテロ環化合物の合成法に関する報告例では、単に既知反応を含フッ素化合物へ適用しているものが多い。当研究室では、フッ素の特性に着目したフッ素化合物に特有の新しい合成反応を開発することが今後のフッ素化学の重要な役割になると考え、「フッ素を有機合成化学的立場から捉えた研究」を展開している。すなわち、フッ素の特性を積極的に活用する新しい有機合成反応の開発を目指している。このような観点から筆者は、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチレン基、ジフルオロメチル基をヘテロ環化合物へ系統的に導入する手法を開発することとした。すなわち、トリフルオロメチルビニル化合物を取り上げ、電子求引性と脱離能というフッ素原子の代表的な特徴を活かした新たな反応の開発を試みた。

1-トリフルオロメチルビニル化合物に求核剤を作用させると、オレフィンの末端炭素に付加した後、アリル転位を伴ってフッ化物イオンが脱離し、*gem*-ジフルオロアルケンを与える $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応が進行することが知られている¹¹⁾。ところが、その一般性には大きな制約があり、合成化学的な応用は限られていた。すなわち、反応性を確保するためには、トリフルオロメチル基の α 位にフェニル基やカルボニル基のような電子求引基を必要とする。例えば、 α -フェニル置換体は、アルキルリチウム、ジチアンから発生させたアニオン、金属アミドなどの求核剤と反応する。これに対し、 α -アルキル置換体は反応性が極度に低く、アルキルリチウムとは反応するものの、フェニルリチウムですら反応しなくなる (テーブル 1)¹¹⁾。

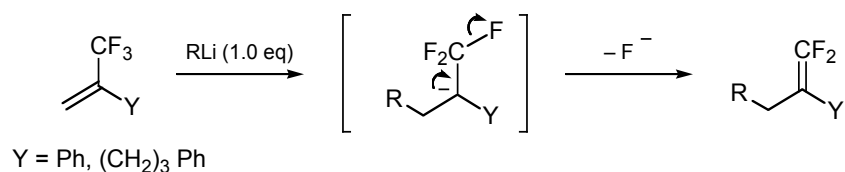
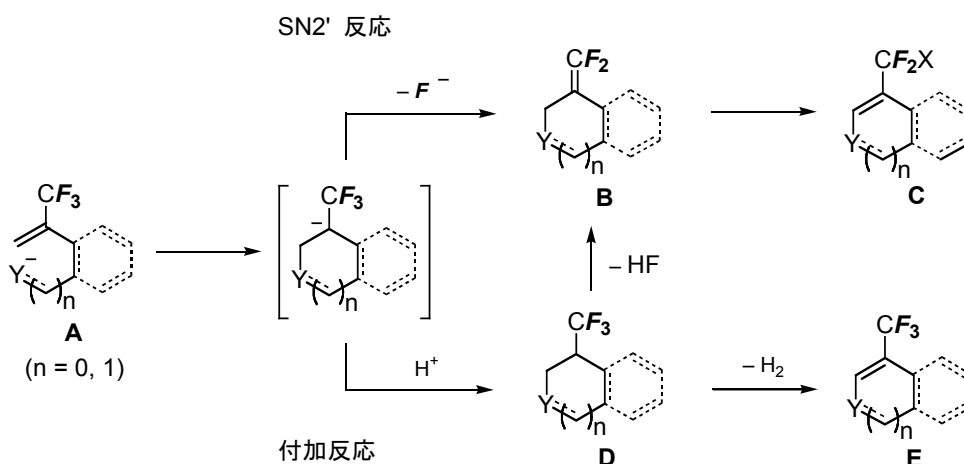


Table 1

Y	Yield (%)				
	MeLi	<i>n</i> -BuLi	<i>t</i> -BuLi	PhLi	(<i>i</i> -Pr) ₂ NLi
Ph	90	93	92	90	90
(CH ₂) ₃ Ph	85	87	90	0	0

しかし筆者は、このトリフルオロメチルビニル化合物の S_N2'反応を分子内の求核部位で行えば、この反応性の問題を解決できると考えた。すなわち、求核部位とトリフルオロメチルビニル部位をメチレン鎖で架橋した基質でも、分子内反応のためにエントロピー的に有利になり、S_N2'反応が進行するものと期待した。この反応の概念図をスキーム 9 に示す。



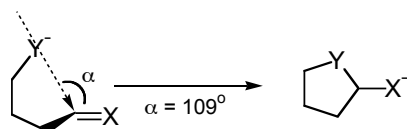
Scheme 9

もし、分子内反応とすることで予想通りトリフルオロメチルビニル化合物の S_N2'反応が進行すると、ジフルオロメチレン基を有するヘテロ環化合物 **B** が容易に合成できることになる。一方、**A** から求核攻撃の後にフッ化物イオンの脱離を起こさず、分子内付加反応が進行すれば、トリフルオロメチル基を持つヘテロ環化合物 **D** が合成できる。このように分子内反応の優位性を利用してヘテロ環化合物 **B**, **D** の合成が達成できれば、その後芳香族化を行なうことでフルオ

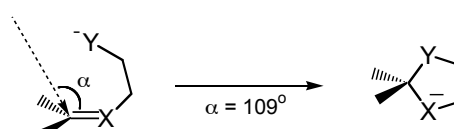
ロ炭素置換基を持つヘテロ環化合物 **C**, **E** へも容易に誘導することが可能であろう。これにより、従来優れた合成法のなかった含フッ素ヘテロ環化合物に対して一般的な構築法を確立できることになる。さらに、この手法により 5 員環構築を行うことができれば、Baldwin 則で不利とされ極めて報告例の少ない求核的な 5-*endo-trig* 環化を達成できたこととなり、反応機構的にも興味深い。

ここで Baldwin 則とは、J. E. Baldwin が立体電子効果を考慮して、環化反応の起こりやすさの難易を示した一般則である。反応の進行には、反応する原子ないし分子の軌道同士の相互作用が重要であり、分子軌道の方向性が反応の進行や立体化学に影響を及ぼす（立体電子効果）。例えば、カルボニル基への付加であれば、求核剤は約 109° の角度をとってカルボニル炭素を攻撃することが求められる。カルボニル炭素に限らず、広く sp^2 炭素への求核攻撃による 5 員環の構築において、5-*exo-trig* 環化はこの 109° の角度をとり易いため有利な環化とされているのに対し、5-*endo-trig* 環化は炭素鎖が短いために 109° の角度をとり難く、非常に不利な環化とされている。

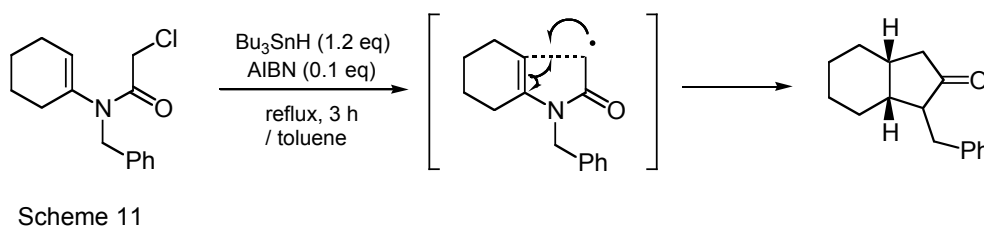
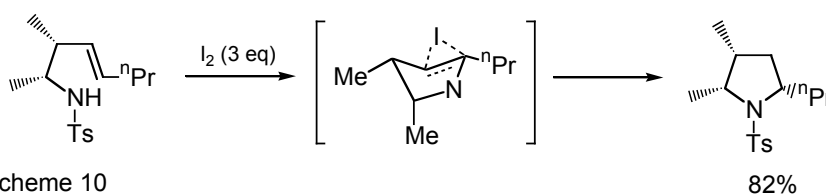
5-*exo-trig* 環化 (Favored)



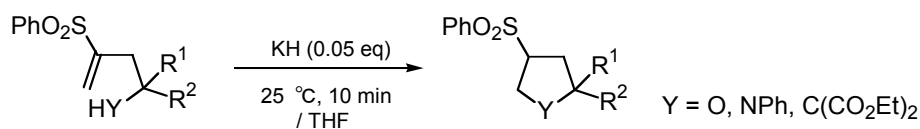
5-*endo-trig* 環化 (Disfavored)



実際に、この不利とされる 5-*endo-trig* 環化が進行している反応例は、次のような求電子剤を用いる環化（スキーム 10）¹²⁾やラジカル環化（スキーム 11）¹³⁾についての報告が多い。

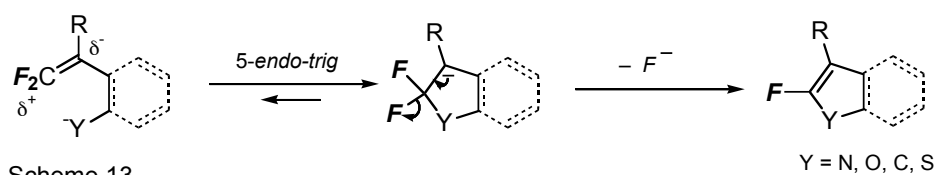


これらに対し、求核的な *5-endo-trig* 環化で合成化学的に利用された例は、ビニルスルホンへの求核付加（スキーム 1 2）¹⁴⁾の他、数例しかない。

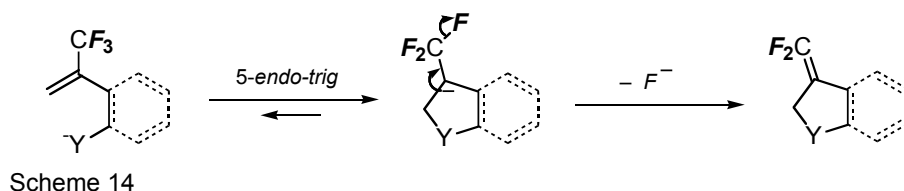


Scheme 12

一方、これまでに当研究室では、*gem*-ジフルオロアルケンの特性を活用して、求核的な *5-endo-trig* 環化反応を開発してきた（スキーム 1 3）¹⁵⁾。この反応が進行した理由について、次の二点を考えている。一つ目は、フッ素原子上の孤立電子対と二重結合の π 電子との反発により炭素-炭素二重結合が大きく分極し、二重結合の末端炭素と求核部位との間に静電的引力が働き、環化を促進している点である。二つ目は、環化後即座にフッ化物イオンが脱離することにより、開環を抑えて効率良く環化体が得られるという点である。



Scheme 13



Scheme 14

この反応と本研究の反応（スキーム 1 4）を見比べると、この二つの反応が類似していることに気づく。すなわち、いずれも付加-脱離を経る求核置換反応である。トリフルオロメチル基の強い電子求引力により、トリフルオロメチルビニル基の末端炭素へ求核部位の攻撃が起こり、また環化後フッ化物イオンが脱離する。こうした類似性から、トリフルオロメチルビニル化合物でも、求核的な *5-endo-trig* 環化が進行するものと期待できる。

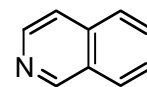
以上の理由から、筆者は修士課程において、トリフルオロメチルビニル化合物の反応性を分子内環化反応に展開することとし、先の概念図（スキーム 9）に従って、*6-endo-trig* 環化によるイソキノリン、イソキノリン-*N*-オキシドの合

成 (第一章)、5-*endo-trig* 環化による含フッ素 5 員環化合物の合成について検討を行い (第二章)、フルオロ炭素置換基を有するヘテロ環化合物に対する系統的な構築法の確立を目指した。また併せて、トリフルオロメチルビニル化合物以外の化合物でも 5-*endo-trig* 環化の検討を行った (第三章)。以下その詳細について本論で述べる。

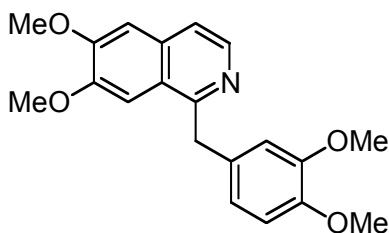
第一章 トリフルオロメチルビニル化合物の 6-*endo-trig* 環化体を用いた イソキノリン類の合成

1-1. 緒言

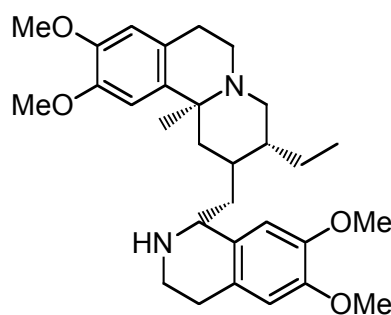
イソキノリン **1-1** は、キノリンやクロメン等のヘテロ環化合物と同様に、天然に存在する多くのアルカロイドに基本骨格として含まれており、様々な生理活性を示す。例えば、イソキノリン骨格を有するパパベリン **1-2** はアヘンに含まれるアルカロイドで、平滑筋弛緩作用があり、鎮痛剤として用いられている。また、吐根の主アルカロイドであるエメチン **1-3** は催吐剤として用いられており、去痰作用、抗アメーバ作用のあることが知られている。これらはほんの一例であり、イソキノリンを基本骨格に持つアルカロイドは分布も広く、生理活性も多様である。これらのことを考慮すると、こうしたイソキノリン骨格にトリフルオロメチル基やジフルオロメチル基などのフルオロ炭素置換基を導入した含フッ素イソキノリン類は、フッ素化合物にしばしば見られる特異な生理活性が期待できるため、極めて興味深い化合物といえる。



1-1 isoquinoline



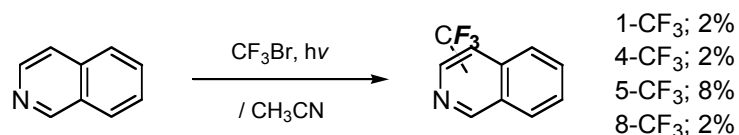
1-2 papaverine



1-3 emetine

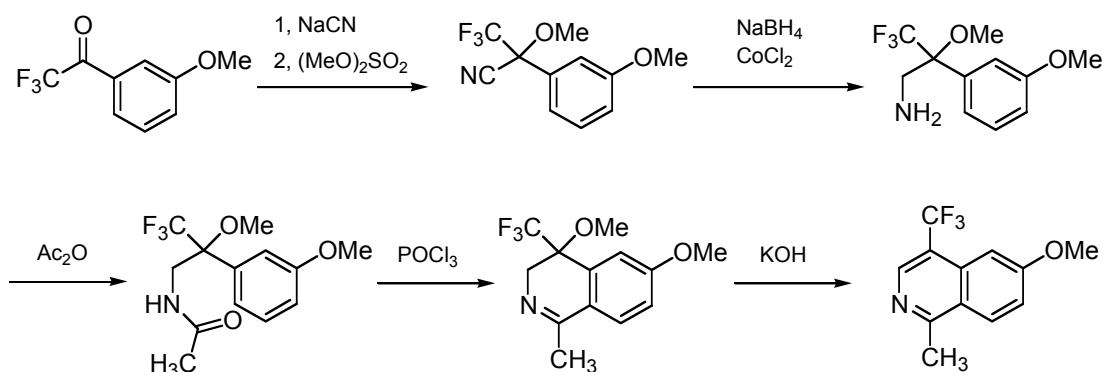
しかし、イソキノリンにフルオロ炭素置換基を導入する手法は極めて限られている。芳香環に直接トリフルオロメチル基を導入する場合に最も用いられている方法は、序論でも述べたように、トリフルオロメチル金属種を用いる方法

とトリフルオロメチルラジカルを用いる方法である。実際イソキノリンについても、トリフルオロメチル基を導入する方法として、光照射で発生させたトリフルオロメチルラジカルを用いる報告がある（スキーム 1-1）¹⁶⁾。ただしこの方法では、収率が極めて低くしかもトリフルオロメチル化の位置選択性が無いという問題がある。



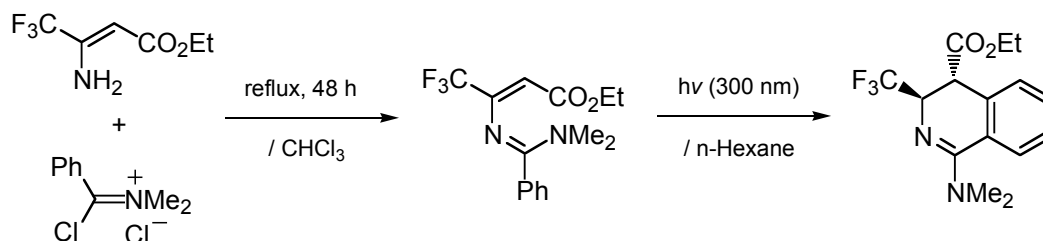
Scheme 1-1

一方、合成ブロックを用いる手法を見ると、4-トリフルオロメチルイソキノリンの合成法として Pictet-Gams 環化反応による報告がある（スキーム 1-2）¹⁷⁾。



Scheme 1-2

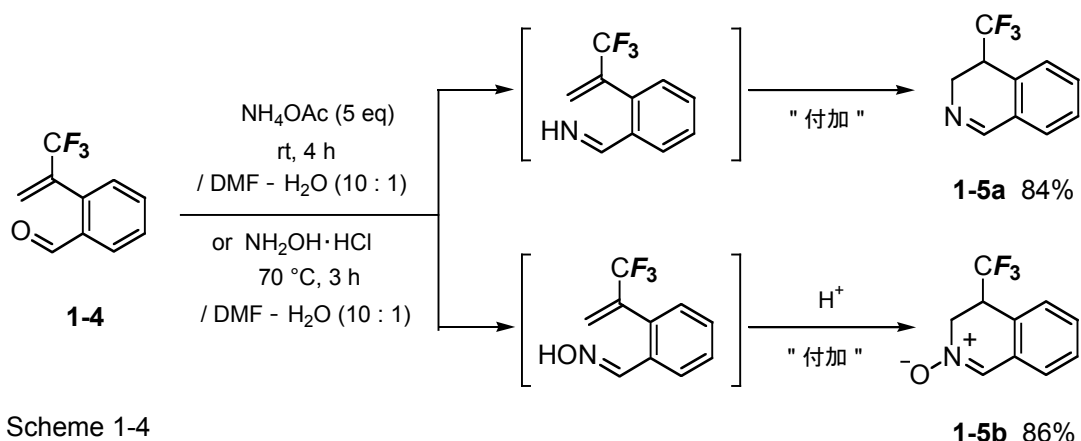
また、3位にトリフルオロメチル基を持つジヒドロイソキノリンの合成法として、トリフルオロメチル基を持つエナミンとイミニウムクロリドから得られるヘテロジェンの6 π 電子環状反応が知られている（スキーム 1-3）¹⁸⁾。



Scheme 1-3

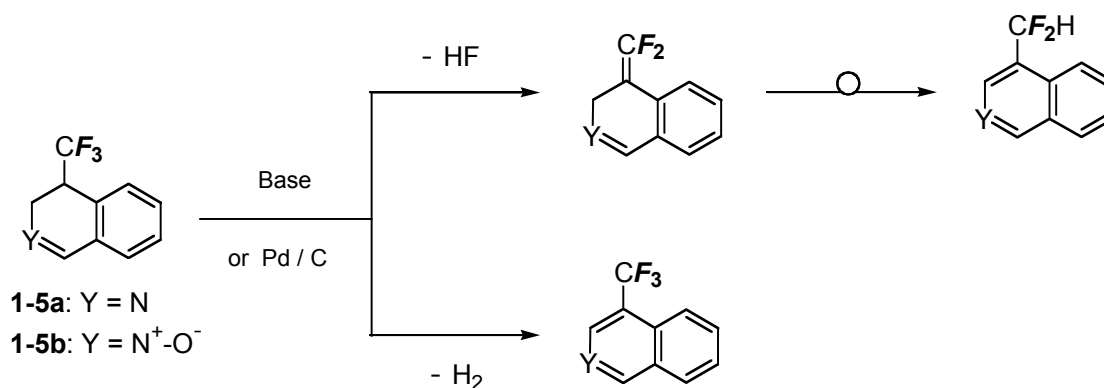
トリフルオロメチル基を有するイソキノリン骨格の構築法は、これらの他にフッ素原子を含んだ合成素子を用いた合成法が数例あるのみで¹⁹⁾、未だ充分ではない。また、ジフルオロメチル化されたイソキノリンに至っては、合成例すらまだ知られていない。そこで序論で述べた手法により、4位にフルオロ炭素置換基を持つイソキノリン類の合成を試みることにした。

最近当研究室では、序論で述べたようなトリフルオロメチルビニル基の反応性を利用し、6-*endo-trig* 環化となる分子内付加反応を達成している²⁰⁾。すなわち、オルト位にホルミル基をもつ α -トリフルオロメチルスチレン **1-4** に、 NH_4OAc もしくは $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ を作用させると、トリフルオロメチル基を持つジヒドロイソキノリン **1-5a** やジヒドロイソキノリン-*N*-オキシド **1-5b** が収率良く合成できている (スキーム 1-4)。



これらの環化では、水とDMFの混合溶媒中というプロトン性条件下で反応を行っているため、フッ化物イオンの脱離より優先してプロトン化が起こり分子内付加反応のみが進行して、トリフルオロメチル化されたジヒドロイソキノリン類を選択的に与えている。そこで、この方法で得られた 4-トリフルオロメチルジヒドロイソキノリン **1-5a**、ジヒドロイソキノリン-*N*-オキシド **1-5b** から、置換イソキノリンへの誘導化を検討した。すなわち、これらに塩基を作用させて脱 HF させ、ジフルオロメチレン基をもつジヒドロイソキノリンやジヒドロイソキノリン-*N*-オキシドとし、さらに生じた *exo*-メチレン部位を環内部へと異性化させてジフルオロメチル基をもつイソキノリンやイソキノリン-*N*-オキシドを合

成することとした。また **1-5** の脱水素により、トリフルオロメチル基を持つイソキノリンの合成も試みた (スキーム 1-5)。



Scheme 1-5

1-2. 4-ジフルオロメチルイソキノリン類 **1-6** の合成

まず、4-トリフルオロメチルジヒドロイソキノリン **1-5a** の脱 HF 反応を行うために、用いる塩基を検討した。THF 中、**1-5a** を LDA で処理したが、系が複雑化した (エントリー 1)。そこで、より弱い塩基である DBU を選び DMF 中で作用させたところ、期待通り脱 HF が起こるとともに、生じた *exo*-メチレン部位の異性化による芳香族化まで一挙に進行し、ジフルオロメチル基をもつイソキノリン **1-6a** が得られた (エントリー 2)。一方、ジオキサン中では、反応は非常に遅く、目的生成物はわずかに得られたものの、ほとんどが原料回収となった (エントリー 3)。その他 DMI、DMSO を用いたところ、DMSO に用いた場合 66% と最も良好な収率で 4-ジフルオロメチルイソキノリン **1-6a** を得ることができた (エントリー 4、5)。また、4-トリフルオロメチルジヒドロイソキノリン-*N*-オキシドに対しても同様に DMF 中で DBU を作用させたところ、同じく脱 HF と *exo*-メチレン部位の環内部への異性化が進行し、ジフルオロメチル基を持つイソキノリン-*N*-オキシド **1-6b** が 59% の収率で得られた。

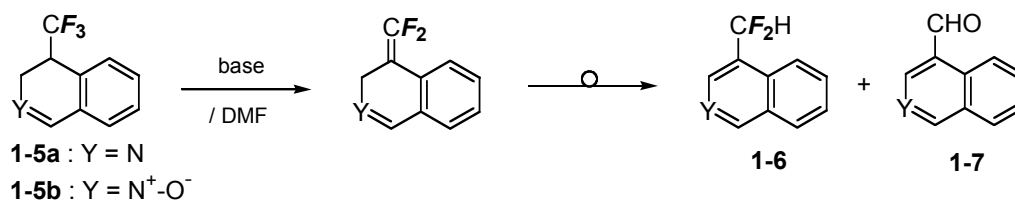
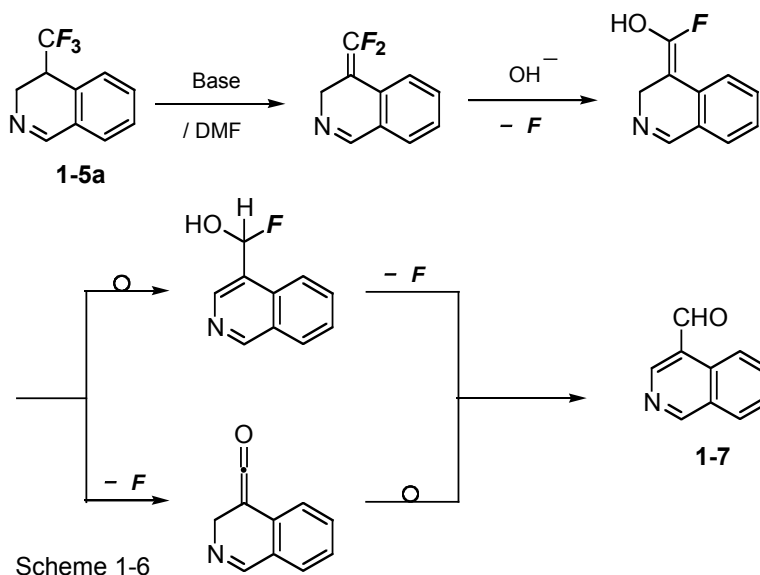


Table 1-1

entry	substrate	base	solvent	conditions	1-6 / %	1-7 / %
1 ^{a)}	1-5a	LDA (1.2)	THF	-78 °C, 30 min	0	0
2	1-5a	DBU (1.3)	DMF	90 °C, 12 h	53	2
3	1-5a	DBU (1.3)	Dioxane	100 °C, 17 h	5	—
4	1-5a	DBU (1.3)	DML	100 °C, 11 h	61	5
5	1-5a	DBU (1.3)	DMSO	100 °C, 2.5 h	66	5
6	1-5b	DBU (1.2)	DMF	80 °C, 20 min	59	0

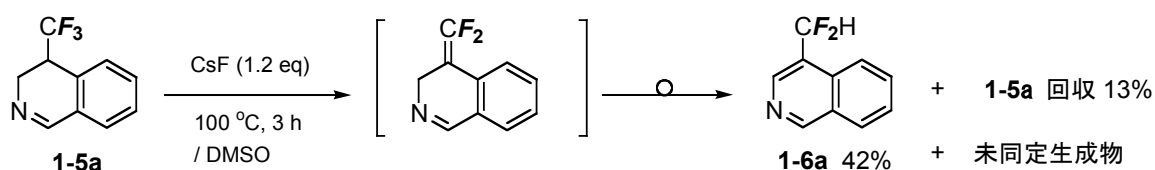
a) 原料回収32%

ここで副生成物としてアルデヒド **1-7a** が得られるが、一旦単離した **1-6a** を同条件下で加熱しても得られないことから、**1-5a** から **1-6a** を経ずに生成していることが分かる。その生成機構は以下のように考えられる（スキーム 1-6）。



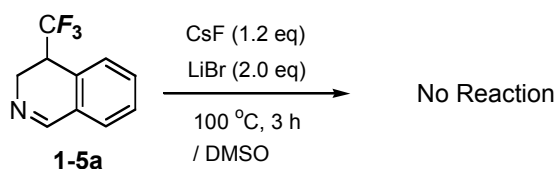
さらに **1-6** の収率向上を目指す上で、収率低下の原因が反応過程で脱離するフッ化物イオンにあると考えた。これを確認するため、**1-5a** に対してフッ化物イ

オン源である CsF を加え 100 °C で 3 時間加熱したところ、イソキノリン **1-6a** が 42% の収率で得られ、また他に反応系がやや複雑化し、反応液の ^{19}F NMR 観測によって多数の含フッ素化合物の副生を確認した (スキーム 1-7)。このことから、脱離したフッ化物イオンは、塩基として働いて本反応を推進するが、同時に副反応を引き起こし悪影響を与えていることが分かった。そこで、反応過程で脱離したフッ化物イオンを捕捉する添加剤を検討することにした。同時に、この捕捉剤には **1-5a** からフッ化物イオンの脱離を促す効果も同時に期待できる。



Scheme 1-7

まずはじめに、添加剤がフッ化物イオンを捕捉して副反応を抑制するかどうか確かめるため、次の実験を行った。すなわち、**1-5a** にフッ化物イオン源である CsF とその捕捉剤として LiBr を共に加えて加熱したところ、反応は全く進行せず、また **1-5a** の分解も見られなかった (スキーム 1-8)。この結果は、フッ化物イオンが LiF となることで失活し、反応に影響しなくなったと理解できる。スキーム 1-7、1-8 の実験結果から、LiBr のような添加剤を加えることでフッ化物イオンが引き起こす副反応を抑えられることが分かった。そこで、種々の添加剤の存在下で反応を行ない、収率向上を目指すことにした。



Scheme 1-8

1-5b は、トリフルオロメチル基の γ 位に電子求引性の *N*-オキシド部位を有しているため、**1-5a** よりも脱 HF し易く、低温かつ短時間で反応が終了する。そのため、添加剤の検討に **1-5b** を用いることとした。

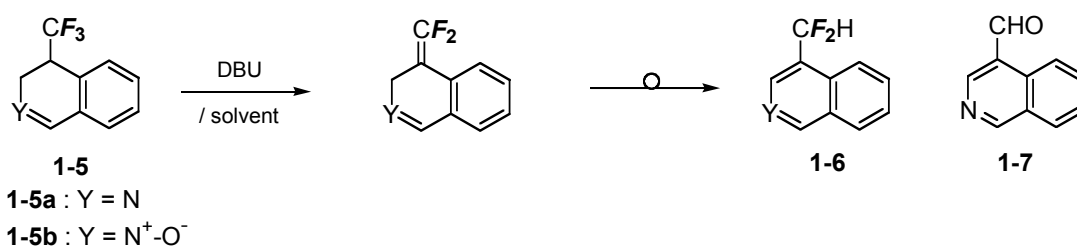


Table 1-2

entry	substrate	DBU / eq	solvent	additive (eq)	conditions	1-6 / %	1-7 / %
1	1-5b	1.2	DMF	none	80 °C, 20 min	59	0
2	1-5b	1.4	DMF	LiBr (1.0)	80 °C, 60 min	72	1
3	1-5b	1.4	DMSO	LiBr (1.0)	80 °C, 30 min	80	2
4	1-5b	1.4	DMSO	LiBr (2.0)	80 °C, 40 min	83	trace
5	1-5b	3.0	DMSO	LiBr (3.0)	80 °C, 40 min	81	trace
6	1-5b	1.4	DMSO	LiCl (1.0)	80 °C, 40 min	62	4
7	1-5b	1.5	DMSO	LiI (1.0)	80 °C, 40 min	74	1
8	1-5b	1.5	DMSO	MgBr ₂ (1.0)	80 °C, 40 min	71	3
9	1-5b	1.4	DMSO	CaBr ₂ (1.0)	80 °C, 40 min	75	2
10	1-5b	1.4	DMSO	CaO (1.0)	80 °C, 40 min	69	trace
11	1-5b	1.4	DMSO	ⁿ Bu ₄ NBr (1.0)	80 °C, 40 min	76	trace
12	1-5a	1.3	DMSO	none	100 °C, 2.5 h	66	5
13	1-5a	1.2	DMSO	LiBr (1.0)	100 °C, 3 h	80	4

はじめに、**1-5b** に対し添加剤として LiBr を等モル量加えて反応を行ったところ、収率は期待通り 80%まで向上した（エントリー 3）。ただし、添加剤を加えていない条件（エントリー 1、20 分）に比べて反応時間が 30 分とやや長くなったことから、LiBr は脱離したフッ化物イオンを捕捉するものの、フッ化物イオンの脱離そのものを促進する効果はないと思われる。次に、LiBr の添加量を 2 倍モル量、3 倍モル量と増して反応を行ったが、収率にほとんど変化はなかった（エントリー 4、5）。また、添加剤の対アニオンを臭化物イオンから、塩化物、ヨウ化物イオンに変更してみたが、62%、74%と収率は低下した（エントリー 6、7）。次に金属の効果を見るために、リチウムをマグネシウム、カルシウムへと変更してみたが、これらの場合も若干の収率低下が見られた（エントリー 8、9、10）。また、対カチオンとしてアンモニウムイオンを試したが、

収率の向上はなかった（エントリー 1 1）。このように、LiBr を添加することが最適と分かった。そこで、**1-5a** に対しても同様に LiBr を 1 倍モル量加えて反応を行ったところ、**1-6a** の収率が 80%まで向上した（エントリー 1 3）。

1-3. 4-トリフルオロメチルイソキノリン **1-11** の合成

ジヒドロイソキノリン **1-5a** を脱水素（酸化）することができれば、トリフルオロメチル基をもつイソキノリン **1-11** が合成できる。そこで、まず酸化剤の検討を行った。一般的な酸化剤である DDQ や 4-クロラニルをベンゼン中で用いたところ、室温では脱水素が進行せず、加熱すると反応系が複雑化した（エントリー 1, 2）。ジクロロメタン中で 4-クロラニルを作用させると室温で原料が消失したが、この場合も系は複雑化して、目的物は得られなかった（エントリー 3）。酸化マンガン（IV）を用いてベンゼン中 16 時間加熱還流を行ったが、やはり反応出発物である **1-5a** が回収されるだけで、目的物は得られなかった（エントリー 4）。これに対し、トルエン中加熱還流下でパラジウム—炭素による接触脱水素を試みたところ、13%と低収率ながら目的とする 4-トリフルオロメチルイソキノリン **1-11** を得ることができた（エントリー 5）。

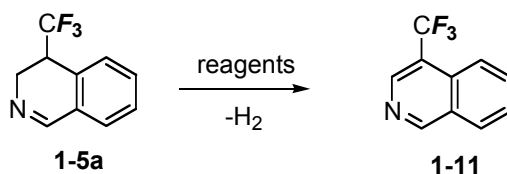


Table 1-3

entry	reagent (eq)	solvent	conditions	1-11 / %
1	DDQ (3.9)	benzene	reflux, 2 h	—
2	4-Chloranil (1.2)	benzene	reflux, 4 h	—
3	4-Chloranil (1.2)	CH ₂ Cl ₂	rt, 24 h	—
4 ^{a)}	MnO ₂ (5.0)	benzene	reflux, 16 h	—
5 ^{b)}	5% Pd-C (0.05)	toluene	reflux, 18 h	13

a) **1-5a** 50%回収 b) **1-5a** 43%回収

酸化剤としてパラジウム—炭素を用いることにし、反応溶媒を検討した。ト

ルエンを用いた場合（エントリー 1）には出発原料の **1-5a** が 43%回収されたことより、まず反応を完結させるためさらに高温で反応を行った。溶媒をデカリンにして 12 時間加熱還流すると、原料は消失したが反応系は複雑化してしまい、収率はほとんど向上しなかった（エントリー 2）。そこで、*p*-キシレン中パラジウム—炭素を 2 倍モル量用いて加熱還流を 8 時間行ったところ、副生物が見られなくなり収率も向上したが、回収率が悪くなった（エントリー 3）。この回収率の低下の原因は、出発原料**1-5a** や目的物生成物 **1-11** が活性炭に吸着しているためと考え、パラジウム—炭素の使用量を減らすことにした。使用量を 25 mol%まで減らして 14 時間加熱還流すると、回収率が向上し、目的とする 4-トリフルオロメチルイソキノリン **1-11** の収率が 68%まで向上した。パラジウム—炭素の量をさらに 10 mol%まで減らすと、反応時間は 100 時間必要となったが、80%と最も良好な収率を与えた（エントリー 5）。

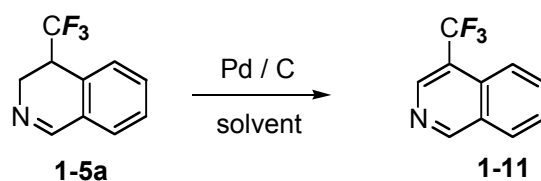
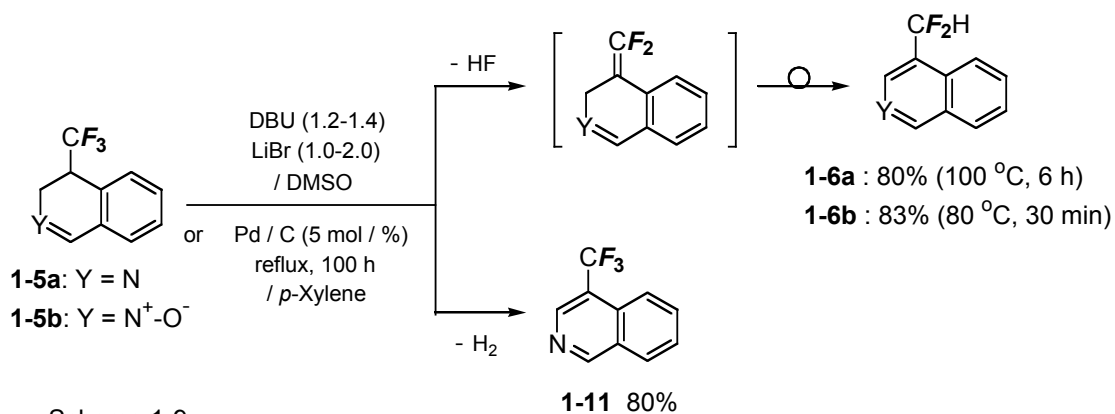


