

# 博士学位論文

系内で発生するパラキノンメチドを利用した

トリフルオロメチル基を有する

四置換炭素骨格の構築法の開発

**Development of the synthetic methods for construction of  
fully substituted carbon centers  
containing a CF<sub>3</sub> group by way of *p*-quinone methides generated *in situ***

東京農工大学大学院 工学府  
応用化学専攻 平成 29 年度入学

寺島 究

指導教員 山崎 孝 教授

略語表.....	1
序論.....	3
【直接導入法】による第四級炭素の構築.....	5
【ビルディング・ブロック法】による第四級炭素の構築.....	10
参考文献.....	19
<b>第1章    CF<sub>3</sub>基を有するパラキノンメチドの新規発生法の開発と    第四級炭素の構築への展開</b>	
1-1    緒言.....	21
1-2    基質の設計及び反応条件の最適化.....	31
1-3    基質適用範囲の検討.....	38
1-4    反応機構の考察.....	47
1-5    生成物の合成化学的利用.....	53
参考文献.....	57
実験の部.....	58
参考文献.....	110
<b>第2章    NHC 触媒を用いたアルデヒド類の系内発生パラキノンメチドへの 1,6-付加反応によるα位に CF<sub>3</sub>基を含む第四級炭素を有するケトンの新規合成法の開発と高ジアステレオ選択的二連続四置換炭素の構築</b>	
2-1    緒言.....	111
2-2    アシルアニオン等価体との反応条件の最適化.....	116
2-3    基質適用範囲の検討.....	118
2-4    アルデヒドの反応性の差に関する考察.....	122
2-5    反応機構の考察.....	126
2-6    ジアステレオ選択的二連続四置換炭素骨格の構築.....	132
参考文献.....	140
実験の部.....	141
参考文献.....	169
<b>第3章    系内で発生させたパラキノンメチドとヘテロ求核剤との 反応による CF<sub>3</sub>基を有する四置換炭素の構築</b>	
3-1    緒言.....	170
3-2    反応条件の最適化.....	174
3-3    基質適用範囲の検討.....	176
3-4    酸の添加効果に関する考察.....	187

3-5	アミンの TBS 基脱保護能に関する考察 .....	194
3-6	反応機構の考察 .....	197
3-7	その他ヘテロ求核剤との反応 .....	202
	参考文献 .....	207
	実験の部 .....	209
	参考文献 .....	235
	<b>総括</b> .....	236

## 略語表

Ac	acetyl
acac	acetylacetonate
aq.	aqueous solution
Ar	aryl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
cat.	catalyst or catalytic amount
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DFT	density functional theory
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
<i>dr</i>	diastereomer ratio
eq.	equivalent(s)
Et	ethyl
EWG	electron withdrawing group
FAB	fast atom bombardment
h	hour(s)
HPMPA	hexamethylphosphoric triamide
HOMO	highest occupied molecular orbital
HRMS	high-resolution mass spectroscopy
<i>i</i> Pr	isopropyl
LDA	lithium diisopropylamide
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
M	molar
Me	methyl
Mes	mesitylenyl
min	minute(s)
MOM	methoxymethyl



mp	melting point
m/z	mass-to-charge ratio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NBO	natural bond orbital
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NMR	nuclear magnetic resonance
Oxone	potassium peroxydisulfate
Ph	phenyl
PG	protecting group
Pin	pinacol
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
Pr	propyl
quant.	quantitative
R <sub>f</sub>	retention factor
r.t.	room temperature
SOMO	singly occupied molecular orbital
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -butyl
TEBAC	benzyltriethylammonium chloride
temp.	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
TMAF	tetramethylammonium fluoride
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

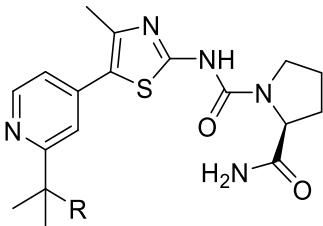
## 序論

ドイツの化学者 Wöhler が初の有機合成を達成してから、約 200 年が経過しようとしている。現在、有機合成化学は、今日までの新しい反応や触媒の開発を通して、様々な有用化合物を自然の力を頼らず生産するための手段として欠かせないものとなった。近年では、含フッ素有機化合物が、我々の生活に深く関係する材料や医薬品といった幅広い分野で活用されている。特に医薬品の分野では、含フッ素有機化合物の果たす役割は大きい。近年、上市された新薬の約 2 割、ISO 名を取得した農薬の 6 割近くが含フッ素有機化合物であると言われている<sup>1</sup>。ところで、初の有機フッ素化合物の合成は、Wöhler の功績から 30 年程後に、ロシアの著名な音楽家の一人である Borodin により達成されている。1862 年に Borodin は、benzoylchloride とフッ化物イオンとの求核アシル置換反応による benzoylfluoride の合成を報告している。そこから現代までの約 150 年間で、Moissan がフッ素ガスの単離を達成し、様々な有用物質の合成、及びその合成のための反応開発が多くの研究者により行われている。その結果、有機化合物へのフッ素の導入反応は、単なるハロゲン原子の導入反応から、有機合成化学の中の一つの重要な分野として市民権を得るまでに成長した。

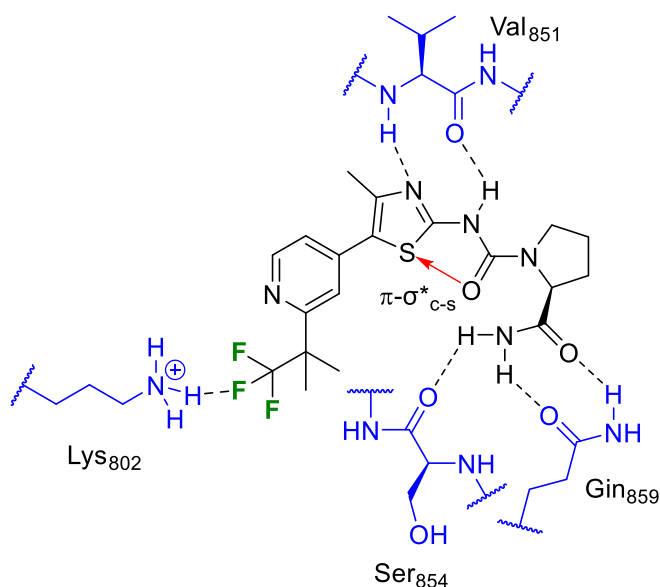
こうした中で現代の有機フッ素化学は、より複雑な骨格を有する含フッ素有機化合物を、いかに効率的に合成するかという段階にある。特に医薬品では、昨今その構造の複雑化が進んでいることから、新規反応開発は今後さらに需要が高まることが予想される。ところで、フッ素が非常に多くの医薬品に散見されるのは、C-F 結合の特異性により、それらの活性が飛躍的に向上することが多いからである。例えばトリフルオロメチル (CF<sub>3</sub>) 基は、炭素原子に結合しているフッ素原子が水素原子に次いで小さいことから、非共有電子対や結合に用いられている電子が原子核に強く引きつけられる結果、これらが自由な運動を起こすことができないため、他分子の接近による誘起分極は起こりづらい。このことから、引力よりも反発力が主として働くことになり、この官能基の導入は脂溶性の向上につながる<sup>2</sup>。また、基質の代謝されやすい部位にある Me 基を CF<sub>3</sub> 基に置換することで、代謝安定性向上効果が顕著に表れるケースも多い。例えば、乳がん治療の第 III 相臨床試験の段階にある alpelisib (**1a**) (R = CF<sub>3</sub>) は、選択的 phosphatidylinositol-3 kinase- $\alpha$  (PI3K $\alpha$ ) 阻害剤であり、その母核である化合物 **1b** (R = CH<sub>3</sub>) との薬理活性の差を Table 1 にまとめた<sup>3</sup>。この化合物の主な代謝経路は、<sup>t</sup>Bu 基の C-H 結合のヒドロキシ化、もしくはプロリン由来の第一級アミド部位の加水分解とされている。**1b** と PI3K $\alpha$  酵素の共結晶の X 線結晶構造解析から、<sup>t</sup>Bu 基のサイズをわずかに大きくすることで、化合物がより完全に酵素の活性部位に適合できることが示唆されていた。そこで、**1b** の <sup>t</sup>Bu 基の Me 基を 1 つ CF<sub>3</sub> 基に置換した結果、ラット肝臓ミクロソーム (RLM) における in vivo での代謝安定性が向上しただけでなく、PI3K $\alpha$  酵素の構成要素のうちのひとつである P110 $\alpha$  に対する活性が 2 倍以上になることが明らかになった。また、**1a** と PI3K $\alpha$  酵素の共結晶から、**1a** 分子内での  $\pi$ - $\sigma^*_{C-F}$  相互作用による安定化効果に加え、PI3K $\alpha$  酵素中の Lys802 のアンモニウム部位と、**1a** の CF<sub>3</sub> 基との水素結合が確認されて

いる(H···F 距離は 2.3 Å) (Figure 1)。さらには、C-F 結合 (484 kJ/mol)が C-H 結合 (410 kJ/mol)よりも強い結合であることから、生体内に存在する別の酸化酵素などの作用を受けにくくなる。つまり、基質と酵素との親和性が、前述の代謝安定性や酵素の活性部位への適合性に加えて、**1a** の活性向上の大きな要因として挙げられる。

**Table 1 SARs, metabolic stability, and in vivo clearance associated with the PI3K $\alpha$  inhibitors**



R	PI3K $\alpha$ IC <sub>50</sub> (nM)	rat clearance in vivo (mL/min/kg)
CF <sub>3</sub> ( <b>1a</b> )	5	10
CH <sub>3</sub> ( <b>1b</b> )	14	39



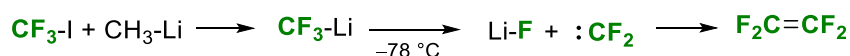
**Figure 1 Key drug–target interactions between Alpelisib **1a** and the PI3K $\alpha$  enzyme**

上述のように、4つの炭素置換基から成る第四級炭素骨格に CF<sub>3</sub> 基を有する構造は、非常に重要な役割を果たしており、Alpelisib 以外にも、多くの生理活性物質に含まれる重要な部分構造である<sup>4</sup>。一方で、天然に存在する含フッ素有機化合物は 13 化合物であり、その内 8 つは同じ植物由来の長鎖脂肪酸の同族体であることから、正式にはそれらを除いた 6 つしか単離されていない<sup>5</sup>。これらの化合物の中には、第四級炭素骨格はおろか CF<sub>3</sub> 基を有する化合物すら存在しないことから、上記の重要な骨格構築のためには、精密有機合成化学を駆

使用するのは必然である。また、一般的な第四級炭素骨格の構築法については様々な総説が発表されている一方で<sup>6</sup>、CF<sub>3</sub>基を有するものを構築しようとした際には、既知の手法を駆使しても容易には実現できない場合も多い。以降、過去の報告を交えながら、【直接導入法】と【ビルディング・ブロック法】の二つの手法について説明していく。

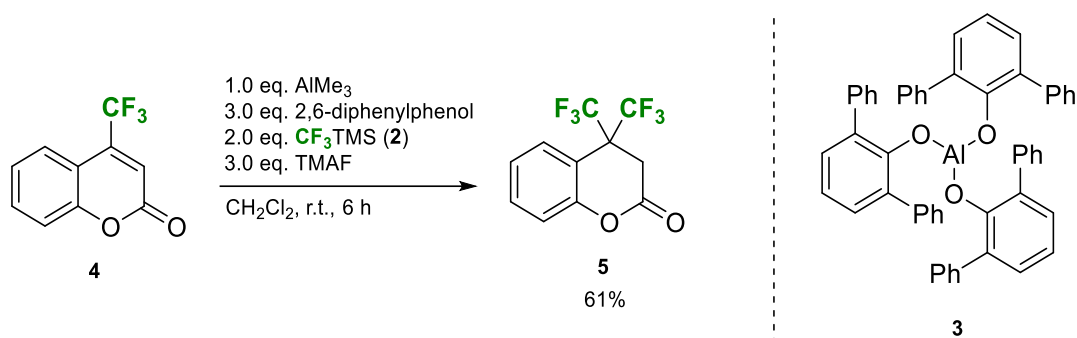
### 【直接導入法】による第四級炭素の構築

第四級炭素を構築するにあたり、例えば β,β-二置換の α,β-不飽和カルボニル化合物と CF<sub>3</sub>アニオンもしくはその等価体との反応で、所望の骨格へと誘導できると考えられる。単純なアルキル基を導入するのであれば、様々な有機金属試薬を用いることができるが、対応するこれらの CF<sub>3</sub> 化試薬は、Zn や Cu などの一部の金属を除いて安定性に問題があるため、選択枝から除外される<sup>7</sup>。例えば、CF<sub>3</sub>I と MeLi とのリチウム-ハロゲン交換反応で調製できる CF<sub>3</sub>Li は、先の電子反発に加えリチウム-フッ素の親和性の高さから、極低温下でも素早く α-脱離が進行して CF<sub>2</sub> カルベンを生じる (Scheme 1)。また、CF<sub>3</sub>MgI は CF<sub>3</sub>I と Mg から調製され、CF<sub>3</sub> 基導入剤として利用した報告はあるが、Grignard 試薬調製段階の活性化が非常に困難であり、所望の Grignard 試薬の生成よりも、ジフロロカルベン種の発生やその二量体であるテトラフルオロエチレン、さらにはポリマー化が優先する。



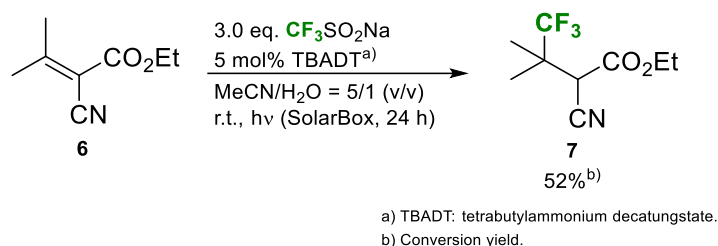
Scheme 1 Degradation of CF<sub>3</sub>Li and generation of CF<sub>2</sub> carbene

一方で、CF<sub>3</sub>アニオン等価体として汎用されている trimethyl(trifluoromethyl)silane (Ruppert-Prakash 試薬)(**2**)は、アルデヒドやケトンまたはエステル等のカルボニル化合物に対する 1,2-付加反応<sup>8</sup>の他に、条件次第で α,β 不飽和カルボニル化合物への 1,4-付加反応も進行することが知られている<sup>9</sup>。Sevenard らは、系内調製した嵩高い Lewis 酸 **3** を用いて、基質 **4** の β-位の活性化と、カルボニル炭素近傍への求核種の接近を妨げることで、高い位置選択性で 1,4-付加を進行させ、第四級炭素骨格を有する化合物 **5** の構築を達成している<sup>10</sup> (Scheme 2)。



**Scheme 2 1,4-Addition of the CF<sub>3</sub> anion equivalent**

さらに近年、光反応を駆使して、 $\alpha,\beta$  不飽和カルボニル化合物 **6** への CF<sub>3</sub> ラジカル種の 1,4-付加反応による骨格が Ravelli らによって報告されている<sup>11</sup> (Scheme 3)。しかし、生成物 **7** の収率に課題が残されている。



**Scheme 3 1,4-Addition of CF<sub>3</sub> radical generated from CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na**

1,4-付加反応による CF<sub>3</sub> 基の導入を経て第四級炭素構造を構築する方法は、これまでのところ上述した二例が報告されているのみである。さらに、どちらの場合も Michael 受容体の  $\beta$ -位が非常に活性化されているものに限定されている。以上より、CF<sub>3</sub> 基等価体の 1,4-付加反応は非フッ素化体のそれと比べて実用的な手法とは言い難い。

ところで、Me ラジカルはほぼ平面構造をもつ  $\pi$ -ラジカル ( $sp^2$  混成で不対電子は p 軌道に存在する)であるのに対し、CF<sub>3</sub> ラジカルはピラミッド構造の  $\sigma$ -ラジカル ( $sp^3$  混成)である。これは、フッ素の非共有電子対と炭素上の不対電子との反発によるものであると考えると理解しやすい (Figure 2)。また、Me ラジカルによる fluoroform の水素引き抜き反応では、生成系の方が 10 kcal/mol 不安定化されることから、CF<sub>3</sub> ラジカルは Me ラジカルよりも不安定な化学種であると言える<sup>12</sup>。

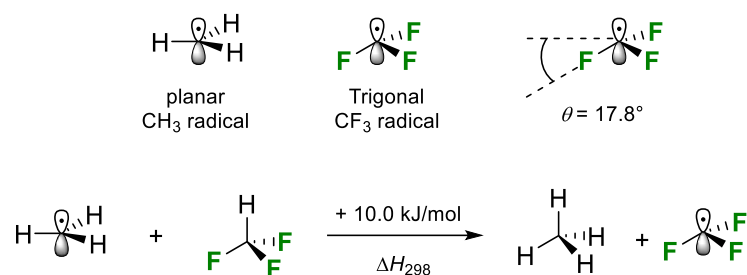


Figure 2 Comparison of radical species from CF<sub>3</sub> and CH<sub>3</sub>

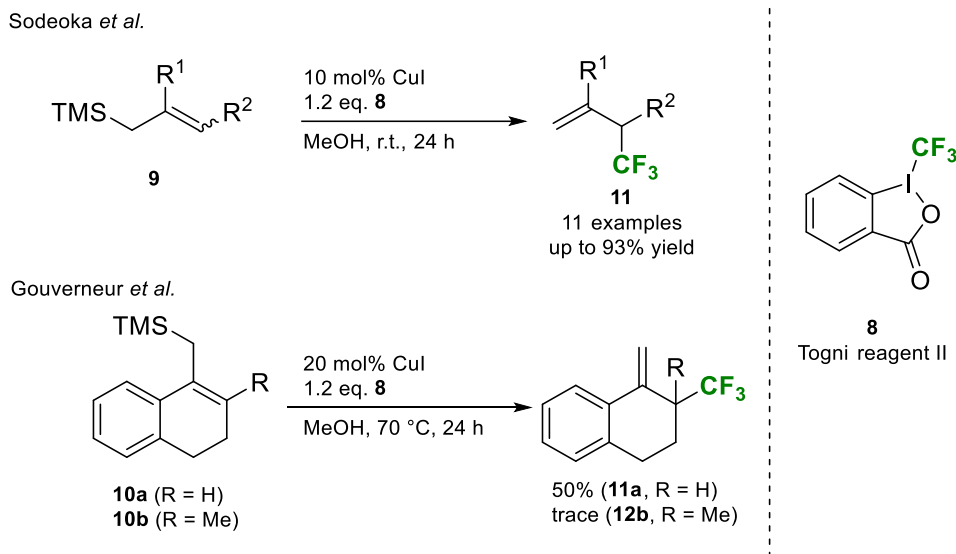
一方で、フッ素の強い電子求引効果により、SOMO のエネルギー準位が低下しているため、電子豊富な olefin 類との反応は速い。メチラジカルが、ethylene よりも tetrafluoroethylene に対して 10 倍速く反応するのに対して、CF<sub>3</sub> ラジカルでは ethylene との反応の方が 10 倍速く進行することが知られている<sup>13</sup>。また、ラジカル種が反応していく際には、一般的なアルキルラジカルの中心炭素は sp<sup>2</sup> 混成状態から遷移状態を経由して sp<sup>3</sup> 混成へと軌道を変化させていくが、先述した CF<sub>3</sub> ラジカルは元々ピラミッド構造であるため、反応の際には立体的にも電子的にも有利に働く<sup>12,14</sup>。実際にオレフィン類との反応では、CF<sub>3</sub> ラジカルは、一般的なアルキルラジカルよりも圧倒的に早く反応する<sup>15</sup> (Table 2)。特に、styrene より電子豊富な  $\alpha$ -methylstyrene ではその差はより顕著になっている。以上述べてきたように、CF<sub>3</sub> ラジカルは求電子的なラジカルであるため、Scheme 3 のような Michael 付加型での反応には不向きであると言える。

Table 2 Absolute rate constants of addition of CF<sub>3</sub> and alkyl radicals to styrene and  $\alpha$ -methylstyrene<sup>a)</sup>

Radical	$k_{\text{addition}}/10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> •	0.12	0.06
CF <sub>3</sub> •	53	87

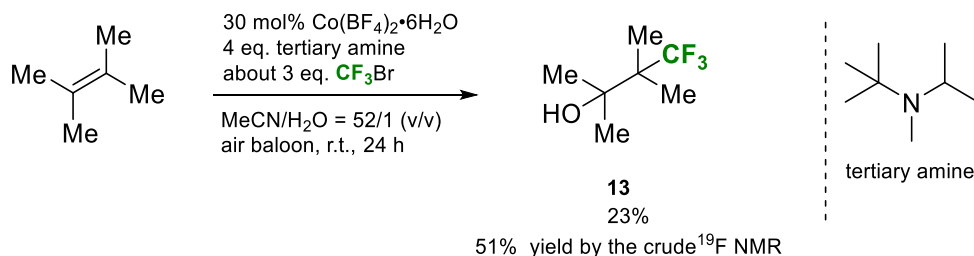
a) Alkenes in Freon 113 at 298  $\pm$  2 K, as Measured by LFP.

また、1-Trifluoromethyl-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-one (Togni reagent II) (**8**)から発生させた高反応性の求電子ラジカルの性質を利用する、アリルシラン類 **9** や **10** との反応が、Sodeoka らや Gouverneur らによって報告されている<sup>16</sup>。しかし、これらの手法は第三級炭素骨格を有する化合物 **11** の合成に有効だが、第四級炭素の構築は達成できない。特に、Gouverneur らは文献中で、基質 **10b** を用いた場合には、目的物 **12b** は痕跡量しか得られなかったと報告している<sup>16b</sup>。



**Scheme 4 Trifluoromethylation of allylsilanes 9**

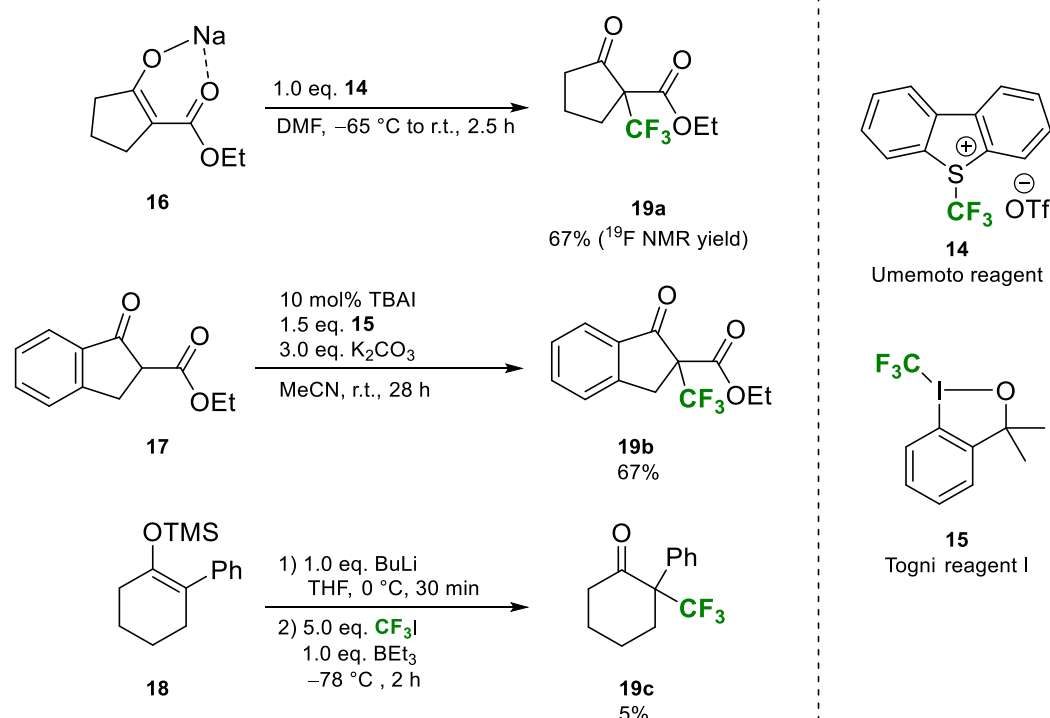
ごく最近、Co 触媒存在下で安価な材料である  $\text{CF}_3\text{Br}$  を  $\text{CF}_3$  源として用いる hydroxytrifluoromethyl 化反応が Liu らによって報告された<sup>17</sup>。しかし、第四級炭素の構築例は 2,3-dimethylbut-2-ene を用いた一例のみであり、生成物 **13** の収率にも課題が残されている (Scheme 5)。



**Scheme 5 Hydroxytrifluoromethylation of 13**

また、 $\text{CF}_3$  ラジカルや、比較的安定な  $\text{CF}_3$  カチオンを適当な炭素求核剤で処理し、所望の骨格へと導入する例は、様々なグループによって報告されている。特にエノラートやその等価体を用いて、 $\alpha$ -位が第四級炭素であり、その置換基の一つが  $\text{CF}_3$  基である、 $\alpha$ - $\text{CF}_3$ - $\alpha$ -第四級カルボニル化合物 **19** へと誘導する例は非常に多い<sup>18</sup>。以下にそれらの代表的な例を示す (Scheme 6)。Umemoto らは、(trifluoromethyl)dibenzothiophene triflate (Umemoto reagent) (**14**)を対応するナトリウムエノラート **16** で処理し、**19a** の合成を達成している<sup>19</sup>。また、Togni らは、 $\beta$ -ケトエステル **17** より、相関移動触媒存在下、1-trifluoromethyl-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxole (Togni reagent I) (**15**)を用いる **19b** の合成を報告している<sup>20</sup>。これらとは異なり、

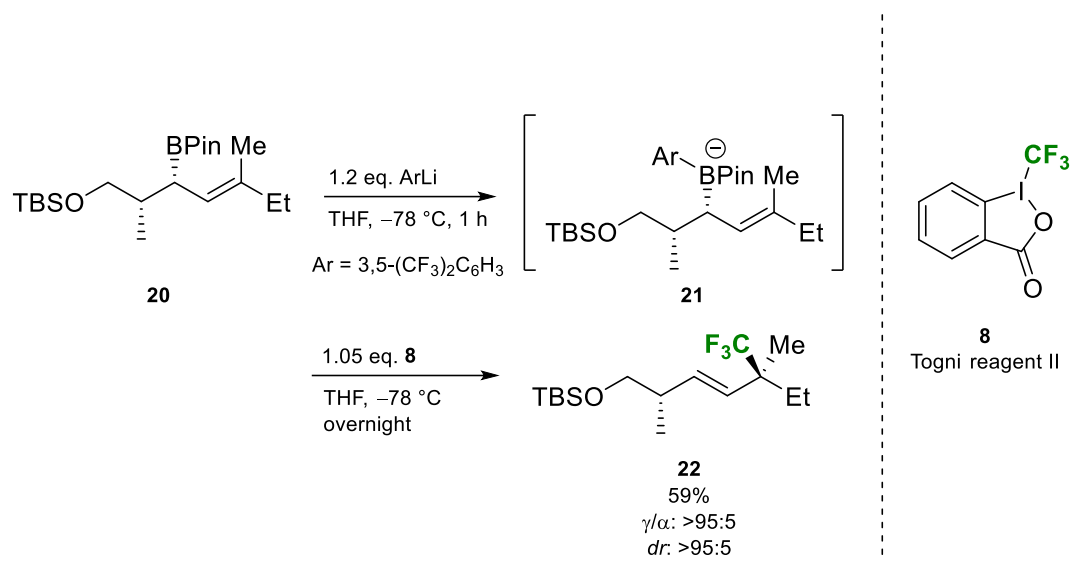
Mikami らは熱力学支配のエノラート由来のエノールシリルエーテル **18** を BuLi で処理して系内でリチウムエノラートへと変換し、triethylborane 存在下、CF<sub>3</sub>I を用いたカルボニル基α-位でのラジカル的な CF<sub>3</sub> 化を行っている<sup>21</sup>。



**Scheme 6** The representative examples for construction of α-CF<sub>3</sub>-α-quaternary carbonyl compounds

上記以外の新しい合成法としては、Aggarwal らにより報告された allylborane **20** との反応が挙げられる<sup>22</sup>(Scheme 7)。この反応は、ArLi 試薬で **20** を処理し、ホウ素に由来するアート錯体 **21** へと変換して、S<sub>E</sub>2'型で Togni 試薬 **8** と反応が進行すると提唱されている。反応点の位置選択性だけでなく、第四級炭素を有する生成物 **22** の高い立体選択性を伴う優れた手法であるが、極低温で長時間の反応を必要とする。





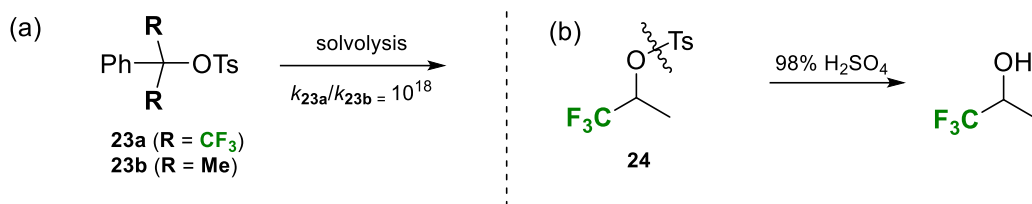
**Scheme 7 The Reactions of allylboronate complexes with the Togni reagent**

以上述べた方法は、全合成研究等の最終段階付近でフッ素導入を行えるのが魅力的ではあるが、使用するフッ素源が高価であるため、経済的な面で問題が残されている。さらに上記の例で頻繁に利用されていた Togni 試薬は、超原子価ヨウ素試薬に特有の潜在的な爆発性が懸念されている<sup>23</sup>。

#### 【ビルディング・ブロック法】による第四級炭素の構築

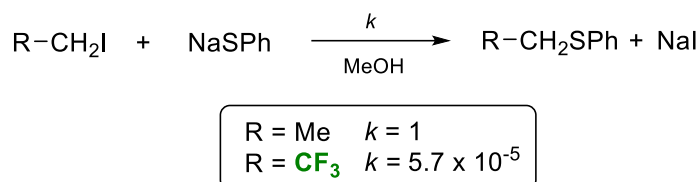
CF<sub>3</sub> 基と適当な官能基を有する基質に化学変換を施し、所望の骨格へと誘導する手法を【ビルディング・ブロック法】と呼ぶ。特に、trifluoroacetic acid や 2,2,2-trifluoroethanol 等の入手容易かつ安価な CF<sub>3</sub> 基含有化合物から、数段階で調製できる化合物を基質として用いることができる場合には、経済面で大きなメリットがある。しかし、その種の基質は CF<sub>3</sub> 基の電子的及び立体的効果によって、特異な反応性を示すことが多い。その最たる例は、求核置換反応において、CF<sub>3</sub> 基の有無により大きく反応性が変化するという点である。

脱離基の結合した炭素が電子求引基を有していると、脱離基とその炭素の結合は強固になる。そのうえ、CF<sub>3</sub> 基の強い電子求引性によって隣接炭素上のカルボカチオンは不安定化されるため、CF<sub>3</sub> 基が結合した炭素上での S<sub>N</sub>1 型反応の進行は非常に困難になる。事実、Scheme 8 の(a)に示したような、CF<sub>3</sub> 基を 2 つ有するトシラート **23a** と対応する非フッ素化体 **23b** の加溶媒分解反応は、10<sup>18</sup> 倍後者の進行が速いことがわかっている<sup>24</sup>。さらに、(b)に示したような hexafluoro-2-propanol 由来のトシラート **24** の酸加水分解は、通常の C-O 結合ではなく、S-O 結合の切断を経由して進行していることから<sup>25</sup>、CF<sub>3</sub> 基を有するカルボカチオンの発生がいかに難しいかがわかる。



**Scheme 8 Effects of a CF<sub>3</sub> group for S<sub>N</sub>1 type reactions**

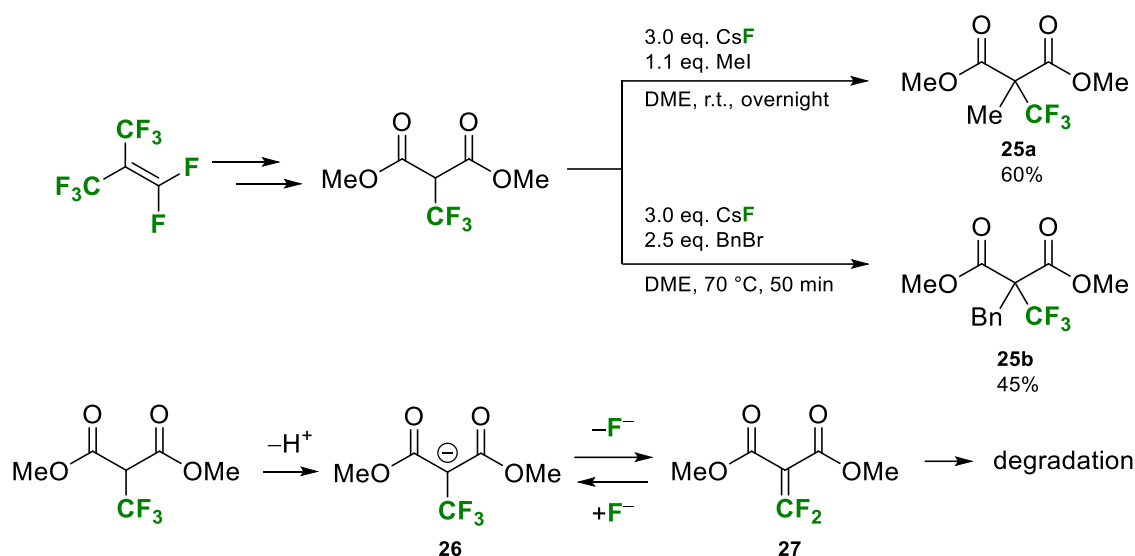
これに対して S<sub>N</sub>2 反応は、先述した脱離能の低下効果に加え、CF<sub>3</sub> 基のフッ素の非共有電子対が求核剤の接近を妨げるため、非常に進行しにくくなっている。例えば、NaSPh の求核攻撃の速度は、iodoethane と 1,1,1-trifluoro-2-iodoethane とでは、後者の方がおよそ 10<sup>5</sup> 倍遅い<sup>26</sup> (Scheme 9)。



**Scheme 9 Effects of a CF<sub>3</sub> group for S<sub>N</sub>2 type reactions**

以上より、一般的に求核置換反応による第四級炭素の構築は非常に困難だと言える。

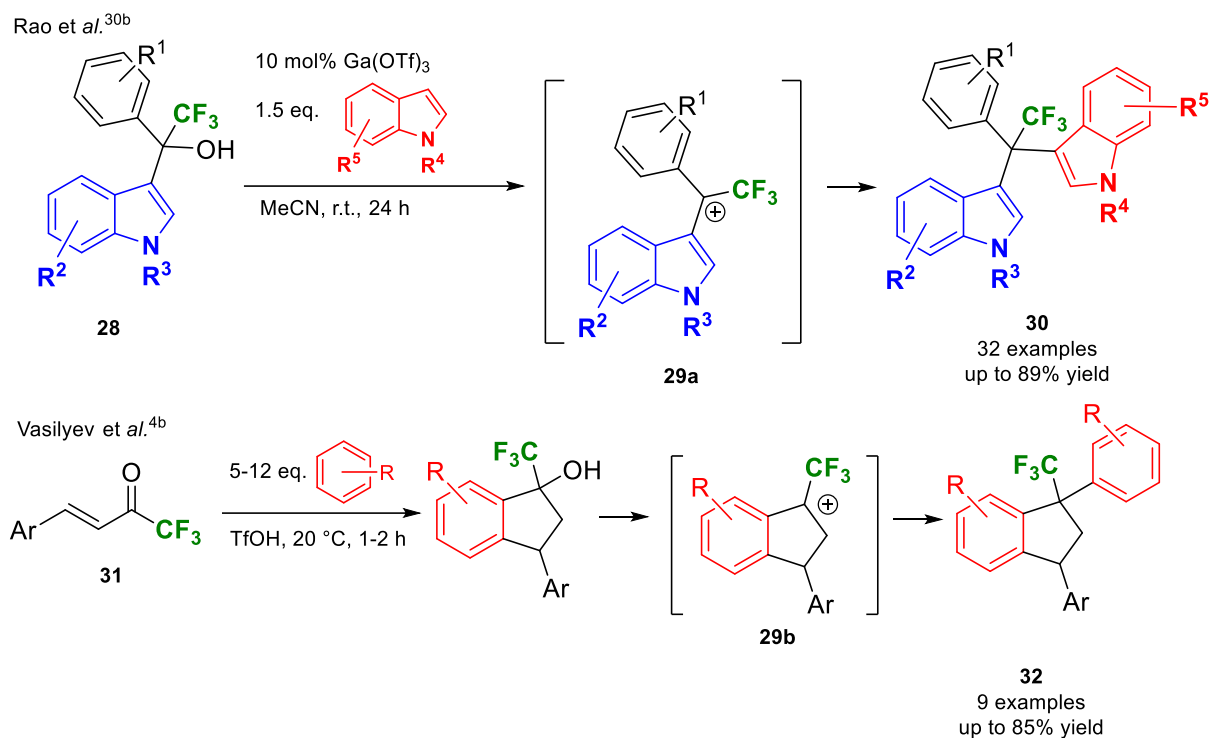
第四級炭素の構築法として、CF<sub>3</sub> 基を有する第三級カルバニオン求核剤を求電子剤と反応させる方法が、最も直接的な方法の一つとして考えられる。しかし、CF<sub>3</sub> 基に隣接するアニオンは容易にβ-脱離を起こすことから、しばしば反応系が複雑化する等の問題が生じる<sup>27</sup>。Ishikawa らは、dimethyl (trifluoromethyl)malonate のエノラート **26** から脱フッ素化反応が進行し、ジフロロオレフィン **27** となった際に、フッ化物イオンの付加により **27** が再生する反応系を設計に成功している<sup>28</sup>(Scheme 10)。しかし、**26** を再生させるために過剰量の CsF が必要になり、CF<sub>3</sub> 基の電子または立体的要因により、**26** の求核性は低下すると予想される。そのため、iodomethane や benzylbromide のように活性なハロゲン化アルキルを求電子剤として用いても、生成物 **25** の収率は中程度に留まっている。



**Scheme 10** Synthetic utilities of  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> carbanion for construction of quaternary carbon centers

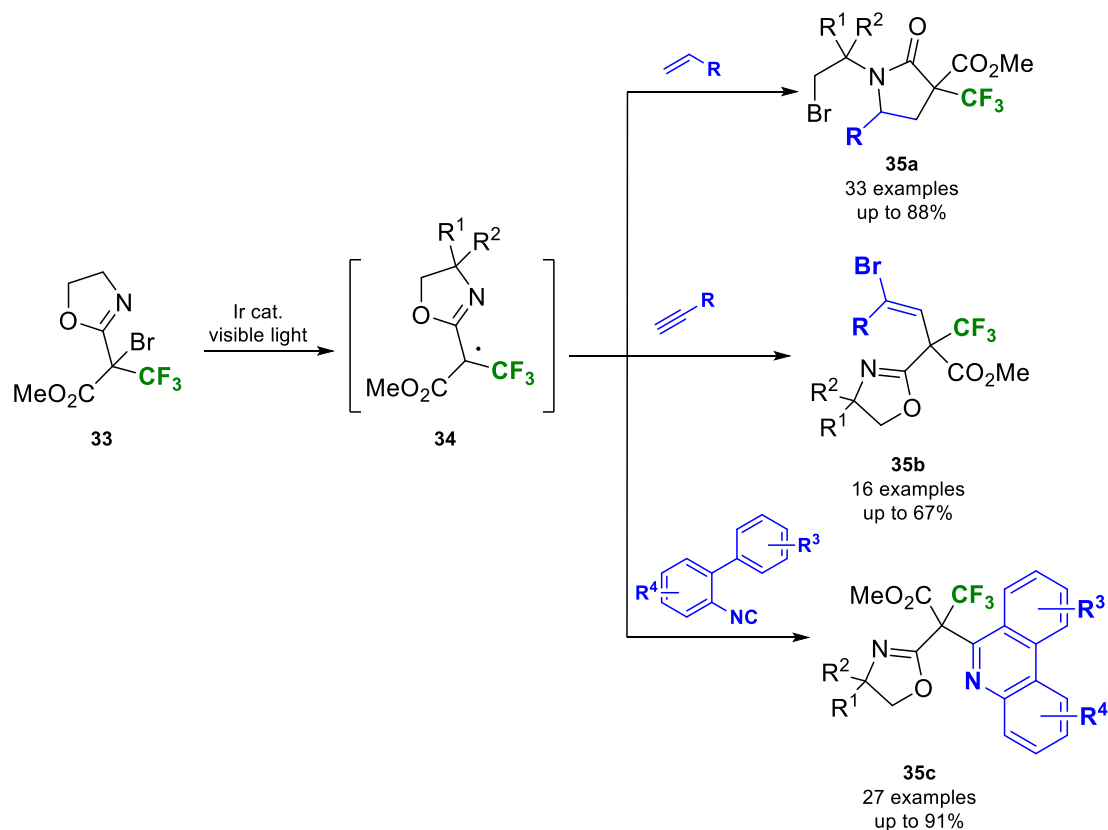
近年、CF<sub>3</sub>基の $\alpha$ -位にアニオンを発生させ、第四級炭素を構築する手法が数例報告されているが<sup>29</sup>、そのアニオンの安定化のために電子求引基を必要とする。さらに、その低い求核性ゆえに適用できる求電子剤も制限される。

一方、CF<sub>3</sub>基を有する第三級カルボカチオン **29** は、隣接する CF<sub>3</sub> 基の電子求引性により不安定化される。このようなカチオンを経由する反応は、基質の構造、もしくは反応条件に制限がかかる場合が多い (Scheme 11)。例えば、Rao らは第三級アルコール **28** から、Ga(OTf)<sub>3</sub> 存在下、カチオン炭素上に 2 つのアリール基によって安定化されたカチオン種 **29a** を経由する反応を報告している<sup>30</sup>。**29a** はインドールとの Friedel-Crafts 型の反応を経て、第四級炭素骨格を有する **30** を与える。また、Vasilyev らも TfOH を用いる強酸性条件下で、カチオン種 **29b** を経由する、置換ベンゼンと不飽和カルボニル化合物 **31** との反応による化合物 **32** の合成を報告している<sup>4b</sup>。



**Scheme 11 Synthetic utilities of  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> carbocation for construction of quaternary carbon centers**

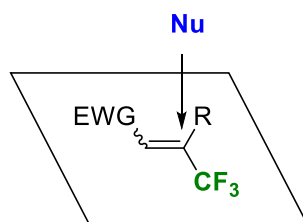
また、対応するラジカル種もカチオン種同様、CF<sub>3</sub>基の誘起効果によって不安定化を受けると考えられる。事実、CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-H (427.1 kJ/mol)の方がCH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-H (409.1 kJ/mol)よりも、結合解離エネルギーは増加することが知られている<sup>13</sup>。近年、基質 **33** からの Br ラジカル の解離により発生させたラジカル種 **34** を用いた C-C 結合形成反応が、Chen と Guo らにより精力的に研究されている。例えば、**34** とアルキン、アルケンまたはイソニトリルとの反応により、第四級炭素を有する化合物 **35** の合成が達成されている<sup>31</sup>(Scheme 12)。一方、**34** と電子不足なそれらとの反応では、**35** の収率が低下することが報告されている。これは、CF<sub>3</sub>基だけでなく、CO<sub>2</sub>Me 基の誘起効果も加わるので、**34** の求電子性がより向上しているためだと考えられる。



**Scheme 12 Reactions of the tertiary radical containing a CF<sub>3</sub> group under visible light conditions**

ところで、先述したように CF<sub>3</sub> 基は電子求引基であるため、基質に導入すると LUMO のエネルギー準位を下げる働きがある。また、CF<sub>3</sub> 基が、反応点である sp<sup>2</sup> 炭素と同一平面を占めれば、求核剤と CF<sub>3</sub> 基の立体及び電子的反発は緩和されることが期待される (Figure 3)。

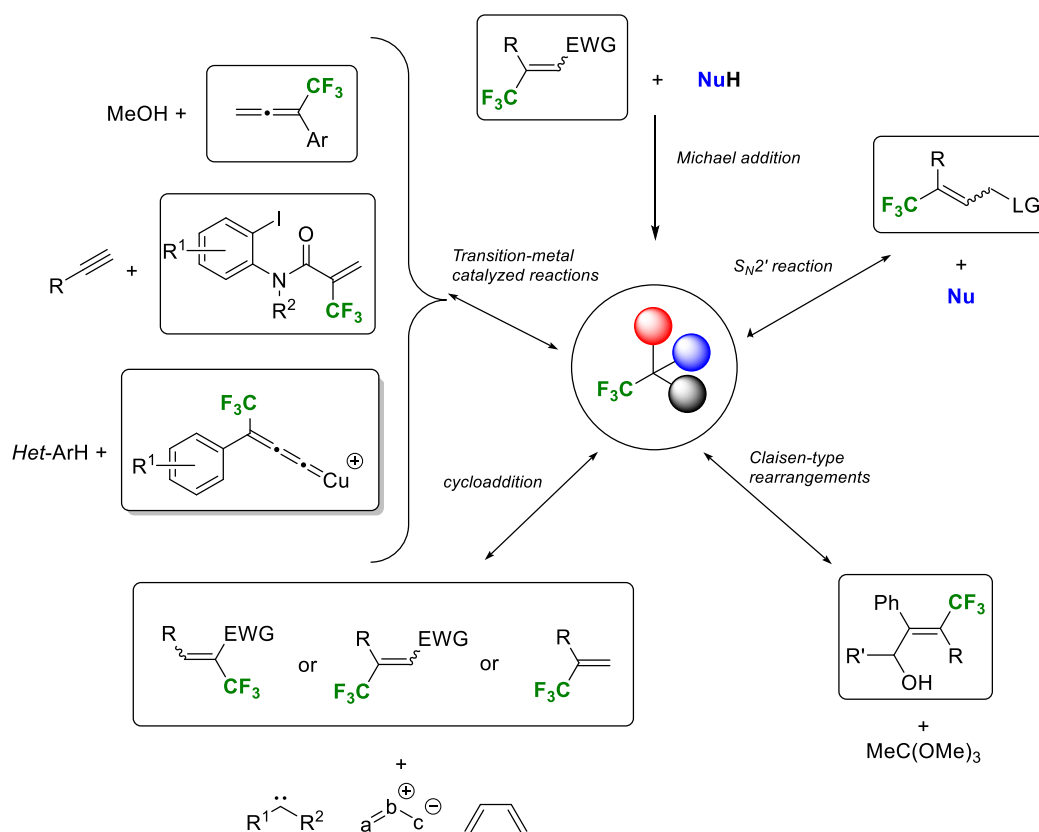
building blocks with Csp<sup>2</sup>-CF<sub>3</sub>



decrease of steric hindrance and  
 electronic repulsion between  
 nucleophiles and a CF<sub>3</sub> group

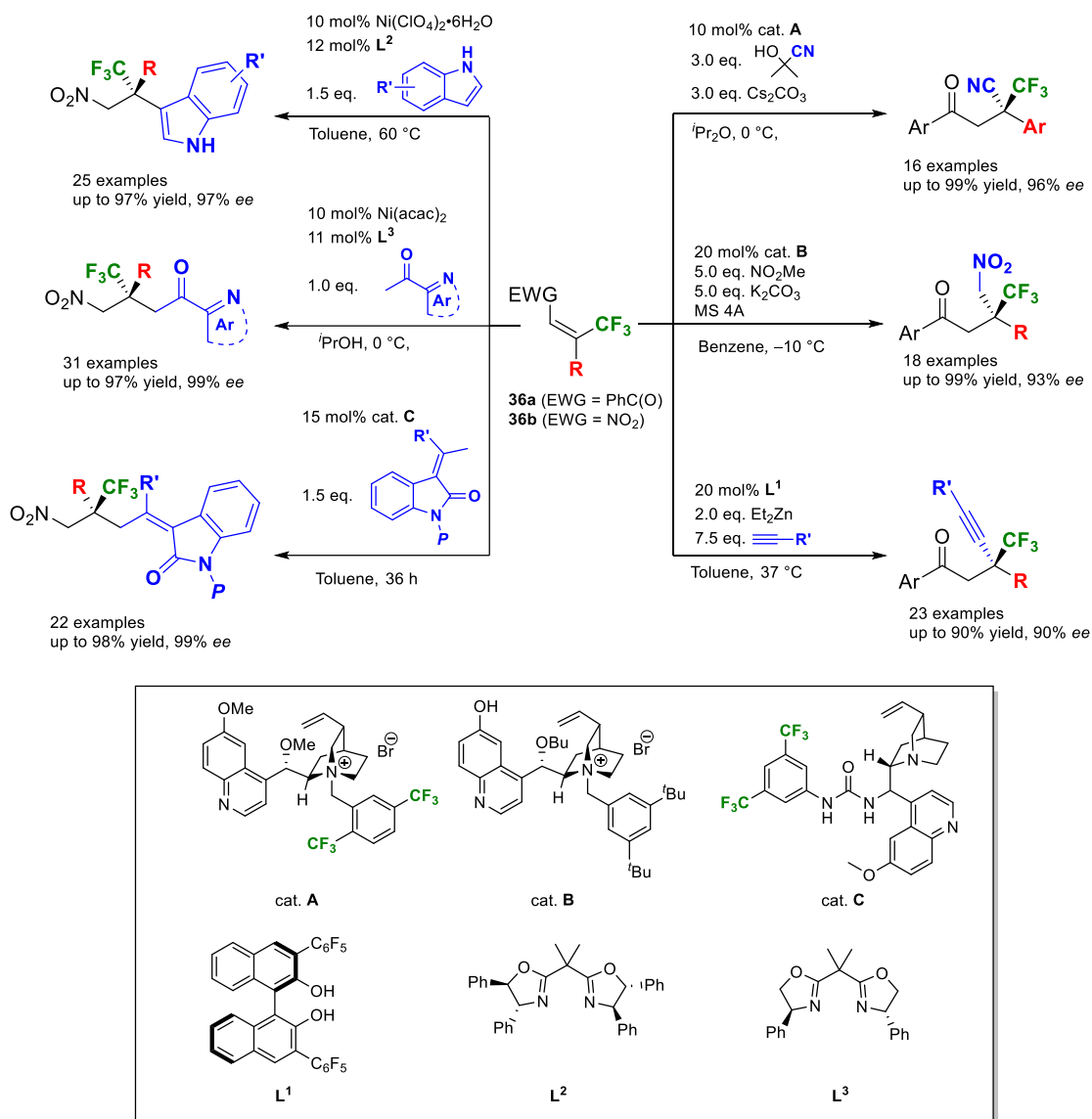
**Figure 3 The approach of a nucleophile to the building block with a Csp<sup>2</sup>-CF<sub>3</sub> unit**

以上のような仮説に基づき、Scheme 13 に示すような、Csp<sup>2</sup>-CF<sub>3</sub> 結合を有するビルディング・ブロックを用いた第四級炭素骨格の構築法が報告されており、(1) Michael 付加反応<sup>32</sup>、(2) 環化付加反応<sup>33</sup>、(3) S<sub>N</sub>2' 反応<sup>34</sup>、(4) Claisen 転位反応<sup>35</sup>、(5) その他遷移金属触媒を用いた反応<sup>36</sup> などが挙げられる。



**Scheme 13 Construction of quaternary carbon centers from building blocks containing a Csp<sup>2</sup>-CF<sub>3</sub> unit**

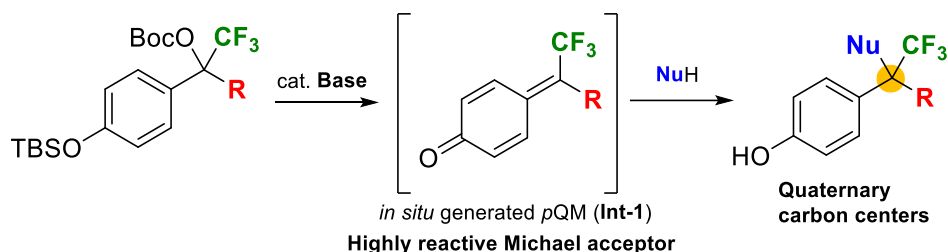
これらの中でも(1)の Michael 付加反応は、Shibata らの論文<sup>32a,b</sup>を皮切りに、種々の炭素求核剤との反応が報告されている (Scheme 14)。こうした例は、高エナンチオ選択性の発現も既に達成しているものの、そのほとんどがβ位に CF<sub>3</sub> 基と他の置換基を有するβ,β-二置換の不飽和カルボニル化合物 **36a** もしくはニトロ化合物 **36b**<sup>37</sup>を起点にするものである。つまり、多様な構造の物質合成を可能にするためには、これらとは異なる新たなビルディング・ブロックの開発が強く求められている。



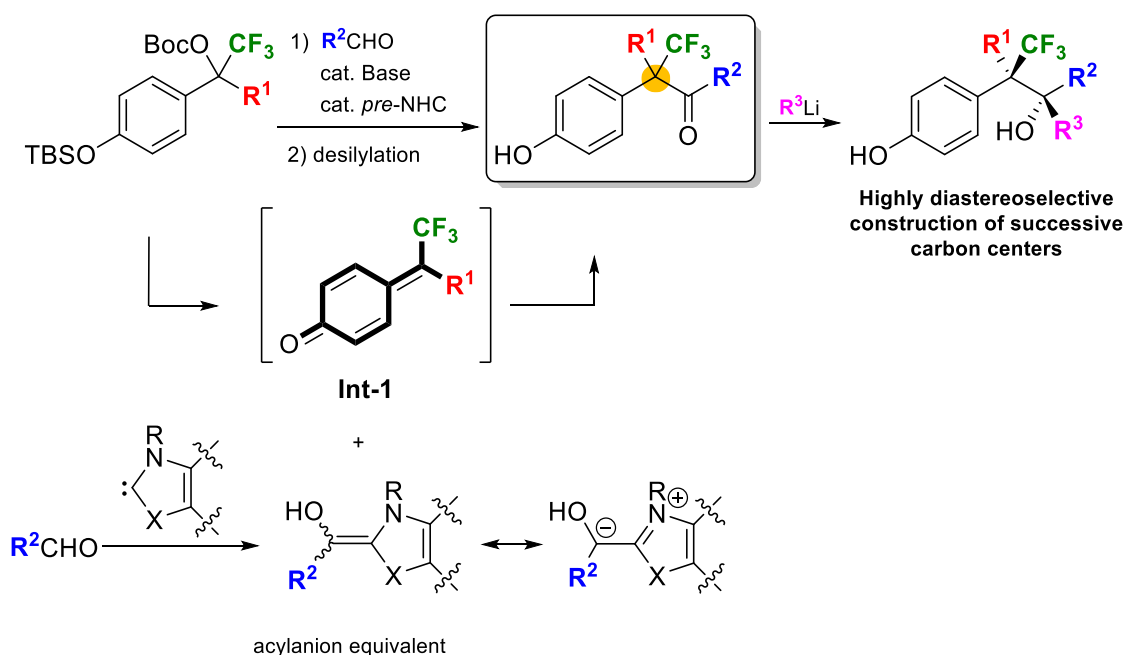
**Scheme 14** Reactions of various nucleophiles with Michael acceptors with a  $\text{CF}_3$  group at the  $\beta$ -position

そこで著者は、高反応性の Michael 受容体として近年注目されている *p*-quinone methides (*pQM*)骨格に注目した。特に *pQM* に  $\text{CF}_3$  基を導入した **Int-1** は、求電子剤としてさらなる反応性の向上が期待されることから、様々な炭素求核剤との反応が実現できると考えられる。この **Int-1** を四級炭素構築のための新たなビルディング・ブロックとして確立できれば、既存の手法とは異なる新たな含フッ素化合物への誘導が可能となる。こうした考えの下で、本博士論文では、その **Int-1** の発生法の確立や反応性の解明、及び合成化学的利用を目的として研究を行うこととした。

本論第1章では、現在までに報告されている *p*QM の反応やその調製法を俯瞰し、今回用いる **Int-1** 前駆体の設計を行った。また、その設計した前駆体と種々の活性メチレン化合物とを反応させることで、第四級炭素骨格の構築を検討することとした。

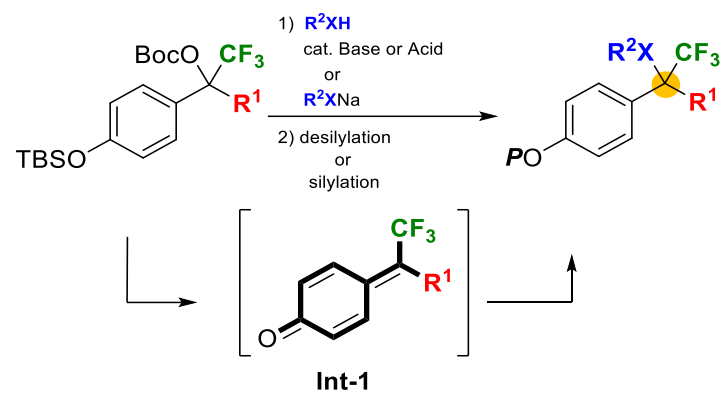


第2章では、前章の活性メチレン化合物から、求核剤を *N*-ヘテロ環状カルベンとアルデヒド類より調製されるアシルアニオン等価体に変更し、これと **Int-1** の反応による  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>- $\alpha$ -第四級ケトンの新規合成法の開発を目的とした。また、こうして得られたケトンと金属求核剤との 1,2-付加反応から、第四級炭素と第三級アルコールが連続するという、非常に興味深い骨格を構築するべく検討を行うこととした。



第3章では、**Int-1** とヘテロ求核剤との反応を検討し、CF<sub>3</sub> 基を有する四置換型炭素骨格を含む化合物群の合成方法の開発を目指した。





## 参考文献

- 1 (a) Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N. *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633. (b) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.-N.; Wang, S.-N.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422.
- 2 Bégué, J. P.; Bonnet-Delpon, D. in *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine* (Ed.:) Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, pp. 1–20.
- 3 Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822
- 4 (a) Franke, H.; Krueger, H. R.; Joppien, H.; Baumert, D.; Giles, D. P. DE 3602169A1. (b) Satake K.; Shishido, Y.; Wakabayashi, H. WO9708144; (c) Patel, M.; McHugh, J. R.; Cordova, C. B.; Klabe, M. R.; Bacheler, T. L.; Erickson-Viitanen, S.; Rodgers, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1943. (d) Iakovenko, R. O.; Kazakova, A. N.; Muzalevskiy, V. M.; Ivanov, A. Y.; Boyarskaya, I. A.; Chicca, A.; Petrucci, V.; Gertsch, J.; Krasavin, M.; Starova, G. L.; Zolotarev, A. A.; Avdontceva, M. S.; Nenajdenko, V. G.; Vasilyev, A. V. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8827. (e) EL. Q. Myriem; Je'ro'me Yves; C. Benedikt, K. WO2014029639.
- 5 O'Hagan, D.; Harper, D. B. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127
- 6 (a) Liu, Y.-Y.; Han, S.-J.; Liu, W.-B.; Stoltz, B.-M. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 740. (b) Ling, T.-T.; Rivas, F. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6729. (c) Feng, J.-J.; Holmes, M.; Krische, M.-J. **2017**, *117*, 12564.
- 7 Burton, D. J.; Yang, Z.-Y. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 189.
- 8 Prakash, G. K. S.; Krishnamurti, R.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393. recent reviews about reactions with CF<sub>3</sub>TMS, see Rubiales, G.; Alonso, C.; de Marigorta, E. M.; Palacios, F. *Arkivoc* **2014**, 362
- 9 (a) Sosnovskikh, V. Y.; Usachev, B. I.; Sevenard, D. V.; Röschenthaler, G.-V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7747. (b) Kawai, H.; Tachi, K.; Tokunaga, E.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7803.
- 10 Sevenard, D. V.; Sosnovskikh, V. Y.; Kolomeitsev, A. A.; Königsmann, M. H.; Röschenthaler, G. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7623.
- 11 Corsico, S.; Fagnoni, M.; Ravelli, D. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2017**, *16*, 1375.
- 12 Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950.
- 13 Dolbier, W. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1558.
- 14 Fischer, H.; Radom, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1340.
- 15 Avila, D. V.; Ingold, K. U.; Luszytk, J.; Dolbier, W. R., Jr.; Pan, H.-Q. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2027.
- 16 (a) Shimizu, R.; Egami, H.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4577. (b) Mizuta, S.; Galicia-Lo'pez, O.; Engle, K. M.; Verhoog, S.; Wheelhouse, K.; Rassias G.; Gouverneur, V. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8583.
- 17 Li, A.-K.; Fan, W.; Peng, D.-Q.; Meng, B.-Y.; Wang, S.-H.; Huang, R.; Liu, S.-H.; Li, S.-H. *Acs Catal.* **2020**, *10*, 4012.
- 18 Recent review; see Granados, A.; Vallribera, A. *Molecules* **2020**, *25*.
- 19 Umemoto, T.; Ishihara, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579.
- 20 Eisenberger, P.; Gischig, S.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579.
- 21 Itoh, Y.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 649.
- 22 Garcia-Ruiz, C.; Chen, J. L. Y.; Sandford, C.; Feeney, K.; Lorenzo, P.; Berionni, G.; Mayr, H.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15324.
- 23 Fiederling, N.; Haller, J.; Schramm, H. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 318.
- 24 Kanagasabapathy, V. M.; Sawyer, J. F.; Tidwell T. T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 503.
- 25 Drabicky, M. J.; Myhre, P. C.; Reich, C. J.; Schmittou, E. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1472
- 26 Hine, J.; Ghiradelli, R. G. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1550.
- 27 Yamazaki, T.; Ichige, T.; Kitazume, T. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, *67*, 1479.
- 28 Ishikawa, N.; Yokozawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 724.
- 29 Recent review: Uneyama, K.; Yamazaki, T. *J. Fluorine Chem.* **2017**, *203*, 3.

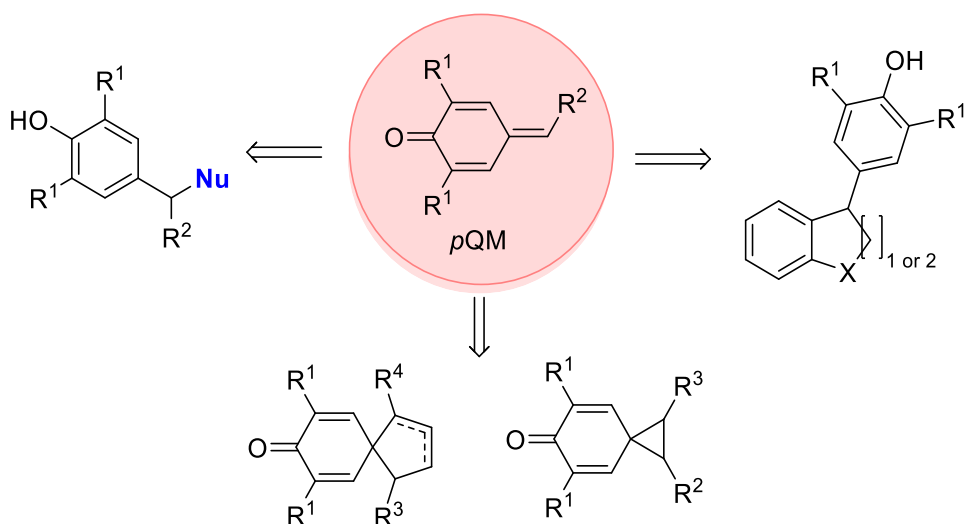
- 30 (a) Pandey, V. K.; Anbarasan P. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12328. (b) Liang, Y.; An, D.; Zhou, Y.-Y.; Rao, W.-D. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3396.
- 31 (a) Huan, F.; Chen, Q.-Y.; Guo, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7051. (b) Wang, W.; Guo, Y.; Sun, K.; Wang, S.; Zhang, S.; Liu, C.; Chen, Q.-Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14588.
- 32 (a) Kawai, H.; Okusu, S.; Tokunaga, E.; Sato, H.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4959. (b) Kawai, H.; Yuan, Z.; Kitayama, T.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5575. (c) Kwiatkowski, P.; Cholewiak, A.; Kasztelan, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5930. (d) Sanz-Marco, A.; Blay, G.; Vila, C.; Pedro, J. R. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3538. (e) Jia, Z. Q.; Hu, X. Y.; Zhao, Y. L.; Qiu, F. Y. G.; Chan, A. S. C.; Zhao, J. L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9584. (f) Zhang, H.; Luo, Y.; Zhu, C.-H.; Dong, S.-X.; Liu, X.-H.; Feng, X.-M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5217.
- 33 **[4+2] cycloaddition**; (a) Bégué J. P.; Bonnet-Delpon, D.; Lequeux, T.; d'Angelo, J.; Guingant, A. *Synlett*, **1992**, 146. (b) Nemoto, H.; Satho, A.; Fukumoto, K. *Tetrahedron* **1995**, *37*, 10159. (c) Nenajdenko, V. G.; Muzalevskiy, V.M.; Shastin, A. V.; Balenkova, E. S.; Haufe, G. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 818. **[3+2] cycloaddition**; (a) Trost, B. M.; Debien, L. J. *Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11606. (b) Xu, B.; Zhang, Z.-M.; Xu, S.; Liu, B.; Xiao, Y.-J.; Zhang, J.-L. *Acs Catal.* **2017**, *7*, 210. (c) Rabasa-Alcaniz, F.; Torres, J.; Sanchez-Rosello, M.; Tejero, T.; Merino, P.; Fustero, S.; del Pozo, C. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3752. (d) Xu, S.; Zhang, Z.-M.; Xu, B.; Liu, B.; Liu, Y.-Y.; Zhang, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2272. **[2+2] cycloaddition**; Kurohara, T.; Shibuya, M.; Yamamoto, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *17*, 1413. **[2+1] cycloaddition**; (a) Cyr, P.; Flynn-Robitaille, J.; Boissarie, P.; Marinier, A. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2265. (b) Chen, G. S.; Yan, X. X.; Chen, S. J.; Mao, X. Y.; Li, Z. D.; Liu, Y. L. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 6252.
- 34 (a) Kimura, M.; Yamazaki, T.; Kitazume, T.; Kubota, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4651. (b) Grassi, D.; Li H.; Alexakis A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11404.
- 35 Bouvet, D.; Sdassi, H.; Ourevitch, M.; Bonnet-Delpon, D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2104.
- 36 (a) Holmes, M.; Nguyen, K. D.; Schwartz, L. A.; Luong, T.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8114. (b) Bai, X.-F.; Wu, C.-Z.; Ge, S.-Z.; Lu, Y.-X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 2764. (c) Tsuchida, K.; Senda, Y.; Nakajima, K.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9728.
- 37 (a) Gao, J. R.; Wu, H.; Xiang, B.; Yu, W.-B.; Han, L.; Jia, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2983. (b) Frias, M.; Mas-Balleste, R.; Arias, S.; Alvarado, C.; Aleman, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 672. (c) Xu, B.; Zhang, Z.-M.; Liu, B.; Xu, S.; Zhou, L.-J.; Zhang, J.-L. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 8152. (d) Ibanez, I.; Kaneko, M.; Kamei, Y.; Tsutsumi, R.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *Acs Catal.* **2019**, *9*, 6903.

# 第1章 CF<sub>3</sub>基を有するパラキノンメチドの新規発生法の開発と

## 第四級炭素の構築への展開

### 1-1 緒言

近年、*p*-quinone methides (*p*QM)と呼ばれる化学種と、様々な求核剤との1,6-付加反応によって新たにC-X結合を形成する手法が、多くの研究者達の注目を集めている<sup>1</sup> (Scheme 1-1)。この化学種は、 $\delta$ -位へ求核剤が攻撃した結果、芳香族性が復活することによる安定化を受けることから、非常に活性なMichael受容体であることが予想される。さらに、単純な1,6-付加反応だけでなく、種々の反応を組み合わせることにより、多彩な骨格へ誘導可能な有用なビルディング・ブロックである。

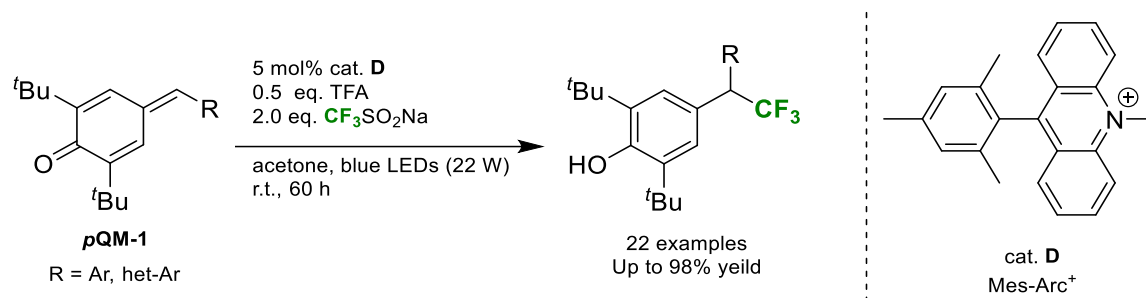


Scheme 1-1 Various conversion of *p*QMs

本項では、このような *p*QM を含 CF<sub>3</sub> 基化合物の構築に利用した例、及び *p*QM の発生方法などを解説し、続いて今回筆者が提案する第四級炭素の構築について述べていく。

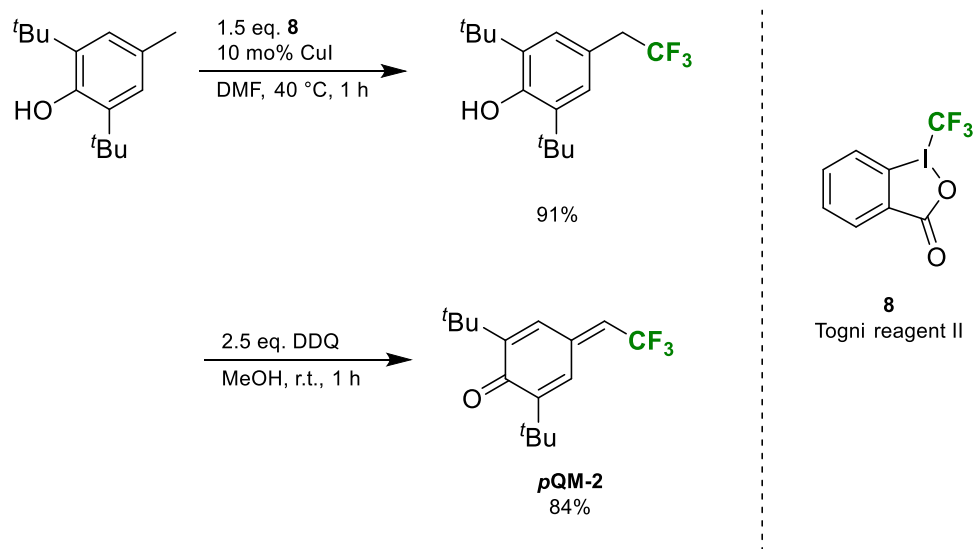
### 【単離した *p*QM を用いる結合形成の例】

現在報告されている *p*QM を利用した結合形成反応は、ほとんどが *p*QM を単離して用いている。例えば、Liu らは光触媒存在下、単離した *p*QM-1 と CF<sub>3</sub> ラジカル種との反応により、C-CF<sub>3</sub> 結合形成を達成している<sup>2</sup> (Scheme 1-2)。これは、*p*QM への CF<sub>3</sub> 基直接導入の唯一の例である。



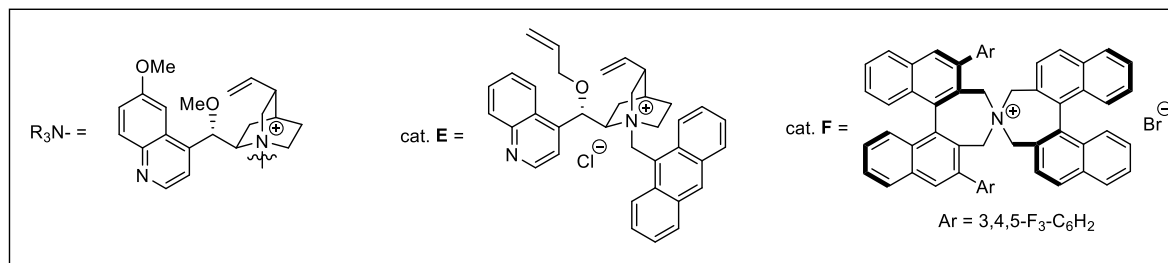
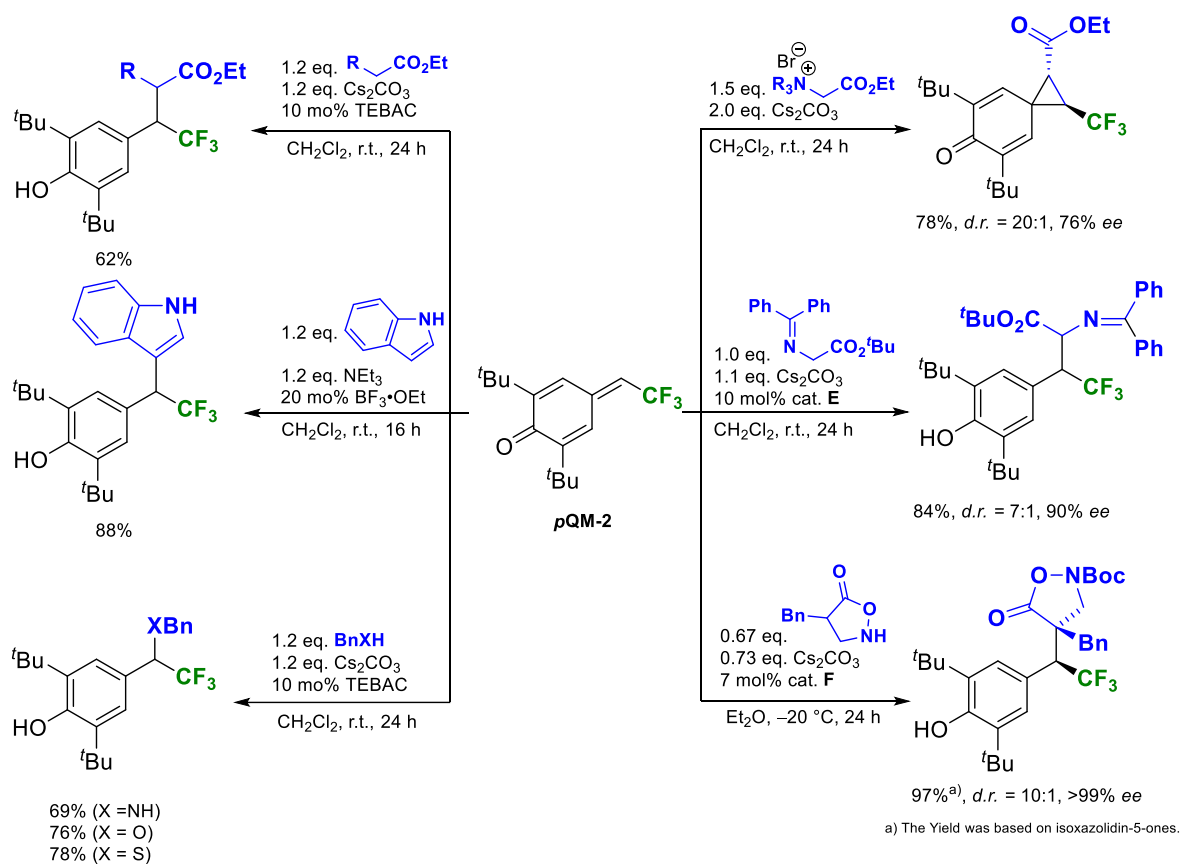
Scheme 1-2 1,6-Addition of CF<sub>3</sub> radical to *p*QM-1 by the photoredox catalyst

また、ごく最近 Waser らによって、2,6-di-*tert*-butyl-*p*-cresol への CF<sub>3</sub> 基の導入、及び酸化反応を経て、 $\delta$ -位に CF<sub>3</sub> を有する *p*QM-2 の単離が行われた (Scheme 1-3)<sup>3</sup>。



Scheme 1-3 Synthesis of the CF<sub>3</sub>-containing *p*QM

さらに、Waser らは Scheme 1-4 に示したように、*p*QM-2 と様々な求核剤との反応を検討している。



Scheme 1-4 Reactions of *p*QM-2 with various nucleophiles

また、*p*QM-2 の Mayr の求電子パラメーター (*E*: この値が大きいほど高い求電子性を示す)は、*E* = -11.68 であり、*p*QM よりも高い求電子性を示すことが分かっている。これは CF<sub>3</sub> 基の誘起効果に起因するものと、文献中で述べられている (Figure 1-1)。

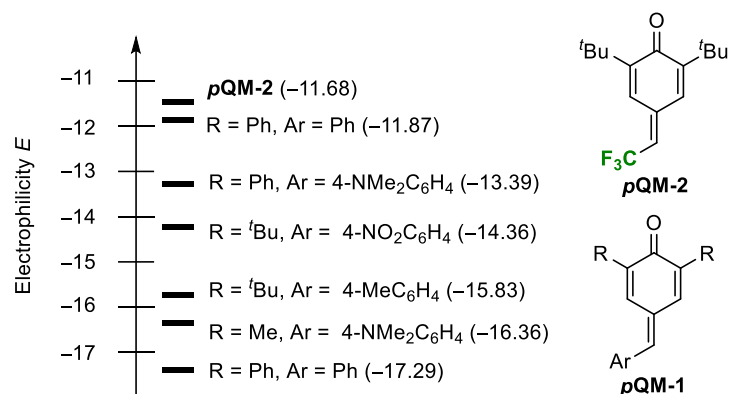
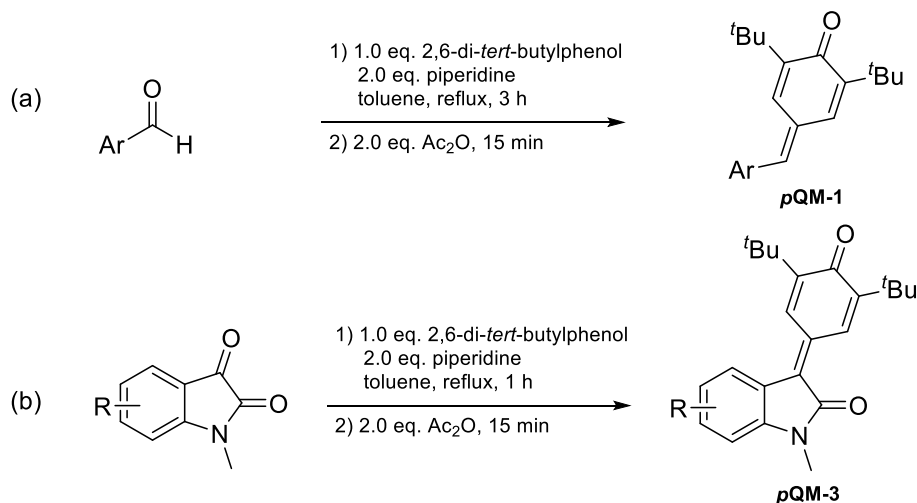


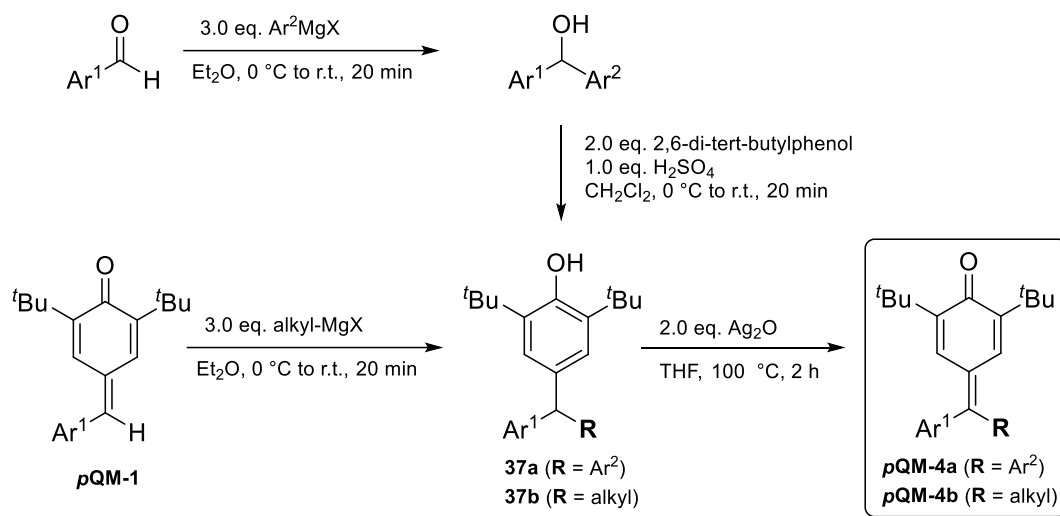
Figure 1-1 Electrophilicity  $E$  of  $pQM-2$

しかしながら、上述した Liu らと Waser らの例では第四級炭素の構築は達成されていない。一つの理由として、 $\delta,\delta$ -二置換の  $pQM$  の合成例はフッ素の有無に関わらず非常に少ないことが関係しているものと考えられる。例えば、 $\delta$ -位一置換の  $pQM-1$  と同様に合成できるイサチン誘導体  $pQM-3$  を除いて、その合成法はほとんど報告されていない (Scheme 1-5)<sup>4</sup>。



Scheme 1-5 Synthesis of  $pQM-1$  and  $pQM-3$

一方、近年報告された Scheme 1-6 に示す Pan らの手法は、 $\delta,\delta$ -二置換の  $pQM-4$  の数少ない合成法の一つである<sup>5</sup>。しかし、その合成の最終段階において、過酷な条件でのフェノール **37** 酸化反応が必要となっている。さらに、 $\delta$ -位にアリール基の代わりにアルキル基を導入した  $pQM-4b$  の場合は、予め  $\delta$ -一置換の  $pQM-1$  を合成する必要があることから、直接的な合成法とは言い難い。



**Scheme 1-6 Examples for the synthesis of  $\delta,\delta$ -disubstituted *p*QMs by Pan**

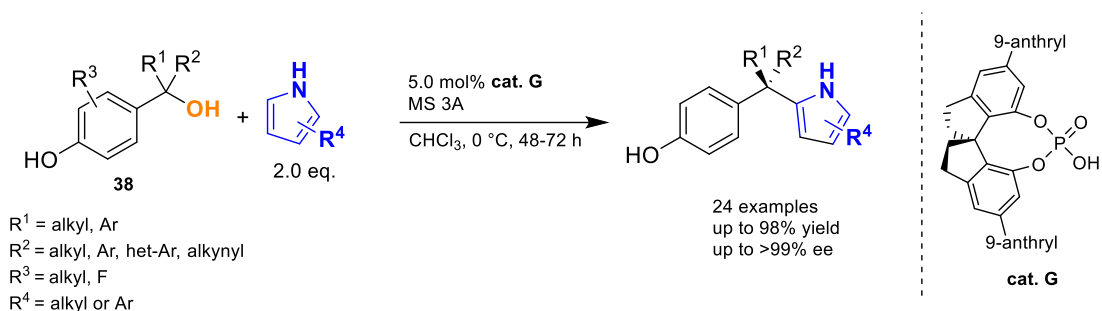
もう一つの大きな問題として、単離して用いる *p*QM は必ずと言ってよい程、その安定性向上のために、カルボニル基に対して $\alpha$ -位に *t*Bu 基のような嵩高い置換基が必要となることが挙げられる。これらの置換基は、反応後に除去できるとは言え、その際には強力な Lewis 酸や Brønsted 酸が必要となる<sup>6</sup>。また、この操作により、目的物のエナンチオ選択性が低下する場合もある<sup>6b</sup>。

以上述べてきたように、*p*QM を単離して用いる場合には大きな基質制限があるため、より多様な骨格構築のためには、柔軟かつ容易にその構造変換が行える手法の開発が強く望まれる。

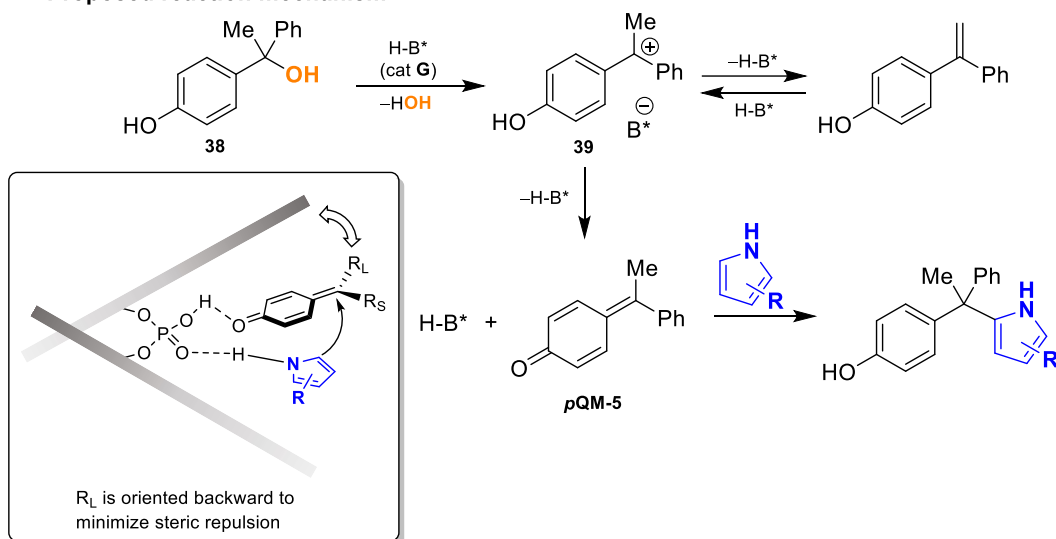
### 【系内で発生させた *p*QM を利用する結合形成の例】

上述したように、安定に単離することのできる *p*QM を基質として用いる場合は、その安定性向上のため基質の構造に大きな制限がかかる。しかし、系内で *p*QM を発生させ、そのまま反応を行うことで、このような問題を回避することができる。そのような *p*QM の発生は、酸性または塩基性条件下で行なわれることが多い。Scheme 1-7 に示したものは、キラルリン酸触媒によるアルコール類 **38** の形式的な脱水反応を経て、*p*QM-5 を発生させる手法である。この Sun らの報告を皮切りに、同条件下で発生させた *p*QM の様々な反応が報告されている<sup>7</sup>。





#### Proposed reaction mechanism

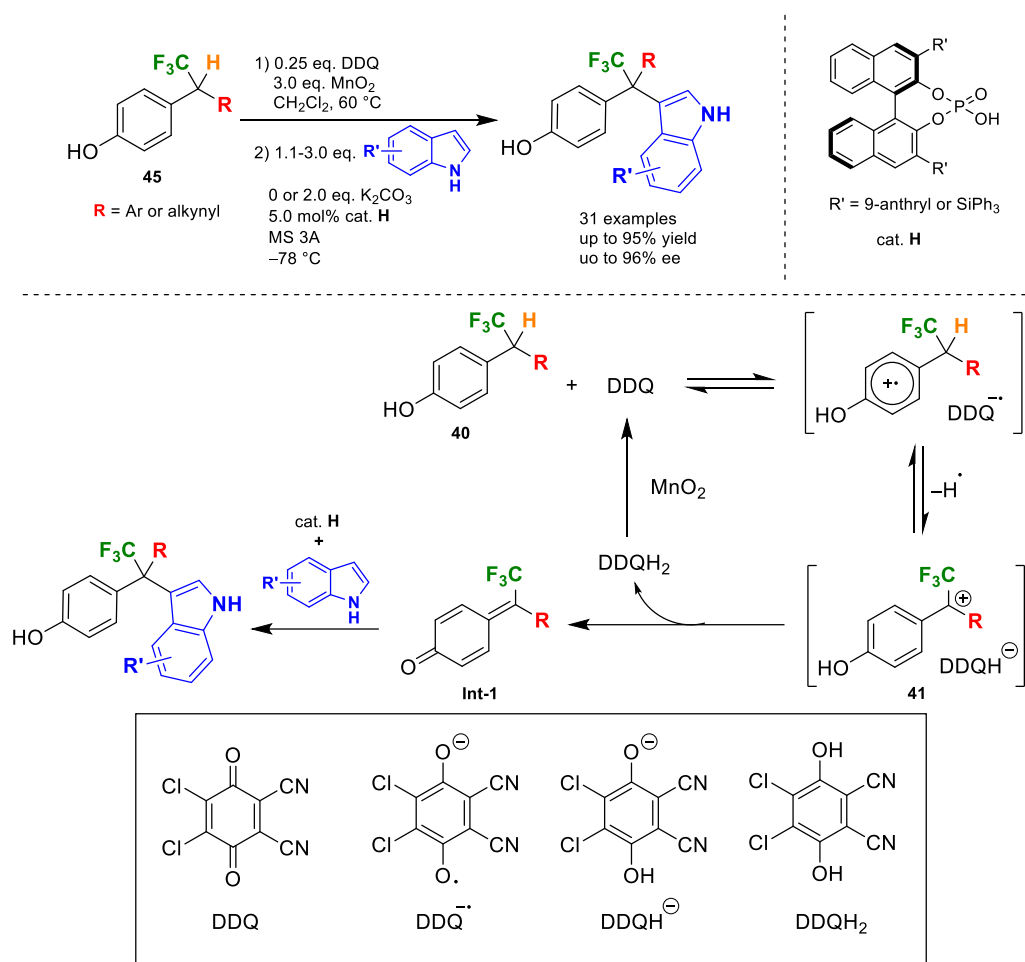


**Scheme 1-7 Chiral Brønsted acid-catalyzed construction of quaternary carbon centers via *p*QM-**

5

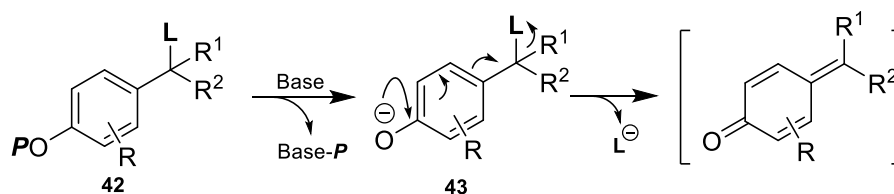
この方法は比較的調製容易な基質を用いている点、高エナンチオ選択的に第四級炭素骨格を構築できるという点で、非常に強力である。しかし、反応中間体である第三級カルボカチオン **39** を安定に発生させるため、置換基  $\text{R}^1$  もしくは  $\text{R}^2$  のどちらかが共役能を有する必要がある。これを踏まえると、 $\text{CF}_3$  基の性質上、その強い電子求引性で隣接するカルボカチオンを不安定化するため、この基を有する基質の合成にこの手法をそのまま適用するのは困難であることが予想される。

ごく最近、DDQ を用いて基質 **40** の酸化を行い、ベンジル位の水素をラジカル的に脱離させる反応を鍵とした、 $\text{CF}_3$  基を有する  $\delta, \delta$ -二置換の *p*QM (**Int-1**) 発生法が Liu らにより報告された<sup>8</sup>。この反応は Shi らの報告と同じように、キラルリン酸触媒を介した indole 類や pyrrole 類の Friedel-Crafts 反応であり、 $\text{CF}_3$  基を有する第四級炭素骨格の高エナンチオ選択的な構築に成功している。しかし、DDQ の再酸化のために過剰量の  $\text{MnO}_2$  を必要とすることや、途中生成するカルボカチオン中間体 **41** の安定性の向上のためか、基質 **40** の置換基  $\text{R}$  はアリール基やアルキニル基に限られ、改善の余地が残されている。



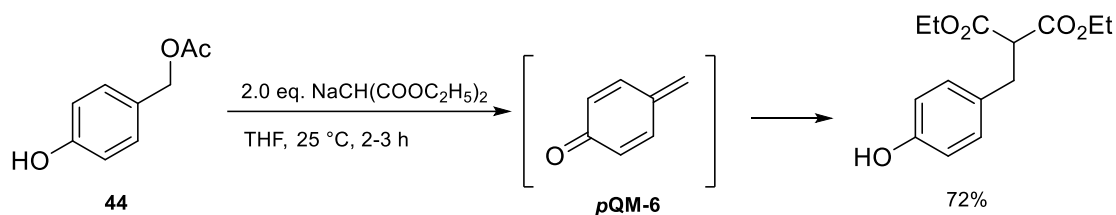
**Scheme 1-8 Construction of quaternary carbon centers containing a  $\text{CF}_3$  group by reactions with  $p\text{QMs}$  generated *in situ* via C-H activation process**

上述したように、酸性条件下で  $p\text{QM}$  を発生させて反応に用いる手法の開発は、精力的に研究が行われている。一方で、塩基性条件下で  $p\text{QM}$  を発生した報告は少ない。以下に、塩基性条件下で  $p\text{QM}$  を発生させるために頻繁に用いられている方法を示す。塩基と基質 **42** の反応により生じるフェノキシドイオン **43** の電子の押し込みにより、 $p$ -位のベンジル位に結合した官能基 ( $\text{L}$ ) が E1cB 機構で脱離することで、 $p\text{QM}$  が発生することが提唱されている。



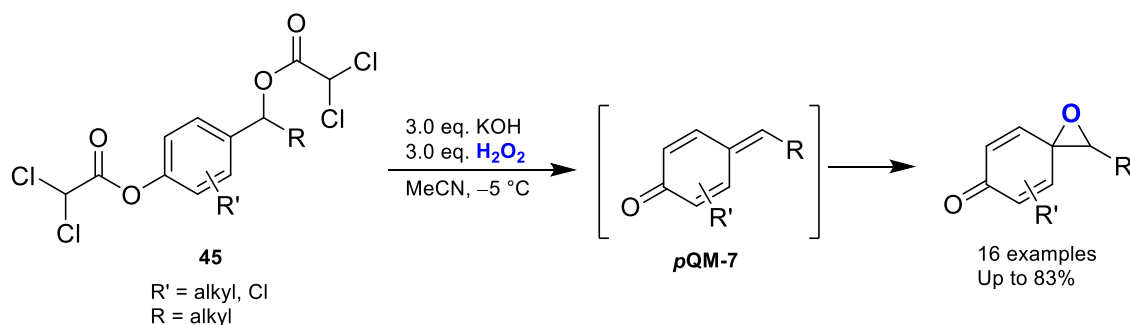
**Scheme 1-9 Proposed mechanism of *in situ* generation of  $p\text{QMs}$  under basic conditions**

例えば、*o*-位に置換基を有していないフェノール **44** を基質として用いる手法が、1989 年に Loubinoun らによって報告されている<sup>9</sup> (Scheme 1-10)。この場合、**44** から *p*QM-6 を発生させるために用いる塩基が、そのまま求核剤として *p*QM-6 と反応する。しかし、**44** は希釈溶液中でのみ安定に存在することが可能であり、精製して純粋な状態にすると重合してしまうと記載されている。



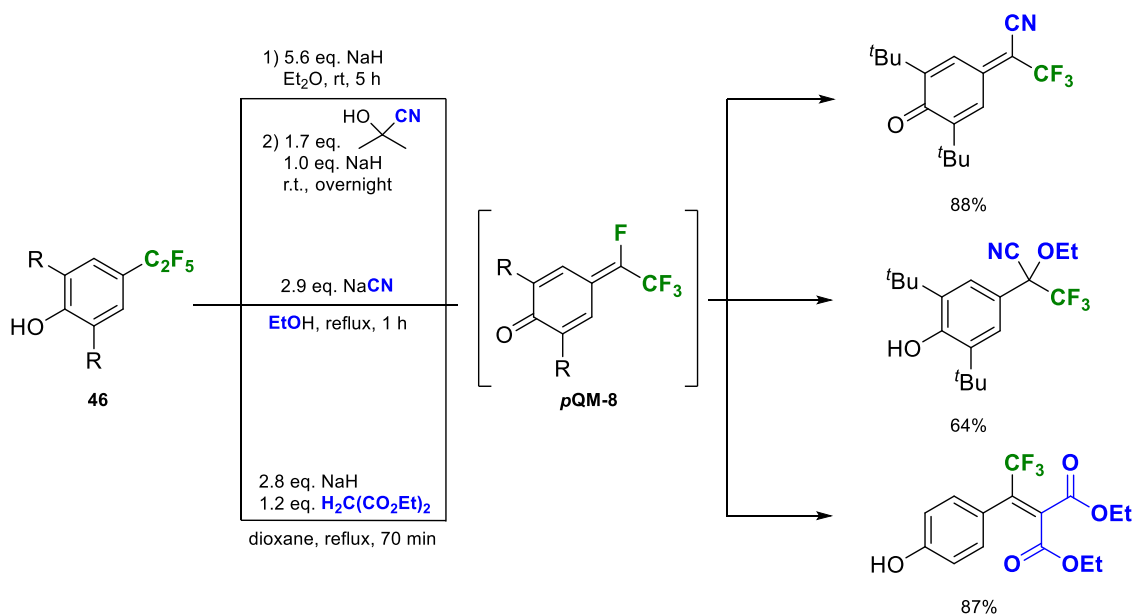
**Scheme 1-10** *In situ* generation of *p*QM-6 from **44** via formal elimination of acetic acid

2019 年に Jeferry らは、基質 **45** の KOH によるフェノールエステル部位の選択的けん化を鍵とする *p*QM-7 の系内調製法を報告した (Scheme 1-12)。けん化後、ベンジル位の dichloroacetate アニオンの脱離を経て生じた *p*QM-7 は、過酸化水素との反応により、脱芳香族化を進行させながらエポキシドを与える<sup>10</sup>。しかしこの報告では、*p*QM-7 のように  $\delta$ -位一置換の *p*QM との反応しか検討されていない。



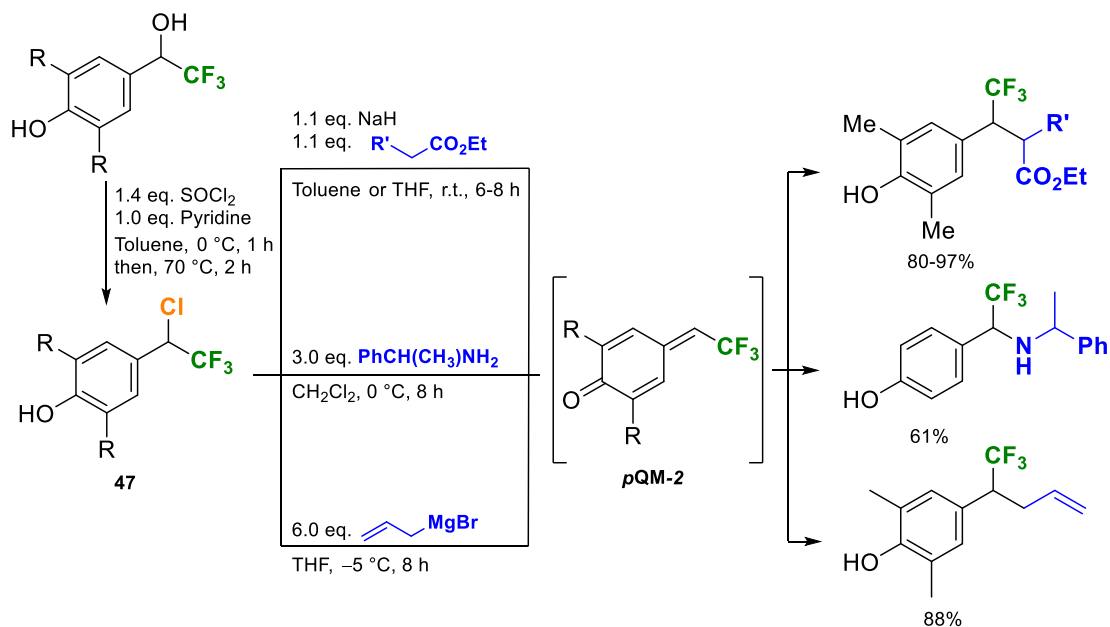
**Scheme 1-11** Base-mediated generation of *p*QM-7 by hydrolysis of bis-dichloroacetate **45**

塩基性条件下で CF<sub>3</sub> 基を有する *p*QM を系内発生させ、合成化学的に利用した例はさらに少ない。Umamoto らは、*p*-位に C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> 基を有する phenol 類 **46** と過剰量の塩基を用いて、形式的な脱 HF を経て *p*QM-8 を系内で発生させ、種々の炭素求核剤と反応させた例を報告している<sup>11</sup>(Scheme 1-12)。



**Scheme 1-12 Generation of *p*QM-8 via formal dehydrofluorination process under basic conditions**

また Kato らは、基質 **47** からの形式的な脱塩酸反応を経て生じる *p*QM-2 と、様々な求核剤との反応を報告している<sup>12</sup>。さらに、Waser らも Kato らの用いているものとほぼ同様の基質を使用し、Scheme 1-4 に示した一部の反応を、*p*QM-2 を単離することなく行っている (Scheme 1-13)。

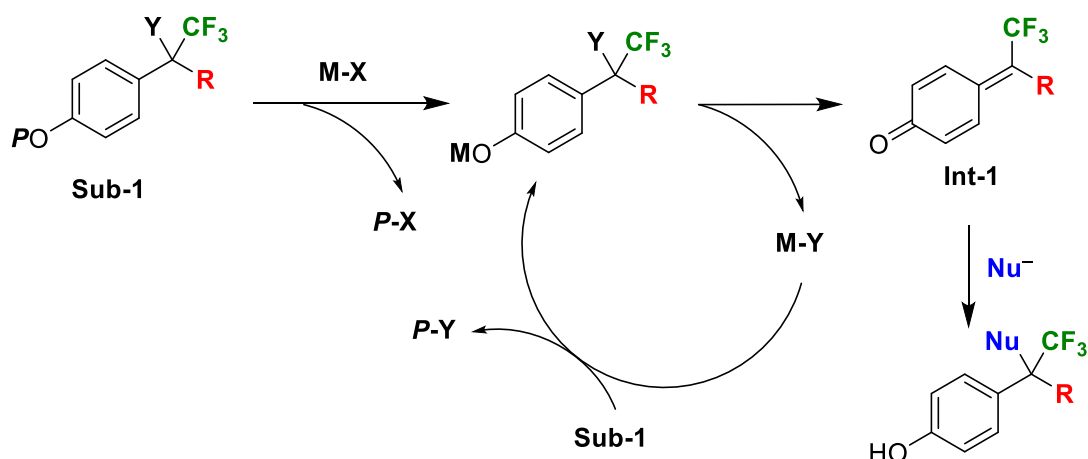


**Scheme 1-13 Base-mediated generation of *p*QM-2 via dehydrochlorination from **47****

これまでのところ、 $\delta$ -位に  $\text{CF}_3$  基を有する  $p\text{QM}$  を塩基性条件下で系内発生させる方法は、上述した Umemoto、Kato、Waser が報告した手法のみである。しかし、これらの手法は主として四置換及び第三級炭素の構築法であり、第四級炭素骨格の構築への適用の可否は不明である。また、塩基性条件下で  $p\text{QM}$  を発生させるためには、フッ素の有無に関わらず、過剰量の塩基を用いる必要があり、アトムエコノミーの観点からも改善の余地が残されている。以上より第一章では、触媒量の塩基で発生させた  $p\text{QM}$  が、 $\text{CF}_3$  基を有する第四級炭素構築の鍵中間体となる手法の開発を研究の目的とした。

## 1-2 基質の設計及び反応条件の最適化

基質 **Sub-1** より、塩基性条件下で $\delta$ -位に炭素官能基 (**R**)と  $\text{CF}_3$  基を有する **Int-1** を系内調製し、この **Int-1** に対し、続く炭素求核剤 ( $\text{Nu}^-$ )の 1,6-付加反応が進行すれば、所望の骨格へと誘導する手法となる (Scheme 1-14)。また、 $p\text{QM}$  を経由する第四級炭素構築を塩基性条件下で行った例は、フッ素の有無に関わらず全く報告されていない。以上から、本手法が新規性に富むものであると判断した。



Scheme 1-14 Working hypothesis for the generation of **Int-1** by a catalytic amount of base

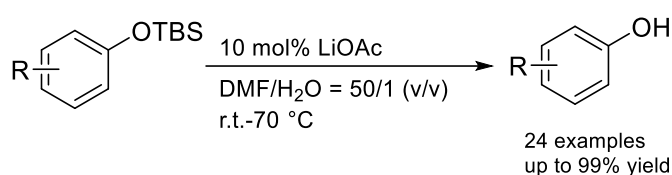
ところで、第二級のベンジルカチオンは、第三級のカルボカチオンと同程度の安定性を有しているとされている<sup>13</sup>。このことから、第三級のベンジルカチオンは単純な第三級のカルボカチオンより安定であることが予想される。さらに、**Sub-1** から **Y**が自発的に脱離して発生するベンジルカチオンは、 $p$ -位の酸素官能基の電子供与による安定化を受ける。つまり、**Sub-1** の  $\text{E1}$  機構を経由する分解反応が促進される恐れがあり、基質の安定性が問題として挙げられる。しかし、序論でも述べたが、 $\text{CF}_3$  基は隣接するカルボカチオンを不安定化する効果があるため、こうした分解を抑制しつつ、安定に **Sub-1** を扱うことができると予想した。

続いて、触媒量の塩基で **Int-1** を発生させることのできる **Sub-1** の具体的な設計を行った。緒言で述べたこれまでの報告では、塩基  $\text{X}^-$ によるフェノールの保護基 **P**の脱保護と、続くベンジル位の置換基 **Y**-の脱離により  $p\text{QM}$  を発生させていた。この際脱離していく **Y**が再び **Sub-1** の **P**を脱保護できれば、触媒量の塩基で **Int-1** を発生できると期待される (Scheme 1-14)。

さらに、ビルディング・ブロック法の利点を最大限生かすためには、その基質の調製が容易であることが望まれる。このような背景から、**Sub-1** の調製に伴い必要となる保護基を、できる限りそのまま用いることのできる **Sub-1** の設計が最適だと考えられた。さらに、**Sub-1** の安定性向上のためには、**P**は適度に脱保護されにくい一方で、適切な塩基で容易に切断

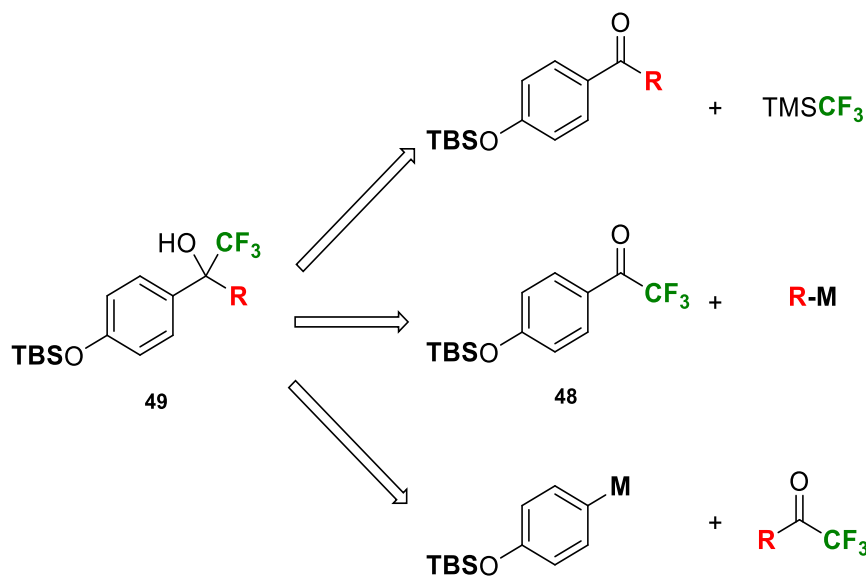
できるという性質が望まれる。以上の条件を満たす保護基として、導入の容易さや、安定性、及び脱保護反応の多様さから、ケイ素系保護基が最適であると考えられた。

また、**Int-1** の発生過程の触媒化を達成するためには、**Y**-は導入が容易であり、このケイ素系保護基を脱保護可能なアニオン種であることが望まれる。特に前者の観点において、第三級アルコール **49** は、調製容易なケトン **48** より合成できるため、その OH 基の変換により **Y** を導入することが合理的な設計だと考えられる。そこで、Scheme 1-15 に示した Sun らが報告した LiOAc による TBS 基の脱保護反応に注目し<sup>14</sup>、**P** を TBS 基に、**Y** を OAc 基に決定した。



**Scheme 1-15 Previous report on the deprotection of the TBS group at the phenolic position.**

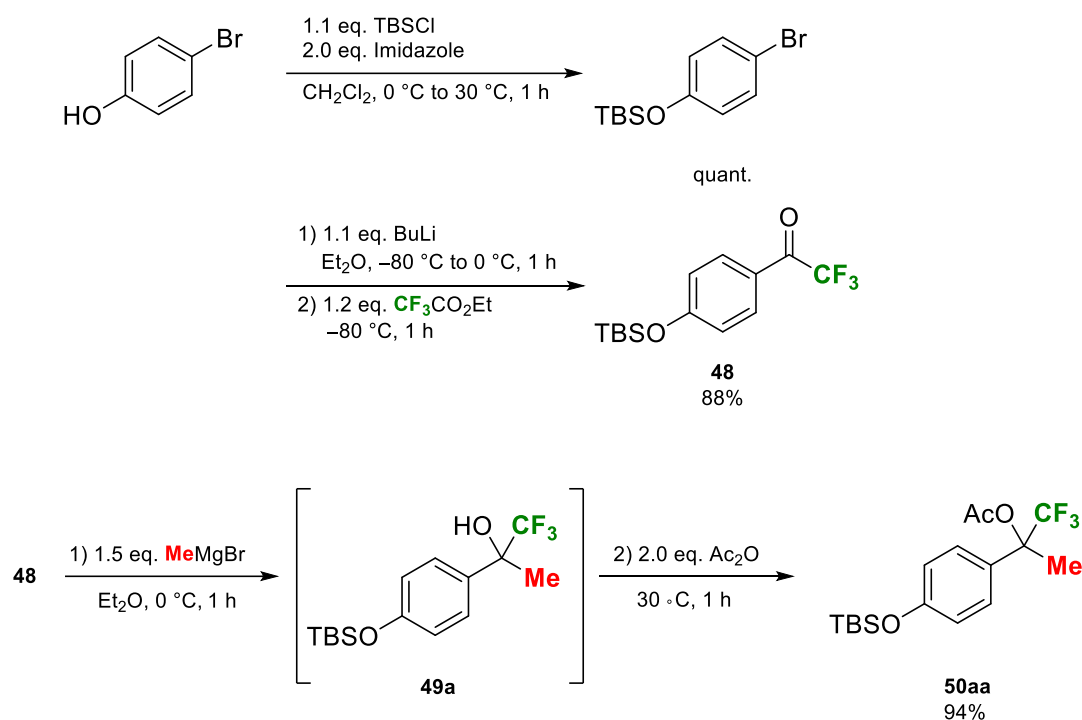
さらに、**49** の合成には、**48** を経由する手法以外にも、様々な経路が考えられるという利点を有している (Scheme 1-16)。



**Scheme 1-16 Possible synthetic plans for the alcohols 49X from various starting materials with a CF<sub>3</sub> group**

基質 **50** の R 部位を Me 基とし、ケトン **48** から基質 **50aa** の合成を行った (Scheme 1-17)。市販の 4-bromophenol の TBS 保護は、常法で定量的に進行した。続いて Et<sub>2</sub>O 中で BuLi と

のリチウム-ハロゲン交換反応により発生させた ArLi を ethyl trifluoroacetate で処理して **48** を得た。一方、THF 溶媒中でこの反応を行った場合には、**48** の TBS 基の部分的な脱保護が確認されたため、Et<sub>2</sub>O 溶媒を選択した。この **48** を MeMgBr で処理し、そこへ Ac<sub>2</sub>O を添加した結果、目的とする基質 **50aa** へと one-pot 反応かつ高収率で誘導できた。



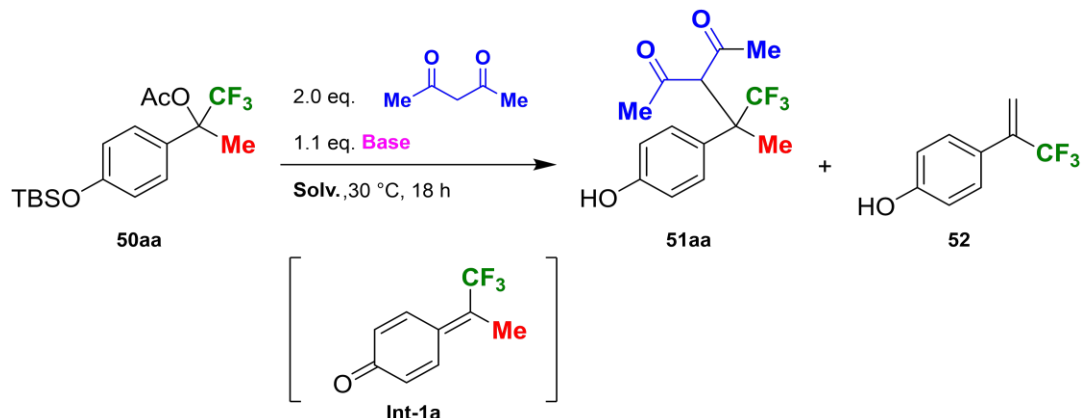
Scheme 1-17 Synthesis of **50aa**

得られた **50aa** から **Int-1a** が生成するかどうかを確認するため、溶媒に DMF-H<sub>2</sub>O を選択し、塩基として LiOAc を小過剰量用いて、炭素求核剤 acetylacetone との反応を試みた (Table 1-1, Entry 1)。しかし、Scheme 1-15 に示した 1,6-付加反応は全く進行せず、TBS 基の脱保護のみが確認された。塩基のイオン性を向上させるため、対応するナトリウム塩やカリウム塩を用いると、少量ではあるが 2 つの新たなピークが <sup>19</sup>F NMR より確認され、後にこれらが目的物 **51aa** とオレフィン **52** であることが判明した (Entries 2, 3)。塩基を TBAF に変更し、種々の溶媒の検討を行った結果、toluene 中で最も高い収率 59% で **51aa** が得られたものの、塩基を触媒量に減じた場合、殆ど原料が回収され、**51aa** の収率は添加した触媒と同量の 10% となった (Entries 4-8)。このことから、toluene のような低極性溶媒中では、基質 **50aa** から脱離した、AcO アニオンが再び基質の TBS 基を脱保護するための十分な反応性を有していないと考えられた。さらに、DMSO 中での AcOH (12.3) と acetylacetone (13.3) の pK<sub>a</sub> を考慮すると、発生する AcO アニオンが acetylacetone の活性メチレンプロトンの引き抜きを行い、エノラートを生成するのは困難だと予想された<sup>15</sup>。そのため、高極性溶媒である DMF や



THF に比べ、toluene 中でより良い収率で **50aa** が得られたのは、acetylacetone がエノラートではなくエノールとして、**Int-1a** と反応していたことが原因だと考えている。

**Table 1-1 Investigation of the reactivity of the *p*QM precursor 49aa**



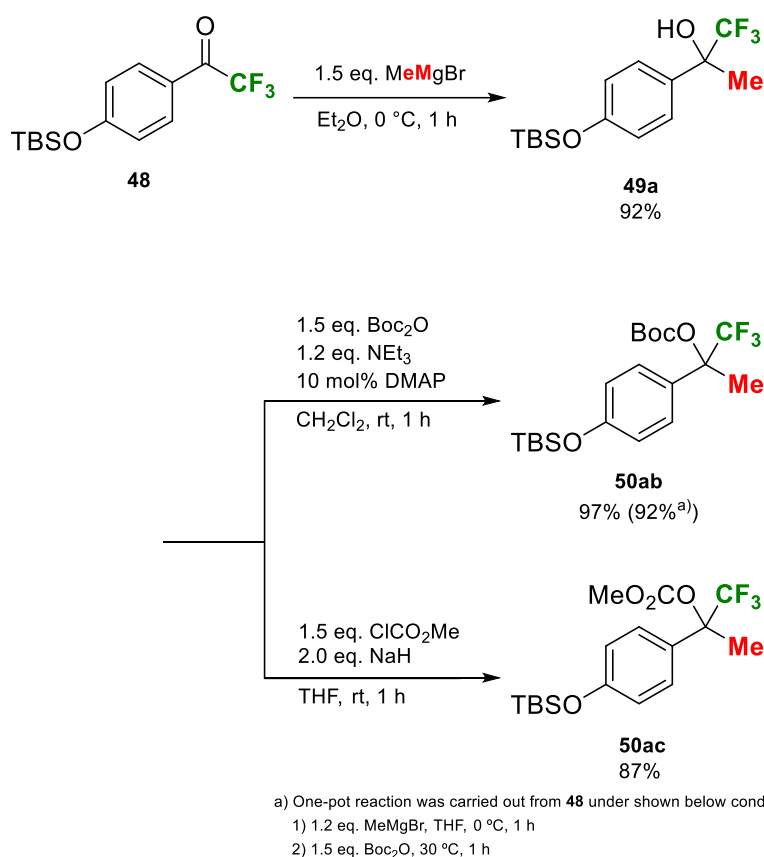
Entry	Base	Solv.	<sup>19</sup> F NMR yield (%)		
			51aa	52	others
1 <sup>a)</sup>	LiOAc	DMF/H <sub>2</sub> O = 50/1 (v/v)	0	0	0
2	NaOAc	DMF/H <sub>2</sub> O = 50/1 (v/v)	8	6	0
3	KOAc	DMF/H <sub>2</sub> O = 50/1 (v/v)	27	5	19
4	TBAF	DMF	17	10	2
5	TBAF	THF	42	6	11
6	TBAF	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	48	5	23
7	TBAF	Toluene	59	3	8
8 <sup>b,c)</sup>	TBAF	Toluene	10	0	0

a) 72% of the TBS deprotected **50aa** was isolated. b) 10 mol% of Base was used. c) 88% of **50aa** was recovered.