Table 1-4

entry	Pd / mol%	solvent	conditions	1-11 / %
1 ^{a)}	5	toluene	reflux, 18 h	13
2	5	decaline	reflux, 12 h	29
3	200	<i>p</i> -Xylene	reflux, 8 h	45
4	25	<i>p</i> -Xylene	reflux, 14 h	68
5	10	<i>p</i> -Xylene	reflux, 100 h	80

a) **1-5a**回収 43%

以上、第一章では、4-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン類 **1-5** から 4-ジフルオロメチルイソキノリン類 **1-6** と、4-トリフルオロメチルイソキノリン **1-11** への変換について述べた。すなわち、**1-5a, b** に DMSO 中 LiBr の存在下で塩基として DBU を作用させることにより、収率良くジフルオロメチルイソキノリン **1-6a, b** へと誘導できることを見出した。また、**1-5** を *p*-キシレン中で 5% Pd / C と共に加熱することによって脱水素反応を行うと、高収率で **1-11** を合成することができる（スキーム 1-9）。

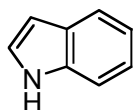


Scheme 1-9

第二章 トリフルオロメチルビニル化合物の 5-endo-trig 環化による ヘテロ及び炭素 5 員環の構築

2-1. 緒言

第一章では、トリフルオロメチルビニル化合物の 6-endo-trig 環化により得られた含フッ素ジヒドロイソキノリン類の変換について検討し、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基を有するイソキノリン類が合成できることを示した。本章では、トリフルオロメチルビニル化合物の 5-endo-trig 環化により、フルオロ炭素置換基を有するインドール **2-1**、ピロリジン **2-2**、テトラヒドロチオフエン **2-3**、シクロペンタン **2-4** などの 5 員環化合物合成法を検討した結果について述べる。



2-1 indole



2-2 pyrrolidine

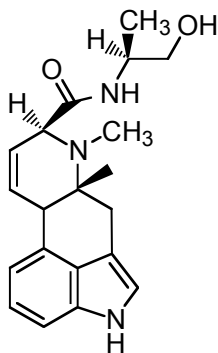


2-3 tetrahydrothiophene

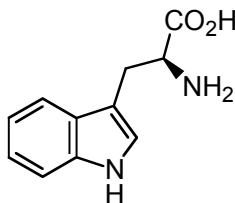


2-4 cyclopentane

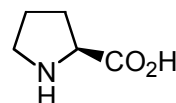
含窒素 5 員環構造であるインドール環やピロリジン環は、イソキノリン環と同じく天然に存在するアルカロイドの骨格に多く見られる。例えば、インドール環を有するエルゴメトリン **2-5** は麦角（ライ麦に寄生した麦角菌の菌核）に含まれており、陣痛促進薬、止血薬として用いられている。また、タンパクを構成するアミノ酸にも、インドール環を有するトリプトファン **2-6** や、ピロリジン環から成るプロリン **2-7** がある。



2-5 Ergometrine

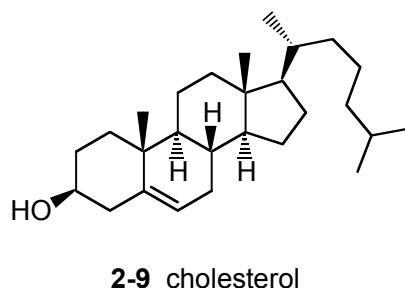
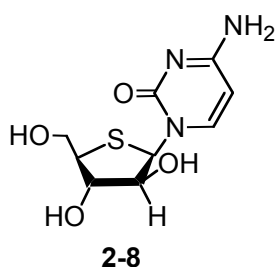


2-6 tryptophane



2-7 proline

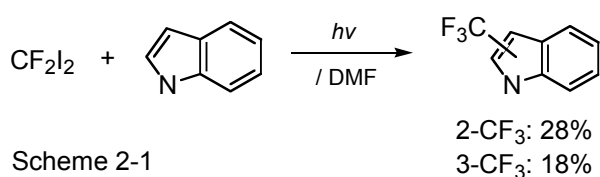
また、含硫黄 5 員環化合物を見ると、ヌクレオシドフラノース環の酸素原子を硫黄原子に置き換えたチオヌクレオシドは興味深い活性を示すことが広く知られている。例えば、急性骨髄性白血病の治療薬として用いられている **araC** の酸素原子を硫黄原子で置換した **2-8** は、**araC** と同じ活性を示す。さらに、炭素原子のみで 5 員環を構築しているシクロペンタン環は、コレステロール **2-9** を始め様々な天然物の基本骨格に、広く含まれている。



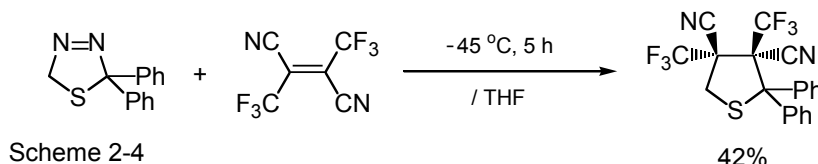
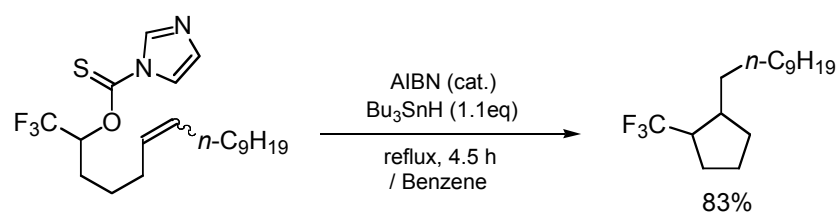
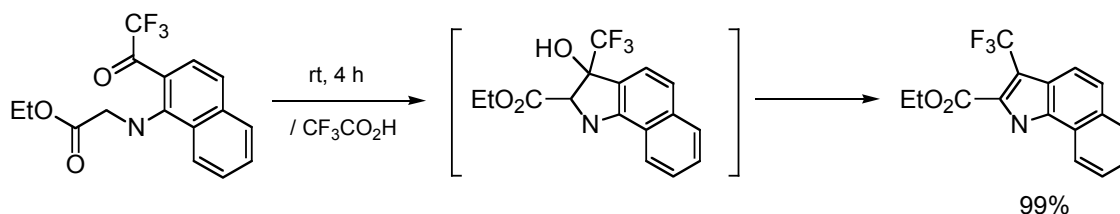
このように、5 員環構造が生理活性物質や天然物の基本骨格に広く含まれていることを考慮すると、フッ素原子を導入した 5 員環化合物は、含フッ素化合物特有の生理活性等が期待され、非常に興味を持たれる。しかし、含フッ素 5 員環化合物であるインドール、ピロリジン、テトラヒドロチオフェン、シクロペンタンについても、フルオロ炭素置換基を導入する手法は限られている。

トリフルオロメチル基を持つ 5 員環化合物を合成した例としては、トリフルオロメチルラジカルを用いて環炭素にトリフルオロメチル基を導入する方法と、あらかじめ CF_3 基を持つ合成素子である鎖状前駆体を合成した後、環化反応を行う方法が報告されている。

光照射により発生させたトリフルオロメチルラジカルを用いるとインドールをトリフルオロメチル化できるが、位置選択性、収率共に満足できるものではない。(スキーム 2-1)²¹⁾。

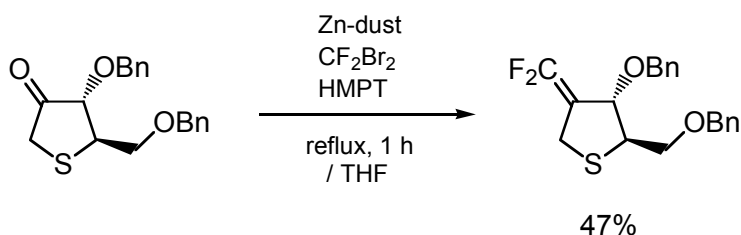


含フッ素環化前駆体を用いる場合、カルボニル部位への求核攻撃により環化体を得る方法（スキーム 2-2）²²⁾、ラジカル環化反応（スキーム 2-3）²³⁾、付加環化反応（スキーム 2-4）²⁴⁾を利用する方法が知られている。



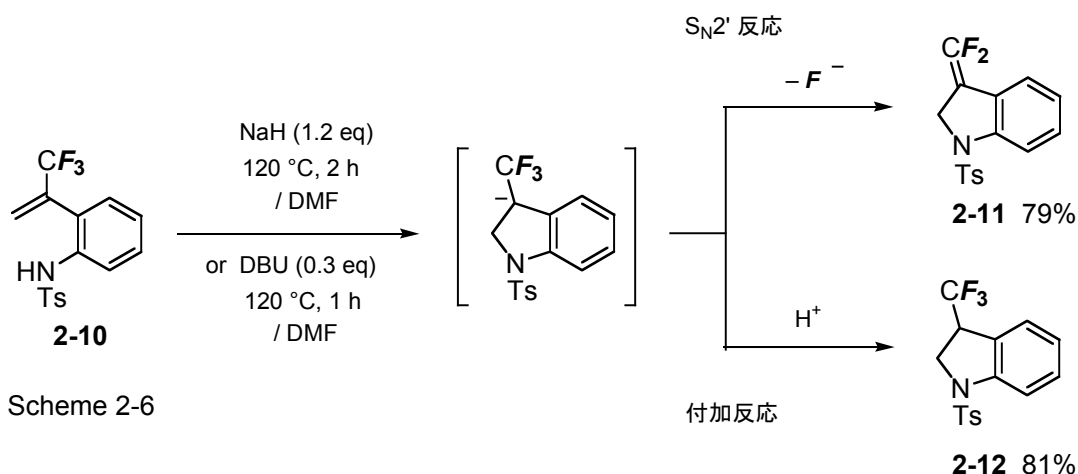
しかし、これらの環化反応により環構築を行うこれまでの報告例は、環化前駆体と含フッ素 5 員環化合物を一対一に対応させる、言わば個別の合成法であり、系統的とはいえない方法に限られていた。もし、一つの含フッ素環化前駆体から数種類の含フッ素 5 員環化合物を系統的に合成できるならば、これは非常に優れた合成法となる。

また、ジフルオロメチレン基の導入法としては、序論でも述べたようなカルボニル基に対する Wittig 型の反応例が知られている（スキーム 2-5）²⁵⁾。ただしこの手法では、発ガン性のある $(\text{Me}_2\text{N})_3\text{P}$ (HMPT)が必要であり、またアルデヒドとは良好な収率で反応するがケトンに対する反応性は充分でないという問題点がある。



Scheme 2-5

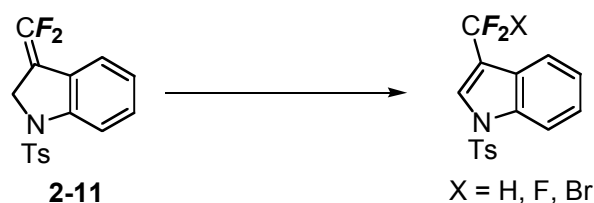
一方、最近当研究室ではトリフルオロメチルビニル化合物を利用することにより、同一の出発原料 **2-10** からジフルオロメチレン基、トリフルオロメチル基の2種類のフルオロ炭素置換基を持つインドリン **2-11**、**2-12** を各々選択的に合成することに成功している²⁰⁾。すなわち、オルト位にトシルアミド基を持つ α -トリフルオロメチルスチレン **2-10** に、DMF 中 NaH を作用させると、分子内 S_N2' 反応が進行して、ジフルオロメチレン基を持つインドリン **2-11** が合成できる。また、同一の出発原料である **2-10** に触媒量の DBU を作用させると、**2-10** ($\text{Ar}(\text{Ts})\text{NH}$)、もしくは系中に存在する DBU のアンモニウム塩 ($\text{DBU}\cdot\text{H}$) がプロトン源となり、分子内付加反応が進行してトリフルオロメチル基をもつジヒドロインドリン **2-12** が得られることを報告している (スキーム 2-6)。



Scheme 2-6

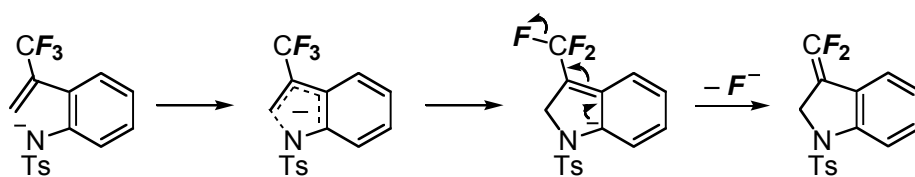
そこで、このジフルオロメチレンインドリン **2-11** を与える環化反応の収率を向上させるとともに、序論のスキーム 9 に示した概念図のように、**2-11** の *exo*-メチレン部位の二重結合を環内部へ転位させることで芳香族化を行ない、各種フルオロ炭素置換基を持つインドールへの誘導を行うこととした (スキーム 2-

7)。

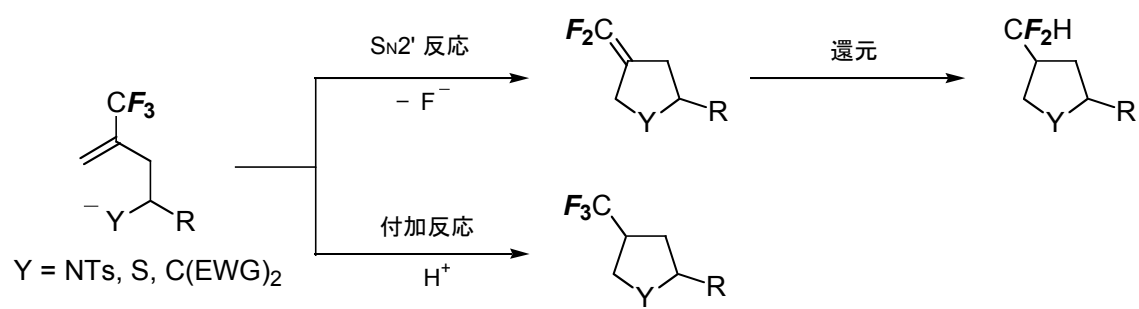


ところで、スキーム 2-6 の環化反応では 5 員環を構築できているが、このように求核部位とオレフィン部位がフェニレン架橋されている場合、協奏的な 6π 環状電子反応により環化体が生成している可能性が残る (スキーム 2-8)。従って、序論で述べた Baldwin 則で不利な環化とされている求核的な *5-endo-trig* 環化が進行しているのかどうか、明確ではない。

6 π 環状電子反応の反応機構



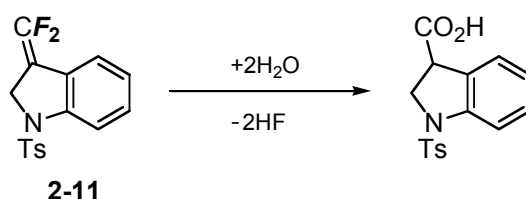
そこで、**2-10** の架橋部のベンゼン環を取り払い、メチレン鎖で架橋された基質で環化反応を行うこととした。これにより、環化体がトリフルオロメチルビニル化合物の 6π 環状電子反応により得られている可能性を排除するとともに、本環化反応の適用範囲を拡張できる。ただし序論でも述べたように、この位置にアリール基ではなくアルキル基を有するトリフルオロメチルビニル化合物では、 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応性が大きく低下すると予想される。これに対して筆者は、分子内反応のエントロピー的な優位性により、この起こり難い環化反応の可能性があると考えた。分子内に窒素求核種、硫黄求核種、炭素求核種を生成させて *5-endo-trig* 環化を検討し、5 員環の含フッ素環状化合物の一般的な合成法の確立を目指した (スキーム 2-9)。



Scheme 2-9

2-2. 3-ジフルオロメチレンインドリンの合成

初めに、3-ジフルオロメチレンインドリン **2-11** の収率の向上を目指した。当研究室のこれまでの研究より、収率低下の原因は3-ジフルオロメチレンインドリン **2-11** が不安定なためと分かっている。すなわち、**2-11** は熱的安定性が悪いうえ、酸性シリカゲルでの単離操作の過程では一部カルボン酸に変化してしまう（スキーム2-10）。そのため、フロリジルカラムを用いることにより収率79%で単離されていた（表2-1、エントリー1）。



scheme 2-10

こうした **2-11** の熱的な不安定性さを考慮し、反応温度を下げて環化を行ったところ、80 °Cまで温度を下げてでも環化が進行することがわかった。また、抽出してから単離操作を行う前に空気中で一日放置すると、**2-11** の収率は64%に低下してしまった（エントリー2）。これも、**2-11** の不安定さが原因と考えられる。反応を80 °Cで行い、抽出後速やかにフロリジルあるいは中性シリカゲルで単離操作を行うと、**2-11** の収率は84%まで向上した（エントリー3、4）。

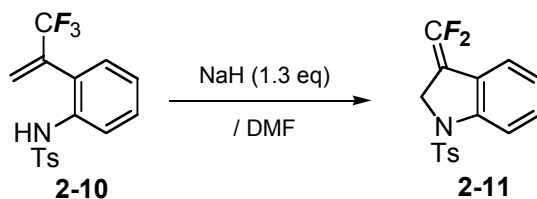


Table 2-1

entry	conditions	purification	2-11 / %
1	120 °C, 2 h	florisil	79
2 ^{a)}	80 °C, 5 h	florisil	64
3	80 °C, 5 h	florisil	83
4	80 °C, 6 h	neutral silicagel	84

a) 抽出後一日放置

2-3. 3位フルオロ炭素置換インドールの合成

2-3-1. 3-ジフルオロメチルインドールの合成（酸・塩基による異性化）

3-ジフルオロメチレンインドリン **2-11** を、序論の概念図（スキーム 9）に従って芳香族化を行ない、3位にフルオロ炭素置換基を有するインドールへ変換することを検討した。

まず初めに、酸あるいは塩基による二重結合の異性化を行うことにした。この方法で、二重結合の異性化が進行すれば、3-ジフルオロメチルインドールを合成できる。

CH_2Cl_2 中でスルホン酸を作用させたが、反応は全く進行しなかった（エントリー 1）。電子不足なジフルオロオレフィン部位のプロトン化は困難と予想されるため、さらに酸性度の高いトリフルオロメタンスルホン酸を選び、カチオン安定化効果の大きい HFIP ($(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$) 中で反応を試みたが、多くの生成物が生じた（エントリー 2）。

続いて酸に代えて、塩基を用いることにした。THF 中で LiTMP を作用させたところ、やはり多くの生成物を与えるだけだった（エントリー 3）。これは、酸性度の高いインドリン **2-11** の 2 位プロトンが塩基により引き抜かれ、脱スルフィン酸が進行してしまったことが原因と考えられる。

以上のように、酸あるいは塩基のいずれを用いても *exo*-二重結合の転位は起こらず、**2-11** の芳香族化を行うことはできなかった。

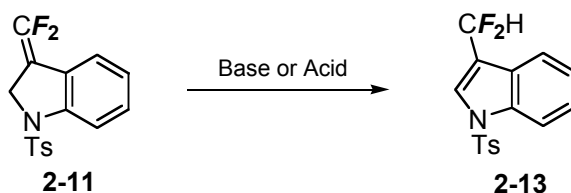


Table 2-2

entry	reagent	solvent	conditions	2-13 / %
1	CSA (1.1)	CH_2Cl_2	reflux, 15 h	0
2	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (1.1)	$(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$	reflux, 2 h	0
3	LiTMP (1.2)	THF	-78 °C, 1 h	0

2-3-2. 3-ハロジフルオロメチルインドールの合成

酸や塩基ではジフルオロメチルインドール **2-13** への芳香族化を達成することができなかったため、次にジフルオロメチレンインドリン **2-11** を芳香族化する方法として、アリルラジカルの異性化による芳香族化と、ハロゲン分子の付加－脱ハロゲン化水素による芳香族化の2つの方法を考えた。これらの方法で芳香族化が進行すれば、3位にハロジフルオロメチル基を持つインドール **2-14** が合成できる。以下、順に説明する。

アリルラジカル経由の方法とは、ハロゲンラジカルにより **2-11** のアリル位水素を引き抜いてアリルラジカルを発生させ、そのアリル転位により芳香族化を進行させるものである。そこで、 CCl_4 中 NCS と触媒量の AIBN を作用させ4時間加熱還流したところ、わずかながら目的の化合物である3-クロロジフルオロメチルインドールが得られた（エントリー1）。続いて、 CCl_4 中で NBS と触媒量の BPO を作用させ3時間加熱還流したところ、目的とする3-ブロモジフルオロメチルインドールが少量得られた（エントリー2）。このように、ラジカルの生成－転位－捕捉を行うことで、低収率ながら目的とする芳香族化を行うことができた。

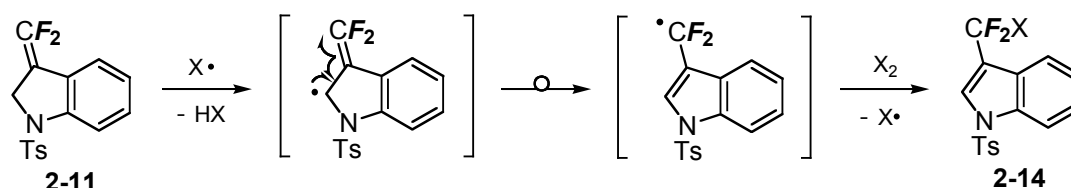


Table 2-3

entry	reagents (eq)	conditions	2-14
1	NCS (1.1), AIBN (0.002)	reflux, 4 h / CCl_4	10 (X = Cl)
2	NBS (1.1), BPO (0.002)	reflux, 3 h / CCl_4	32 (X = Br)

さらに収率の向上を目指し、ハロゲン分子の付加－脱ハロゲン化水素による芳香族化を検討した。ジフルオロオレフィン部位に対しハロゲン分子(X_2)を付加させた後、HX の脱離を行うことにより、芳香族化した3-ハロジフルオロメチ

ルインドールを得るという方法である。そこで、**2-11** に CCl_4 中で I_2 を作用させたが、室温では全く反応しなかった。この反応混合物を 3 時間加熱還流したが、やはり目的の化合物は得られず、予想外に 3-ジフルオロメチルインドール **2-13** を少量与えた (エントリー 1)。一方、 CCl_4 中 **2-11** に Br_2 を作用させ室温下 3 時間攪拌すると、96%と極めて良好な収率で目的とする 3-ブロモジフルオロメチルインドール **2-14** が得られた (エントリー 2)。

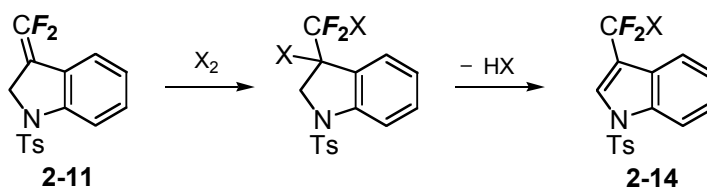


Table 2-4

entry	reagents (eq)	conditions	2-14
1 ^{a)}	I_2 (1.3)	reflux, 3 h / CCl_4	0 (X = I)
2	Br_2 (1.3)	rt, 3 h / CCl_4	96 (X = Br)

a) **2-13** 22% (X = H)

ブロモジフルオロメチル基は、In や Zn を用いてメタル化し、カルボニル化合物と反応させると、付加生成物が得られることが知られている²⁶⁾。従って、ここで得られた 3-ジフルオロブロモメチルインドール **2-14** を用いると、ジフルオロメチレン基を挟んでインドール環を有する化合物の合成が可能となる。

2-3-3. 3-ジフルオロメチルインドールの合成 (HI の付加-脱離による異性化)

上で述べたテーブル 2-4 のエントリー 1 では、ジフルオロメチレンインドール **2-11** を I_2 で処理したにも係わらず、ヨウ素を含まない 3-ジフルオロメチルインドール **2-13** が得られた。この **2-13** は、2-3-1 で述べたように **2-11** に酸や塩基を用いる方法では得られなかったので、再び **2-11** からジフルオロメチルインドール **2-13** へ収率良く誘導することを目指した。 Br_2 の付加と HBr の脱離により芳香族化が進行し、高収率で 3-ブロモジフルオロメチルインドール

ル **2-14** が得られたことから、**2-11** と I_2 との反応で **2-13** が得られた原因は、微量に含まれていた HI がジフルオロオレフィン部位に付加し、その後脱 HI が進行したためと考えた。

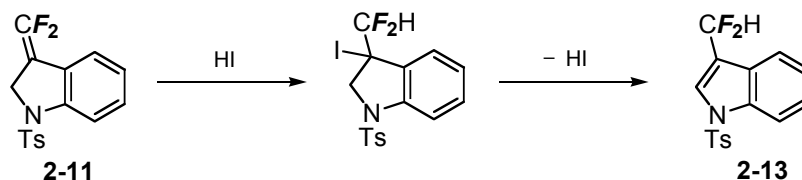


table2-5

entry	reagents (eq)	conditions	2-13
1	CF ₃ CO ₂ H (1.2) I ₂ (1.2)	reflux, 4 h / CCl ₄	30
2	KI (3.5)	80 °C, 5 h / 90% H ₃ PO ₄ aq.	no reaction
3	TMSCl (1.6 eq) NaI (1.6), H ₂ O (0.8)	rt, 10 h / CH ₃ CN	96

まず、トリフルオロ酢酸を用い、酸性条件下で **2-11** に I_2 を作用させてみたが、**2-13** の収率に目立った収率の向上はなかった（エントリー 1）。つづいて、リン酸中 KI を作用させることで発生する HI を付加させようとした²⁷⁾が、この場合全く反応は進行しなかった（エントリー 2）。HI を発生させる他の方法として、アセトニトリル中で TMSCl と NaI に H₂O を加える反応²⁸⁾を試みることにした。この方法を用いたところ、目的化合物である 3-ジフルオロメチルインドール **2-13** を 96% と高収率で合成することができた。なお、HI の付加の配向性については 2-3-5 で述べる。

2-3-4. 3-トリフルオロメチルインドールの合成

上の二例より、ジフルオロオレフィン部位に対する付加と脱離反応によって **2-11** の芳香族化を収率良く行えることが分かった。同様に、ジフルオロオレフィン部位に対して、XF の付加と脱 HX を組み合わせて行えば、トリフルオロメ

チル基をもつインドール **2-15** も合成できると考えた。

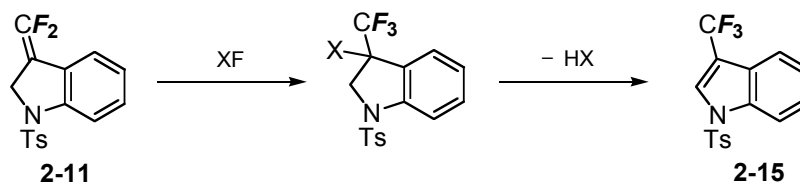
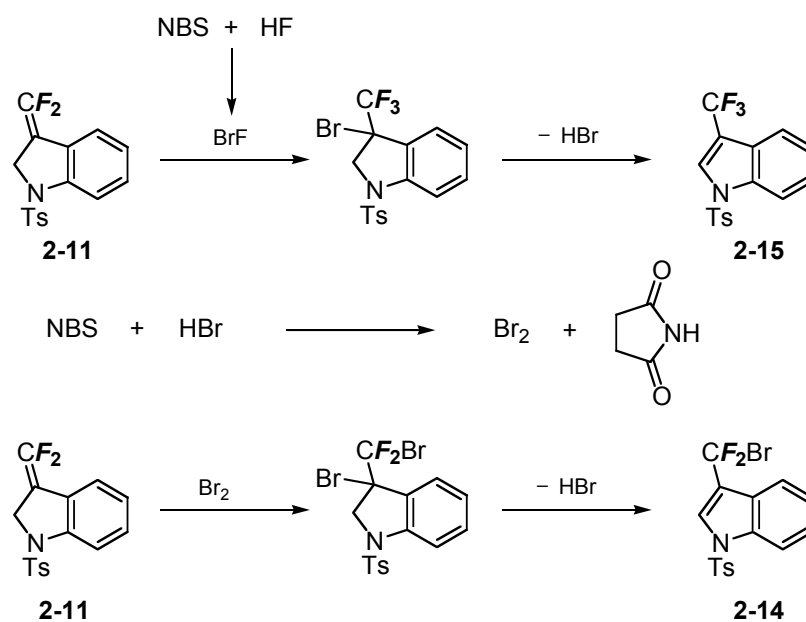


table 2-6

entry	reagents (eq)	conditions	2-15
1 ^{a)}	NBS(1.1) Et ₃ N·3HF (4.0)	0 °C, 4 h / CH ₂ Cl ₂	0
2 ^{b)}	NIS(1.1) Et ₃ N·3HF (4.0)	0 °C, 4 h / CH ₂ Cl ₂	30
3	NIS(2.3) Et ₃ N·3HF (2.5)	-10 °C, 3 h / CH ₂ Cl ₂	90

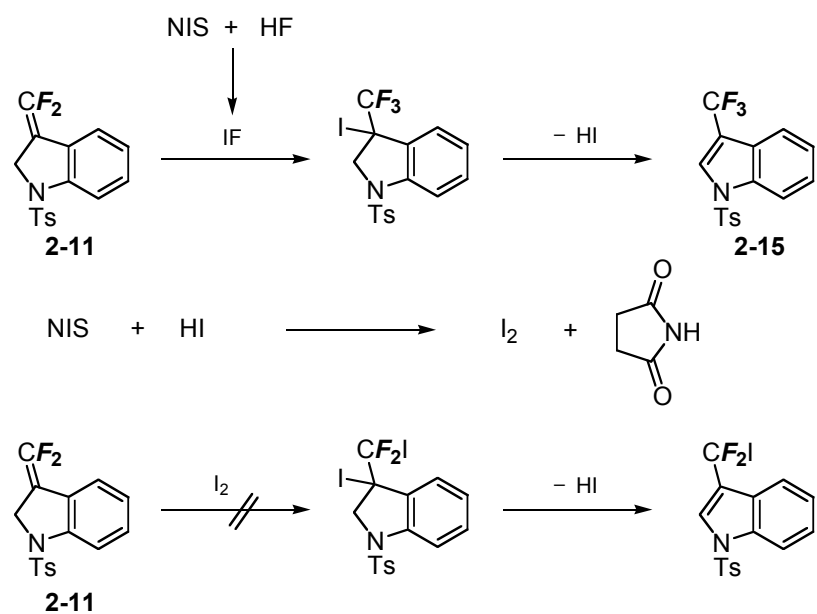
a) **2-14** (X = Br) 90% b) 原料回収54%

まず、ジフルオロオレフィン部位に **BrF** を付加させることとし、CH₂Cl₂ 中で NBS と Et₃N·3HF を作用させた²⁹⁾が、ここで目的としたトリフルオロメチル体 **2-15** ではなく、3-ブロモジフルオロメチルインドール **2-14** が得られた（エントリー 1）。この原因は、以下のように考えられる。反応初期では、NBS と HF から **BrF** を発生するが、芳香族化の際に脱離する **HBr** は HF よりも強い酸で NBS との反応性が大きいため、反応の進行と共に **Br₂** が発生してくる。これが、2-3-1 で述べたように **Br₂** の付加と **HBr** の脱離を引き起こすことで **2-14** が生成する（スキーム 2-11）。



Scheme 2-11

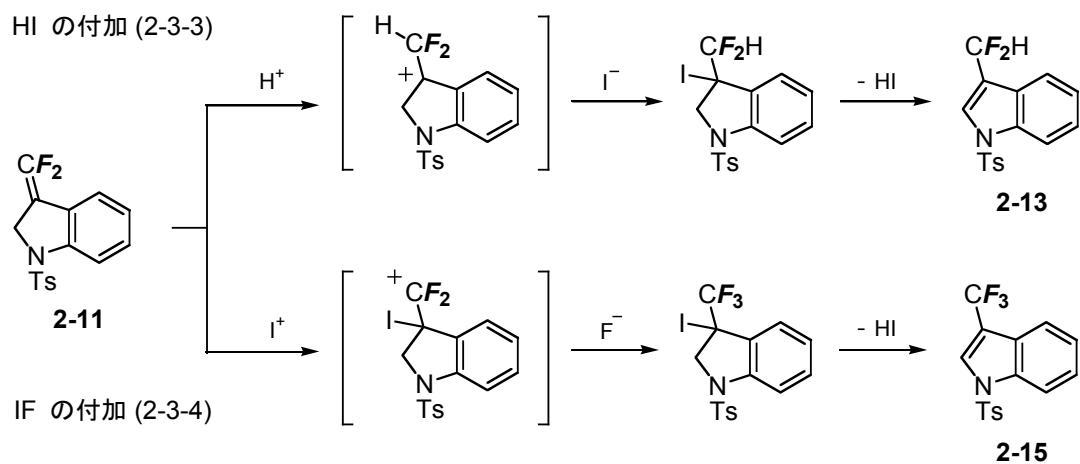
この場合、 Br_2 がジフルオロアルケンへ付加してしまったが、2-3-2の検討から I_2 は低温ならばジフルオロアルケンと反応しないことが分かっている。そこで、 Br_2 ではなく I_2 が発生する反応系を考えた（スキーム2-12）。すなわち、ジフルオロオレフィン部位への IF 付加を行うこととし、**2-11**に CH_2Cl_2 中でNISと $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ を作用させたところ、目的生成物である3-トリフルオロメチルインドール**2-15**が合成できた。ただし、脱離した HI がNISを消費してしまうため、NISを等モル量用いただけでは、原料**2-11**が54%回収された（エントリー2）。NISを2倍モル量以上用いると**2-11**は消失し、90%の高収率で目的生成物である3-トリフルオロメチルインドール**2-15**が得られた（エントリー3）。



Scheme 2-12

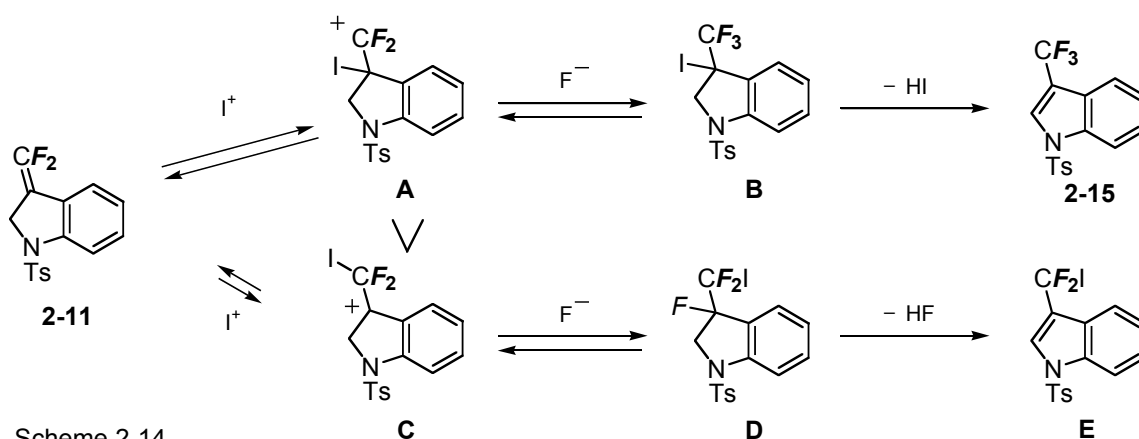
2-3-5. ジフルオロオレフィン部位に対する付加反応の配向性

2-3-3と2-3-4で述べた HI と IF によるジフルオロオレフィン部位への付加反応を比べると、配向性が逆であることに気づく。すなわち、生成物から中間体を推定すると、 HI の付加ではベンジル位にカチオンが生じているのに対し、 IF の付加ではジフルオロメチルカチオンが生じている（スキーム 2-13）。