Table 1-1 の結果より、想定していた触媒サイクルに基づいて反応を進行させるため、脱離基の求核性及び塩基性を向上させることが必要であると考えられたが、塩基性度の向上は、基質からの **Int-1a** の発生を不利にすると予想される。例えば、第三級アルコール **49a** に対して Ac 化の代わりにアルキル化を行えば、脱離基はアルコキシドとなるため強い塩基性を示す。しかし、一般的なアルコールの DMSO 中での  $pK_a$  は 29-32 であり、phenol は 18 であることを考慮すると<sup>15</sup>、基質由来のフェノキシドより熱力学的に不安定なアニオン種が、**Int-1a** の発生の際には生じることになるため、この反応の円滑な進行は望めない。つまり、脱離基は phenol よりも低い  $pK_a$  を有し、脱離後は求核剤の脱プロトン化を行うことのできる程度の塩基性を有することが理想的である。そこで、脱離基としてカルボナートに注目した。DMSO 中での  $pK_a$  は報告されていないため、水中での  $pK_a$  でしか比較できないが、これ

は、類似の  $\text{H}_2\text{CO}_3$  の  $\text{pK}_a$  は 6.35 で、phenol ( $\text{pK}_a$ :10, in  $\text{H}_2\text{O}$ ) のそれよりも低い。そのため、カルボナートは脱離基としての条件を満たしていると考えられる。さらに、カルボナート系の保護基は、その脱離後には脱炭酸反応を経てアルコキシドとなる。つまり、先の検討で用いていた基質 **50aa** から生じる  $\text{AcO}^-$  と比較すると塩基性が大幅に向上するため、期待した触媒サイクルに基づく反応が円滑に進行することが期待された。

ケトン **1** を  $\text{MeMgBr}$  で処理し、得られた第三級アルコール **49a** にカルボナート保護を施すことで、基質 **50ab**、**50ac** を高収率で合成することができた。特に **49a** に Boc 保護を施した基質 **50ab** は、ケトン **1** から one-pot で合成にも達成した (Scheme 1-18)。

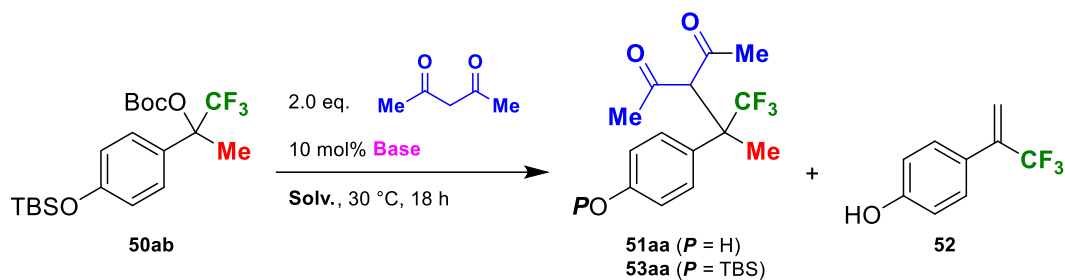


**Scheme 1-18 Synthesis of other pQM precursors from 48**

これらを Table 1-1, Entry 4 の条件に付したところ、予想どおり反応が進行し、63%で **51aa** が得られた (Table 1-2, Entry 1)。また、**50ab** の代わりに **50ac** を用いても、この化合物は同様の反応性を示した (Entry 2)。この際、基質から発生するアルコキシドが、**Int-1a** への 1,6-付加反応等の副反応が進行することが懸念されたことから、嵩高い  $\text{tBuO}^-$  を発生し、さらに固体であるため取り扱いが容易である **50ab** を最適基質として定めた。続いて TBAF 以外の塩基の検討を行った。その他の塩基として、 $\text{KF}$ ,  $\text{CsF}$ ,  $\text{KOAc}$ ,  $\text{Bu}_4\text{NOAc}$ ,  $\text{KO}^t\text{Bu}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DBU を用いたが、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  と DBU のみ TBAF と同程度の反応性を示した (Entries 3-9)。特に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$

を用い際には付加体 **51aa** の TBS 化体 **53aa** が確認された。また、DBU と同じ第三級アミンである NEt<sub>3</sub> では、全く反応は進行しなかった (Entry 10)。次に、一度塩基を TBAF に固定し、溶媒の検討を行った。その結果、DMF より高極性溶媒である DMSO を用いて反応を行った場合、反応は効率よく進行したが、DMF よりも極性が低い溶媒中では、**51aa** の収率が低下することが明らかになった (Entries 11-13, 15)。一方、高極性溶媒でもプロトン性溶媒である EtOH 中では、期待する触媒反応は進行しなかった (Entry 14)。得られた付加体 **51aa** の収率から、EtOH 中では、系内で再生する塩基による **50ab** の脱 TBS 化が進行しないことが原因だと考えられる。本反応を 50 °C で行ったところ、**51aa** の収率は若干改善され、84% となった (Entry 16)。さらに、触媒量を 10 mol% から 5 mol% に低減しても、同様に反応が進行することがわかった (Entries 15, 17)。Entry 8, 9 で良好な反応性を示した K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> や DBU を、Entry 16 の条件で TBAF の代わりに用いた場合、同様の結果が得られた (Entries 18, 19)。そのため、有機塩基であり、取り扱いが容易かつ安価な DBU を最適塩基として定めた。最後に求核剤の当量の検討を行った。求核剤を 1.1 当量まで低減した場合も **51aa** は得られたが、この際 **51aa** が TBS 保護された **53aa** が確認された。そのため、反応終了後に反応混合物を KF で処理したところ、求核剤を 2.0 当量用いていた際と同程度の収率の 83% で **50aa** を得ることができた (Entries 20, 21)。以上より、Entry 21 の条件を最適条件として見出すことができた。

**Table 1-2 Optimization of the reaction conditions**



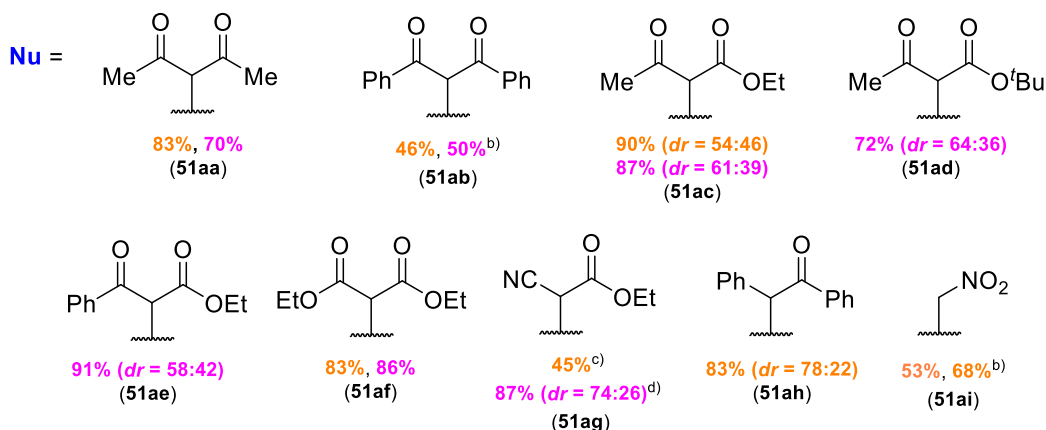
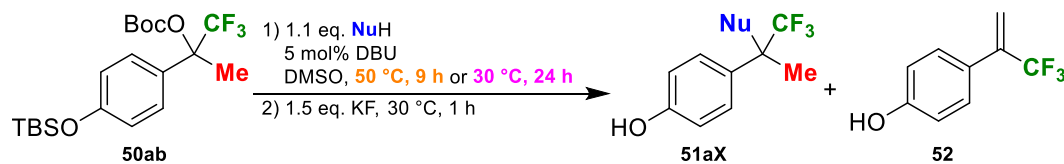
Entry	Base	Solv.	<sup>19</sup> F NMR yield <sup>a,b</sup> (%)		
			51aa	52	others
1	TBAF	DMF	63	15	12
2 <sup>c</sup> )	TBAF	DMF	62	16	14
3	KF	DMF	46	25	12
4	CsF	DMF	55	14	18
5	KOAc	DMF	40	12	23
6	Bu <sub>4</sub> NOAc	DMF	46	12	30
7	KO <sup>t</sup> Bu	DMF	46	25	13
8	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	41 (30)	15	4
9	DBU	DMF	61	14	25
10	NEt <sub>3</sub>	DMF	0	0	0
11	TBAF	Toluene	20	5	53
12	TBAF	THF	21	6	46
13	TBAF	MeCN	24	5	43
14	TBAF	EtOH	12	0	0
15	TBAF	DMSO	76	8	10
16 <sup>d</sup> )	TBAF	DMSO	84	16	0
17 <sup>d,e</sup> )	TBAF	DMSO	84 [81]	16	0
18 <sup>d,e</sup> )	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMSO	83	13	0
19 <sup>d,e</sup> )	DBU	DMSO	84 [83]	17	0
20 <sup>d,e,f</sup> )	DBU	DMSO	63 (21)	17	0
<b>21<sup>e,g,h,i</sup>)</b>	<b>DBU</b>	<b>DMSO</b>	<b>66 (17) [83]</b>	<b>17</b>	<b>0</b>

a) In the brackets were shown the isolated yields. b) In the parentheses were shown the <sup>19</sup>F NMR yields of the TBS protected **51aa** (**53aa**). c) **50ac** was used as the substrate instead of **50ab**. d) Conducted at 50 °C. e) Usage of 5.0 mol% of bases. f) Usage of 1.5 eq. of acetylacetone. g) Usage of 1.1 eq. of acetylacetone. h) After appropriate reaction time, the TBS group of the product **53aa** was deprotected under the conditions like addition of 1.5 eq. KF and stirring at 30 °C for 1 h. i) Conducted at 50 °C for 9 h.

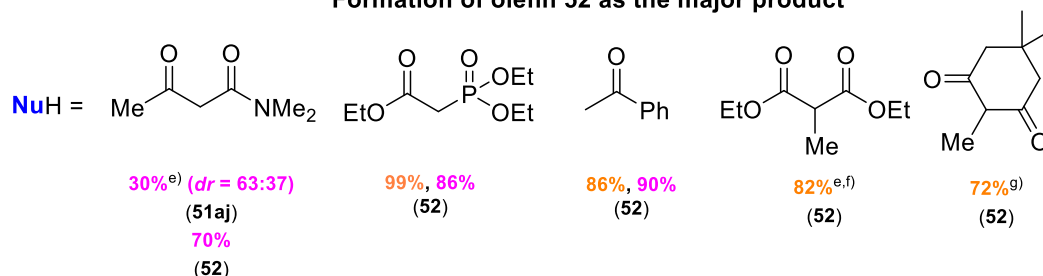
### 1-3 基質適用範囲の検討

次に、Table 1-2 で見出した最適条件を用いて、基質適用範囲の検討を行った。

Table 1-3 Reactions of **50ab** with various NuH



#### Formation of olefin **52** as the major product



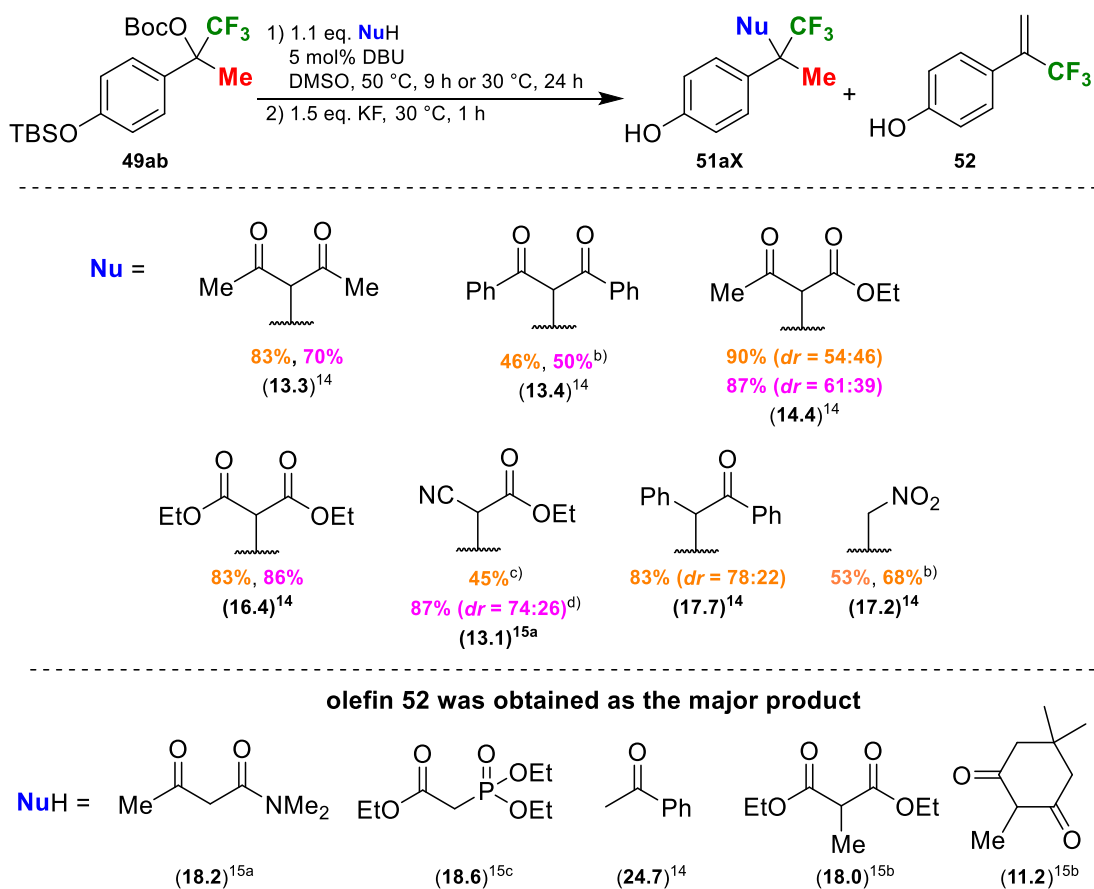
a) *d.r.* was determined by <sup>19</sup>F NMR. b) Usage of 4.0 eq. of NuH. c) <sup>19</sup>F NMR yield of the sum of TBS protected and non-protected products before the step 2. d) Conducted at 30 °C for 72 h and usage of 10 mol% of TBAF instead of DBU. e) <sup>19</sup>F NMR yield f) Conducted for 18 h and usage of 2.0 eq. of NuH. g) Conducted for 18 h.

最初に、**50ab** と様々な活性メチレン化合物との反応を検討した (Table 2-3)。Acetylacetone 以外の 1,3-diketone 化合物として 1,3-diphenylpropane-1,3-dione を用いた場合、4.0 当量まで求核剤を増やしたが、目的物である **51ab** の収率は 50%に留まった。一方、ethyl acetoacetate や diethyl malonate と **50ab** の反応は 8 割以上の収率で目的物 **50ac**, **50af** を与えた。さらに、これらの求核剤との反応は、反応温度を 50 °C から 30 °C に下げても、高収率で目的物が得られた。また、β-ketoesters のエステルのアルコール部位を EtOH から <sup>t</sup>BuOH へと嵩高く

した場合は、付加体 **51ad** の収率は 72% まで低下することが明らかになった。一方、 $\beta$ -ketoester のケトン部位を嵩高くした場合には、**51ae** の収率への影響は小さかった。続いて、1,3-dicarbonyl 化合物以外の炭素求核剤として、酸性度の高いメチレンプロトンをも有する化合物と **50ab** との反応を検討した。Ethyl cyanoacetate との反応は、塩基として DBU を用いた場合は反応が完結しなかった。しかし、塩基を TBAF に変更すると、反応完結までに長時間を要したが、より温和な条件において、9 割近くの収率で **51ag** が得られた。この原因については反応機構を交えて後述する。その他の求核剤として、benzylphenylketone や nitromethane を用いた場合には、それぞれ 83%、53% の収率で目的とする付加体 **51ah**, **51ai** が得られた。また、nitromethane との反応では、その当量を 4.0 当量へと増加すると、収率が 68% まで上昇することが明らかになった。

しかし、*N,N*-dimethylacetoacetamide と **50ab** との反応では、所望の付加体 **50aj** の収率 30% に留まり、オレフィン **52** が主生成物として 70% の収率で得られた。また、triethyl phosphonoacetate, acetophenone, diethyl methylmalonate, 2-methyldimedone を用いた際には、オレフィン **52** のみが得られた。

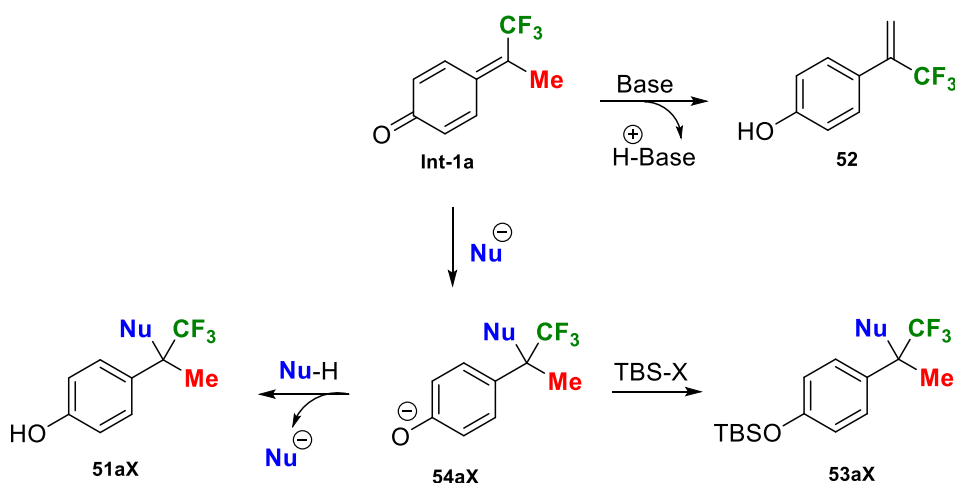
**Table 1-4 Correlation between  $pK_a$  values of NuH and yields of 50aX**



a) *d.r.* was determined by <sup>19</sup>F NMR. b) Usage of 4.0 eq. of NuH. c) <sup>9</sup>F NMR yield of the sum of TBS protected and non-protected products before the step 2. d) Conducted at 30 °C for 72 h and usage of 10 mol% of TBAF instead of DBU.

ここで、Table 1-3 で用いた求核剤の活性メチレンプロトンの酸性度と<sup>15,16</sup>、付加体 **51aX** の収率を Table 1-4 にまとめた。カッコ内の数字は DMSO 中の  $pK_a$  を示している。特に、活性メチレンプロトンの  $pK_a$  が 18 を超えると、主生成物の収率が大幅に低下する傾向が見られた。この原因については次のように考えている。求核剤のプロトンの酸性度が高い場合、対応する共役塩基の求核性も低下する傾向がある。つまり、こうした求核剤は **Int-1a** との反応が遅くなり、その結果として **Int-1a** の脱プロトン化が優先したと考えた。例えば、求核剤として acetylacetone と ethyl acetoacetate を用いた場合を比較すると、酸性度の低い前者の方が、目的物の収率が低い。一方、活性メチレンプロトンの酸性度が低すぎる場合、求核剤からのアニオン種の発生が遅くなるため、**Int-1a** への脱プロトン化が優先し、オレフィン **52** が主生成物となる。特に、2-methyldimedone は、系内でエノラートを生じるための十分な酸性度を有しているが、上記の理由から望む 1,6-付加反応が進行しなかったと考えられる。

ところで、Table 1-2 の検討で **51aa** が TBS 化された **53aa** の生成が確認されている。この TBS 化体 **53aX** は、**Int-1a** への求核剤  $Nu^-$  が付加して生じるフェノキシドイオン **54aX** の TBS 化によって生成すると予想される (Scheme 1-19)。また、**54aX** は活性メチレン化合物の脱プロトン化を行う反応経路も考えられる。特に、DMSO 中でのフェノールの  $pK_a$  は 18 であり<sup>15</sup>、それよりも低い酸性度を有する活性メチレン化合物では対応するアニオン種の発生が困難となる。つまり、**Int-1a** へ反応できる求核種  $Nu^-$  の割合が少なくなり、オレフィン **52** を与える反応が優先したと考えられる。



Scheme 1-19 Plausible reaction mechanism in the generation of  $Nu^-$  from  $Nu-H$

以上より、本反応系では DMSO 中で  $pK_a$  が 14-17 程度の活性メチレン水素を有する化合物が、良好に反応するためには最適だと結論できる。この要素に加え、**Int-1a** の  $CF_3$  基と立体的、電子的反発が大きくなる求核剤の場合においても、期待する反応の進行は妨げられることになり、目的物の収率低下につながったと考えられる。

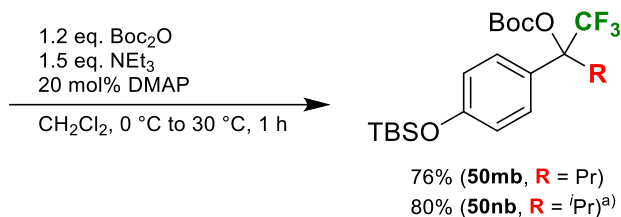
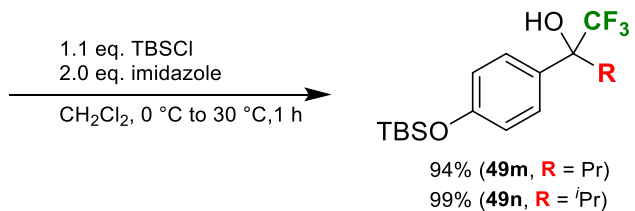
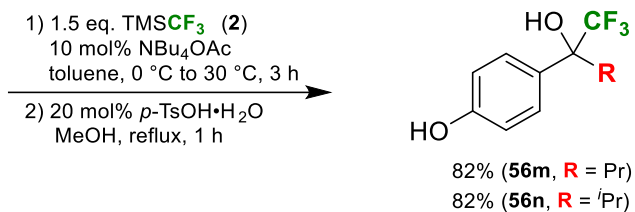
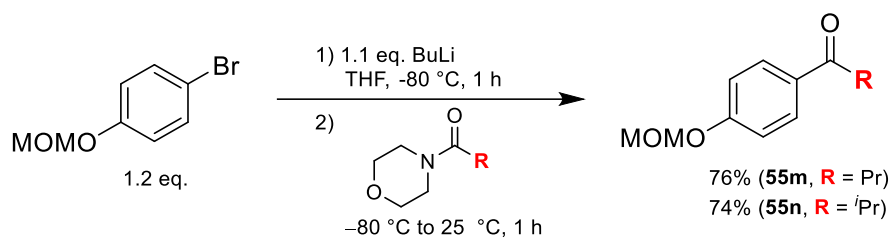
続いて、Me 基以外の置換基を有する基質の反応性の検討を行うために、**50bb-50pb** の合成を行った (Table 1-5)。即ち、ケトン **48** を対応する炭素求核剤で処理して第三級アルコール **49** へと誘導し、続く Boc 化により **50bb-50pb** を合成した (Entries 1-13)。しかし、芳香環上の電子供与性基として、*p*-位に NMe<sub>2</sub> 基を有するアルコール **49q** の Boc 化は反応が複雑となり、目的の基質 **50qb** を得ることはできなかった (Entry 14)。

Table 1-5 Synthesis of various 49Xb with other substituents

Entry	RLi or RMgX	Isolated Yield (%)	
		49	50
1	PhLi	96 ( <b>49b</b> )	93 ( <b>50bb</b> )
2	<i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Li	91 ( <b>49c</b> )	95 ( <b>50cb</b> )
3	<i>p</i> -F <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Li	83 ( <b>49d</b> )	95 ( <b>50db</b> )
4	<i>p</i> -NC-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> MgCl•LiCl	57 ( <b>49e</b> )	70 ( <b>50eb</b> )
5	<i>p</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Li	96 ( <b>49f</b> )	85 ( <b>50fb</b> )
6	<i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Li	56 ( <b>49g</b> )	76 ( <b>50gb</b> )
7	<i>o</i> -MOMO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Li	79 ( <b>49h</b> )	82 ( <b>50hb</b> )
8	2,4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Li	68 ( <b>49i</b> )	82 ( <b>50ib</b> )
9	2-pyridylLi	71 ( <b>49j</b> )	54 ( <b>50jb</b> )
10	1-naphthylLi	86 ( <b>49k</b> )	94 ( <b>50kb</b> )
11	PhCClLi	96 ( <b>49l</b> )	88 ( <b>50lb</b> )
12	<sup>t</sup> BuMgCl	47 ( <b>49o</b> )	61 ( <b>50ob</b> )
13		94 ( <b>49p</b> )	92 ( <b>50pb</b> )
14	4-Me <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Li	75 ( <b>49q</b> )	Complex

また、基質 **50** の置換基 R として、Me 基以外のアルキル基を基質に導入する場合、対応するアルキル金属求核剤との反応では、**48** の還元反応が競合することを懸念された<sup>17</sup>。そのため、アルキル基を導入したケトン **55** と、CF<sub>3</sub>TMS (**2**)との反応により第三級アルコール **56** を合成する経路に変更した (Scheme 1-20)。その後、**53** のフェノール性の性水酸基を TBS 基で選択的に保護し、最後に Boc 化を行うことで **50mb**, **50nb** を得た。



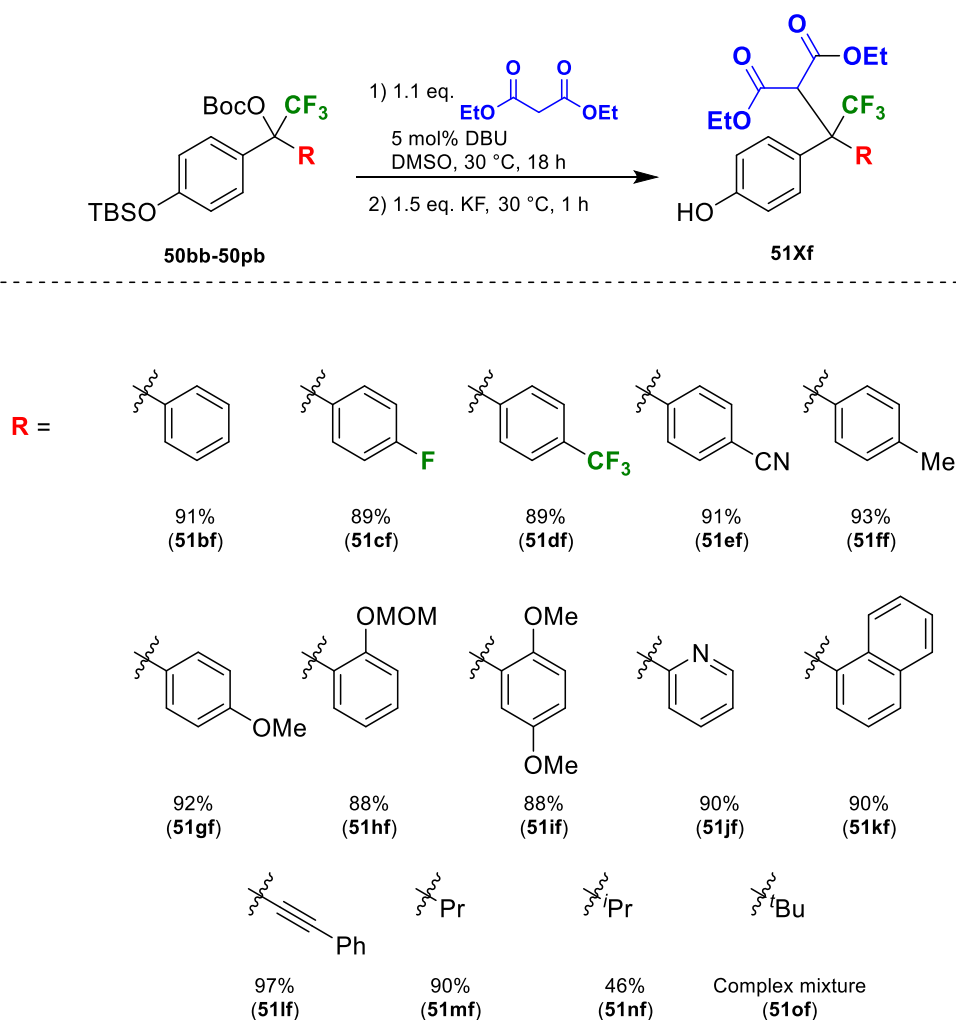


a) 3.2 eq. NEt<sub>3</sub>, 2.5 eq. Boc<sub>2</sub>O were used.

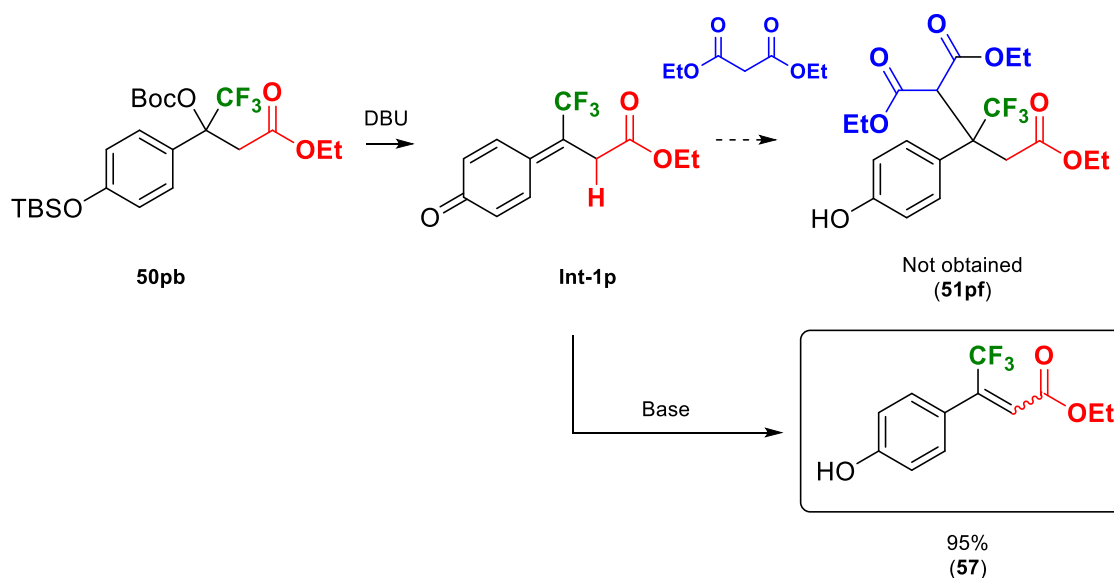
**Scheme 1-20 Synthesis of 50 containing other alkyl substituents**

得られた **50bb-50bp** を用いて、**50ab** と温和な条件下で効率よく反応した炭素求核剤である diethyl malonate との反応を検討した (Table 1-6)。Ph 基を有する基質 **50bb** は、Me 基を持つ **50ab** を用いた際と同様に、高い収率で対応する付加体 **51bf** を与えた。また、芳香環上に電子求引基や供与基を有する基質では、その電気的効果は反応性に大きな影響を与えずに、**51cf-51if** が 88% から 93% で得られた。特に **51hb** や **51ib** のように芳香環の *o*-位に置換基を有しており、立体的に混み合っている場合においても、円滑に反応は進行した。その他の置換基としてヘテロ環やナフタレン環も適用可能であり、望む **51jf** や **51kf** がいずれも 90% の高収率で合成できることが判明した。アルキンに有する **50lb** との反応では、反応途中で生じる *p*QM に対して、求核剤が 6 位だけでなく 8 位に反応することも考えられたが<sup>18</sup>、選択的に 1,6-付加生成物である **51lf** のみを与えた。

Table 1-6 Reactions of a variety of 49Xb with diethyl malonate

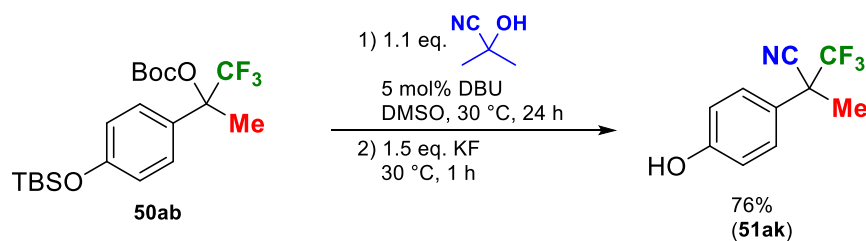


次に **50mb-50ob** 等のアルキル系置換基を有する基質について検討を行った。これらの場合は、アルキル基が嵩高くなるにつれ、目的とする化合物 **51mf-51of** の収率は低下した。加えて、基質として **50pb** を用いた際には、求核剤との反応が進行する前に発生した **Int-1p** から塩基による脱プロトン化が進行し、付加体 **51pf** ではなくオレフィン **57** が得られた (Scheme 1-21)。これは、カルボニル基 $\alpha$ -位のプロトンの酸性度の高さが原因であると考えている。



**Scheme 1-21 Reactivity of 50pb under optimized condition**

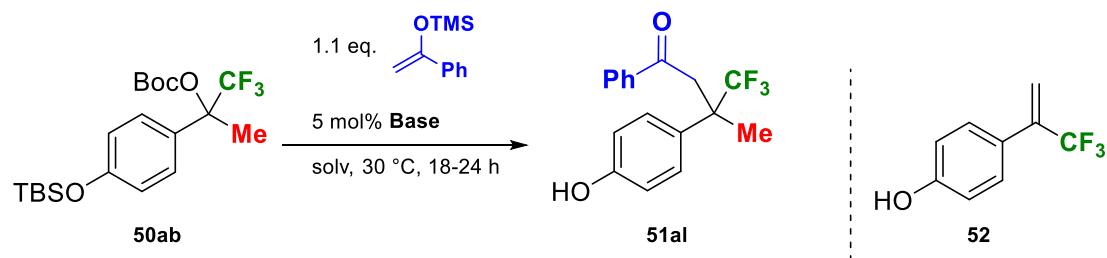
本反応で構築できる第四級炭素を含む化合物の構造のさらなる多様化のために、活性メチレン化合物以外の炭素求核剤と基質 **50ab** との反応を検討した。最初に、シアノ化物イオンの等価体として acetone cyanohydrin を用いて、シアノ基の導入を試みた (Scheme 1-22)。その結果、期待した通りにシアノ基が導入された **51ak** が 76%の収率で得られた。



**Scheme 1-22 Reaction of cyanide with 50ab**

ところで、Table 1-3 にも示したが、acetophenone を炭素求核剤として用いた際には、反応系中における対応するエノラートの生成が問題となり、所望の付加体 **51al** が全く得られなかった。そこで、acetophenone をエノールシリルエーテルに変換し、触媒量の DBU 存在下に **50ab** との反応を行った。その結果、痕跡量の **51al** が得られた (Table 1-7, Entry 1)。塩基を DBU から TBAF へと変更したところ、望まない **51** の生成が抑制され、**51al** の収率は 36% となった (Entry 2)。次に、本反応の溶媒効果の検討を行った。溶媒を DMSO から Toluene へと変更したところ、ほとんど反応が進行せず **50ab** が回収された。一方、溶媒として THF を用いると、DMSO 中での反応と比較し、**51al** の収率が 10% 上昇した (Entries 3,4)。続いて反応溶液の濃度を検討した。先述したが、本反応系では **Int-1a** の発生速度と、求核剤の活性化の速度及び、**Int-1a** への 1,6-付加反応の速度との兼ね合いが非常に重要であることが示唆されている。さらに、Entry 4 では **51al** の収率は上昇したが、**52** 以外の副生成物が複数確認されていた。そこで、高反応性の **Int-1a** の発生速度を低下させ、基質由来の副反応を抑えることが、所望の 1,6-付加反応の選択性の向上に繋がるという予測を立てた。そのため Entry 5 では、反応溶液の濃度をこれまでの 0.25 M から 0.1 M へと希釈したところ、その収率は 63% まで改善され、さらにエノールシリルエーテルを 1.5 当量まで増加させると、単離収率 68% で **51al** が得られることがわかった。

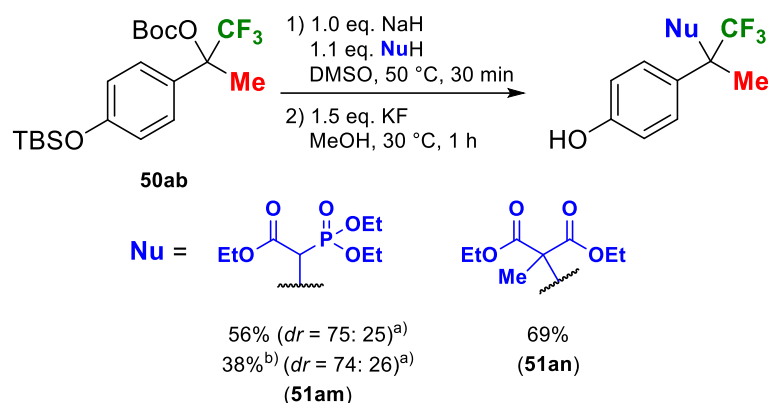
Table 1-7 Investigation of the reaction of **50ab** with silylated nucleophiles



Entry	concentration (M)	Base	Solv.	<sup>19</sup> F NMR yield <sup>a)</sup> (%)	
				51al + 53al	52
1	0.25	DBU	DMSO	trace	76
2	0.25	TBAF	DMSO	36	56
3	0.25	TBAF	Toluene	trace	0
4	0.25	TBAF	THF	46	31
5	0.1	TBAF	THF	63	27
6 <sup>b,c)</sup>	0.1	TBAF	THF	76 [68]	15

a) In the bracket was shown the isolated yield of the desired product. b) 1.5 eq. of the silyl enol ether was used. c) After the appropriate reaction time, desilylation was conducted by 1.5 eq. of KF in MeOH/THF = 1/2 (v/v) at 30 °C for 1 h.

また、Table 1-3 の検討において、triethyl phosphonoacetate や diethyl methylmalonate と **50ab** との反応は、オレフィン **52** が主生成物となる結果を与えていた。そこで、化学両論量の NaH により、これらのカルボニル化合物を予めエノラートへと誘導し、**50ab** との反応を検討した。その結果、第四級炭素骨格を有する化合物 **51am** (56%) ならびに **51an** (69%) が得られた。Table 1-4 にも示したが、DMSO 中での  $pK_a$  は、triethyl phosphonoacetate (18.6), diethyl methylmalonate (18.0) であるため、フェノールよりも低いもしくは同程度の酸性度を有している。つまり、触媒量の塩基では、これらのエノラートの発生が障壁となり、望まれる 1,6-付加体が得られなかったという仮定を支持する結果となった。また、**51an** の収率は、塩基を 0.5 当量まで減量した場合に 38% まで低下した。以上より、Table 1-4 での考察のように、エノラートの効率的生成が、本反応の進行に非常に重要な役割を果たしていると考えられた。



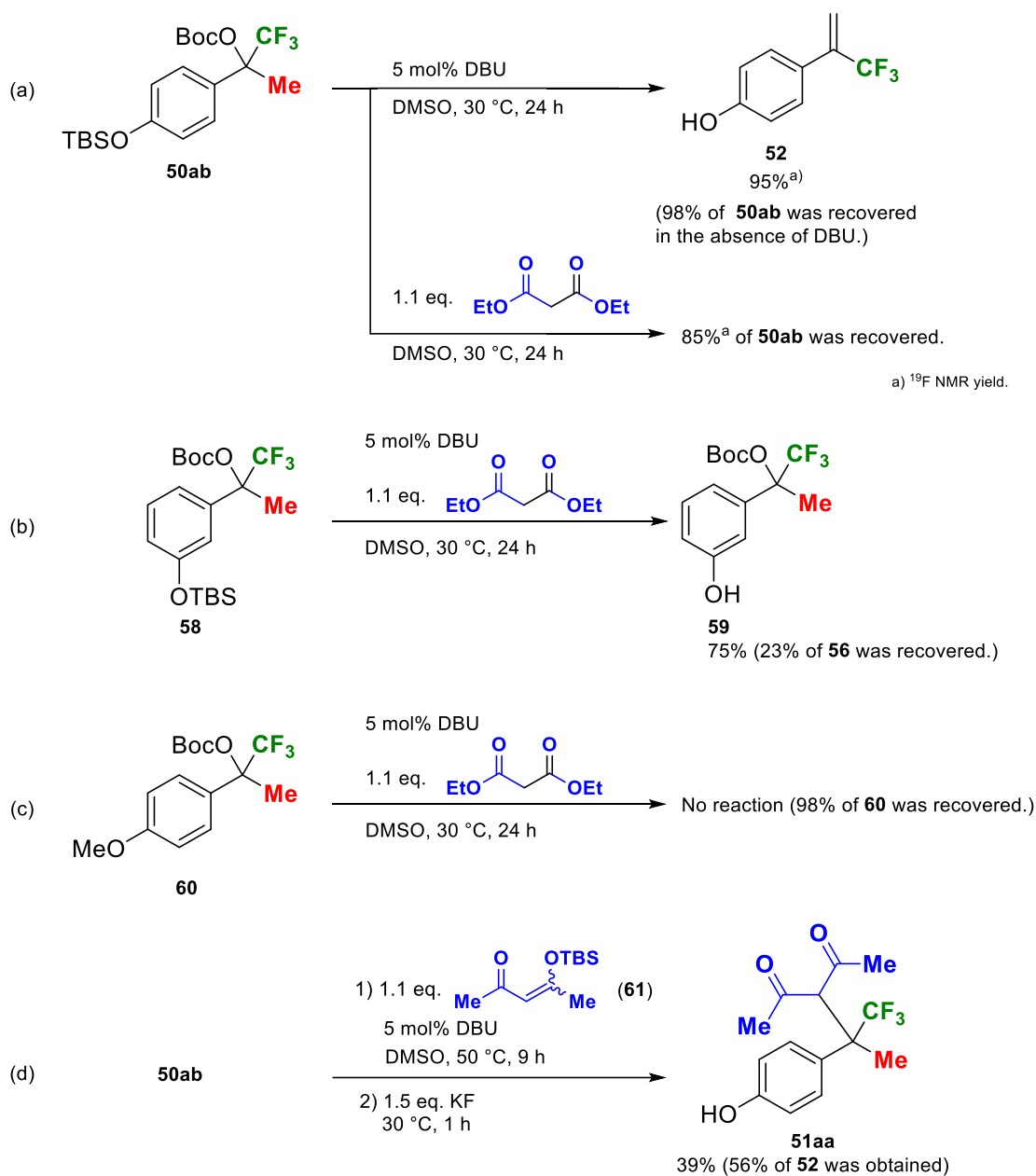
a) Determined by  $^{19}\text{F}$  NMR of the crude mixture.

b) 0.5 eq. NaH was used, and the yield was determined by  $^{19}\text{F}$  NMR.

**Scheme 1-23 Reaction of sodium enolates with 50ab**

## 1-4 反応機構の考察

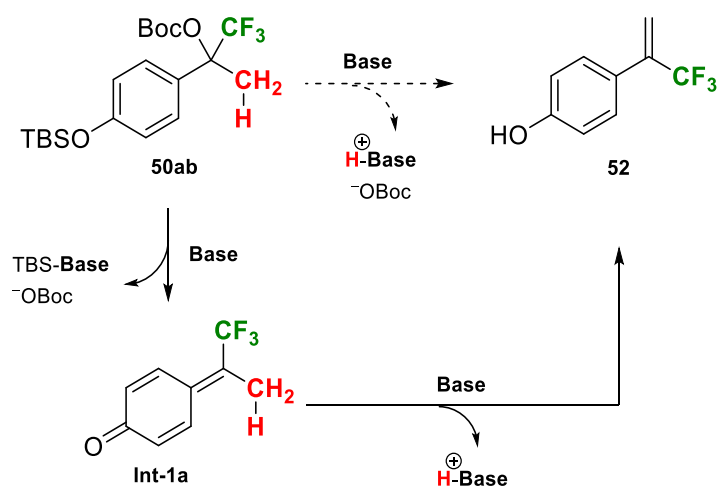
次に本反応の機構を明らかにするため、以下の検証実験を行った (Scheme 1-24)。



Scheme 1-24 Control experiments

**50ab** と DBU のみ、または DBU を加えずに **50ab** と求核剤のみで反応を行うと、前者ではオレフィン **51** が生成し、後者ではほぼ原料が回収された (Scheme 1-24-a)。本反応の進行が、求核剤の *p*QM への 1,6-付加を経由したものかを確認するために、基質 **50ab** の位置異性体である *m*-置換体 **58** を用いて、触媒量の塩基存在下、diethyl malonate との反応を検討し

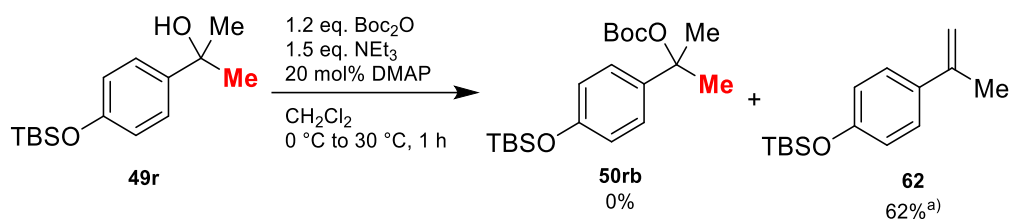
た。その結果、TBS 基の脱保のみが進行し脱保護体 **59** が 75% で得られたが、目的物である第四級炭素骨格を有する生成物は確認されなかった (Scheme 1-24-b)。さらに **50ab** の *p*-位を TBS 基ではなく Me 基へと変更した基質 **60** を用いた場合は、全く反応は進行せず、原料が回収された (Scheme 1-24-c)。これらの実験結果より、本反応がベンジル位での単純な求核置換ではなく、*p*QM を経由した 1,6-付加反応であることが強く示唆された。また、Scheme 1-24-b,c でオレフィン **52** のような生成物が確認されなかったことは、**52** は **50ab** からの脱離反応ではなく、**Int-1a** の脱プロトン化によって生じることを支持する結果となった (Scheme 1-25)。



Scheme 1-25 Plausible reaction mechanism of generation of **51**

さらに、系内で発生する炭素求核種による、基質の TBS 基の脱保護反応が進行するかを確認するため、acetylacetone をエノールシリルエーテル **61** へと誘導し、これを用いて **50ab** と反応させると低収率だが **51aa** の生成が確認された (Scheme 1-24-d)。つまり、系内で活性メチレンプロトンが引き抜かれて生じるエノラートは、求核剤として基質の脱保護を行いエノールシリルエーテルとなる可能性があることが示唆された。

最後に、本反応が非フッ素化第四級炭素骨格の構築に応用できるかを確認すべく、**50ab** の非フッ素化体の合成を試みた (Scheme 1-26)。しかし、第三級アルコール **49r** を Boc で保護体 **50rb** は得られず、代わりにオレフィン **62** が主生成物として得られた。これは、序論で述べた様に、 $\text{CF}_3$  基の隣接する炭素上では、脱離反応が進行しにくくなることが、正の要因として働いたことを反映したものと考えられる。つまり、電子求引基である  $\text{CF}_3$  基の存在により、BocO 基の脱離が適度に抑えられることで、基質が安定に存在できるという事実を実験的に証明することができた。



a) 34% of **49r** was recovered.

### Scheme 1-26 Synthesis of the nonfluorinated *p*QM precursor

また、**Int-1**を捕捉するため、DMSO-*d*<sub>6</sub> 溶媒中 NMR サンプル中で、等量の TBAF と **50ab** を反応させ、<sup>19</sup>F NMR によって継時変化を追跡した。Figure 1-2 には、内部標準物質として添加した hexafluorobenzene (−163.00 ppm)のピークが見えるものを示し、Figure 1-3 は **Int-1a** と期待されるピークが存在する部分を拡大したものを示した。

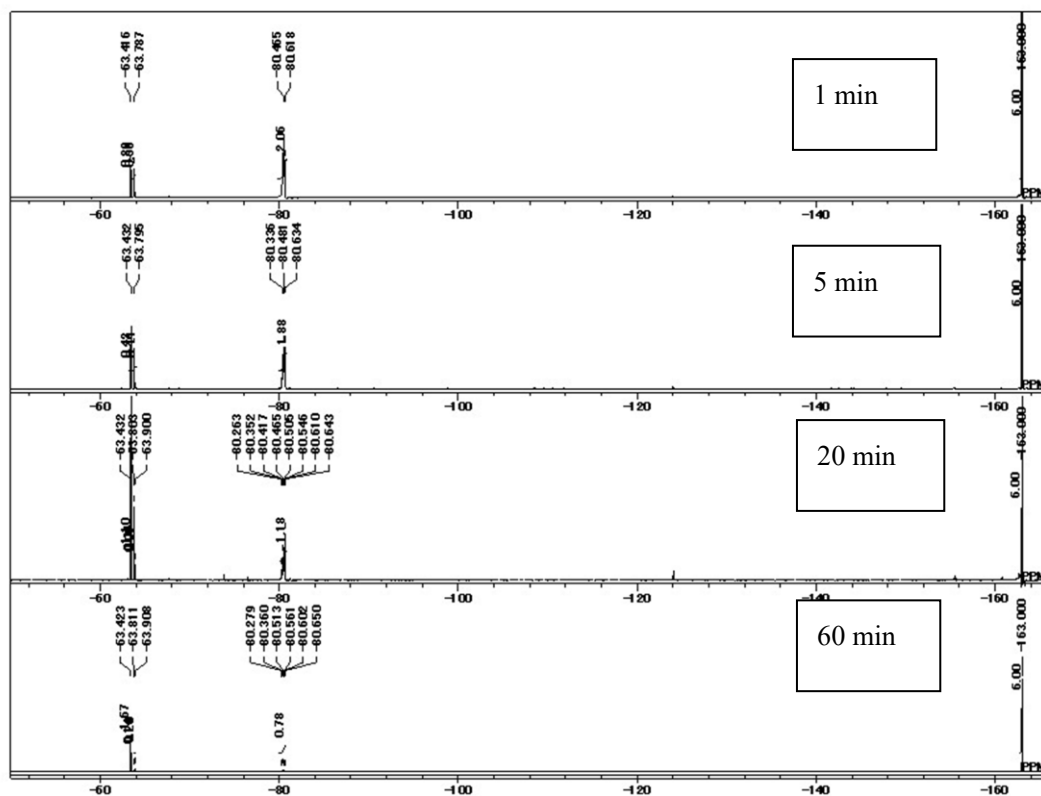
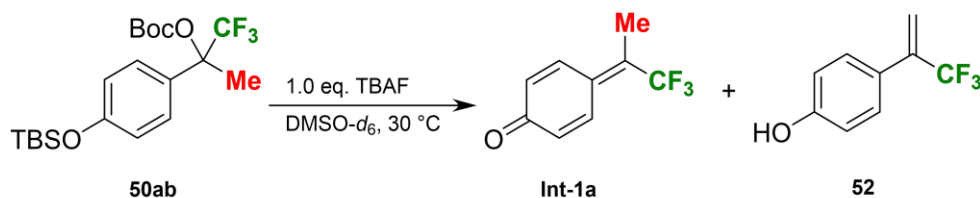


Figure 1-2 NMR experiment for the present reaction



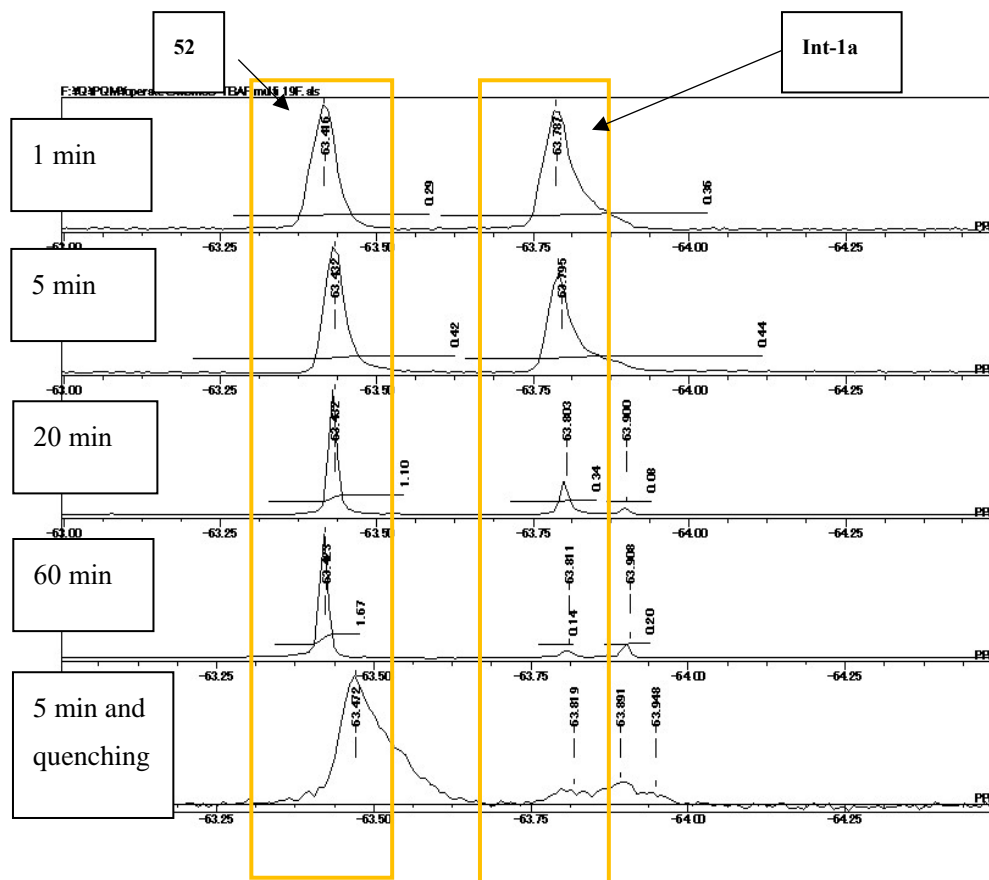
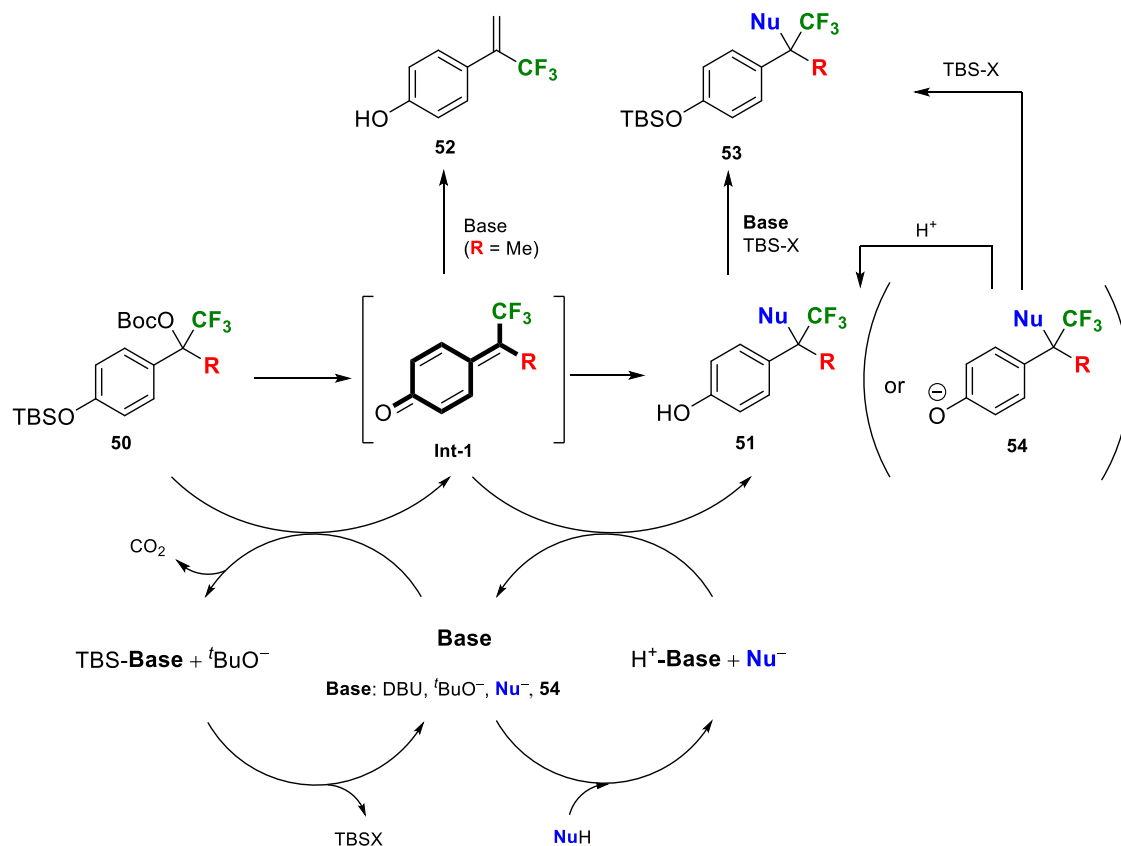


Figure 1-3 NMR experiment for the present reaction (enlarged view)

反応開始 1 分後、オレフィン **52** (-63.4 ppm) の生成と、その近くの未知の化合物のピーク (-63.8 ppm) が確認された。さらに、そのピークと原料付近 (-80 ppm) の強度は時間の経過とともに減少していき、一時間後にはほぼ消失する一方で、**52** が増加していった。そこで、反応開始から 5 分でクエンチを行い、この化合物の単離を試みた。しかし、後処理後の  $^{19}\text{F}$  NMR では、反応溶液中では確認されていた化合物のピークは消失していた。このことから、この化合物がかなり不安定であると予想された。また、**Int-1a** そのものではないが、Murray らの報告中にある、“7,7-bis(trifluoromethyl)quinonemethide is stable at room temperature in pure form for a short time, and for at least several weeks in solution” という記述からも  $^{19}\text{F}$ 、 $\alpha$ -位に置換基のない  $p\text{QM}$  の単離が困難であることが予想された。さらに、この化学シフト値が一般的に  $\text{sp}^2$  炭素に結合した  $\text{CF}_3$  基を有する化合物であることを示唆するものであることから、この化合物が **Int-1a** である可能性が高いと考えている。

また、 $^1\text{H}$  NMR においても同様の条件下で測定を行ったが、芳香環領域に複数のピークが存在し、**Int-1a** 由来のビニルプロトンを判別することができなかった。

以上の実験結果より考えられた、本反応の推定反応機構を Scheme 1-27 に示した。



Scheme 1-27 Plausible reaction mechanism

最初に、**Base** により基質 **50Xb** の TBS 基の脱保護が進行し、続くベンジル位の BocO-基の脱離により **Int-1** が生じる。同時に、脱離した BocO-基は脱炭酸反応を経て、 $t\text{BuO}^-$  となる。この  $t\text{BuO}^-$  が、塩基として再び **50Xb** の脱保護を行う、もしくは  $\text{NuH}$  の脱プロトン化を行い  $\text{Nu}^-$  が発生すると考えられる。また、Scheme 1-24-d の結果から、エノールシリルエーテルが系内で発生している可能性が否定できないため、 $\text{Nu}^-$  が **50** もしくは **53** の TBS 基を脱保護しエノールシリルエーテルとなった後に、**Int-1** と反応する可能性も考えられた。次に **Int-1** と  $\text{Nu}^-$  が反応し、プロトン化を経て **51** となるが、**51** が再び脱プロトン化される、またはプロトン化が進行する前にフェノキシドイオン **54** が、TBS 基を有する化学種との反応によって **53** を与えると考えられる。以上より、本反応系で **Base** として働く化学種は、最初に投入する触媒量の塩基、 $t\text{BuO}^-$ 、 $\text{Nu}^-$ 、**54** であると考えている。

つまり、最初に加えた触媒量の塩基によって、系内で多様な化学種が反応の進行携わっていることがわかる。そのため、触媒量の塩基しか加えずとも、効率よく **Int-1** を発生させながら期待する反応を進行させることができたと考えている。

ところで、ethyl cyanoacetate が塩基として DBU を用いた際は、ほとんど進行しなかったのに対し、TBAF を用いた際には円滑に反応した理由について、以下のように考えている。Ethyl cyanoacetate は Table 1-4 より明らかなように、acetylacetone ( $pK_a = 13.3$ )と同程度の  $pK_a$

を有している ( $pK_a=13.1$ )。一概に断定することはできないが、これらの対応するエノラートの生じやすさは、酸性度を基に比較した際には、大きくは変わらないはずである。つまり、生じたエノラートの状態が、この二つのカルボニル化合物の反応性の差異に大きく寄与していると考えられた。

そこで計算化学により、それぞれのエノラートの電荷を求めた。計算は Gaussian 09 プログラムを用いて行い、構造最適化計算 (B3LYP/6-311G+(d) level of theory) の後、自然結合軌道 (NBO) 解析から太字で示した酸素上の電荷密度と、この酸素上にローブを有する空軌道のエネルギー準位を求めた (Figure 1-4)。その結果、acetylacetone の酸素原子の方がより負電荷を帯びていることが判明した。さらに HOMO のエネルギー準位は ethyl cyanoacetate の方が acetylacetone に比べ、0.5 eV 以上低いことが明らかになった。つまり、ethyl cyanoacetate の方がよりアニオン性が低い求核剤であることが示唆され、そのため TBS 基の脱保護能が acetylacetone よりも低くなると考えられた。

また、DBU もしくは TBAF が塩基として働いて、ethyl cyanoacetate よりエノラートを生じたとき、そのエノラートの対カチオン種はどちらも同様に四級アンモニウムとなる。それぞれの中心窒素の混成軌道は、DBU 由来のカチオン種が  $sp^2$  混成であり、 $NBu_4$  カチオンが  $sp^3$  混成である。つまり、s 性の低い後者のカチオン種を生じる TBAF を用いた際には、発生するエノラートのイオン性が向上すると考えられる。そのため、対応するエノラートが TBS 基を脱保護するに十分な反応性を有するようになり、長時間要するが **50ab** との反応は完結した。以上より、本触媒反応を円滑に進行させるためには、**NuH** より生じる **Nu<sup>-</sup>** の TBS 基脱保護能が重要であることが示唆された。

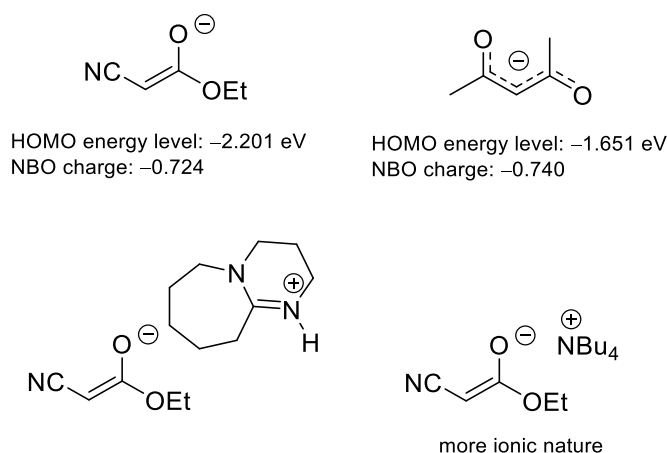
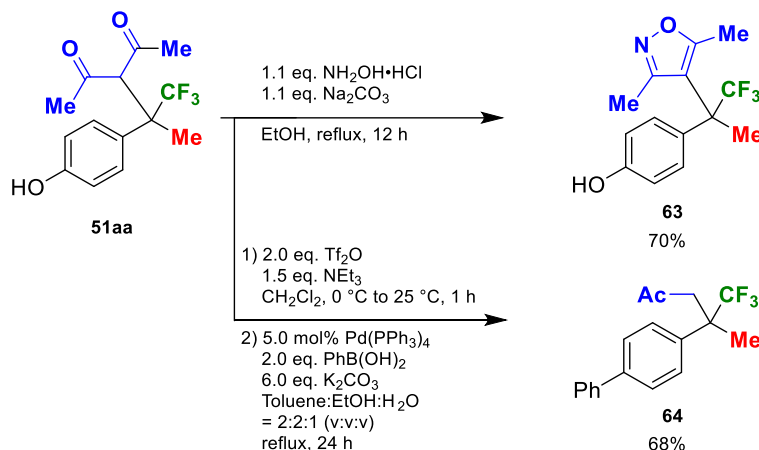


Figure 1-4 NBO charges of the corresponding enolate

## 1-5 生成物の合成化学的利用

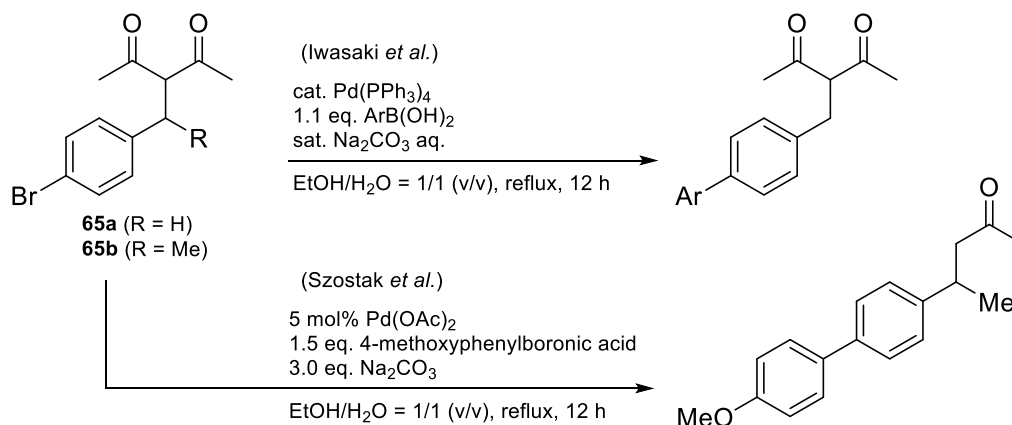
今回合成したいいくつかの **51** の合成化学的利用を検討した。

最初に、**51aa** を  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  と炭酸ナトリウムと共に、エタノール中で 12 時間加熱還流したところ、二度の脱水反応を経て、70% でイソオキサゾール環を有する **63** が得られた (Scheme 1-28)。



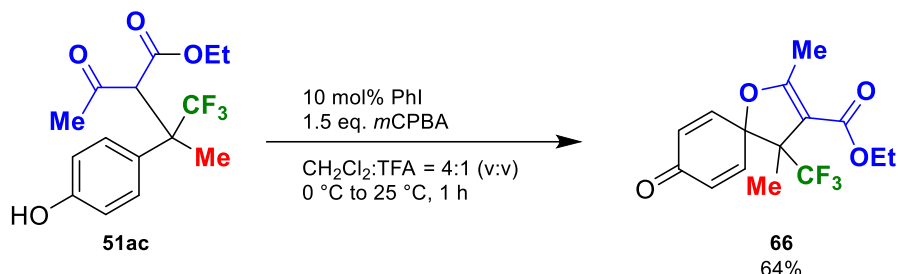
Scheme 1-28 Synthetic application of **51aa**

また、**51aa** のフェノール性水酸基をトリフラートに変換した後、Suzuki-Miyaura カップリングの反応条件に付すと、脱アセチル化を伴いながらビアリール **64** が合成できた。このような、脱アセチル化を伴う Suzuki-Miyaura カップリング反応は、過去にも報告されている。例えば、Iwasaki らは **51aa** の基質 **65a** を用いて<sup>20a</sup>、Szostak らは基質 **65b** を用いて<sup>20b</sup>、Suzuki-Miyaura カップリング反応を行っているが、後者は脱アセチル化を伴いながら進行することが報告されている。つまり、**64** 合成における脱アセチル化反応は、隣接する第四級炭素の立体的な影響であると考えられる。



Scheme 1-29 Previous report of deacetylative Suzuki-Miyaura cross coupling

続いて **51ac** のフェノール環の変換を行った。過去報告に倣い、系内で調製した三価ヨウ素試薬を用いたスピロ環合成を達成した (Scheme 1-30)。



Scheme 1-30 Spirocyclization of **51ac**

このスピロ環化反応は、**51ac** の 1,3-ジカルボニル部位のエステル側でなく、選択的にケトン側のカルボニル酸素でフェノールの *p*-位に攻撃し環化反応が進行した。また、化合物 **66** は再結晶によって良質の結晶を与えたため、その X 線結晶構造解析により三次元構造を確定できた。

この際、ケトン側で選択的に環化反応が進行したことについて以下のように考察した。Figure 1-5 に ethyl acetoacetate のエノール構造の構造最適化計算を行った結果を示した (B3LYP/6-311++G(d,p))。この結果から、ケトン側でエノール化が進行していることが強く支持される。また、HOMO-1 の軌道はエステル側のカルボニル酸素上に存在しており、HOMO-2 の軌道はエノール側の酸素上に存在していることが明らかになった。つまり、**51ac** のケトエステル部位は、酸性条件下においてケトン側でエノール化していると考えられる。さらに、ethyl acetoacetate の HOMO-1 はエノール水素との分子内水素結合に使用されている軌道であることが示唆された。一方、エノール化された酸素の軌道は、先の軌道に対し垂直方向に存在しており、分子内並びに分子間反応に利用できると考えられる。即ち、**51ac** のケトエステル部位がエノール化した際には、エノール酸素上に反応に寄与できる HOMO が存在しているため、選択的な環化反応が進行したと結論付けた。

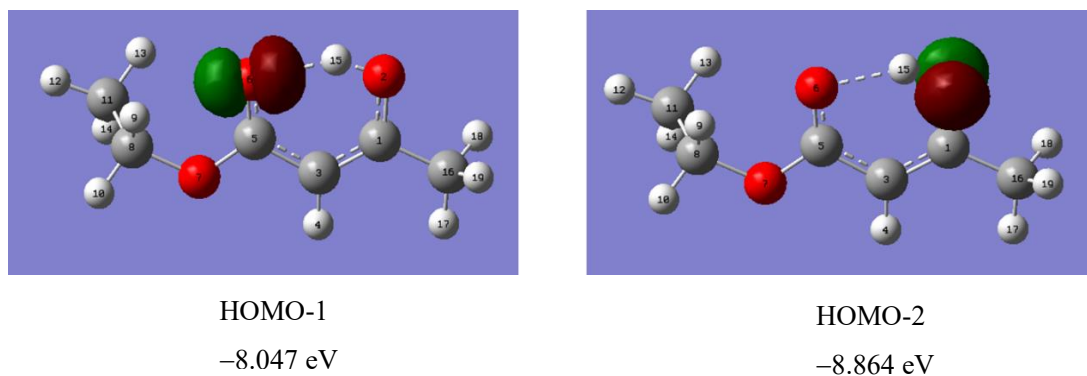


Figure 1-5 Visualization of HOMOs of the enol form of ethyl acetoacetate

さらに<sup>1</sup>H NMRにおいて、**66**のEtO基部位のメチレンプロトンは、不斉点から離れているのにも関わらず非等価に観測され、**66**のコンホメーションは大きく制御されていることが示唆された。そこで、分子模型を組みその立体的な混雑度について評価を行った。その結果、EtO基とMe基やCF<sub>3</sub>基とが重なり合うコンホメーションが存在することが明らかになった (Figure 1-6-a)。つまり、X線結晶構造解析の結果からもわかるように、上記の立体障害を避けるためEtO基をもう一方のMe基に向けたFigure 1-6-bの構造がより安定な構造であると考えられた。つまり、エトキシカルボニル基の回転は大きく制御されているため、**66**のEtO基部位のメチレンプロトンは非等価に観測されたと考えている。

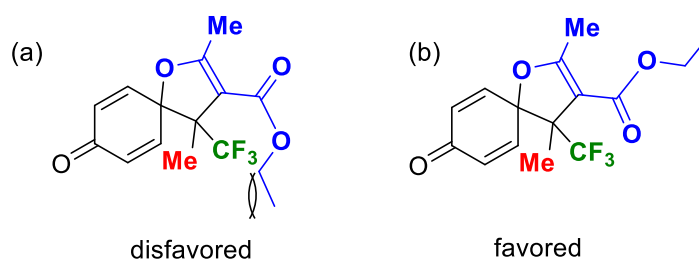
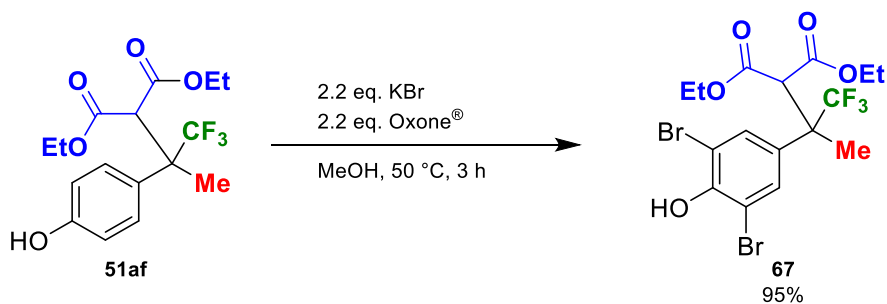


Figure 1-6 Plausible conformations of **66**

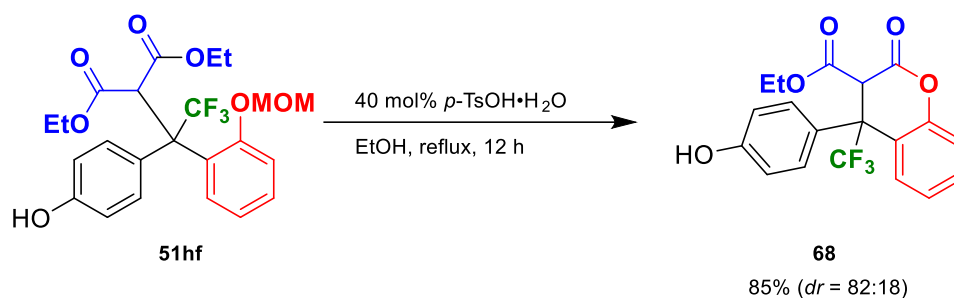
また、温和な条件下での *o*-位の Br 化により、高収率でジブロモ化体 **67** が合成できた (Scheme 1-31)。



Scheme 1-31 The *ortho* bromination of **51af**

このように、基質のフェノール環の *o*-位に置換基が存在しないため、*p*QM への求核剤の付加後、直接的に他の官能基を導入できるのは、本手法の大きなメリットである。

最後に、基質に特有な反応として **51hf** を用いた分子内環化を試行した (Scheme 1-32)。



**Scheme 1-32 Deprotection and intermolecular cyclization of 51hf**

エタノール中で酸性触媒と共に 12 時間還流したところ、MOM 基の脱保護後と分子内環化反応が一挙に進行し、脱炭酸反応等の副反応を起こすことなく、85%でラクトン体 **68** が得られた。

これらの実験から、化合物 **51** は CF<sub>3</sub> 基を有する第四級炭素を保持したまま、多様な骨格へ誘導可能であることが明らかになり、本反応の有用性の一端を示すことができた。

以上より、触媒量の塩基によって系内でδ-CF<sub>3</sub>-δ-置換 *p*QM を発生させることに成功し、続く炭素求核剤との 1,6-付加反応により、第四級炭素の構築に成功した。ここでの炭素求核剤としては、1,3-ジカルボニル化合物や acetone cyanohydrin、またエノールシリルエーテルが適用できることが明らかになった。さらに、得られた生成物の第四級炭素を保持したまま、求核剤由来と基質由来の両方の部位での化学変換を達成した。



## 参考文献

- 1 (a) Li, W.-J.; Xu, X.-H.; Zhang, P.-F.; Li, P.-F. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2350; (b) Lima, C. G. S.; Pauli, F. P.; Costa, D. C. S.; de Souza, A. S.; Forezi, L. S. M.; Ferreira, V. F.; da Silva, F. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2650; (c) Wang, J.-Y.; Hao, W.-J.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1743.
- 2 Wu, Q.-Y.; Ao, G.-Z.; Liu, F. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2061.
- 3 Winter, M.; Schutz, R.; Eitzinger, A.; Ofial, A. R.; Waser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 3812.
- 4 Wang, H. Y.; Wang, K. Y.; Man, Y. Q.; Gao, X. N.; Yang, L. M.; Ren, Y. F.; Li, N.; Tang, B.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3934.
- 5 Pan, T.; Shi, P.; Chen, B.; Zhou, D.-G.; Zeng, Y.-L.; Chu, W.-D.; He, L.; Liu, Q.-Z.; Fan, C.-A. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6397.
- 6 Usage of AlCl<sub>3</sub>; (a) Chu, W.-D.; Zhang, L.-F.; Bao, X.; Zhao, X.-H.; Zeng, C.; Du, J.-Y.; Zhang, G.-B.; Wang, F.-X.; Ma, X.-Y.; Fan, C.-A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9229. (b) Dong, N.; Zhang, Z. P.; Xue, X.-S.; Li, X.; Cheng, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *22*, 1460. (c) Santra, S.; Porey, A.; Jana, B.; Guin, J. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 6446. Usage of TfOH; (d) Li, S.-H.; Liu, Y.-Y.; Zhou, T.; Tao, H.-M.; Xiao, Y.-J.; Liu, L.; Zhang, J.-L. *ACS Cat.* **2017**, *7*, 2805. (e) Zhang, Z.-P.; Dong, N.; Li, X. *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 1301. (f) Si, W.; Xu, F.; Liu, Z.-X.; S, R. Lv, J. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152171.
- 7 (a) Wang, Z.-B.; Wong, Y. F.; Sun, J.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13711. (b) Wong, Y.-F.; Wang, Z.-B.; Sun, J.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5751. (c) Chen, M.; Sun, J. W., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4583. (d) Yan, J.-Y.; Chen, M.; Sung, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sun, J.-W., *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2440. (e) Liu, X.-H.; Zhang, J.-Y.; Bai, L.-T.; Wang, L.-Q.; Yang, D.-X.; Wang, R. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 671. (f) Niu, J.-P.; Nie, J.; Li, S.; Ma, J.-A. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 8687.
- 8 Pan, X.-G.; Wang, Z.-H.; Kan, L.-L.; Mao, Y.; Zhu, Y.-S.; Liu, L. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 2414.
- 9 Loubinoux, B.; Miazimbakana, J.; Gerardin, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1939.
- 10 McLaughlin, M. F.; Massolo, E.; Cope, T. A.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6504.
- 11 Umemoto, T.; Furukawa, S.; Miyano, O.; Nakayama, S. *Nippon Kagaku Kaishi* **1985**, 2146.
- 12 Gong Y.; Kato, K. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 141.
- 13 Mcmurry, J. in *Organic Chemistry* (Ed.: 9) Cole Pub Co, Brooks, **2015**, pp. 1–20.
- 14 Wang, B.; Sun, H.-X.; Sun, Z.-H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1781.
- 15 Bordwell F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456.
- 16 (a) Bordwell F. G.; Fried, H. F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4327; (b) Arnett, E. M.; Maroldo, S. G.; Schilling, S. L.; Harrelson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6759.
- 17 Hatano, M.; Ito, O.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2674.
- 18 Zhang, P.; Huang, Q.-H.; Cheng, Y.-Y.; Li, R.-S.; Li, P.-F.; Li, W.-J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 503
- 19 Murray, J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3306.
- 20 (a) Iwasaki, Y.; Watabe, D.; Tsuboyama, A.; Ueno, K. JP2007269710. (b) Meng, G.; Patel, M.; Luo, F.-X.; Li, Q.-D.; Flach, C.; Mendelsohn, R.; Garfunkel, E.; He, H.-X.; Szostak, M. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5379.



## 実験の部

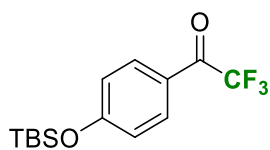
### General Informations

Most of reactions where an organic solvent was employed were performed under argon with magnetic stirring using a flame-dried glassware. Unless otherwise noted, materials were obtained from commercial suppliers including anhydrous THF, Et<sub>2</sub>O, and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and were used without further purification. DMSO was freshly dried prior to the reaction over 4Å MS which was activated by irradiating with a microwave for 1 min and heating under vacuum for 1 h. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was routinely used for monitoring reactions by generally using a mixture of hexane and ethyl acetate. Spherical neutral silica gel (63–210 μm) was employed for usual column chromatography.

<sup>1</sup>H (300.40 MHz), <sup>13</sup>C (75.45 Hz), and <sup>19</sup>F (282.65 Hz) NMR spectra were recorded in CDCl<sub>3</sub> unless otherwise noted, and chemical shifts were reported in parts per million (ppm), downfield from internal tetramethylsilane (Me<sub>4</sub>Si: δ 0.00, for <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C) or hexafluorobenzene (C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>: δ –163.00 for <sup>19</sup>F). Data were tabulated in the following order: number of protons or fluorines, multiplicity (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint, quintet; sex, sextet; sept, septet; m, multiplet; b, broad peak), coupling constants in Hertz. In the case of <sup>13</sup>C NMR, because it is difficult to observe perfluoroalkyl carbon atoms even after long time data acquisition due to multiple coupling, these data are not shown. Infrared (IR) spectra were reported in wave numbers (cm<sup>–1</sup>). High resolution mass spectrometry was performed by the positive ionization mode. Melting points were measured by Differential Scanning Calorimetry (DSC; Shimadzu DSC - 60).

### Synthesis of ketones containing a CF<sub>3</sub> group (GP1).

#### 1-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoroethan-1-one (48)



To a 200 mL three-necked round-bottomed flask were added 1-bromo-4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]benzene<sup>1</sup> (11.482 g, 39.969 mmol) and Et<sub>2</sub>O (40 mL), where BuLi (a 2.67 M hexane solution, 16.5 mL, 44.1 mmol) was introduced slowly at –80 °C, and the mixture was warmed up to 0 °C with stirring for 1 h at the same temperature. To this mixture was added a solution of ethyl trifluoroacetate (5.7 mL, 48 mmol) in Et<sub>2</sub>O (40 mL) via a syringe at –80 °C, and after stirring for 1 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched with 1 M HCl aq. and extracted with Et<sub>2</sub>O three times. After the organic layer was washed with sat. NaCl aq. and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

concentration *in vacuo* afforded the crude product. The crude product was purified by column chromatography (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 6:1) to give the desired product **48** as a colorless oil (10.7415 g, 35.290 mmol, 88%).

R<sub>f</sub> = 0.23 (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.27 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 6.93-6.96 (m, 2H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).

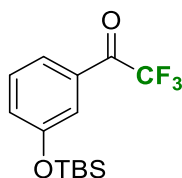
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 18.2, 25.5, 116.9 (q, *J* = 292.6 Hz), 120.5, 123.6, 132.7 (d, *J* = 1.8 Hz), 162.3, 178.9 (q, *J* = 34.8 Hz).

<sup>19</sup>F NMR: δ -72.31 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3021, 2957, 2932, 2860, 2859, 1708, 1599, 1513, 1284, 1162 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si, 305.1185; Found, 305.1201.

### 1-[3-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoroethan-1-one



Following to the above **GP1**, 1-bromo-3-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]benzene <sup>2</sup> (2.8765 g, 10.013 mmol) was used instead of 1-bromo-4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]benzene to furnish the desired product as a colorless oil (2.4021 g, 7.8996 mmol, 79%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 8:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.23 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H).

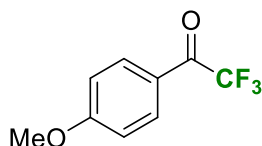
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.6, 18.2, 25.9, 116.7 (q, *J* = 291.4 Hz), 121.0 (q, *J* = 1.8 Hz), 123.1 (q, *J* = 2.9 Hz), 127.6, 130.2, 131.2, 156.3, 180.1 (q, *J* = 34.8 Hz).

<sup>19</sup>F NMR: δ -72.58 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3019, 2958, 2932, 2860, 1719, 1598, 1437, 1264, 1154, 906 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si, 305.1185; Found, 305.1201.

### 2,2,2-Trifluoro-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one<sup>3</sup>



Following to the above **GP1**, 1-bromo-4-methoxybenzene (2.8065g, 15.005 mmol) was used instead of 1-bromo-4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]benzene in THF (30 mL) to furnish the desired product as a colorless oil (2.3820 g, 11.668 mmol, 78%).

R<sub>f</sub> = 0.13 (hexane:AcOEt = 30:1).

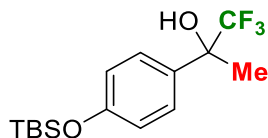
<sup>1</sup>H NMR: δ 3.90 (s, 3H), 6.99 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H) 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR: δ 55.6, 114.4, 116.9 (q, *J* = 291.3 Hz), 122.7, 132.6, 165.4, 178.8 (q, *J* = 33.5 Hz).

<sup>19</sup>F NMR: δ -72.26 (s).

### Synthesis of tertiary alcohols containing a CF<sub>3</sub> group by the reaction with MeMgBr (GP2).

#### 2-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (**49a**)



To a 30 mL two-necked round-bottomed flask were added **48** (2.0404 g, 6.7035 mmol) and Et<sub>2</sub>O (6.7 mL), where MeMgBr (a 3.0 M Et<sub>2</sub>O solution, 3.4 mL, 10.2 mmol) was introduced slowly at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. Then, the reaction mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. and extracted with Et<sub>2</sub>O three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) to give the desired product **49a** as a colorless oil (1.9804 g, 6.1806 mmol, 92%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:AcOEt = 10:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.20 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.76 (s, 3H), 2.33 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).

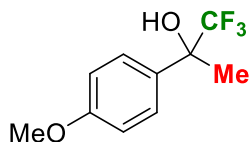
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.5, 18.2, 23.6, 25.6, 74.6 (q, *J* = 29.2 Hz), 119.7, 125.6 (q, *J* = 273.3 Hz), 127.4, 131.1, 155.9.

<sup>19</sup>F NMR: δ -82.44 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3447, 2957, 2932, 2887, 2859, 1609, 1515, 1472, 1267, 1172 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si, 320.1419; Found, 320.1445.

#### 1,1,1-Trifluoro-2-(4-methoxyphenyl)propan-2-ol



Following to **GP2**, 2,2,2-trifluoro-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one (1.0238 g, 5.0149 mmol) was used instead of 1-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoroethan-1-one to furnish the desired product as a colorless oil (0.9504 g, 4.316 mmol, 86%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:AcOEt = 10:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.42 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.89-6.94 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

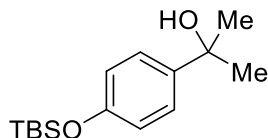
<sup>13</sup>C NMR: δ 23.5, 55.2, 74.5 (q, *J* = 29.2 Hz), 113.6, 125.7 (q, *J* = 285.1 Hz), 127.4, 130.7, 159.5.

<sup>19</sup>F NMR: δ -82.13 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3482, 3004, 2940, 2841, 1613, 1515, 1465, 1289, 1254, 1161 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 221.0789; Found, 221.0775.

#### 1-(4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy)phenyl)-1-methylethanol (**49r**)



Following to **GP2**, acetone (0.45 mL, 6.1 mmol) was used instead of ethyl trifluoroacetate to afford the desired product as a colorless oil (1.1639 g, 4.3681 mmol, 87%).

R<sub>f</sub> = 0.23 (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.19 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.56 (s, 6H), 1.74 (s, 1H), 6.77-6.81 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 2H).

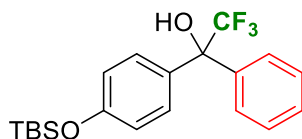
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.5, 18.1, 25.7, 31.7, 72.1, 119.5, 125.5, 141.8, 154.3.

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3447, 3019, 2958, 2932, 2859, 1608, 1511, 1255, 1215, 1172 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si, 266.1702; Found, 266.1701.

#### Synthesis of the tertiary alcohols by reaction with **1** and R-Li (**GP3**)

##### 1-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoro-1-phenylethanol (**49b**).



To a two-necked round-bottomed flask were added bromobenzene (2.0420 g, 13.005 mmol, 1.3 eq.) and THF (10 mL), where BuLi (a 2.67 M hexane solution, 4.5 mL, 12.0 mmol, 1.2 eq.) was introduced slowly at -80 °C, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. To this mixture was added a solution of **48** (3.0444 g, 10.002 mmol, 1.0 eq.) in THF (10 mL) via a syringe at -80 °C. After 1 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. and extracted with AcOEt three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) to give the desired product as a colorless oil (3.6709 g, 9.5974 mmol, 96%).

R<sub>f</sub> = 0.17 (hexane:AcOEt = 15:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.20 (s, 6H), 1.97 (s, 9H), 2.85 (s, 1H), 6.78-6.83 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.38 (m, 3H), 7.48-7.5 (m, 2H).

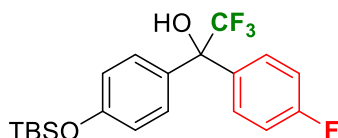
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 18.2, 25.5, 79.2 (q, *J* = 27.8 Hz), 119.6, 125.4 (q, *J* = 286.3 Hz), 127.4, 128.1, 128.5, 128.8, 132.1, 139.5, 155.9.

<sup>19</sup>F NMR: δ -75.70 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3467, 3063, 2956, 2931, 2887, 2859, 1608, 1511, 1268, 1168 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si, 383.1654; Found, 383.1669.

**1-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorophenyl)ethanol (49c).**



Following to **GP3**, 1-bromo-4-fluorobenzene (1.0680 g, 6.1029 mmol, 1.2 eq.) and BuLi (a 2.67 *M* hexane solution, 2.1 mL, 5.6 mmol, 1.1 eq.) were used instead of usage of bromobenzene (1.3 eq.) and BuLi (1.2 eq.) to afford the desired product **49c** as a colorless oil (1.8170 g, 4.3679 mmol, 91%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:AcOEt = 8:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.82 (s, 1H), 6.79-6.83 (m, 2H), 6.98-7.07 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43-7.48 (dd, *J* = 8.7, 5.9 Hz, 2H).

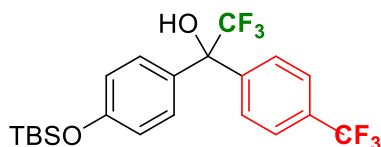
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.5, 18.2, 25.6, 78.9 (q, *J* = 29.8 Hz), 115.0 (d, *J* = 21.2 Hz), 119.8, 125.3 (q, *J* = 285.8 Hz), 128.7, 129.5 (d, *J* = 8.1 Hz), 132.0, 135.2 (d, *J* = 3.7 Hz), 156.1, 161.2 (d, *J* = 248.1 Hz).

<sup>19</sup>F NMR: δ -114.75--114.64 (m, 1F), -75.90 (s, 3F).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3405, 2957, 2932, 2859, 1608, 1505, 1473, 1413, 1269, 1166 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si, 400.1482; Found, 400.1441.

**1-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoro-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethanol (49d)**



Following to **GP3**, 1-bromo-4-(trifluoromethyl)benzene (1.4625 g, 6.4997 mmol, 1.3 eq.) was used instead of bromobenzene to afford the desired product **49d** as a white solid (1.8755 g, 4.1632 mmol, 83%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:AcOEt = 15:1).

m.p.: 44.1 °C.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.87 (s, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (bs, 4H).

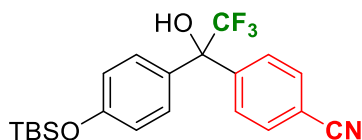
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  -4.5, 18.2, 25.6, 79.1 (q,  $J$  = 29.1 Hz), 120.0, 124.0 (q,  $J$  = 272.0 Hz), 125.0 (q,  $J$  = 4.3 Hz), 125.1 (q,  $J$  = 287.6 Hz), 128.1, 128.7, 130.7 (q,  $J$  = 32.2 Hz), 131.7, 143.2, 156.3.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -75.74 (s, 3F), -64.06 (s, 3F).

IR (KBr)  $\nu$  3473, 3041, 2933, 2861, 1938, 1608, 1512, 1325, 1270, 1168  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{O}_2\text{Si}$ , 451.1528; Found, 451.1568.

**1-(4-Cyanophenyl)-1-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoroethanol (49e)**



To a two-necked round-bottomed flask were added 1-cyano-4-iodobenzene (1.4886 g, 6.4999 mmol, 1.3 eq.) and THF (5 mL), where  $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}^4$  (a 0.80  $M$  THF solution, 7.5 mL, 6.0 mmol, 1.2 eq.) was introduced slowly at -15 °C, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature and further 5 min at 0 °C. To this mixture was added a solution of **48** (3.0444 g, 10.002 mmol, 1.0 eq.) in THF (5 mL) via a syringe at 0 °C. After 2 h stirring at the same temperature, the reaction mixture was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. and extracted with AcOEt three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) to give the desired product as a white solid (1.1591 g, 2.8443 mmol, 57%).

m.p.: 87.4 °C.

$R_f$  = 0.23 (hexane:AcOEt = 10:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 3.03 (s, 1H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.29 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.37 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H).

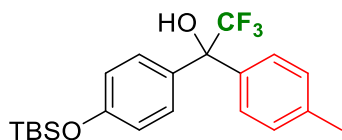
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  -4.5, 18.1, 25.5, 78.9 (q,  $J$  = 29.2 Hz), 112.1, 118.2, 120.0, 125.0 (q,  $J$  = 286.3 Hz), 128.4, 128.6, 131.4, 131.8, 144.6, 156.2.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -75.64 (s).

IR (KBr)  $\nu$  3462, 2954, 2933, 2857, 2236, 1606, 1510, 1274, 1172, 917  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Si}$ , 408.1607; Found, 408.1601.

**1-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoro-1-(4-methylphenyl)ethanol (49f).**



Following to **GP3**, 4-bromotoluene (1.0304 g, 6.0243 mmol) was used instead of bromobenzene to produce the desired product **49f** as a colorless oil (1.9020 g, 4.7967 mmol, 96%).

R<sub>f</sub> = 0.33 (hexane:AcOEt = 15:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.20 (s, 6H), 1.25 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 2.78 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.37 (m, 4H).

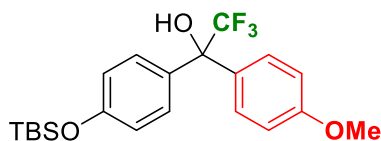
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 18.2, 21.0, 25.6, 79.0 (q, *J* = 26.7 Hz), 119.6, 125.4 (q, *J* = 288.2 Hz), 127.3 (q, *J* = 2.3 Hz), 128.7 (q, *J* = 1.9 Hz), 128.8, 132.2, 136.6, 138.4, 155.8.

<sup>19</sup>F NMR: δ -75.89 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3449, 2957, 2931, 2859, 1725, 1608, 1510, 1267, 1165. 1046 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si, 396.1732; Found, 396.1711.

**1-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoro-1-(4-methoxyphenyl)-ethanol (49g).**



Following to **GP3**, 1-bromo-4-methoxybenzene (0.6079 g, 3.250 mmol, 1.3eq.) was used instead of bromobenzene to afford the desired product **49g** as a white solid (0.5953 g, 1.443 mmol, 56%).

R<sub>f</sub> = 0.25 (hexane:AcOEt = 15:1).

m.p.: 85.1 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.20 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.76 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

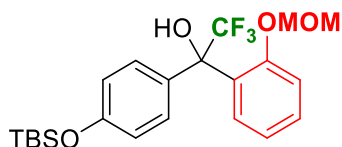
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.5, 18.1, 25.6, 55.2, 79.0 (q, *J* = 26.7 Hz), 113.4, 119.6, 125.4 (q, *J* = 286.4 Hz), 128.8, 131.7, 132.3, 155.8, 159.4.

<sup>19</sup>F NMR: δ -75.62 (s).

IR (KBr) ν 3482, 3004, 2961, 2940, 2841, 1613, 1515, 1465, 1254, 1116, 1154 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si, 412.1682; Found, 412.1666.

**1-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoro-1-{2-(methoxymethoxy)-phenyl}ethanol (49h).**



Following to **GP3**, 1-bromo-2-(methoxymethoxy)benzene (1.3032 g, 6.0039 mmol, 1.2 eq.) and BuLi (a 2.67 M hexane solution, 2.1 mL, 5.6 mmol, 1.1 eq.) were used instead of usage of bromobenzene (1.3 eq.) and BuLi (1.2 eq.). After addition of **48** to the solution, the reaction mixture was stirred at  $-80^{\circ}\text{C}$  for 1 h, then at  $0^{\circ}\text{C}$  for 1 h. Purification of the crude product by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), followed by washing the obtained solid with hexane afforded the desired product as a basically pure white solid (1.7493 g, 3.9576 mmol, 79%).

$R_f = 0.17$  (hexane: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 4:1$ )

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.16 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 3.11 (s, 3H), 4.87 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 6.77 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.35 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H).

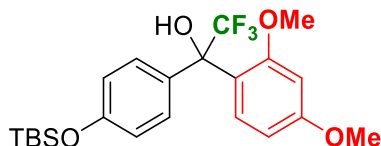
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$   $-4.5$ , 18.2, 25.6, 56.0, 80.0 (q,  $J = 26.1$  Hz), 94.5, 115.6, 119.3, 121.8, 124.9 (q,  $J = 287.1$  Hz), 128.2, 128.3 (q,  $J = 3.1$  Hz), 128.5, 129.9, 132.8, 154.9, 155.7.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$   $-75.76$  (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3515, 3042, 2955, 2861, 2508, 1905, 1603, 1507, 1255, 1165  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{O}_4\text{Si}$ , 442.1787; Found, 442.1796.

#### 1-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl-2,2,2-trifluoroethanol (**49i**).



Following to **GP3**, 1-bromo-2,4-dimethoxybenzene<sup>5</sup> (1.3032 g, 6.0025 mmol, 1.2 eq.) and BuLi (a 2.8 M hexane solution, 2.0 mL, 5.6 mmol, 1.1 eq.) were used instead of usage of bromobenzene (1.3 eq.) and BuLi (1.2 eq.). After addition of **48** to the solution, the reaction mixture was stirred at  $-80^{\circ}\text{C}$  for 1 h, then stirred at  $0^{\circ}\text{C}$  for 1 h. After usual workup, purification of the crude product by column chromatography afforded the desired product as a colorless oil (1.4134 g, 3.1938 mmol, 68%).

$R_f = 0.23$  (hexane:AcOEt = 10:1)

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.19 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 3.67 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.50 (s, 1H), 6.47 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.75-6.80 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H)

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$   $-4.6$ , 18.0, 25.5, 55.0, 56.8, 79.8 (q,  $J = 28.6$  Hz), 100.4, 104.4, 119.1, 120.0, 125.1 (q,  $J = 286.0$  Hz), 128.5, 129.4, 133.0, 155.4, 158.5, 160.7.

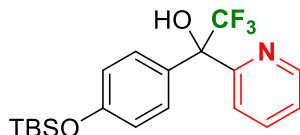


$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -75.92 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3471, 2955, 2934, 2858, 1612, 1509, 1465, 1264, 1165, 1040  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{O}_4\text{Si}$ , 442.1787 ;Found, 442.1813.

**1-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoro-1-(2-pyridyl)ethanol (49j).**



Following to **GP3**, 2-bromopyridine (0.9451 g, 5.982 mmol, 1.2eq.) and BuLi (a 2.67 *M* hexane solution, 2.1 mL, 5.6 mmol, 1.1 eq.) were used instead of bromobenzene to furnish the desired product **2'j** as a yellow solid (1.3546 g, 3.5324 mmol, 71%).

$R_f$  = 0.43 (hexane:AcOEt= 10:1).

m.p.: 34.8  $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.19 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 6.82 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.71-7.77 (1H, m), 8.59-8.60 (m, 1H).

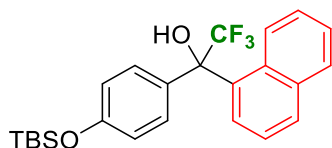
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  -4.5, 18.1, 25.5, 84.9 (q,  $J$  = 28.0 Hz), 119.2, 122.8 (q,  $J$  = 1.9 Hz), 123.3, 123.7 (q,  $J$  = 286.4 Hz), 127.6, 129.6, 148.6, 149.9, 154.6, 156.1.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -76.23 (s).

IR (KBr)  $\nu$  3515, 3270, 3052, 2960, 2899, 2868, 1627, 1518, 1291, 1203, 1087  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Si}$ , 384.1607; Found, 384.1630.

**1-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoro-1-(1-naphthyl)ethanol (49k).**



Following to **GP3**, 1-bromonaphthalene (1.2428 g, 6.0018 mmol) and BuLi (a 2.67 *M* hexane solution, 2.1 mL 5.6 mmol, 1.1 eq.) were used instead of bromobenzene to afford the desired product **49k** as a colorless oil (1.8657 g, 4.3138 mmol, 86%).

$R_f$  = 0.30 (hexane:AcOEt= 15:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.17 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 3.04 (s, 1H), 6.75 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.29-7.40 (m, 3H), 7.50 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.82 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.88-7.95 (m, 3H).

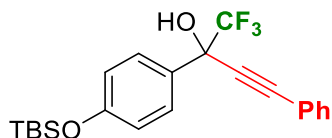
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  -4.5, 18.1, 25.6, 80.4 (q,  $J$  = 27.9 Hz), 119.5, 124.0, 125.3 (q,  $J$  = 288.2 Hz), 125.4, 125.7, 127.3, 128.75, 128.82, 130.3, 130.7 131.5, 133.8, 135.0, 155.7.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -75.71 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3585, 3017, 2957, 2931, 2858, 1606, 1509, 1472, 1266, 1166  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si, 432.1732; Found, 432.1767.

**2-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoro-4-phenylbut-3-yn-2-ol (49l).**



Following to **GP3**, ethynylbenzene (0.66 mL, 6.0 mmol, 1.2 eq.) and BuLi (a 2.67 *M* hexane solution, 2.1 mL, 5.6 mmol, 1.1 eq.) were used instead of usage of bromobenzene (1.3 eq.) and BuLi (1.2 eq.) to furnish the desired product **49l** as a colorless oil (1.9020 g, 4.7967 mmol, 96%).

R<sub>f</sub> = 0.50 (hexane:AcOEt = 10:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.22 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 3.07 (s, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

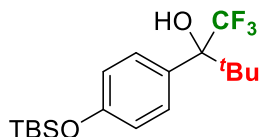
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.5, 18.2, 25.6, 73.1 (q, *J* = 32.9 Hz), 84.6, 87.9, 119.7, 121.1, 123.4 (q, *J* = 285.4 Hz), 127.9, 128.4, 128.6, 129.4, 132.0, 156.8.

<sup>19</sup>F NMR: δ -81.76 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3450, 2956, 2931, 2886, 2859, 1607, 1509, 1269, 1168, 1085 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si, 407.1654; Found, 407.1633.

**2-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoro-3,3-dimethylbutan-2-ol (49o).**



Following to **GP3**, *t*-BuMgCl (a 0.8 *M* Et<sub>2</sub>O solution, 9.2 mL, 7.4 mmol) was used instead of PhLi prepared *in situ* for the reaction with **48** (1.5249 g, 5.0099 mmol) to give the desired product **49o** as a colorless oil (0.8560 g, 2.361 mmol, 47%).

R<sub>f</sub> = 0.33 (hexane:AcOEt = 10:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 2.45 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

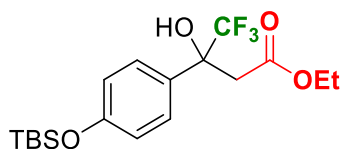
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.5, 18.2, 25.6, 26.3 (q, *J* = 1.8 Hz), 38.0, 81.7 (q, *J* = 26.1 Hz), 118.9, 127.0 (q, *J* = 288.9 Hz), 128.1, 129.8, 155.4.

<sup>19</sup>F NMR: δ -69.53 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3019, 2960, 2922, 2859, 1608, 1610, 1472, 1258, 1215, 1166, 1154 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si, 363.1967; Found, 363.1989.

**Ethyl 3-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutanoate (49p).**



A solution of **48** (1.2249 g, 4.0242 mmol) in THF (4 mL) was added to a mixture containing the enolate from ethyl acetate (0.47 mL, 4.8 mmol) and LDA (prepared from diisopropylamine (0.72 mL, 5.1 mmol) and BuLi (a 2.67 M hexane solution, 1.8 mL, 4.8 mmol) in THF (4 mL)), and then the mixture was stirred for 1 h at that temperature. Addition of sat. NH<sub>4</sub>Cl aq., and the usual workup furnished the desired product **49p** as a colorless oil (1.4882 g, 3.7912 mmol, 94%).

R<sub>f</sub> = 0.47 (hexane:AcOEt = 10:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.20 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.17 (t, *J* = 7.2, Hz, 3H), 3.09 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

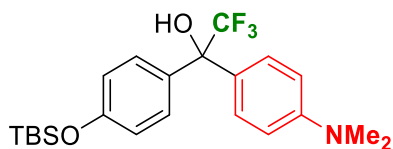
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.5, 13.8, 18.1, 25.5, 38.4, 61.5, 75.1 (q, *J* = 29.8 Hz), 119.7, 124.6 (q, *J* = 285.1 Hz), 127.7, 129.6, 156.2, 171.4.

<sup>19</sup>F NMR: δ -81.97 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3458, 3019, 2958, 2932, 2897, 2851, 1715, 1511, 1215, 1172 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si, 392.1631; Found, 392.1642.

**1-{4-(Dimethylamino)phenyl}-1-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoroethanol (49q)**



Following to **GP3**, 1-bromo-4-(dimethylamino)benzene (1.3006 g, 6.5004 mmol, 1.3 eq) was used instead of bromobenzene to afford the desired product as a white solid (1.6051 g, 3.7716 mmol, 75%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:AcOEt = 6:1).

m.p.: 85.1 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.20 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 2.68 (s, 1H), 2.96 (s, 6H), 6.64-6.69 (m, 2H), 6.77-6.82 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

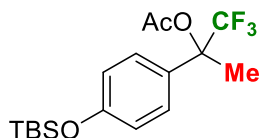
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 18.2, 25.6, 40.3, 79.0 (q, *J* = 27.9 Hz), 111.6, 119.4, 125.6 (q, *J* = 286.3 Hz), 127.0, 128.3, 128.8, 132.5, 150.2, 155.6.

<sup>19</sup>F NMR: δ -75.95 (s).

IR (KBr)  $\nu$  3219, 3017, 2933, 2931, 2857, 1610, 1513, 1277, 1067, 919  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Si}$ , 426.2076; Found, 426.2095.

**2-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoroprop-2-yl acetate. (50aa)**



Following to **GP2**, **48** (0.6086 g, 1.9995 mmol) and MeMgBr (a 3.0 M  $\text{Et}_2\text{O}$  solution, 1.0 mL, 3.0 mmol) were used to afford the crude mixture where a solution of  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.38 mL, 4.0 mmol) was added via a syringe at 0  $^\circ\text{C}$ . After 1 h at 25  $^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. and extracted with AcOEt three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) to give the desired product as a colorless oil (0.6804 g, 1.877 mmol, 94%).

$R_f$  = 0.47 (hexane:AcOEt = 10:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.20 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.07 (s, 3H) 2.14 (s, 3H), 6.81 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.25 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H).

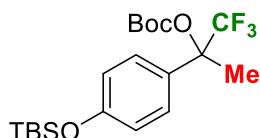
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  -4.4, 18.1, 18.5, 21.8, 25.6, 81.5 (q,  $J$  = 29.2 Hz), 119.7, 124.2 (q,  $J$  = 283.8 Hz), 127.7, 127.9, 156.2, 168.0.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -82.60 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3019, 2958, 2932, 2859, 1753, 1608, 1512, 1472, 1215, 1176  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{O}_3\text{Si}$ , 363.1603; Found, 363.1644.

**1,1-Dimethylethyl 2-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoropropyl carbonate (50ab).**



To a 30 mL two-necked round-bottomed flask was added **49a** (0.6413 g, 2.001 mmol), and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL), where  $\text{NEt}_3$  (0.34 mL, 2.4 mmol, 1.2 eq.) and DMAP (0.0244 g, 0.200 mmol, 10 mol%) was added. Then, a solution of  $\text{Boc}_2\text{O}$  (0.6547 g, 3.000 mmol, 1.5 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) was introduced via a syringe at 0  $^\circ\text{C}$ . After 1 h at 30  $^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1 to 10:1) to give the desired product **50ab** as a white solid (0.8170 g, 1.9427 mmol, 97%).

### one-pot synthesis from 1-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoroethan-1-one

To a 100 mL two-necked round-bottomed flask were added **48** (3.0440 g, 10.000 mmol) and THF (10 mL), where MeMgBr (a 3.0 M Et<sub>2</sub>O solution, 4.0 mL, 12 mmol, 1.2 eq.) was introduced slowly at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. Then, to the reaction mixture was added a solution of Boc<sub>2</sub>O (3.2739 g, 15.001 mmol, 1.5 eq.) in THF (10 mL) via a syringe at 0 °C. After 1 h at 30 °C and usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1 to 10:1) to give the desired product as a white solid (3.8066 g, 9.0517 mmol, 91%).

R<sub>f</sub> = 0.36 (hexane:AcOEt = 20:1).

m.p.: 50.9 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.20 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 2.09 (s, 3H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

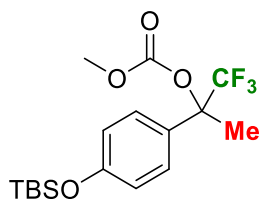
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 18.1, 18.5, 25.6, 27.6, 81.9 (q, *J* = 29.2 Hz), 83.1, 119.7, 124.0 (q, *J* = 286.6 Hz), 127.7, 128.2, 150.1, 156.3.

<sup>19</sup>F NMR: δ -82.16 (s).

IR (KBr) ν 2999, 2971, 2937, 2850, 1756, 1610, 1512, 1473, 1271, 1176 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si, 421.2022; Found, 421.2064.

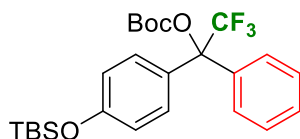
### Methyl 2-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoropropyl carbonate (**50ac**).



To a 30 mL two-necked round-bottomed flask was added **49a** (0.6413 g, 2.001 mmol), and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), where NEt<sub>3</sub> (0.34 mL, 2.4 mmol, 1.2 eq.) and DMAP (0.0244 g, 0.200 mmol, 10 mol%) was added. Then, a solution of Boc<sub>2</sub>O (0.6547 g, 3.000 mmol, 1.5 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) was introduced via a syringe at 0 °C. After 1 h at 30 °C, the reaction mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1 to 10:1) to give the desired product **50ac** as a white solid (0.8170 g, 1.9427 mmol, 97%).

### Protection of 49X with a Boc group (GP4)

**1,1-Dimethylethyl 1-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl carbonate (50bb).**



To a two-necked round-bottomed flask was added **49b** (3.6709 g, 9.5974 mmol) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), where NEt<sub>3</sub> (2.1 mL, 15 mmol, 1.5 eq.) and DMAP (0.2389 g, 1.955 mmol, 20 mol%) was added. Then, a solution of Boc<sub>2</sub>O (2.5722 g, 11.786 mmol, 1.2 eq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) was introduced via a syringe at 0 °C, and after 1 h at 30 °C, the reaction mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 20:1 to 10:1) to give the desired product **50bb** as a colorless oil (4.3200 g, 8.9515 mmol, 93%).

R<sub>f</sub> = 0.40 (hexane:AcOEt = 15:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.20 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.26-7.38 (m, 5H), 7.46 (bs, 2H).

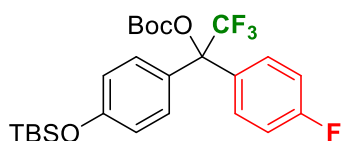
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 18.2, 25.6, 27.5, 83.1, 85.9 (q, *J* = 29.2 Hz), 119.3, 124.1 (q, *J* = 286.9 Hz), 127.9, 128.1, 128.5, 128.7, 129.8, 136.0, 149.6, 155.1.

<sup>19</sup>F NMR: δ -72.17 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3019, 2961, 2932, 2859, 1764, 1608, 1509, 1256, 1216, 1173 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si, 483.2144; Found, 483.2178.

**1,1-Dimethylethyl 1-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorophenyl)ethyl carbonate (50cb)**



Following to **GP4**, **49c** (1.4022 g, 3.5012 mmol) was used to furnish the desired product **50cb** as a colorless oil (1.6631 g, 3.3222 mmol, 95%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:AcOEt = 15:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.02-7.10 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 2H).

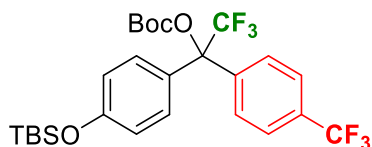
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.5, 18.2, 25.6, 27.5, 83.3, 85.5 (q, *J* = 29.8 Hz), 114.9 (d, *J* = 21.8 Hz), 119.5, 124.0 (q, *J* = 287.6 Hz), 128.2, 129.6 (q, *J* = 1.5 Hz), 130.3 (dq, *J* = 8.1, 1.3 Hz), 132.0 (d, *J* = 3.7 Hz), 149.5, 156.3, 161.7 (d, *J* = 249.0 Hz).

<sup>19</sup>F NMR: δ -114.13~-114.03 (m, 1F), -72.6 (s, 3F).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 2948, 2932, 2865, 1764, 1608, 1510, 1371, 1256, 1166, 1087 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>F<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si, 500.2006; Found, 500.1996.

**1,1-Dimethylethyl 1-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoro-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl carbonate (50db).**



Following to **GP4**, **49d** (1.3516 g, 3.0002 mmol) was used to afford the desired product **50db** as a colorless oil (1.4046 g, 2.5524 mmol, 95%).

R<sub>f</sub> = 0.57 (hexane:AcOEt = 15:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

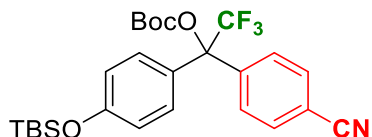
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.5, 18.2, 25.6, 27.4, 83.6, 85.4 (q, *J* = 29.2 Hz), 119.6, 123.8 (q, *J* = 271.7 Hz), 123.9 (q, *J* = 290.3 Hz), 125.0 (q, *J* = 3.7 Hz), 127.8, 128.68, 128.69, 129.69, 129.72, 130.9 (q, *J* = 32.9 Hz), 140.3, 149.5, 156.5.

<sup>19</sup>F NMR: δ -75.72 (s, 3F), -64.04 (s, 3F).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3019, 2955, 2933, 2873, 1764, 1608, 1512, 1256, 1215, 1173 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>F<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Si, 551.2052; Found, 551.2093.

**1,1-Dimethylethyl 1-(4-cyanophenyl)-1-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoroethyl carbonate (50eb).**



Following to **GP4**, **49e** (0.8150 g, 2.000 mmol) was used to afford the desired product **50eb** as a colorless oil (0.7150 g, 1.409 mmol, 70%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.31-7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

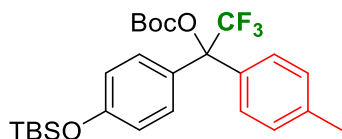
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.6, 25.4, 27.3, 83.7, 85.0 (q, *J* = 29.8 Hz), 112.7, 118.0, 119.6, 123.6 (q, *J* = 287.0 Hz), 127.3, 128.8, 129.4, 131.6, 141.3, 149.3, 156.4.

<sup>19</sup>F NMR: δ -71.91 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3022, 2939, 2861, 2859, 2234, 1764, 1607, 1510, 1265, 1170 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Si, 507.2053; Found, 507.2047.

**1,1-Dimethylethyl 1-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoro-1-(4-methylphenyl)ethyl carbonate (50fb).**



Following to **GP4**, **49f** (1.3886 g, 3.5020 mmol) was used to afford the desired product **50fb** as a colorless oil (1.4792 g, 2.9785 mmol, 85%).

R<sub>f</sub> = 0.50 (hexane:AcOEt = 15:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.20 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.25 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 6.77-6.82 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31-7.35 (m, 4H).

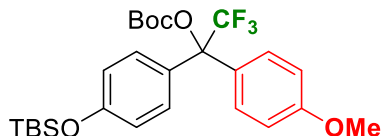
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.5, 18.1, 21.0, 25.5, 27.4, 82.8, 85.8 (q, *J* = 26.7 Hz), 119.3, 124.2 (q, *J* = 287.0 Hz), 128.0, 128.6, 129.8, 132.9, 138.5, 149.6, 156.0.

<sup>19</sup>F NMR: δ -72.34 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 2983, 2955, 2931, 2859, 1763, 1649, 1609, 1510, 1256, 1171 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si, 496.2257; Found, 496.2219.

**1,1-Dimethylethyl 1-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoro-1-(4-methoxyphenyl)ethyl carbonate (50gb).**



Following to **GP4**, **49g** (1.4438g, 3.0000 mmol) was used to afford the desired product **50gb** as a colorless oil (1.3631 g, 2.6590 mmol, 76%).

R<sub>f</sub> = 0.53 (hexane:AcOEt = 15:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.20 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 18.1, 25.6, 27.5, 55.2, 83.0, 85.8 (q, *J* = 29.8 Hz), 113.2, 119.3, 124.1 (q, *J* = 279.5 Hz), 127.8, 128.5, 129.7, 149.6, 156.0, 159.7.

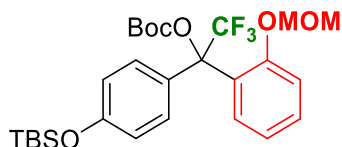
<sup>19</sup>F NMR: δ -72.56 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3069, 2992, 2961, 2927, 2837, 2046, 1618, 1517, 1216, 1154 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si, 513.2284; Found, 513.2275.

**1,1-Dimethylethyl 1-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoro-1-{2-(methoxymethoxy)phenyl}ethyl carbonate (50hb).**





Following to **GP4**, **49h** (1.5486 g, 3.4993 mmol) was used to furnish the desired product **50hb** as a colorless oil (1.5579 g, 2.8709 mmol, 82%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:AcOEt = 15:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.14 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 2.95 (s, 3H), 4.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H).

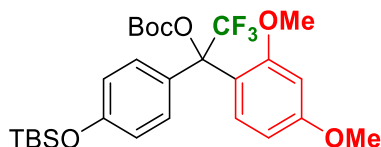
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.6, 18.1, 25.5, 27.4, 55.1, 82.2, 84.2 (q, *J* = 28.6 Hz), 93.5, 114.6, 118.9, 120.8, 124.0 (q, *J* = 287.6 Hz), 125.4, 127.8 (q, *J* = 2.5 Hz), 128.6, 130.1, 130.3, 149.7, 154.8, 155.6.

<sup>19</sup>F NMR: δ -72.50 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3018, 2957, 2932, 2859, 1760, 1607, 1509, 1370, 1255, 1157 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Si, 543.2390; Found, 543.2428.

**1,1-Dimethylethyl 1-(4-dimethoxyphenyl)-1-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoroethyl carbonate (50ib).**



Following to **GP4**, **49i** (1.5486 g, 3.4993 mmol) was used to furnish the desired product **50ib** as a colorless oil (1.5579 g, 2.8709 mmol, 82%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:AcOEt = 15:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.17 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 3.43 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.70-6.75 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H).

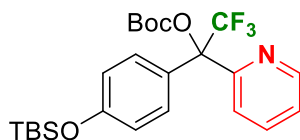
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.5, 18.1, 25.6, 27.4, 55.10, 55.14, 82.0, 84.3 (q, *J* = 28.6 Hz), 99.7, 103.2, 117.2, 118.8, 124.2 (q, *J* = 287.6 Hz), 125.4, 128.6, 130.4, 149.9, 155.5, 158.6, 161.0.

<sup>19</sup>F NMR: δ -72.52 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3043, 2958, 2933, 2858, 1759, 1614, 1509, 1260, 1169, 916 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Si, 542.2390; Found, 542.2405.

**1,1-Dimethylethyl 1-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoro-1-(2-pyridyl)ethyl carbonate (50jb).**



Following to **GP4**, **49j** (0.9581 g, 2.4984 mmol) was used to afford the desired product **50jb** as a yellow oil (0.6535 g, 1.3513 mmol, 54%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:AcOEt = 6:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.19 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 6.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 8.68-8.69 (m, 1H).

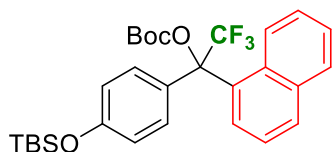
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.5, 18.1, 25.5, 27.4, 83.2, 84.9 (q, *J* = 28.5 Hz), 119.3, 122.8 (q, *J* = 2.4 Hz), 123.3, 123.7 (q, *J* = 285.9 Hz), 127.6, 129.6, 136.2, 148.6, 149.8, 154.6, 156.1.

<sup>19</sup>F NMR: δ -73.21 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3021, 2983, 2961, 2932, 2859, 1765, 1608, 1510, 1257, 1173 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>Si, 484.2131; Found, 484.2140.

**1,1-Dimethylethyl 1-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoro-1-(1-naphthyl)ethyl carbonate (50kb).**



Following to **GP4**, **49k** (1.2978 g, 3.0007 mmol) was used to afford the desired product **50kb** as a white solid (0.6535 g, 2.8084 mmol, 94%).

R<sub>f</sub> = 0.50 (hexane:AcOEt = 15:1).

m.p.: 103.3 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.17 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.08 (s, 9H), 6.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.53 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.73-7.81 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

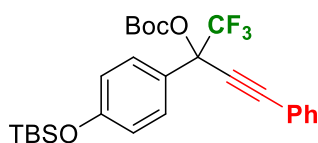
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.6, 18.0, 25.5, 27.0, 82.6, 86.3 (q, *J* = 28.0 Hz), 119.3, 124.16, 124.21 (q, *J* = 288.2 Hz), 125.3, 125.7, 126.0, 128.9, 129.3, 129.9, 130.0, 131.6, 134.5, 149.3, 156.1.

<sup>19</sup>F NMR: δ -71.50 (s).

IR (KBr) ν 3049, 2989, 2960, 2856, 1764, 1603, 1509, 1472, 1257, 1163 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si, 532.2257; Found, 532.2242.

**1,1-Dimethylethyl 1-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoro-4-phenylbut-3-yn-1-yl carbonate (50lb).**



Following to **GP4**, **49I** (1.6242 g, 3.9954 mmol) was used to afford the desired product **50lb** as a white solid (1.7737 g, 3.5010 mmol, 88%).

R<sub>f</sub> = 0.33 (hexane:AcOEt = 15:1).

m.p.: 93.5 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 3H), 7.56-7.61 (m, 4H)

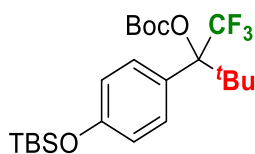
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.5, 18.2, 25.6, 27.5, 78.8 (q, *J* = 39.1 Hz), 81.0, 84.0, 89.7, 119.8, 121.2, 122.3 (q, *J* = 288.2 Hz), 126.0, 128.4, 129.5, 132.1, 149.3, 156.9.

<sup>19</sup>F NMR: δ -79.82 (s).

IR (KBr) ν 3057, 2966, 2953, 2892, 2241, 1757, 1611, 1509, 1267, 1188 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SiNa, 529.1998; Found, 529.2004.

**3,3-Dimethyl-2-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl)-1,1,1-trifluorobutyl dimethylethylcarbonate (50ob).**



Following to **GP4**, **49o** (0.7250 g, 2.000 mmol) was used. After stirring for 24 h, NEt<sub>3</sub> (0.28 mL, 2.0 mmol, 1.0 eq.) and Boc<sub>2</sub>O (0.5230, 2.396 mmol, 1.2 eq.) were added again and the reaction mixture was stirred for 1 h. After usual workup, the desired product **50ob** was obtained as a yellow oil (0.5718 g, 1.236 mmol, 61%).

R<sub>f</sub> = 0.50 (hexane:AcOEt = 20:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 6.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

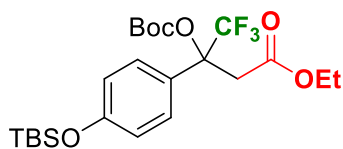
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 18.2, 25.6, 26.2 (q, *J* = 1.8 Hz), 27.5, 40.5, 82.6, 89.7 (q, *J* = 26.7 Hz), 118.3 125.6 (q, *J* = 285.1 Hz), 128.1, 150.4, 155.2.

<sup>19</sup>F NMR: δ -61.31 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3044, 2957, 2932, 2898, 2858, 1763, 1607, 1509, 1255, 1166 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si, 463.2491; Found, 463.2531.

**1,1-Dimethylethyl 2-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1-(ethoxycarbonyl)-3,3,3-trifluoropropyl carbonate (50pb).**



Following to **GP4**, **49p** (1.1776 g, 3.0000 mmol) was used to afford the desired product **50pb** as a white solid (1.3631 g, 2.7672 mmol, 92%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:AcOEt = 15:1).

m.p.: 71.1 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.2, Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 3.44 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

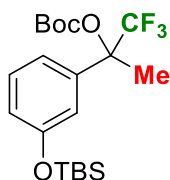
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 14.0, 18.2, 25.6, 27.6, 35.4, 61.0, 80.9 (q, *J* = 29.1 Hz), 83.3, 119.8, 123.5 (q, *J* = 284.7 Hz), 127.2, 127.5, 150.1, 156.4, 167.7.

<sup>19</sup>F NMR: δ -79.86 (s).

IR (KBr) ν 3044, 2958, 2862, 2529, 1760, 1740, 1609, 1511, 1272, 1183 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si, 492.2155; Found, 492.2150.

#### 1,1-Dimethylethyl 2-[3-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoroprop-2-yl carbonate (**58**).



Following to **GP4**, 1-[3-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-2,2,2-trifluoroethan-1-one (1.5074 g, 4.9524 mmol) and MeMgBr (a 3.0 M Et<sub>2</sub>O solution, 2.0 mL, 6.0 mmol) were used and the resultant mixture was treated with solution of Boc<sub>2</sub>O (1.6368 g, 7.4997 mmol, 1.5 eq.) in THF (5 mL). After usual workup afforded the desired product as a white solid (1.8246 g, 4.3387 mmol, 87%).

R<sub>f</sub> = 0.33 (hexane:AcOEt = 20:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.19 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 2.09 (s, 3H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H).

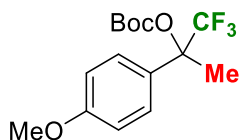
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.5 (q, *J* = 3.1 Hz), 18.1, 18.4, 25.6, 27.6, 81.7 (q, *J* = 29.2 Hz), 83.1, 118.4, 119.4, 120.6, 129.2, 123.9 (q, *J* = 283.2 Hz), 137.0, 150.1, 155.6.

<sup>19</sup>F NMR: δ -81.92 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3019, 2958, 2932, 2859, 1754, 1603, 1586, 1488, 1222, 1112 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si, 420.1944; Found, 420.1935.

#### 1,1-Dimethylethyl 1,1,1-trifluoro-2-(4-methoxyphenyl)prop-2-yl carbonate (**60**).



Following to **GP4**, 2-(4-methoxyphenyl)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0.6607 g, 3.001 mmol) was used and the reaction mixture was stirred for 9 h at 30 °C to afford the desired product as a white solid (0.7524 g, 2.349 mmol, 78%).

R<sub>f</sub> = 0.66 (hexane:AcOEt = 10:1).

m.p.: 63.2 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.42 (s, 9H), 2.10 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).