Scheme 2-13

ベンジルカチオン **C** はベンゼン環の共鳴効果により、フッ素の α -カチオン **A** はフッ素原子上の孤立電子対の流れ込みにより、ともに安定化を受ける。一方、ベンジルカチオン **C** は β 位のフッ素原子の誘起効果によって不安定化され、またジフルオロオレフィン部位の残る置換基であるアルキル基 (CH_2) によって安定化を受ける。反応では、これらの効果の和としてより安定なカチオンを優先的に生成するはずである。2-3-4 において **2-11** を IF で処理した際、ジフルオロヨード置換体 **E** は得られなかった (スキーム 2-14)。この実験事実から、ベンジル位にカチオンが生成した **C** よりも、ジフルオロメチルカチオンが生成した **A** の方が安定であると考えられる。このことは、 α -アルキル置換の *gem*-ジフルオロスチレンに求電子剤を作用させると、ベンジルカチオンではなく α -フルオロカチオンを選択的に与えることを示唆しており興味深い。

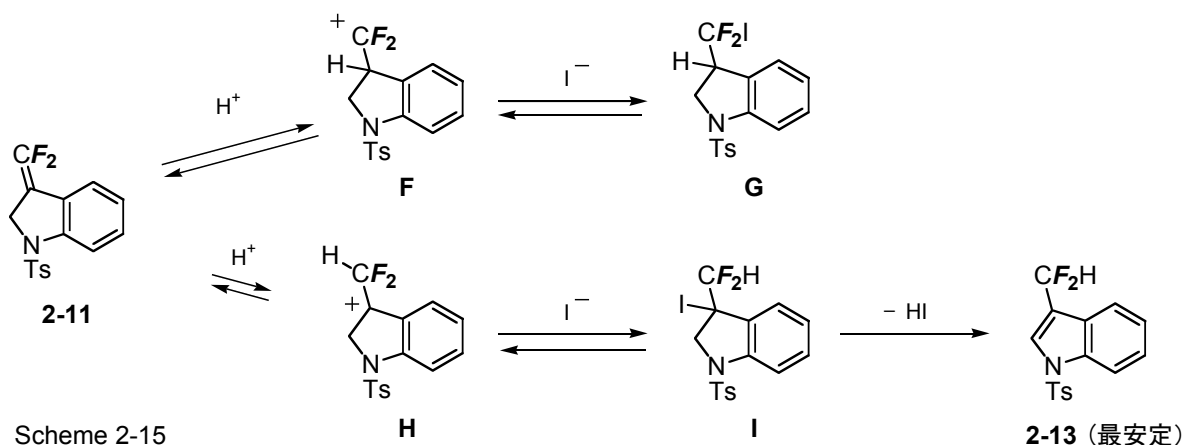


Scheme 2-14

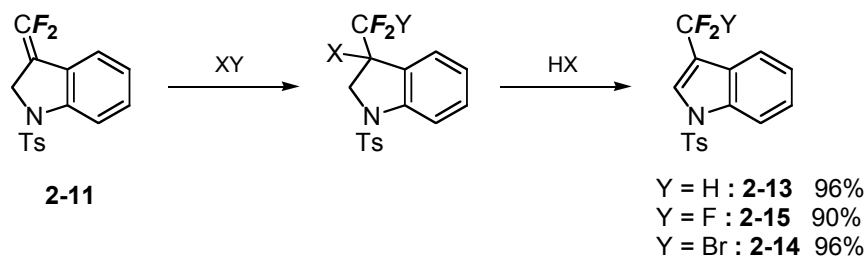
上述のようにベンジル位にカチオンが生じ難いにもかかわらず、 HI の付加で 3-ジフルオロメチルインドールが得られた理由については、以下のように説明できる (スキーム 2-15)。すなわち、ジフルオロオレフィン部位への HI の付加では、中間体の **F-I** を可逆的に与えるが、この中で唯一 **I** が芳香族化できる。このためこれらの中間体の安定性には関係なく、最終的に **I** から非可逆的な HI の脱離が進行し、最も安定な 3-ジフルオロメチルインドール **2-13** が得られたと考えられる。

また、通常の酸による二重結合の異性化のように、**H** から直接脱プロトンに

より **2-13** が得られている可能性もある。しかし、2-3-1 で HI よりも酸性度の高いトリフルオロメタンスルホン酸では、**2-13** が得られなかった実験事実と、ヨウ化物イオンの求核力が比較的大きいことから、HI が付加した **I** を経由して **2-13** に至ったものと推測される。



以上、ジフルオロメチレンインドリン **2-11** は、ジフルオロオレフィン部位への付加と脱離反応を組み合わせることによってインドールへの芳香族化が進行することを見出した。この手法により、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ブロモジフルオロメチル基の三種のフルオロ炭素置換基を3位に持つインドールを合成することに成功した（スキーム 2-16）。



2-4. 窒素求核種による 5-*endo-trig* 環化：

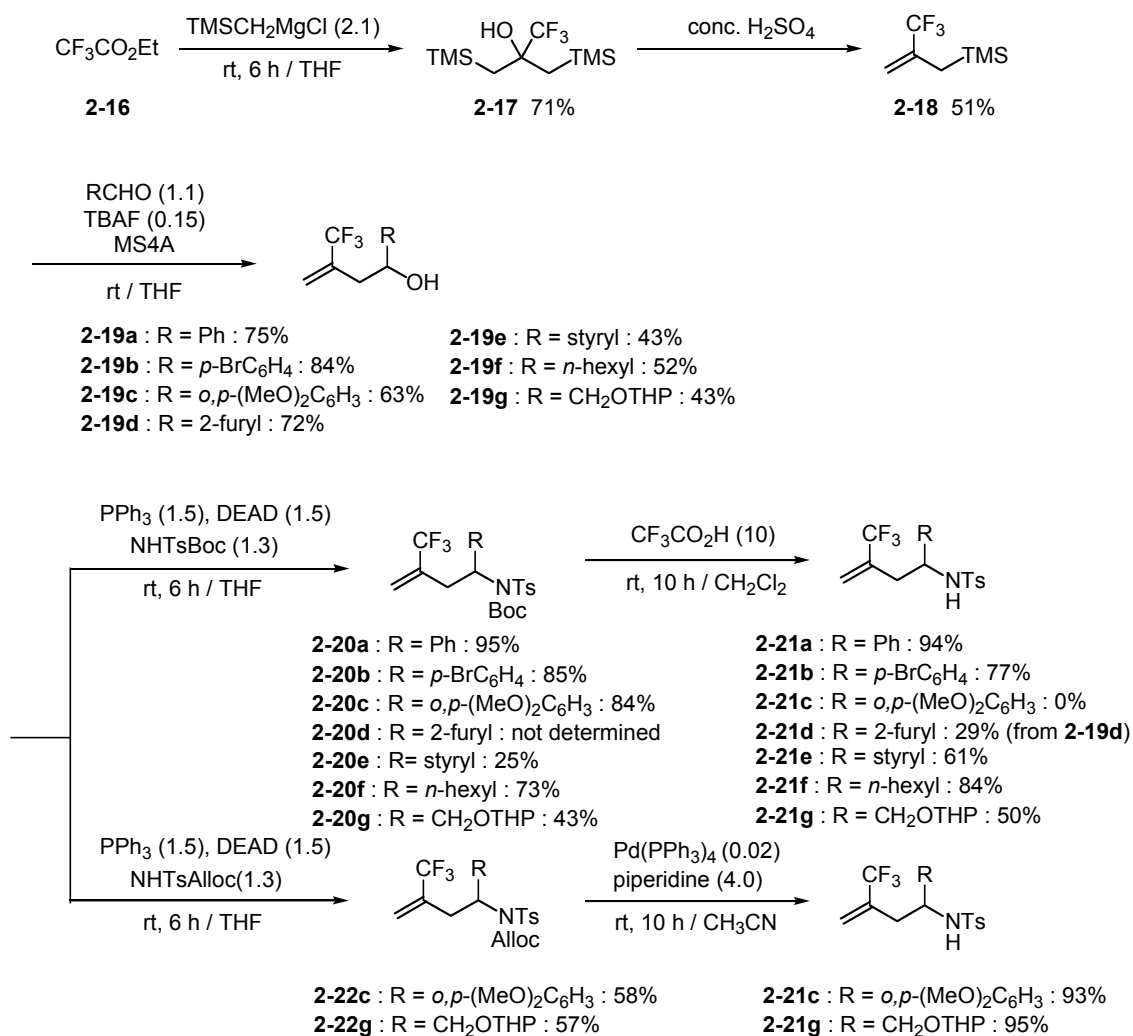
4 位フルオロ炭素置換ピロリジンの合成

2-4-1. 分子内にトシルアミド部位を有するトリフルオロメチルビニル化合物の調製

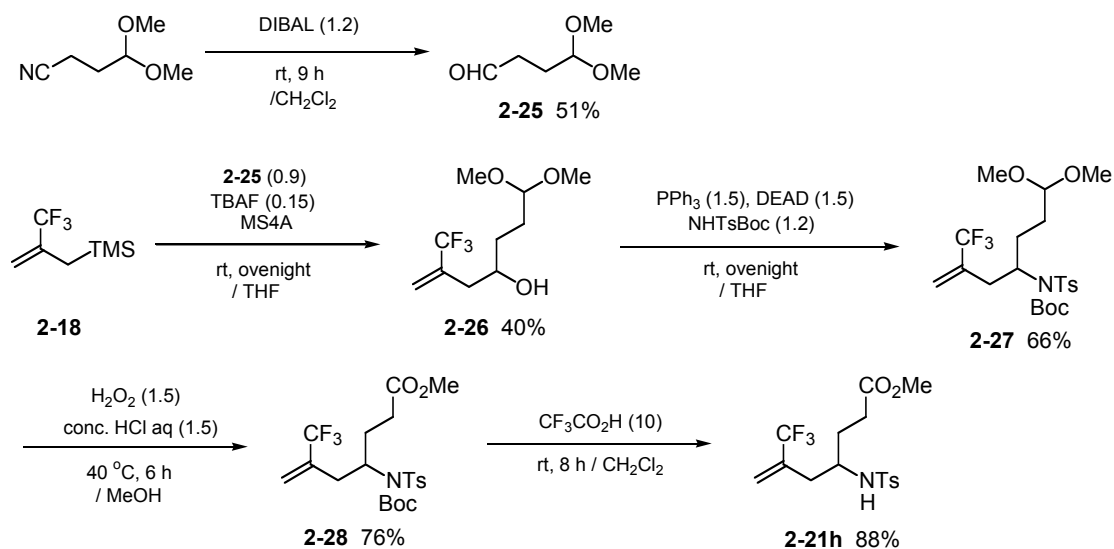
緒言でも述べたように、オルト位にトシルアミノ基を有する α -トリフルオロメチルスチレンの環化において、5-*endo-trig* 環化となる付加脱離反応の他に協奏的な 6π 電子環状反応である可能性が残されていた。いずれの機構で環化しているかを確かめるため、求核部位とオレフィン部位がメチレン鎖で架橋されている基質を用いて、5 員環形成を試みることにした。

まず、環化反応を行う基質となるトシルアミド **2-21** の調製を行なった（スキーム 2-17）。文献既知の 2-トリフルオロメチルアリルシラン **2-18** と各種アルデヒドの反応から、様々な置換基を有するホモアリルアルコール **2-19**³⁰⁾ を合成した。その後、光延反応³¹⁾により NTsBoc 基を導入し **2-20** とした後、トリフルオロ酢酸で Boc 基を除去することによりトシルアミノ基を有するトリフルオロメチルビニル化合物 **2-21a,b,d-g** を調製することができた。なお、最後のトリフルオロ酢酸による脱保護の過程で、**2-20c** は脱トシルアミドが進行してしまい、また **2-20g** は Boc 基だけでなく THP 基の脱離も進行し、THP 基と Boc 基のいずれか、あるいは両方の脱保護が進行した化合物の混合物を与えた。これら二つの基質に関しては、**2-19c,g** に対する光延反応³¹⁾において NTsAlloc 基を導入した後、Pd(PPh₃)₄ を用いる中性条件下で Alloc 基の脱保護を行うことにより合成した。

また、分子内にエステル部位を有するトシルアミド **2-21h** は、以下に述べる方法で調製した。アセタール部位を有するニトリルを DIBAL 還元してアルデヒドとし、これをアリルシラン **2-18** と反応させることにより、アセタール部位を有するホモアリルアルコール **2-26** を得た。次に光延反応³¹⁾を行ない、ヒドロキシ基を NTsBoc 基に変換した。アセタール部位を酸化してエステル **2-28** とした後、トリフルオロ酢酸を用いて Boc 基の除去を行ない、トシルアミド **2-21h** を調製した（スキーム 2-18）。



Scheme 2-17



Scheme 2-18

2-4-2. 4-ジフルオロメチレンピロリジンの合成

2-21a をモデル化合物として、これに DMF 中 NaH を作用させ、80 °C で 20 時間攪拌した。その結果、期待した生成物である 4-ジフルオロメチレンピロリジン **2-24a** が 66% の収率で得られた (エントリー 1)。反応温度を 120 °C にすると反応は 3 時間で終了し、91% の収率で目的生成物 **2-24a** を得ることができた (エントリー 2)。溶媒をトルエンに変更すると、反応は全く進行せずに環化原料 **2-21a** が回収されるのみであった (エントリー 3)。また、塩基として KH を用いても **2-24a** を得ることができたが、収率は 87% となり NaH を用いた時に比べると若干低下した (エントリー 4)。

これらの結果から、トリフルオロメチルビニル化合物の分子内 S_N2' 反応がメチレン架橋された場合でも容易に進行することが明らかとなった。通常、電子求引基を持たないトリフルオロメチルビニル化合物の S_N2' 反応は困難だが、これを分子内反応とすることによって円滑に進行することを見出した。また、本環化反応は求核的な 5-*endo-trig* 環化であることが明らかであり、緒言で述べた求核部位とオレフィン部位がフェニレン架橋された **2-10** の環化反応についても、6 π 環状電子反応ではなく、求核的な 5-*endo-trig* 環化が進行していることを示唆する結果である。

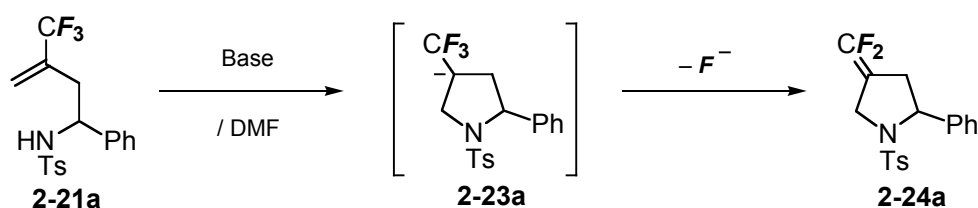


Table 2-7

entry	base (eq)	solvent	conditions	2-24a / %
1	NaH (1.3)	DMF	80 °C, 24 h	66
2	NaH (1.3)	DMF	120 °C, 3 h	91
3	NaH (1.3)	Toluene	reflux, 5 h	0
4	KH (1.5)	DMF	120 °C, 1 h	87

次に本環化反応の基質一般性を確かめることにし、ピロリジンの 2 位に導入

できる置換基を検討した。ホモアリル位にフェニル基、*p*-ブロモフェニル基、2,4-ジメトキシフェニル基、2-フリル基などのアリール基を有するトシルアミドでは、いずれも収率良く環化体を与えた（エントリー1—4）。また、スチリル基、アルキル基、アセタール部位を有する置換基でも収率良く環化した（エントリー5—7）。また、分子内にエステル部位を有するトシルアミド **2-21h** でも *5-endo-trig* 環化は進行し、エステル部位を有するピロリジン **2-24h** が収率63%で得られた。ただし、この反応では *5-exo-trig* 環化体となるラクタム **2-29** が12%の収率で副生した。

このように、トリフルオロメチルビニル化合物の S_N2' 反応を分子内反応に適用することで求核的な *5-endo-trig* 環化を達成し、4位にジフルオロメチレン基を有する各種ピロリジンを合成することに成功した。

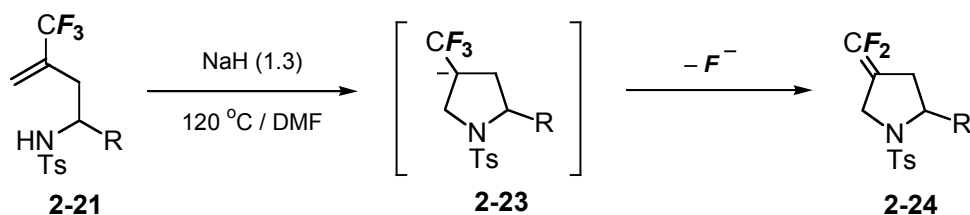
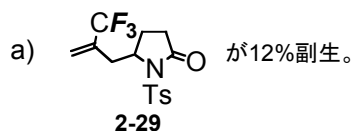


Table 2-8

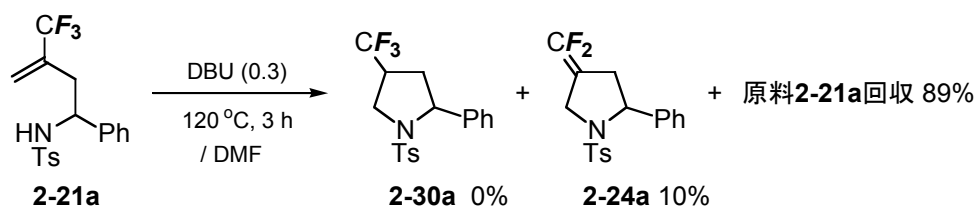
entry	R	time / h	2-24 / %	entry	R	time / h	2-24 / %
1	Ph	(a) 3	91	5	Ph (e)	2	73
2	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	(b) 4	79	6	<i>n</i> -Hexyl (f)	2	82
3	<i>o</i> , <i>p</i> -(MeO) ₂ C ₆ H ₃ (c)	3	93	7	(g)	2	94
4	(d)	2	74	8 ^{a)}	CO ₂ Me (h)	3	63



2-4-3. 4-トリフルオロメチルピロリジンの合成

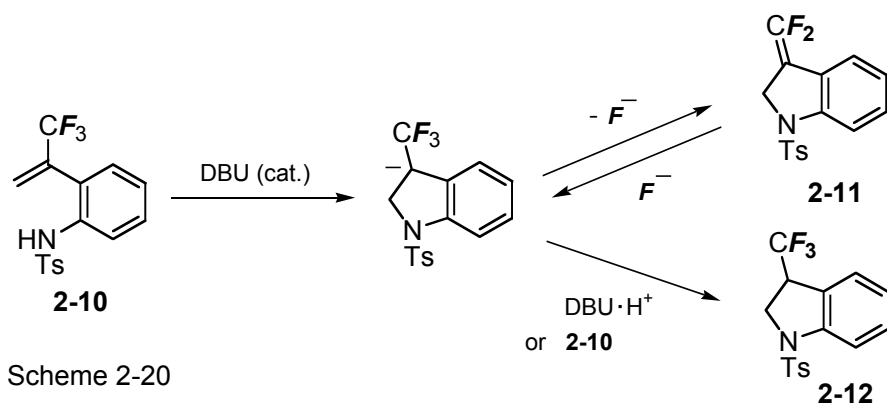
上述した環化前駆体 **2-21** を用いて、4-ジフルオロメチレンピロリジン **2-24** に代えて4位にトリフルオロメチル基を持つピロリジン **2-30** を合成することに

した。まず、緒言で述べた α -トリフルオロメチルスチレン誘導体 **2-10** で分子内付加反応が進行した条件を用い反応を試みた。トシルアミド **2-21a** に DMF 中で触媒量の DBU を作用させ、120 °C で 3 時間加熱後に反応液の ^{19}F NMR を観測した。分子内付加反応が進行したトリフルオロメチル化体 **2-30a** は生成せず、確認されたのは分子内 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応の進行した **2-24a** (^{19}F NMR 収率 10%) だけで、ほとんどの原料が回収された (スキーム 2-19)。



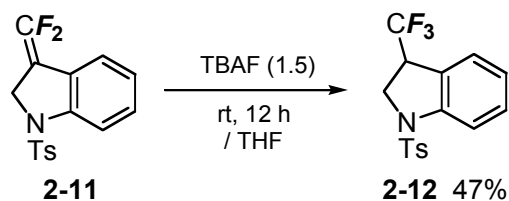
Scheme 2-19

当研究室の以前の研究において、 α -トリフルオロメチルスチレン **2-10** の DBU による分子内付加反応を ^{19}F NMR で追跡した結果から、反応途中で **2-10** の一部は分子内 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応により **2-11** となるものの、これにフッ化物イオンが再度付加することによってトリフルオロメチル化体 **2-12** を生成していることが分かっている (スキーム 2-20)²⁰⁾。



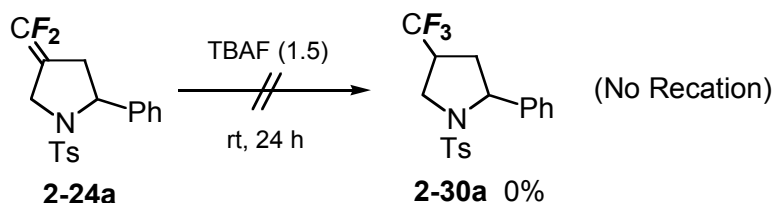
Scheme 2-20

また、3-ジフルオロメチレンインドール **2-11** にフッ化物イオン源である *n*-Bu₄NF (TBAF) を作用させると、フッ化物イオンがジフルオロオレフィン部位に求核攻撃し、トリフルオロメチル化体 **2-12** が得られることも確認されている (スキーム 2-21)²⁰⁾。



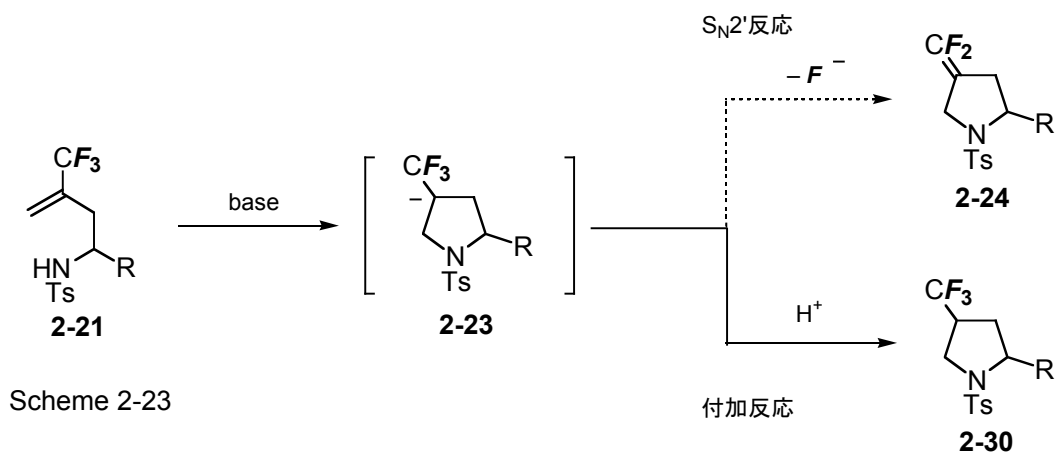
Scheme 2-21

これに対し、前項で合成した 4-ジフルオロメチレンピロリジン **2-24a** に TBAF を作用させても、トリフルオロメチル化体 **2-30a** は得られなかった（スキーム 2-22）。



Scheme 2-22

このことから、ジアルキル置換の *gem*-ジフルオロアルケンである **2-24** はフッ化物イオンの求核攻撃を受け難く、一旦これが生じるとトリフルオロメチル化体 **2-30** には変換されないことが分かる。従って、**2-30** を収率良く合成するためには、カルボアニオン **2-23** からフッ化物イオンの脱離に優先してプロトン化しなければならない（スキーム 2-23）。そこで、プロトン性溶媒中での環化を検討した。



Scheme 2-23

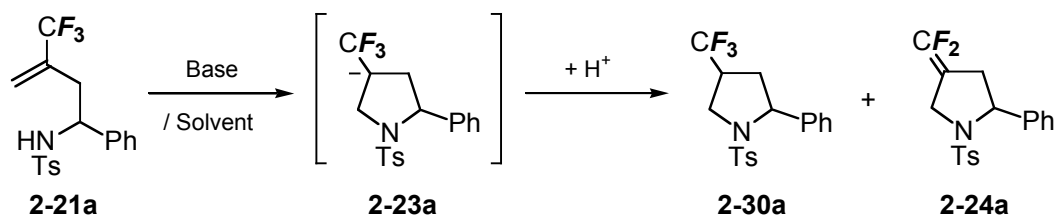


Table 2-9

entry	base	solvent	conditions	2-30a / %	2-24a / %	2-21a 回収 / %
1	<i>t</i> -BuOK (1.3)	<i>t</i> -BuOH : DMF (1 : 1)	120 °C, 3 h	35	30	0
2 ^{a)}	<i>t</i> -BuOK (1.3)	<i>t</i> -BuOH : DMF (10 : 1)	relux, 1 h	3	8	84
3	MeONa (1.3)	MeOH : DMF (1 : 10)	120 °C, 6 h	29	41	0
4	KOH (1.3)	H ₂ O : DMF (1 : 10)	120 °C, 10 h	40	45	0
5 ^{a)}	KOH (1.3)	H ₂ O : DMF (1 : 5)	reflux, 13 h	6	0	94
6	KOH (1.3)	H ₂ O : DMSO (1 : 5)	120 °C, 6 h	45	29	0
7	KOH (1.3)	H ₂ O : DMSO (1 : 1)	120 °C, 20 h	63	6	15
8	KOH (5.0)	H ₂ O : DMSO (1 : 1)	120 °C, 20 h	74	< 4	< 8
9	<i>n</i> -Bu ₄ NOH (1.3)	H ₂ O : DMSO (1 : 2)	100 °C, 6 h	60	0	< 6
10	KOH (5.0)	(CH ₂ OH) ₂	130 °C, 20 h	82	0	0

a) ¹⁹F NMR収率 (標準物質 (CF₃)₂Ctol₂)

まず、*t*-BuOH と DMF の 1 : 1 の混合溶媒中、**2-21a** に *t*-BuOK を作用させたとところ、フッ化物イオンが脱離した **2-24a** と共に、期待通り分子内付加反応が進行した **2-30a** を 35% の収率で与えた (エントリー 1)。さらに効率良くプロトン化を行なわせるために、*t*-BuOH の割合を上げることにした。*t*-BuOH と DMF との 10 : 1 混合溶媒中で反応を行ったが、この場合は反応温度が低く、反応速度が非常に遅くなった (エントリー 2)。次に、*t*-BuOH よりも酸性度の

高い MeOH と DMF の 1 : 10 混合溶媒中 MeONa を用いて反応を行った。目的とする **2-30a** が 29%得られたものの、フッ化物イオンが脱離した **2-24a** が 41%得られた (エントリー 3)。更に MeOH の割合を高くすると、反応温度の低下により環化速度が遅くなり、ほとんどが原料回収に終わった。そこで、反応温度を高くできるように、H₂O と DMF の混合溶媒中で反応を行った。H₂O と DMF の 1 : 10 の混合溶媒中 KOH を用いると、**2-30a** が 40%、**2-24a** が 45%の収率で得られた (エントリー 4)。さらに H₂O の割合をあげ、H₂O と DMF の 1 : 5 の混合溶媒を用いたところ、反応基質であるスルホンアミド **2-21** の溶解性が非常に悪くなり、ほとんどが原料回収に終わった (エントリー 5)。次に、基質の溶解性を上げるために、H₂O と DMSO の混合溶媒を用いることにした。この場合、H₂O と DMSO の 1 : 5 混合溶媒を用いてもスルホンアミドは溶解し、120 °C で 6 時間加熱したところ、**2-30a** が 45%、**2-24a** が 29%の収率で得られた (エントリー 6)。さらに 1 : 1 混合溶媒を用いると、**2-24a** の生成は 6%に下がり **2-30a** が 66%得られ、フッ化物イオンの脱離をかなり抑えることができた (エントリー 7)。また、塩基の量を 5 倍モル量に増やすと目的生成物 **2-30a** の収率は 74%とさらに向上し、**2-24a** の副生は 4%以下となった (エントリー 8)。KOH 由来のカリウムイオンがフッ化物イオンの脱離を促していると考え、対カチオンがアンモニウム塩である *n*-Bu₄NOH を用いたところ、フッ化物イオンの脱離は見られなくなったが、**2-30a** の収率は 60%に低下した (エントリー 9)。プロトン性溶媒でかつ高沸点のエチレングリコールを溶媒に用い 130 °C で 20 時間加熱したところ、フッ化物イオンの脱離を完全に抑えて、目的化合物 **2-30a** が最も良好な 82%の収率で得られた (エントリー 10)。なお、ここで得られたピロリジン **2-30a** は、全てのエントリーにおいてジアステレオマー比アンチ体 : シン体が 92 : 8 であり、アンチ選択的に得られた。この立体化学、選択性については後述する。

次に本環化反応の基質一般性を確かめるため、ピロリジンの 2 位に導入できる置換基を検討した。フェニル基、*p*-ブロモフェニル基、2,4-ジメトキシフェニル基、2-フリル基など、アリール基をもつトシルアミド **2-21a-d** では、いずれも収率良く環化体が進行し、高選択的にアンチ体の **2-30** を与えた (エントリー 1-4)。また、アルキル基、アセタール部位を有する置換基でも収率良く環

化し、まずまずの選択比でアンチ体が優先して得られた（エントリー 6，7）。ただし、スチリル基を持つホモアリルアミド **2-21e** だけは、環化後さらに塩基による脱スルフィン酸した化合物を副生し、**2-30e** の生成は 23%と低収率であった（エントリー 5）。このように、エチレングリコール中で環化反応を行うことにより、フッ化物イオンの脱離を抑えて **2-23** をプロトン化することに成功し、4 位にトリフルオロメチル基を有する様々なピロリジン合成できた。

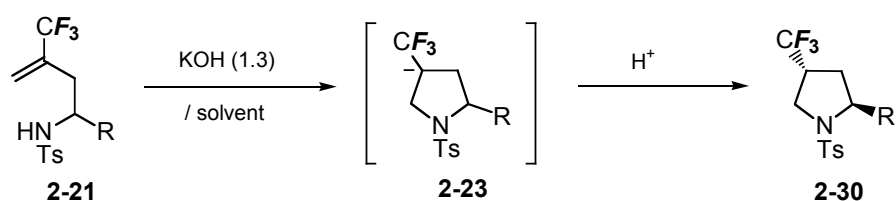
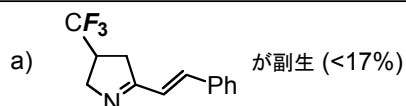


Table 2-10

entry	R		KOH / eq	solvent	conditions	2-30 / % (<i>anti</i> : <i>syn</i>)
1	Ph	(a)	5.0	(CH ₂ OH) ₂	120 °C, 20 h	85 (92 : 8)
2	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	(b)	5.0	(CH ₂ OH) ₂	130 °C, 10 h	76 (92 : 8)
3	<i>o</i> , <i>p</i> -(MeO) ₂ C ₆ H ₃	(c)	1.3	(CH ₂ OH) ₂	130 °C, 20 h	74 (90 : 10)
4		(d)	5.0	(CH ₂ OH) ₂	120 °C, 24 h	69 (83 : 17)
5 ^{a)}		(e)	5.0	(CH ₂ OH) ₂	130 °C, 10 h	23 (78 : 22)
6	<i>n</i> -Hexyl	(f)	5.0	(CH ₂ OH) ₂ -THF (10 : 1)	130 °C, 20 h	67 (77 : 23)
7		(g)	5.0	(CH ₂ OH) ₂ -THF (10 : 1)	130 °C, 20 h	67 (70 : 30)



ところで、上で述べたように 4-トリフルオロメチルピロリジン **2-30** は、立体異性体であるシン体とアンチ体の混合物として得られてくる。いずれもシリカゲルカラムでは分離できなかったが、唯一 *p*-ブロモフェニル置換ピロリジン **2-30b** のみ二種の異性体をシリカゲルカラムで分離できた。そこで、それぞれの NOESY スペクトルを測定することにより、その立体配置を決定した。すなわち、H² と H⁴ との間に NOE 相関がある異性体をシン体、NOE 相関のない異性体をアンチ体と同定した（図 2-1）。従って、得られた **2-30b** はアンチ体が主生成物であることがわかった。

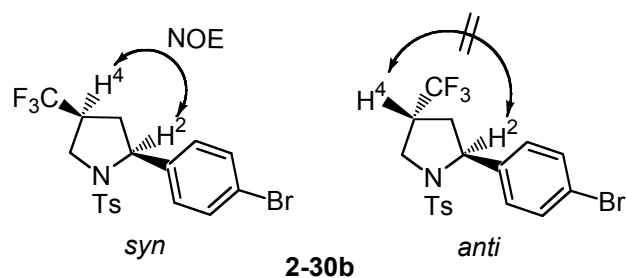


Figure 2-1

また、*p*-ブロモフェニル置換体以外の **2-30b** の立体化学については、表 2-8 に示すように全ての化合物でトリフルオロメチル基の α 位の水素(H^4) のシグナルが最も特徴的であったため、その化学シフト値を **2-30b** の両異性体の値と比較して立体化学を推定した。なお **2-30g** に関しては、THP 基を含むために 4 種のジアステレオマーが存在し NMR スペクトルが非常に複雑であったため、THP 基を除去し (酢酸、THF、水の 4 : 2 : 1 混合溶媒中、40 °C、4 時間、収率 84%)、ヒドロキシメチル体 **2-30i** とした後でジアステレオマー比を算出した。

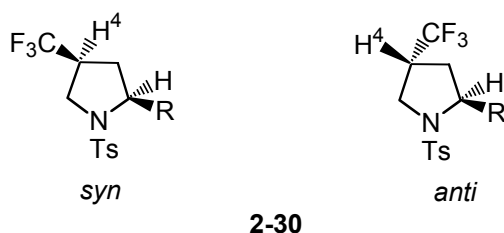
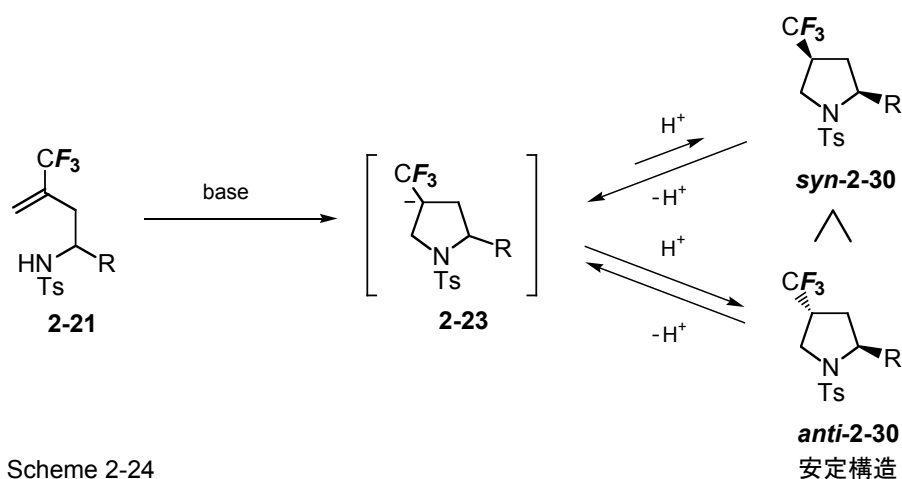


Table 2-11 ^1H NMR化学シフト値 (δ)

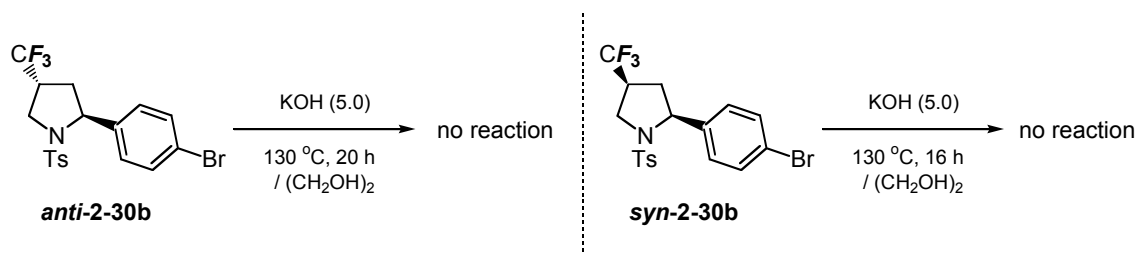
R		H^4 (<i>syn</i>)	H^4 (<i>anti</i>)	<i>anti</i> : <i>syn</i>
Ph	(a)	2.63	2.96	92 : 8
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	(b)	2.64	2.92	92 : 8
<i>o</i> , <i>p</i> -(MeO) ₂ C ₆ H ₃	(c)	2.46	2.90	90 : 10
	(d)	2.76	3.27	83 : 17
 Ph	(e)	2.69	3.00	78 : 22
<i>n</i> -Hexyl	(f)	2.28	2.95	77 : 23
 OH	(i)	2.25	3.09	70 : 30

環化体 **2-30** のジアステレオマー比を見ると、いずれもアンチ体が主生成物となっている。この理由としては、次の熱力学的要因と速度論的要因のいずれかが考えられる。熱力学的要因とは、ジアステレオマー比が **2-30** の熱力学的安定性で決まっているとするものである。つまり、反応系内でシン体とアンチ体は平衡状態にあって、アンチ体がシン体よりも熱力学的に安定なはずである（スキーム 2-24）。



Scheme 2-24

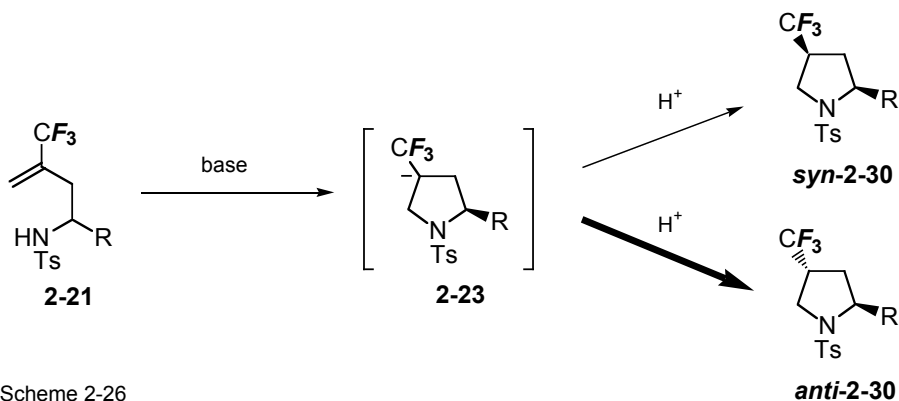
そこで、系内でシン体とアンチ体が平衡状態にあるかどうかを調べるために、ジアステレオマーを分離できた *p*-ブロモフェニル置換体 **2-30b** のアンチ体とシン体を別々に環化反応と同条件下で加熱した。その結果、両者ともに異性化は全く見られないことを確認した（スキーム 2-25）。このことから、**2-30** のアンチ体とシン体は平衡状態ではなく、上の熱力学的要因は否定された。



Scheme 2-25

従って、ジアステレオマー比は速度論的要因、すなわち **2-23** のプロトン化の段階で速度論的に決まっていることになる(スキーム 2-26)。これは、中間体となるカルボアニオン **2-23** が、シン体へのプロトン化よりもアンチ体へのプロ

トン化に有利な構造をとっていることを意味する（図 2-1）。



Scheme 2-26

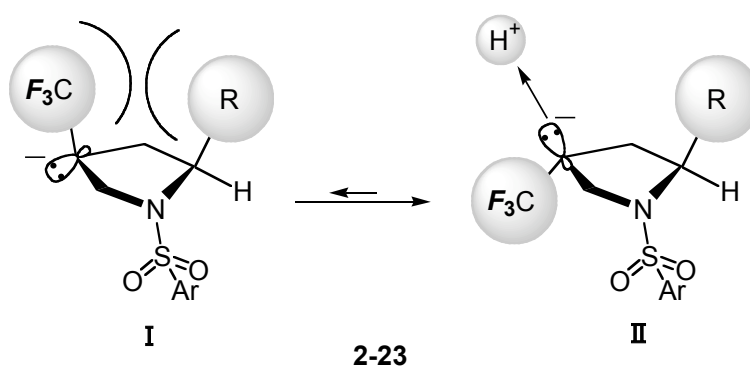


Figure 2-1

アルキルアニオンは通常、平面構造よりもピラミッド構造の方が安定であり、非共有電子対は中心炭素の sp^3 混成軌道に収容されることが知られる。そこで、本反応の中間体 **2-23** の構造を考えると、隣接する置換基 R と Ts 基が立体反発を避けるような配置として、図 2-1 の **I** と **II** のどちらかの形をとると予想される。 **I** の構造では、ピロリジンの 2 位置換基 R とトリフルオロメチル基との間に立体反発が生じるため、トリフルオロメチル基と置換基 R が逆方向を向いた構造 **II** の方が安定であろう。その結果、構造 **II** の割合が多くなり、**II** の非共有電子対の収容されている軌道側からプロトン化されることで、アンチ体が優先して得られたものと考えている。

2-5. 4位フルオロ炭素置換プロリン誘導体の合成

2-5-1. 合成計画

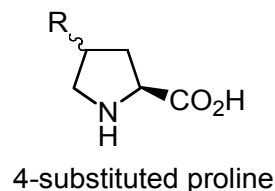
置換プロリンは、天然アミノ酸であるプロリンの構造類似体として医薬の分野に広く利用されている。

生理活性ペプチドに置換プロリンを組み入れて、類似

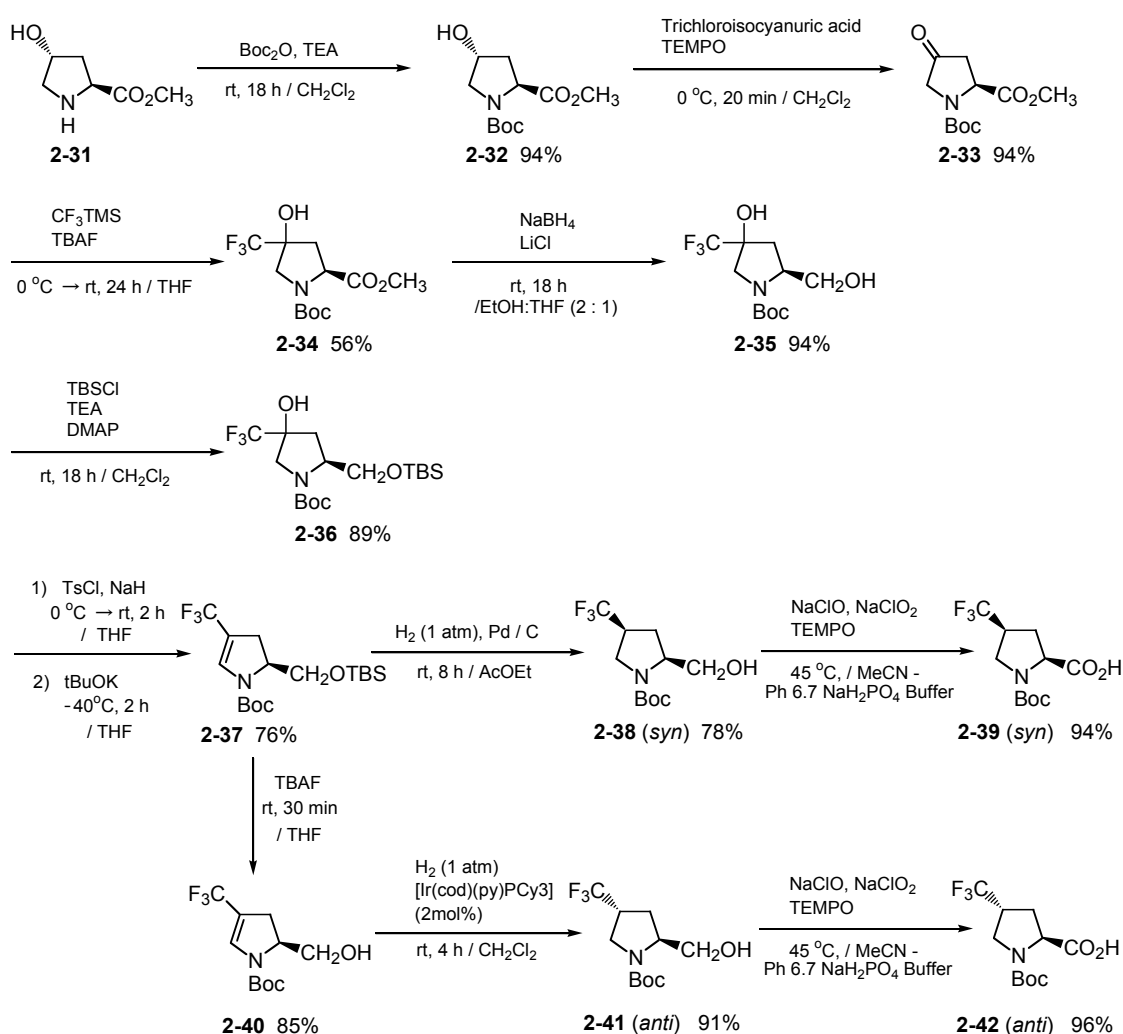
の構造を保ちながら、その物性を改変するペプチドミメティクスは、優れた医薬品の開発や構造と生理活性の関係解明に、有用な手段となっている³²⁾。

4位置換プロリンを用いたペプチドミメティクスでは、プロリンの4位にフッ素原子を導入する研究がよく行なわれている。例えば、たんぱく質の一種であるコラーゲンを構成するペプチド(-X-Y-Gly-)は、X, Yとしてしばしばプロリン(Pro)残基や4(R)-ヒドロキシプロリン(Hyp)残基を含んでいる。プロリンの4位にフッ素原子を導入した4(R)-フルオロプロリン(Flp)残基をProやHypの代わりに導入すると、コラーゲンの熱安定性が増すことが知られており、実験化学、計算化学の両面から盛んに研究が行われている³³⁾。序論で述べたように、ジフルオロメチル基がヒドロキシ基と同等の機能を有するとみなすと、4-ジフルオロメチルプロリンがHyp残基の新たな構造類似体としてペプチドミメティクスに利用できるかもしれない。

このように、置換プロリンはペプチド化学において大変重要なアミノ酸であり、これらの合成法の開発が望まれている。そこで、上で得られたトリフルオロメチルビニル化合物の5-*endo-trig* 環化体から、4位に各種フルオロ炭素置換基を持つプロリンへの誘導を行なうことにした。

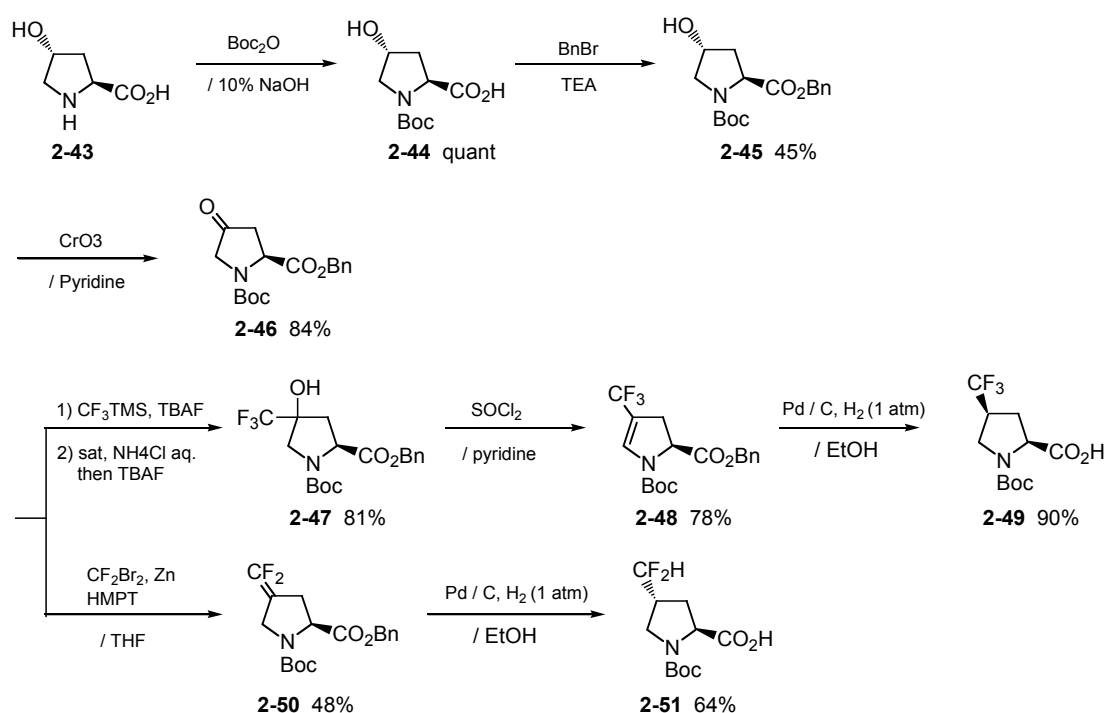


4 位にフルオロ炭素置換基を持つプロリンの合成については、昨年になって 2 報報告されている (スキーム 2-27、2-28)。Goodman らは、4-ヒドロキシプロリンメチルエステル **2-31** を出発原料とし、7-8 ステップでデヒドロピロリジン環を有する **2-37** および **2-40** へと導いている。このルートでは、トリフルオロメチル基は、オキシプロリン誘導体 **2-33** への CF_3TMS の付加により導入されている。その後、**2-37** を、2 位置換基とは逆の面から環内二重結合の水素化を行ない、シン体の 4-トリフルオロメチルプロリン **2-39** へ誘導している。また、**2-40** のヒドロキシ基を金属触媒へ配位させることで、二位置換基と同じ面から水素化を行ない、アンチ体の 4-トリフルオロメチルプロリン **2-42** も合成している (スキーム 2-27) ³⁴⁾。



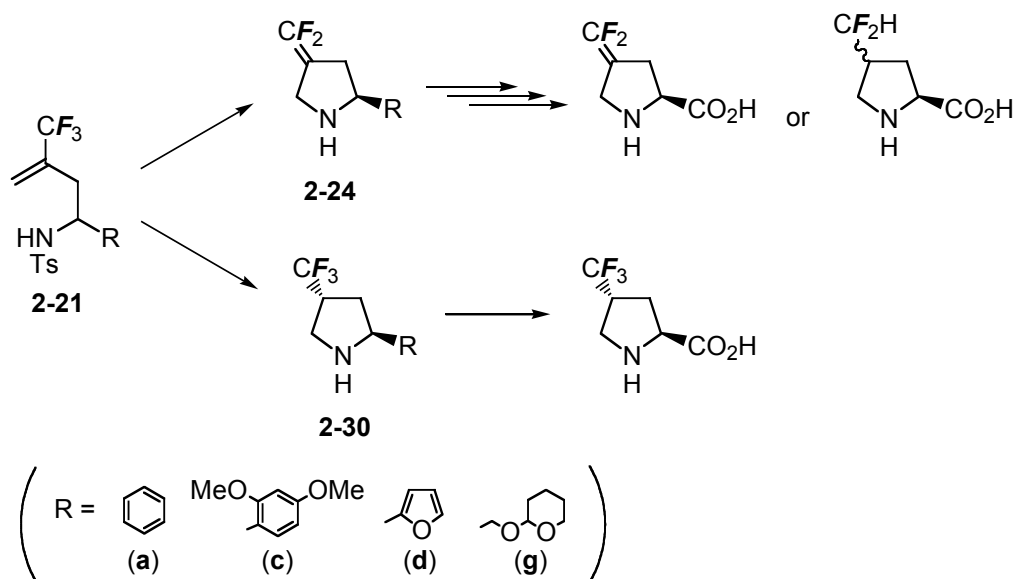
Scheme 2-27

また Qing らは、ヒドロキシプロリン **2-43** を出発原料として同様にオキシプロリン誘導体 **2-46** へ導いた後、 CF_3TMS 、 CF_2Br_2 を用いてトリフルオロメチル基あるいはジフルオロメチレン基を導入し、さらに二重結合の立体選択的水素化により、*syn*-4-トリフルオロメチルプロリン **2-49** と *anti*-4-ジフルオロメチルプロリン **2-51** が合成できると報告している（スキーム 2-28）⁸⁾。



Scheme 2-28

筆者は、各種 4-フルオロ炭素置換プロリンの、さらに系統的な合成手法の確立を目指し、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ジフルオロメチレン基を 4 位に持つプロリンの合成を試みることにした。その出発物質として、2 章 4 節で述べたように、トリフルオロメチルビニル化合物 **2-21** の 5-*endo-trig* 環化反応により合成した、2 位にフェニル基(**a**)、2,4-ジメトキシフェニル基(**c**)、2-フリル基(**d**)、アセタール部位(**g**)を有するジフルオロメチレンピロリジン **2-24a**, **c**, **d**, **g** 及びトリフルオロメチルピロリジン **2-30a**, **c**, **d**, **g** を選び、これらを 4-フルオロ炭素置換プロリンへ誘導することを考えた（スキーム 2-29）。



Scheme 2-29

2-5-2. 4-トリフルオロメチルプロリン誘導体の合成

2-4-4においてアンチ選択的に得られたピロリジンの中から2位にアリール基を持つ4-トリフルオロメチルピロリジン **2-30a**, **2-30c**, **2-30d** を選び、アリール基の酸化によって、4位にトリフルオロメチル基をもつプロリンを合成することにした。まず、最も立体選択性の良かった2位にフェニル基を持つ **2-30a** (*anti* : *syn* = 92 : 8)に、 H_2O 、 CH_3CN 、 CCl_4 の混合溶媒中、 RuCl_3 と NaIO_4 から系中で発生させた RuO_4 を作用させたところ³⁵⁾、立体保持で酸化が進行しアンチ体主生成物のN-トシルプロリン **2-52** (*anti* : *syn* = 92 : 8)が45%得られた。収率が低かったため、芳香環部位を電子豊富で酸化を受けやすいジメトキシフェニル基に変更し、**2-30c** (*anti* : *syn* = 90 : 10)を同様の方法で酸化した。ここでも立体保持で反応が進行し、収率72%でN-トシルプロリン(*anti* : *syn* = 90 : 10)に誘導できた。また、フリル基を有するピロリジン **2-30d** (*anti* : *syn* = 85 : 15)にも同様の酸化を行なうと、収率89%と最も良好な収率で4-トリフルオロメチルプロリン誘導体(*anti* : *syn* = 85 : 15)に誘導することができた。

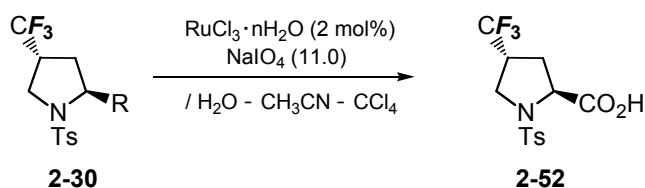
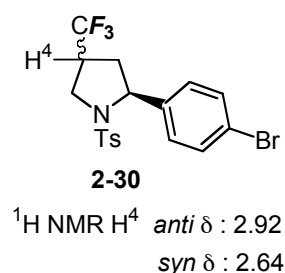
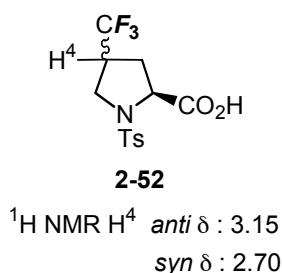


Table 2-12

entry	R	2-30 (<i>anti</i> : <i>syn</i>)	conditions	2-52 / % (<i>anti</i> : <i>syn</i>)
1 ^{a)}	Ph	(a, 92 : 8)	rt, 4 day	45 (92 : 8)
2	<i>o</i> , <i>p</i> -(MeO) ₂ C ₆ H ₃	(c, 90 : 10)	rt, 6 h	72 (90 : 10)
3		(d, 83 : 12)	rt, 4 h	89 (85 : 15)

a) **2-30** 回収 21%

なおここで得られた *N*-トシルピロリン **2-52** の立体配置については、前節と同様に、**2-30b** の両異性体と 4 位プロトンの化学シフトを比較することにより推定した。



2-5-3. 4-ジフルオロメチルピロリン誘導体の合成

次に 2-4-2 で合成した 4 位にジフルオロメチレン基を持つピロリジンから、4-ジフルオロメチルピロリンへの誘導を試みた。上述した 2 位アリール基のカルボキシ基への酸化反応で最もよい結果を与えたフリル基を持つピロリジン **2-24d** を用いることにした。まずジフルオロオレフィン部位を水素化し、ジフルオロメチル基へ誘導する反応条件を検討した。

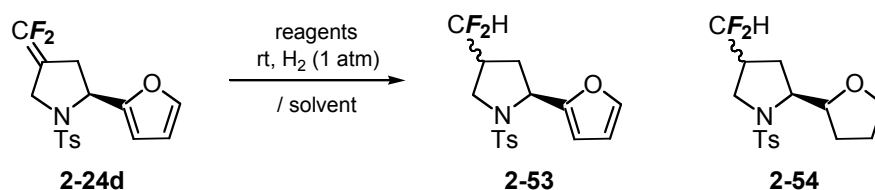
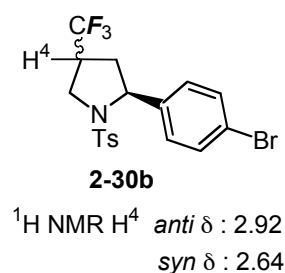
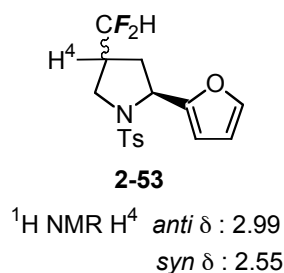


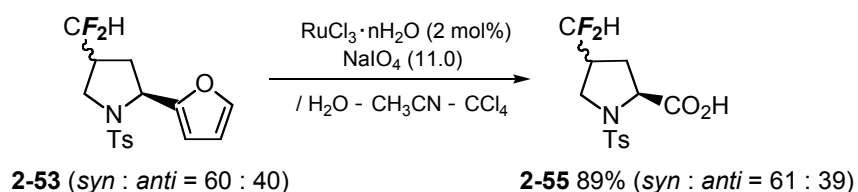
Table 2-13

entry	reagent (mol%)	solvent	time	2-53 / % (<i>anti</i> : <i>syn</i>)	2-54	回収 2-24
1	Pd / C (5)	EtOH	30 min	81 (38 : 62)	<9	5
2	Pd / C (5)	AcOEt	1 h	83 (45 : 55)	<10	4
3	Pd / C (5)	CH ₂ Cl ₂	24 h	<33 (40 : 60)	<10	17
4	Rh / C (5)	EtOH	6 h	<29 (36 : 64)	<10	14
5	RhCl(PPh ₃) ₃ (10)	EtOH	24 h	<19 (35 : 65)	0	44
6	PtO ₂ (5)	EtOH	1 h	Comepex Mixture	0	0
7	Raney Ni (excess)	EtOH	12 h	No Reaction	0	0
8	$\text{H}_2\text{N}=\text{N}^{\text{H}}$ (500)	EtOH	24 h	No Reaction	0	0

常圧の水素雰囲気下で、EtOH 中 **2-24d** を触媒量のパラジウム—炭素と共に 30 分間攪拌すると、目的とするジフルオロメチル置換体 **2-53** が 81% と良好な収率で得られた。また、副生成物として予想外にフリル基まで水素化された化合物 **2-54** が得られた（エントリー 1）。溶媒効果を見るために AcOEt 中で反応を行なったところ、収率はほとんど変わらなかったが、立体選択性が低下した（エントリー 2）。また、CH₂Cl₂ 中でも水素化を行なったが、反応速度は遅くなり収率が低下するだけであった（エントリー 3）。次に、触媒の検討を行なうこととした。ロジウム—炭素や Wilkinson 錯体を用いると、目的生成物 **2-53** の収率は著しく低下した（エントリー 4、5）。また、PtO₂ を用いると多数の生成物が副生してしまい、Raney Ni では、反応が全く進行しなかった（エントリー 6、7）。さらに、ジイミドによる還元も起こらなかった（エントリー 8）。このように、パラジウム—炭素を用いると **2-24d** を収率良く水素化できることがわかった。**2-53** のシン体とアンチ体はシリカゲルクロマトグラフィーで分離できなかったため、これらの立体化学についても **2-30b** の両異性体と 4 位プロトンの化学シフトを比較して推定した。



続いて、ここで得られた **2-53** (*syn* : *anti* = 60 : 40) のフリル基を反応系中で発生させた RuO_4 によりカルボキシ基へ酸化した³⁵⁾。ここでも酸化反応は立体保持で進行し、収率良く 4-ジフルオロメチルプロリン誘導体 **2-55** を合成することができた (スキーム 2-30)。



Scheme 2-30

このように、ジフルオロメチル基を持つプロリン誘導体は得られたが、この手法では立体選択性がほとんど無い。4位フルオロ炭素置換プロリンの用途として、2-5-1で述べたようなペプチドミメティクスを考えると、両立体異性体をそれぞれ選択的に合成できる手法を確立することが重要である。そこで、水素化反応で立体選択性を発現させるために次に示す二つ方法を検討した。すなわち、**2-24g** の THP 基を除去した **2-24h** のヒドロキシ基を金属触媒に配位させながら、ヒドロキシメチル基と同じ面から水素化を行なうことで、アンチ選択的にジフルオロメチル置換体を得る方法 (スキーム 2-31) と、THP 基を嵩高い保護基に替えてその立体障害を利用して異なる面から水素化を行ない、シン選択的にジフルオロメチル化体を得る方法である (スキーム 2-32)。

ではほとんど選択性が見られなかったが（エントリー 4、5）、 CH_2Cl_2 中では目的とする **2-56** がアンチ体：シン体比 83：17 とますますの選択性で得ることができた（エントリー 6）。

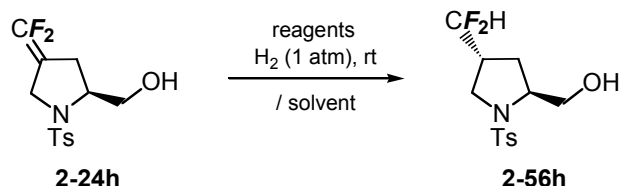


Table 2-14

entry	catalyst (mol%)	solvent	time	2-56h / % (<i>anti</i> : <i>syn</i>)	回収 2-24h
1	[Ir(cod)Py(PCy ₃)]PF ₆ (5)	CH ₂ Cl ₂	24 h	trace	>98%
2	[Ir(cod)Py(PCy ₃)]PF ₆ (30)	CH ₂ Cl ₂	24 h	>10% (>98 : 2)	64
3	[Rh(nbd)dppb]BF ₄ (5)	CH ₂ Cl ₂	10 h	No Reaction	
4	Pd / C (5)	EtOH	1 h	88 (47 : 53)	0
5	Pd / C (5)	AcOEt	1 h	94 (59 : 41)	0
6	Pd / C (5)	CH ₂ Cl ₂	48 h	50 (83 : 17)	36

つぎに、立体障害を利用したシン選択的水素化の検討を行った。触媒は、ジフルオロオレフィン部位の水素化が最も収率良く進行するパラジウム-炭素を用いることにした。ジヒドロキシ基を THP 保護した **2-24h** を水素化したところ、69 : 31 とアンチ体が主生成物として得られた (エントリー 1)。次に、保護基を THP 基より大きい *t*-BuMe₂Si 基とした **2-24i** に AcOEt 中で水素化を行なうと、アンチ体 : シン体比 13 : 87 とシン体の比率が多くなった (エントリー 2)。EtOH 中で水素化すると、比率はさらに向上し 11 : 89 でシン体が選択的に得られた (エントリー 3)。さらに保護基を大きくすることで、より選択的にシン体 が得られると期待し、**2-24j** (*i*-Pr₃Si 基) や **2-24k** (*t*-BuPh₂Si 基) を水素化したが、逆に立体障害が大き過ぎて反応が進行し難くなり、反応時間が 6 時間、20 時間と長くなるだけで選択性の向上はなかった。

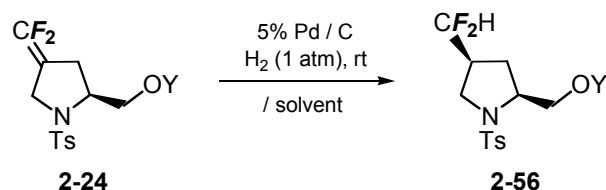
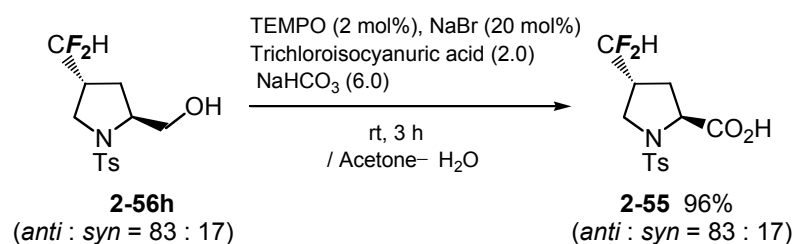


Table 2-15

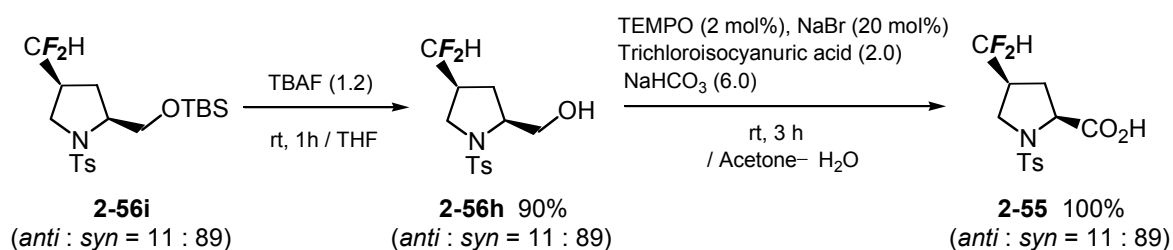
entry	Y	solvent	time	2-56 / % (<i>anti</i> : <i>syn</i>)
1	THP (g)	EtOH	1 h	97 (69 : 31)
2	Si <i>t</i> -BuMe ₂ (i)	AcOEt	1 h	98 (13 : 87)
3	Si <i>t</i> -BuMe ₂ (i)	EtOH	1 h	99 (11 : 89)
4	Si <i>i</i> -Pr ₃ (j)	EtOH	6 h	92 (20 : 80)
5	Si <i>t</i> -BuPh ₂ (k)	EtOH	20 h	93 (27 : 73)

表 2-1 1 のエントリー 6 と表 2-1 2 のエントリー 3 でアンチ体、シン体をそれぞれ立体選択的に合成した 4-ジフルオロメチルピロリジン **2-56** を使い、ジヒドロキシメチル基の酸化によりプロリン誘導体への誘導を行なった。アンチ体が主生成物の **2-56** (*anti* : *syn* = 83 : 17) のヒドロキシメチル基を TEMPO で酸化した³⁶⁾ところ、立体保持で酸化反応が進行して目的とするアンチ選択的な 4-トリフルオロメチルプロリン **2-55** へと高収率で導くことができた (スキーム 2-3 4)。



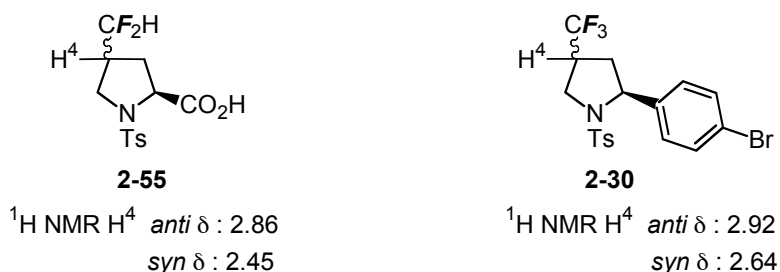
Scheme 2-34

また、シン体が主生成物の **2-56i** (*anti* : *syn* = 11 : 89) の TBS 基を除去した後、同様に TEMPO で酸化する³⁶⁾とシン選択的な 4-トリフルオロメチルプロリン **2-55** へと定量的に導くことができた (スキーム 2-3 5)。



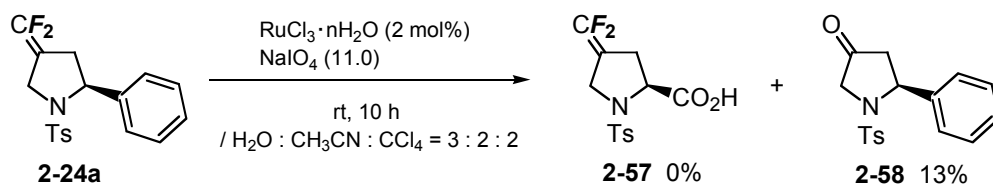
Scheme 2-25

この **2-55** も、シン体とアンチ体とをシリカゲルクロマトグラフィーで分離できなかったため、**2-30b** のそれぞれの異性体と 4 位プロトンの化学シフトを比較して推測した。



2-5-4. 4-ジフルオロメチレンプロリン誘導体の合成

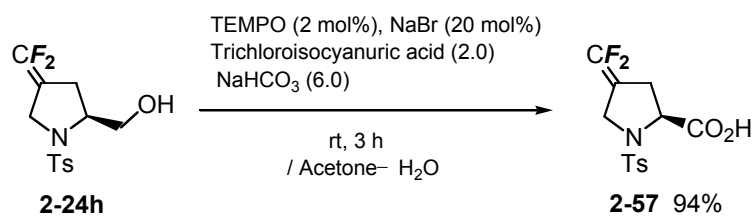
次に、4-ジフルオロメチレンプロリンの合成を検討した。まずはじめに、2 位にフェニル基を持つ **2-24a** を酸化してカルボキシ基にすることにした。**2-24a** に H₂O、CH₃CN、CCl₄ の混合溶媒中、RuO₄ で酸化を行った³⁵⁾が、フェニル基より先にジフルオロオレフィン部位が酸化的に開裂してしまい目的の 4-ジフルオロメチレンプロリン **2-57** は合成できなかった (スキーム 2-36)。