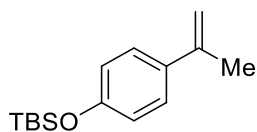
<sup>13</sup>C NMR: δ 18.4, 27.6, 55.1, 81.5 (q, *J* = 29.2 Hz), 83.1, 113.7, 124.0 (q, *J* = 282.8 Hz), 127.6, 127.7, 150.2, 160.0.

<sup>19</sup>F NMR: δ -82.60 (s).

IR (KBr) 2992, 2961, 2927, 2837, 1752, 1618, 1517, 1456, 1261, 1171 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 321.1314; Found, 321.1329.

#### 1-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-(prop-1-en-2-yl)benzene (**62**).



Following to **GP4**, 1-(4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1-methylethanol (0.2990 g, 1.001 mmol) was used to afford the product as a colorless oil (0.1563 g, 0.6182 mmol, 62%), and 0.1017 g (0.3406 mmol, 34%) of the starting material was recovered.

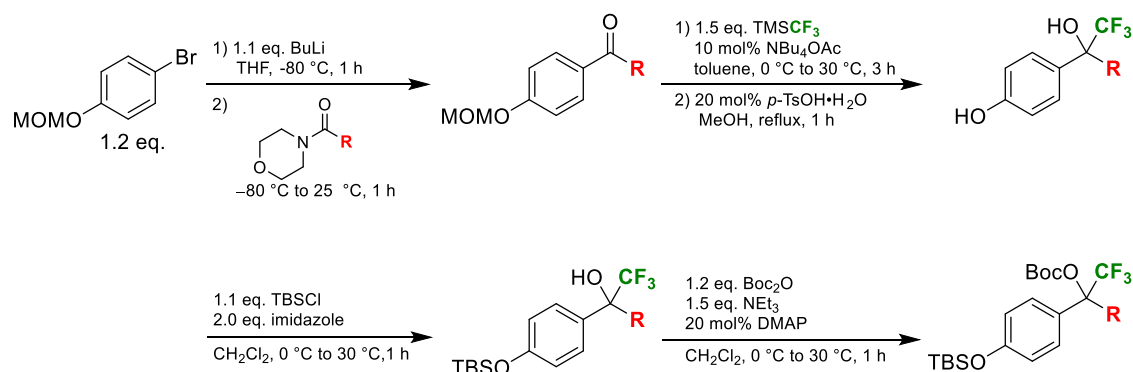
<sup>1</sup>H NMR: δ 0.20 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.12 (dd, *J* = 1.5, 0.9 Hz, 3H), 4.98 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.28 (q, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.77-6.81 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 18.1, 21.9, 25.7, 110.7, 119.7, 126.5, 134.2, 142.6, 155.2

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3017, 2966, 2931, 2859, 1604, 1509, 1472, 1259, 1215, 1173 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>Si, 249.1675; Found, 249.1685.

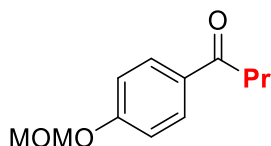
## Synthesis of tertiary alcohols and their derivatives with a CF<sub>3</sub> group and Pr or <sup>i</sup>Pr groups as R.



## Reaction with amides and Ar-Li (GP5)

### 1-{4-(Methoxymethoxy)phenyl}butan-1-one (55m)

To a 50 mL two-necked round-bottomed flask were added 1-bromo-4-(methoxymethoxy)benzene<sup>6</sup> (3.747 g, 17.26 mmol) and THF (15 mL), where BuLi (a 2.67 M hexane solution, 6.2 mL, 16.5 mmol) was introduced slowly at –80 °C, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. To this mixture was added a solution of 1-(4-morpholinyl)butan-1-one<sup>7</sup> (2.3590 g, 15.000 mmol) and THF (15 mL) via a syringe at –80 °C. The reaction mixture was warmed up to 25 °C and stirred at the same temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. and extracted with AcOEt three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 3:1) to give the desired product as a colorless oil (2.3728 g, 11.393 mmol, 76%).



R<sub>f</sub> = 0.47(hexane:AcOEt = 3:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.76 (sex, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.92-7.96 (m, 2H).

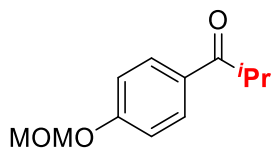
<sup>13</sup>C NMR: δ 13.6, 17.7, 39.9, 55.9, 93.8, 115.4, 129.9, 130.8, 160.7, 198.7.

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3019, 2964, 2932, 2904, 1676, 1601, 1508, 1237, 1216, 1154 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>, 209.1226; Found, 209.1202.

### 1-{4-(Methoxymethoxy)phenyl}-2-methylpropan-1-one (55n).

Following to GP5, 2-methyl-1-(4-morpholinyl)propan-1-one (0.6074 g, 3.864 mmol) was used instead of 1-(morpholinyl)butan-1-one to furnish desired product as a yellow oil (0.5985 g, 2.874 mmol, 74%).



R<sub>f</sub> = 0.47(hexane:AcOEt = 3:1)

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 3.49 (s, 3H), 3.52 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.90-7.96 (m, 2H).

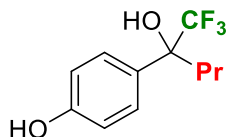
<sup>13</sup>C NMR: δ 19.0, 34.8, 56.0, 93.9, 115.6, 129.8, 130.3, 160.7, 202.9.

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 2969, 2938, 2905, 2872, 1676, 1600, 1508, 1466, 1228, 1153 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>, 208.1099; Found, 208.1121.

### Reaction with ketones and TMSCF<sub>3</sub> (GP6).

#### 1,1,1-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)pentan-2-ol (56m).



To a 30 mL two-necked round-bottomed flask were added 1-{4-(methoxymethoxy)phenyl}butan-1-one (0.6260 g, 3.006 mmol), NBu<sub>4</sub>OAc (0.0902 g, 0.299 mmol, 10 mol%), and toluene (6 mL), where CF<sub>3</sub>TMS (0.66 mL, 4.5 mmol, 1.5 eq.) was introduced slowly at 0 °C, and the mixture was stirred for 3 h at 30 °C. The reaction mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. and extracted with AcOEt three times. After usual workup and concentration *in vacuo*, to a 30 mL two-necked round-bottomed flask were added this crude product and MeOH (15 mL), where *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (0.0580 g, 0.305 mmol, 10 mol%) was added, and the mixture was stirred for 1 h under reflux. After the reaction mixture was cooled to room temperature, MeOH was removed by evaporation. To the residue was added H<sub>2</sub>O and extracted with AcOEt three times. The organic layer was successively washed with sat. NaHCO<sub>3</sub> and sat. NaCl aq., and the crude solid was washed with hexane:AcOEt = 3:1 to give the desired product as a pale brown solid, which was found to afford the substantially pure compound (0.5782 g, 2.469 mmol, 82%).

R<sub>f</sub> = 0.27 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 142.1 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.99-1.16 (m, 1H), 1.28-1.45 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.24 (s, 1H), 4.82 (bs, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

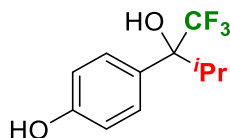
<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): 14.3, 16.3, 37.4, 77.3 (q, *J* = 26.7 Hz), 115.5, 127.3 (q, *J* = 282.6 Hz), 128.8, 129.0, 157.9.

<sup>19</sup>F NMR: δ -81.84 (s).

IR (KBr)  $\nu$  3368, 3019, 2962, 2933, 2859, 1608, 1512, 1266, 1216, 1158, 1105  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_2$ , 235.0946; Found, 235.0958.

**1,1,1-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-3-methylbutan-2-ol (56n).**



Following to **GP6**, 1-{4-(methoxymethoxy)phenyl}-2-methylpropan-1-one (0.6245 g, 2.999 mmol) was used to afford the desired product as a pale brown solid (0.5727 g, 2.445 mmol, 82%).

R<sub>f</sub> = 0.27 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 146.7 °C.

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  0.73 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.73 (dq,  $J$  = 6.6, 1.5 Hz, 3H), 2.34 (s, 1H), 2.46 (sept,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.88 (bs, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  17.1, 17.6, 34.6, 79.8 (q,  $J$  = 26.7 Hz), 115.5, 127.6 (q,  $J$  = 290.4 Hz), 128.1, 130.6, 157.8

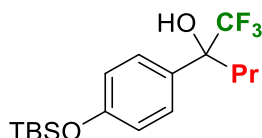
<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  -75.41 (s).

IR (KBr)  $\nu$  3363, 2973, 2944, 2884, 1616, 1600, 1517, 1397, 1239, 1185  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ):  $[M]^+$  Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$ , 234.0868; Found, 234.0905.

**TBS protection of the OH group in phenols (GP7)**

**2-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoropentan-2-ol (49m).**



To a 30 mL round-bottomed flask were added 1,1,1-trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)pentan-2-ol (0.5854 g, 2.499 mmol), imidazole (0.3405 g, 5.001 mmol, 2.0 eq.) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL), where the solution of TBSCl (0.4140 g, 2.747 mmol, 1.1 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL) was introduced slowly at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h at 30 °C. The reaction mixture was quenched with 1 M HCl aq. and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) to give the desired product as a colorless oil (0.8199 g, 2.353 mmol, 94%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:AcOEt = 10:1).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  0.21 (s, 6H), 0.90 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.96-1.09 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 1.27-1.42 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.10-2.18 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 6.82-6.86 (m, 2H), 7.37 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  -4.5, 14.0, 15.6, 18.2, 25.6, 37.3, 77.3 (q,  $J$  = 28.0 Hz), 119.7, 125.8 (q,  $J$  = 285.7 Hz), 127.5, 129.2, 155.7.

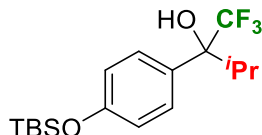


$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -81.65 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3352, 2971, 2938, 2880, 1617, 1599, 1517, 1448, 1248, 1152  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_2\text{Si}$ , 348.1750; Found, 348.1732.

**2-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoro-3-methylbutan-2-ol (49n).**



Following to **GP7**, 1,1,1-trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-3-methylbutan-2-ol (0.3297 g, 1.408 mmol) was used to furnish the desired product as a colorless oil (0.4888 g, 1.403 mmol, 99%).

$R_f$  = 0.30 (hexane:AcOEt = 10:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.20 (s, 6H), 0.72 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 1.07-1.09 (dq,  $J$  = 6.9, 1.5 Hz, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.45 (sept,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H).

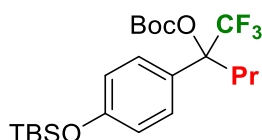
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  -4.5, 16.7 (q,  $J$  = 1.8 Hz), 17.2 (q,  $J$  = 1.2 Hz), 18.2, 25.6, 33.7, 79.4 (q,  $J$  = 26.7 Hz), 119.6, 126.2 (q,  $J$  = 287.6 Hz), 126.9 (q,  $J$  = 1.2 Hz), 130.5, 155.5.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -75.29 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3352, 3017, 2955, 2927, 2866, 1510, 1267, 1211, 1172, 1150  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{O}_2\text{Si}$ , 349.1815; Found, 349.1811.

**1,1-Dimethylethyl 2-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoropentyl carbonate (50mb).**



Following to **GP4**, **49m** (0.3490 g, 1.001 mmol) was used to afford the desired product **50mb** as a colorless oil (0.3414 g, 0.7610 mmol, 76%).

$R_f$  = 0.73 (hexane:AcOEt = 10:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.20 (s, 6H), 0.96-1.01 (m, 12H), 1.32-1.49 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.64-1.75 (m, 1H), 2.43-2.64 (m, 2H), 6.79-6.86 (m, 2H), 7.29 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H).

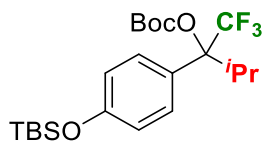
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  -4.5, 14.4, 16.5 (q,  $J$  = 1.8 Hz), 18.1, 25.6, 27.6, 35.0, 82.9, 83.4 (q,  $J$  = 28.6 Hz), 119.6, 124.3 (q,  $J$  = 285.1 Hz), 127.5, 129.3, 150.1, 156.0.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -78.24 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3042, 2985, 2959, 2852, 1756, 1676, 1608, 1509, 1472, 1259, 1172  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{O}_4\text{Si}$ , 449.2335; Found, 449.2344.

**1,1-Dimethylethyl 2-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoro-3-methylbutyl carbonate (50nb).**



Following to **GP4**, **49n** (0.3485 g, 1.000 mmol), NEt<sub>3</sub> (0.44 mL, 3.2 mmol), and Boc<sub>2</sub>O (0.5376 g, 2.463 mmol) were used to afford the desired product **50nb** as a colorless oil (0.3595 g, 0.8014 mmol, 80%).

R<sub>f</sub> = 0.73 (hexane:AcOEt = 10:1)

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.20 (s, 6H), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.62 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.80-6.83 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR: δ -4.5, 16.5 (q, *J* = 1.8 Hz), 18.1, 25.6, 27.6, 35.0, 82.9, 83.4 (q, *J* = 27.9 Hz), 119.6, 124.3 (q, *J* = 285.1 Hz), 127.5, 129.3, 150.1, 156.0.

<sup>19</sup>F NMR: δ -67.19 (s).

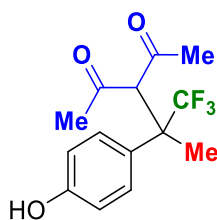
IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3432, 2982, 2957, 2932, 1763, 1610, 1513, 1275, 1216, 1168 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si, 449.2335; Found, 449.2344.

#### General Procedure for the reaction of **2** with NuHs (GP8).

##### 3-{1,1,1-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)propyl}pentane-2,4-dione (**51aa**)

To a test tube under an argon atmosphere were introduced **50ab** (0.1682g, 0.4000 mmol), acetylacetone (0.0529 g, 0.4403 mmol, 1.1 eq.), and 0.8 mL of DMSO, where a mixture of DBU (0.0030 g, 0.020 mmol) and 0.8 mL of DMSO was added. This reaction mixture was stirred for 9 h at 50 °C (see Table 1-3). Then KF (0.0350 g, 0.602 mmol, 1.5 eq.) was added to the reaction mixture and stirred for 1 h at 30 °C. After quenching with sat. NH<sub>4</sub>Cl aq., the reaction mixture was extracted three times with Et<sub>2</sub>O and the combined Et<sub>2</sub>O phase was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration, evaporation of the volatiles afforded a crude material which was purified by silica gel column chromatography using AcOEt:hexane=3:1 to 1:1 as an eluent to furnish 0.0688 g (0.366 mmol) of the desired product **51aa** in 91% yield as a pale brown solid.



R<sub>f</sub> = 0.23 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 98.6 °C.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.97 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 4.87 (s, 1H), 4.99 (brs, 1H), 6.81 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H).

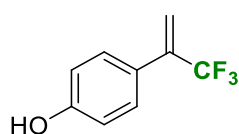
$^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  14.6, 31.5, 31.7 (d,  $J$  = 8.7 Hz), 32.0, 32.98-33.05 (m), 33.3, 33.5-33.6 (m), 50.5 (q,  $J$  = 24.3 Hz), 50.6 (q,  $J$  = 24.2 Hz), 66.7, 115.9, 128.5 (q,  $J$  = 283.2 Hz), 128.9, 129.4, 157.9, 198.9-199.0 (m), 202.1-202.2 (m).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -75.17 (s).

IR (KBr)  $\nu$  3399, 3012, 2805, 1729, 1699, 1615, 1518, 1363, 1267, 1179  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3$ , 288.0973; Found, 288.0956.

#### 4-(3,3,3-Trifluoroprop-1-en-2-yl)-1-hydroxybenzene (52)



Following to **GP8**, 1.1 eq. of acetophenone (0.0529 g, 0.4403 mmol) was used to furnish the product **51** as a pale brown oil (0.0688 g, 0.366 mmol, 91%).

$R_f$  = 0.33 (hexane:AcOEt = 3:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  5.10 (brs, 1H), 5.69 (q,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 5.87 (q,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 6.82-6.90 (m, 2H), 7.37 (d,  $J$  = 8.7 Hz 2H).

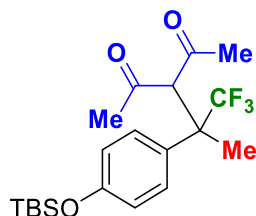
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  115.4, 119.0 (q,  $J$  = 5.6 Hz), 123.4 (q,  $J$  = 273.5 Hz), 126.2, 128.9, 138.2 (q,  $J$  = 29.7 Hz), 156.1.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -66.18 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3392, 3020, 2966, 2855, 1613, 1518, 1354, 1216, 1169, 1128  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{O}$ , 188.0449; Found, 188.0445.

#### 1,1,1-Trifluoro-3-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]propylpentane-2,4-dione (53aa)



Following to **GP7**, **51aa** (0.0411 g, 0.143 mmol) was used to furnish the desired product a colorless oil (0.0360 g, 0.0894, 63%).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.19 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.57 (s, 6H), 1.90 (s, 3H), 6.82 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H).

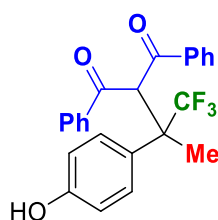
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  -4.5, 14.5, 18.1, 25.6, 29.7, 31.0-32.9 (m), 50.06 (q,  $J$  = 24.2 Hz), 50.13 (q,  $J$  = 24.2 Hz), 120.1, 127.4 (q,  $J$  = 283.5 Hz), 128.4, 129.2, 155.6, 199.0, 201.1.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -73.02 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3019, 2958, 2933, 2859, 1763, 1609, 1511, 1371, 1257, 1172  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{O}_3\text{Si}$ , 403.1916; Found, 403.1907.

#### 2-{1,1,1-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)propyl}-1,3-diphenylpropane-1,3-dione (**51ab**)



Following to **GP8**, 2.0 eq. of 1,3-diphenyl-1,3-propanedione (0.1796 g, 0.8009 mmol) was used to furnish the desired product **51ab** as a pale brown solid (0.0849 g, 0.206 mmol, 50%).

m.p.: 97.7  $^{\circ}\text{C}$ .

R<sub>f</sub> = 0.17 (hexane:AcOEt = 3:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  2.12 (s, 3H), 5.15 (brs, 1H), 6.70 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.39-7.68 (m, 9H), 8.17 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H).

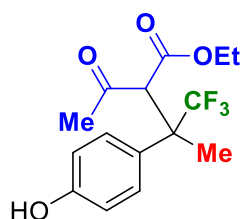
$^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  15.7, 51.8 (q,  $J$  = 24.3 Hz), 56.2, 115.9, 128.7 (q,  $J$  = 283.9 Hz), 129.0, 129.4, 129.7, 129.8, 129.9, 134.0, 134.7, 137.7, 138.3, 192.0, 193.5.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -72.31 (s).

IR (KBr)  $\nu$  3323, 3074, 2968, 2922, 1686, 1661, 1518, 1447, 1267, 1182  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_3$ , 412.1286; Found, 412.1313.

#### Ethyl 2-{1,1,1-trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)propyl}-3-oxobutanoate (**51ac**)



Following to **GP8**, 1.1 eq. of ethyl acetoacetate (0.0571 g, 0.4388 mmol) was used and the mixture was stirred for 24 h at 30  $^{\circ}\text{C}$  to furnish the desired product **51ac** as a white solid as an inseparable diastereomer mixture (0.1147 g, 0.3604 mmol, 90%,  $dr$  = 61:39).

R<sub>f</sub> = 0.17 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 26.5  $^{\circ}\text{C}$ .

IR (KBr)  $\nu$  3340, 2980, 2912, 2875, 1740, 1713, 1516, 1369, 1264, 1138  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 318.1079; Found, 318.1066.

The major compound

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.33 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.94 (brs, 3H), 1.97 (s, 3H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 5.39 (brs, 1H), 6.77-6.80 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR: δ 14.1, 14.8, 30.9, 49.6 (q, *J* = 24.3 Hz), 61.1, 62.4, 115.9, 128.2 (q, *J* = 283.2 Hz), 128.7, 129.3, 157.8, 167.5, 198.7.

<sup>19</sup>F NMR: δ -73.83 (s).

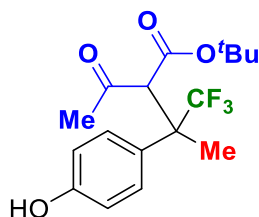
The minor compound

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.94 (brs, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.91 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 5.39 (brs, 1H), 6.77-6.80 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 13.9, 14.7, 32.8, 50.2 (q, *J* = 24.3 Hz), 60.2, 61.6, 115.8, 128.4 (q, *J* = 283.9 Hz), 128.7, 129.4, 157.9, 166.3, 201.4.

<sup>19</sup>F NMR: δ -73.19 (s).

#### 1,1-Dimethylethyl 2-{1,1,1-trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)propyl}-3-oxobutanoate (**51ad**)



Following to **GP8**, 1.1 eq. of *tert*-butyl acetoacetate (0.0700 g, 0.4425 mmol) was used and the mixture was stirred for 24 h at 30 °C to furnish the desired compound **51ad** as a white solid (major: 0.0602 g, 0.179 mmol, 45%, minor: 0.0394 g, 0.114 mmol, 28%).

The major compound

m.p.: 136.8 °C.

R<sub>f</sub> = 0.20 (hexane:AcOEt = 3:1).

<sup>1</sup>H NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 1.17 (s, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.94 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 6.78-6.83 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 14.8 (q, *J* = 2.5 Hz), 27.8, 49.4 (q, *J* = 24.2 Hz), 62.5, 83.0, 115.8, 115.9, 128.4 (q, *J* = 285.0 Hz), 129.1, 129.3, 129.6, 157.9, 166.7 (q, *J* = 2.5 Hz), 198.7 (q, *J* = 3.1 Hz).

<sup>19</sup>F NMR: δ -73.71 (s).

IR (KBr) ν 3312, 3011, 2974, 2938, 1734, 1711, 1518, 1371, 1266, 1151 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 347.1470; Found, 347.1468.

The minor compound

m.p.: 98.4 °C.

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:AcOEt = 3:1).

$^1\text{H}$  NMR (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  1.17 (s, 9H), 1.50 (s, 1H), 1.91 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 6.82-6.87 (m, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 8.51 (brs, 1H).

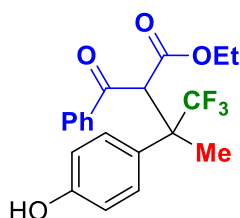
$^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  14.6 (q,  $J$  = 2.5 Hz), 27.6, 50.0 (q,  $J$  = 24.3 Hz), 61.3, 82.3, 115.7, 115.9, 128.6 (q,  $J$  = 282.6 Hz), 128.9, 129.3 (q,  $J$  = 1.2 Hz), 129.6 (q,  $J$  = 1.2 Hz), 158.0, 165.5, 201.5 (q,  $J$  = 3.7 Hz).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -72.68 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  3416, 3044, 2974, 2933, 1730, 1712, 1519, 1369, 1261, 1149 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 347.1470; Found, 347.1467.

#### Ethyl 2-{1,1,1-trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)propyl}-3-oxo-3-phenylpropanoate (**51ae**)



Following to **GP8**, 1.1 eq. of ethyl benzoylacetate (0.0848 g, 0.4412 mmol) was used and the mixture was stirred for 24 h at 30 °C to furnish the desired compound **51ae** as a slightly yellow oil as an inseparable diastereomeric mixture (0.1391 g., 0.3657 mmol, 91%,  $dr$  = 58:42).

$R_f$  = 0.17 (hexane:AcOEt = 3:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  3438, 2958, 2932, 2859, 1765, 1608, 1512, 1327, 1256, 1173 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 381.1314; Found, 381.1314.

The major compound

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.25 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 4.21 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 5.49 (brs, 1H), 6.68 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.31-7.66 (m, 5H), 7.86 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H)

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  14.0, 15.3, 50.3 (q,  $J$  = 24.3 Hz), 54.1, 62.4, 115.9, 128.5 (q,  $J$  = 283.2 Hz), 128.9, 129.3, 129.6, 129.7, 134.4, 137.6, 157.8, 166.4, 191.4.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -68.98 (s).

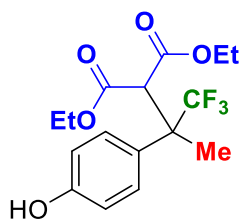
The minor compound

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.95 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.85-3.93 (m, 2H), 5.57 (brs, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.31-7.66 (m, 5H), 8.08 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  13.9, 14.8, 50.6 (q,  $J$  = 24.3 Hz), 56.3, 61.7, 115.9, 128.4 (q,  $J$  = 283.3 Hz), 128.9, 129.3, 129.5, 129.7, 134.5, 138.4, 158.0, 167.4, 194.0.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -71.48 (s).

#### Diethyl 2-{1,1,1-trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)propyl}propanedioate (**51af**)



Following to **GP8**, 1.1 eq. of diethylmalonate (0.0722 g, 0.450 mmol) was used and the mixture was stirred for 24 h at 30 °C to furnish the desired compound **51af** as a white solid (0.1494 g, 0.3640 mmol, 91%). (All **3fs** were synthesized under this condition.)

m.p.: 56.3 °C.

R<sub>f</sub> = 0.33 (hexane:AcOEt = 3:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 3.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz 2H), 4.40 (s, 1H), 5.09 (brs, 1H), 6.77-6.82 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

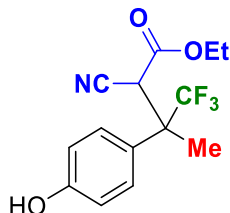
<sup>13</sup>C NMR: δ 14.0, 14.1, 14.9 (q, *J* = 2.4 Hz), 49.6 (q, *J* = 24.3 Hz), 55.4, 61.8, 62.4, 115.9, 128.2 (q, *J* = 283.3 Hz), 128.4, 129.5, 158.1, 166.0, 167.1.

<sup>19</sup>F NMR: δ -73.91 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3426, 3077, 2987, 2904, 1747, 1712, 1518, 1444, 1268, 1150 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 348.1185; Found, 348.1197.

#### Ethyl 2-cyano-4,4,4-trifluoro-3-(4-hydroxyphenyl)-3-methylbutanoate (**51ag**)



Following to **GP8**, 1.1 eq. of ethyl cyanoacetate (0.0500 g, 0.442 mmol) and 10 mol% of TBAF (1.0 *M* in THF, 0.04 mL) were used and the mixture was stirred for 72 h at 30 °C to furnish the desired product **51ah** as a pale brown oil as an inseparable diastereomeric mixture (0.1046 g, 0.3472 mmol, 87%, *dr* = 62:38).

R<sub>f</sub> = 0.23 (hexane:AcOEt = 3:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3418, 3021, 2987, 2965, 1747, 1616, 1519, 1323, 1264, 1189 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>, 301.0926; Found, 301.0912.

The major compound

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.94 (dq, *J* = 10.8, 7.5 Hz 1H), 3.97 (dq, *J* = 10.8, 7.5 Hz, 1H), 4.34, (s, 1H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  13.3, 16.1 (q,  $J$  = 2.5 Hz), 42.4, 49.0 (q,  $J$  = 25.5 Hz), 63.2, 114.0, 115.4, 124.8, 126.4 (q,  $J$  = 284.5 Hz), 128.6, 156.5, 163.0.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -74.25 (s)

The minor compound

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.31 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 4.23-4.32 (m, 3H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.42 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H).

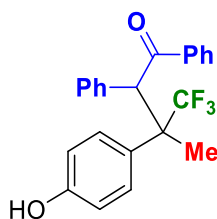
$^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  13.6, 16.3 (q,  $J$  = 2.5 Hz), 44.9, 49.0 (q,  $J$  = 26.1 Hz), 63.5, 114.2, 115.8, 126.1, 126.2 (q,  $J$  = 283.2 Hz), 128.6, 156.6, 163.5.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -72.68 (s)

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  3418, 3021, 2987, 2965, 1747, 1616, 1519, 1323, 1264, 1189 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>, 301.0926; Found, 301.0912.

#### 4,4,4-Trifluoro-3-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-1,2-diphenylbutan-1-one (51ah)



Following to **GP8**, 1.1 eq. of benzyl phenyl ketone (0.1580 g, 0.8051 mmol) and 10 mol% of TBAF (1.0 M in THF, 0.04 mL) were used and the mixture was stirred for 72 h at 30 °C to furnish the desired product **51ah** as a yellow oil as an inseparable diastereomeric mixture (0.1413 g, 0.3676 mmol, 92%,  $dr$  = 78:22). ( $^{13}\text{C}$  NMR spectra of the major and minor were not determined, so all spectra were described below.)

$R_f$  = 0.23 (hexane:AcOEt = 3:1).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  15.3, 50.6 (q,  $J$  = 23.0 Hz), 52.2 (q,  $J$  = 23.6 Hz), 55.6, 55.7, 115.2, 128.4 (q,  $J$  = 283.3 Hz), 128.5 (q,  $J$  = 283.2 Hz), 128.9, 129.3, 129.6, 129.7, 134.4, 134.5, 137.3, 137.9, 155.3, 155.4, 197.5, 198.7.

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  3418, 3055, 3019, 2971, 1683, 1615, 1518, 1262, 1215, 1153 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 385.1415; Found, 385.1409.

The major compound

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.92 (s, 3H), 4.97 (brs, 1H), 5.43 (s, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.02-7.54 (m, 10H), 7.94 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -74.00 (s).

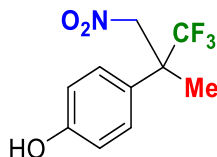
The minor compound

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.61 (s, 3H), 4.94 (brs, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.69 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.02-7.54 (m, 10H), 7.19 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H).



$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -72.95 (s).

**1,1,1-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-3-nitropropane (51ai)**



Following to **GP8**, 2.0 eq. of nitromethane (0.0996 g, 1.600 mmol) was used to furnish the desired compound **51ai** as a brown oil (0.1494 g, 0.3640 mmol, 91%).

R<sub>f</sub> = 0.20 (hexane:AcOEt = 3:1).

$^1\text{H}$  NMR (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  1.87 (s, 3H), 5.10 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1H), 5.34 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.45 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 8.7 (s, 1H).

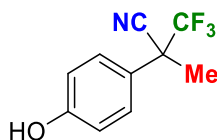
$^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  18.2, 48.7 (q,  $J$  = 24.8 Hz), 79.5, 116.2, 125.5, 127.6 (q,  $J$  = 282.7 Hz), 129.9, 158.6.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -75.48 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  3391, 3027, 2961, 2924, 1691, 1616, 1559, 1519, 1263, 1190 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>, 250.0691; Found, 250.0719.

**3,3,3-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropanenitrile (51ak)**



Following to **GP8**, 1.1 eq. of acetone cyanohydrine (0.0375 g, 0.4406 mmol) was used to furnish the desired compound **51ak** as a white solid (0.0654 g, 0.3039 mmol, 76%).

R<sub>f</sub> = 0.37 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 74.0 °C.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.98 (s, 3H), 5.35 (brs, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 7.45 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H).

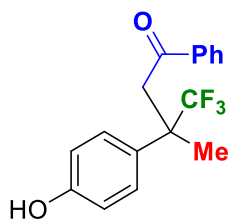
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  20.3 (q,  $J$  = 1.8 Hz), 48.0 (q,  $J$  = 29.8 Hz), 116.7, 118.5 (q,  $J$  = 2.5 Hz), 122.4, 125.2 (q,  $J$  = 282.6 Hz), 129.7, 159.6.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -75.63 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  3404, 3034, 2958, 2853, 1891, 1615, 1519, 1369, 1254, 1080 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO, 215.0558; Found, 215.0587.

**4,4,4-Trifluoro-3-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-1-phenylbutan-1-one (51al)**



To a test tube under an argon atmosphere were introduced **50ab** (0.1683 g, 0.4002 mmol), the enol silyl ether from acetophenone<sup>8</sup> (0.1154 g, 0.6000 mmol, 1.5 eq.), where a 1.0 M THF solution of TBAF (0.02 mL, 0.02 mmol, 0.05 eq.) was added at 0 °C. After stirring for 24 h at 30 °C, 2 mL of MeOH and KF (0.0350 g, 0.602 mmol, 1.5 eq.) were added to the reaction mixture and stirred for 1 h at 30 °C. After usual workup and purification by silica gel column chromatography using AcOEt:hexane=3:1 to 1:1 as an eluent furnished 0.0836 g (0.271 mmol) of the desired product **51al** in 68% yield as a white solid.

R<sub>f</sub> = 0.20 (hexane:AcOEt = 4:1).

m.p.: 132.7 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.84 (s, 3H), 3.44 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 5.30 (brs, 1H), 6.72-6.77 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.89-7.93 (m, 2H).

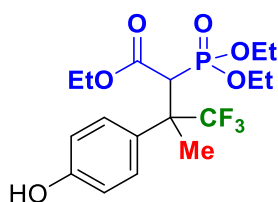
<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 19.1 (q, *J* = 2.4 Hz), 42.1, 46.6 (q, *J* = 23.6 Hz), 115.6, 128.6, 129.1 (q, *J* = 282.3 Hz), 129.2, 129.4, 129.5, 133.8, 138.4, 157.5, 195.8.

<sup>19</sup>F NMR: δ -75.68 (s)

IR (KBr) ν 3450, 3033, 2998, 2962, 1685, 1597, 1516, 1445, 1363, 1272 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 308.1024; Found, 308.1052.

#### Triethyl 2-{1,1,1-trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)propyl}-2-methylpropanedioate (**51am**) (GP9)



To a test tube containing 55% suspension of NaH in mineral oil (0.0174 g, 0.399 mmol, 1.0 eq.) in DMSO (1.0 mL), the solution of triethyl phosphonoacetate (0.0986 g, 0.440 mmol, 1.1 eq.) in DMSO (1 mL) was introduced, and this reaction mixture was stirred for 30 min at 30 °C. Then, **50ab** (0.1682 g, 0.4000 mmol) in DMSO (2.0 mL) was added to the reaction mixture, and the whole solution was further stirred for 30 min at 50 °C. After cooling to 30 °C and quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. the reaction mixture was extracted three times with AcOEt and the combined Et<sub>2</sub>O phase was washed with sat. NaCl aq. After drying over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporation of the volatiles afforded a crude material which was introduced to a 30 mL round-bottomed flask containing a mixture of KF (0.602

mmol, 1.5 eq.) and MeOH (1 mL) and the mixture was stirred for 30 min at 30 °C. After evaporation of MeOH from the reaction mixture, the residue was washed with AcOEt. Then, evaporation of AcOH from the filtrate afforded crude oils which were purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 1:2 as an eluent to furnish the desired product **51am** as a white solid (major; 0.0747 g, 0.181 mmol, 45% minor; 0.0177 g, 0.0429 mmol, 11%).

The major compound

m.p.: 105.1 °C.

R<sub>f</sub> = 0.25 (hexane:AcOEt = 1:2).

<sup>1</sup>H NMR : δ 1.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.41-3.54 (m, 1H), 3.68-3.82 (m, 1H), 3.91-4.71 (m, 3H), 4.25 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C NMR: δ 13.8, 14.9, 16.0 (d, *J* = 6.2 Hz), 16.1 (d, *J* = 6.8 Hz), 48.8 (q, *J* = 24.8 Hz), 50.4 (d, *J* = 140.7 Hz), 61.9, 62.6 (d, *J* = 6.9 Hz), 63.4 (d, *J* = 6.8 Hz), 115.2, 126.3, 127.1 (dq, *J* = 25.7, 272.0 Hz), 129.4, 156.9, 166.8 (d, *J* = 3.7 Hz).

<sup>19</sup>F NMR: δ -66.12 (s).

IR (KBr) ν 3284, 2992, 2935, 2938, 1733, 1616, 1520, 1443, 1319, 1234 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>P, 413.1341; Found, 413.1339.

The minor compound

m.p.: 143.1 °C.

R<sub>f</sub> = 0.33 (hexane:AcOEt = 1:2).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.76-3.86 (m, 3H), 4.01-4.25 (m, 4H), 5.31 (brs, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H)

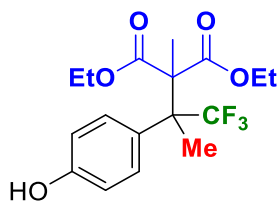
<sup>13</sup>C NMR: δ 13.5, 15.7, 16.1 (d, *J* = 3.0 Hz), 16.2 (d, *J* = 2.4 Hz), 49.2 (q, *J* = 26.0 Hz), 50.9 (d, *J* = 132.8 Hz), 61.5, 63.26 (d, *J* = 6.9 Hz), 63.34 (d, *J* = 6.8 Hz), 115.1, 128.0 (d, *J* = 14.9 Hz), 127.1 (q, *J* = 282.3 Hz), 129.0, 156.5, 166.5 (d, *J* = 3.7 Hz).

<sup>19</sup>F NMR: δ -72.05 (s).

IR (KBr) ν 3235, 2993, 2924, 2933, 1735, 1617, 1593, 1228, 1159, 1051 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>P, 413.1341; Found, 413.1345.

**Diethyl 2-{1,1,1-trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)propyl}-2-methylpropanedioate (51an)**



Following to **GP9**, Diethyl methylmalonate (0.0766 g, 0.440 mmol, 1.1 eq.) was used instead of triethyl phosphonoacetate, and the crude mixture was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 3:1 as an eluent to furnish the desired product **51an** as a colorless oil (0.1001 g, 0.2763 mmol, 69%).

R<sub>f</sub> = 0.23 (hexane:AcOEt = 4:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 3.99 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.95 (brs, 1H), 6.75-6.80 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR: δ 13.5, 13.7, 18.6 (q, *J* = 3.1 Hz), 21.2, 52.9 (q, *J* = 23.0 Hz), 59.6, 61.5, 61.9, 114.3, 127.8 (q, *J* = 285.8 Hz), 128.0, 130.7, 155.5, 170.1, 170.3.

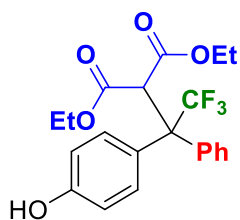
<sup>19</sup>F NMR: δ -65.68 (s)

IR (KBr) ν 3435, 2984, 2940, 1726, 1616, 1519, 1464, 1388, 1253, 1146 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 362.1341; Found, 362.1322.

### Investigation of the reactivity of other substrates with diethyl malonate

#### Diethyl 2-{2,2,2-trifluoro-1-(4-hydroxyphenyl)-1-phenylethyl}propanedioate (**50bf**)



Following to **GP8**, **50bb** (0.1930 g, 0.3999 mmol) was used to furnish the desired compound **51bf** as a colorless oil (0.1494 g, 0.3640 mmol, 91%).

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.04 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.07 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 5.18 (brs, 1H), 6.72-6.77 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 5H), 7.41-7.44 (m, 2H).

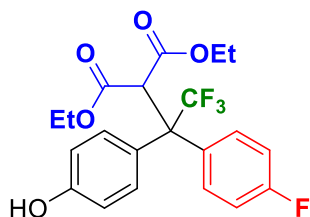
<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 13.91, 13.94, 57.5, 60.6 (q, *J* = 23.7 Hz), 62.06, 62.08, 115.0, 127.8 (q, *J* = 286.3 Hz), 128.49, 128.53, 131.0 (q, *J* = 1.8 Hz), 132.3 (q, *J* = 1.8 Hz), 157.8, 166.6, 166.7 (m).

<sup>19</sup>F NMR: δ -65.33 (s)

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3444, 3020, 2985, 2939, 1751, 1732, 1616, 1518, 1217, 1149 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 410.1341; Found, 410.1360.

**Diethyl 2-{2,2,2-trifluoro-1-(4-fluorophenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)ethyl}propanedioate (**51cf**)**



Following to **GP8**, **50cb** (0.2001 g, 0.3997 mmol) was used to furnish the desired compound **51cf** as a colorless oil (0.1530 g, 0.3572 mmol, 89%).

R<sub>f</sub> = 0.23 (hexane:AcOEt = 3:1).

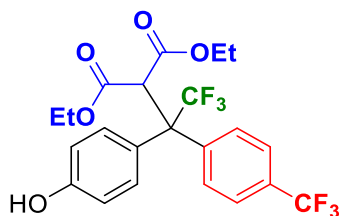
<sup>1</sup>H NMR: δ 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.067 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.071 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H), 5.22 (brs, 1H), 6.73-6.79 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 3.6, 8.7 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 13.92, 13.94, 57.2, 60.1 (q, *J* = 24.3 Hz), 62.17, 62.19, 114.8 (d, *J* = 21.2 Hz), 115.1, 127.6 (q, *J* = 285.7 Hz), 128.4, 132.1 (q, *J* = 1.8 Hz), 133.4 (dq, *J* = 8.0, 1.8 Hz), 134.2, 157.9, 162.9 (d, *J* = 246.3 Hz), 166.5 (q, *J* = 1.2 Hz), 166.6 (q, *J* = 1.8 Hz).

<sup>19</sup>F NMR: δ -115.47 (s, 1F), -65.92 (s, 3F).

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 428.1247; Found, 428.1230.

**Diethyl 2-[2,2,2-trifluoro-1-(4-hydroxyphenyl)-1-{4-(trifluoromethyl)phenyl}ethyl}propanedioate (**51df**)**



Following to **GP8**, **50db** (0.2202 g, 0.3999 mmol) was used to furnish the desired product **51df** as a colorless oil (0.1746 g, 0.3650 mmol, 91%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:AcOEt = 3:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.07 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 5.12 (brs, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

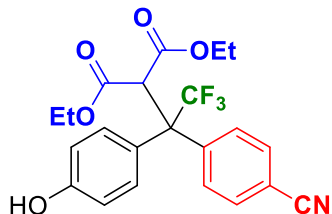
<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 13.86, 13.94, 57.0, 60.6 (q, *J* = 24.3 Hz), 62.32, 62.34, 115.3, 124.9 (q, *J* = 3.7 Hz), 125.1 (q, *J* = 271.4 Hz), 127.5 (q, *J* = 285.1 Hz), 127.9, 129.1, 129.6, 130.6 (q, *J* = 32.2 Hz), 132.1 (q, *J* = 1.8 Hz), 142.7, 158.1, 166.5, 166.6.

<sup>19</sup>F NMR: δ -65.68 (s, 3F), -64.68 (s, 3F).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3458, 3019, 2977, 1760, 1733, 1617, 1519, 1328, 1215, 1172 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>O<sub>5</sub>, 478.1215 Found, 478.1215.

**Diethyl 2-{1-(4-cyanophenyl)-2,2,2-trifluoro-1-(4-hydroxyphenyl)ethyl}propanedioate (51ef)**



Following to **GP8**, **50eb** (0.2034 g, 0.4007 mmol) was used to furnish the desired product **51ef** as a colorless oil (0.1585 g, 0.3640 mmol, 91%).

R<sub>f</sub> = 0.25 (hexane:AcOEt = 2:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.09 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 4.75 (s, 1H), 5.28 (brs, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

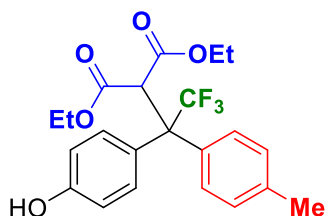
<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 13.87, 13.90, 56.7, 60.5 (q, *J* = 23.0 Hz), 62.34, 62.38, 112.3, 115.3, 118.9, 127.2 (q, *J* = 285.7 Hz), 127.5, 131.7, 132.1, 132.3, 143.3, 158.1, 166.3, 166.5.

<sup>19</sup>F NMR: δ -65.88 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3415, 3030, 2987, 2234, 1755, 1737, 1615, 1516, 1265, 1155, 833 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>, 436.1372 Found, 436.1383.

**Diethyl 2-{2,2,2-trifluoro-1-(4-hydroxyphenyl)-1-(4-methylphenyl)ethyl}propanedioate (51ff)**



Following to **GP8**, **50fb** (0.1986 g, 0.3999 mmol) was used to furnish the desired product **51ff** as a pale colorless oil (0.1580 g, 0.3735 mmol, 93%).

R<sub>f</sub> = 0.23 (hexane:AcOEt = 3:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.128 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.133 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 5.06 (brs, 1H), 6.72-6.78 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.28-7.34 (m, 4H).

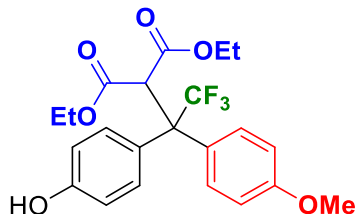
<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 13.91, 13.93, 20.8, 57.4, 60.3 (q, *J* = 23.5 Hz), 62.0, 66.0, 114.9, 127.8 (q, *J* = 285.4 Hz), 128.6, 128.8, 130.9 (q, *J* = 1.9 Hz), 132.3 (q, *J* = 1.9 Hz), 135.3, 138.2, 157.7, 166.6, 166.7.

<sup>19</sup>F NMR: δ -65.74 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3443, 3020, 2985, 2933, 1755, 1731, 1616, 1517, 1215, 1149 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 424.1498; Found, 424.1498.

**Diethyl 2-{2,2,2-trifluoro-1-(4-hydroxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl}propanedioate (51gf)**



Following to **GP8**, **50gb** (0.2160 g, 0.4214 mmol) was used to furnish the desired compound **51gf** as a colorless oil (0.1703 g, 0.3867 mmol, 92%).

R<sub>f</sub> = 0.17 (hexane:AcOEt = 3:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 4.72 (s, 1H), 5.18 (brs, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.29-7.36 (m, 4H).

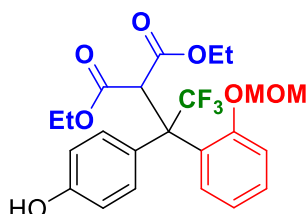
<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 13.9, 55.4, 57.4, 60.0 (q, *J* = 23.7 Hz), 62.0, 113.4, 114.9, 127.8 (q, *J* = 288.9 Hz), 128.7, 129.9, 132.20, 132.24, 157.7, 160.0, 166.7.

<sup>19</sup>F NMR: δ -65.88 (s)

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3502, 3019, 2985, 2938, 1757, 1733, 1557, 1482, 1215, 1162 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, 440.1447; Found, 440.1435.

**Diethyl 2-[2,2,2-trifluoro-1-(4-hydroxyphenyl)-1-{2-(methoxymethoxy)phenyl}ethyl]propanedioate (51gf)**



Following to **GP8**, **50hb** (0.2106 g, 0.3881 mmol) was used to furnish the desired compound **51hf** as a white solid (0.1555 g, 0.3305 mmol, 85%).

m.p.: 149.4 °C.

R<sub>f</sub> = 0.17 (hexane:AcOEt = 3:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.78 (dq, *J* = 10.2, 7.2 Hz, 1H), 3.88 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 4.08 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 4.19 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.90 (brs, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H).

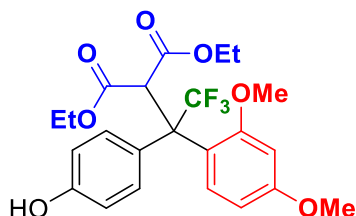
<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 13.8, 14.0, 56.1, 58.0, 60.0 (q, *J* = 24.8 Hz), 61.6, 61.8, 95.4, 114.9, 115.3, 121.4, 127.9 (q, *J* = 285.4 Hz), 128.5, 129.6, 130.2, 132.1, 133.5, 157.3, 157.5, 166.9, 167.8.

<sup>19</sup>F NMR: δ -66.11 (s)

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  3408, 2983, 2916, 2835, 1735, 1711, 1518, 1371, 1275, 1160 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>O<sub>7</sub>, 470.1552; Found, 470.1522.

**Diethyl 2-{1-(2,4-dimethoxyphenyl)-2,2,2-trifluoro-1-(4-hydroxyphenyl)ethyl}propanedioate (51if)**



Following to **GP8**, **50ib** (0.2170 g, 0.3999 mmol) was used to furnish the desired compound **51if** as a white solid (0.1650 g, 0.3507 mmol, 88%).

m.p.: 164.0 °C.

R<sub>f</sub> = 0.25 (hexane:AcOEt = 2:1).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  0.98 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.77 (dq,  $J$  = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (dq,  $J$  = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.87 (dq,  $J$  = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 4.10 (dq,  $J$  = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 4.16 (dq,  $J$  = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 5.02 (brs, 1H), 6.34 (dd,  $J$  = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.40 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 6.75 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.85 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H).

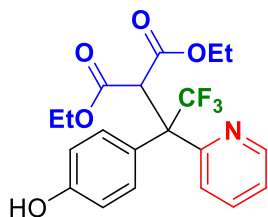
<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  13.8, 14.2, 55.3, 55.5, 57.8, 59.5 (q,  $J$  = 24.9 Hz), 61.4, 61.6, 99.3, 104.7, 114.8, 119.9, 128.1 (q,  $J$  = 286.4 Hz), 129.4, 132.0, 134.8, 157.4, 160.3, 161.6, 167.1, 167.6.

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  -67.38 (s)

IR (KBr)  $\nu$  3445, 3080, 3018, 2969, 1747, 1702, 1611, 1513, 1460, 1159 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>O<sub>7</sub>, 470.1552 Found, 470.1542.

**Diethyl 2-{2,2,2-trifluoro-1-(4-hydroxyphenyl)-1-(2-pyridyl)ethyl}propanedioate (51jf)**



Following to **GP8**, **50jb** (0.1943 g, 0.4018 mmol) was used to furnish the desired product **51jf** as a pale brown solid (0.1476 g, 0.3588 mmol, 90%).

m.p.: 141.3 °C.

R<sub>f</sub> = 0.083 (hexane:AcOEt = 3:1).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  1.12 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 4.02-4.20 (m, 4H), 4.89 (s, 1H), 5.85 (brs, 1H), 6.65-6.70 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 4H), 7.61-7.67 (m, 1H) 8.52-8.55 (m, 1H).



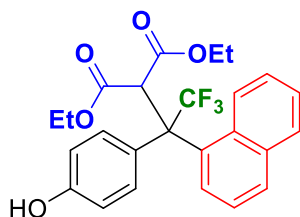
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  13.5, 13.7, 55.7, 61.4, 61.7, 61.8 (q,  $J$  = 23.6 Hz), 114.5, 122.9, 125.2, 126.4 (q,  $J$  = 286.3 Hz), 126.6, 131.4, 135.9, 147.4, 155.9, 156.5, 167.3, 167.4.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -65.80 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3443, 3068, 2997, 2938, 1754, 1733, 1619, 1519, 1249, 1069  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS ( $\text{FAB}^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_5$ , 412.1372; Found, 412.1381.

**Diethyl 2-{2,2,2-trifluoro-1-(4-hydroxyphenyl)-1-(1-naphthyl)ethyl}propanedioate (**51kf**)**



Following to **GP8**, **50kb** (0.2131 g, 0.4001 mmol) was used to furnish the desired product **51kf** as a pale brown oil (0.1709 g, 0.3714 mmol, 93%).

$R_f$  = 0.30 (hexane:AcOEt = 3:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.67 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 3.63 (dq,  $J$  = 10.8, 7.2 Hz, 2H), 4.21 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 4.89 (brs, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.68 (brs, 3H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.46 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H)

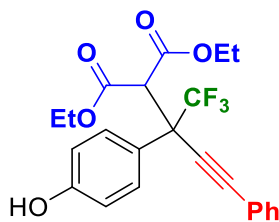
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  13.0, 13.5, 58.5, 61.0 (q,  $J$  = 24.3 Hz), 61.5, 62.4, 114.9, 124.3, 124.7, 125.1, 126.4 (q,  $J$  = 286.4 Hz), 126.9, 128.8, 129.2, 129.8, 130.7, 131.2, 133.1, 134.9, 155.8, 166.0, 166.9.

$^{19}\text{F}$  bNMR:  $\delta$  -63.58 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3444, 3021, 2984, 2938, 1759, 1731, 1615, 1517, 1222, 1150  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS ( $\text{FAB}^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{O}_5$ , 461.1576; Found, 461.1573.

**Diethyl 2-[{1,1,1-trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-4-phenyl}but-3-yn-2-yl]propanedioate (**51lf**)**



Following to **GP8**, **50lb** (0.2026 g, 0.3999 mmol) was used to furnish the desired compound **51lf** as a white solid (0.1685 g, 0.3879 mmol, 97%).

m.p.: 112.0  $^{\circ}\text{C}$ .

$R_f$  = 0.23 (hexane:AcOEt = 3:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.05 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 3.99 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 4.29 (dq, 10.8, 7.2 Hz, 2H), 5.82 (brs, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.32-7.36 (m, 3H), 7.57-7.61 (m, 4H).

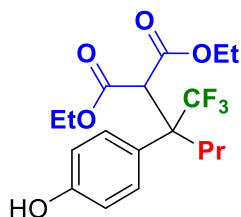
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  13.5, 13.7, 52.0 (q,  $J = 28.6$  Hz), 55.9, 62.0, 62.4, 81.5, 89.7, 115.4, 122.1, 124.6 (q,  $J = 284.5$  Hz), 124.9, 128.2, 128.8, 129.1, 131.9, 156.6, 165.1, 165.6.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -71.72 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3467, 3068, 2988, 2906, 1753, 1735, 1614, 1513, 1239, 1174  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{O}_5$ , 435.1419; Found, 435.1415.

**Diethyl 2-{1,1,1-trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)pent-2-yl}propanedioate (51mf)**



Following to **GP8**, **50m** (0.1794 g, 0.3999 mmol) was used to furnish the desired compound **51mf** as a white solid (0.1351 g, 0.3590 mmol, 97%).

m.p.: 142.3  $^{\circ}\text{C}$ .

$R_f = 0.27$  (hexane:AcOEt = 3:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.98 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.45 (brs, 1H), 1.84 (brs, 1H), 2.34-2.45 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 1H), 3.89 (dq,  $J = 10.8, 7.2$  Hz, 2H), 4.15 (s, 1H), 4.24 (dq,  $J = 10.8, 7.2$  Hz, 2H), 5.78 (brs, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

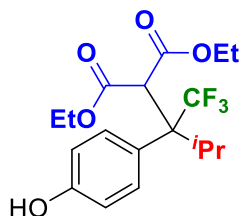
$^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  13.9, 14.1, 15.0, 18.5, 31.1, 54.0 (q,  $J = 23.0$  Hz), 57.8, 61.7, 62.2, 115.9, 126.6, 128.4 (q,  $J = 285.2$  Hz), 130.0, 157.9, 166.2, 166.7

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -65.55 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3601, 2990, 2938, 2900, 1745, 1711, 1591, 1521, 1266, 1149  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_5$ , 376.1498; Found, 376.1482.

**Diethyl 2-{1,1,1-trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-3-methylbut-2-yl}propanedioate 2-(1-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-1-trifluoromethylpropyl)propanedioate (51nf)**



Following to **GP8**, **50n** (0.1794 g, 0.3999 mmol) was used to furnish the desired compound **51nf** as a colorless oil (0.0696 g, 0.1849 mmol, 46%).

$R_f = 0.27$  (hexane:AcOEt = 3:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.92 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.09 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.16 (d,  $J$  = 6.6 Hz 3H) 1.25 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 3.07-3.12 (m, 1H), 4.01 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 4.20 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 5.84 (brs, 1H), 6.69-6.75 (m, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H).

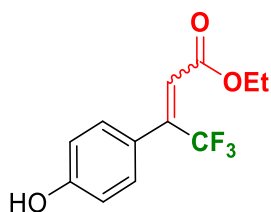
$^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  13.9, 14.0, 19.4, 19.5, 33.3, 56.5, 58.1 (q,  $J$  = 21.7 Hz), 61.7, 62.2, 115.3, 127.7, 129.2 (q,  $J$  = 288.4 Hz), 130.3 (q,  $J$  = 1.8 Hz), 157.3, 167.0, 167.3.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -73.77 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3443, 3019, 2989, 1750, 1731, 1617, 1520, 1267, 1216, 1164  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_5$ , 376.1498; Found, 376.1482.

#### Ethyl 4,4,4-trifluoro-3-(4-hydroxyphenyl)but-2-enoate (57)



Following to **GP8**, **50pb** (0.2051 g, 0.4164 mmol) was used to furnish the desired compound as a colorless oil as the stereoisomeric mixture (0.099 g, 0.3805 mmol, 91%, major:minor = 83:27).

$R_f$  = 0.43 (hexane:AcOEt = 3:1).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3418, 3021, 2983, 1715, 1613, 1516, 1444, 1373, 1281, 1173  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$ , 260.0660; Found, 260.0677.

Major isomer

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.14 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 4.09 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 5.36 (brs, 1H), 6.57 (q,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 6.79-6.87 (m, 2H), 7.17 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  13.7, 61.6, 115.4, 122.53 (q,  $J$  = 274.8 Hz), 122.54, 123.6 (q,  $J$  = 5.6 Hz), 130.2, 142.9 (q,  $J$  = 31.0 Hz), 157.1, 165.3.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -68.81 (s).

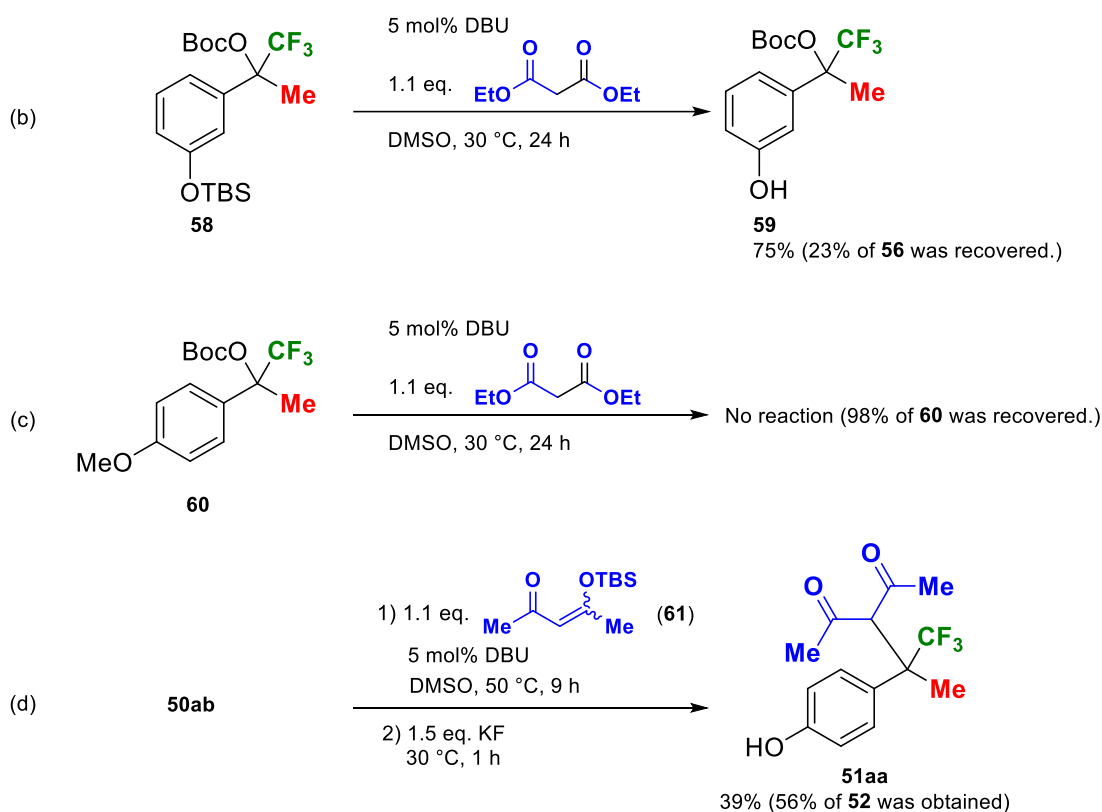
Minor isomer

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.35 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 4.30 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 5.29 (brs, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.79-6.87 (m, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  13.9, 62.0, 115.6, 122.3 (q,  $J$  = 275.4 Hz), 125.4, 125.7 (q,  $J$  = 2.5 Hz), 129.3, 137.7 (q,  $J$  = 31.0 Hz), 157.3, 165.7.

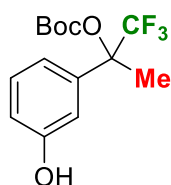
$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -61.41 (s).

#### Experiments for obtaining mechanistic information (Scheme 1-24).



**(b) Usage of the *meta*-substituted 50ab analogs to the standard conditions**

**1,1-Dimethylethyl {1,1,1-trifluoro-2-(3-hydroxyphenyl)prop-2-yl} carbonate (**59**)**



Following to **GP8**, **58** (0.1685 g, 0.4006 mmol) was used to afford the desilylated product as a white solid (0.0908 g, 0.297 mmol, 75%) along with recovery of **58** (0.0397 g, 0.0944 mmol, 23%).

R<sub>f</sub> = 0.17 (hexane:AcOEt = 10:1).

m.p.: 153.2 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.43 (s, 9H), 2.09 (s, 3H), 5.08 (s, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 8.1, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.01 (ddd, *J* = 7.8, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR: δ 18.4 (q, *J* = 1.2 Hz), 27.6, 81.9 (q, *J* = 29.2 Hz), 83.7, 113.9, 116.1, 118.6, 126.6 (q, *J* = 283.4 Hz), 129.5, 137.1, 150.4, 155.7.

<sup>19</sup>F NMR: δ -81.84 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3528, 3094, 2985, 2922, 1758, 1591, 1491, 1372, 1260, 1188 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 306.1079; Found, 306.1102.