Scheme 2-36

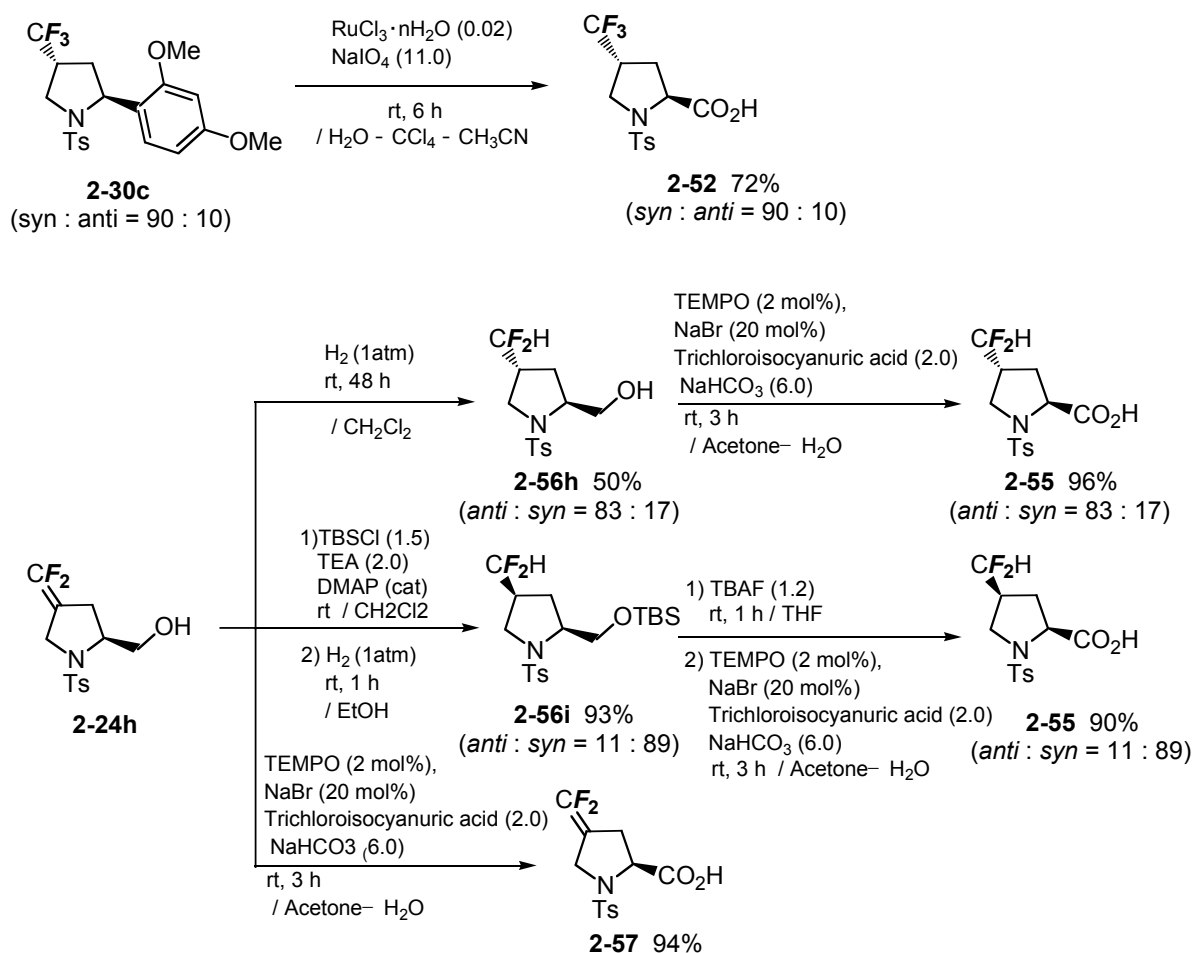
そこで、ピロリジン **2-24h** の 2 位ヒドロキシメチル基を TEMPO によりカルボキシル基へと酸化することにした³⁶⁾。アセトン中、**2-24h** に触媒量の TEMPO、

再酸化剤としてトリクロロイソシアヌール酸を 2 倍モル量、さらに添加剤として触媒量の NaBr を塩基性条件下で作用させたところ³⁶⁾、ジフルオロオレフィン部位を損なうことなく、目的とする4-ジフルオロメチレンプロリン**2-57**を94%の高収率で合成することに成功した（スキーム2-37）。



Scheme 2-37

以上、窒素求核種を用いた *5-endo-trig* 環化により合成したピロリジン **2-30c**, **2-24h** を用いて、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ジフルオロメチレン基を有するプロリン誘導体 **2-52**, **2-55**, **2-57** を合成することに成功した。なお、ジフルオロメチル基を持つプロリン **2-55** は、シン体とアンチ体をそれぞれ良好な選択比で合成することができた。

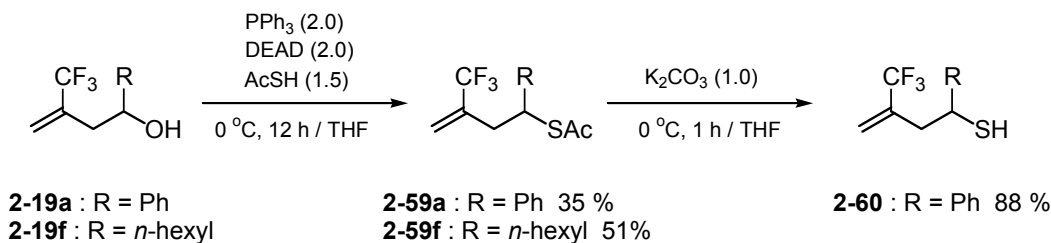


2-6. 硫黄求核種による 5-endo-trig 環化：

4 位フルオロ炭素置換テトラヒドロチオフェンの合成

2-6-1. 分子内に硫黄求核部位を持つトリフルオロメチルビニル化合物の調製

前節までは、窒素求核種によるトリフルオロメチルビニル化合物の 5-endo-trig 環化が円滑に進行することを述べた。本節では、硫黄求核種で同様の環化を検討することにした。そこでまず、分子内に硫黄求核部位を有するトリフルオロメチルビニル化合物を合成した。2 - トリフルオロメチルアリルシランとアルデヒドの反応から得たトリフルオロメチル基を持つホモアリルアルコールに、チオ酢酸を用いて光延反応を行なうことで、ホモアリル位にアセチルチオ基を持つ **2-59** が得られた。これに、メタノール中 0 °C で K_2CO_3 を作用させて脱アセチルすると、メルカプト基をもつトリフルオロメチルビニル化合物 **2-60** を調製することができた（スキーム 2-38）。



Scheme 2-38

2-6-2. 4 - ジフルオロメチレンテトラヒドロチオフェンの合成

調製した分子内にメルカプト基を持つ **2-60** に、DMF 中 NaH を作用させると、環化した目的化合物 4 - ジフルオロメチレンテトラヒドロチオフェン **2-61a** が 64% の収率で得られた（エントリー 1）。**2-59** から脱アセチルと環化を one-pot で行うことができれば、工程数の短縮と収率の向上が見込めると考えた。そこで、**2-59a** に DMF 中で NaOMe を作用させたところ、生じるチオラートイオン

で分子内 S_N2' 反応が進行し、より簡便にしかも 82% と高収率で **2-61a** を合成することができた (エントリー 2)。さらにヘキシル基を持つ **2-59b** に、同様に DMF 中で NaOMe を作用させたところ、目的とする **2-61b** を収率 75% で得ることができ、テトラヒドロチオフェンの 2 位にアルキル基も導入することができた。

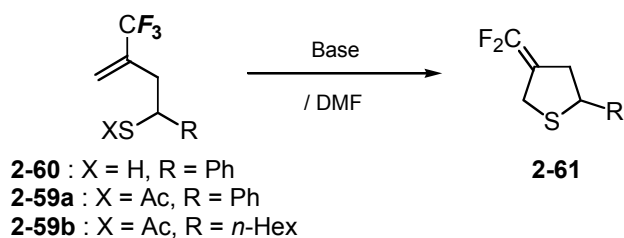


Table 2-16

entry	substrate	base	conditions	2-61
1	2-60	NaH (1.3)	100 °C, 1 h	64
2	2-59a	NaOMe (1.3)	100 °C, 10 h	82
3	2-59b	NaOMe (1.3)	100 °C, 15 h	75

2-6-3. 4 - トリフルオロメチルテトラヒドロチオフェンの合成

前項の環化反応をプロトン源の存在下で行えば、トリフルオロメチル基を有するテトラヒドロチオフェンが合成できると期待される。前述のピロリジン合成で述べたようにスルホンアミド由来の窒素求核種を用いた反応の場合には、高沸点であるエチレングリコール中で加熱する必要があった。これに対し、一般的にチオラートは窒素求核種よりも求核力が高いため、低温でも充分環化反応が進行するものと考えた。また、上述したようにアセチルチオ(AcS)基の脱アセチルと環化反応を **one-pot** で行ったほうが収率良く環化体が合成できたことから、ここでも AcS 基を有する **2-59** から一挙に環化を行うことにした。

2-59a にメタノール中で K_2CO_3 を作用させ、2 時間加熱還流した。その結果、脱アセチルと環化反応が **one-pot** で進行し、フッ化物イオンの脱離を完全に抑えることができ、トリフルオロメチル基を持つテトラヒドロチオフェン **2-62a** を 76% の収率で合成することができた。**2-62 a** には二つの立体異性体が存在しうる

が、生成物の ^1H 及び ^{19}F NMR のスペクトルを見ると、単一成分しか確認できなかったことから、この環化は高ジアステレオ選択的に進行している。また、AcS 基の α 位にアルキル基を持つ **2-59b** でも同様に環化が進行して、**2-62b** が収率 82% (ジアステレオマー比 92 : 8) で得られた。

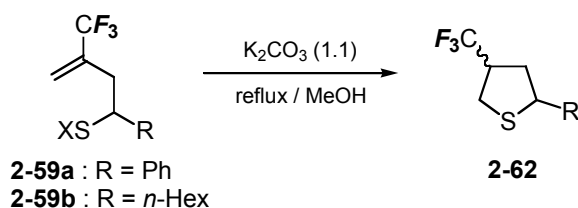


Table 2-17

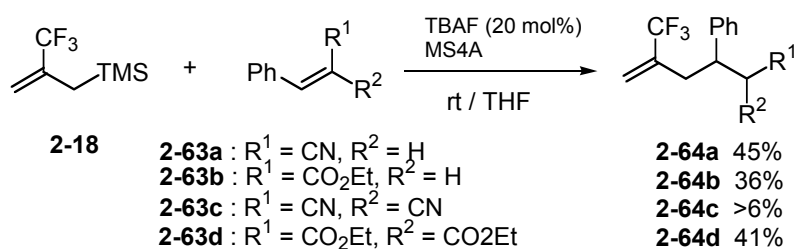
entry	substrate	time	2-62
1	2-59a	2 h	76 (>98 : 2)
2	2-59b	1 h	82 (92 : 8)

2-7. 炭素求核種による 5-*endo-trig* 環化 :

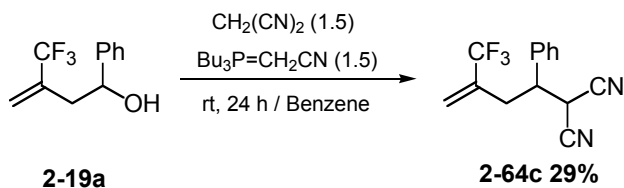
4 位フルオロ炭素置換シクロペンタンの合成

2-7-1. エステル部位、ニトリル部位を有するトリフルオロメチルビニル化合物の調製

ここまで述べてきたのは、スルホンアミド窒素やチオラートを分子内求核種とするトリフルオロメチルビニル化合物の環化であり、いずれもヘテロ元素求核種による 5-*endo-trig* 環化反応であった。つづいて、炭素求核種を用いた同様の 5-*endo-trig* 環化を試みることとし、環化前駆体となる基質の調製を行った。Knoevenagel 反応により調製した **2-63** と 2 - トリフルオロメチルアリルシラン **2-18** の共役付加反応から、ニトリル部位、エステル部位を一つもしくは二つ有するトリフルオロメチルビニル化合物 **2-64a-d** を調製した (スキーム 2-39)。ただしシアノ基を二つ持つ **2-64c** は、この方法によると収率が極めて低かったため、ホモアリルアルコールに対して改良型の光延反応³⁷⁾を行なって調製した (スキーム 2-40)。



Scheme 2-39



Scheme 2-40

2-7-2. ジフルオロメチレンシクロペンタンの合成

トリフルオロメチルビニル化合物 **2-64** を用いて環化反応を試みた。まずはじめに、シアノ基を一つ有する **2-64a** を用いて、環化反応の条件を検討することにした。THF 中、塩基として LDA や LHMDs を作用させたところ、痕跡量ながら目的とするシクロペンタン **2-66a** が得られた (エントリー 1、2)。目的物以外に多数の化合物の副生が見られたため、より弱い塩基である K_2CO_3 を用いたが、収率は改善されなかった (エントリー 3)。一方、塩基として KH や NaH を用いると収率は 20% まで向上した (エントリー 4、5)。ベンジル位のプロトンが塩基に引き抜かれ脱シアノ化物イオンの進行している可能性があったので、シアノ基をエトキシカルボニル基に代えて反応を行った。**2-64b** に DMF 中 NaH を作用させたが、収率は 18% とほとんど変化しなかった (エントリー 6)。ここで、反応性の高いエノラートが、分子間反応などの副反応を引き起こすため収率が低下していると考え、より安定なカルボアニオンを発生できる活性メチレン基を有する基質 **2-64c,d** で環化反応を行なうことにした。そこで、マロノニトリル部位やマロン酸ジエチル部位を有する **2-64c,d** に DMF 中 NaH を作用させ加熱したところ、予想通り収率が向上しジフルオロメチレン基を持つシクロペンタン **2-66c** が収率 61%、**2-66d** が収率 57% で得られた (エントリー 7、8)。

また、マロン酸ジエチル部位を持つ **2-64d** では KH を作用させると、さらに収率が向上し、目的のシクロペンタン **2-66d** を収率 71%の好収率で合成することができた（エントリー 9）。

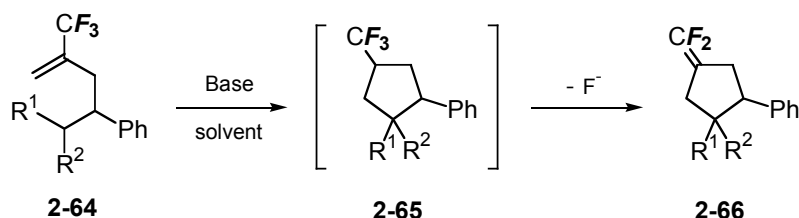


Table 2-18

entry	R ¹	R ²	base (eq)	solvent	conditions	2-66
1 ^{a)}	CN	H	(a) LDA (1.1)	THF	-78 °C, 1 h → rt, 2 h	< 7
2 ^{b)}	CN	H	(a) LHMDs (1.1)	THF	-78 °C, 1 h → rt, 2 h	< 3
3 ^{c)}	CN	H	(a) K ₂ CO ₃ (1.1)	THF	120 °C, 12 h	4
4	CN	H	(a) KH (1.5)	DMF	120 °C, 3 h	< 20
5	CN	H	(a) NaH (1.3)	DMF	120 °C, 20 h	22
6	CO ₂ Et	H	(b) NaH (1.3)	DMF	120 °C, 3 h	18
7	CN	CN	(c) NaH (1.3)	DMF	100 °C, 3 h	61
8	CO ₂ Et	CO ₂ Et	(d) NaH (1.5)	DMF	110 °C, 6 h	57
9	CO ₂ Et	CO ₂ Et	(d) KH (1.8)	DMF	110 °C, 2 h	77

2-7-3. トリフルオロメチルシクロペンタンの合成

前項で述べた炭素求核種による環化反応をプロトン源の存在下で行い、トリフルオロメチル基を有するシクロペンタンの合成を試みた。

エチレングリコール中 **2-64d** に KOH を作用させて、130 °Cで1時間攪拌した。その結果、原料は消失したが目的のトリフルオロメチル置換体 **2-67** は生成せず、エステル交換が進行した化合物が定量的に得られるだけだった。そこで、エステル交換による影響がないようにエタノール中で環化反応を行うことを考えた。ただし、エタノールの還流温度では環化は進行しないと考えられたので、封管中で反応を行うことにした。エタノール中 NaH を作用させて、封管中

130 °Cで20時間加熱したところ、目的とするトリフルオロメチル基を持つシクロペンタン **2-67** が6%の収率で得られた（エントリー2）。この他に副生成物として、原料の **2-64d**、および環化した **2-67** のエステル部位が加水分解されさらに脱二酸化炭素した化合物 **2-68** と **2-69** が各々20%と、3%の収率で得られた。このように、収率低下の原因は、反応系中にわずかに存在する水による加水分解と考え、系中の水を取り除くためにモレキュラーシーブス 3A を添加して反応を行った（エントリー3）。しかし、加水分解と脱二酸化炭素を完全に抑えることはできず、**2-68**, **2-69** が副生してしまったが、**2-67** の収率を25%まで向上させることができた。

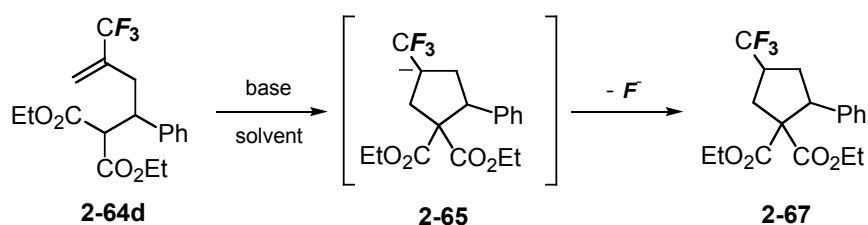
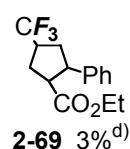
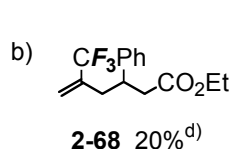
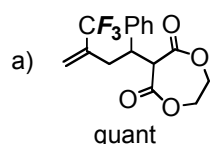


Table 2-19

entry	base (eq)	solvent	conditions	2-67
1 ^{a)}	KOH (5.0)	(CH ₂ OH) ₂	130 °C, 1 h	0
2 ^{b)}	NaH (1.3)	EtOH	130 °C, 20 h	6 ^{d)}
3 ^{c), e)}	NaH (1.3)	EtOH	130 °C, 20 h	25



d) NMR収率

e) MS3A添加

c) **2-68** 19%, **2-69** 4%

以上述べてきた本章での検討により窒素、硫黄、炭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の *5-endo-trig* 環化を達成することができた。すなわち、合成化学的に多くの制約があったトリフルオロメチルビニル化合物の *S_N2'* 反応を、分子内環化反応へ展開することによって効率良く進行させることができ、含フッ素五員環化合物の系統的な合成法を確立できた。また、本環化反応が求核的 *5-endo-trig* 環化であることも明らかになり、機構的にも興味深い反応を見出すことができた。

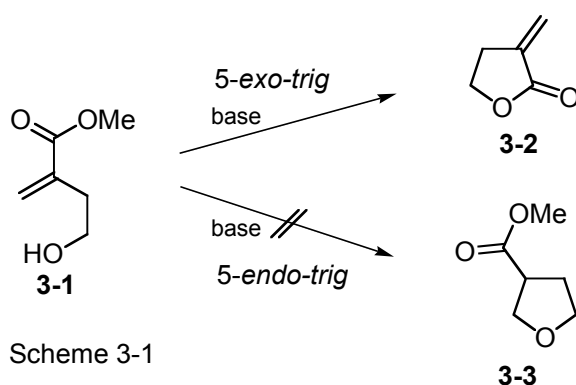
第三章 3位官能基を有するホモアリルアミドの 5-*endo-trig* 環化による 含窒素ヘテロ 5 員環の構築

3-1. 緒言

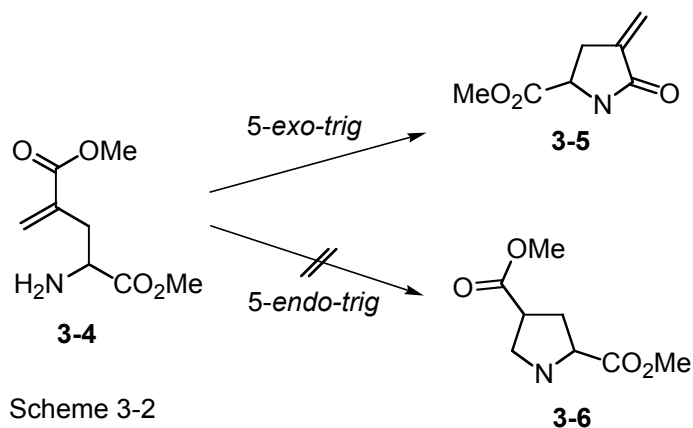
第二章では、トリフルオロメチルビニル化合物の反応性を利用することにより、Baldwin 則では困難とされている 5-*endo-trig* 環化を達成した結果を述べた。この手法を用いてフルオロ炭素置換基を有する 5 員環化合物であるインドール、ピロリジン、テトラヒドロチオフェン、シクロペンタンの合成に成功した。本章では 5-*endo-trig* 環化そのものに焦点を当て、フッ素置換基の効果について検討するとともに、他の官能基を有するホモアリルアミドで環化を試みた結果を述べる。

5-*endo-trig* 環化が不利な環化形式とされている理由については、既に序論で述べた。すなわち、二重結合を形成する炭素への求核付加は、約 109° の角度をとって sp^2 炭素を攻撃することが要求される。しかし、5-*endo-trig* 環化では炭素鎖が短いためにこの 109° の角度を取り難く、不利な環化とされている。

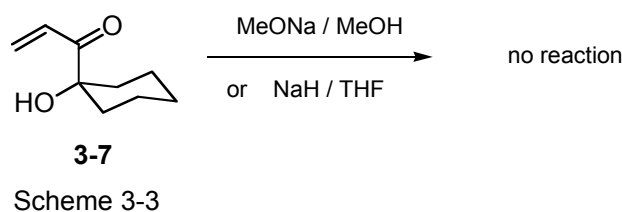
このように求核的な 5-*endo-trig* 環化が進行し難いことを、Baldwin は、次のような実験事実で示している³⁸⁾。例えば、ホモアリルアルコール **3-1** を塩基で処理をすると、テトラヒドロフラン **3-3** は全く得られず、5-*exo-trig* 環化が進行したラクトン **3-2** のみが得られる (スキーム 3-1)。



また、窒素求核種でも同様の傾向が見られる。対応する塩酸塩を中和してアミン **3-4** を遊離させると、速やかに *5-exo-trig* 環化が進行し、ラクタム **3-5** が得られる。(スキーム 3-2)。

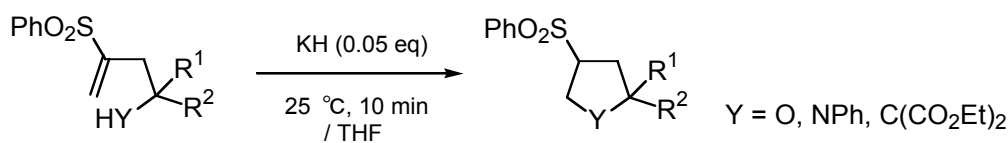


さらに、*5-endo-trig* 環化以外の反応経路のないエノン **3-7** を塩基で処理しても、環化は全く進行しない。(スキーム 3-3)



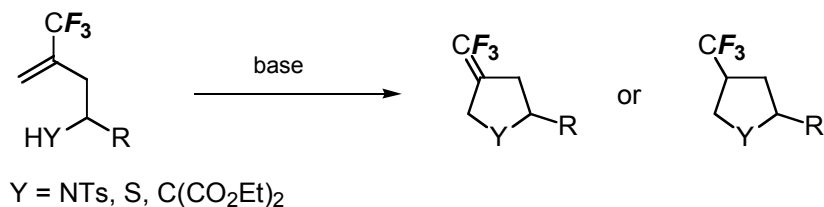
これらのことから Baldwin は、*5-endo-trig* 環化は極めて不利な環化形式だと説明している。

実際にこの不利な *5-endo-trig* 環化が進行している報告例としては、求電子剤を用いる環化やラジカル環化についての報告が多く、塩基性条件下での求核的な *5-endo-trig* 環化が進行した例はビニルスルホンを用いた反応 (スキーム 3-4) など、数例しかない^{14, 15)}。



Scheme 3-4

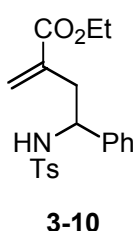
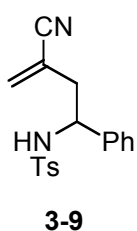
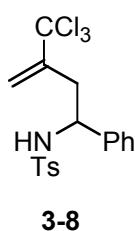
これらのことから、第二章で述べた求核的な *5-endo-trig* 環化である本環化は非常に珍しいことが分かる（スキーム 3-5）。



Scheme 3-5

そこで、この *5-endo-trig* 環化そのものに焦点を当て、本環化がトリフルオロメチルビニル化合物に特有な反応であるかを調べるために、他の官能基を有するホモアリルアミドで環化を行ない、比較検討することとした。ビニル位の官能基として、フッ素を同じハロゲンである塩素に変えたトクロロメチル基、置換基の誘起効果を定量化した Hammett の置換基定数（表 3-1）からトリフルオロメチル基よりやや電子求引性の高いシアノ基、上述した *5-exo-trig* 環化体しか得られないと報告された基質にある（スキーム 3-1、3-2）エトキシカルボニル基の 3 種を選んだ。これらの官能基を有するホモアリルアミド **3-8**, **3-9**, **3-10** を用いて、環化を試みることにした。

Table 3-1 Hammettの置換基定数

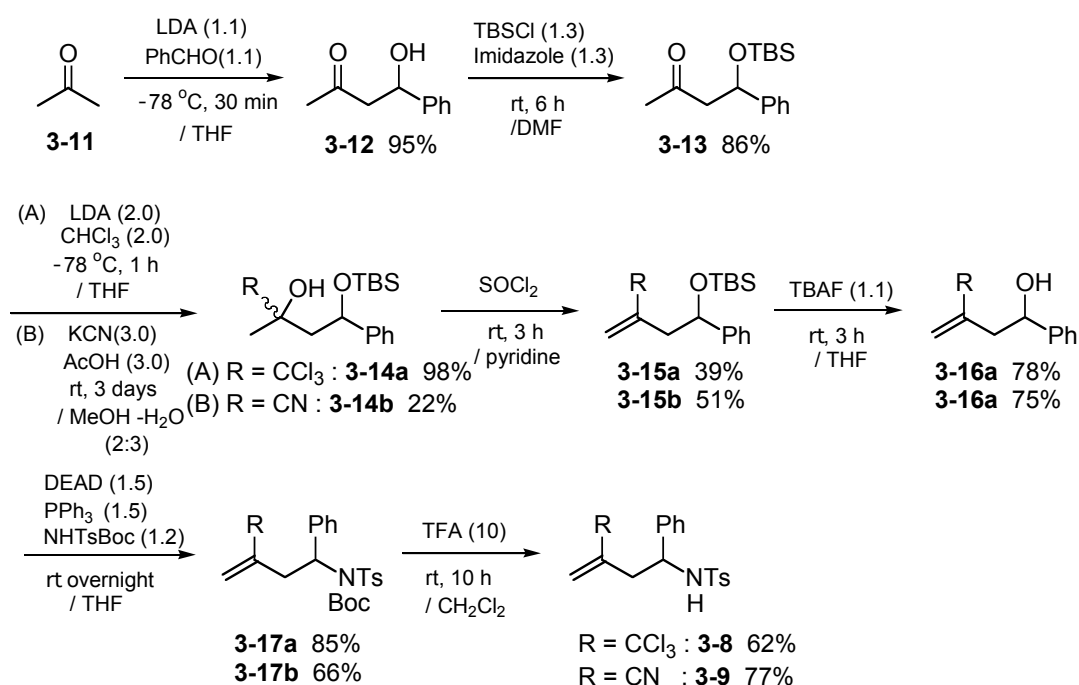


置換基	σ_1
CH ₃	-0.01
H	0
CO ₂ Et	0.30
CF ₃	0.40
CN	0.57
SO ₂ CH ₃	0.59

3-2. 3位官能基を有するホモアリルアミドの調製

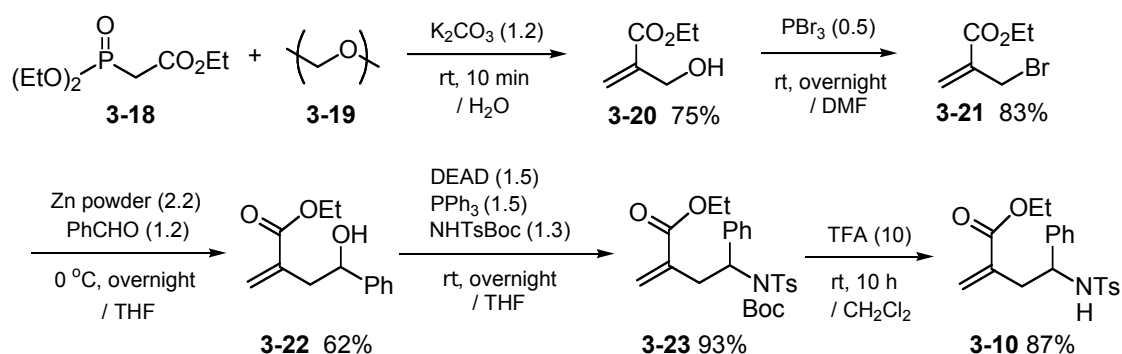
まず、ビニル位にトリクロロメチル基、シアノ基を持つホモアリルアミド **3-8**, **3-9** を合成した（スキーム 3-6）。アセトンとベンズアルデヒドのアルドール反

応によってβ-ヒドロキシケトン **3-12** を合成し、その後ヒドロキシ基を TBS 基で保護して **3-13** を得た。**3-13** にトリクロロメチルアニオンもしくはシアノ化物イオンを作用させてアルコール **3-14** へと導いた後、ピリジン中で塩化チオニルを作用させて脱水し、**3-15** を合成した。この **3-15** への脱水の際、環内部に二重結合を生じた化合物が副生したが、シリカゲルカラムで分離することができた。**3-15** の TBS 基を除去した後に光延反応を行ない、NTsBoc 基を導入した。得られた **3-17** の Boc 基を除去することで、トリクロロメチルビニル基、シアノビニル基をもつホモアリルアミド **3-8**、**3-9** を調製することができた。



Scheme 3-6

次に、分子内にエステル部位を有するホモアリルアミド **3-10** を合成した。ホスホン酸エステル **3-18** とパラホルムアルデヒド **3-19** から、文献既知の手法を用いてホモアリルアルコール **3-22** を得た。その後、スキーム 3-6 と同様に光延反応によりヒドロキシ基を NHTsBoc 基に変換した後、Boc 基を除去することにより分子内にエステル部位を有するホモアリルアミド **3-10** を合成することができた (スキーム 3-7)。



Scheme 3-7

3-3. 3位官能基を有するホモアリルアミドの 5-*endo-trig* 環化：

4位官能基を有するピロリジンの合成

まず、トリクロロメチルビニル化合物 **3-8** で環化反応を行ない、フッ素との脱離能、電気陰性度、大きさなどの違いが分子内 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応による 5-*endo-trig* 環化にどのような影響を与えるのかを調べた。

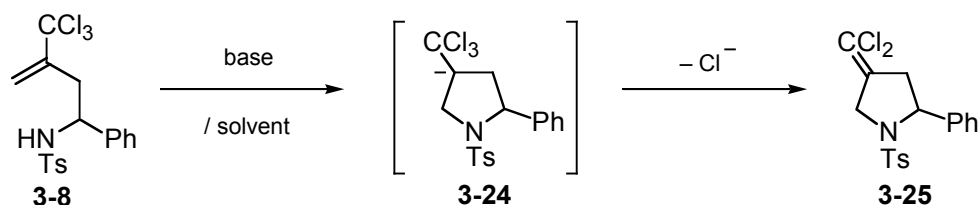


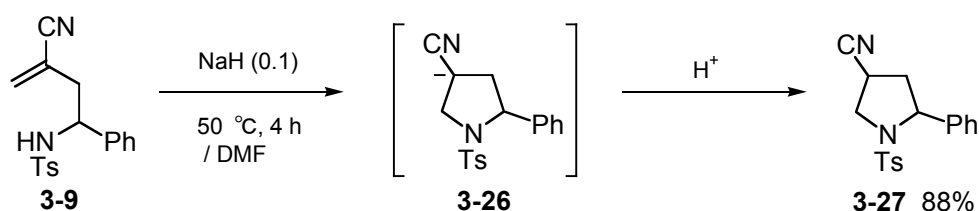
Table 3-2

entry	base (eq)	solvent	conditions	3-25 / %
1	NaH (1.3)	DMF	40 °C, 4 h	64
2	NaH (1.3)	DMF	80 °C, 15 min	89

DMF 中 **3-8** に NaH を作用させ、40 °C で 4 時間攪拌した。その結果、5-*endo-trig* 環化が進行したジクロロメチレン基を持つピロリジン **3-25** が 64% 得られた (エントリー 1)。また、80 °C で反応を行うと 15 分で環化原料 **3-8** は消失し、89% の収率で **3-25** を得ることができた (エントリー 2)。このように、塩化物イオンの脱離を伴う $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応を 5-*endo-trig* 環化反応に適用すると、フッ

素原子のとき (120 °C) よりも低温 (40–80 °C) で環化することがわかった。

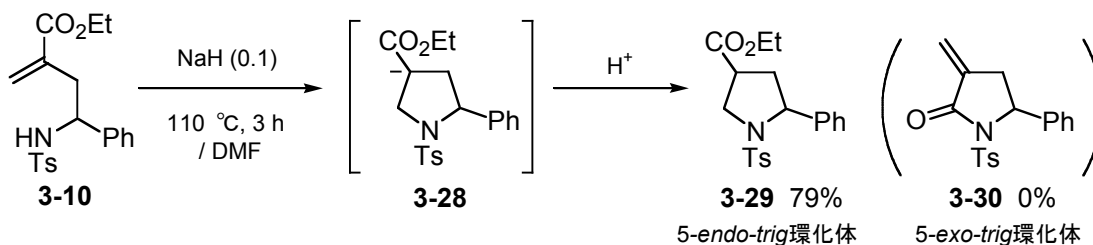
次に、トリフルオロメチル基よりやや電子求引性の大きいシアノ基を有する **3-9** の環化を試みた。DMF 中 **3-9** に触媒量の NaH を作用させ 50 °C で 4 時間攪拌すると、分子内付加反応が進行し、4 位にシアノ基を持つピロリジンを 88% 得ることができた (スキーム 3-8)。この反応では、カルボアニオン **3-26** が出発物質 **3-9** のトシルアミノ基のプロトンを引き抜くため、NaH は触媒量で反応が進行している。



Scheme 3-8

このように、ホモアリルアミドのビニル位にトリフルオロメチル基よりも電子求引性がやや大きいシアノ基を導入すると、トリフルオロメチル基の場合 (120 °C、2 時間) よりも穏やかな条件 (50 °C、4 時間) で環化が進行した。

エステル部位を有するホモアリルアミド **3-10** でも同様の環化を行った (スキーム 3-8)。DMF 中で **3-10** に触媒量の NaH を作用させ、110 °C で 3 時間攪拌した。その結果、5-*endo-trig* 環化体 **3-29** のみが収率 79% で得られた。緒言で述べたスキーム 3-1、3-2 の 5-*exo-trig* 環化体しか得られないとする報告を考慮すると、この結果は注目に値する。



Scheme 3-9

このように、フッ素原子よりも脱離能が高い塩素に代えても、またトリフルオロメチル基よりも電子求引性の高いシアノ基を導入しても、穏やかな条件で

5-*endo-trig* 環化が進行した。さらに、エトキシカルボニル基を導入しても、環化は進行した。

これらの環化が進行した理由についてはさらに詳細な検討が必要だが、現在のところ次の2点を考えている。

1. 環化化反応を行ったトシルアミドは図3-1のように、ホモアリル基の1位置換基と3位上の電子求引性基との間に立体反発が生じ、5-*endo-trig* 環化が進行しやすい配置をとっている。

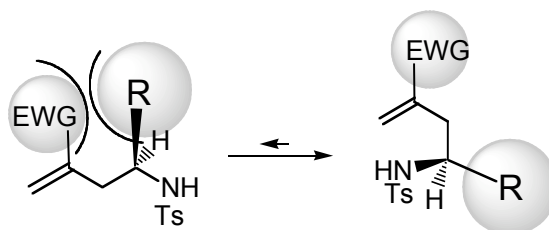


Figure 3-1

2. トシルアミダートのような柔らかい求核種を用いることで、Michael 型の環化が進行し易くなっている。

また、フッ素に代えて塩素を用いることで反応性が向上したのは、トリクロロメチル基がトリフルオロメチル基よりも嵩高いために、上述したような立体反発を強く受け、環化が進行する配置をとりやすかったことと、塩化物イオンがフッ化物イオンよりも脱離能が高く、 S_N2' 反応をし易いためと考えている。また、トリフルオロメチル基をシアノ基に代えて5-*endo-trig* 環化反応が進行し易くなった理由は、電子求引力が増すことで環化後の中間体であるカルボアニオン **3-26** の安定性が大きくなるためと考えている。

このように、本環化システム（ホモアリル基の1位にソフトな求核部位と置換基、3位に電子求引基）の要件を満たせば、トリフルオロメチル基に限らず、トリクロロメチル基、シアノ基、エトキシカルボニル基を有するホモアリルアミドでも、一般に困難とされている5-*endo-trig* 環化が進行することを明らかにした。

実験の部

核種分析装置は以下に示した機種を使用した。

^1H 核磁気共鳴スペクトル (^1H NMR)

Bruker Avance500 (500 MHz), Bruker DRX500 (500 MHz),
JEOL-AL400 (400 MHz), JEOL-AL270 (270 Hz)

^{13}C 核磁気共鳴スペクトル (^{13}C NMR)

Bruker Avance500 (125 MHz), Bruker DRX500 (125 MHz)

^{19}F 核磁気共鳴スペクトル (^{19}F NMR)

Bruker Avance500 (471 MHz)

赤外吸収スペクトル (IR)

HORIBA FT-300S

高分解能質量スペクトル (HR-FABMS)

JEOL JMX-SX102A(ionization energy: 70 eV)

NMR スペクトルの測定は、すべて ^1H NMR ではクロロホルム($\delta = 7.24$)を ^{13}C NMR では重クロロホルム($\delta = 77.0$)を ^{19}F NMR ではヘキサフルオロベンゼン($\delta = 77.0$)を内部標準として使用した。

融点(mp)は未補正值を示す。

薄層クロマトグラフィー(TLC)には和光純薬製ワコーゲル B-5F(シリカゲル)を、カラムクロマトグラフィーには富士シリシア化学株式会社工業分取用シリカゲル PSQ100B(球状中性)をそれぞれ使用した。

アセトニトリルは水素化カルシウムから蒸留したものをモレキュラーシーブス 4A (MS4A) を加えて保存したものを用いた。テトラヒドロフラン(THF)は、市販品(関東化学)に MS4A を加えて保存したものを用いた。ジクロロメタンは五酸化リンおよびカルシウムヒドリドから蒸留したものを MS4A 上に保存したものを用いた。ベンゼンおよびトルエンは塩化カルシウムで乾燥した後蒸留したものに MS4A を加えて乾燥、保存したものを用いた。

なお、特に断らない限り、反応操作はアルゴン雰囲気下で行なった。

第一章

1 – 2.