**(c) Usage of *para*-methoxy-substituted 50ab analogs to the standard conditions**

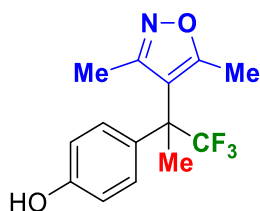
Following to **GP8**, usage of **60** (0.1280 g, 0.3996 mmol) led to recovery of the starting material (0.1255 g, 0.3918 mmol, 98%).

**(d) Reaction of 2a with the enol silyl ether**

Following to **GP8**, the enol *t*-butyldimethylsilyl ether from acetylacetone<sup>9</sup> (0.0948 g, 0.0442 mmol) was used to afford a mixture of **51aa** (0.0454 g, 0.158 mmol, 39%) and **52** (0.0423 g, 0.225 mmol, 56%).

**Synthetic applications**

**3,5-Dimethyl-4-{1,1,1-trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)prop-2-yl}isoxazole (**63**)**



Literature procedure was modified as follows.<sup>10</sup> To a pressure tight glass tube were added **51aa** (0.1150 g, 0.3989 mmol), hydroxylamine hydrochloride (0.0310 g, 0.446 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.0475 g, 0.448 mmol), and EtOH (2 mL), and the mixture was stirred for 18 h at 80 °C. Then, H<sub>2</sub>O was added to the reaction mixture which was extracted with AcOEt three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 3:1) to give the desired product **63** as a white solid (0.0800 g, 0.280 mmol, 70%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 123.7 °C.

<sup>1</sup>H NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 1.78 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.53 (bs, 1H).

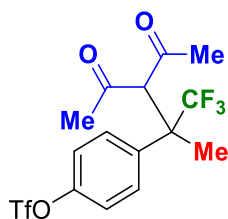
<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 12.4, 13.3 (q, *J* = 1.9 Hz), 24.2 (q, *J* = 2.5 Hz), 48.6 (q, *J* = 26.0 Hz), 114.6, 116.2, 129.0 (q, *J* = 282.3 Hz), 129.3 (q, *J* = 1.8 Hz), 131.9, 157.6, 160.2, 167.7.

<sup>19</sup>F NMR: δ -72.15 (s).

IR (KBr) ν 3235, 3015, 2932, 2955, 2922, 1594, 1520, 1446, 1282, 1158 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 287.1055; Found, 287.1048.

**3-[1,1,1-Trifluoro-2-[4-{(trifluoromethanesulfonyl) oxy}phenyl]prop-2-yl]pentane-2,4-dione**



To a 10 mL round-bottomed flask were added **51aa** (0.2881 g, 0.9994 mmol), NEt<sub>3</sub> (0.20 mL, 1.4 mmol), and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL), where Tf<sub>2</sub>O (0.20 mL, 1.2 mmol) was added at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. Then, sat. NaHCO<sub>3</sub> aq. was slowly added which was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 2:1) to give the desired product as a white solid (0.3013 g, 0.7168 mmol, 72%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 75.7 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.93 (s, 6H), 2.51 (s, 3H), 4.86 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).

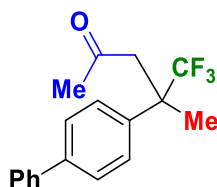
<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 14.5, 31.3, 33.3, 50.3 (q, *J* = 24.2 Hz), 67.5, 118.7 (q, *J* = 320.4 Hz), 121.3, 126.9 (q, *J* = 283.2 Hz), 129.3, 137.7, 149.1, 197.7, 200.7.

<sup>19</sup>F NMR: δ -74.11 (s, 3F), -72.70 (s, 3F).

IR (KBr) ν 3118, 3080, 3013, 2965, 1731, 1705, 1598, 1420, 1212, 1141 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S, 421.0544; Found, 421.0570.

#### 4-Biphenyl-4-(trifluoromethyl)pentan-2-one (**64**)



To a pressure tight glass tube were added 3-[1,1,1-trifluoro-2-[4-[(trifluoromethanesulfonyl)oxy]phenyl]prop-2-yl]pentane-2,4-dione (0.0840 g, 0.200 mmol), phenylboronic acid (0.0488 g, 0.400 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.1658 g, 1.200 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0115 g, 0.0996 mmol), toluene (0.4 mL), EtOH (0.4 mL), and H<sub>2</sub>O (0.2 mL), and the mixture was stirred for 24 h at 80 °C. Then, H<sub>2</sub>O was added to the reaction mixture which was extracted with AcOEt three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:1) to give the desired product **64** as a colorless oil (0.0579 g, 0.189 mmol, 95%).

R<sub>f</sub> = 0.17 (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.80 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.93 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 4H), 7.57-7.60 (m, 4H).

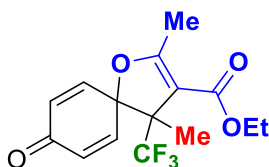
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  18.5 (q,  $J$  = 2.5 Hz), 31.5, 46.0 (q,  $J$  = 24.2 Hz), 47.0 (d,  $J$  = 1.2 Hz), 126.96, 127.04, 127.4, 127.5 (q,  $J$  = 283.5 Hz), 127.7, 128.7, 136.1, 140.3, 140.5, 203.8.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -77.38 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3031, 2955, 2927, 1725, 1487, 1263, 1151, 1075, 1282, 1158  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS ( $\text{FAB}^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}$ , 306.1232; Found, 306.1220.

**Ethyl 2,4-dimethyl-8-oxo-4-(trifluoromethyl)-1-oxaspiro[4.5]deca-2,6,9-triene-3-carboxylate (66)**



Literature procedure was modified as follows.<sup>11</sup> To a test tube were added **51ef** (0.0798 g, 0.251 mmol), iodobenzene (0.0051 g, 0.025 mmol), and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL), where TFA (0.25 mL) and *m*CPBA (contains. *ca.* 30% water) (0.0998 g, 0.376 mmol) were slowly added at 0  $^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred for 1 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$  aq. and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 3:1) to give the desired product **66** as a brown solid (0.0371 g, 0.117 mmol, 53%).

$R_f$  = 0.50 (hexane:AcOEt = 2:1).

m.p.: 73.3  $^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.31 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 2.29-2.35 (m, 3H), 4.20 (dq,  $J$  = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 4.26 (dq,  $J$  = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 6.29 (dd,  $J$  = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 6.42 (dd,  $J$  = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J$  = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 6.78 (dq,  $J$  = 10.2, 3.0 Hz, 1H).

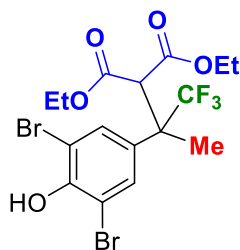
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  14.1, 15.1, 29.6, 58.8 (q,  $J$  = 25.5 Hz), 60.1, 84.6, 104.5, 126.6 (q,  $J$  = 286.3 Hz), 129.6, 131.6, 141.1 (q,  $J$  = 1.8 Hz), 142.4, 163.8, 171.6, 184.1.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -73.62 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3066, 2999, 2925, 2860, 1709, 1633, 1447, 1373, 1249, 1166  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS ( $\text{FAB}^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_4$ , 316.0922; Found, 316.0923.

**Diethyl {2-(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)-1,1,1-trifluoroprop-2-yl}propanedioate (67)**



Literature procedure was modified as follows.<sup>12</sup> To a pressure tight glass tube were added **51af** (0.0684 g, 0.200 mmol), oxone® (0.2459 g, 0.4000 mmol), KBr (0.0476 g, 0.400 mmol), and MeOH (1 mL), and the mixture was stirred for 3 h at 50 °C. After removal of MeOH by a rotary evaporator, to the reaction mixture was added H<sub>2</sub>O and the mixture was extracted with AcOEt three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 3:1) to give the desired product **67** as a colorless oil (0.0966 g, 0.191 mmol, 95%).

R<sub>f</sub> = 0.33 (hexane:AcOEt = 3:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.97 (brs, 1H), 7.57 (s, 2H).

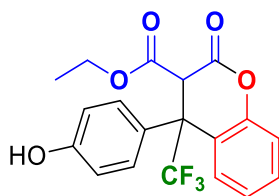
<sup>13</sup>C NMR: δ 13.7, 13.8, 14.3 (q, *J* = 1.8 Hz), 48.8 (q, *J* = 24.9 Hz), 54.5, 61.7, 62.2, 109.8, 126.5 (q, *J* = 255.1 Hz), 131.2, 131.5, 149.4, 165.2, 166.0.

<sup>19</sup>F NMR: δ -73.81 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3442, 3019, 2985, 2938, 1758, 1733, 1516, 1369, 1259, 1148 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>Br<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 503.9395; Found, 503.9383.

#### Ethyl 4-(4-hydroxyphenyl)-4-(trifluoromethyl)-2-oxochroman-3-carboxylate (**68**)



To a pressure tight glass tube were added **51gf** (0.0945 g, 0.201 mmol), *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (0.0168 g, 0.0883 mmol), and EtOH (2 mL), and the mixture was stirred for 12 h at 80 °C. Then, H<sub>2</sub>O was added to the reaction mixture which was extracted with Et<sub>2</sub>O three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 3:1) to give the desired product **68** as a colorless oil as a diastereomeric mixture (0.0646 g, 0.1699 mmol, 85%, *dr* = 82:18). (<sup>13</sup>C NMR spectra of these two isomers were not completely identified, so all peaks were described.)

R<sub>f</sub> = 0.20 (hexane:AcOEt = 3: 1).

<sup>13</sup>C NMR: δ 13.3, 13.4, 52.6, 53.5, 54.3 (q, *J* = 27.2 Hz), 55.4 (q, *J* = 25.4 Hz), 62.8, 115.3, 117.5, 117.6, 119.7, 124.4, 124.8, 125.09 (q, *J* = 284.1 Hz), 125.10, 126.1 (q, *J* = 284.7 Hz), 127.2 (q, *J* = 2.5



Hz), 129.5, 130.2 (q,  $J = 2.5$  Hz), 130.4, 131.2, 141.2, 151.3, 153.0, 156.3, 156.9, 161.6, 162.5, 164.3, 164.0.

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  3446, 3050, 2984, 2938, 1759, 1731, 1615, 1517, 1226, 1150 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): [M+Na]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Na, 483.0769; Found, 483.0814.

Major isomer

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  1.11 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.05 (dq,  $J = 10.8, 7.2$  Hz, 1H), 4.14 (dq,  $J = 10.8, 7.2$  Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 5.63 (brs, 1H), 6.71 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.16-7.35 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H).

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  -67.68 (s)

Minor isomer

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  0.90 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.66 (dq,  $J = 10.8, 7.2$  Hz, 1H), 3.85 (dq,  $J = 10.8, 7.2$  Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 5.63 (brs, 1H), 6.78 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.16-7.35 (m, 4H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H).

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  -70.61 (s)

#### X-Ray Crystallographic Data of the Compounds 51hf and 66.

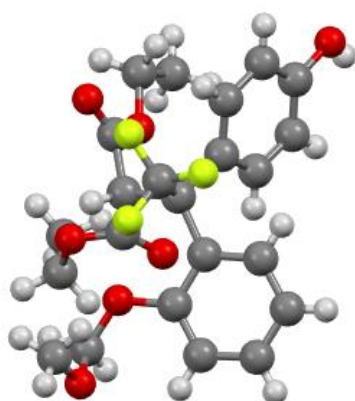


Table 1. Crystal data and structure refinement for D:.

Identification code	<b>51hf</b>	
Empirical formula	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	
Formula weight	470.43	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	<i>P</i> -1	
Unit cell dimensions	$a = 8.6848(3)$ Å	$\alpha = 84.786(3)^\circ$ .

	$b = 9.8256(3) \text{ \AA}$	$\beta = 88.888(3)^\circ$ .
	$c = 13.1255(5) \text{ \AA}$	$\gamma = 89.989(3)^\circ$ .
Volume	$1115.20(7) \text{ \AA}^3$	
Z	2	
Density (calculated)	$1.401 \text{ mg/m}^3$	
Absorption coefficient	$0.119 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	492	
Crystal size	$0.213 \times 0.185 \times 0.169 \text{ mm}^3$	
Theta range for data collection	$2.791$ to $25.497^\circ$ .	
Index ranges	$-10 \leq h \leq 10$ , $-11 \leq k \leq 11$ , $-15 \leq l \leq 15$	
Reflections collected	9822	
Independent reflections	4031 [ $R(\text{int}) = 0.0777$ ]	
Completeness to $\theta = 25.242^\circ$	97.3 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on $F^2$	
Data / restraints / parameters	4031 / 0 / 302	
Goodness-of-fit on $F^2$	0.959	
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0511$ , $wR2 = 0.1197$	
R indices (all data)	$R1 = 0.0610$ , $wR2 = 0.1282$	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	$0.212$ and $-0.239 \text{ e.\AA}^{-3}$	

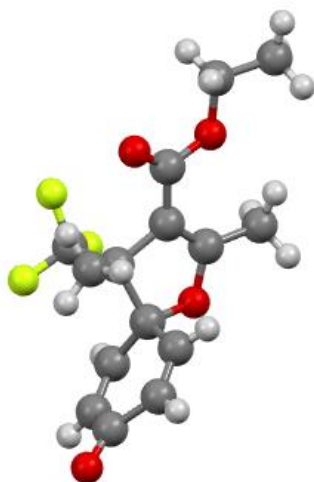


Table 1. Crystal data and structure refinement for D:.

Identification code	<b>63</b>	
Empirical formula	C15 H15 F3 O4	
Formula weight	316.27	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 7.3643(8) Å	$\alpha$ = 90°.
	<i>b</i> = 8.6863(10) Å	$\beta$ = 90°.
	<i>c</i> = 22.636(3) Å	$\gamma$ = 90°.
Volume	1448.0(3) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.451 mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.129 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	656	
Crystal size	0.190 x 0.170 x 0.170 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	2.956 to 25.499°.	
Index ranges	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 4, -10 ≤ <i>k</i> ≤ 9, -27 ≤ <i>l</i> ≤ 17	
Reflections collected	4392	
Independent reflections	2686 [R(int) = 0.0302]	
Completeness to theta = 25.242°	99.7 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	2686 / 0 / 202	

Goodness-of-fit on $F^2$	1.073
Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0569$ , $wR2 = 0.1294$
R indices (all data)	$R1 = 0.0747$ , $wR2 = 0.1461$
Absolute structure parameter	0.3(8)
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.271 and -0.186 e. $\text{\AA}^{-3}$
Flack parameter	$0.3 \pm 0.8$

## 参考文献

- 1 Hille, U. E.; Hu, Q.; Vock, C.; Negri, M.; Bartels, M.; Müller-Vieira, U.; Lauterbach T.; Hartmann, R. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2765.
- 2 Reid W. B.; Watson, D. A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6832.
- 3 Zhu, F.; Yang, G.; Zhou, S.; Wu, X.-F. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 5707.
- 4  $^i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$  was prepared by referring to the following literature. See, Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333. I/Mg exchange reaction was conducted by referring to the following literature. See, Funabiki, K.; Hayakawa, A.; Kani, R.; Inuzuka T.; Kubota, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5978.
- 5 This compound was synthesized (2.5941 g, 11.951 mmol, 80%) according to the following literature. See Tang, R. J.; Milcent, T.; Crousse, B. *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 930.
- 6 Venkanna, A.; Cho, K.-H.; Dhorma, L. P.; Kumar, D. N.; Hah, J. M.; Park, H.; Kim S.-Y.; Kim, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *163*, 453.
- 7 Amides were prepared from the corresponding carboxylic acid chlorides: see, John, J. M.; Loorthuraja, R.; Antoniuk, E.; Bergens, S. H. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 1181.
- 8 (a) Connors, D. M.; Goroff, N. S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4262; (b) Vita M. V.; Waser, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3246.
- 9 This compound was synthesized (0.5050 g, 2.356 mmol, 16%) by referring to the following literature. See, Veysoglu, T.; Mitscher, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1299.
- 10 Santra, S.; Porey A.; Guin, J. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 477.
- 11 Martins, L. J.; Ferreira, B. R. V.; Almeida, W. P.; Lancellotti, M.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5264.
- 12 Kumar, M. A.; Rohitha, C. N.; Kulkarni, S. J.; Narender, N. *Synthesis* **2010**, 1629.

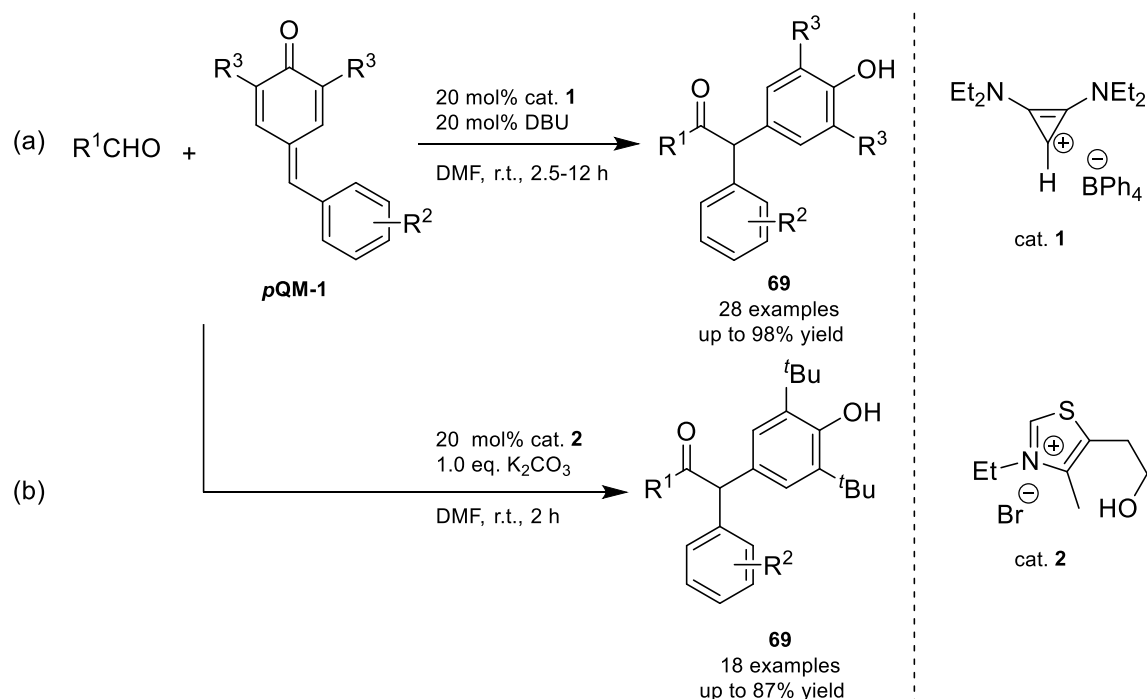
## 第2章 NHC触媒を用いたアルデヒド類の系内発生パラキノンメチド

### への 1,6-付加反応による $\alpha$ 位に $\text{CF}_3$ 基を含む第四級炭素を有する ケトンの新規合成法の開発と高ジアステレオ選択的二連続四置 換炭素の構築

#### 2-1 緒言

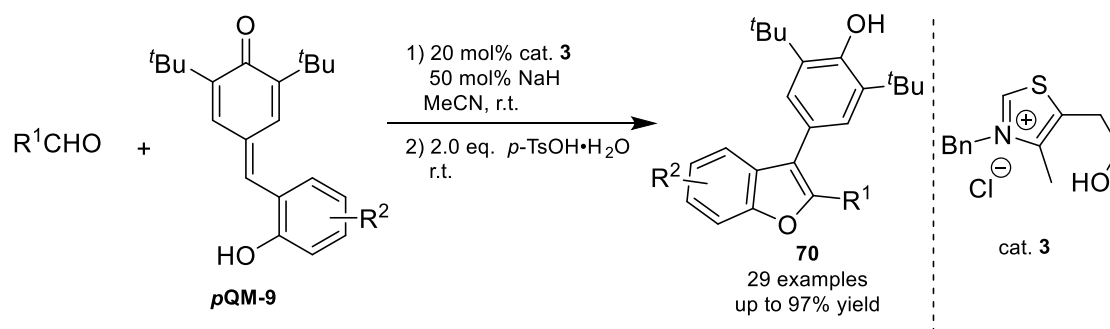
前章で炭素求核剤として、活性メチレン化合物、acetone cyanohydrine、エノールシリルエーテルの 3 種類が適用できることが判明した。続いて本手法で合成できる第四級炭素骨格の多様化を目指し、その他の炭素求核剤の検討を行うことにした。

第二章の緒論で述べたように、これまでに様々な炭素求核剤と *pQM* との反応が報告されている。特にそれらの反応の中でも、今回開発した基質 **50Xb** の特性を考慮し、塩基性条件下で行うことのできる反応が最適であると考え、Scheme 2-1 に示したアシルアニオン等価体との反応に注目した<sup>1</sup>。Anand らや Sun らが報告したこれらの手法は、アルデヒドと NHC 触媒との反応により、系内で発生す Breslow 中間体がアシルアニオン等価体として作用し、*pQM*-1 への 1,6-付加反応を経て、ケトン **69** を与えるというものである。



Scheme 2-1 Reaction of *pQM*-1 with acylanion equivalents from aldehydes and NHC catalysts

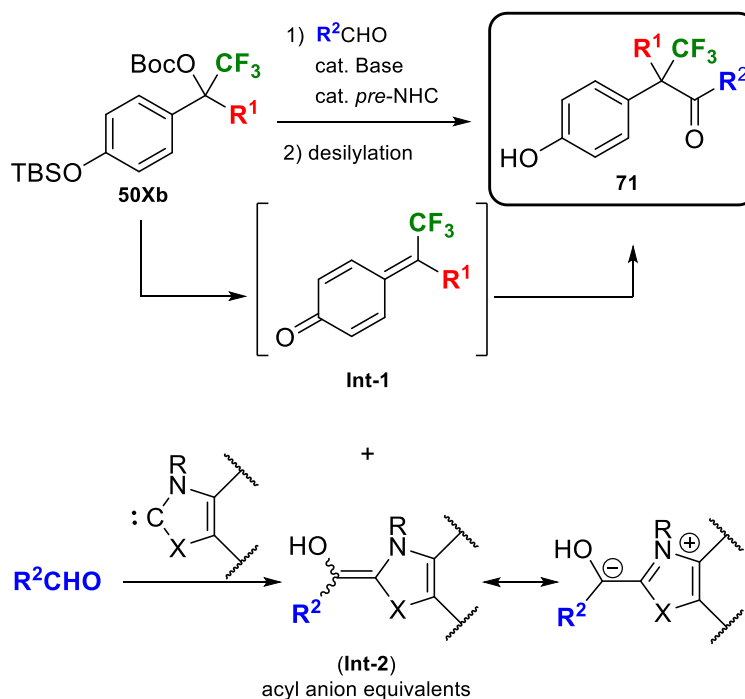
また、Anand らは、*p*QM-9 とアシルアニオン等価体との反応後、過剰量の酸を加えることで、2,3-diarylbenzo[*b*]furan 類 **70** の合成も達成している (Scheme 2-2)。



**Scheme 2-2 Tandem reaction of *p*QM-9 with acyl anion equivalents for synthesis of **70****

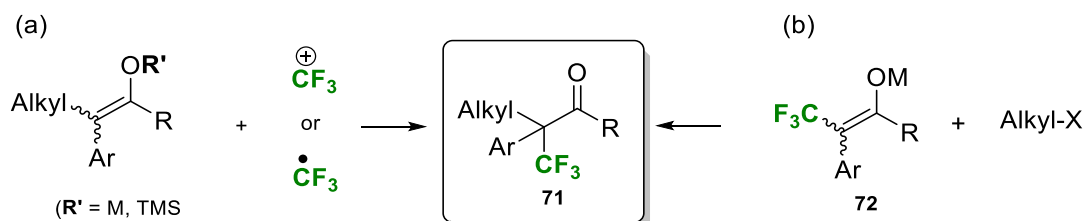
これまでのところ、これら以外には、*p*QM とアシルアニオン等価体との反応は報告されておらず、第四級炭素骨格の構築も達成されていない。

つまり、**Int-1** との反応で、炭素求核剤としてアシルアニオン等価体 **Int-2** を適用することができれば、 $\alpha$ 位に  $\text{CF}_3$  基を含み第四級炭素を有するケトン **71** の新規合成法となる (Scheme 2-3)。



**Scheme 2-3 1,6-addition of acyl anion equivalents to *p*QMs with a  $\text{CF}_3$  group**

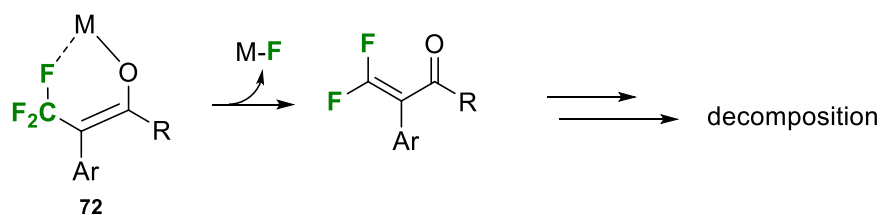
一般的に、この種のケトンには二つの合成経路が考えられる (Scheme 2-4)。序論でも触れた、いわゆる【直接導入法 (Scheme 2-4-a)】と【ビルディング・ブロック法 (Scheme 2-4-b)】である。



Scheme 2-4 Plausible synthetic route for 68

前者の場合では、序論 Scheme 6 でも触れたが、多置換の金属エノラートまたは、エノールシリルエーテルを、 $\text{CF}_3$  のラジカル種もしくはカチオン種と反応させる経路が主である。特に、 $\text{CF}_3$  基源として Togni 試薬等の超原子価ヨウ素試薬が採用される場合が多い。これらの試薬は非常に強力な  $\text{CF}_3$  基導入剤である一方、高価であることに加え、爆発性が指摘されていることが問題点として挙げられる<sup>2</sup>。

また、ビルディング・ブロック法では、一部の遷移金属エノラートを除いて<sup>3</sup>、72 の安定性に問題が挙げられる。例えば LDA 等の一般的な塩基で 72 を発生させた際には、 $\text{CF}_3$  基の  $\alpha$ -位にアニオンが発生する。この際、強固な金属フッ素結合に起因する脱フッ素化反応 ( $\beta$ -脱離) が容易に進行し、72 の分解が優先してしまう<sup>4</sup> (Scheme 2-5)。また、これらのアニオン種を求核剤として利用する例も序論で紹介したが、 $\text{CF}_3$  基に加えて、カルボニル部位の誘起効果によって、反応性が低下しているため汎用性が低い。

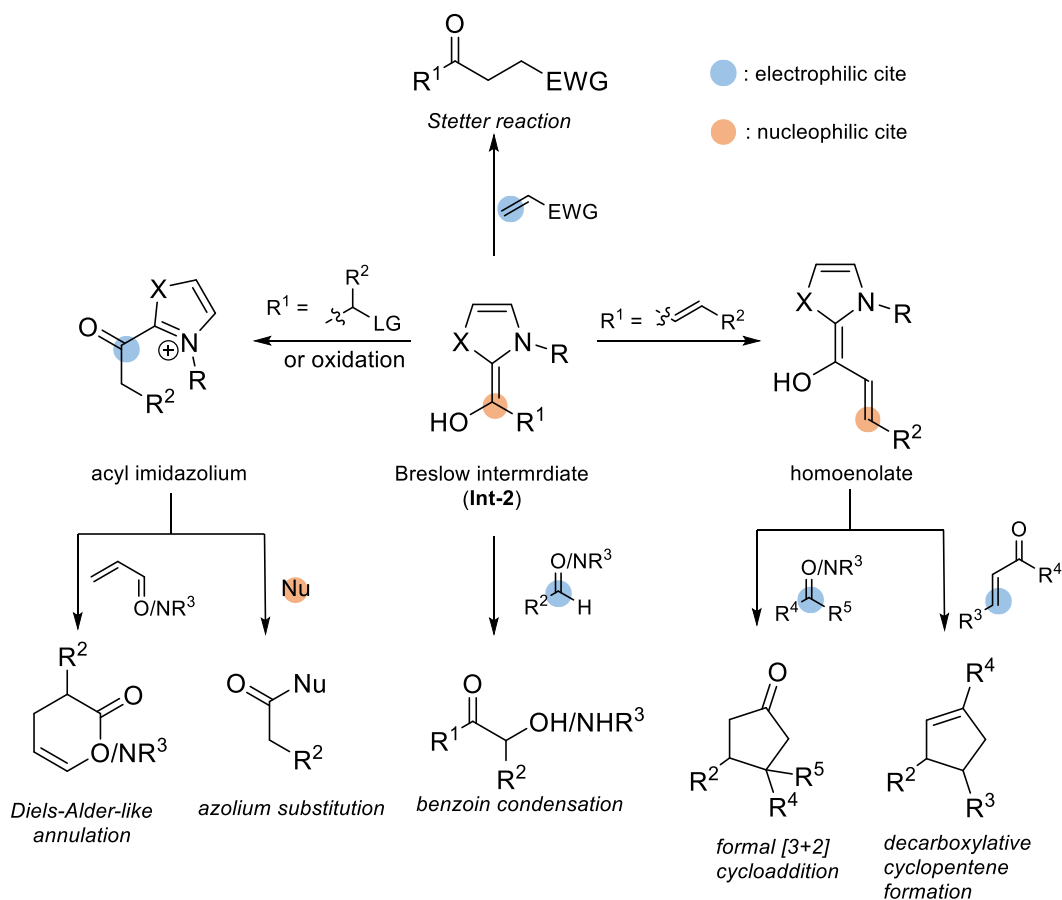


Scheme 2-5 Decomposition of 69

近年、上記以外の手法により、71 を合成する手法が開発されているものの<sup>5</sup>、光反応条件等の特殊条件や、埋蔵量が懸念される遷移金属触媒を必要とする手法が主となっている。

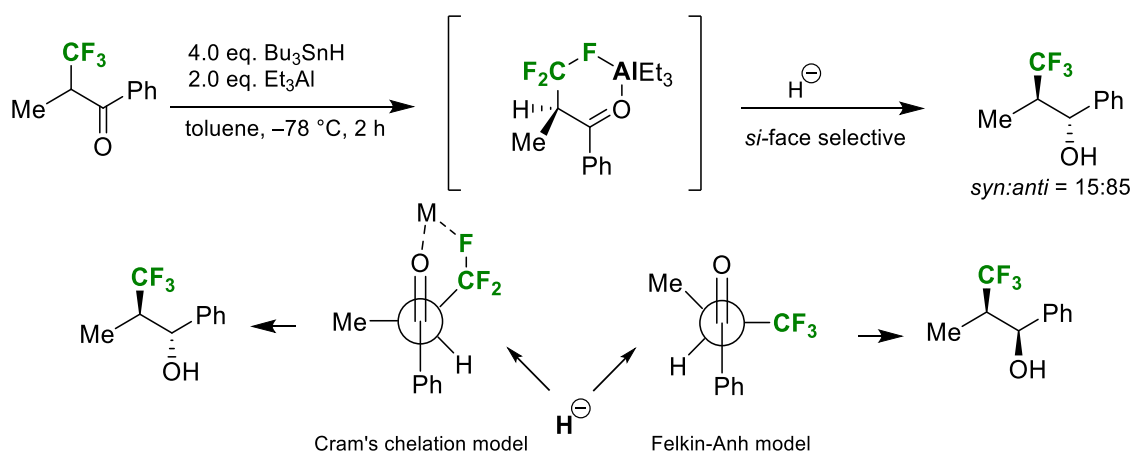
ところで、NHC 触媒は近年盛んに研究が行われている有機触媒の一つである。特に上述した Breslow 中間体 Int-2 を経由するアルデヒドの極性転換反応は精力的に研究されており、多くの複雑な分子の合成に利用されている<sup>6</sup> (Scheme 2-6)。





**Scheme 2-6 Major NHC-catalyzed umpolung reaction of aldehydes via Breslow intermediate**

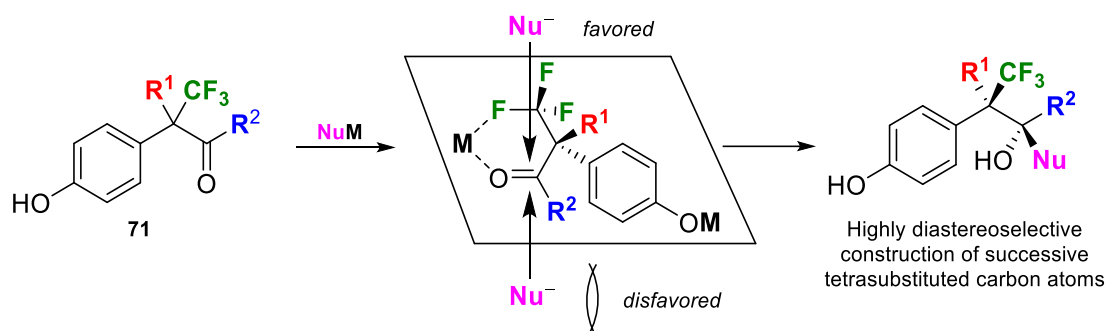
さらに、NHC 触媒前駆体である有機塩は、空气中で安定なものも多く非常に扱いやすいことに加え、市販の試薬から多様な構造を容易に合成できる。つまり、Scheme 2-3 に示した反応が実現されれば、所望の骨格構築のための簡便な手法となることが期待される。



**Scheme 2-7 Diastereo selective hydride reduction by way of M-F interaction**

ところで、Hanamoto、Fuchikami らは、カルボニルの  $\alpha$  位に  $\text{CF}_3$  基を有するケトンである 3,3,3-trifluoro-2-methyl-1-phenylpropan-1-one の高ジアステレオ選択的な還元反応を、金属とフッ素とのキレーションを利用することで達成している (Scheme 2-7)<sup>7</sup>。

上記の例を踏まえると、ケトン **71** に対する金属求核剤の 1,2-付加反応は、適切な金属とフッ素原子とのキレーションを利用することで、求核剤の接近方向の制御が大いに期待できる (Scheme 2-8)。この反応が予想通り進行すれば、報告例が少ない、高ジアステレオ選択的鎖状二連続四置換炭素の構築法となるため<sup>8</sup>、非常に有意義である。



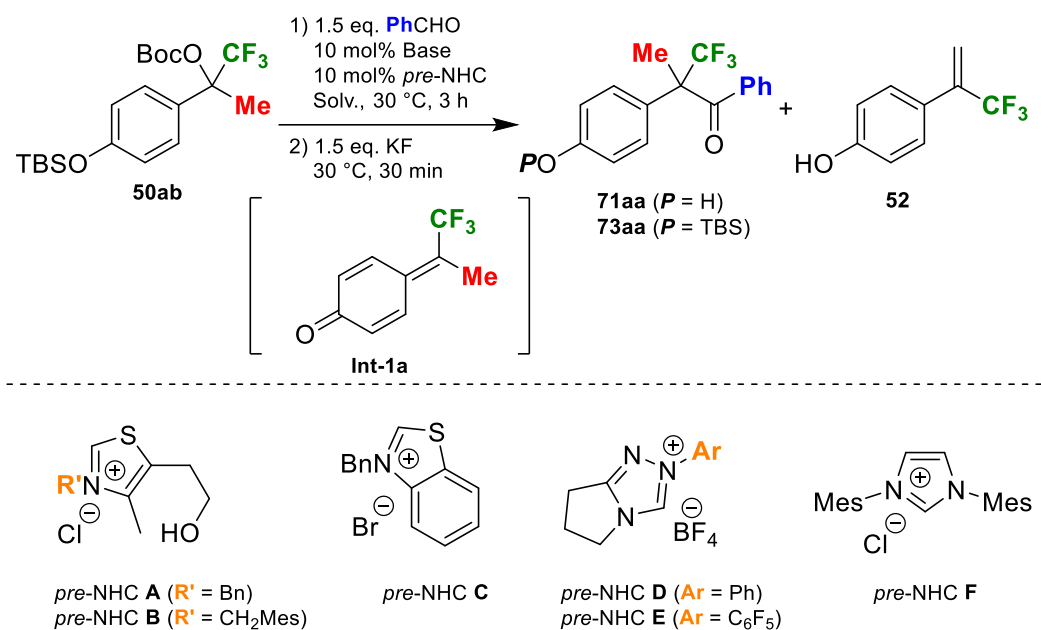
**Scheme 2-8 Working hypothesis of highly diastereoselective 1,2-addition of metal nucleophiles**

以上述べてきた背景より、本章では「系内発生  $p\text{QM}$  への NHC 触媒を用いたアルデヒド類の 1,6-付加反応による  $\alpha$  位に  $\text{CF}_3$  基を含む第四級炭素を有するケトンの新規合成法の開発と高ジアステレオ選択的二連続四置換炭素の構築」の実現を目指し、研究を行った。本章では、その結果について具体的に述べていく。

## 2-2 アシルアニオン等価体との反応条件の最適化

チアゾリウム型の NHC 触媒前駆体 *pre*-NHC **A** 存在下、第 1 章で最適な塩基として定めた DBU と、ベンズアルデヒドを用いて、DMSO 中で基質 **49ab** との反応を行った (Table 2-1, Entry 1)。その結果、目的とする付加体 **71aa** とその TBS 保護体である **73aa** の混合物として少量得られた。この際、<sup>19</sup>F NMR でその収率を求めたが、これらのピークの一部が重なっていたため、収率は **71aa** と **73aa** の合計値として記載している。次に塩基を DBU から TBAF に変更したところ、その合計収率が 67%まで改善された (Entry 2)。続いて溶媒の検討を行った。DMSO よりも極性が低い溶媒である DMF、THF や toluene を検討したが、その極性が低下するにつれて **71aa** と **73aa** の収率も低下した (Entries 3-5)。特に toluene 中では、9 割近く **49ab** が回収されたことから、**Int-1a** の発生が触媒量の塩基では十分に進行しないことが示唆された。一方、DMSO、DMF や THF 中では、反応が複雑化していたため、アシルアニオン等価体との反応よりも **Int-1a** の分解が主に進行していると考えられた。その原因の一つとして、塩基と **49ab** との反応が速いために、活性種である **Int-1a** が短時間に発生することが考えられた。つまり、**Int-1a** の分解速度が、アシルアニオン等価体の発生速度、またはそれと **Int-1a** との反応速度よりも速いという仮説を立てた。そこで、反応溶液を希釈することで、**Int-1a** を徐々に発生させることができれば、**Int-1a** の分解が抑えられると期待した。そのため、Entry 6 では反応溶液を 0.25 M から 0.1 M に変更し反応を行った。その結果、Entry 2 と比較して、期待通り収率の改善が見られた。Entries 7-9 では、再度塩基の検討を行った。TBAF 以外の塩基として DBU、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いたところ、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いた際に **71aa** と **73aa** が最も高い収率(合計 93%)で得られたため、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を最適塩基として定めた (Entries 7-9)。続いて、その他 NHC 触媒前駆体を用いて検討を行った。*pre*-NHC **A** と同様のチアゾリウム型の *pre*-NHC **B**, **C** では、大幅に収率の低下が確認された (Entries 10, 11)。また、トリアゾリウム型の *pre*-NHC **D**, **E**、イミダゾリウム型の *pre*-NHC **F** では殆ど目的とする反応は進行しなかった (Entries 12-14)。さらに、触媒量とアルデヒドの当量についても検討を行ったが、どちらも減量させるとそれに伴い収率も低下した (Entries 15, 16)。最後に反応温度の検討を行ったところ、50 °C へと昇温させると若干の収率向上が見られたが、70 °C まで昇温すると目的物の収率は大きく低下した (Entries 17, 18)。再度 50 °C での反応を行うと、2 時間で反応が完結していたことが明らかになった (Entry 19)。以上より、Entry 19 を最適条件として見出すことができた。

**Table 2-1 Optimization of the reaction conditions of 1,6-addition of acyl anion equivalent**



Entry	concentration (M)	Base	<i>pre</i> -NHC	Solv.	<sup>19</sup> F NMR yield <sup>a</sup> (%)	
					<b>71aa+73aa</b>	<b>52</b>
1	0.25	DBU	<b>A</b>	DMSO	5	15
2	0.25	TBAF	<b>A</b>	DMSO	67	4
3	0.25	TBAF	<b>A</b>	DMF	6	27
4 <sup>b</sup>	0.25	TBAF	<b>A</b>	THF	Trace	8
5	0.25	TBAF	<b>A</b>	Toluene	0	0
6	0.10	TBAF	<b>A</b>	DMSO	74	1
7	0.10	DBU	<b>A</b>	DMSO	5	18
8	0.10	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>A</b>	DMSO	93	1
9	0.10	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>A</b>	DMSO	86	6
10	0.10	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>B</b>	DMSO	21	22
11	0.10	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>C</b>	DMSO	2	25
12	0.10	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>D</b>	DMSO	0	12
13	0.10	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>E</b>	DMSO	15	24
14	0.10	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>F</b>	DMSO	0	9
15 <sup>c</sup>	0.10	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>A</b>	DMSO	75	9
16 <sup>d</sup>	0.10	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>A</b>	DMSO	75	6
17 <sup>e</sup>	0.10	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>A</b>	DMSO	97	Trace
18 <sup>f</sup>	0.10	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>A</b>	DMSO	35	31
19 <sup>g</sup>	0.10	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>A</b>	DMSO	95 [84] <sup>h</sup>	Trace

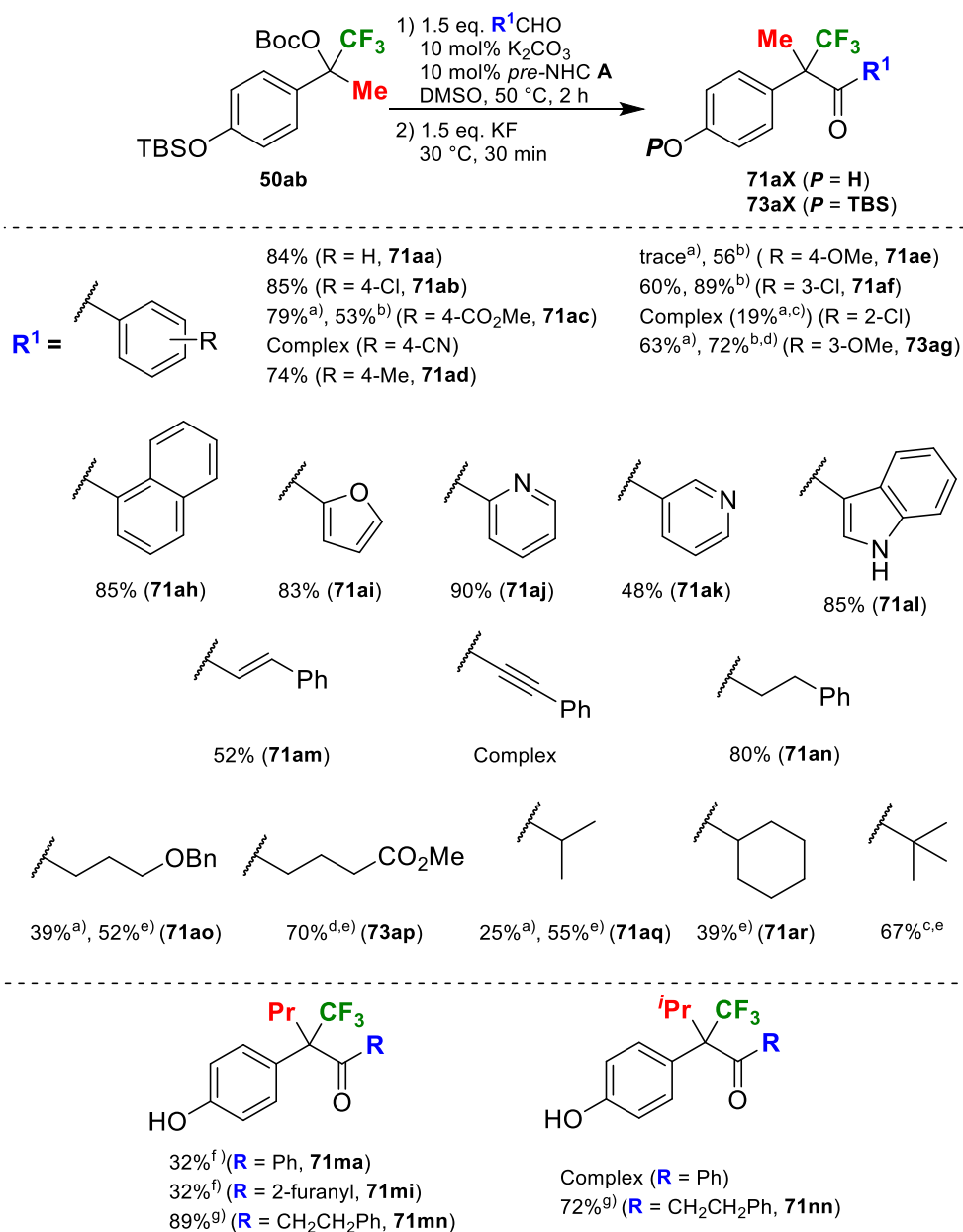
a) Yields determined by <sup>19</sup>F NMR right before the step 2. b) 87% (<sup>19</sup>F NMR Yield) of **50ab** was recovered. c) Usage of 5 mol% of cat **A**. d) Usage

of 1.1 eq. of PhCHO. e) Conducted at 50 °C. f) Conducted at 70 °C. g) Conducted at 50 °C for 2 h. h) The isolated yield of **71aa**.

### 2-3 基質適用範囲の検討

見出した最適条件 (Table 2-1, Entry 19)を用いて、種々のアルデヒドとの反応を行った。その結果を Table 2-2 に示す。

Table 2-2 Scope and limitation of aldehydes and substrates.

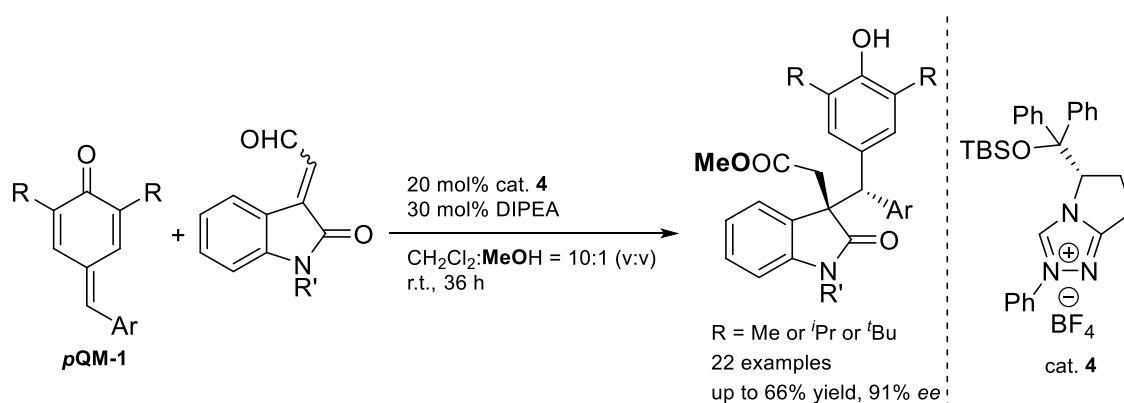


a)  $^{19}F$  NMR yield. b) The reaction was conducted at 30 °C for 4 h. c) The yield of **52**. d) TBS protection was performed at the stage 2. e) Usage of 3.0 eq. of aldehydes. f) The reaction was conducted for 4 h. g) The reaction was conducted for 6 h.

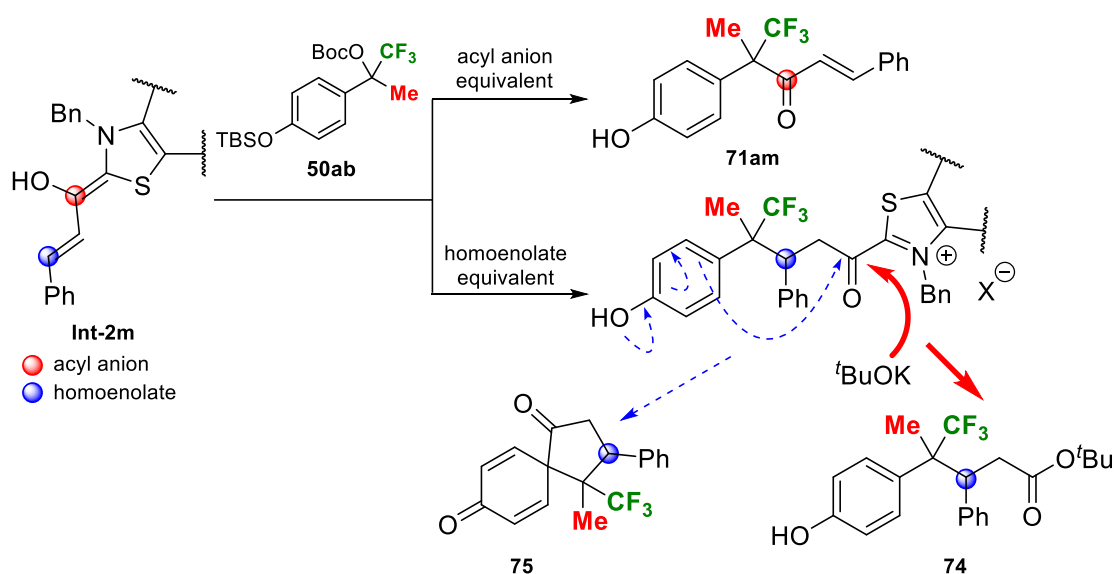
芳香環上の *p*-位に Cl や MeO<sub>2</sub>C 基のような電子求引基を導入したアルデヒドを用いた場合、**71ab**, **71ac** の収率は benzaldehyde を用いた場合と大きく変化しなかった。後者は、50 °C で反応を行うと反応系が複雑化し **71ac** の単離が困難になった。そこで、反応温度を 30 °C へと下げ反応を行ったところ、収率の低下は見られたがこの問題は解消された。一方、*p*-位に電子供与基、特に MeO 基を導入した場合には、最適条件下では **71ad**, **71ae** は痕跡量しか得られなかった。また、**71ae** は中程度の収率 (56%) で得られることが明らかになった。

次に、芳香環上の置換位置が異なるアルデヒドを用いて、その反応性の変化を検討した。置換基が塩素の場合、*p*-置換体からは 85% で **71ab** が得られていたのに対し、*m*-位に結合した場合には、**71af** は中程度の収率 (60%) に留まった。この場合においても、反応温度を下げることで、**71af** の収率は 89% まで改善された。一方、*o*-位に塩素を有するアルデヒドでは、粗生成物の <sup>19</sup>F NMR において、通常目的物が観測される領域にピークは殆ど確認されず、**Int-1a** の分解が主として進行していることが判明した。また、電子供与基として MeO 基を有する *m*-anisaldehyde は、その反応性は *p*-置換体とは大きく異なり、最適条件下では 63% の収率で付加体を得られた。さらに、反応温度を下げることでその収率は向上し、単離の際には TBS 保護を再度行うことで **73ag** として得た。その他の芳香族アルデヒドとして、ナフタレン環やヘテロ環を有するものも、本反応に問題なく適用可能だり、対応するケトン **71ah-l** が良好な収率で得られることが明らかになった。

続いて、不飽和アルデヒドとの反応を検討した。 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドから生成する Breslow 中間体は、アシルアニオン等価体としての反応以外に、ホモエノラート等価体としての反応が多数報告されている<sup>9</sup>。例えば近年、Enders らによって *p*QM-1 との反応が報告された<sup>10</sup>(Scheme 2-9)。この反応は、ホモエノラート等価体と *p*QM-1 が反応した後に、MeOH によってエステルに変換されることで、NHC 触媒が再生される。



**Scheme 2-9 Reaction of homoelionate equivalents with *p*QM-1**



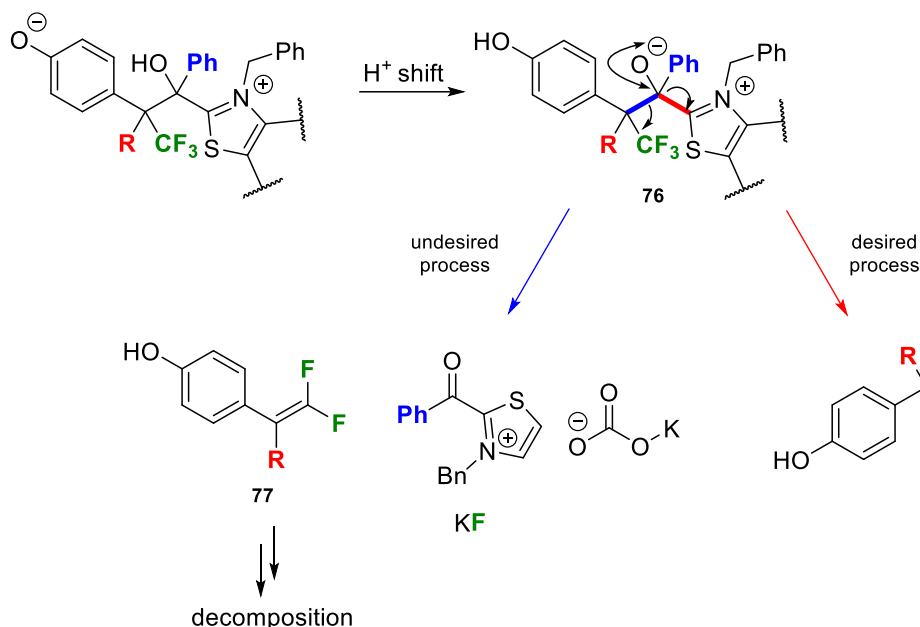
**Scheme 2-10** Plausible reaction pathway of the Breslow intermediate derived from *trans*-cinnamaldehyde

つまり、対応する Breslow 中間体 **Int-2m** が **50ab** とホモエノラート等価体として反応した場合、系内に存在する  $t\text{BuO}^-$  アニオンにより、エステル **74** に変換され NHC を再生するという経路が考えられた (Scheme 2-10-bold arrow)。もしくは、基質のフェノール部位の酸素からの電子の押し込みにより、スピロ環 **75** を与えることが期待された (Scheme 2-10-dashed arrow)<sup>11,12</sup>。結果として、本反応系では **Int-2m** はアシルアニオン等価体として反応し、ケトン **71am** を与えた。また、三重結合を有するイナール由来の Breslow 中間体も、先のホモエノラート等価体として反応することが知られているが<sup>13</sup>、本系に適用した場合は基質の分解が優先してしまった。

続いて脂肪族アルデヒドとの反応を試みたところ、興味深いことに 80%の収率で対応するケトン **71an** が得られた。例えば、Scheme 2-2 で紹介した Anand らの報告中<sup>1a</sup>でも、脂肪族アルデヒドを検討しているが、反応系が複雑化してしまうと記載されていた。つまり、本反応系において、*p*QM と脂肪族アルデヒド類との初の反応を達成した。次に、極性官能基を導入した脂肪族アルデヒドは、アルデヒドの当量を増加させることで、それぞれ 52%と 70%収率で **71ao**, **73ap** を与えた。しかしながら、これらアルキル置換基も立体的に嵩高くなると、アルデヒドの当量を増加しても、**71aq**, **71ar** の収率は中程度に留まった。さらに pivalaldehyde を用いた際には、目的とする化合物は全く確認できず、オレフィン **52** を主生成物として与えるのみであった。

最後に基質の検討を行った。Ph 基を有する **50bb** やアルキニル基を有する **50lb** を、ベンズアルデヒドとの最適条件に付すと、系の複雑化が確認された。一方でアルキル系の置換基を有する **50mb**, **50nb** では、脂肪族アルデヒドとの反応は問題なく進行したものの、芳香族アルデヒドとでは、**50ab** を用いた際と比較して、大きく収率が低下した。これらの系は共

通して、反応終了後の粗生成物の  $^{19}\text{F}$  NMR より収率を算出した際、含フッ素化合物の物質収支が非常に悪いことが判明した。つまり、反応途中で脱フッ素化反応を経る副反応が進行していることになる。そのプロセスの一つとして考えられたものを Scheme 2-11 に示した。

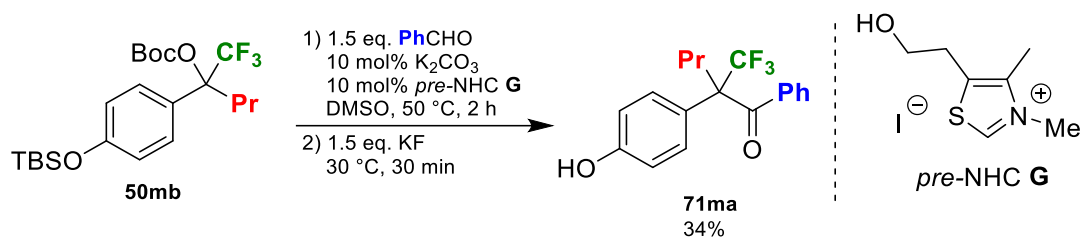


**Scheme 2-11 Plausible decomposition process of the crowded substrates**

アシルアニオン等価体と *p*QM の反応後に形成される二連続四置換炭素 **76** は、R が嵩高くなるに従い、立体的に混み合った構造になると予想される。そのため、上図の二連続四置換炭素を結ぶ結合は、その混雑度のために、一般的な  $\text{sp}^3$  炭素と比較して長くなっていると考えられる。その結果、NHC 触媒の脱離を伴う結合の切断が起こらずに、上述した混み合った結合が切断され、 $\text{CF}_3$  基で安定化された第三級炭素アニオンを生じる副反応が進行する可能性がある。また、基質の R 部位が Ph 基やアルキニル基の場合、生じるアニオン種がより安定であることから、このプロセスが促進されることが考えられる。このアニオン種から脱フッ素化反応を経て生成するジフルオロオレフィン **77** は、付加脱離反応を繰り返すことで分解することが予想される<sup>14</sup>。そのため、物質収支の低下につながったと考察している。

そこで、*pre*-NHCA よりも立体的に小さい thiazolium 塩を用いれば、収率が改善されることが考えられた。即ち、*pre*-NHCA のアンモニウム部位をベンジル基から、Me 基に変更した *pre*-NHC **G** を合成し、**50mb** を基質として用いて、ベンズアルデヒドとの反応を行った (Scheme 2-12/Scheme 3-12)。しかし、この場合も目的物の収率はほとんど変化せず、物質収支も悪かった。このことから、本反応は基質の立体的制約を大きく受けることが明らかになった。





Scheme 2-12 Investigation of the steric effect on the NHC

## 2-4 アルデヒドの反応性の差に関する考察

Table 2-2 での反応性の差については以下のように考察している。NHC 触媒がアルデヒドに付加し、Breslow 中間体を形成するまでの過程では、電子不足のアルデヒドを用いた場合、NHC 触媒の攻撃を受けやすいと予想される。一方で、Breslow 中間体になった際には、その求核性が低下するといった相反的な性質を有していると考えられる。また、電子豊富なアルデヒドでは、上記とは逆の性質を有するはずである。つまり、Breslow 中間体の生成速度、もしくは発生した Breslow 中間体の反応速度が、*p*QM の発生速度よりも遅い程、収率の低下に繋がると考えられる。

そこで、芳香環上の置換基の電子供与・求引性の強度をパラメーター化した Hammett の置換基定数 ( $\sigma$ )<sup>15</sup>と収率の関係について Table 2-3 にまとめた。

Table 2-3 The correlation between the product yields and Hammett parameters  $\sigma$

Aldehydes (R-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO)	$\sigma$ (Substituent)	Product yield <sup>a)</sup>
H	0	84 ( <b>71aa</b> )
4-Cl-	0.22	85 ( <b>71ab</b> )
3-Cl-	0.37	60 [89] <sup>b)</sup> ( <b>71af</b> )
4-CN-	0.66	Complex
4-MeO-	-0.27	trace [56] <sup>b)</sup> ( <b>71ae</b> )
3-MeO-	0.12	63 [72] <sup>b)</sup> ( <b>73ag</b> )

a) Yields were obtained under optimised conditions. b) Conducted at 30 °C.