4-Difluoromethylisoquinoline (1-6a)

To a solution of 4-trifluoromethyl-3,4-dihydroisoquinoline **1-5a** (70.1 mg, 0.352 mmol) and LiBr (32.6 mg, 0.375 mmol) in DMSO (3 mL) was added DBU (70 μ L, 0.468 mmol) under argon. After the reaction mixture was stirred at 100 °C for 6 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (5 $\times$ 20 mL). The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) to give **1-6a** (50.5 mg, 80%) as a colorless crystal.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (1H, t, J_{HF} = 54.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.66 (1H, s), 9.35 (1H, s). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 115.1 (t, J_{CF} = 238 Hz), 123.1, 123.2 (t, J_{CF} = 22 Hz), 127.9, 128.4, 128.4, 131.6, 132.1, 141.7 (t, J_{CF} = 9 Hz), 156.0. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_{F} 50.8 (2F, d, J_{FH} = 54 Hz).

IR (neat) 3438, 1623, 1572, 1510, 1385, 1155, 1122, 1043, 1024, 904, 752, 667 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₀H₇NF₂: C, 67.04; H, 3.94; N, 7.82%. Found: C, 66.88; H, 4.20; N, 7.75%.

4-Difluoromethylisoquinoline-*N*-oxide (1-6b)

To a solution of 4-trifluoromethyl-3,4-dihydroisoquinoline-*N*-oxide **1-5b** (70.3 mg, 0.327 mmol) and LiBr (56.5 mg, 0.650 mmol) in DMSO (3 mL) was added DBU (68 μ L, 0.455 mmol) under argon. After the reaction mixture was stirred at 80 °C for 40 min, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with CHCl₃ (3 $\times$ 20 mL). The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (MeOH–AcOEt 10:1) to give **1-6b** (52.6 mg, 83%) as a colorless crystal.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (1H, t, J_{HF} = 53.9 Hz), 7.70 (2H, m), 7.80 (1H, m), 8.05 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.82 (1H, s). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 112.2 (t, J_{CF} = 242 Hz), 123.2, 125.1, 125.7, 128.2 (t, J_{CF} = 23 Hz), 129.9, 130.0, 130.1, 135.6 (t, J_{CF} = 10 Hz), 137.8. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_{F} 47.1 (2F, d, J_{FH} = 54 Hz). IR (neat) 3444, 1564, 1506, 1452, 1400, 1329, 1186, 1167, 1113, 1018, 779, 646 cm⁻¹. HRMS:

Calcd for C₁₀H₈NF₂O (M⁺) 196.0575, found 196.0574.

1 – 3.

4-Trifluoromethylisoquinoline (1-11)

To a solution of 4-trifluoromethyl-3,4-dihydroisoquinoline **1-5a** (58.6 mg, 0.294 mmol) in *m*-Xylene (3 mL) was added Pd/C (5%, 50.7 mg, 0.0238 mmol) under argon. After the reaction mixture was refluxed for 100h, the mixture was filtered through a pad of Celite. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) to give **1-11** (46.4 mg, 80%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (1H, dd, *J* = 8.5, 8.5 Hz), 7.87 (1H, dd, *J* = 8.5, 8.5 Hz), 8.09 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 8.87 (1H, s), 9.41 (1H, s). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 120.2 (q, *J*_{CF} = 29 Hz), 123.2, 124.3 (q, *J*_{CF} = 272 Hz), 128.1, 128.3, 128.4, 131.4, 132.1, 141.0 (q, *J*_{CF} = 7 Hz), 156.9.

第二章

2 – 2

3-Difluoromethylene-1-tosylindoline (2-11)

To a suspension of sodium hydride (NaH, 148 mg, 60 % dispersion in mineral oil, 3.70 mmol) was added **2-10** (970 mg, 2.84 mmol) in DMF (15 mL) at 0 °C under an argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 6 h at 80 °C, and then phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (20 mL × 3). The combined extracts were washed with brine and dried over MgSO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 10:1) to give **2-11** (767 mg, 84%) as a colorless solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.37 (3H, s), 4.55 (2H, dd, *J* = 4.1, 4.1 Hz), 7.03 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.22–7.27 (4H, m), 7.67–7.71 (3H, m). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 49.2 (d, *J*_{CF} = 3.5 Hz), 88.2 (dd, *J*_{CF} = 22, 22 Hz), 114.8, 123.3 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 123.4 (d, *J*_{CF} = 2 Hz), 124.2, 127.2, 129.0, 129.9, 133.5, 142.7 (d, *J*_{CF} = 5 Hz), 144.6, 149.8 (dd, *J*_{CF} = 287, 287 Hz). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 74.9 (1F, dt, *J*_{FF} = 43 Hz, *J*_{FH} = 4 Hz), 77.8 (1F, dt, *J*_{FF} = 43 Hz, *J*_{FH} = 4 Hz). IR (neat) 3504, 1760, 1597, 1475, 1464, 1362, 1269, 1169, 812, 752 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₆H₁₃NF₂O₂S: C, 59.80; H, 4.08; N, 4.36%. Found: C, 59.96; H, 4.25; N, 4.18%.

3-Bromodifluoromethyl-1-tosylindole (2-14)

To a solution of **2-11** (74.9 mg, 0.233 mmol) in CCl₄ (3 mL) at 25 °C was added Br₂ (51.6 mg, 0.323 mmol) in CCl₄ (0.3 mL) under argon. After the reaction mixture was stirred at 25 °C for 2.5 h and phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3 × 20 mL). The combined extracts were washed with aq. Na₂S₂O₃ and brine, and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on Florisil (hexane–AcOEt 5:1) to give **2-14** (89.2 mg, 96%) as a colorless crystal.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.04 (3H, s), 7.29 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.35 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.40 (1H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 7.76 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.83 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.89 (1H, s), 7.97 (1H, d, *J* = 7.6 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.6, 113.5, 114.3 (t, *J*_{CF} = 297 Hz), 120.1 (t, *J*_{CF} = 28 Hz), 120.6, 124.1, 124.2 (t, *J*_{CF} = 7 Hz), 125.2 (t, *J*_{CF} = 3 Hz), 125.8, 127.1, 130.2, 134.5, 134.8, 145.8. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 121.9 (2F, s). IR (neat) 3149, 3018, 2924, 1562, 1448, 1379, 1190, 958 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₆H₁₂NBrF₂O₂S: C, 48.01; H, 3.02; N, 3.50. Found: C, 48.18; H, 3.18; N, 3.27.

3-Difluoromethyl-1-tosylindole (2-13)

To a solution of NaI (54 mg, 0.36 mmol) in CH₃CN (2 mL) at 25 °C was added Me₃SiCl (39 mg, 0.36 mmol), water (3.2 mg, 0.18 mmol), and then **2-11** (72 mg, 0.23 mmol) under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 h. The reaction was quenched with water (10 mL) and organic material were extracted with AcOEt (3 × 15 mL). The combined extracts were washed with aq. Na₂S₂O₃ and brine, and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 10:1) to give **2-13** (69 mg, 96%) as a colorless crystal.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (3H, s), 6.86 (1H, t, *J*_{HF} = 55.6 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.30 (1H, dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 7.38 (1H, dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 7.4 Hz), 7.78 (1H, t, *J*_{HF} = 2.4 Hz), 7.80 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.98 (1H, d, *J* = 7.4 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.6, 111.8 (t, *J*_{CF} = 235 Hz), 113.7, 116.6 (t, *J*_{CF} = 26 Hz), 120.4, 123.9, 125.5 (t, *J*_{CF} = 10 Hz), 125.6, 126.6, 127.0, 130.1, 134.8, 135.0, 145.6. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 50.6 (2F, dd, *J*_{HF} = 56, 2 Hz). IR (neat) 3114,

3022, 2968, 1595, 1568, 1446, 1373, 1174, 968 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₆H₁₃NF₂O₂S; C, 59.80; H, 4.08; N, 4.36. Found: C, 59.83; H, 4.18; N, 4.14.

3-Trifluoromethyl-1-tosylindole (2-15)

To a solution of **2-11** (226 mg, 0.704 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) at -10 °C was added Et₃N·3HF (285 mg, 1.77 mmol) and *N*-iodosuccinimide (364 mg, 1.62 mmol) under argon. After the reaction mixture was stirred at -10 °C for 2.5 h, aq. Na₂S₂O₃ was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3 × 15 mL). The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) to give **2-15** (214 mg, 90%) as a colorless crystal.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.37 (3H, s), 7.28 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz), 7.40 (1H, dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz), 7.66 (1H, d, *J* = 7.7 Hz), 7.82 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.94 (1H, q, *J*_{HF} = 1.4 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 7.7 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.6, 112.9 (q, *J*_{CF} = 37 Hz), 113.6, 120.1, 122.8 (q, *J*_{CF} = 266 Hz), 124.2, 125.6, 125.8, 126.1 (q, *J*_{CF} = 6 Hz), 127.1, 130.2, 134.6, 134.7, 145.9.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 102.3 (3F, s). IR (neat) 3124, 3064, 2978, 1595, 1448, 1387, 1176, 1147, 1030, 912 cm⁻¹. HRMS: Calcd for C₁₀H₈NF₂O (M⁺) 340.0620, found 340.0617.

2 – 4

2 – 4 – 1

分子内にトリフルオロメチルビニル基を持つスルホンアミドの調整法の代表例として、**2-21a** の調整法を示す。**2-21b-h** は **2-21a** と同様の手法で調製した。

N-(1-Phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl)-*N*-*t*-butoxycarbonyl-*p*-toluenesulfonamide (2-20a)

To a solution of 1-phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-en-1-ol **2-19a** (512.0 mg, 2.37 mmol), PPh₃ (1.24 g, 4.73 mmol) and *N*-*t*-butoxycarbonyl-*p*-toluenesulfonamide (945 mg, 3.48 mmol) in THF (15 mL) at 0 °C was added DEAD (40% in toluene solution, 0.82 ml, 4.70 mmol) under argon. After the reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 h. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 10:1) to give **2-20a** (1.12 g, 95%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (9H, s), 2.40 (3H, s), 3.22 (1H, dd, *J* = 15.5, 6.5 Hz), 3.39 (1H, dd, *J* = 15.5, 8.7 Hz), 5.50 (1H, s), 5.83 (1H, s), 5.93 (1H, dd, *J* = 8.7, 6.5 Hz), 7.20 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.31 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 7.35 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 7.45 (2H, d, *J* = 7.4 Hz), 7.53 (2H, d, *J* = 8.1 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 27.7, 31.9, 58.9, 84.6, 121.5 (q, *J*_{CF} = 6 Hz), 123.6 (q, *J*_{CF} = 272 Hz), 127.8, 128.1, 128.3, 128.4, 128.9, 134.7 (q, *J*_{CF} = 30 Hz), 138.6, 144.1, 150.8, 171.1. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 93.3 (3F, s). IR (neat) 3018, 2981, 2933, 1728, 1599, 1354, 1169, 1151, 1122 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₂₃H₂₆NF₃O₄S; C, 58.84; H, 5.58; N, 2.98. Found: C, 58.60; H, 5.71; N, 2.79.

***N*-(1-Phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl)-*p*-toluenesulfonamide (2-21a)**

To a solution of *N*-(1-phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl)-*N*-*t*-butoxycarbonyl-*p*-toluenesulfonamide **2-20a** (933.8 mg, 1.99 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) at 25 °C was added CF₃CO₂H (1.53 mL, 19.9 mmol) under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 h. The reaction was quenched with Na₂CO₃ (20 mL) and organic material were extracted with CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). The combined extracts were washed with brine, and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 2:1) to give **2-21a** (688.4 mg, 94%) as a colorless crystal.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.37 (3H, s), 2.58 (1H, dd, *J* = 15.3, 7.2 Hz), 2.71 (1H, dd, *J* = 15.3, 7.8 Hz), 4.49 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.3, 7.2 Hz), 4.91 (1H, brs), 5.19 (1H, s), 5.63 (1H, s), 7.02–7.04 (2H, m), 7.14 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.17–7.19 (3H, m), 7.54 (2H, d, *J* = 8.2 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.4, 37.6, 56.5, 121.9 (q, *J*_{CF} = 5 Hz), 123.3 (q, *J*_{CF} = 272 Hz), 126.6, 127.1, 127.8, 128.6, 129.3, 133.4 (q, *J*_{CF} = 30 Hz), 137.2, 139.5, 143.2. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 93.4 (3F, s). IR (neat) 3269, 3064, 3030, 2927, 1456, 1325, 1159, 1120, 912 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₈H₁₈NF₃O₂S; C, 58.52; H, 4.91; N, 3.79. Found: C, 58.56; H, 5.08; N, 3.80.

***N*-[1-(*p*-Bromophenyl)-3-trifluoromethyl-but-3-enyl]-*p*-toluenesulfonamide (2-21b)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.39 (3H, s), 2.49 (1H, dd, *J* = 15.2, 7.2 Hz), 2.64 (1H, dd, *J* = 15.2, 8.0 Hz), 4.46 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.6, 7.2 Hz), 5.21 (1H, s), 5.61 (1H, s), 5.91 (1H, brs), 6.90 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.12 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.25 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.50 (2H, d, *J* = 8.4 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.4, 37.4, 55.9, 121.6,

122.3 (q, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 123.2 (q, $J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 127.0, 128.4, 129.4, 131.5, 133.0 (q, $J_{\text{CF}} = 30$ Hz), 136.9, 138.4, 143.6. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 93.5 (3F, s). IR (neat) 3263, 3061, 3030, 2924, 2872, 1489, 1321, 1155, 1117, 953 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NBrF}_3\text{O}_2\text{S}$; C, 48.23; H, 3.82; N, 3.12. Found: C, 48.14; H, 3.77; N, 2.89. mp. 131-133 $^{\circ}\text{C}$.

***N*-[1-(2,4-Dimethoxyphenyl)-3-trifluoromethyl-but-3-enyl]-*p*-toluenesulfonamide (2-21c)**

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.32 (3H, s), 2.61 (1H, dd, $J = 15.4, 6.9$ Hz), 2.75 (1H, dd, $J = 15.4, 7.8$ Hz), 3.70 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.49 (1H, ddd, $J = 9.9, 7.8, 6.9$ Hz), 5.23 (1H, s), 5.48 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 5.62 (1H, s), 6.18 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.21 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.2$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.3, 35.4, 55.1, 55.3, 55.5, 98.7, 103.8, 119.0, 121.2 (q, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 123.5 (q, $J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 126.9, 128.9, 130.7, 134.0 (q, $J_{\text{CF}} = 30$ Hz), 137.5, 142.6, 157.3, 160.5. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 93.2 (3F, s). IR (neat) 3276, 3003, 2939, 2839, 1614, 1508, 1325, 1157, 1115, 1034 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NF}_3\text{O}_4\text{S}$; C, 55.93; H, 5.16; N, 3.26. Found: C, 55.91; H, 5.20; N, 3.05.

***N*-[1-(2-Furyl)-3-trifluoromethyl-but-3-enyl]-*p*-toluenesulfonamide (2-21d)**

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 2.66 (1H, dd, $J = 15.1, 8.0$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 15.1, 7.5$ Hz), 4.61 (1H, ddd, $J = 8.6, 8.0, 7.5$ Hz), 5.24 (1H, s), 5.32 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.64 (1H, s), 5.92 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.10 (1H, dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.1$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.4, 35.0, 50.2, 107.8, 110.3, 121.9 (q, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 123.3 (q, $J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 127.0, 129.4, 132.1 (q, $J_{\text{CF}} = 30$ Hz), 137.3, 142.1, 143.3, 151.2. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 93.4 (3F, s). IR (neat) 3269, 1599, 1326, 1157, 1114, 1011, 949 cm^{-1} . HRMS: Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{F}_3\text{S}$ (M^+) 360.0882, found 360.0878.

***N*-(1-Styryl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl)-*p*-toluenesulfonamide (2-21e)**

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.29 (3H, s), 2.44 (1H, dd, $J = 15.2, 7.4$ Hz), 2.53 (1H, dd, $J = 15.2, 7.4$ Hz), 4.16 (1H, dddd, $J = 7.4, 7.4, 7.4, 7.4$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 1$ Hz), 5.74 (1H, s), 5.76 (1H, dd, $J = 16.0, 7.4$ Hz), 6.25 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.20-7.27 (5H, m), 7.71 (2H, d, $J = 8.3$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.4, 36.2, 54.5, 122.0 (q, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 123.3 (q, $J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 126.4, 127.1, 127.3, 127.9, 128.4, 129.6, 132.6, 133.4 (q, $J_{\text{CF}} = 30$ Hz), 135.8,

137.6, 143.5. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 93.4 (3F, s). IR (neat) 3261, 1599, 1495, 1323, 1215, 1157, 1119, 966 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NF}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 60.75; H, 5.10; N, 3.54. Found: C, 60.54; H, 5.03; N, 3.48.

***N*-(1-*n*-Hexyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl)-*p*-toluenesulfonamide (2-21f)**

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.84 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.02-1.32 (9H, m), 1.45 (1H, m), 2.26 (1H, dd, $J = 14.9, 7.3$ Hz), 2.37 (1H, dd, $J = 14.9, 6.6$ Hz), 2.42 (3H, s), 3.40 (1H, m), 4.29 (1H, brs), 5.32 (1H, s), 5.66 (1H, s), 7.29 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.2$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 21.4, 22.4, 24.9, 28.7, 31.5, 34.3, 36.0, 52.4, 121.3 (q, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 123.2 (q, $J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 127.0, 129.5, 134.3 (q, $J_{\text{CF}} = 29$ Hz), 137.9, 143.3. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 93.6 (3F, s). IR (neat) 3276, 3020, 2956, 2929, 2860, 1217, 1159, 1120 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NF}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 57.27; H, 6.94; N, 3.71. Found: C, 57.03; H, 7.20; N, 3.59. mp. 65-67 $^{\circ}\text{C}$.

4-Methyl-*N*-[1-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-3-trifluoromethyl-but-3-enyl]-benzenesulfonamide (2-21g)

(55 : 45 mixture)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) **major** δ 1.44-1.80 (6H, m), 2.40-2.52 (5H, m), 3.43-3.61 (4H, m), 4.36 (1H, m), 5.39 (1H, s), 5.49 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.69 (1H, s), 7.29 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 7.9$ Hz). **minor** δ 1.44-1.80 (6H, m), 2.40-2.52 (5H, m), 3.31 (1H, dd, $J = 10.1, 3.5$), 3.43-3.61 (3H, m), 4.32 (1H, m), 5.10 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.41 (1H, s), 5.69 (1H, s), 7.29 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

7,7-Dimethoxy-2-trifluoromethyl-hept-1-en-4-ol (2-26)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.51 (1H, dddd, $J = 14.6, 8.4, 8.4, 6.3$ Hz), 1.64 (1H, dddd, $J = 14.6, 8.6, 6.6, 3.6$ Hz), 1.72-1.83 (2H, m), 2.32 (1H, dd, $J = 14.9, 8.7$ Hz), 2.33 (1H, s), 2.41 (1H, dd, $J = 14.9, 4.3$ Hz), 3.35 (3H, s), 3.83 (1H, m), 4.40 (1H, dd, $J = 5.4, 5.4$ Hz), 5.50 (1H, d, $J = 1$ Hz), 5.79 (1H, d, $J = 1$ Hz).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 28.8, 31.8, 38.0, 52.9, 53.1, 68.8, 104.5, 120.7 (q, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 121.1 (q, $J_{\text{CF}} = 272$ Hz), 135.1 (q, $J_{\text{CF}} = 29$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ 93.5 (3F, brs). IR (neat) 3452, 2939, 2833, 1444, 1165, 1115, 1053, 949 cm^{-1} .

***N*-(*t*-Butoxycarbonyl)-*N*-[1-(3,3-dimethoxy-propyl)-3-trifluoromethyl-but-3-enyl]-4-methyl-benzenesulfonamide (2-27)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (9H, s), 1.65 (2H, m), 1.81 (1H, m), 2.04 (1H, brs), 2.43 (3H, s), 2.66 (1H, dd, *J* = 14.5, 6.6 Hz), 2.89 (1H, brs), 3.31 (3H, s), 3.32 (3H, s), 4.39 (1H, dd, *J* = 14.5, 6.6 Hz), 4.66 (1H, dddd, *J* = 7.0, 7.0, 7.0, 7.0 Hz), 5.44 (1H, brs), 5.76 (1H, s), 7.29 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.80 (2H, d, *J* = 7.9 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 27.7, 27.9, 29.8, 33.6, 52.6, 53.1, 57.9, 84.5, 104.0, 121.6 (q, *J*_{CF} = 6 Hz), 123.6 (q, *J*_{CF} = 272 Hz), 128.3, 129.0, 134.9 (q, *J*_{CF} = 30 Hz), 137.3, 144.1, 150.7. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 93.4 (3F, brs). IR (neat) 3276, 2954, 2924, 2852, 1734, 1718, 1437, 1329, 1157, 1117 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₂₂H₃₂NF₃O₆S; C, 53.32; H, 6.51; N, 2.83. Found: C, 53.10; H, 6.59; N, 2.70.

***N*-[1-(Methoxycarbonylethyl)-3-trifluoromethyl-but-3-enyl]-*p*-toluenesulfonamide (2-21h)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.58 (1H, ddt, *J* = 14.5, 9.7, 7.0 Hz), 1.88 (1H, dtd, *J* = 14.5, 7.0, 3.8 Hz), 2.21 (1H, dd, *J* = 14.9, 8.2 Hz), 2.25-2.38 (3H, m), 2.43 (3H, s), 3.48 (1H, m), 3.65 (3H, s), 4.90 (1H, m), 5.35 (1H, s), 5.64 (1H, s), 7.30 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.72 (2H, d, *J* = 8.3 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.4, 29.0, 29.8, 36.3, 51.7, 52.1, 121.7 (q, *J*_{CF} = 6 Hz), 123.2 (q, *J*_{CF} = 272 Hz), 127.0, 129.7, 133.9 (q, *J*_{CF} = 30 Hz), 137.7, 143.5, 173.8. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 93.6 (3F, s). IR (neat) 3276, 2954, 2924, 2852, 1734, 1718, 1437, 1329, 1157, 1117 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₆H₂₀NF₃O₄S; C, 50.65; H, 5.31; N, 3.69. Found: C, 50.44; H, 5.48; N, 3.57.

2 – 4 – 2

4-Difluoromethylene-2-phenyl-1-tosylpyrrolidine (2-24a)

To a solution of **2-21a** (658 mg, 1.78 mmol) in DMF (15 mL) at 0 °C was added NaH (92 mg, 2.3 mmol, 60% dispersion in mineral oil) under argon. After the reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min and then 120 °C for 3 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3 × 20 mL). The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) to give **2-24a** (564 mg, 91%) as a colorless crystal.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (3H, s), 2.54 (1H, br d, *J* = 15.0 Hz), 2.70 (1H, m),

4.13 (1H, dm, $J = 14.5$ Hz), 4.19 (1H, dm, $J = 14.5$ Hz), 4.95 (1H, ddd, $J = 8.2, 3.1, 1.5$ Hz), 7.22–7.31 (7H, m), 7.57 (2H, d, $J = 8.3$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.5, 33.9, 47.0 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 63.2, 85.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 25, 22$ Hz), 126.2, 127.4, 127.7, 128.5, 129.6, 134.8, 140.8, 143.7, 149.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 283, 283$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 72.0 (1F, ddd, $J_{\text{FF}} = 54$ Hz, $J_{\text{HF}} = 3, 3$ Hz), 74.5 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 54$ Hz). IR (neat) 3064, 3032, 2927, 2866, 1782, 1350, 1273, 1219, 1161, 1093, 1058 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{F}_2\text{S}$: C, 61.88; H, 4.90; N, 4.01. Found: C, 61.81; H, 4.95; N, 3.74.

2-(*p*-Bromophenyl)-4-difluoromethylene-1-tosylpyrrolidine (**2-24b**)

Compound **2-24b** was prepared by the method described for **2-24a** using **2-21b** (134 mg, 0.30 mmol), NaH (15.5 mg, 0.39 mmol, 60% dispersion in mineral oil) in DMF (3 mL) at 120 °C for 4 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 4:1) gave **2-24b** (101 mg, 79%) as a colorless crystal.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.43 (3H, s), 2.49 (1H, br d, $J = 15.0$ Hz), 2.70 (1H, m), 4.13 (1H, br d, $J = 15.0$ Hz), 4.16 (1H, br d, $J = 15.0$ Hz), 4.86 (1H, dm, $J = 7.9$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 7.8$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.5, 33.9, 47.0 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 62.6, 85.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 26, 24$ Hz), 121.6, 127.3, 128.0, 129.7, 131.6, 134.6, 139.9, 143.9, 149.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 285, 285$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 72.4 (1F, ddd, $J_{\text{FF}} = 53$ Hz, $J_{\text{FH}} = 3, 3$ Hz), 74.9 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 53$ Hz). IR (neat) 3026, 1782, 1489, 1350, 1275, 1219, 1163, 914 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NBrF}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 50.48; H, 3.77; N, 3.27. Found: C, 50.49; H, 3.93; N, 3.15. mp. 76–77 °C.

4-Difluoromethylene-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-tosylpyrrolidine (**2-24c**)

Compound **2-24c** was prepared by the method described for **2-24a** using **2-21c** (96.4 mg, 0.224 mmol), NaH (7.0 mg, 0.39 mmol) in DMF (3 mL) at 120 °C for 3 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 2 : 1) gave **2-24b** (84.9 mg, 93%) as a colorless crystal.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.42 (3H, s), 2.43 (1H, m), 2.62 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.14–4.22 (2H, m), 5.16 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.42 (1H, dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.1$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.4, 33.2, 47.3 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 55.0, 55.3, 59.2, 85.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 25, 22$ Hz), 98.4, 103.7, 121.8, 127.2, 127.8, 129.5, 135.1, 143.4, 149.7 (dd, $J_{\text{CF}} = 282, 282$ Hz), 156.9, 160.4. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 71.1 (1F,

ddd, $J_{\text{FF}} = 56$ Hz, $J_{\text{HF}} = 3$, 3 Hz), 73.6 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 56$ Hz). IR (neat) 3001, 2939, 2839, 1782, 1614, 1589, 1506, 1348, 1209, 1160, 1093, 1041 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NF}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 58.67; H, 5.17; N, 3.42. Found: C, 58.60; H, 5.24; N, 3.22.

4-Difluoromethylene-2-(2-furyl)-1-tosylpyrrolidine (2-24d)

Compound **2-24d** was prepared by the method described for **2-24a** using *N*-[1-(2-furyl)-3-trifluoromethyl-3-butenyl]-*p*-toluenesulfonamide **2-21d** (82 mg, 0.23 mmol), NaH (12.4 mg, 0.31 mmol, 60% dispersion in mineral oil) in DMF (3 mL) at 120 °C for 3 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 4:1) gave **2-24d** (61 mg, 78%) as a colorless crystal.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.40 (3H, s), 2.64–2.68 (2H, m), 3.99 (1H, dm, $J = 13.4$ Hz), 4.18 (1H, dm, $J = 13.4$ Hz), 5.09 (1H, ddd, $J = 6.3$, 4.1, 1.9 Hz), 6.24 (1H, br d, $J = 3.3$ Hz), 6.25 (1H, dd, $J = 3.3$, 1.9 Hz), 7.18 (1H, m), 7.23 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.3$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.5, 30.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 2$, 2 Hz), 46.2 (dd, $J_{\text{CF}} = 4$, 1 Hz), 55.6, 85.6 (dd, $J_{\text{CF}} = 26$, 23 Hz), 107.6, 110.1, 127.2, 129.6, 134.8, 142.3, 143.5, 149.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 282$, 282 Hz), 152.6. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 71.8 (1F, ddd, $J_{\text{FF}} = 55$, $J_{\text{FH}} = 3$, 3 Hz), 74.4 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 55$ Hz). IR (neat) 3120, 3028, 2924, 2868, 1784, 1599, 1350, 1275, 1163, 1093 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NF}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 56.63; H, 4.46; N, 4.13. Found: C, 56.45; H, 4.45; N, 3.86. mp. 63–64 °C.

4-Difluoromethylene-2-styryl-1-tosylpyrrolidine (2-24e)

Compound **2-24e** was prepared by the method described for **2-24a** using *N*-[1-styryl-3-trifluoromethyl-3-butenyl]-*p*-toluenesulfonamide **2-21e** (109 mg, 0.28 mmol), NaH (13.8 mg, 0.35 mmol, 60% dispersion in mineral oil) in DMF (3 mL) at 120 °C for 3 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 4:1) gave **2-24e** (75 mg, 74%) as a colorless crystal.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.40 (3H, s), 2.41 (1H, dm, $J = 11.7$ Hz), 2.57 (1H, m), 4.03 (1H, dm, $J = 11.8$ Hz), 4.07 (1H, dm, $J = 11.8$ Hz), 4.46 (1H, m), 5.93 (1H, dd, $J = 15.8$, 7.4 Hz), 6.52 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.24–7.32 (7H, m), 7.69 (2H, d, $J = 8.3$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.5, 32.2, 46.4 (d, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 62.1, 85.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 26$, 22 Hz), 126.6, 127.5, 127.8, 128.0, 128.5, 129.7, 131.8, 135.0, 136.0, 143.8, 150.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 283$, 283 Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 71.8 (1F, ddd, $J_{\text{FF}} = 55$ Hz, $J_{\text{HF}} = 3$, 3 Hz), 74.5 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 55$ Hz).

4-Difluoromethylene-2-hexyl-1-tosylpyrrolidine (2-24f)

Compound **2-24f** was prepared by the method described for **2-24a** using *N*-(1-hexyl-3-trifluoromethyl-3-butenyl)-*p*-toluenesulfonamide **2-21f** (82 mg, 0.22 mmol), NaH (10.2 mg, 0.255 mmol, 60% dispersion in mineral oil) in DMF (3 mL) at 120 °C for 2 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) gave **2-24f** (64 mg, 82%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (3H, t, *J* = 6.5 Hz), 1.21–1.46 (10H, m), 2.06–2.16 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.87 (1H, m), 3.96 (1H, dm, *J* = 14.7 Hz), 4.03 (1H, dm, *J* = 14.7 Hz), 7.31 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.70 (2H, d, *J* = 8.4 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 21.5, 22.6, 25.7, 29.0, 30.2, 31.7, 35.4, 46.2 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 60.7, 85.9 (dd, *J*_{CF} = 25, 22 Hz), 127.3, 129.8, 135.1, 143.7, 149.9 (dd, *J*_{CF} = 282, 282 Hz). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 71.4 (1F, ddd, *J*_{FF} = 56, *J*_{FH} = 3, 3 Hz), 74.2 (1F, d, *J*_{FF} = 56 Hz). IR (neat) 3026, 2956, 2927, 2858, 1782, 1348, 1217, 1163, 912 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₈H₂₅NF₂O₂S; C, 60.48; H, 7.05; N, 3.92. Found: C, 60.50; H, 7.10; N, 3.63.

4-Difluoromethylene-2-Methoxycarbonylethyl -1-tosylpyrrolidine (2-24h)

Compound **2-24h** was prepared by the method described for **2-24a** using **2-21h** (80 mg, 0.21 mmol), NaH (6.5 mg, 0.27 mmol) in DMF (7 mL) at 120 °C for 3 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 4:1) gave **2-24h** (48 mg, 63%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.79 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.09 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 2.44 (3H, s), 2.50 (1H, dt, *J* = 16.9, 6.7 Hz), 2.55 (1H, dt, *J* = 16.9, 6.7 Hz), 3.71 (3H, s), 3.96 (1H, dm, *J* = 15.1 Hz), 3.99–4.05 (2H, m), 7.32 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.69 (2H, d, *J* = 8.0 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 29.9, 30.1, 30.5, 46.0 (d, *J*_{CF} = 4 Hz), 51.6, 59.7, 85.7 (dd, *J*_{CF} = 24, 22 Hz), 127.3, 129.9, 134.8, 144.0, 150.0 (dd, *J*_{CF} = 283, 283 Hz), 173.6. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 72.1 (1F, ddd, *J*_{FF} = 55 Hz, *J*_{FH} = 3, 3 Hz), 74.8 (1F, d, *J*_{FF} = 55 Hz).

IR (neat) 2952, 2927, 2871, 1782, 1734, 1437, 1348, 1269, 1161, 1092 cm⁻¹.

HRMS: Calcd for C₁₆H₂₀NF₂O₄S (M⁺) 360.1082, found 360.1089.

2 – 4 – 3

4-Trifluoromethyl-2-phenyl-1-tosylpyrrolidine (2-30a)

2-30a (146 mg, 0.395 mmol) in ethyleneglycol (3 mL) at 25 °C was added KOH powder (111 mg, 1.97 mmol) under argon. After the reaction mixture was stirred

at 130 °C for 10 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3 × 20 mL). The combined extracts were washed with water and brine, and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) to give **2-30a** (*anti:syn* = 92:8 mixture, 124 mg, 85%) as a colorless crystal.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) **anti** δ 2.05 (2H, dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz), 2.44 (3H, s), 2.88–3.06 (1H, m), 3.50 (1H, dd, *J* = 10.5, 8.8 Hz), 3.85 (1H, dd, *J* = 10.5, 8.3 Hz), 4.94 (1H, dd, *J* = 5.4, 5.4 Hz), 7.23–7.48 (7H, m), 7.67 (2H, d, *J* = 8.2 Hz). **syn** δ 2.42 (3H, s), 2.48–2.53 (2H, m), 2.58–3.68 (1H, m), 3.58 (1H, dd, *J* = 11.5, 9.8 Hz), 3.96 (1H, dd, *J* = 11.5, 8.1 Hz), 4.71 (1H, dd, *J* = 9.3, 7.3 Hz), 7.23–7.48 (7H, m), 7.54 (2H, d, *J* = 8.2 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) **anti** δ 21.6, 34.8, 40.9 (q, *J*_{CF} = 29 Hz), 47.7, 62.6, 125.9, 126.1 (q, *J*_{CF} = 275 Hz), 127.5, 127.7, 128.6, 129.7, 134.2, 141.1, 143.9. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) **anti** δ_F 91.1 (3F, d, *J*_{FH} = 8 Hz). **syn** δ_F 91.3 (3F, d, *J*_{FH} = 8 Hz). IR (neat) 3030, 2983, 2881, 1452, 1400, 1348, 1157, 1120 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₈H₁₈NF₃O₂S: C, 58.52; H, 4.91; N, 3.79. Found: C, 58.43; H, 5.00; N, 3.59. mp. 90–91 °C.

2-(*p*-Bromophenyl)-1-tosyl-4-trifluoromethylpyrrolidine (**2-30b**)

Compound **2-30b** was prepared by the method described for **2-30a** using *N*-(1-(*p*-bromophenyl)-3-trifluoromethyl-3-butenyl)-*p*-toluenesulfonamide **2-21b** (207 mg, 0.462 mmol), KOH powder (129 mg, 2.3 mmol) in ethyleneglycol (6 mL) at 130 °C for 20 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) gave **2-30b** (**anti**, 146 mg, 70%; **syn**, 13 mg, 6%) as a colorless crystal.

anti-2-30b: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.01 (1H, ddd, *J* = 12.9, 7.2, 3.3 Hz), 2.08 (1H, ddd, *J* = 12.9, 9.9, 8.2 Hz), 2.45 (3H, s), 2.92 (1H, m), 3.47 (1H, dd, *J* = 10.6, 8.6 Hz), 3.85 (1H, dd, *J* = 10.6, 8.2 Hz), 4.83 (1H, dd, *J* = 8.2, 3.3 Hz), 7.17 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.45 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.65 (2H, d, *J* = 8.1 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.6, 34.8 (q, *J*_{CF} = 2 Hz), 40.8 (q, *J*_{CF} = 29 Hz), 47.8 (q, *J*_{CF} = 3 Hz), 62.1, 121.6, 126.0 (q, *J*_{CF} = 276 Hz), 127.5, 127.7, 129.8, 131.7, 134.0, 140.2, 144.1. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 91.1 (3F, d, *J*_{FH} = 8 Hz). IR (neat) 3030, 2910, 1489, 1400, 1350, 1163, 1122, 914 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₈H₁₇NBrF₃O₂S: C, 48.23; H, 3.82; N, 3.12. Found: C, 48.04; H, 3.84; N, 2.87. mp. 119–120 °C.

syn-2-30b : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.99 (1H, ddd, $J = 13.3, 11.0, 9.4$ Hz), 2.44 (3H, s), 2.52 (1H, ddd, $J = 13.3, 7.5, 7.5$ Hz), 2.64 (1H, m), 3.58 (1H, dd, $J = 11.5, 9.7$ Hz), 3.94 (1H, dd, $J = 11.5, 8.2$ Hz), 4.65 (1H, dd, $J = 9.4, 7.5$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.0$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.6, 36.2, 41.6 (q, $J_{\text{CF}} = 30$ Hz), 48.5 (q, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 63.0, 121.7, 125.6 (q, $J_{\text{CF}} = 276$ Hz), 127.4, 128.2, 129.8, 131.6, 134.6, 139.7, 144.1. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 91.2 (3F, d, $J_{\text{FH}} = 8$ Hz). IR (neat) 2960, 2910, 1489, 1404, 1360, 1271, 1161, 912 cm^{-1} .
 Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NBrF}_3\text{O}_2\text{S}$: C, 48.23; H, 3.82; N, 3.12. Found: C, 48.30; H, 3.90; N, 2.90.

4-Trifluoromethyl-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-tosylpyrrolidine (2-30c)

Compound **2-30c** was prepared by the method described for **2-30a** using *N*-[1-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-trifluoromethyl-3-butenyl]-*p*-toluenesulfonamide **2-21c** (88 mg, 0.21 mmol), KOH powder (15 mg, 0.27 mmol) in ethyleneglycol (3 mL) at 130 °C for 20 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 4:1) gave **2-30c** (*anti:syn* = 90 : 10 mixture, 65 mg, 74%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) **anti** δ 1.89–2.01 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.90 (1H, m), 3.42 (1H, dd, $J = 9.8, 9.8$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.84 (1H, dd, $J = 9.8, 9.8$ Hz), 5.11 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.40 (1H, s), 6.45 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.0$ Hz). **syn** δ 2.08 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.46 (1H, m), 3.55 (1H, dd, $J = 9.9, 9.9$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.95 (1H, dd, $J = 9.9, 9.9$ Hz), 4.86 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.28 (1H, s), 6.44–6.46 (1H, m), 7.15–7.18 (1H, m), 7.22 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.1$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) **anti** δ 21.5, 33.3, 41.0 (q, $J_{\text{CF}} = 29$ Hz), 47.8, 55.1, 55.3, 59.8, 98.6, 103.5, 121.8, 126.2 (q, $J_{\text{CF}} = 256$ Hz), 127.4, 127.8, 129.6, 134.4, 143.6, 156.6, 160.5. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) **anti** δ_{F} 91.3 (3F, d, $J_{\text{FH}} = 8$ Hz). **syn** δ_{F} 91.4 (3F, d, $J_{\text{FH}} = 8$ Hz). IR (neat) 3001, 2958, 2839, 1614, 1589, 1506, 1340, 1161, 1034 cm^{-1} . HRMS: Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NF}_3\text{O}_4\text{S}$ (M^+) 430.1301, found 430.1284.

2-(2-Furyl)-4-trifluoromethyl-1-tosylpyrrolidine (2-30d)

Compound **2-30d** was prepared by the method described for **2-30a** using *N*-[1-(2-furyl)-3-trifluoromethyl-but-3-enyl]-*p*-toluenesulfonamide **2-21d** (155 mg,

0.431 mmol), KOH powder (124 mg, 2.2 mmol) in ethyleneglycol (7 mL) at 120 °C for 10 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 4:1) gave **2-30d** (*anti:syn* = 83:17 mixture, 107 mg, 69%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) **anti** δ 2.10 (1H, ddd, *J* = 12.6, 10.8, 8.2 Hz), 2.20 (1H, ddd, *J* = 12.6, 7.2, 1.9 Hz), 2.41 (3H, s), 3.27 (1H, m), 3.52 (1H, dd, *J* = 10.0, 8.4 Hz), 3.67 (1H, dd, *J* = 10.0, 8.8 Hz), 5.05 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.28 (1H, dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz), 6.30 (1H, dm, *J* = 3.2 Hz), 7.20 (1H, dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.53 (2H, d, *J* = 8.3 Hz). **syn** δ 2.30 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.45 (1H, m), 2.76 (1H, m), 3.45 (1H, dd, *J* = 10.5, 10.5 Hz), 3.94 (1H, dd, *J* = 10.5, 7.9 Hz), 4.96 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 6.27 (1H, dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz), 6.31 (1H, dm, *J* = 3.2 Hz), 7.21 (1H, m), 7.26 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.50 (2H, d, *J* = 8.3 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) **anti** δ 21.5, 31.5 (q, *J*_{CF} = 2 Hz), 41.7 (q, *J*_{CF} = 29 Hz), 46.7 (q, *J*_{CF} = 3 Hz), 56.2, 108.1, 110.2, 126.2 (q, *J*_{CF} = 275 Hz), 127.2, 129.6, 134.6, 142.2, 143.6, 152.9. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) **anti** δ_F 90.9 (3F, d, *J*_{FH} = 8 Hz). **syn** δ_F 91.5 (3F, d, *J*_{FH} = 8 Hz). IR (neat) 2958, 2925, 1598, 1348, 1271, 1159, 1120, 1011, 912 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₆H₁₆NF₃O₃S; C, 53.48; H, 4.49; N, 3.90. Found: C, 53.52; H, 4.65; N, 3.72.

4-Trifluoromethyl-2-styryl-1-tosylpyrrolidine (2-30e)

Compound **2-30e** was prepared by the method described for **2-30a** using *N*-[1-styryl-3-trifluoromethyl-3-butenyl]-*p*-toluenesulfonamide **2-21e** (65 mg, 0.16 mmol), KOH powder (12 mg, 0.21 mmol) in ethyleneglycol (3 mL) at 130 °C for 20 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 4:1) gave **2-30e** (*anti:syn* = 78 : 22 mixture, 17 mg, 27%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) **anti** δ 1.91-1.97 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.00 (1H, m), 3.42 (1H, dd, *J* = 10.5, 8.3 Hz), 3.74 (1H, dd, *J* = 10.5, 8.5 Hz), 4.44 (1H, ddd, *J* = 8.5, 8.3, 6.3 Hz), 6.00 (1H, dd, *J* = 15.7, 6.4 Hz), 6.57 (1H, d, *J* = 15.7 Hz), 7.18-7.32 (7H, m), 7.71 (2H, d, *J* = 8.3 Hz). **syn** δ 1.91-1.97 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.69 (1H, m), 3.49 (1H, dd, *J* = 11.2, 8.9 Hz), 3.81 (1H, dd, *J* = 11.2, 8.5 Hz), 4.28 (1H, ddd, *J* = 8.9, 8.5, 8.0 Hz), 5.96 (1H, dd, *J* = 15.8, 8.0 Hz), 6.57 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 7.18-7.32 (7H, m), 7.68 (2H, d, *J* = 8.3 Hz).

4-Trifluoromethyl-2-hexyl-1-tosylpyrrolidine (2-30f)

Compound **2-30f** was prepared by the method described for **2-30a** using *N*-(1-hexyl-3-trifluoromethyl-3-butenyl)-*p*-toluenesulfonamide **2-21f** (82 mg, 0.22

mmol), KOH powder (61 mg, 1.08 mmol) in ethyleneglycol (3 mL) and THF (0.3 mL) at 130 °C for 20 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 4:1) gave **2-30f** (*anti:syn* = 77:23 mixture, 56 mg, 67%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) **anti** δ 0.89 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.25–1.53 (9H, m), 1.64 (1H, m), 1.75–1.83 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.95 (1H, m), 3.24 (1H, dd, *J* = 10.5, 9.1 Hz), 3.65 (1H, dd, *J* = 10.5, 8.3 Hz), 3.70–3.78 (1H, m), 7.33 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.71 (2H, d, *J* = 8.0 Hz). **syn** δ 0.89 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.25–1.53 (9H, m), 1.64 (1H, m), 1.91 (1H, m), 2.12 (1H, ddd, *J* = 12.8, 8.1, 8.1 Hz), 2.28 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.31 (1H, dd, *J* = 10.5, 8.8 Hz), 3.70–3.78 (2H, m), 7.34 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.72 (2H, d, *J* = 8.0 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) **anti** δ 14.0, 21.4, 22.5, 25.8, 29.0, 30.0, 31.7, 35.8, 41.1 (q, *J*_{CF} = 29 Hz), 47.2 (q, *J*_{CF} = 2 Hz), 60.1, 126.2 (q, *J*_{CF} = 276 Hz), 127.4, 129.7, 134.0, 143.7. ¹⁹F NMR (471 MHz CDCl₃) **anti** δ_F 90.9 (3F, d, *J*_{FH} = 8 Hz). **syn** δ_F 91.5 (3F, d, *J*_{FH} = 8 Hz). IR (neat) 3020, 2956, 2929, 2858, 1456, 1402, 1348, 1273, 1163, 914 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₈H₂₆NF₃O₂S; C, 57.27; H, 6.94; N, 3.71. Found: C, 57.32; H, 6.99; N, 3.53.

4-Trifluoromethyl-2-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-1-tosylpyrrolidine (**2-30g**)

Compound **2-30g** was prepared by the method described for **2-30a** using *N*-[1-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-3-trifluoromethyl-3-butenyl]-*p*-toluenesulfonamide **2-21g** (165 mg, 0.42 mmol), KOH powder (117 mg, 2.09 mmol) in ethyleneglycol (5 mL) and THF (0.5 mL) at 130 °C for 20 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 4:1) gave **2-30g** (42:29:18:11 mixture, 110 mg, 67%) as a colorless oil.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 90.6 (3F, d, *J*_{FH} = 8 Hz), 90.9 (3F, d, *J*_{FH} = 9 Hz), 91.6 (3F, d, *J*_{FH} = 9 Hz), 91.7 (3F, d, *J*_{FH} = 8 Hz).

4-Trifluoromethyl-2-hydroxymethyl-1-tosylpyrrolidine (**2-30i**)

2-30g (44 mg, 0.112 mmol) in THF (1 mL), H₂O (0.5 mL) and CH₃CO₂H (2 mL) was stirred at 40 °C for 40 h. And then aq. NaOH (1N) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with Et₂O (3 × 20 mL). The combined extracts were washed with brine, and dried over MgSO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column

chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 2:1) to give **2-30i** (*anti:syn* = 70:30 mixture, 30 mg, 84%) as a colorless crystal.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) **anti** δ 1.79 (1H, ddd, *J* = 13.1, 9.1, 9.1 Hz), 2.07 (1H, ddd, *J* = 13.1, 7.6, 3.4 Hz), 2.46 (3H, s), 2.51 (1H, brs), 3.09 (1H, m), 3.22 (1H, dd, *J* = 10.3, 8.6 Hz), 3.62–3.72 (2H, m), 3.77 (1H, dd, *J* = 10.3, 8.0 Hz), 3.82–3.88 (1H, m), 7.36 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.73 (2H, d, *J* = 8.0 Hz). **syn** δ 1.92 (1H, ddd, *J* = 13.1, 11.1, 8.7 Hz), 2.10 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.77 (1H, brs), 3.44 (1H, dd, *J* = 12.1, 10.1 Hz), 3.62–3.72 (3H, m), 3.82–3.88 (1H, m), 7.38 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.74 (2H, d, *J* = 8.0 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) **anti** δ 21.5, 28.7, 41.1 (q, *J*_{CF} = 29 Hz), 48.6 (q, *J*_{CF} = 3 Hz), 60.9, 65.3, 126.1 (q, *J*_{CF} = 276 Hz), 127.6, 129.9, 133.0, 144.3. **syn** δ 21.5, 28.5, 41.1 (q, *J*_{CF} = 29 Hz), 48.8 (q, *J*_{CF} = 3 Hz), 61.8, 64.6, 125.6 (q, *J*_{CF} = 275 Hz), 127.5, 130.2, 133.8, 144.5. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) **anti** δ_F 90.5 (3F, d, *J*_{FH} = 8 Hz). **syn** δ_F 91.3 (3F, d, *J*_{FH} = 8 Hz). IR (neat) 3521, 2956, 2929, 2883, 1599, 1342, 1271, 1159, 1132 cm⁻¹. HRMS: Calcd for C₁₃H₁₇NF₃O₃S (M⁺) 324.0882, found 324.0901.

2 – 5

2 – 5 – 2

4-Trifluoromethyl-1-tosylproline (**2-52**)

To a suspension of NaIO₄ (518 mg, 2.42 mmol) in CH₃CN (1 mL) and H₂O (1.5 mL) was added a solution of **2-30** (82 mg, 0.23 mmol) in CCl₄ (1 mL) and then RuCl₃·H₂O (1.1 mg, 0.0053 mmol). The reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature, and then water was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with Et₂O (15 mL × 3). The combined extracts were extracted with aq. NaOH (1N, 15 mL × 3). The aqueous layer was brought to pH 3.0 with aq. HCl (6N) and extracted with Et₂O (30 mL × 3). After removal of the solvent under reduced pressure, **11** (*anti:syn* = 85:15 mixture, 68 mg, 89 %) was obtained as a colorless crystal.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) **anti** δ 2.13 (1H, ddd, *J* = 13.4, 9.2, 9.2 Hz), 2.34 (1H, ddd, *J* = 13.4, 7.0, 2.7 Hz), 2.46 (3H, s), 3.15 (1H, m), 3.37 (1H, dd, *J* = 9.9, 8.3 Hz), 3.78 (1H, dd, *J* = 9.9, 8.3 Hz), 4.41 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.7 Hz), 7.37 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.76 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.04 (1H, br s). **syn** δ 2.27 (1H, ddd, *J* = 13.5, 8.9, 7.4 Hz), 2.46 (3H, s), 2.51 (1H, ddd, *J* = 13.5, 8.2, 8.2 Hz), 2.70 (1H, m), 3.45 (1H, dd, *J* = 11.3, 10.4 Hz), 3.77 (1H, m), 4.47 (1H, dd, *J* = 8.2, 7.4 Hz), 7.37 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.79 (2H, d,

$J = 8.4$ Hz), 8.04 (1H, br s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) **anti** δ 21.6, 30.0, 41.6 (q, $J_{\text{CF}} = 30$ Hz), 47.1, 59.9, 125.7 (q, $J_{\text{CF}} = 276$ Hz), 127.5, 130.0, 133.8, 144.5, 175.8. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) **anti** δ_{F} 90.9 (3F, d, $J_{\text{FH}} = 8$ Hz). **syn** δ_{F} 91.5 (3F, d, $J_{\text{FH}} = 8$ Hz). IR (neat) 3238, 2956, 2926, 1732, 1401, 1350, 1271, 1161, 1128, 1039 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NF}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 46.29; H, 4.18; N, 4.15. Found: C, 46.38; H, 4.25; N, 3.89. mp. 121-122 $^{\circ}\text{C}$.

2 – 5 – 3

4-Difluoromethyl-2-(2-furyl)-1-tosylpyrrolidine (2-53)

To a solution of **2-24d** (96 mg, 0.28 mmol) in EtOH (3 mL) was added Pd/C (5%, 30 mg, 0.014 mmol) under argon. The mixture was stirred under H_2 (1 atm) at room temperature for 30 min. The mixture was filtered through a pad of Celite. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 2:1) to give **2-53** (**anti**:**syn** = 38:62 mixture, 78 mg, 81%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) **anti** δ 1.97 (1H, ddd, $J = 12.8, 10.6, 8.5$ Hz), 2.15 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.99 (1H, m), 3.41 (1H, dd, $J = 9.7, 9.7$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 9.7, 7.9$ Hz), 5.03 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz), 5.76 (1H, td, $J_{\text{HF}} = 56.1$ Hz, $J = 4.8$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 1.4, 1.4$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.1$ Hz). **syn** δ 2.15 (1H, m), 2.32 (1H, ddd, $J = 13.4, 8.3, 8.3$ Hz), 2.42 (3H, s), 2.55 (1H, m), 3.43 (1H, dd, $J = 10.5, 9.7$ Hz), 3.76 (1H, dd, $J = 10.5, 7.6$ Hz), 4.90 (1H, dd, $J = 8.3, 6.1$ Hz), 5.76 (1H, td, $J_{\text{HF}} = 56.4$ Hz, $J = 6.2$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.32 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.22 (1H, m), 7.24 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 7.9$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) **anti** δ 21.4, 31.5 (t, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 41.6 (t, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 46.8 (t, $J_{\text{CF}} = 6$ Hz), 56.3, 107.8, 110.2, 116.4 (t, $J_{\text{CF}} = 240$ Hz), 127.2, 129.5, 134.8, 142.1, 143.4, 153.3. **syn** δ 21.4, 31.5 (t, $J_{\text{CF}} = 4$ Hz), 41.8 (t, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 47.9 (dd, $J_{\text{CF}} = 8, 4$ Hz), 56.1, 108.4, 110.3, 116.4 (t, $J_{\text{CF}} = 240$ Hz), 127.2, 129.6, 135.0, 142.3, 143.5, 152.6. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) **anti** δ_{F} 41.8 (2F, dd, $J_{\text{FH}} = 56, 12$ Hz). **syn** δ_{F} 41.7 (1F, ddd, $J_{\text{FF}} = 286$ Hz, $J_{\text{FH}} = 56, 11$ Hz), 43.0 (1F, ddd, $J_{\text{FF}} = 286$ Hz, $J_{\text{FH}} = 56, 12$ Hz). IR (neat) 2951, 2882, 1599, 1346, 1161, 1090, 913 cm^{-1} .

4-Difluoromethylene-2-hydroxymethyl-1-tosylpyrrolidine (2-24h)

Compound **2-24h** was prepared by the method described for **2-30i** using **2-24g** (215

mg, 0.56 mmol) in THF (2 mL), AcOH (4 mL) and H₂O (1 mL) at 40 °C for 24 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 4:1) gave **2-24h** (151 mg, 90%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.27 (1H, m), 2.39 (1H, d, *J* = 14.5 Hz), 2.45 (3H, s), 2.52 (1H, brs), 3.65 (1H, dd, *J* = 11.5, 5.8 Hz), 3.70 (1H, dd, *J* = 11.5, 4.7 Hz), 3.82 (1H, m), 3.96 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.08 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 7.35 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.73 (2H, d, *J* = 7.9 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 27.5, 47.5 (d, *J*_{CF} = 3 Hz), 61.8, 64.4, 84.9 (dd, *J*_{CF} = 23, 23 Hz), 127.5, 130.0, 133.7, 144.3, 149.9 (dd, *J*_{CF} = 283 Hz). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 71.7 (1F, ddd, *J*_{FF} = 54 Hz, *J*_{FH} = 3, 3 Hz), 74.4 (1F, dd, *J*_{FF} = 54 Hz, *J*_{FH} = 1 Hz). IR (neat) 3529, 2954, 2924, 2854, 1782, 1344, 1271 cm⁻¹. HRMS: Calcd for C₁₃H₁₆NF₂O₃S (M⁺) 304.0820, found 304.0828.

2-(*t*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-4-difluoromethylene-1-tosylpyrrolidine (2-24i)

To a solution of **2-24i** (81 mg, 0.268 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) at 25 °C was added *t*-BuMe₂SiCl (61 mg, 0.41 mmol), NEt₃ (54.2 mg, 0.54 mmol), and DMAP (10 mg) under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction was quenched with water (10 mL) and organic material were extracted with AcOEt (3 × 15 mL). The combined extracts were washed with brine, and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 10:1) to give **2-24i** (105 mg, 94%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.43 (3H, s), 0.51 (3H, s), 0.86 (9H, s), 2.18 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.49 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 3.55 (1H, dd, *J* = 10.1, 7.1 Hz), 3.74 (1H, dd, *J* = 10.1, 3.6 Hz), 3.92–3.98 (2H, m), 4.01 (1H, d, *J* = 13.7 Hz), 7.32 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.71 (2H, d, *J* = 8.2 Hz).

***anti*-4-Difluoromethyl-2-hydroxymethyl-1-tosylpyrrolidine (2-56h)**

To a solution of **2-24h** (57.7 mg, 0.19 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added Pd/C (5%, 20 mg, 0.0095 mmol) under argon. The mixture was stirred under H₂ (1 atm) at room temperature for 48 hour. The mixture was filtered through a pad of Celite. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 2:1) to give **2-53** (*anti:syn* = 83:17 mixture, 29 mg, 50%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.67 (1H, ddd, *J* = 12.9, 8.8, 8.8 Hz), 2.04 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.71 (1H, brs), 2.77 (1H, m), 3.16 (1H, dd, *J* = 10.1, 8.2 Hz), 3.61-3.73 (3H, m), 3.80 (1H, dd, *J* = 10.9, 2.9 Hz), 5.38 (1H, td, *J*_{HF} = 56.1 Hz, *J* = 4.8 Hz), 7.37 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.74 (2H, d, *J* = 8.0 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.4, 28.5, 41.0 (t, *J*_{CF} = 22 Hz), 48.5 (t, *J*_{CF} = 4 Hz), 61.0, 65.2, 116.1 (t, *J*_{CF} = 240 Hz), 127.6, 129.9, 133.3, 144.2. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 40.5 (1F, ddd, *J*_{FF} = 285 Hz, *J*_{FH} = 56, 14 Hz), 41.4 (1F, ddd, *J*_{FF} = 285 Hz, *J*_{FH} = 56, 12 Hz). IR (neat) 3516, 2956, 2887, 1597, 1339, 1159, 1090, 1030 cm⁻¹. HRMS: Calcd for C₁₃H₁₈NF₂O₃S (M⁺) 306.0977, found 306.0978.

2-(*t*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-4-difluoromethyl-1-tosylpyrrolidine (2-56i)

Compound **2-56i** was prepared by the method described for **2-53** using **2-24i** (75 mg, 0.18 mmol) and 5% Pd/C (18.9 mg, 0.009 mmol) in EtOH (3 mL) at 25 °C for 1 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) gave **2-56i** (*anti* : *syn* = 11:89, 73 mg, 98%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) **anti** δ 0.08 (6H, s), 0.89 (9H, s), 2.02-2.12 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.83 (1H, m), 3.11 (1H, dd, *J* = 9.7, 8.6 Hz), 3.66 (1H, dd, *J* = 9.7, 6.5 Hz), 3.72-3.79 (3H, m), 5.43 (1H, dd, *J*_{HF} = 57.8 Hz, *J*_{HH} = 5.2 Hz), 7.34 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.72 (2H, d, *J* = 8.4 Hz). **syn** δ 0.08 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.92 (1H, ddd, *J* = 13.4, 8.6, 6.1 Hz), 2.00 (1H, ddd, *J* = 13.4, 8.0, 8.0 Hz), 2.08 (1H, m), 2.44 (s, 3H), 3.30 (1H, dd, *J* = 11.7, 8.6 Hz), 3.56 (1H, dd, *J* = 11.7, 7.5 Hz), 3.72-3.79 (2H, dd, *J* = 9.9, 3.0 Hz), 5.69 (1H, dd, *J*_{HF} = 56.3 Hz, *J*_{HH} = 5.6 Hz), 7.34 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.72 (2H, d, *J* = 8.4 Hz).

syn-4-Difluoromethyl-2-hydroxymethyl-1-tosylpyrrolidine (2-56h)

To a solution of **2-57i** (*anti* : *syn* = 11 : 89, 86 mg, 0.204 mmol) in THF (3 mL) at 25 °C was added TBAF (1M solution in THF, 0.25 ml, 0.25 mmol) under argon. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was quenched with water (10 mL) and organic material were extracted with AcOEt (3 × 15 mL). The combined extracts were washed with brine, and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 10:1) to give **2-56h** (*anti* : *syn* = 11 : 89, 56 mg, 90%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.80 (1H, m), 1.93-2.12 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.89 (1H, brs), 3.39 (1H, dd, J = 11.8, 8.6 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 11.8, 7.8 Hz), 3.61-3.73 (2H, m), 3.87 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.69 (1H, td, J_{HF} = 56.2 Hz, J = 5.4 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.0 Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.5, 28.7, 41.0 (t, J_{CF} = 22 Hz), 49.2 (t, J_{CF} = 4 Hz), 61.8, 64.8, 116.2 (t, J_{CF} = 240 Hz), 127.5, 130.1, 133.6, 144.3. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 41.7 (1F, ddd, J_{FF} = 286 Hz, J_{FH} = 56, 11 Hz), 42.7 (1F, ddd, J_{FF} = 286 Hz, J_{FH} = 56, 12 Hz). IR (neat) 3516, 2956, 2887, 1597, 1339, 1159, 1090, 1030 cm^{-1} . HRMS: Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NF}_2\text{O}_3\text{S}$ (M^+) 306.0977, found 306.0978.

4-Difluoromethyl-1-tosylproline (2-55)

To a solution of **2-56h** (*anti:syn* = 11:89 mixture, 54 mg, 0.18 mmol) in acetone (2 mL) was added a solution of aq. NaHCO_3 (15% solution, 0.6 mL), NaBr (4 mg, 0.03 mmol), TEMPO (0.56 mg, 0.0036 mmol), and then trichloroisocyanuric acid (82.2 mg, 0.035 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature, and then water was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with Et_2O (15 mL $\times$ 3). The combined extracts were extracted with aq. NaOH (1N, 15 mL $\times$ 3). The aqueous layer was brought to pH 3.0 with aq. HCl (6N) and extracted with Et_2O (30 mL $\times$ 3). After removal of the solvent under reduced pressure, **2-55** (*anti:syn* = 11:89 mixture, 57 mg, 100 %) was obtained as a colorless crystal.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) **anti** δ 1.98 (1H, ddd, J = 13.3, 9.5, 9.5 Hz), 2.30 (1H, ddd, J = 13.3, 6.8, 2.8 Hz), 2.46 (3H, s), 2.86 (1H, m), 3.29 (1H, dd, J = 10.0, 8.2 Hz), 3.69 (1H, dd, J = 10.0, 8.0 Hz), 4.38 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 5.60 (1H, td, J_{HF} = 55.3 Hz, J = 4.4 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.20 (1H, br s). **syn** δ 2.19 (1H, ddd, J = 13.5, 6.4, 6.4 Hz), 2.35 (1H, ddd, J = 13.5, 8.8, 8.8 Hz), 2.45 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J = 11.1, 6.5 Hz), 3.54 (1H, dd, J = 11.1, 7.6 Hz), 4.32 (1H, dd, J = 9.1, 5.8 Hz), 5.79 (1H, td, J_{HF} = 56.1 Hz, J = 6.0 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.20 (1H, br s).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) **anti** δ 21.8, 30.2 (t, J_{CF} = 3 Hz), 41.7 (t, J_{CF} = 22 Hz), 47.4 (t, J_{CF} = 5 Hz), 60.2, 115.8 (t, J_{CF} = 241 Hz), 127.7, 130.2, 134.3, 144.6, 176.2. **syn** δ 21.8, 30.4 (t, J_{CF} = 3 Hz), 42.3 (t, J_{CF} = 22 Hz), 48.3 (t, J_{CF} = 4 Hz), 60.0, 116.1 (t, J_{CF} = 240 Hz), 127.9, 130.3, 133.9, 144.8, 176.3. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) **anti** δ_{F} 40.2 (1F, ddd, J_{FF} = 287 Hz, J_{FH} = 55, 13 Hz), 41.0 (1F, ddd, J_{FF} = 287 Hz,

$J_{\text{FH}} = 55, 11 \text{ Hz}$). **syn** δ_{F} 40.9 (1F, ddd, $J_{\text{FF}} = 287 \text{ Hz}$, $J_{\text{FH}} = 56, 11 \text{ Hz}$), 42.3 (1F, ddd, $J_{\text{FF}} = 287 \text{ Hz}$, $J_{\text{FH}} = 56, 13 \text{ Hz}$). IR (neat) 3546, 3220, 2964, 1733, 1340, 1219, 1161, 1035 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NF}_2\text{O}_4\text{S}$; C, 48.90; H, 4.73; N, 4.39. Found: C, 48.99; H, 4.85; N, 4.12.

2 – 5 – 4 .

4-Difluoromethylene-1-tosylproline (2-57)

Compound **2-57** was prepared by the method described for **2-55** using **2-24a** (77 mg, 0.25 mmol), a solution of aq. NaHCO_3 (15% solution, 0.9 mL), NaBr (5 mg, 0.05 mmol), TEMPO (0.79 mg, 0.005 mmol), and then trichloroisocyanuric acid (117.6 mg, 0.5 mmol) in acetone (3 mL) at 25 °C for 3 h. Purification by extraction gave **2-57** (76 mg, 94%) as a colorless crystal.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.44 (3H, s), 2.59 (1H, m), 2.78 (1H, d, $J = 15.1 \text{ Hz}$), 4.04 (1H, d, $J = 13.2 \text{ Hz}$), 4.09 (1H, d, $J = 13.2 \text{ Hz}$), 4.51 (1H, dm, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 5.40 (1H, brs), 7.34 (2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.74 (2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$). HRMS: Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NF}_2\text{O}_4\text{S}$ (M^+) 318.0613, found 318.0601.

2 – 6 .

2 – 6 – 1 .

分子内に硫黄求核部位を有するホモアリルアミド **2-59a**, **b**, **2-60** は、本論に記述した手法で調製した。

Thioacetic acid S-(1-phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl) ester (2-59a)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.30 (3H, s), 2.82 (1H, dd, $J = 15.8, 8.7 \text{ Hz}$), 2.87 (1H, dd, $J = 15.8, 7.2 \text{ Hz}$), 4.81 (1H, dd, $J = 8.7, 7.2 \text{ Hz}$), 5.21 (1H, s), 5.66 (1H, s), 7.23-7.33 (5H, m). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 30.3, 35.7, 45.8, 120.9 (q, $J_{\text{CF}} = 6 \text{ Hz}$), 123.4 (q, $J_{\text{CF}} = 272 \text{ Hz}$), 127.7, 127.7, 128.7, 134.6 (q, $J_{\text{CF}} = 30 \text{ Hz}$), 140.0, 194.0. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 93.4 (3F, s). IR (neat) 3064, 3032, 2929, 1693, 1217, 1169, 1124 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{OS}$; C, 56.92; H, 4.78; N, 0.00. Found: C, 56.89; H, 4.90; N, 0.00.

Thioacetic acid S-(1-n-hexyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl) ester (2-59b)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (3H, t, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 1.27-1.75 (10H, m), 2.32 (3H, s), 2.47 (2H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 3.70 (1H, m), 5.41 (1H, s), 5.78 (1H, s).

1-Phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-ene-1-thiol (2-60)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.06 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 2.79 (1H, ddd, $J = 15.2, 7.9, 1.0$ Hz), 2.89 (1H, ddd, $J = 15.2, 7.4, 1.0$ Hz), 4.81 (1H, ddd, $J = 7.9, 7.4, 4.8$ Hz), 5.27 (1H, dddd, $J = 1.0, 1.0, 1.0$ Hz), 5.71 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.24-7.35 (5H, m).

2 – 6 – 2.

4-Difluoromethylene-2-phenyl-tetrahydro-thiophene (2-61a)

2-59a (80 mg, 0.29 mmol) in DMF (3 mL) at 0 °C was added NaOMe (19.2 mg, 0.355 mmol) under argon. After the reaction mixture was stirred at 100 °C for 10 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3×20 mL). The combined extracts were washed with water and brine, and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) to give **2-61a** (52 mg, 82%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.76 (1H, m), 3.06 (1H, dd, $J = 13.7, 5.7$ Hz), 3.63 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 3.69 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 8.4, 5.7$ Hz), 7.26 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.33 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 7.3$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 30.2 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 38.5 (d, $J_{\text{CF}} = 2$ Hz), 51.8, 90.0 (dd, $J_{\text{CF}} = 22, 22$ Hz), 127.3, 127.6, 128.6, 140.6, 150.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 284, 284$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 71.7 (1F, ddd, $J_{\text{FF}} = 54$ Hz, $J_{\text{FH}} = 3, 3$ Hz), 72.6 (1F, dd, $J_{\text{FF}} = 54$ Hz, $J_{\text{FH}} = 4$ Hz). IR (neat) 3064, 3030, 2912, 1765, 1267, 1219, 1049 cm^{-1} .

4-Difluoromethylene-2-hexyl-tetrahydro-thiophene (2-61b)

Compound **2-61b** was prepared by the method described for **2-61a** using **2-59b** (80.2 mg, 0.28 mmol), NaOMe (20.2 mg, 0.37 mmol) in DMF (3 mL) at 100 °C for 15 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 50:1) gave **2-61b** (46.6 mg, 75%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.22-1.41 (8H, m), 1.54 (1H, m), 1.63 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.78 (1H, dm, $J = 14.3$ Hz), 3.34 (1H, m), 3.45 (1H, dm, $J = 12.9$ Hz), 3.48 (1H, dm, $J = 12.9$ Hz). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 22.6, 28.6, 28.8 (d, $J_{\text{CF}} = 1$ Hz), 29.1, 31.7, 36.1, 36.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 2, 2$ Hz), 48.8, 89.8 (dd, $J_{\text{CF}} = 21, 21$ Hz), 150.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 283, 283$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 70.6 (1F, dm, $J_{\text{FF}} = 56$ Hz), 72.2 (1F, d, $J_{\text{FF}} = 56$ Hz). IR (neat) 2956, 2926, 2854, 1765, 1267, 1201, 1047, 912 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{S}$: C, 59.97; H, 8.23. Found: C,

59.84; H, 8.21.

4-Trifluoromethyl-2-phenyl-tetrahydro-thiophene (2-62a)

2-59a (86.9 mg, 0.31 mmol) in MeOH (3 mL) at 25 °C was added K₂CO₃ (46.9 mg, 0.34 mmol) under argon. After the reaction mixture was refluxed for 2 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3 × 20 mL). The combined extracts were washed with water and brine, and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 20:1) to give **2-62a** (66 mg, 76%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.35 (1H, ddd, *J* = 13.3, 6.2, 6.2 Hz), 2.53 (1H, ddd, *J* = 13.3, 8.0, 7.1 Hz), 3.05–3.15 (2H, m), 3.26 (1H, m), 4.64 (1H, dd, *J* = 7.1, 6.2 Hz), 7.26 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 7.34 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 7.41 (2H, d, *J* = 7.4 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 31.2 (q, *J*_{CF} = 2 Hz), 39.4 (q, *J*_{CF} = 1 Hz), 46.0 (q, *J*_{CF} = 27 Hz), 50.8, 127.0 (q, *J*_{CF} = 277, 277 Hz), 127.4, 127.4, 128.6, 141.6. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ _F 91.8 (3F, d, *J*_{FH} = 8 Hz). IR (neat) 3064, 3020, 2945, 2875, 1381, 1267, 1215, 1151, 1159, 1107 cm⁻¹.