同じ塩素置換体でも、 $\sigma_p$ : 0.22,  $\sigma_m$ : 0.37 と電子求引効果は異なり、3-Cl 体の方がよりホルミル基のカルボニル炭素がより活性化されていると考えられる。しかし、上記のように NHC の攻撃を受けやすくなる一方、同時に Breslow 中間体の求核性も低下することが想定される。つまり、Breslow 中間体の *p*QM への付加よりも **Int-1a** の脱プロトン化等の副反応が優先され、収率が 4-Cl 体よりも低下した。また、反応温度を低下させることで *p*QM の発生

速度が遅くなり、付加体の収率が向上したものと考えられる。また、同じ電子求引基でも、CN 基の場合はより高い電子求引性を示すことが $\sigma$ 値より示唆される。つまり、3-Cl 体由来のものより Breslow 中間体の求核性は低いものになることが予想され、系内が複雑化したことをうまく説明できる。反対に MeO 基のような電子供与基では、4-位に結合している場合はカルボニル炭素を不活性化するが、3-位に結合しているときは相対的に活性化する期待される。つまり、MeO 基が 4-位に結合している場合には、NHC 触媒の付加の進行が障壁となり、収率の低下に繋がったと考えている。また、MeO 基が 3-位に結合しているときは、3-Cl 体程の活性化は行っていない一方、無置換体よりは求核性が低下するといった中途半端な状態になることが *p*QM との反応が円滑に進行しなかった原因として考えている。

さらに、計算科学により、これらのアルデヒドの反応性を比較した。それぞれのアルデヒドの LUMO のエネルギー準位を計算科学的に求め、収率との関係性をまとめた (Table 2-4)。計算は Gaussian 09 プログラムを用いて行い、構造最適化計算には B3LYP/6-311G++(d,p) の基底関数を用いた。その後、自然結合軌道 (NBO)解析から LUMO のエネルギー準位を求めた。

先の仮定に基づくと、LUMO のエネルギー準位が高ければ NHC との反応は進行しにくくなるはずである。また、反対に LUMO のエネルギー準位が低すぎる場合においても、Breslow 中間体の HOMO の低下にも繋がると考えられるため、付加体 **71** の収率も低下すると考えられる。

**Table 2-4 LUMO energy level of aldehydes and the product yield**

Aldehydes (RCHO, R =)	LUMO energy level (eV)	Product yield (%)
Ph	0.100	84
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-0.077	85
3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-0.119	60
4-MeO <sub>2</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-0.179	79
3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.124	63
2-pyridyl	0.017	90
3-pyridyl	-0.182	48
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0.077	80
4-NC-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-0.3850	Complex
4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.2906	trace

横軸に LUMO エネルギーを、また縦軸に最適条件下での収率をとり、グラフにすると上記の仮定を強く支持するものとなった。

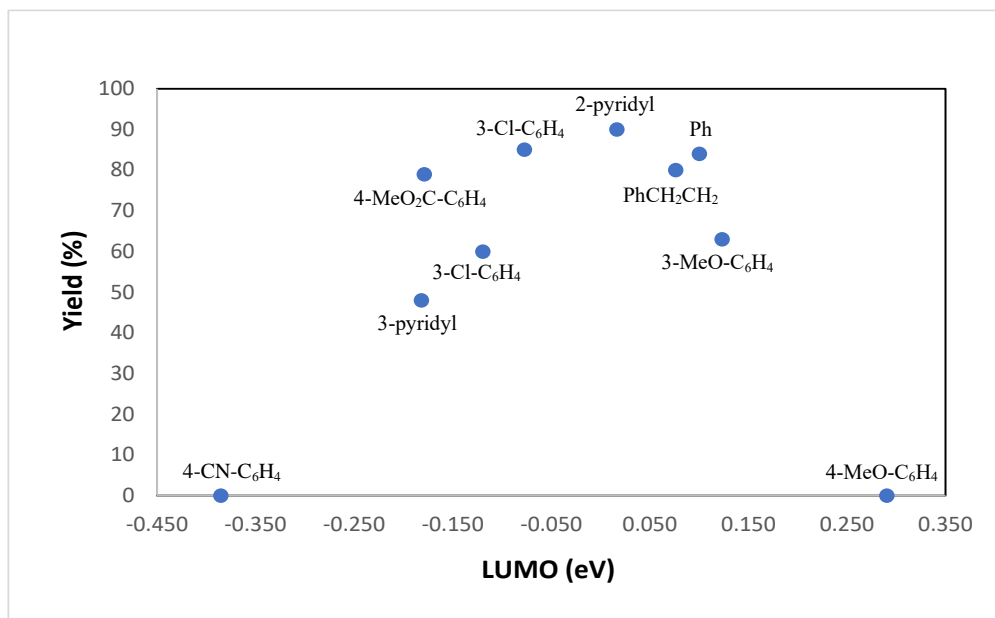
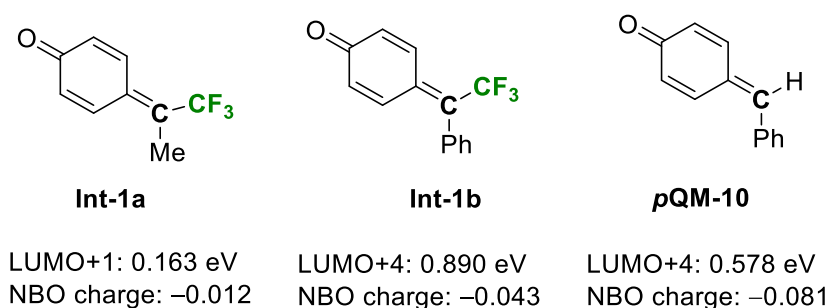


Figure 2-1 The correlation of LUMO energy level and product yield

実験的に、NHC 触媒とアルデヒドから Breslow 中間体の形成されやすさを見積もるために、基質を加えずにアルデヒドのみを最適条件下で処理し、Benzoin 縮合生成物の収率での比較を試みた。この際、アルデヒドとして、benzaldehyde、*p*-NC-, *p*-MeO-, *o*-Cl-benzaldehyde をそれぞれ最適条件に付した。その結果、いずれの場合にも Benzoin 縮合体はほとんど確認されず、複雑な混合物を与えた *p*-NC-benzaldehyde を除いて、原料のアルデヒドのみ回収された。

以上より、アルデヒドの電気的かつ立体的影響の兼ね合いが、本反応において良好な収率で目的物を得るために非常に重要であることが強く示唆された。

続いて、脂肪族アルデヒドが本反応に適用できた理由を考察するため、計算科学により今回系内で発生する **Int-1** と、一般的に用いられているアリール基を有する $\delta$ -位一置換の *p*QM **pQM-10** との比較を行った (Scheme 2-13)。計算は Gaussian 09 プログラムを用いて行い、構造最適化計算 (B3LYP/6-311G++(d,p) level of theory) の後、自然結合軌道 (NBO)解析から太字で示した炭素上の電荷密度と、この炭素を含む二重結合上にローブを有する空軌道のエネルギー準位を求めた。

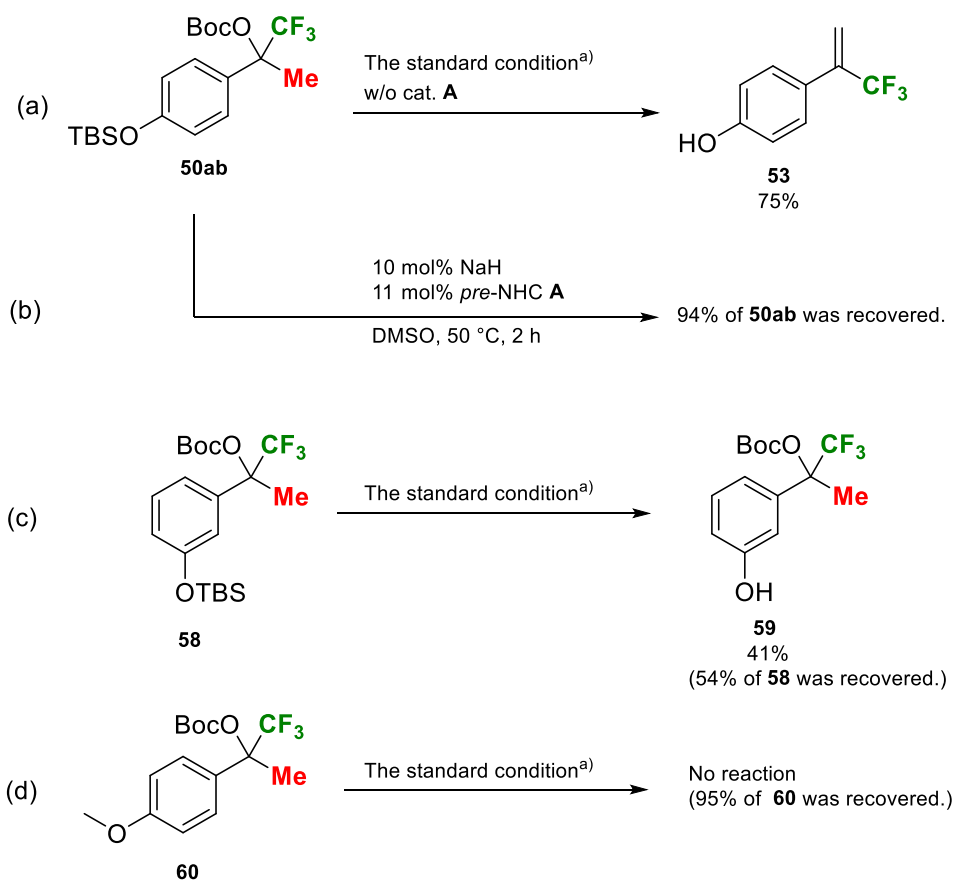


**Scheme 2-13 Comparison of trifluoromethylated *p*QMs with the corresponding non-fluorinated counterpart**

計算結果から、CF<sub>3</sub> 基を有する **Int-1a** は、一般的な非フッ素化 *p*QM よりも 0.4 eV 以上 LUMO 関連軌道のエネルギー準位が低く、今回系内で発生させたこの化学種が、非常に高反応性の Michael 受容体であることを強く支持する結果となった。しかし、**Int-1b** の LUMO 関連軌道は **pQM-10** のそれよりも 0.3 eV 以上、**Int-1a** と比較すると 0.7 eV 以上エネルギー準位が高い。一方電荷で比較すると、含フッ素 *p*QM の $\delta$ -位の炭素は、**pQM-10** のそれよりも相対的によりカチオン性を帯びている。そのため、**Int-1b** も第二章で述べたように、炭素系求核剤と良好に反応したものと考えられる。しかし、今回の Breslow 中間との反応においては、エネルギー準位の高い LUMO の影響を少なからず受け、反応系の複雑化に繋がった可能性が示唆された。

## 2-5 反応機構の考察

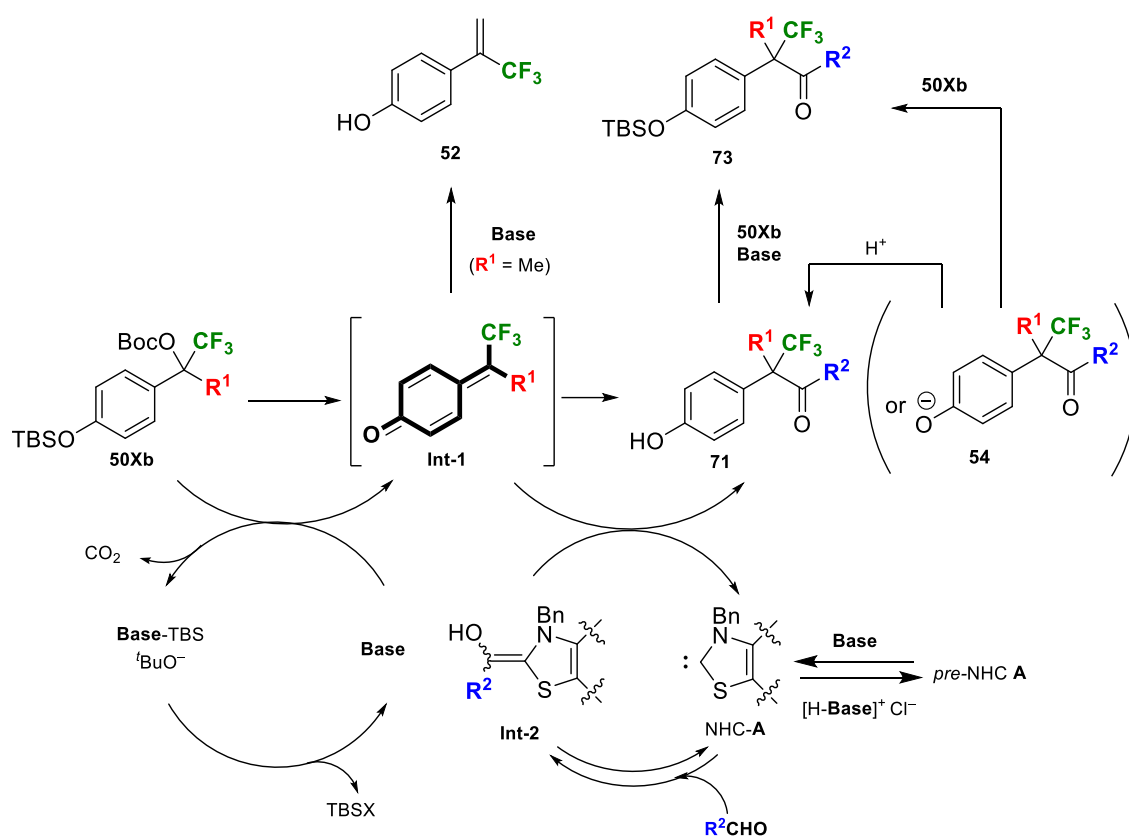
反応機構の解明のため、以下の検証実験を行った (Scheme 2-14)。最適条件から *pre*-NHC 触媒を除いた場合、オレフィンのみが得られた (Scheme 2-14-a)。このことから、本反応が NHC 触媒を介して進行していると考えられる。また、NHC のみで TBS 基の脱保護が進行するかを確認するため、Das らの報告<sup>16</sup>を参考に予めカルベンを発生させ、**50ab** と反応を行ったところ、原料が回収されるのみであった (Scheme 2-14-b)。つまり、NHC 触媒そのものが、基質の TBS 基の脱保護を行うのは困難であると言える。さらに、前章同様、**50ab** の位置異性体 **58** や、保護基を TBS 基から Me 基に変更した **60** を用いた場合は、望む反応は進行しなかった。つまり、この反応においても *p*QM を経由して進行していることを支持する結果となった (Scheme 2-14-c, d)。



a) 1.5 eq. PhCHO, 10 mol% *pre*-NHC **A**, 10 mol% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMSO, 50 °C, 2 h

a) 1.5 eq. benzaldehyde, 10 mol% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 10 mol% cat. **A**, DMSO, 50 °C, 2 h.

以上より考えられる、本反応の推定反応機構を Scheme 2-15 に示した。

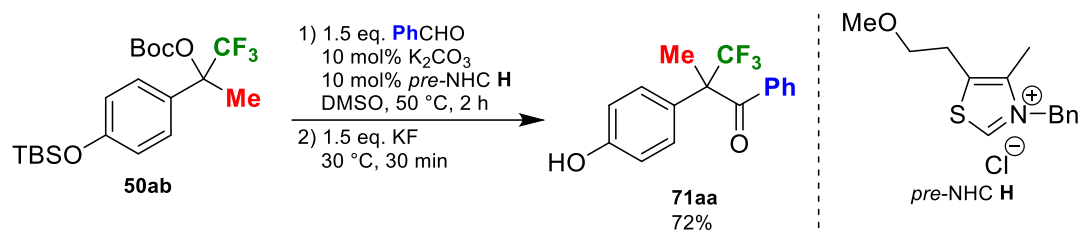


Scheme 2-15 Plausible reaction mechanism

前章と同様に、Base によって基質の TBS 基の脱保護が進行し、Base を再生しつつ **Int-1** を与える。一方、Base と、*pre*-NHC **A** より発生する NHC-**A** は、アルデヒドとの反応により Breslow 中間体 **Int-2** となり、**Int-1** へ 1,6-付加することでケトン体 **71** を与える。この際に NHC 触媒は再生され、触媒サイクルが完成する。検証実験より、本反応系の Base として、最初に加えた  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、基質の分解によって生じる  $\text{tBuO}^-$  アニオン、また **71** の脱プロトン化体 **54** が考えられる。

また、*pre*-NHC **A** が特異的に高活性で反応した理由の一つとして、触媒中に存在するヒドロキシ基が、何らかの形で反応に関与していると仮定した。仮に、このヒドロキシ基が反応の遷移状態において、水素結合等の重要な役割を担っているのならば、その部分を他の官能基へと変換した際には、その反応性に大幅な変化が生じると考えられる。そこで、*pre*-NHC **A** の原料となるチアゾールのヒドロキシ基を Me 基で保護し、その後ベンジル化を行い *pre*-NHC **H** を調製した。この触媒を用いた最適条件下での基質 **50ab** とベンズアルデヒドの反応は、*pre*-NHC **A** を用いた際との収率差が 10%程度に留まった (Scheme 2-16)。この結果よ

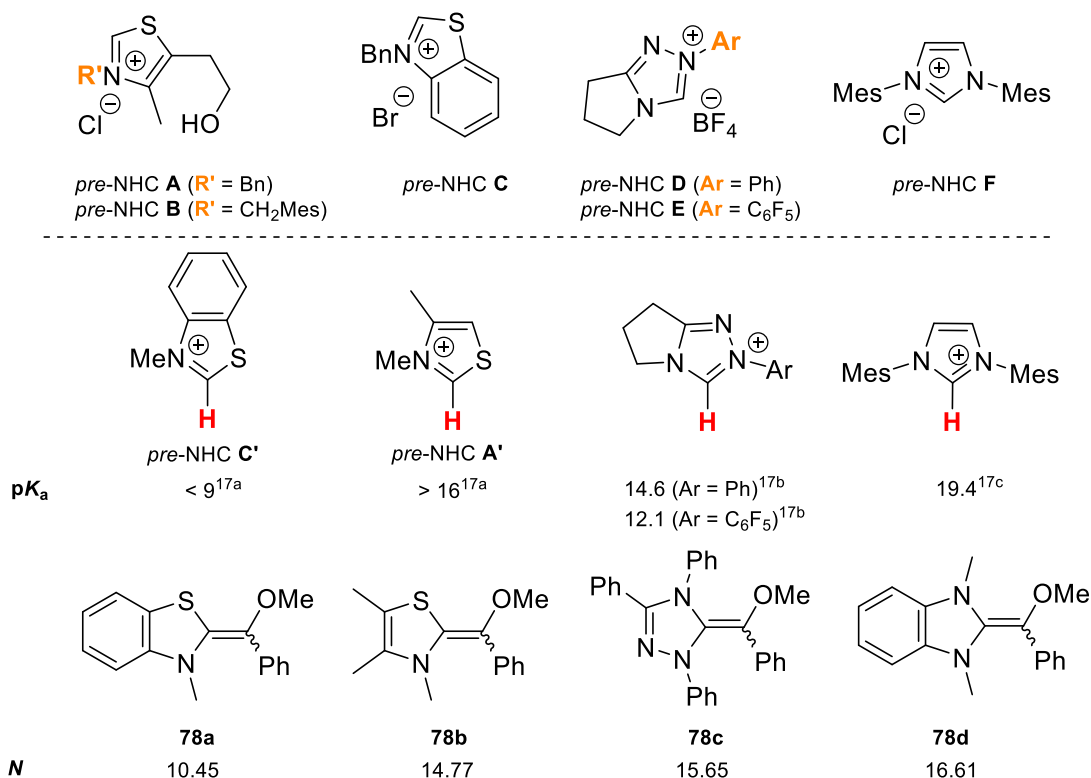
り、少なくとも *pre*-NHC **A** 中のヒドロキシ基の存在は、本反応の収率と大きくは関係していないことが示唆された。



**Scheme 2-16 Investigation of the effect of the hydroxy group on *pre*-NHC **A****

続いて、NHC 触媒の違いによる反応性の差異について考察した。

報告されているチアゾリウム、トリアゾリウム、イミダゾリウム塩の  $pK_a$  (in DMSO) を Figure 2-2 に示した<sup>17</sup>。また、Mayr らは、種々の NHC 触媒と benzaldehyde から生成する、Breslow 中間体のヒドロキシ基を Me 保護した化合物 **78** を調製し、それらの求核性を比較している<sup>18</sup>。その求核性の指標として用いられているパラメーター ( $N, N$  の値が大きい程求核性が高い) も Figure 2-2 にまとめた。

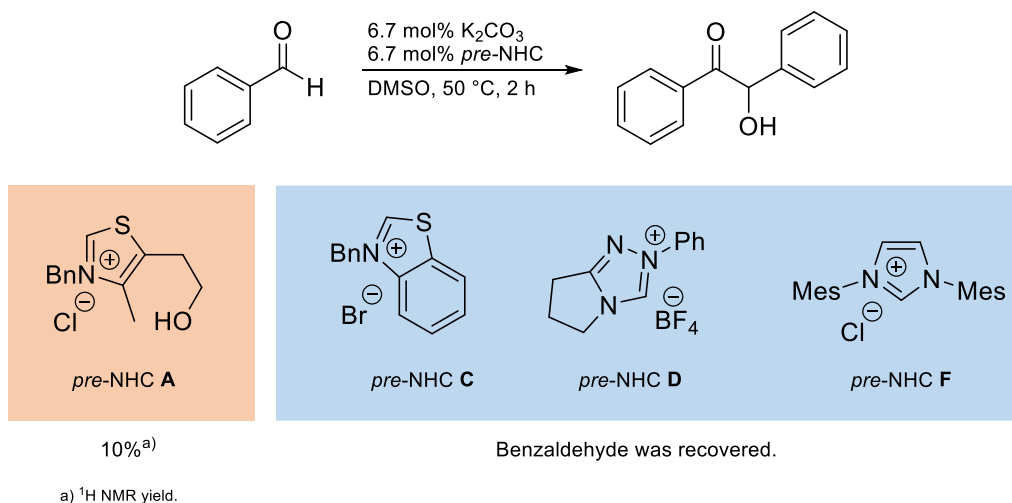


**Figure 2-2**  $\text{p}K_a$  values of various *pre*-NHCs and the nucleophilicity parameter  $N$  of MeO-Breslow intermediates

*pre*-NHC **A** に類似した構造のチアゾリウム塩 (*pre*-NHC **A'**) の  $\text{p}K_a$  を踏まえると、条件検討で用いた中では、*pre*-NHC **A**, **B** は中程度の酸性度を示すことになる。また、トリアゾリウム塩やベンゾチアゾリウム塩では、チアゾリウム塩よりも酸性度が高いことが予想されるため、*pre*-NHC **C-E** ではカルベンは発生していたと考えられる。その一方で、イミダゾリウム塩である *pre*-NHC **F** では、*pre*-NHC **A** よりも酸性度は低い、系内で発生する  $\text{tBuO}^-$  ( $\text{tBuOH}$ :  $\text{p}K_a = 32.2$ ) の塩基性を考慮すればカルベンは発生していたと考えられる。さらに、Mayr らの報告を参考に、**78b** と **78c**, **78d** の求核性パラメーター  $N$  を比較すると、*pre*-NHC **A** 由来の Breslow 中間体よりも、*pre*-NHC **D-F** 由来の Breslow 中間体の方が求核性は高いと考えられる。しかし、*pre*-NHC **D-F** を用いた際には、ほとんど目的物が得られなかった。理由のひとつとして、Breslow 中間体の嵩高さが挙げられる。つまり、*pre*-NHC **B**, **D-F** 由来の Breslow 中間体では、反応点近傍に触媒由来のアリール基、もしくは **Bn** よりも嵩高い  $\text{MesCH}_2$  が存在するため、*pre*-NHC **A** 由来の Breslow 中間体よりも **Int-1a** との立体反発がより強く働き、期待する反応が円滑に進行しなかったと考えている。対して、*pre*-NHC **A** と同じ **Bn** 基を有する *pre*-NHC **C** 由来の Breslow 中間体では、その求核性の低さから、**Int-1a** の分解が優先した。



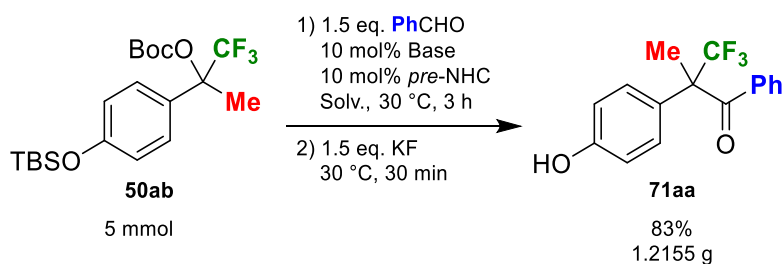
また、最適条件下において、*pre*-NHC **A**, **C**, **D**, **F** 触媒をそれぞれ用いて、benzaldehyde との反応を行った (Scheme 2-17)。その結果、*pre*-NHC **A** を用いた時のみ、benzoin が確認された。つまり、本反応系では、*pre*-NHC **A** 以外の触媒からは、アルデヒドとの反応により Breslow 中間体が形成されにくく、それらの触媒を用いた時には *p*QM との反応が効率的に進行しなかった可能性も考えられた。



**Scheme 2-17 Investigation of the reactivity of *pre*-NHCs**

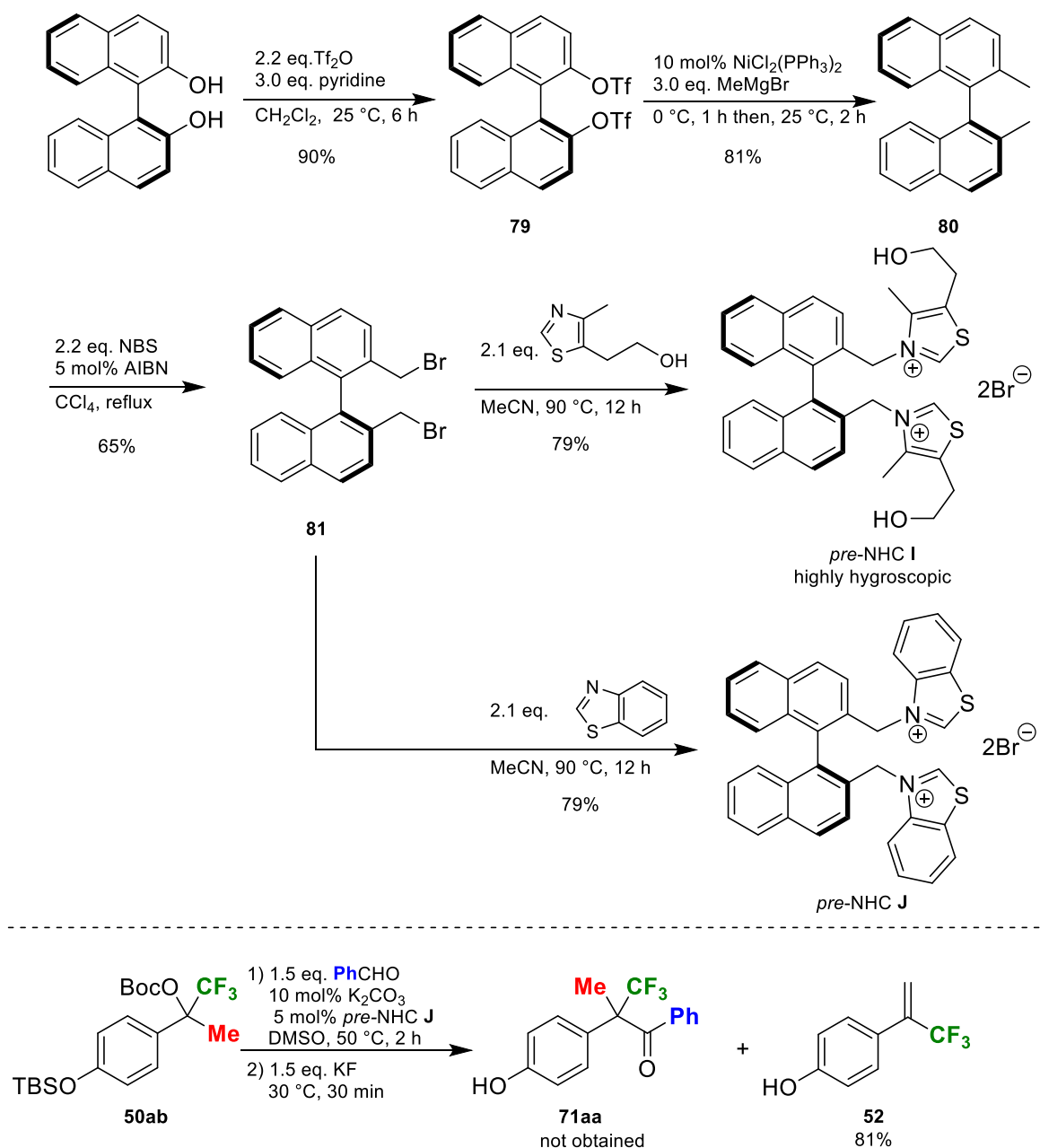
以上より、*pre*-NHC **A** を用いた時には効率的に Breslow 中間体の形成が行われ、その Breslow 中間体が適度な求核性を有しながら、**Int-1a** との立体反発を上手く避けて反応できたため、高収率で目的物が得られたと結論付けた。

本反応の実用性を示すため、グラムスケールでの反応を行った。その結果、期待する反応は問題なく進行し、83%で **71aa** が得られた (Scheme 2-18)。



**Scheme 2-18 Gram scale synthesis of 71aa**

最後に、本反応を不斉反応へと展開することを構想し、(*S*)-(-)-1,1'-bi-2-naphthol 由来の不斉環境を導入した *pre*-NHC の合成を行った (Scheme 2-19)。



**Scheme 2-19** Attempt to develop the enantioselective 1,6-addition of acyl anion equivalents with the chiral *pre*-NHC catalyst

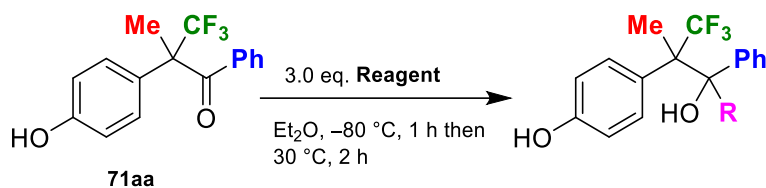
最初に(S)-(-)-1,1'-bi-2-naphthol の  $\text{ Tf}_2\text{O}$  で処理し、トリフラート保護体 **79** を高収率(90%)で得た。次に、化合物 **79** を Kumada-Tamao-Corriu カップリング反応の条件に付し、 $\text{ TfO}$  基の変換を行った。その結果、対応する Me 化体 **80** が 81%の収率で得られ、続く Wohl-Ziegler 臭素化も良好な収率 (65%)でジブrom化体 **81** を与えた。**81** と 4-amino-5-hydroxyethylthiazole との  $\text{ S}_\text{N}2$  反応で合成した *pre*-NHC **J** は非常に潮解性が高く単離できなかった。代わりに benzothiazole を用いたところ、目的とする *pre*-NHC **I** が高収率で得られた。この *pre*-NHC **I**

と基質 **50ab** 及びベンズアルデヒドを最適条件へと付したが、残念ながら期待する反応は全く進行せず、**52** を主生成物として与えるのみであった。

## 2-6 ジアステレオ選択的二連続四置換炭素骨格の構築

続いて、二つ目の目的である二連続四置換炭素骨格の構築について検討を行った (Table 2-5)。

Table 2-5 Reaction with various metal nucleophiles and **68aa**



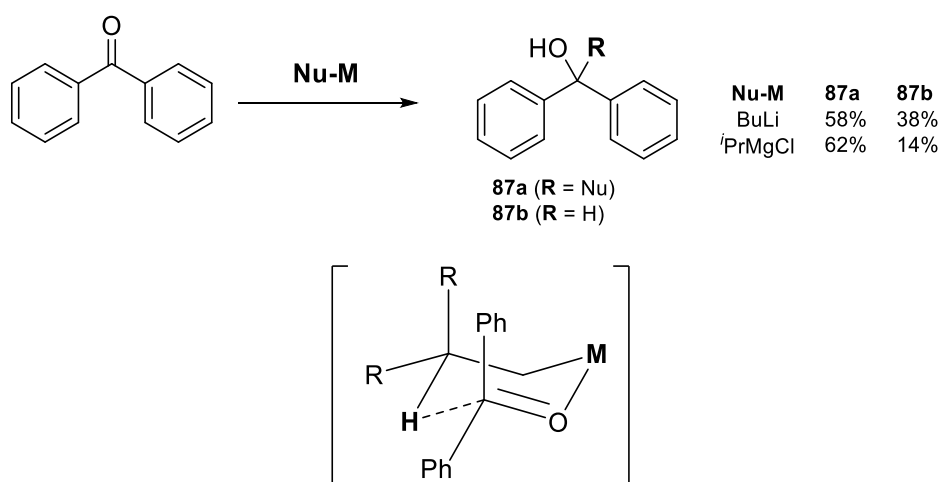
Entry	Reagent	Yield (%)	<i>dr</i> <sup>a)</sup>
1	Al( <i>i</i> Bu) <sub>2</sub> <b>H</b>	82 <sup>b)</sup> ( <b>82aa</b> )	45:55
2 <sup>c)</sup>	Al( <i>i</i> Bu) <sub>2</sub> <b>H</b>	77 ( <b>82aa</b> )	67:33
3	LiAl <b>H</b> <sub>4</sub>	94 ( <b>82aa</b> )	92: 8
4	Et <b>CH</b> <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Li	73 ( <b>82aa</b> )	>99: 1
5	( <b>CH</b> <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHMgCl	89 ( <b>82aa</b> )	74:26
6	<b>Me</b> MgBr	n.r.	-
7	<b>Me</b> Li	82 ( <b>83aa</b> )	>99: 1
8 <sup>d)</sup>	<b>Me</b> Li	42 (48) <sup>e)</sup> ( <b>83an</b> )	>99: 1
9	<b>Ph</b> Li	71 ( <b>84aa</b> )	-
10 <sup>f)</sup>	<i>p</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Li	86 ( <b>85aa</b> )	>99: 1
11	<b>PhCCLi</b>	84 ( <b>86aa</b> )	92: 8

a) Determined by <sup>19</sup>F NMR. b) <sup>19</sup>F NMR yield. c) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -80 °C, 3 h. d) Usage of **71an** instead of **71aa**. e) Recovery of **71an**. f) Et<sub>2</sub>O, -80 °C, 1 h, then 0 °C, 4 h.

最初に、炭素求核剤ではなく、より小さなヒドリドの混み合ったケトン **71aa** に対する反応性を検討した。金属還元剤として DIBAL-H を用いた場合、還元体 **82aa** は溶媒をから CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> へと変更すると、その選択性は若干向上したものの 2:1 程度に留まった(Entries 1-2)。

一方、LiAlH<sub>4</sub>を用いて反応を行うと、収率だけでなく、大幅にジアステレオ選択性が向上した (Entry 3)。

ところで、ケトンとアルキルリチウム試薬や Grignard 試薬の反応の際には、ヒドリド転移を経る還元反応が副反応として生起することが知られている<sup>19</sup>。例えば、石原らは benzophenone と BuLi や <sup>i</sup>PrMgCl との反応では、アルキル付加体 **87a** の他に、還元体 **87b** が得られることを報告している<sup>20</sup>(Scheme 2-20)。



Scheme 2-20 Reaction of alkyl metal reagents with benzophenone

この報告に注目し、本反応系でも還元反応が進行すると期待して BuLi との反応を行ったところ、良好な収率 (73%)かつ高ジアステレオ選択的に目的物が得られた (Entry 4)。また、BuLi と同様に、還元反応が進行することが知られている <sup>i</sup>PrMgCl を用いると、**82aa** は高収率で得られたが、ジアステレオ選択性は低下した (Entry 5)。

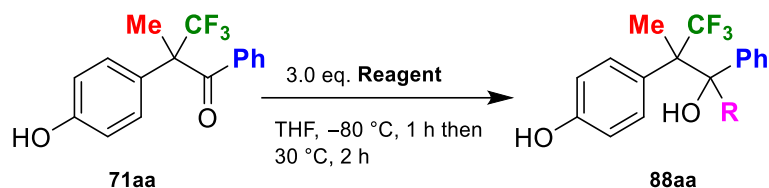
続いて、アルキル基の導入のため、**71aa** を MeMgBr で処理したが、対応する付加体は全く得られず原料が回収された (Entry 6)。一方、MeLi は、BuLi による還元と同様に、立体選択的に反応が進行し、82%で付加体 **83aa** を与えた (Entry 7)。この際、**71aa** の Ph 基が PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 基で置換された **71an** を用いると、望む 1,2-付加反応の他にカルボニル基α位の脱プロトン化反応が競合してしまい、対応する付加体 **83an** の収率は42%に留まった。しかし、その立体選択性は、これまで同様に非常に高いものであった (Entry 8)。これらの結果から、リチウム系の求核剤が適度な求核性を有しつつ、当初期待していたようにリチウムと基質のキレーションによりジアステレオ面を制御できる傾向が明らかになった。このため、以降種々のリチウム-炭素求核剤を反応させることにした。

リチウム-ハロゲン交換反応によって対応する ArBr から調製した ArLi は、**71aa** との反応において、良好な収率及び高い選択性で目的の付加体 **84aa**, **85aa** を与えた (Entries 9, 10)。また、直線的な構造を有するアルキニル基の導入を試みたところ、得られた **86aa** のジアス

テレオ選択性は、若干の低下が確認された (Entry 11)。これはアルキニル基が立体的に小さいため、求核剤接近の際に立体障害が効率良く働かなかったことが原因として考えられる。

次に、LDA から調製した様々なカルボニル化合物由来のリチウムエノラートとの反応性を検討した (Table 2-6)。

Table 2-6 Reaction of various enolates with **71aa**

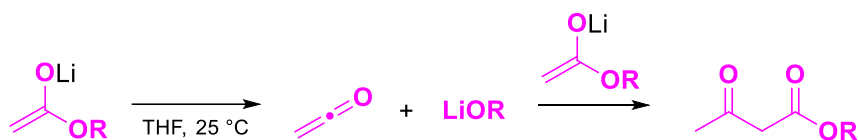


Entry	Reagent	Yield (%)	<i>dr</i> <sup>a)</sup>
1		n.r.	-
2		n.r.	-
3		n.r.	-
4		83 ( <b>88aa</b> )	93:7
5		n.r.	-
6 <sup>b)</sup>		complex <sup>c)</sup>	-
7		n.r.	-
8		n.r.	-

a) Yields determined by <sup>19</sup>F NMR. b) Reaction was conducted at 80 °C for 12 h. c) 39% of **71aa** was recovered.

全ての系において、極低温 (-80 °C)では反応が全く進行していなかったため、先と同様に 30 °C まで昇温を行った。ケトン由来のエノラートは、エステルやアミド由来のそれよりも安定であるため、求核性が低いことが想定される。更に、**71aa** の嵩高さのために、反

応が進行しなかったと考えられる (Entries 1,2)。また、エステル由来のエノラートでは、昇温によりアレンとアルコキシドに分解し、そのアレンとエノラートとの反応で、 $\beta$ -ketoester を与えることが知られている<sup>21</sup> (Scheme 2-21)。



Scheme 2-21 Decomposition mechanism of ester enolates

つまり、そのアルコキシドの安定性が低い程、分解が起こりにくくなることが容易に想像できる。これを踏まえると、ethyl acetate 由来のエノラートは分解してしまったため反応しなかったが、*t*-BuO<sup>-</sup>が EtO<sup>-</sup>よりも不安定なため、*tert*-butyl acetate 由来のそれは、適度な安定性と十分な求核性を有していたために、付加体 **88aa** が得られたと考えられる。続いて、アミド由来のエノラートを検討したが、全く反応しなかった (Entry 5)。アミド由来のエノラートは、エステルよりもアミドの方が  $pK_a$  の値が大きいことから、表中で最も求核性が高いことが期待される。また、アミド由来のエノラートが室温で一日攪拌しても分解しないという報告から<sup>22</sup>、エステル由来のエノラートのように、エノラートが分解したとは考えにくい。そのため、アミン部位と CF<sub>3</sub> 基の電子反発が障害となり、室温では反応しなかったと考え、Entry 6 では還流下で反応を行った。その結果、反応系の複雑化が確認された。特に、原料の回収率が低かったことと、粗成物の <sup>19</sup>F NMR より CF<sub>2</sub> 領域にピークが確認されたことから、脱フッ素化反応を経由する原料の分解が進行したことが示唆された。

最後に三連続不斉中心の構築を目指し、*tert*-butyl propionate 由来のエノラートを条件に付した。しかし、恐らく立体的な嵩高さが障壁となり、反応は全く進行せず原料が回収された (Entry 7)。また、 $\beta$ -ketoester 由来のナトリウムエノラートとの反応も全く進行しなかった (Entry 8)。

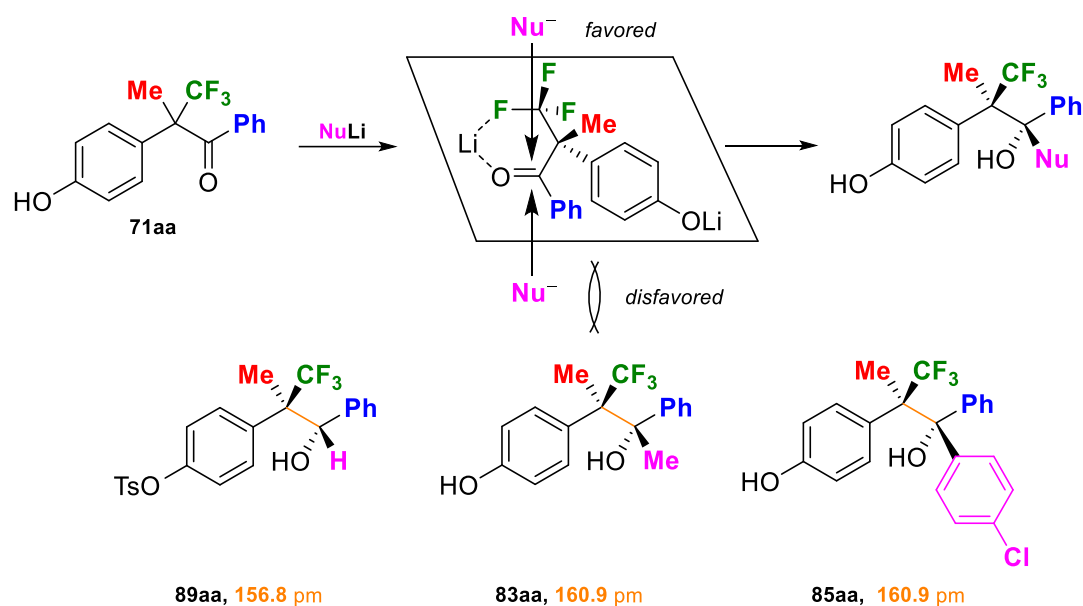


Figure 2-3 The relative configurations of 89aa, 83aa and 85aa

1,2-付加体の内、**83aa**, **85aa** は再結晶により結晶構造解析が可能な単結晶を与えた。一方、還元体 **82aa** は固体ではあったが単結晶が得られなかった。そこで、**82aa** の主たる立体異性体を塩基性条件下で TsCl 処理し、Ts 保護体 **89aa** へと誘導し、良好な単結晶を得た。これらの X 線結晶構造解析から、それぞれの立体化学は、当初期待していたように、CF<sub>3</sub> 基と OH 基とが *anti* の立体関係にあることが明らかになった。即ち、金属求核種とフッ素とのキレーションによって **71aa** のコンホメーションが固定され、より空いている Me 基側から攻撃が進行したものであることが確認できた。特に、**85aa** の結晶構造から、隣接する四置換炭素を結ぶ結合長は、一般的な sp<sup>3</sup> 炭素の結合長（エタンの場合 154 pm）よりも最大約 7 pm も長いことがわかった (Figure 2-3)。これらの結合の伸長が、CF<sub>3</sub> 基の効果によるものかを明らかにするため、Denmark らにより報告された類似構造を有する化合物 **90** に注目した<sup>23</sup>。**87** の C<sup>1</sup>-C<sup>2</sup> の結合長を **89aa** と比較すると、連続する第四級炭素-三置換炭素の結合長に与える影響は、CN 基と CF<sub>3</sub> 基とでは、ほとんど変わらないことが明らかになった。

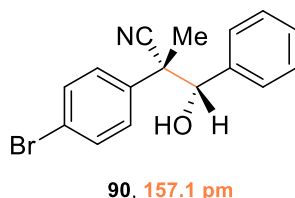
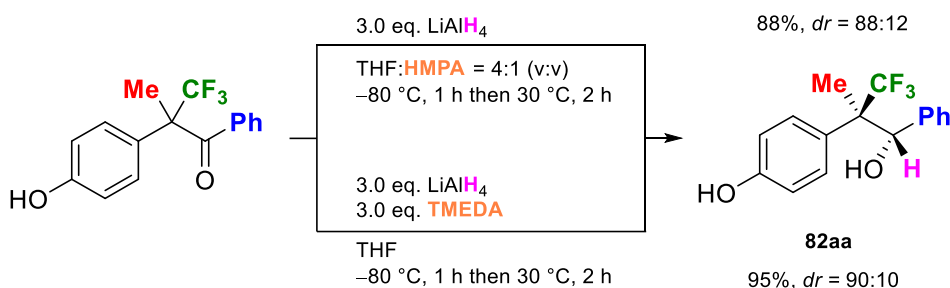


Figure 2-4 The length of crowded C-C bond reported by Denmark *et al.*

この高立体選択性の発現が、リチウム-フッ素間のキレーションを介してもたらされたのかを以下の様に考察した。

初めに、キレーションを積極的に切断することで、ジアステレオ選択性の低下がみられるかを検討した (Scheme 2-22)。そこで Table 2-5 において、高ジアステレオ選択的に還元が行った、 $\text{LiAlH}_4$  を用いて、HMPA もしくは TMEDA 存在下で反応を行った。その結果、若干ではあるがジアステレオ選択性の低下が確認された。これは、添加剤がリチウム原子にキレーションをすることで、リチウム-フッ素間のキレーションが妨げられた結果だと考えられる。



**Scheme 2-22 The effect of additive in the reduction by  $\text{LiAlH}_4$**

また、カルボニルの $\alpha$ -位に不斉炭素が存在する場合、そのカルボニルに対する 1,2-付加反応の面選択性を説明するに当たっては、Felkin-Anh モデルを用いるのが一般的である。Felkin-Anh モデルでケトン **71aa** への求核剤の付加を考えるならば、Figure 2-5 のようになる。つまり、求核剤の接近の際にはカルボニル基  $\text{C}=\text{O}$  の $\pi^*$ 軌道と、電子求引基である  $\text{CF}_3$  基の  $\text{C}-\text{CF}_3$  結合の $\sigma^*$ 軌道の混成によりエネルギー準位の低い軌道が形成され、これへの攻撃が進行する。ここで置換基の嵩高さの指標となる revised Taft パラメーター ( $E'_s$ , 負であればあるほど立体的に嵩高いことを意味する)の値を Table 2-7 にまとめた<sup>24</sup>。この表から Me 基と Ph 基の  $E'_s$  値が大きく異なることがわかる。つまり求核剤は Ar ( $4\text{-LiOC}_6\text{H}_4$ )基との立体反発を避けるように反応するため、 $\text{CF}_3$  基と Nu は *anti* の立体の生成物を与える。



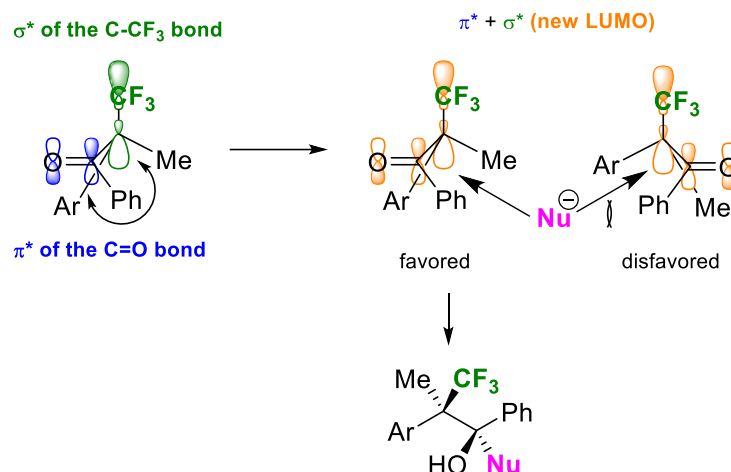
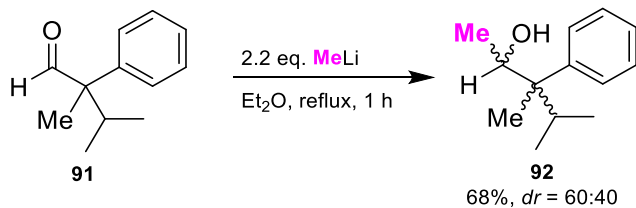


Figure 2-5 The stereoselectivity of 1,2-addition based on Felkin-Anh model

Table 2-7 Revised Taft parameter ( $E'_s$ ) of some substituents

R	$E'_s$ values
Me	0
Ph	-2.31
CF <sub>3</sub>	-0.78
<i>i</i> Pr	-0.47

一方、Cram 則の様に単純な嵩高さだけで立体選択性を説明するならば、Ph 基の  $E'_s$  値が最も小さいことから、C-Ar 結合は C=O に対し逆を向くコンホメーションを取り、求核剤は次に嵩高い CF<sub>3</sub> 基を避けるように接近するため、生成物は *syn* の立体化学となる。ここで、Table 2-5 にあるように、CF<sub>3</sub> 基と *i*Pr 基は立体的な嵩高さは近い。非フッ素型であるが立体的な因子が類似したアルデヒド **91** に対する MeLi の 1,2-付加反応の例を見ると、その生成物であるアルコール **92** の立体選択性はほとんど発現していないことがわかる (Scheme 2-23)<sup>25</sup>。つまり、コンホメーションの固定もなく、単純な立体障害だけで高い選択性が発現されるという今回観測された事象を説明するのは困難である。以上より、**71** への Li 求核種の 1,2-付加反応は、リチウム-フッ素間のキレーションを介して進行していると結論付けた。



Scheme 2-23 The example of 1,2-addition with the  $\alpha$ -quaternary aldehyde and MeLi

以上述べた様に、種々のアルデヒド類と NHC 触媒により系内で調製されるアシルアニオン等価体と、系内で発生させた *p*QM との反応により、カルボニル基の $\alpha$ -位に  $\text{CF}_3$  基を含む第四級炭素を有するケトンの新規合成法を確立した。本手法は、基質の立体的制限を大きく受ける一方、今まで *p*QM との反応は報告されていなかった、脂肪族アルデヒドより調製したアシルアニオン等価体が適用可能である。この結果から、今回用いた $\delta$ - $\text{CF}_3$ - $\delta$ -置換 *p*QM が優れた Michael 受容体であるという点が、さらに強く支持された。また、得られたケトンへの Li 求核種の 1,2-付加反応は、リチウム-フッ素間のキレーションを介して高ジアステレオ選択的に進行し、合成例の少ない  $\text{CF}_3$  基を有する鎖状二連続四置換炭素の構築を達成することに成功した。

## 参考文献

- 1 (a) Ramanjaneyulu, B. T.; Mahesh, S.; Anand, R. V. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3952; (b) Zhang, G. F.; Jiang, L.-X.; Shi, W.-J.; Zhou, M.-L.; Qiu, F.-H.; Sun, S.-F.; Wang, J.; Guo, H.-B. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 803; (c) Singh, G.; Goswami, P.; Sharma, S.; Anand, R. V. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10546.
- 2 Fiederling, N.; Haller, J.; Schramm, H. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 318.
- 3 (a) Komatsu, Y.; Sakamoto, T.; Kitazume, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8369. (b) Itoh, Y.; Yamanaka, M.; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13174. (c) Guo, Y.; Zhao, X. M.; Zhang, D. Z.; Murahashi, S. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2047; (d) Shibata, N.; Suzuki, S.; Furukawa, T.; Kawai, H.; Tokunaga, E.; Yuan, Z.; Cahard, D. **2011**, 353 2037; (e) Li, L.; Chen, Q.-Y.; Guo, Y. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8764.
- 4 (a) Yamazaki, T.; Ichige, T.; Kitazume, T. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, *67*, 1479; (b) Shimada, T.; Konno, T.; Ishihara, T. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 636.
- 5 (a) Fanfoni, L.; Diab, L.; Smejkal, T.; Breit, B. *Chimia* **2014**, *68*, 371. (b) Guo, Q.-P.; Wang, M.-R.; Liu, H.; Wang, R.; Xu, Z.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4747. (c) Liu, Z.-H.; Sivaguru, P.; Zanoni, G.; Anderson, E. A.; Bi, X.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8927.
- 6 Hopkinson, N. M.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485.
- 7 (a) Hanamoto, T.; Fuchikami, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4969.
- 8 (a) Gosmini, C.; Rollin, Y.; Perichon, J.; Wakselman, C.; Tordeux, M.; Marival, L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6027; (b) Xu, S.; Zhang, Z.-M.; Xu, B.; Liu, B.; Liu, Y.-Y.; Zhang, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2272; (c) Ye, K. Y.; Pombar, G.; Fu, N. K.; Sauer, G. S.; Keresztes, I.; Lin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2438.
- 9 Menon, R. S.; Biju, A. T.; Nair, V. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5040.
- 10 (a) Liu, Q.; Li, S.; Chen, X.-Y.; Rissanen, K.; Enders, D. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3622. (b) Chen, X.-Y.; Zhao, K.; Liu, Q.; Zhi, T.; Ward, J.; Rissanen, K.; Enders, D. *CCS Chem.* **2019**, *1*, 261.
- 11 Recent examples for spiro-cyclization of pQMs. see; (a) Yuan, Z.-B.; Fang, X.-X.; Li, X.-Y.; Wu, J.; Yao, H.-Q.; Lin, A.-J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11123; (b) Roiser, L.; Waser, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2338; (c) Su, Y.-P.; Zhao, Y.-A.; Chang, B.-B.; Zhao, X.-L.; Zhang, R.; Liu, X.; Huang, D.-F.; Wang, K.-H.; Huo, C.-D.; Hu, Y.-L. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6719. (d) Kale, S. B.; Jori, P. K.; Thatikonda, T.; Gonnade, R. G.; Das, U. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7736.
- 12 (a) Jiang, K.; Tiwari, B.; Chi, Y. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2382; (b) Hao, L.; Chuen, C. W.; Ganguly, R.; Chi, Y. R. *Synlett* **2013**, *24*, 1197; (c) Patra, A.; Bhunia, A.; Yetra, S. R.; Gonnade, R. G.; Biju, A. T. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1584. (d) Zhang, J.-Q.; Li, N.-K.; Yin, S.-J.; Sun, B.-B.; Fan, W.-T.; Wang, X.-W. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1541.
- 13 Zhang, Y.; Lu, Y.-Y.; Tang, W.-F.; Lu, T.; Du, D. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3009.
- 14 Decomposition of difluoroolefins under basic condition, see, Nanda, K. K.; Trotter, B. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5332. (b) Wu, Y.; Zhang, B.-B.; Zheng, Y.-Y.; Wang, Y.-H.; Lei, X.-S. *Rsc Adv.* **2018**, *8*, 16019.
- 15 Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165.
- 16 Das, S.; Bobbink, F. D.; Bulut, S.; Soudani, M.; Dyson, P. J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2497.
- 17 (a) Bordwell, F. G.; Satish, A. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 985. (b) Li, Z.; Li, X.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9675. (c) Dunn, M. H.; Konstandaras, N.; Cole, M. L.; Harper, J. B. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7324.
- 18 Maji, B.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10408.
- 19 Buhler, J. D. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 904.
- 20 Hatano, M.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *Synlett* **2010**, 321.
- 21 Donald F. Sullivan, D. F.; Woodbury R. P.; Rathke, M. W. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2038.
- 22 Woodbury R. P.; Rathke, M. W. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1688.
- 23 Denmark, E. S.; Wilson, W. T.; Burk, T. M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9268.
- 24 Macphée, J. A.; Panaye, A.; Dubois, J. E. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3553.
- 25 Giovannini, E.; Pasquier, P. *Helv. Chim. Acta.* **2002**, *85*, 1850.

## 実験の部

### General information

Most of reactions where an organic solvent was employed were performed under argon with magnetic stirring using a flame-dried glassware. Unless otherwise noted, materials were obtained from commercial suppliers including anhydrous THF, Et<sub>2</sub>O, and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and were used without further purification. DMSO was freshly dried prior to the reaction over 4Å MS which was activated by irradiating with a microwave for 1 min and heating under vacuum for 1 h. The substrates **2** were prepared as our previous report.<sup>1</sup> Indole-3-carboxaldehyde,<sup>2</sup> 4-(benzyloxy)butanal,<sup>3</sup> methyl 5-oxopentanoate<sup>4</sup> were prepared according to the previous reports.

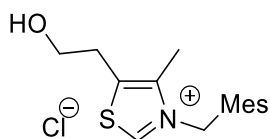
Analytical thin-layer chromatography (TLC) was routinely used for monitoring reactions by generally using a mixture of hexane and ethyl acetate. Spherical neutral silica gel (63–210 μm) was employed for usual column chromatography. All diastereoselectivity were determined by <sup>19</sup>F NMR at the crude stage.

<sup>1</sup>H (300.40 MHz), <sup>13</sup>C (75.45 Hz), and <sup>19</sup>F (282.65 Hz) NMR spectra were recorded in CDCl<sub>3</sub> unless otherwise noted, and chemical shifts were reported in parts per million (ppm), downfield from internal tetramethylsilane (Me<sub>4</sub>Si: δ 0.00, for <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C) or hexafluorobenzene (C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>: δ –163.00 for <sup>19</sup>F). Data were tabulated in the following order: number of protons or fluorines, multiplicity (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint, quintet; sept, septet; m, multiplet; b, broad peak), coupling constants in Hertz. In the case of <sup>13</sup>C NMR, because it is difficult to observe perfluoroalkyl carbon atoms even after long time data acquisition due to multiple coupling, these data are not shown. Infrared (IR) spectra were reported in wave numbers (cm<sup>–1</sup>). High resolution mass spectrometry was performed by the positive ionization mode. Melting points were measured by Differential Scanning Calorimetry. Optical rotations were measured on a JASCO DIP-1000 digital polarimeter. Specific rotations [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>, were reported in degrees and concentration (c) was given in grams per 100 mL of the indicated solvent.

### Synthesis of *pre*-NHC catalysts

*pre*-NHC catalysts **A**,<sup>5</sup> **C**,<sup>6</sup> **D**,<sup>7</sup> **E**,<sup>8</sup> **F**<sup>9</sup> and **G**<sup>10</sup> were prepared according to the previous reports. However, because no required data for *pre*-NHC cat. **B** was found in the previous report,<sup>11</sup> we dealt with only this compound as new. *pre*-NHC cat. **H** and **J** were synthesized from the corresponding thiazole and ArCH<sub>2</sub>Br following to synthetic method of *pre*-NHC cat. **B**.

### *pre*-NHC **B**



To a pressure tight glass tube were added 2-(chloromethyl)-1,3,5-trimethylbenzene<sup>12</sup> (0.3412 g, 0.3989 mmol), 5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol (0.2902 g, 2.027 mmol), and MeCN (2 mL), and the mixture was stirred for 24 h at 80 °C. After the volatiles were removed by evaporation, the residue was washed with MeCN to afford the desired product as a white solid (0.4121 g, 1.321, 66%).

m.p.: 176.0 °C.

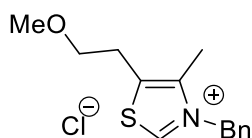
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.18 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.06 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 8.95 (s, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.6, 19.1, 20.7, 29.4, 51.3, 59.6, 125.1, 129.7, 135.9, 138.7, 139.4, 142.2, 154.1.

IR (KBr) ν 3282, 3223, 3096, 2906, 2862, 1612, 1591, 1490, 1428, 1337 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M-Cl]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NOS, 276.1422; Found, 276.1416.

#### ***pre*-NHC H**



Following to synthetic method for ***pre*-NHC B**, 5-(2-methoxyethyl)-4-methylthiazol<sup>13</sup> (0.4727 g, 3.000 mmol) and benzyl chloride (0.3938 g, 3.111 mmol) were used instead of 2-(chloromethyl)-1,3,5-trimethylbenzene to afford the desired product as a yellow solid (0.2895 g, 1.036 mmol, 35%).

m.p.: 144.4 °C.

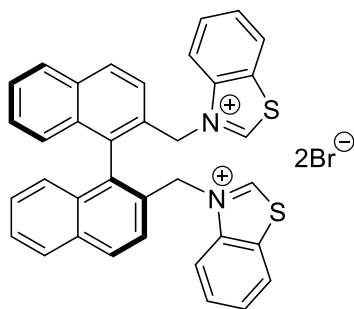
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.35 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.55 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.32-7.46 (m, 5H), 10.41 (s, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.5, 26.4, 55.6, 58.0, 70.2, 128.0, 128.8, 129.1, 133.1, 135.7, 141.8, 157.7.

IR (KBr) ν 3003, 2955, 2911, 2815, 1585, 1449, 1105, 1064, 993, 935 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H-Cl]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NOS, 248.1187; Found, 248.1202.

#### ***pre*-NHC J**



To a pressure tight glass tube were added (1S)-2,2'-bis(bromomethyl)-1,1'-binaphthalene (0.2204 g, 0.5007 mmol), <sup>14</sup> benzothiazole (0.1438 g, 1.063 mmol), and MeCN (2 mL), and the mixture was stirred for 12 h at 90 °C. After the volatiles were removed by evaporation, the residue was washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to afford the desired product as a slightly yellow solid (0.2815 g, 0.3962 mmol, 79%).

m.p.: 194.4 °C.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 6.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.19 (d, *J* = 16.2 Hz, 2H), 6.27 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H), 6.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.61-7.66 (m, 4H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.09-8.16 (m, 4H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 9.91 (s, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 55.6, 116.8, 123.5, 124.9, 126.6, 127.0, 128.1, 128.2, 128.5, 129.2, 130.0, 131.0, 131.1, 132.9, 133.6, 139.7, 164.6.

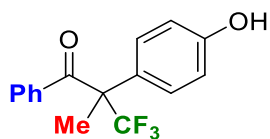
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -12.32° (c 0.10, MeOH)

IR (KBr) ν 3419, 3056, 2997, 2048, 1638, 1594, 1464, 1387, 1083, 1040 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M-2Br]<sup>2+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NOS, 550.1537; Found, 550.1554.