4-Trifluoromethyl-2-*n*-hexyl-tetrahydro-thiophene (2-62b)

Compound **2-62b** was prepared by the method described for **2-62a** using **2-59b** (81.1 mg, 0.29 mmol), K₂CO₃ (43.3 mg, 0.31 mmol) in MeOH (3 mL) for 1 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 50:1) gave **2-62b** (92:8 mixture, 56.2 mg, 75%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.23–1.65 (10H, m), 2.00 (1H, m), 2.19 (1H, ddd, *J* = 12.9, 8.4, 7.0 Hz), 2.91–3.05 (3H, m), 3.40 (1H, m). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 22.5, 28.4, 29.0, 30.2 (q, *J*_{CF} = 3 Hz), 31.7, 36.5 (q, *J*_{CF} = 2 Hz), 37.7, 46.0 (q, *J*_{CF} = 27 Hz), 47.4, 127.1 (q, *J*_{CF} = 277 Hz). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ _F 91.8 (3F, d, *J*_{FH} = 9 Hz). IR (neat) 2956, 2927, 2873, 2856, 1380, 1269, 1161, 1111 cm⁻¹.

2 – 7.

2 – 7 – 1.

2-(1-Phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl)-malononitrile (2-64c)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.91 (1H, dd, *J* = 15.1, 8.8 Hz), 2.98 (1H, dd, *J* = 15.1, 7.0 Hz), 3.52 (1H, m), 3.99 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 5.35 (1H, s), 5.79 (1H, s, 7.35-7.45 (5H, m). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 29.3, 32.8, 44.2, 111.2, 111.3, 123.0 (q, *J*_{CF} = 6 Hz), 123.1 (q, *J*_{CF} = 272 Hz), 127.9, 128.6, 129.4, 133.4 (q, *J*_{CF} = 30 Hz), 135.1. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 94.1 (3F, s). IR (neat) 3070, 3035, 2908, 2260, 2192, 1456, 1348, 1169, 1120, 956 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₄H₁₁F₃N₂; C, 63.63; H, 4.20; N, 10.60. Found: C, 63.38; H, 4.33; N, 10.33.

2-(1-Phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl)-malonic acid diethyl ester (2-64d)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.29 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.53 (1H, dd, *J* = 15.0, 10.1 Hz), 2.73 (1H, dd, *J* = 15.0, 3.2 Hz), 3.66 (1H, d, *J* = 10.1 Hz), 3.68 (1H, ddd, *J* = 10.1, 10.1, 3.2 Hz), 3.90 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.23 (1H, dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz), 4.26 (1H, dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz), 4.96 (1H, s), 5.51 (1H, s), 7.19 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.20 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.27 (2H, d, *J* = 7.6 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 13.6, 13.9, 33.8, 43.7, 58.4, 61.3, 61.7, 120.8 (q, *J*_{CF} = 6 Hz), 123.5 (q, *J*_{CF} = 272 Hz), 127.2, 128.3, 128.5, 134.8 (q, *J*_{CF} = 30 Hz), 139.0, 167.4, 167.9. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 93.5 (3F, s). IR (neat) 3032, 2983, 2939, 2906, 1749, 1732, 1369, 1219, 1167, 1122 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₈H₂₁F₃O₄; C, 60.33; H, 5.91. Found: C, 60.26; H, 6.01.

2 – 7 – 2

4-Difluoromethylene-2-phenyl-cyclopentane-1,1-dicarbonitrile (2-66c)

To a solution of 2-(1-phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl)-malononitrile **2-64c** (54.2 mg, 0.205 mmol) in DMF (3 mL) at 0 °C was added NaH (10.6 mg, 0.265 mmol, 60% dispersion in mineral oil) under argon. After the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and then 100 °C for 3 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3 × 20 mL). The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) to give **8a** (30.6 mg, 61%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.95 (1H, ddm, *J* = 15.8, 7.5 Hz), 3.04 (1H, ddm, *J* = 15.8, 11.3 Hz), 3.16 (1H, dm, *J* = 15.6 Hz), 3.37 (1H, dm, *J* = 15.6 Hz), 3.72 (1H, dd, *J* =

11.3, 7.5 Hz), 7.42-7.48 (5H, m). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 28.4, 38.4 (d, $J_{\text{CF}} = 3$ Hz), 41.5, 54.4, 83.3 (dd, $J_{\text{CF}} = 27, 23$ Hz), 113.4, 114.6, 128.0, 129.2, 129.6, 133.0, 151.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 285, 285$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 76.0 (1F, dm, $J_{\text{FF}} = 49$ Hz), 76.3 (1F, dm, $J_{\text{FF}} = 49$ Hz). IR (neat) 3033, 2935, 2360, 2332, 1772, 1498, 1271, 1078 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{F}_2$; C, 68.85; H, 4.13; N, 11.47. Found: C, 68.83; H, 4.21; N, 11.37.

4-Difluoromethylene-2-phenyl-cyclopentane-1,1-dicarboxylic acid diethyl ester (2-66d)

To a solution of 2-(1-phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl)-malonic acid diethyl ester **2-64d** (83 mg, 0.232 mmol) in DMF (3 mL) at 0 °C was added KH (49.6 mg, 0.37 mmol, 30% dispersion in mineral oil) under argon. After the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and then 110 °C for 3 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3 $\times$ 20 mL). The combined extracts were washed with brine and dried over Na_2SO_4 . After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) to give **2-66d** (60.4 mg, 77%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.94 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.25 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.71 (1H, dm, $J = 16.4$ Hz), 2.82 (1H, dm, $J = 16.8$ Hz), 2.95 (1H, m), 3.34 (1H, dm, $J = 16.8$ Hz), 3.71 (1H, dq, $J = 10.7, 7.1$ Hz), 3.90 (1H, dq, $J = 10.7, 7.1$ Hz), 4.05 (1H, dq, $J = 7.9, 5.8$ Hz), 4.18 (1H, dq, $J = 10.7, 7.1$ Hz), 4.26 (1H, dq, $J = 10.7, 7.1$ Hz), 7.19-7.28 (5H, m). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 13.5, 13.9, 31.7, 33.2, 49.6, 61.2, 61.7, 65.1, 87.1 (dd, $J_{\text{CF}} = 23, 22$ Hz), 127.3, 128.1, 128.2, 1139.8, 150.4 (dd, $J_{\text{CF}} = 281, 281$ Hz), 168.9, 171.0. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ_{F} 71.7 (1F, dm, $J_{\text{FF}} = 58$ Hz), 71.9 (1F, dm, $J_{\text{FF}} = 58$ Hz). IR (neat) 3032, 2983, 1772, 1730, 1558, 1367, 1269, 1221, 1036 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_4$; C, 63.90; H, 5.96. Found: C, 63.74; H, 5.89.

2 – 7 – 3

2-Phenyl-4-trifluoromethyl-cyclopentane-1,1-dicarboxylic acid diethyl ester (2-67)

To a solution of 2-(1-phenyl-3-trifluoromethyl-but-3-enyl)-malonic acid diethyl ester **2-64d** (84 mg, 0.23 mmol) in EtOH (3 mL) at 0 °C was added NaH (7 mg, 0.29 mmol)

under argon. After the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and then 130 °C for 20 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3 × 20 mL). The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 10:1) to give **2-67** (20.9 mg, 25%) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.23 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.17 (1H, dd, *J* = 14.5, 7.0 Hz), 2.30–2.43 (2H, m), 2.89 (1H, dd, *J* = 14.4, 9.3 Hz), 3.24 (1H, m), 3.62 (1H, dq, *J* = 10.8, 7.0 Hz), 3.90 (1H, dq, *J* = 10.8, 7.0 Hz), 4.11 (1H, dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz), 4.14–4.26 (2H, m), 7.21–7.27 (5H, m). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 13.4, 13.9, 31.5 (q, *J*_{CF} = 2 Hz), 34.8 (q, *J*_{CF} = 2 Hz), 41.1 (q, *J*_{CF} = 28 Hz), 49.7, 61.2, 61.5, 65.3, 127.3, 128.0 (q, *J*_{CF} = 28 Hz), 128.0, 128.4, 138.9, 170.1, 170.8. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ_F 89.8 (1F, d, *J*_{FH} = 9.9 Hz). IR (neat) 3033, 2984, 2941, 1724, 1260, 1160, 1121 cm⁻¹. HRMS: Calcd for C₁₈H₂₂F₃O₄ (M⁺) 359.1471, found 359.1497.

第三章

3 – 2.

***N*-(1-Phenyl-3-trichloromethyl-but-3-enyl)-*p*-toluenesulfonamide (3-8)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.36 (3H, s), 2.82 (1H, dd, *J* = 16.3, 6.4 Hz), 2.91 (1H, dd, *J* = 16.3, 8.5 Hz), 4.67 (1H, ddd, *J* = 8.5, 6.4, 6.4 Hz), 4.97 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 5.08 (1H, s), 5.87 (1H, s), 7.11–7.14 (4H, m), 7.19–7.20 (3H, m), 7.53 (2H, d, *J* = 8.2 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.4, 38.6, 65.8, 98.6, 117.7, 126.6, 127.1, 127.7, 128.5, 129.3, 137.1, 139.8, 143.2, 144.2. IR (neat) 3267, 3064, 3034, 2870, 1456, 1319, 1219 1157, 1093 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₈H₁₈NO₂SCl₃; C, 51.63; H, 4.33; N, 3.34. Found: C, 51.43; H, 4.31; N, 3.19.

***N*-(1-Phenyl-3-cyano-but-3-enyl)-*p*-toluenesulfonamide (3-9)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.39 (3H, s), 2.64 (1H, dd, *J* = 14.1, 7.8 Hz), 2.83 (1H, dd, *J* = 14.1, 6.7 Hz), 4.49 (1H, ddd, *J* = 7.8, 6.7, 6.7 Hz), 4.98 (1H, d, *J* = 6.7 Hz), 5.63 (1H, s), 5.80 (1H, s), 7.04 (2H, m), 7.17–7.23 (5H, m), 7.61 (2H, d, *J* = 8.2 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 42.2, 56.6, 117.8, 118.5, 126.5, 127.1, 128.1, 128.8, 129.5, 134.0, 136.9, 138.6, 143.5. IR (neat) 3267, 3064, 3031, 2927, 2251, 1599, 1456, 1322, 1219, 1155, 945 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₈H₁₈N₂O₂S; C, 66.23; H, 5.56; N, 8.58. Found: C, 66.49; H, 5.69; N, 8.37.

***N*-(3-Ethoxycarbonyl-1-phenyl-but-3-enyl)-*p*-toluenesulfonamide (3-10)**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.36 (3H, s), 2.64 (1H, dd, *J* = 13.5, 6.0 Hz), 2.65 (1H, dd, *J* = 13.5, 8.5 Hz), 4.15 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.50 (1H, ddd, *J* = 8.5, 6.0, 6.0 Hz), 5.37 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 5.49 (1H, s), 6.11 (1H, s), 7.10-7.13 (4H, m), 7.17-7.22 (3H, m), 7.52 (2H, d, *J* = 8.3 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 21.4, 40.3, 57.7, 61.1, 126.4, 127.1, 127.3, 128.3, 128.9, 129.2, 136.1, 137.5, 140.7, 142.8, 167.1. IR (neat) 3280, 3061, 3030, 2981, 2927, 1707, 1457, 1321, 1153, 1093, 951 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₂₀H₂₃NO₄S: C, 64.32; H, 6.21; N, 3.75. Found: C, 64.21; H, 6.27; N, 3.66.

3 – 3.

4-Dichloromethylene-2-phenyl-1-tosylpyrrolidine (3-25)

To a solution of *N*-(1-phenyl-3-trichloromethyl-3-butenyl)-*p*-toluenesulfonamide **3-8** (55.0 mg, 0.131 mmol) in DMF (3 mL) at 0 °C was added NaH (4.1 mg, 0.17 mmol) under argon. After the reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min and then 80 °C for 15 min, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3 × 20 mL). The combined extracts were washed with brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) to give **3-25** (44.8 mg, 89%) as a colorless crystal.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (3H, s), 2.70 (1H, dm, *J* = 17.1 Hz), 2.83 (1H, dd, *J* = 17.1, 8.4 Hz), 4.17 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 4.24 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 4.96 (1H, dd, *J* = 8.4, 4.0 Hz), 7.22–7.31 (7H, m), 7.55 (2H, d, *J* = 8.2 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 40.5, 52.4, 63.5, 112.9, 126.4, 127.4, 127.9, 128.7, 129.7, 134.6, 135.0, 140.4, 143.8. IR (neat) 3064, 3032, 1652, 1350, 1219, 1161, 1092, 912 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₁₈H₁₇NC₂O₂S: C, 56.55; H, 4.48; N, 3.66. Found: C, 56.27; H, 4.50; N, 3.49.

4-Cyano-2-phenyl-1-tosylpyrrolidine (3-27)

To a solution of *N*-(1-phenyl-3-cyano-3-butenyl)-*p*-toluenesulfonamide **3-9** (78.2 mg, 0.24 mmol) in DMF (3 mL) at 0 °C was added NaH (0.5 mg, 0.021 mmol) under argon. After the reaction mixture was stirred at 0 °C for 15 min and then 50 °C for 4 h, phosphate buffer (pH 7) was added to quench the reaction. Organic materials were extracted with AcOEt (3 × 20 mL). The combined extracts were washed with

brine and dried over Na₂SO₄. After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 1:1) to give **3-27** (63 : 37 mixture, 68.7 mg, 88%) as a colorless crystal.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) **major** δ 2.16-2.24 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.67-2.79 (2H, m), 3.66 (1H, dd, *J* = 11.4, 8.8 Hz), 4.09 (1H, dd, *J* = 11.4, 7.3 Hz), 4.81 (1H, dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz), 7.25-7.35 (7H, m), 7.56 (2H, d, *J* = 8.3 Hz). **minor** δ 2.16-2.24 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.08 (1H, m), 3.60 (1H, dd, *J* = 10.4, 8.1 Hz), 3.97 (1H, dd, *J* = 10.4, 7.5 Hz), 4.93 (1H, dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz), 7.25-7.35 (7H, m), 7.70 (2H, d, *J* = 8.2 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) **major** δ 21.6, 27.3, 39.9, 51.7, 63.0, 118.3, 126.4, 127.4, 128.0, 128.7, 129.8, 134.8, 140.1, 144.1. **minor** δ 21.6, 26.4, 39.5, 51.3, 62.3, 118.5, 125.9, 127.6, 127.9, 128.7, 130.0, 134.8, 140.5, 144.4. IR (neat) 3064, 3030, 2953, 2924, 2247, 1597, 1348, 1159, 1093, 1022 cm⁻¹. HRMS: Calcd for C₁₈H₁₉N₂O₂S (M⁺) 327.1168, found 327.1173.

4-Ethoxycarbonyl-2-phenyl-1-tosylpyrrolidine (**3-29**)

Compound **3-29** was prepared by the method described for **3-27** using **3-10** (84.8 mg, 0.23 mmol) and NaH (0.5 mg, 0.023 mmol) in DMF (3 mL) at 110 °C for 3 h. Purification by column chromatography on silica gel (hexane–AcOEt 5:1) gave **3-29** (59 : 41 mixture, 66.7 mg, 79%) as a colorless oil.

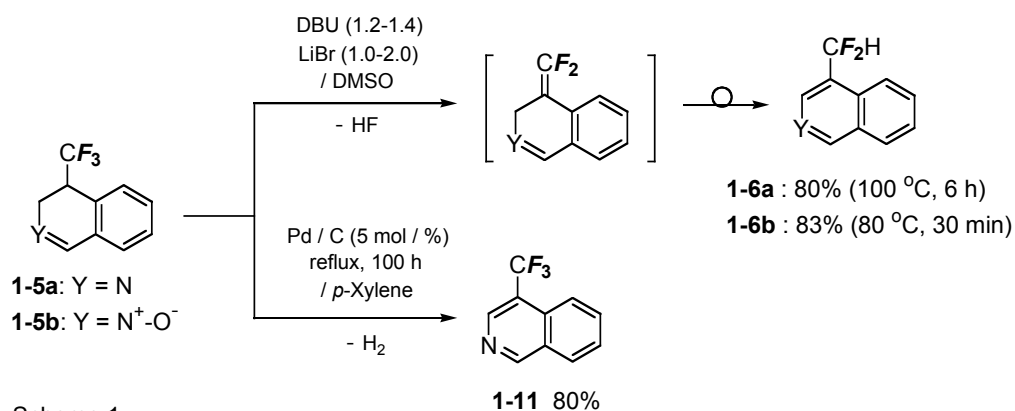
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) **major** δ 1.18 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.06 (1H, ddd, *J* = 12.5, 6.7, 3.0 Hz), 2.13- 2.20 (1H, m), 2.41 (3H, s), 3.08 (1H, m), 3.57 (1H, dd, *J* = 10.1, 8.7 Hz), 3.89 (1H, dd, *J* = 10.1, 7.9 Hz), 4.00-4.05 (2H, m), 4.90 (1H, dd, *J* = 8.1, 3.0 Hz), 7.20-7.31 (7H, m), 7.69 (2H, d, *J* = 8.4 Hz). **minor** δ 1.15 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.13- 2.20 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.49 (1H, ddd, *J* = 13.0, 7.5, 7.5 Hz), 2.71 (1H, m), 3.77 (1H, dd, *J* = 11.3, 8.9 Hz), 3.91 (1H, dd, *J* = 11.3, 8.0 Hz), 4.00-4.05 (2H, m), 4.74 (1H, dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz), 7.22-7.31 (7H, m), 7.60 (2H, d, *J* = 8.4 Hz). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) **major** δ 14.0, 21.5, 38.3, 41.3, 50.8, 61.0, 62.8, 125.9, 126.4, 127.4, 127.5, 128.4, 134.5, 142.0, 143.5, 171.8. **minor** δ 14.0, 21.5, 39.4, 42.6, 51.1, 61.0, 63.6, 125.9, 126.3, 127.3, 127.5, 128.3, 135.1, 141.5, 143.5, 171.4. IR (neat) 3032, 2920, 2850, 1732, 1348, 1219, 1161, 914 cm⁻¹. Anal. Calcd for C₂₀H₂₃NO₄S; C, 64.32; H, 6.21; N, 3.75. Found: C, 64.07; H, 6.17; N, 3.55.

総括

本論文は、トリフルオロメチルビニル化合物の分子内環化反応を利用し、各種フルオロ炭素置換基を有する含フッ素 5 員環化合物、6 員環化合物を系統的に合成する手法の開発について述べたものである。

第一章では、トリフルオロメチルビニル化合物の *6-endo-trig* 環化反応により合成されたトリフルオロメチルジヒドロイソキノリン類をイソキノリン類へと芳香族化する反応について述べた。

DMSO 中で、ジヒドロイソキノリン **1-5a,b** に DBU と LiBr を加えると脱 HF と *exo*-二重結合の環内部への異性化が収率良く進行し、目的としたジフルオロメチル基を持つイソキノリンを合成することができた。ここで加えた LiBr は反応を収率良く進行させるために必要であり、反応に悪影響を与えるフッ化物イオンを捕捉するための優れた添加剤となることを見出した。(スキーム 1、上式)。また、**1-5a** を *p*-キシレン中、パラジウム—炭素を用いて脱水素するとトリフルオロメチル基を持つイソキノリンが収率良く得られることも分かった (スキーム 1、下式)。

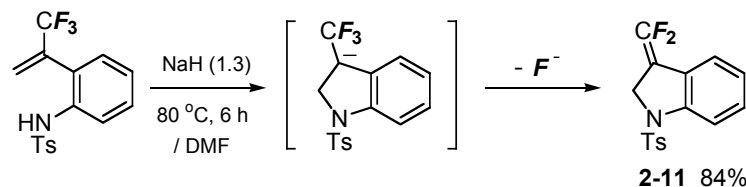


Scheme 1

第二章では、トリフルオロメチルビニル化合物の反応性を利用した、窒素求核種、硫黄求核種、炭素求核種による *5-endo-trig* 環化について述べた。

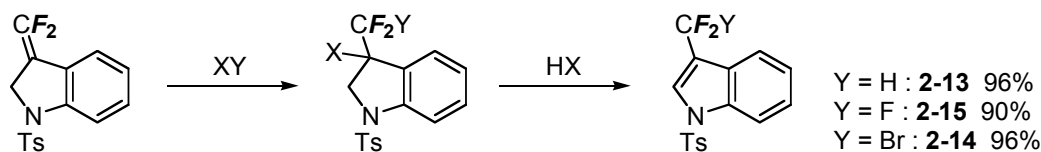
α -トリフルオロメチルスチレン誘導体に、NaH を作用させ 80 °C で攪拌し

た後、速やかに中性シリカゲルやフロリジルで単離操作を行うと、ジフルオロメチレン基を持つインドリンを収率良く合成することに成功した。



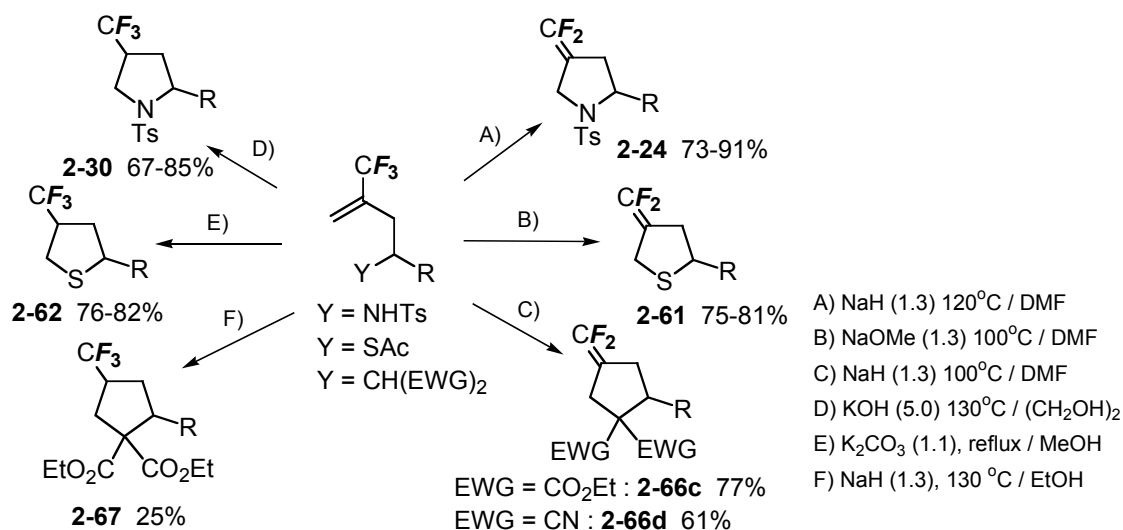
Scheme 2

また、ここで得たインドリンは、酸や塩基を用いても芳香族化しないが、ジフルオロオレフィンへの付加反応と脱離反応を組み合わせることで収率良く芳香族化が行えることを見出し、3種のフルオロ炭素置換基を持つインドール **2-13-15** へと誘導することができた（スキーム3）。



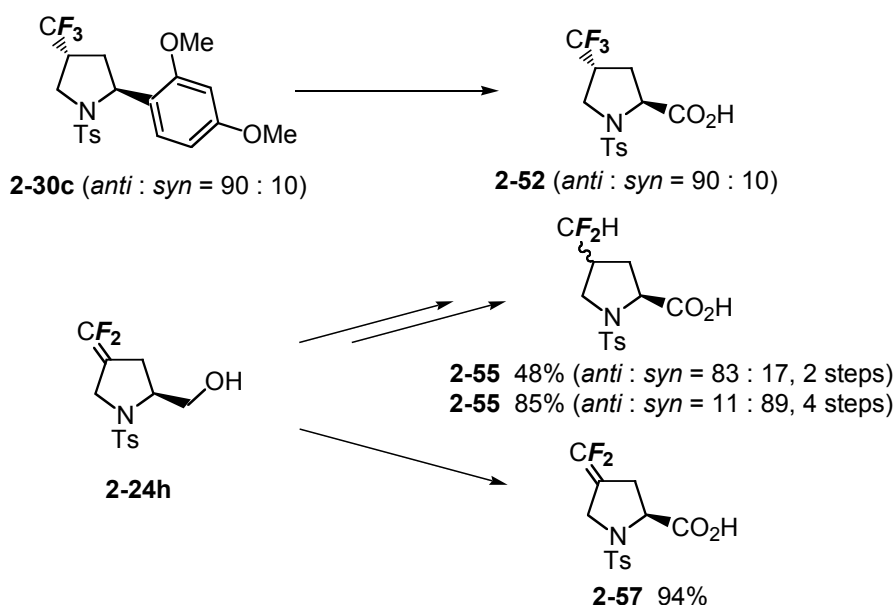
Scheme 3

前述のスキーム2で説明した α -トリフルオロメチルスチレン誘導体の環化反応では、 6π 電子環状機構によって環化体を得られている可能性が残されていた。そこで、トリフルオロメチルビニル部位と求核部位がエチレン鎖で架橋されている化合物を用い、窒素、硫黄、炭素の各種求核種で同様の環化反応を試み、これらが求核的 *5-endo-trig* 環化であることを明らかにした。非プロトン性条件下では、ジフルオロメチレン基を持つ5員環化合物を、プロトン性条件下ではトリフルオロメチル基を持つ5員環化合物が、それぞれ同一の環化前駆体から選択的に合成できることを明らかにした。

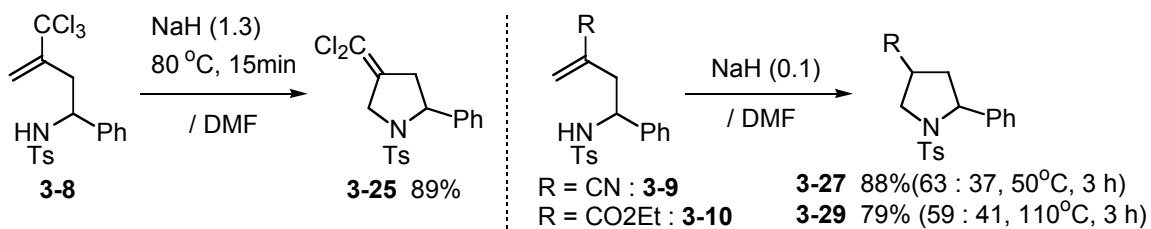


また、合成化学的な応用には大きな制約のあったトリフルオロメチルビニル化合物の S_N2' 反応を、分子内反応として展開することによって、その応用範囲を拡張することができた。

さらにこの環化生成物を利用し、4 位置換プロリンの合成を達成した。上述の手法により得た 2 位に 2, 4-ジメトキシフェニル基を持つピロリジン **2-30c** やヒドロキシメチル基を持つピロリジン **2-24h** を、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ジフルオロメチレン基を 4 位に持つプロリン **2-52**, **2-55**, **2-57** に誘導することができた。なお、ジフルオロメチル基を持つプロリン **2-55** はシン体とアンチ体を、それぞれ良好な選択比で合成することができた。



第3章では、5-*endo-trig* 環化そのものに焦点を当て、トリクロロメチル基、シアノ基、エトキシカルボニル基を持つホモアリルアミドの環化を行ない、トリフルオロメチル基との比較について述べた。



フッ素より脱離能の高い塩素を持つトリクロロメチル基や、トリフルオロメチル基よりも電子求引性の高いシアノ基をビニル位に有するホモアリルアミドを DMF 中 NaH で処理すると、いずれもトリフルオロメチル体よりも穏やかな条件で 5-*endo-trig* 環化が進行することを見出した。さらに、エステル部位を分子内に持つホモアリルアミドでも、5-*endo-trig* 環化が進行した。これらのことから、求核的な 5-*endo-trig* 環化は Baldwin 則で不利な環化とされているため、これまで有機合成手法として使われている例は少なかったが、本環化システム（ホモアリル基の 1 位に置換基とソフトな求核部位、3 位に電子求引基）の要件を満たせば、各種 5 員環の構築に広く利用できる可能性を開いた。

以上述べたように、トリフルオロメチルビニル化合物を用いて、従来の方法では合成困難なフルオロ炭素置換基を有する環状化合物の合成法を開発することができた。さらに極めて困難とされている 5-*endo-trig* 環化が進行するという興味深い知見を得ることができた。

引用文献

- 1) M. H. Gelb, J. P. Svaren, and R. H. Abeles, *Biochemistry*, **24**, 1813 (1985).
- 2) J. S. Houlton, W. B. Motherwell, B. C. Ross, M. J. Tozer, D. J. Williams, and A. M. Z. Slawin, *Tetrahedron*, **49**, 8087 (1993). T. F. Herpin, W. B. Motherwell, and J. M. Weibel, *Chem. Commun.*, **1997**, 923. M. J. Bamford, P. L. Coe, and R. T. Walker, *J. Med. Chem.*, **33**, 2488 (1990). A. E. Lloyd, P. L. Coe, and R. T. Walker, *J. Fluorine. Chem.*, **62**, 145 (1993). S. Marcotte, B. Gerard, X. Pannecoucke, C. Feasson, J. C. Quirion, **2001**, 929. D. B. Berkwitz, M. Bose, *J. Fluorine. Chem.*, **112**, 13 (2001). G. K. S. Prakash, M. Mandai, S. Schweizer, N. A. Petasis, and G. A. Olah, *J. Org. Chem.*, **67**, 3718 (2002). C. Leriche, X. He, C. T. Chang, and H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6349 (2003).
- 3) M. A. M^cClinton and D. A. M^cClinton, *Tetrahedron*, **48**, 6555 (1992).
- 4) T. Okano, T. Sakaida, and S. Eguchi, *J. Org. Chem.*, **61**, 8826 (1996).
- 5) B. Crousse, J. P. Bergue, and D. B. Delpon, **65**, 5009 (2000).
- 6) T. B. Slimi, B. Crousse, Michele Ourevitch, M. E. Gaeid, J. P. Bergue, D. B. Delpon, *J. Fluorine. Chem.*, **117**, 137 (2002),
- 7) N. Shinohara, J. Haga, T. Yamazaki, T. Kitazume, and S. Nakamura, *J. Org. Chem.*, **60**, 4363 (1995). H. P. Guan, C. M. Hu, *Synthesis*, **1996**, 1363. H. Amii, Y. Kishikawa, K. Uneyama, *Org. Lett.*, **8**, 1109 (2001). L. Poszavacz, and G. Simig, *Tetrahedron*, **57**, 8573 (2001). T. Okano, M. Fumoto, T. Kusukawa, and M. Fujita, *Org. Lett.*, **9**, 1571 (2002).
- 8) X. L. Qiu, F. L. Qing, *J. Org. Chem.*, **67**, 7162 (2002).
- 9) D. P. Matthews, S. C. Miller, Esa. T. Jarvi, J. S. Sabol, and J. R. McCarthy, *Tetra. Lett.*, **34**, 3057 (1993). R. Bujok, M. Makosza, *Synlett*, **2002**, 1285. J. Wang, N. J. Stolowich, and A. Ian. Scott, *Tetrahedron. Lett.*, **36**, 2389 (1995).
- 10) L. F. Lee, G. L. Stikes, J. M. Molyneaux, Y. L. Sing, J. P. Chupp, and S. S. Woodard, *J. Org. Chem.*, **55**, 2872 (1990). I. Katsuyama, K. Funabiki, M. Matsui, H. Muramatsu, and K. Shibata, *Synlett*, **1997**, 591. W. Peng, and S. Zhu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **2001**, 3204.
- 11) J. P. Begue, D. B. Delpon, M. H. Rock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1996**, 1409.
- 12) A. D. Jones, W. Knight, *Chem. Commun.*, **1996**, 915. Y. Landais, D. Planchenault,

- Synlett*, **1995**, 1991. B. H. Lipshutz, T. Gross, *J. Org. Chem.*, **69**, 3572 (1995), M. Kimura, H. Harayama, S. Tanaka, Y. Tamaru, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2531.
- 13) T. Gimisis, C. Chatgililoglu, *J. Org. Chem.*, **61**, 1908 (1996). T. Sato, N. Chono, H. Ishibashi, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1995**, 1115. A. V. Rao, A. K. Singh, K. M. Reddy, and K. Ravikumar, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1993**, 3173.
 - 14) P. Auvray, P. Knochel, F. J. Normant, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4455 (1985).
 - 15) J. Ichikawa, Y. Wada, M. Fujiwara, K. Sakoda, *Synthesis*, **2002**, 1917.
 - 16) T. Akiyama, K. Kato, M. Kajitani, Y. Sakaguchi, J. Nakamura, H. Hayashi, and A. Sugimori, *Bull. Chem. Soc. jpn.*, **61**, 3531 (1988).
 - 17) L. Poszavacz, and G. Simig, *Tetrahedron*, **57**, 8573 (2001).
 - 18) J. P. Bouillon, C. Maliverney, Z. Janousek, H. G. Viehe, *Bull. Soc. Chim Fr.*, **134**, 47 (1997).
 - 19) G. L. Grunewald, T. M. Caldwell, Q. Li, and K. R. Criscione, *J. Med. Chem.* **42**, 3315 (1999).
 - 20) 森高、修士論文、東京大学 (2002)
 - 21) Q. Y. Chen, and Z. T. Li, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1993**, 645.
 - 22) M. Yoshida, T. Yoshida, M. Kobayashi, and N. Kamigata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1989**, 909.
 - 23) T. Morikawa, M. Uejima, and Y. Kobayashi, *Chem. Lett.*, **1989**, 624.
 - 24) R. Huisgen, X. Li, H. Giera, and E. Langhals, *Helv. Chim. Acta.*, **84**, 981 (2001).
 - 25) M. H. Lim, H. R. Moon, M. W. Chun, and L. S. Jeong, *Org. Lett.*, **4**, 529 (2002).
 - 26) Z. Y. Yang, D. J. Burton, *J. Org. Chem.*, **56**, 1037 (1991). M. Kirihaara, T. Takuwa, S. Takizawa, T. Momose, and H. Nemoto, *Tetrahedron*, **56**, 8275 (2000). C. Burkholder, and W. R. Dolbier, *J. Org. Chem.*, **63**, 5385 (1998).
 - 27) P. J. Kropp, R. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2709 (1991).
 - 28) S. Irifune, T. Kibayashi, Y. Ishii, M. Ogawa, *Synthesis*, **1988**, 366.
 - 29) G. Alvernhe, A. Laurent, G. Haufe, *Synthesis*, **1987**, 562.
 - 30) T. Yamazaki, and N. Ishikawa, *Chem. Lett.*, **1984**, 521.
 - 31) O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1.
 - 32) M. Nevalainen, P. M. Kauppinen, and A. M. P. Koskinen, *J. Org. Chem.*, **66**, 2061

(2001).

- 33) S. K. Holmgren, L. E. Brestscher, K. M. Taylor, and R. T. Raines, *Chemistry & Biology*, **6**, 63 (1999). S. K. Holmgren, K. M. Taylor, L. E. Bretscher, R. T. Raines, *Nature*, **392**, 666 (1998). E. S. Eberhardt, N. P. Jr, and R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 12261 (1998). C. Renner, S. Alefelder, J. H. Bae, N. Budisa, R. Huber, and L. Moroder, *Angew. Chem. Int. Ed*, **40**, 923 (2001). R. Improta, C. Benzi, and V. Barone, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 12568 (2001).
- 34) J. R. Del Valle and M. Goodman, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 1600 (2002).
- 35) P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **46**, 3937 (1981).
- 36) L. D. Luca, G. Giacomelli, S. Masala, and A. Porcheddu, *J. Org. Chem.* **68**, 4998 (2003).
- 37) T. Tsunoda, F. Ozaki, S. Ito, *Tetrahedron lett*, **35**, 5081 (1994).
- 38) J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Siverman, and R. C. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 736.

謝辞

本研究を行なうにあたり、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から感謝の意を表します。

本研究を進めるにあたり、直接御指導して頂きました、本学助教授市川淳士先生に深く感謝の意を表します。

実験を進める上で、数々の有益な御助言を頂きました本学助手北村充博士、本学助手山根基博士に感謝致します。

卒業後も様々な御助言や励ましの御言葉を下さいました、東北大学理学研究科化学専攻教授宮仕勉先生に深く感謝致します。

元素分析をして頂きました、化学教室元素分析室の皆様に感謝致します。

研究室生活の楽しさ、厳しさを共に分かち合った奈良坂研究室の皆様に深く感謝致します。

最後に、研究生活を経済的、精神的に支えて下さった、家族に心から感謝の意を表します。

平成 16 年 2 月 4 日