### General procedure for the synthesis of ketones containing α-quaternary carbons with a CF<sub>3</sub> group

#### 3,3,3-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-1-phenylpropan-1-one. (71aa) (GP1)



To a test tube under an argon atmosphere were introduced **49ab** (0.1684 g, 0.4000 mmol), benzaldehyde (0.0636 g, 0.0599 mmol, 1.5 eq.), *pre*-NHC **A** (0.0108 g, 0.0400 mmol, 10 mol%) and 4.0 mL of DMSO, where K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.0056 g, 0.040 mmol, 10 mol%) was added. This reaction mixture was stirred for 2 h at 50 °C (see Table 2-2). After cooling to 30 °C, KF (0.0350 g, 0.602 mmol, 1.5 eq.) was added to the reaction mixture which was further stirred for 0.5 h at the same temperature. After quenching with sat. NH<sub>4</sub>Cl aq., the reaction mixture was extracted three times with Et<sub>2</sub>O and the combined organic phase was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration, evaporation of the volatiles afforded a crude material which was purified by silica gel column chromatography using

AcOEt:hexane=3:1 to 1:1 as an eluent to furnish 0.0983 g (0.335 mmol) of the desired product **71aa** in 84% yield as a white solid.

R<sub>f</sub> = 0.23 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 139.5 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.92 (s, 3H), 4.99 (brs, 1H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.40-7.46 (m, 3H).

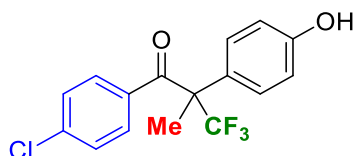
<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 18.7 (q, *J* = 2.5 Hz), 60.0 (q, *J* = 23.0 Hz), 116.8, 125.6, 127.0 (q, *J* = 283.3 Hz), 129.1, 130.4, 133.4, 135.8 (q, *J* = 1.8 Hz), 159.0, 196.0.

<sup>19</sup>F NMR: δ -73.40 (s).

IR (KBr) ν 3463, 3078, 3015, 2994, 2952, 1672, 1593, 1518, 1439, 1283 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 294.0868; Found, 294.0877.

**1-(4-Chlorophenyl)-3,3,3-trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropan-1-one. (71ab)**



Following to **GP1**, *p*-chlorobenzaldehyde (0.0845 g, 0.601 mmol, 1.5 eq.) was used instead of benzaldehyde to afford the desired product as a yellow solid (0.1118 g, 0.3401 mmol, 85%).

R<sub>f</sub> = 0.20 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 128.5 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.90 (s, 3H), 5.11 (brs, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37-7.42 (m, 2H).

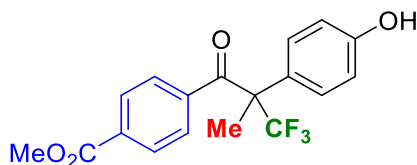
<sup>13</sup>C NMR: δ 18.7 (q, *J* = 2.5 Hz), 59.3 (q, *J* = 23.6 Hz), 116.2, 125.6 (q, *J* = 283.9 Hz), 126.0, 128.6, 129.5, 131.3, 133.0, 139.2, 156.4, 195.1.

<sup>19</sup>F NMR: δ -73.37 (s).

IR (KBr) ν 3109, 3030, 2899, 2828, 1698, 1590, 1518, 1458, 1391, 1257 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 329.0556; Found, 329.0570.

**3,3,3-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-1-(4-methoxycarbonylphenyl)-2-methylpropan-1-one. (71ac)**



Following to **GP1**, methyl *p*-formylbenzoate (0.0986 g, 0.601 mmol, 1.5 eq.) was used instead of benzaldehyde to afford the desired product as a yellow solid (0.0792 g, 0.225 mmol, 56%).

R<sub>f</sub> = 0.17 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 108.3 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.90 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.34 (brs, 1H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

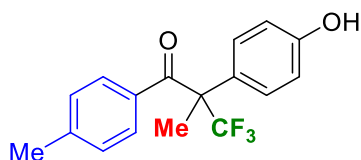
<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 18.4 (q, *J* = 2.5 Hz), 52.7, 60.1 (q, *J* = 23.0 Hz), 116.9, 125.0 (q, *J* = 1.0 Hz), 126.9 (q, *J* = 282.5 Hz), 130.0, 130.5, 134.2, 139.5 (q, *J* = 1.9 Hz), 159.2, 166.2, 195.9.

<sup>19</sup>F NMR: δ -71.75 (s).

IR (KBr) ν 3454, 3257, 2995, 2956, 1723, 1706, 1687, 1516, 1280, 1175 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 353.1001; Found, 353.1008.

### 3,3,3-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-1-(4-methylphenyl)propan-1-one. (71ad)



Following to **GP1**, *p*-tolualdehyde (0.0817 g, 0.600 mmol, 1.5 eq.) was used instead of benzaldehyde to afford the desired product as a yellow solid (0.0908 g, 0.2945 mmol, 74%).

R<sub>f</sub> = 0.42 (hexane:AcOEt = 2:1).

m.p.: 139.8 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.92 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 5.09 (brs, 1H), 6.86-6.90 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H).

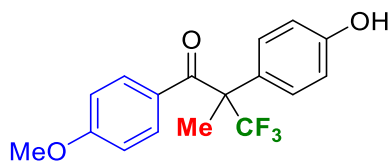
<sup>13</sup>C NMR: δ 18.8 (q, *J* = 2.5 Hz), 21.5, 59.2 (q, *J* = 22.7 Hz), 113.4, 116.0, 125.8 (q, *J* = 283.5 Hz), 126.5, 128.9, 129.6, 130.1, 143.7, 156.3, 196.0.

<sup>19</sup>F NMR: δ -73.40 (s).

IR (KBr) ν 3358, 3054, 3008, 2920, 1671, 1608, 1515, 1285, 1238, 973 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 309.1102; Found, 309.1101.

### 3,3,3-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropan-1-one. (71ae)



Following to **GP1**, *p*-anisaldehyde (0.0817 g, 0.600 mmol, 1.5 eq.) was used instead of benzaldehyde to afford the desired product as a yellow oil (0.0728 g, 0.224 mmol, 56%).



$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.93 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.06 (brs, 1H), 6.70-6.75 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.30 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.47-7.50 (m, 2H).

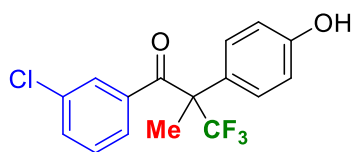
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  19.0 (q,  $J$  = 2.5 Hz), 55.3, 59.2 (q,  $J$  = 22.9 Hz), 113.4, 116.0, 125.8 (q,  $J$  = 281.9 Hz), 126.6, 127.1, 129.5, 132.5, 156.4, 163.0, 195.1.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -73.28 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3427, 3038, 2956, 1674, 1572, 1559, 1512, 1266, 1174, 972  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}_3$ , 325.1252; Found, 325.1270.

#### 1-(3-Chlorophenyl)-3,3,3-trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropan-1-one. (71af)



Following to **GP1**, methyl *m*-chlorobenzaldehyde (0.0843 g, 0.600 mmol, 1.5 eq.) was used instead of benzaldehyde and the reaction mixture was stirred for 4 h at 30  $^{\circ}\text{C}$  to afford the desired product as a yellow oil (0.1174 g, 0.3571 mmol, 89%).

$R_f$  = 0.20 (hexane:AcOEt = 3:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.90 (s, 3H), 5.12 (brs, 1H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.30 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.40 (dt,  $J$  = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.50-7.51 (m, 1H).

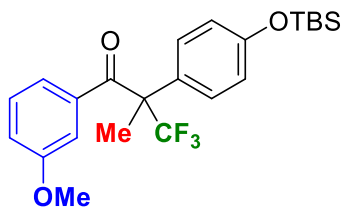
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  18.4 (q,  $J$  = 2.4 Hz), 59.3 (q,  $J$  = 23.7 Hz), 116.3, 125.4, 125.6 (q,  $J$  = 283.9 Hz), 127.8, 129.5, 129.8, 132.7, 134.5, 136.4, 156.6, 195.3.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -73.77 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3443, 3071, 3025, 2957, 1690, 1613, 1515, 1283, 1234, 1182  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}_2\text{Cl}$ , 329.0556; Found, 329.0570.

#### 2-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-3,3,3-trifluoro-1-(3-methoxyphenyl)-2-methylpropan-1-one. (73ag)



Following to **GP1**, *m*-anisaldehyde (0.0817 g, 0.600 mmol, 1.5 eq.) was used instead of benzaldehyde. After cooling to 30  $^{\circ}\text{C}$  and quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq, the reaction mixture was extracted three times with  $\text{Et}_2\text{O}$ , and the combined organic phase was washed with sat.  $\text{NaCl}$  aq. . After drying over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , evaporation of the volatiles afforded a crude material which was introduced to a

30 mL round-bottomed flask with imidazole (0.0544 g, 0.799 mmol, 1.5 eq.) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.8 mL). To this solution was added TBSCl (0.0906 g, 0.601 mmol, 1.5 eq.) at 30 °C, and the mixture was stirred for 1 h at that temperature. After the reaction mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. and usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) to give the desired product as a colorless oil (0.1283 g, 0.2925 mmol, 73%).

R<sub>f</sub> = 0.23 (hexane:AcOEt = 10:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.91 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 6.87-6.92 (m, 3H), 6.95 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

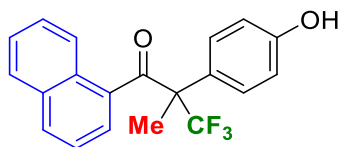
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.5, 18.2, 18.6 (q, *J* = 2.5 Hz), 25.6, 55.1, 59.3 (q, *J* = 23.6 Hz), 114.3, 119.0, 120.6, 122.3, 125.8 (q, *J* = 283.3 Hz), 127.0, 129.0, 129.4, 136.2, 156.3, 159.2, 195.5.

<sup>19</sup>F NMR: δ -73.32 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 2957, 2932, 2896, 2859, 1688, 1596, 1511, 1277, 1260, 1178 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si, 439.1916; Found, 439.1906.

### 3,3,3-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-1-(1-naphthyl)propan-1-one. (71ah)



Following to **GP1**, 1-naphthaldehyde (0.0939 g, 0.601 mmol, 1.5 eq.) was used instead of benzaldehyde to afford the desired product as a yellow oil (0.1167 g, 0.3389 mmol, 85%).

R<sub>f</sub> = 0.17 (hexane:AcOEt = 3:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.99 (s, 3H), 5.32 (brs, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44-7.57 (m, 3H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H).

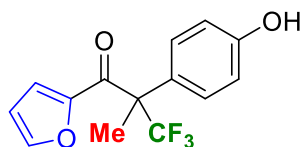
<sup>13</sup>C NMR: δ 18.7 (q, *J* = 2.5 Hz), 59.4 (q, *J* = 23.7 Hz), 116.2, 125.2, 125.8 (q, *J* = 285.6 Hz), 126.2, 126.7, 127.5, 127.9, 128.7, 129.60, 129.62, 131.96, 131.99, 135.0, 156.6, 196.6.

<sup>19</sup>F NMR: δ -73.27 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3436, 3059, 3028, 2957, 1680, 1515, 1465, 1283, 1179, 1160 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 345.1102; Found, 345.1122.

### 3,3,3-Trifluoro-1-(2-furyl)-2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropan-1-one. (71ai)



Following to **GP1**, furfural (0.0576 g, 0.599 mmol, 1.5 eq.) was used instead of benzaldehyde to afford the desired product as a yellow solid (0.0947 g, 0.333 mmol, 83%).

R<sub>f</sub> = 0.13 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 191.5 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.99 (q, *J* = 0.6 Hz, 3H), 4.98 (s, 1H), 6.35 (dd, *J* = 3.6, 1.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 3.6, 0.6 Hz, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J* = 3.6, 0.6 Hz, 1H).

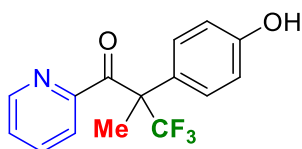
<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 18.1 (q, *J* = 3.1 Hz), 59.3 (q, *J* = 22.9 Hz), 112.8, 116.4, 120.9, 125.9, 126.9 (q, *J* = 282.7 Hz), 130.4, 147.7, 150.8, 158.7, 184.6.

<sup>19</sup>F NMR: δ -72.86 (s).

IR (KBr) ν 3345, 3142, 3033, 2956, 1899, 1656, 1519, 1454, 1292, 1179 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 294.0660; Found, 284.0687.

### 3,3,3-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-1-(2-pyridyl)propan-1-one. (71aj)



Following to **GP1**, 2-pyridinecarboxaldehyde (0.0646 g, 0.603 mmol, 1.5 eq.) was used instead of benzaldehyde to afford the desired product as a yellow solid (0.1064 g, 0.3604 mmol, 90%).

R<sub>f</sub> = 0.17 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 183.1 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.91 (s, 3H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H).

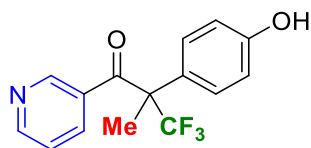
<sup>13</sup>C NMR: δ 18.5 (q, *J* = 2.3 Hz), 59.4 (q, *J* = 23.7 Hz), 116.4, 123.9, 124.2, 125.4 (q, *J* = 283.3 Hz), 129.5, 131.6, 138.5, 149.6, 151.5, 157.9, 193.9.

<sup>19</sup>F NMR: δ -73.15 (s).

IR (KBr) ν 3109, 3030, 2899, 2828, 1698, 1590, 1518, 1458, 1390, 1154 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 295.0820; Found, 295.0833.

### 3,3,3-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-1-(3-pyridyl)propan-1-one. (71ak)



Following to **GP1**, 3-pyridinecarboxaldehyde (0.0642 g, 0.599 mmol, 1.5 eq.) was used instead of benzaldehyde to afford the desired product as a yellow solid (0.0566 g, 0.192 mmol, 48%).

R<sub>f</sub> = 0.37 (hexane:AcOEt = 2:1).

m.p.: 144.2 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 2.25 (s, 3H), 4.86 (brs, 1H), 6.74-6.77 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 3H), 7.76 (dt, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 8.06 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 8.30 (ddd, *J* = 4.8 1.8, 0.9 Hz, 1H).

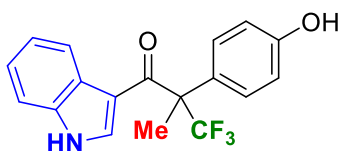
<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 17.9 (q, *J* = 3.1 Hz), 59.9 (q, *J* = 23.0 Hz), 116.0, 125.0, 126.7, 127.2 (q, *J* = 283.3 Hz), 130.0, 137.9, 148.8, 149.6, 153.1, 158.0, 196.0.

<sup>19</sup>F NMR: δ -73.65 (s).

IR (KBr) ν 3367, 3064, 2999, 2946, 2800, 1695, 1599, 1512, 1284, 1188 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 296.0898; Found, 296.0924.

### 3,3,3-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-1-(1*H*-indol-3-yl)-2-methylpropan-1-one (71al)



Following to **GPI**, indole-3-carboxaldehyde (0.0871 g, 0.600 mmol, 1.5 eq.) was used instead of benzaldehyde to afford the desired product as a yellow solid (0.1080 g, 0.3240 mmol, 81%).

R<sub>f</sub> = 0.42 (hexane:AcOEt = 2:1).

m.p.: 172.3 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 2.23 (s, 3H), 5.15 (brs, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 7.01 (ddd, *J* = 8.6, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 10.11 (s, 1H).

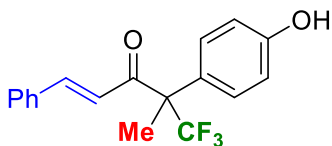
<sup>13</sup>C NMR: δ 24.5, 67.7 (q, *J* = 28.6 Hz), 114.9, 116.1, 118.7, 121.7, 123.2, 124.1, 125.4 (q, *J* = 285.8 Hz), 125.8, 127.2, 128.0, 137.0, 138.6, 156.9, 185.8.

<sup>19</sup>F NMR: δ -73.40 (s).

IR (KBr) ν 3348, 3140, 2999, 2821, 1649, 1543, 1517, 1446, 1247, 1183 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 333.0977; Found, 333.0986.

### 5,5,5-Trifluoro-4-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-1-phenylprop-1-en-3-one (71am)



Following to **GPI**, cinnamaldehyde (0.0793 g, 0.600 mmol, 1.5 eq.) was used instead of benzaldehyde to afford the desired product as a yellow solid (0.0612 g, 0.189 mmol, 47%).

R<sub>f</sub> = 0.27 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 134.1 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.83 (s, 3H), 6.49 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33-7.43 (m, 5H), 7.76 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H).

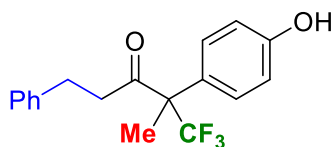
<sup>13</sup>C NMR: δ 17.6 (q, *J* = 2.9 Hz), 59.4 (q, *J* = 23.6 Hz), 116.0, 121.3, 125.7, 125.8 (q, *J* = 284.6 Hz), 128.5, 128.8, 129.7, 130.9, 134.0, 144.8, 156.3, 194.3.

<sup>19</sup>F NMR: δ -71.91 (s).

IR (KBr) ν 3441, 3020, 2926, 1684, 1602, 1516, 1279, 1156, 1035, 826 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 321.1102; Found, 321.1130.

#### 1,1,1-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-5-phenyl-3-pentanone (71an)



Following to **GP1**, 3-phenylpropionaldehyde (0.0805 g, 0.600 mmol, 1.5 eq.) was used instead of benzaldehyde to afford the desired product as a white solid (0.1025 g, 0.2923 mmol, 80%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 68.4 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.69 (s, 3H), 2.49-2.68 (m, 2H), 2.78-2.97 (m, 2H), 5.17 (m, 1H), 6.77-6.81 (m, 2H), 7.03-7.07 (m, 4H), 7.15-7.26 (m, 3H).

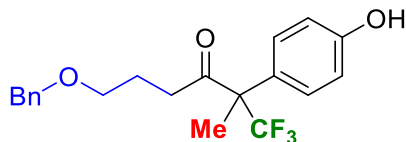
<sup>13</sup>C NMR: δ 17.0 (q, *J* = 3.1 Hz), 30.0, 40.0 (q, *J* = 1.9 Hz), 60.1 (q, *J* = 23.6 Hz), 115.8, 125.4, 125.7 (q, *J* = 283.3 Hz), 126.2, 128.4, 129.1, 140.2, 156.1, 204.9.

<sup>19</sup>F NMR: δ -71.90 (s).

IR (KBr) ν 3109, 3030, 2899, 2828, 1698, 1590, 1518, 1458, 1390, 1154 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 323.1259; Found, 323.1260.

#### 6-Benzyloxy-1,1,1-trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-3-hexanone (71ao)



Following to **GP1**, 4-(benzyloxy)butanal (0.0805 g, 0.600 mmol, 1.5 eq.) was used instead of benzaldehyde to afford the desired product as a colorless liquid (0.1025 g, 0.2923 mmol, 80%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:AcOEt = 3:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.76-1.97 (m, 5H), 2.31-2.52 (m 2H), 3.34-3.48 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 5.04 (brs, 1H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.17-7.35 (m, 7H).

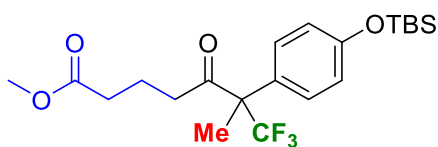
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  17.2 (q,  $J = 2.4$  Hz), 23.8, 34.7, 60.1 (q,  $J = 23.6$  Hz), 68.9, 72.7, 115.8, 125.4, 125.7 (q,  $J = 283.3$  Hz), 127.4, 128.4, 129.0, 137.7, 156.3, 205.5.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -71.90 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3380, 3031, 2934, 2867, 1718, 1613, 1516, 1279, 1160, 1084  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{O}_3$ , 367.1521; Found, 367.1528.

**Methyl 6-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-7,7,7-trifluoro-6-methyl-5-oxoheptanoate (73ap)**



Following to **GPI**, methyl 5-oxopentanoate (0.1556 g, 1.196 mmol, 3.0 eq.) was used instead of benzaldehyde. After cooling to 30  $^{\circ}\text{C}$  and quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq., the reaction mixture was extracted three times with  $\text{Et}_2\text{O}$  and the combined organic phase was washed with sat.  $\text{NaCl}$  aq. which was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration, evaporation of the volatiles afforded a crude material. To a 30 mL round-bottomed flask were added this crude material, imidazole (0.0547 g, 0.803 mmol, 1.5 eq.) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.8 mL), where TBSCl (0.0906 g, 0.601 mmol, 1.5 eq.) was introduced at 30  $^{\circ}\text{C}$ . After stirring for 1 h, to the mixture was further added imidazole (0.054 g, 0.799 mmol, 1.5 eq.) and TBSCl (0.0910 g, 0.604 mmol, 1.5 eq.) once more and the mixture stirred at 30  $^{\circ}\text{C}$  for 1 h for completion of the reaction. The reaction mixture was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 10:1) to give the desired product as a colorless oil (0.1211 g, 0.2800 mmol, 70%).  $R_f$  = 0.16 (hexane:AcOEt = 10:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.76 (s, 3H), 2.16-2.46 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 6.83-6.88 (m, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

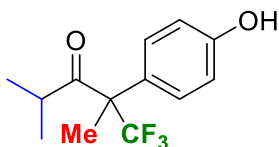
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  -4.51, 17.3 (q,  $J = 1.9$  Hz), 17.9, 18.1, 19.1, 25.5, 32.6, 36.8 (q,  $J = 1.9$  Hz) 51.4, 60.1 (q,  $J = 23.6$  Hz), 120.3, 125.7 (q,  $J = 283.8$  Hz), 126.4, 128.7, 156.0, 173.3, 204.1.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -71.65 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3031, 2955, 2829, 2859, 1725, 1609, 1512, 1472, 1273, 1162  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{O}_4\text{Si}$ , 433.2022; Found, 433.2043.

**1,1,1-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-2,4-dimethyl-3-pentanone (71aq)**



Following to **GP1**, isobutyraldehyde (0.0870 g, 1.21 mmol, 3.0 eq.) was used instead of benzaldehyde to afford the desired product as a white solid (0.571 g, 0.219 mmol, 55%).

R<sub>f</sub> = 0.20 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 139.5 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.60 (sept, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.21 (brs, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H)

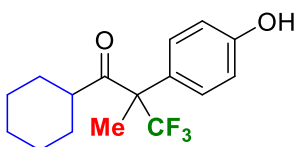
<sup>13</sup>C NMR: δ 16.6 (q, *J* = 2.4 Hz), 20.9, 21.2, 36.5, 60.7 (q, *J* = 23.7 Hz), 115.8, 124.7, 125.7 (q, *J* = 283.8 Hz), 129.5, 156.4, 210.8.

<sup>19</sup>F NMR: δ -71.94 (s).

IR (KBr) ν 3459, 3384, 2974, 2938, 2880, 1705, 1603, 1517, 1279, 1151 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 260.1024; Found, 260.1021.

#### 1-Cyclohexyl-3,3,3-trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropan-1-one (71ar)



Following to **GP1**, cyclohexanecarboxaldehyde (0.1346 g, 1.20 mmol, 3.0 eq.) was used instead of benzaldehyde, and the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 3:1) and the resultant solid was washed with hexane to afford the desired product as a white solid basically as a pure condition (0.0463 g, 0.154 mmol, 39%).

m.p.: 141.3 °C.

R<sub>f</sub> = 0.20 (hexane:AcOEt = 3:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.91-1.27 (m, 3H), 1.35-1.72 (m, 7H), 1.80 (tt, *J* = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 5.26 (brs, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

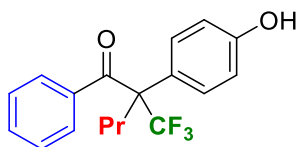
<sup>13</sup>C NMR: δ 16.6 (q, *J* = 2.5 Hz), 25.26, 25.33, 25.4, 30.5, 31.2, 47.1, 60.6 (q, *J* = 23.0 Hz), 115.7, 124.8, 125.7 (q, *J* = 283.9 Hz), 129.5, 156.2, 209.1.

<sup>19</sup>F NMR: δ -71.98 (s).

IR (KBr) ν 3415, 2998, 2937, 1893, 1702, 1614, 1593, 1517, 1448, 1162 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 300.1337; Found, 300.1350.

#### 2-(4-Hydroxyphenyl)-1-phenyl-2-(trifluoromethyl)-1-pentanone. (71ma)



Following to **GP1**, **2mb** (0.1792 g, 0.3995 mmol) was used instead of **49ab** and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 4 h to afford the desired product as a white solid (0.0442 g, 0.137 mmol, 32%).  
R<sub>f</sub> = 0.20 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 148.9 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97-1.11 (m, 1H), 1.54-1.67 (m, 1H), 2.29 (tm, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.59 (ddd, *J* = 14.7, 12.9, 4.8 Hz, 1H), 4.80 (brs, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.23-7.29 (m, 4H), 7.40-7.48 (m, 3H).

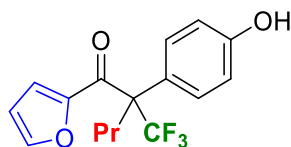
<sup>13</sup>C NMR: δ 14.7, 18.1 (q, *J* = 2.5 Hz), 35.7, 62.9 (q, *J* = 21.8 Hz), 115.9, 125.9 (q, *J* = 282.8 Hz), 127.4, 128.2, 129.5, 129.9, 132.7, 135.6, 156.2, 195.9.

<sup>19</sup>F NMR: δ -69.65 (s).

IR (KBr) ν 3393, 3071, 2969, 2881, 1667, 1602, 1515, 1448, 1280, 1224 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 323.1259; Found, 323.1252.

#### 1-(2-Franryl)-2-(4-hydroxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)-1-pentanone. (71mi)



Following to **GP1**, **2mb** (0.1792 g, 0.3995 mmol) and furfural (0.0576 g, 0.599 mmol, 1.5 eq.) were used instead of benzaldehyde and **49ab** and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 4 h to afford the desired product as a brown solid (0.0368 g, 0.130 mmol, 32%).

R<sub>f</sub> = 0.23 (hexane:AcOEt = 2:1).

m.p.: 143.2 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.21 (m, 1H), 1.59-1.72 (m, 1H), 2.41-2.59 (m, 2H), 4.97 (brs, 1H), 6.36 (dd, *J* = 3.6, 1.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 3.6, 0.6 Hz, 1H), 6.79-6.84 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J* = 3.6, 0.6 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR: δ 14.9, 19.1 (q, *J* = 2.5 Hz), 35.6, 62.8 (q, *J* = 22.0 Hz), 112.8, 116.2, 120.2, 126.9, 127.1 (q, *J* = 290.8 Hz), 130.6, 147.6, 151.7, 158.5, 184.2.

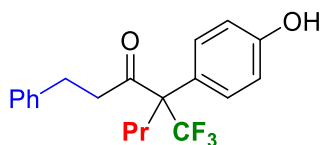
<sup>19</sup>F NMR: δ -69.65 (s).

IR (KBr) ν 3375, 3144, 2970, 2881, 1657, 1517, 1453, 1275, 1228, 1165 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 313.1052; Found, 313.1047.



#### 4-(4-Hydroxyphenyl)-1-phenyl-4-(trifluoromethyl)-3-heptanone (71mn)



Following to **GP1**, 3-phenylpropionaldehyde (0.0806 g, 0.600 mmol, 1.5 eq.) and **2mb** (0.1792 g, 0.3995 mmol) were used instead of benzaldehyde and **2a** and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 6 h to afford the desired product as a white solid (0.1258 g, 0.3590 mmol, 90%).

R<sub>f</sub> = 0.37 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 147.1 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.10-1.29 (m, 1H), 1.38-1.53 (m, 1H), 2.03 (brt, *J* = 12.9 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.29 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.57 (dt, *J* = 17.7, 7.8 Hz, 1H), 2.64 (dt, *J* = 17.4, 7.8 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.99 (brs, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H) 7.15-7.24 (m, 3H).

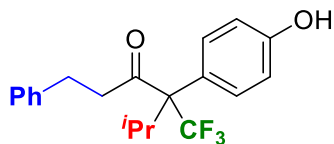
<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 15.0, 19.0 (q, *J* = 2.5 Hz), 30.3, 34.7, 40.9 (q, *J* = 1.9 Hz), 64.5 (q, *J* = 22.4 Hz), 116.3, 128.2, 126.7, 127.1 (q, *J* = 284.2 Hz), 129.0, 129.3, 130.4, 141.7, 158.4, 204.1.

<sup>19</sup>F NMR: δ -67.11 (s).

IR (KBr) ν 3477, 3026, 2971, 2881, 2880, 1715, 1603, 1513, 1219, 1172 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 351.1572; Found, 351.1557.

#### 4-(4-Hydroxyphenyl)-5-methyl-1-phenyl-4-(trifluoromethyl)-3-hexanone (71nn)



Following to **GP1**, 3-phenylpropionaldehyde (0.0806 g, 0.600 mmol, 1.5 eq.) and **2nb** (0.1792 g, 0.3995 mmol) were used instead of benzaldehyde and **49ab** and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 6 h to afford the desired product as a white solid (0.1004 g, 0.2865 mmol, 72%).

R<sub>f</sub> = 0.40 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 97.9 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.60 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.71 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.85 (dt, *J* = 14.1, 7.8 Hz, 1H), 2.92 (dt, *J* = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 4.97 (brs, 1H), 6.71-6.78 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H) 7.14-7.26 (m, 3H).

<sup>13</sup>C NMR: δ 18.7, 19.4, 30.0, 33.5, 41.9, 68.1 (q, *J* = 22.9 Hz), 115.7, 126.1, 126.9 (q, *J* = 290.8 Hz), 127.0, 128.3, 128.5, 128.8, 140.5, 155.0, 203.3.

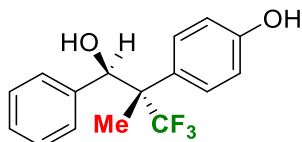
<sup>19</sup>F NMR: δ -69.65 (s).

IR (KBr)  $\nu$  3421, 3029, 2991, 2945, 1707, 1606, 1516, 1448, 1274, 1126  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{O}_2$ , 351.1572; Found, 351.1586.

### Synthetic application of 3a

#### (1*R*\*, 2*S*\*)-3,3,3-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-1-phenyl-1-propanol (82aa-major)



#### Reduction with DIBAL

To a two-necked round-bottomed flask were added **71aa** (0.1177 g, 0.4000 mmol) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), where DIBAL (a 1.0 *M* hexane solution, 1.2 mL, 1.2 mmol, 3.0 eq.) was introduced slowly at  $-80^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred for 3 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with 1 *M* HCl aq. and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 2:1) to successfully separate the desired stereoisomeric products both as a white solid (major product (0.0599 g, 0.202 mmol, 50%), minor product (0.0265 g, 0.089 mmol, 22%) ).

#### Reduction with BuLi (**GP2**)

To a two-necked round-bottomed flask were added **71aa** (0.1177 g, 0.4000 mmol) and  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 mL), where BuLi (a 2.80 *M* hexane solution, 0.42 mL, 1.18 mmol, 1.2 eq.) was introduced slowly at  $-80^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. Then, the mixture was warmed up to  $30^\circ\text{C}$ . After stirring for 1 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. and extracted with AcOEt three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 2:1) to stereospecifically give the desired product (the same as the major compound of the DIBAL reduction) as a white solid (0.0863 g, 0.291 mmol, 73%).

#### The major compound

$R_f$  = 0.30 (hexane:AcOEt = 2:1).

m.p.:  $132.3^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.45 (s, 3H), 1.90 (s, 1H), 5.00 (brs, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.18-7.19 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 3H), 7.52 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H).

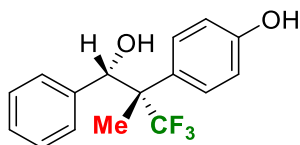
$^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ ) :  $\delta$  16.4 (q,  $J$  = 2.5 Hz), 52.7 (q,  $J$  = 21.7 Hz), 76.9, 115.3, 127.8, 128.0, 128.3, 129.2, 131.03, 131.01 (q,  $J$  = 284.3 Hz) 141.9, 157.8.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -69.95 (s).

IR (KBr)  $\nu$  3391, 3275, 3034, 2964, 2930, 1685, 1614, 1516, 1267, 1162  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ):  $[M]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2$ , 296.1024; Found, 296.1003.

**(1*S*\*, 2*S*\*)-3,3,3-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-1-phenyl-1-propanol (82aa-minor)**



R<sub>f</sub> = 0.40 (hexane:AcOEt = 2:1).

m.p.: 127.4 °C.

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  1.50 (s, 3H), 2.22 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 4.85 (brs, 1H), 5.45 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 6.73-6.78 (m, 2H), 6.87 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 7.07-7.15 (m, 3H), 7.19 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H).

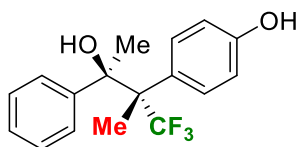
<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  12.6 (q,  $J$  = 3.1 Hz), 53.4 (q,  $J$  = 22.4 Hz), 76.9, 115.6, 127.6, 127.7, 128.6, 129.1, 129.6 (q,  $J$  = 285.6 Hz), 129.8 (q,  $J$  = 1.9 Hz), 141.5, 157.7.

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  -68.56 (s)

IR (KBr)  $\nu$  3510, 3297, 3035, 2941, 2902, 1610, 1596, 1516, 1261, 1147  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ):  $[M]^+$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2$ , 296.1024; Found, 296.1011.

**(2*R*\*, 3*S*\*)-4,4,4-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-2,3-dimethyl-1-phenylbutanol (83aa)**



Following to **GP2**, MeLi-LiBr (a 3.0 *M* Et<sub>2</sub>O solution, 0.40 mL, 1.2 mmol, 3.0 eq.) was used instead of BuLi. The mixture was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 2:1) to give a product as a solid with some contamination, and washing with hexane gave the desired product as a white solid basically as a pure condition (0.1013 g, 0.3264 mmol, 82%).

R<sub>f</sub> = 0.37 (hexane:AcOEt = 2:1).

m.p.: 138.6 °C.

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  1.48 (s, 3H), 1.83 (q,  $J$  = 1.5 Hz, 3H), 2.07 (s, 1H), 4.92 (brs, 1H), 6.70-6.76 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 7.17-7.26 (m, 5H).

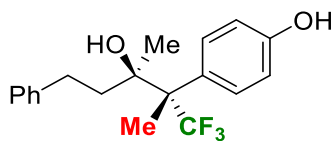
<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  18.3 (q,  $J$  = 3.7 Hz), 27.3 (q,  $J$  = 2.5 Hz), 56.3 (q,  $J$  = 21.2 Hz), 77.1, 114.5, 127.2, 127.3, 128.5, 129.9 (q,  $J$  = 286.3 Hz), 131.5 (q,  $J$  = 1.8 Hz), 146.2, 157.3.

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  -63.18 (s).

IR (KBr)  $\nu$  3468, 3327, 3079, 3015, 2987, 1614, 1590, 1517, 1169, 1144  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB<sup>-</sup>,  $m/z$ ):  $[M-H]^-$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}_2$ , 309.1102; Found, 309.1074.

**(2*S*\*, 3*R*\*)-1,1,1-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-2,3-dimethyl-5-phenyl-3-pentanol (83an)**



Following to **GP2**, MeLi-LiBr (a 3.0 *M* Et<sub>2</sub>O solution, 0.40 ml, 1.2 mmol, 3.0 eq.) and **71an** (0.1289 g, 0.3999 mmol) were used instead of BuLi and **71aa** to afford the desired product as a white solid (0.0568 g, 0.168 mmol, 42%).

Moreover, **71an** was recovered (0.0621 g, 0.193 mmol, 48%).

R<sub>f</sub> = 0.20 (hexane:AcOEt = 2:1).

m.p.: 119.6 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.39 (s, 3H), 1.45 (s, 1H), 1.62 (s, 3H), 2.56-2.75 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.04-7.08 (m, 4H), 7.14-7.26 (m, 3H). 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H)

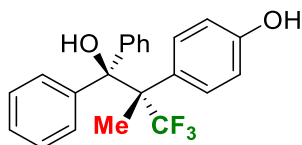
<sup>13</sup>C NMR: δ 17.3 (q, *J* = 0.8 Hz), 23.1 (q, *J* = 2.5 Hz), 29.8, 38.9 (q, *J* = 1.8 Hz), 56.2 (q, *J* = 21.8 Hz), 75.5, 114.9, 125.8, 127.3, 128.5, 128.7 (q, *J* = 286.3 Hz), 130.3, 130.6, 142.2, 155.0.

<sup>19</sup>F NMR: δ -63.18 (s).

IR (KBr) ν 3605, 3363, 3032, 2975, 2928, 1612, 1515, 1455, 1254, 1144 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>-</sup>, *m/z*): [M]<sup>-</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 333.1494; Found, 333.1497.

**3,3,3-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-1,1-diphenyl-1-propanol (84aa) (GP3)**



To a two-necked round-bottomed flask were added bromobenzene (0.2071 g, 1.319 mmol, 3.3 eq.) and Et<sub>2</sub>O (1.2 mL), where BuLi (a 2.80 *M* hexane solution, 0.42 mL, 1.2 mmol, 3.0 eq.) was introduced slowly at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. To this mixture was added a solution of **71aa** (0.1178 g, 0.4003 mmol) in Et<sub>2</sub>O (2.8 mL) via a syringe at -80 °C and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. Then, the mixture was warmed up to 30 °C. After, stirring for 2 h at the same temperature and the reaction mixture was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. and extracted with AcOEt three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 2:1) to give the desired product as a colorless oil (0.1057 g, 0.2838 mmol, 71%).

R<sub>f</sub> = 0.37 (hexane:AcOEt = 2:1).

m.p.: 146.6 °C.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.73 (s, 3H), 2.92 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 6.67-6.72 (m, 2H), 7.12 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 6H), 7.46-7.50 (m, 2H).

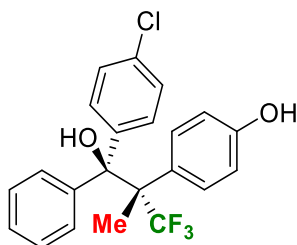
$^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  19.6, 57.9 (q,  $J$  = 21.1 Hz), 82.6, 114.6, 127.2, 127.4, 127.6, 127.8, 128.8, 129.4 (q,  $J$  = 285.2 Hz), 130.0, 132.4, 145.2, 146.2, 157.6.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -63.23 (s).

IR (KBr)  $\nu$  3538, 3391, 3072, 3032, 2972, 1605, 1514, 1441, 1253, 1160  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_2$ , 372.1337; Found, 372.1360.

**(1*S*\*, 2*S*\*)-1-(4-Chlorophenyl)-3,3,3-trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-1-phenyl-1-propanol (85aa)**



Following to **GP3**, 1-bromo-4-chlorobenzene (0.2529 g, 1.321 mmol, 3.3 eq.) was used instead of bromobenzene and the reaction mixture was stirred  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  for 1 h and then, the mixture was warmed up to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and stirred for 4 h at the same temperature to afford the desired product as a white solid (0.1336 g, 0.3370 mmol, 84%).

$R_f$  = 0.20 (hexane:AcOEt = 4:1).

m.p.:  $117.7\text{ }^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.72 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 4.83 (brs, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.12 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.17-7.29 (m, 7H), 7.41 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H).

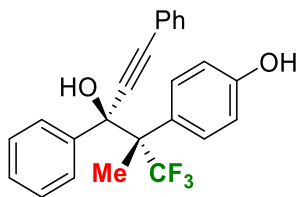
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  19.4, 57.0 (q,  $J$  = 21.7 Hz), 81.4, 114.3, 127.2, 127.4, 127.5, 128.1 (q,  $J$  = 287.0 Hz), 128.4, 128.6, 129.5, 131.5, 133.2, 142.3, 143.1, 155.1.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -63.32 (s).

IR (KBr)  $\nu$  3565, 3392, 3064, 3041, 3015, 1652, 1591, 1516, 1281, 1000  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^-$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}-\text{H}]^-$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_2\text{Cl}$ , 405.0869; Found, 405.0842.

**(3*S*\*, 4*S*\*)-5,5,5-Trifluoro-4-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-3-phenyl-1-phenylpent-1-yn-3-ol (86aa)**



Following to **GP3**, ethynylbenzene (0.1298 g, 1.271 mmol, 3.2 eq.) was used instead of bromobenzene to afford the desired product as a pale brown oil as an inseparable diastereomeric mixture (0.1336 g, 0.3370 mmol, *dr* = 92:8, 84%).

*R*<sub>f</sub> = 0.33 (hexane:AcOEt = 2:1).

The major compound

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.74 (s, 3H), 2.92 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 6.67-6.72 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.25-7.33 (m, 6H), 7.46-7.50 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 18.5 (q, *J* = 2.3 Hz), 57.0 (q, *J* = 21.8 Hz), 76.8, 87.6, 92.1, 114.6, 123.5, 127.2, 128.3, 129.1, 129.2 (q, *J* = 280.1 Hz) 129.3, 129.4, 130.4, 131.8, 132.1, 142.5, 157.7.

<sup>19</sup>F NMR: δ -64.16 (s).

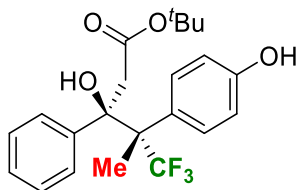
The minor compound

<sup>19</sup>F NMR: δ -63.78 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3585, 3393, 3088, 3036, 3008, 1615, 1597, 1517, 1267, 1152 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>-</sup>, *m/z*): [M-H]<sup>-</sup> Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 395.1259; Found, 395.1269.

**(3*S*\*, 4*S*\*)-*tert*-Butyl 5,5,5-trifluoro-3-hydroxyl-4-(4-hydroxyphenyl)-4-methyl-3-phenylpentanoate (88aa)**



A solution of **71aa** (0.1177 g, 0.4000 mmol) in THF (2 mL) was added to a mixture containing the enolate from *t*-butyl acetate (0.1559 g, 1.342 mmol, 3.4 eq.) and LDA (prepared from diisopropylamine (0.19 mL, 1.3 mmol, 3.4 eq.) and BuLi (a 2.80 *M* hexane solution, 0.43 mL, 1.2 mmol, 3.0 eq.)) in THF (2 mL) at -80 °C for 1 h), and then the mixture was stirred for 1 h at that temperature. Then, the mixture was warmed up to 30 °C and stirring was continued for 2 h at the same temperature. After quenching with sat. NH<sub>4</sub>Cl aq., the reaction mixture was extracted with AcOEt three times. After usual workup, the crude product was purified by column chromatography (hexane:AcOEt = 2:1) to give the desired product as a pale brown oil as an inseparable diastereomeric mixture (0.1416 g, 0.3450 mmol, *dr* = 93:7, 86%).

*R*<sub>f</sub> = 0.40 (hexane:AcOEt = 2:1).

The major compound

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.14 (s, 9H), 1.56 (s, 3H), 1.60 (s, 1H), 2.75 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H) 4.80 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 5H), 7.29 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  17.2 (q,  $J$  = 3.7 Hz), 27.5, 43.4, 55.9 (q,  $J$  = 21.7 Hz), 77.7, 82.5, 114.0, 127.0, 127.3, 127.8, 128.0, 128.2 (q,  $J$  = 286.3 Hz), 130.8, 142.0, 155.0, 172.3.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -63.00 (s).

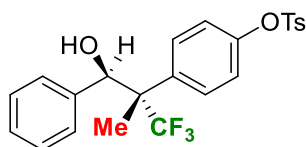
The minor compound

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -62.81 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3592, 3436, 3025, 3010, 2982, 1704, 1616, 1518, 1256, 1152  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{O}_4$ , 411.1783; Found, 411.1788.

**(1*R*\*, 2*S*\*)-3,3,3-Trifluoro-2-methyl-1-phenyl-2-[4- $\{(\text{toluenesulfonyl})\text{oxy}\}$ phenyl]-1-propanol (**89aa**)**



To a test tube under an argon atmosphere were introduced **82aa** (0.0561 g, 0.189 mmol), DMAP (0.0269 g, 0.220 mmol, 1.2 eq.), and 4.0 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , where TsCl (0.0420 g, 0.220 mmol, 1.2 eq.) was added at 0  $^\circ\text{C}$ . This reaction mixture was stirred for 3 h at 30  $^\circ\text{C}$ . After quenching with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq., the reaction mixture was extracted three times with the mixture of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and the combined organic phase was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration, evaporation of the volatiles afforded a crude material which was purified by silica gel column chromatography using  $\text{AcOEt}$ :hexane = 2:1 to furnish 0.0685 g (0.152 mmol) of the desired product **89aa** in 80% yield as a white solid.

m.p.: 131.8  $^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.44 (s, 3H), 1.92 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 5.27 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.05 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.24-7.29 (m, 3H), 7.33 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.74 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  15.7 (q,  $J$  = 2.6 Hz), 21.7, 52.6 (q,  $J$  = 23.0 Hz), 76.4, 121.8, 127.4 (q,  $J$  = 282.8 Hz), 127.7, 127.9, 128.3, 128.4, 129.7, 130.1, 132.2, 134.7, 138.9, 145.5, 149.3.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -69.85 (s).

IR (KBr)  $\nu$  3570, 3066, 2990, 2900, 1920, 1597, 1505, 1368, 1186, 1159  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^-$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}]^-$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ , 450.1113; Found, 450.1124.

## X-Ray crystallographic data of the compounds

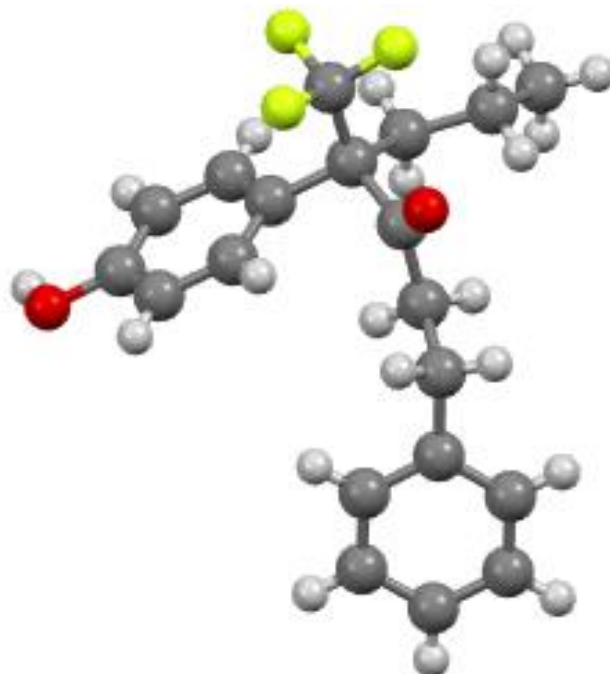


Table 1. Crystal data and structure refinement for C:.

Identification code	<b>71mn</b>	
Empirical formula	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	
Formula weight	350.37	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 10.8717(3) Å <i>b</i> = 10.7087(3) Å <i>c</i> = 15.1761(4) Å	$\alpha = 90^\circ$ . $\beta = 95.029(2)^\circ$ . $\gamma = 90^\circ$ .
Volume	1760.03(8) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.322 mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.105 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	736	
Crystal size	0.130 x 0.130 x 0.110 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	2.675 to 25.490°.	



Index ranges	-13<=h<=13, -12<=k<=12, -18<=l<=18
Reflections collected	20387
Independent reflections	3265 [R(int) = 0.0239]
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.75069
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	3265 / 0 / 228
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.013
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0339, wR2 = 0.0890
R indices (all data)	R1 = 0.0365, wR2 = 0.0915
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.272 and -0.186 e.Å <sup>-3</sup>

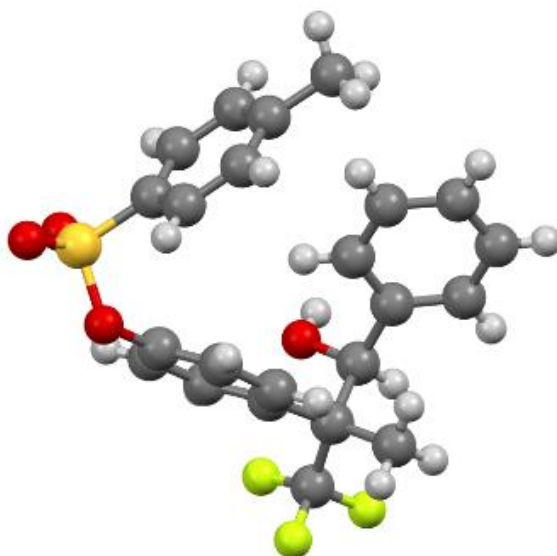


Table 1. Crystal data and structure refinement for C:.

Identification code	<b>89aa</b>	
Empirical formula	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	
Formula weight	450.46	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 13.8943(4) Å	$\alpha$ = 90°.
	<i>b</i> = 9.9889(3) Å	$\beta$ = 99.237(3)°.
	<i>c</i> = 15.0537(4) Å	$\gamma$ = 90°.
Volume	2062.19(10) Å <sup>3</sup>	
<i>Z</i>	4	
Density (calculated)	1.451 mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.212 mm <sup>-1</sup>	
<i>F</i> (000)	936	
Crystal size	0.090 x 0.080 x 0.060 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	2.457 to 25.499°.	
Index ranges	-16 ≤ <i>h</i> ≤ 16, -12 ≤ <i>k</i> ≤ 12, -18 ≤ <i>l</i> ≤ 18	
Reflections collected	24059	
Independent reflections	3833 [ <i>R</i> (int) = 0.0270]	

Completeness to theta = 25.242°	99.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.84658
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	3833 / 0 / 283
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.041
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0320, wR2 = 0.0890
R indices (all data)	R1 = 0.0352, wR2 = 0.0912
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.256 and -0.354 e.Å <sup>-3</sup>

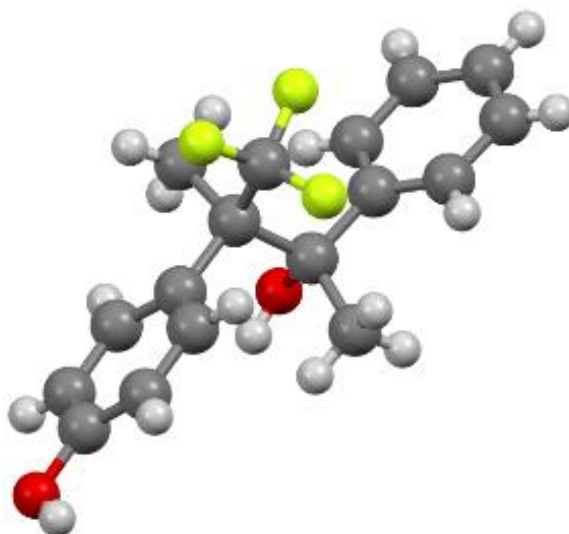


Table 1. Crystal data and structure refinement for C:.

Identification code	<b>83aa</b>	
Empirical formula	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	
Formula weight	310.30	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	<i>Pbcn</i>	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 24.3360(11) Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	<i>b</i> = 7.1684(3) Å	$\beta = 90^\circ$ .
	<i>c</i> = 16.7513(8) Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume	2922.3(2) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Density (calculated)	1.411 mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.117 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1296	
Crystal size	0.220 x 0.190 x 0.130 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	2.432 to 25.499°.	
Index ranges	-25 ≤ <i>h</i> ≤ 29, -8 ≤ <i>k</i> ≤ 8, -20 ≤ <i>l</i> ≤ 19	
Reflections collected	20991	
Independent reflections	2724 [R(int) = 0.0608]	

Completeness to theta = 25.242°	100.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.24460
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2724 / 0 / 203
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.039
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0369, wR2 = 0.0935
R indices (all data)	R1 = 0.0468, wR2 = 0.0989
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.200 and -0.260 e.Å <sup>-3</sup>

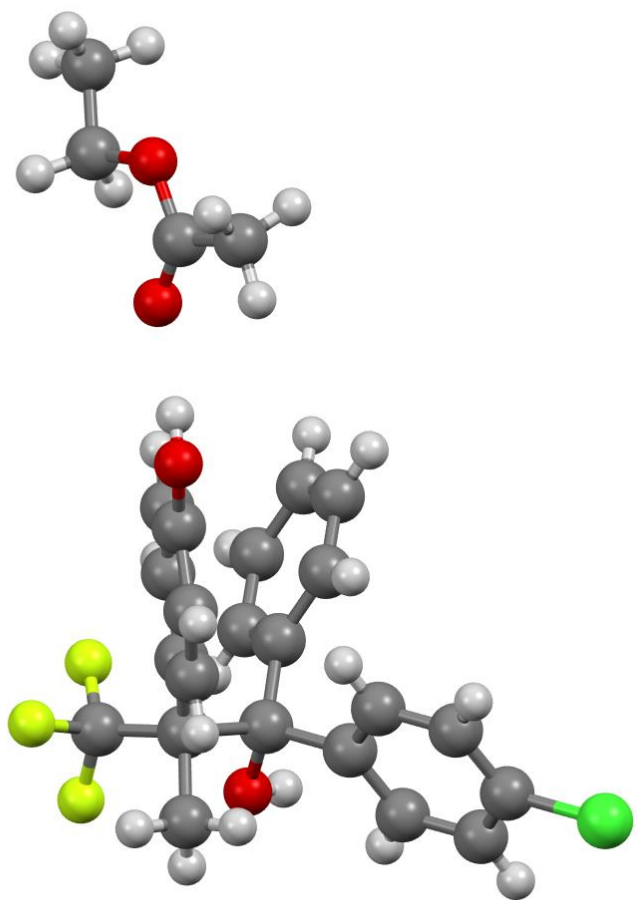


Table 1. Crystal data and structure refinement for C:.

Identification code	<b>85aa</b>	
Empirical formula	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> Cl F <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	
Formula weight	494.92	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 12.0518(6) Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	<i>b</i> = 11.0358(4) Å	$\beta = 103.931(5)^\circ$ .
	<i>c</i> = 18.5393(9) Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume	2393.22(19) Å <sup>3</sup>	
<i>Z</i>	4	
Density (calculated)	1.374 mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.214 mm <sup>-1</sup>	

F(000)	1032
Crystal size	0.210 x 0.180 x 0.110 mm <sup>3</sup>
Theta range for data collection	2.602 to 25.495°.
Index ranges	-14<=h<=13, -13<=k<=13, -22<=l<=22
Reflections collected	28431
Independent reflections	4433 [R(int) = 0.0376]
Completeness to theta = 25.242°	99.4 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.00000 and 0.76561
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4433 / 0 / 312
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.052
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0458, wR2 = 0.1285
R indices (all data)	R1 = 0.0523, wR2 = 0.1330
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.726 and -0.389 e.Å <sup>-3</sup>

## 参考文献

- 1 Terashima, K.; Kawasaki-Takasuka, T.; Agou, T.; Kubota, T.; Yamazaki, T. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 3031.
- 2 Duarte, N.; Ferreira, M. J. U.; *Org. Lett.* **2007**, 9, 489.
- 3 Suzuki, T.; Tokunaga, M.; Wakatsuki, Y. *Org. Lett.* **2001**, 3, 735.
- 4 Kobayashi, Y.; Morita, M.; Ogawa, N.; Kondo, D.; Tojo, T. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 10667.
- 5 Fukuyama, T.; Rahman, M. T.; Mashima, H.; Takahashi, H.; Ryu, I. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1863.
- 6 Khalafi-Nezhad, A.; Panahi, F.; Yousefi, R.; Gholamalipour, Y.; Sarrafi, S. *J. Iran. Chem. Soc.*, **2014**, 11, 1189.
- 7 Kena Diba, A.; Noll, C.; Richter, M.; Gieseler, M. T.; Kalesse, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 8367.
- 8 Kerr, M. S.; de Alaniz J. R.; Rovis, T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5725.
- 9 Bantreil, X.; Nolan, S. P. *Nat. Protoc.* **2011**, 6, 69.
- 10 He, J.-M.; Tang, S.-C.; Liu, J.; Su, Y.-P.; Pan, X.-F.; She, X.-G. *Tetrahedron* **2008**, 64, 8797.
- 11 Chen, X.-Y.; Sun, L.-H.; Ye, S. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4441.
- 12 Charton, J.; Deprez, B.; Leroux, F.; Staels, B.; Muhr-Tailleux, A.; Hennuyer, N.; Lestavel, S.; Picon, S.; Akin, K.; Boulahjar, R.; Dubanchet, B. WO 2016016238.
- 13 Hamze, A.; Rubi, E.; Arnal, P.; Boisbrun, M.; Carcel, C.; Salom-Roig, X.; Maynadier, M.; Wein, S.; Vial, H.; Calas, M. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3639.
- 14 Page, P. C. B.; Buckley, B. R.; Farah, M. M.; Blacker, A. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3413.

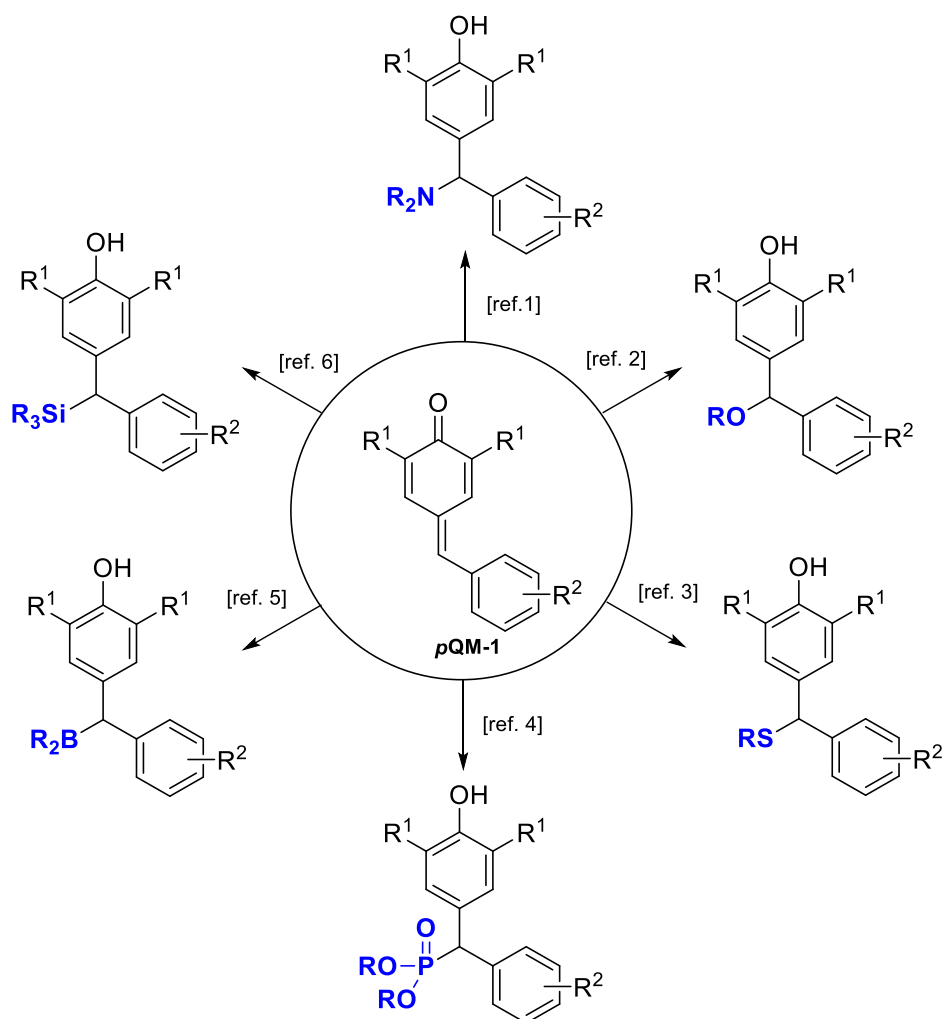


### 第3章 系内で発生させたパラキノンメチドとヘテロ求核剤との

#### 反応による CF<sub>3</sub> 基を有する四置換炭素の構築

##### 3-1 緒言

これまで炭素求核剤との反応を種々検討してきたが、一般的な *pQM* *pQM*-1 への反応例としては、ヘテロ求核剤を利用したものが非常に多く報告されている (Scheme 2-2)<sup>1,2,3,4,5,6</sup>。

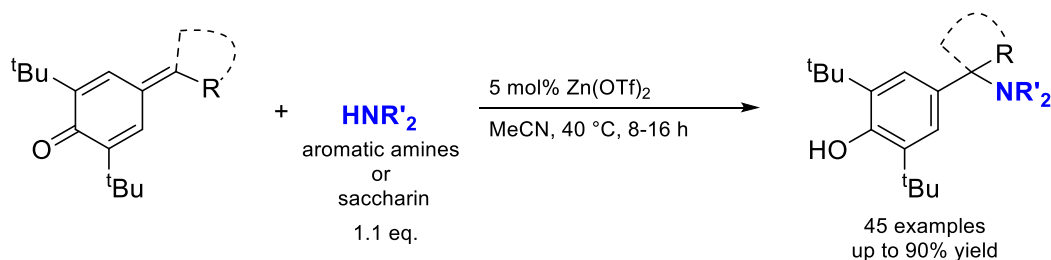


Scheme 3-1 Previous reports of 1,6-addition reactions of acyl anion equivalents to *pQMs*

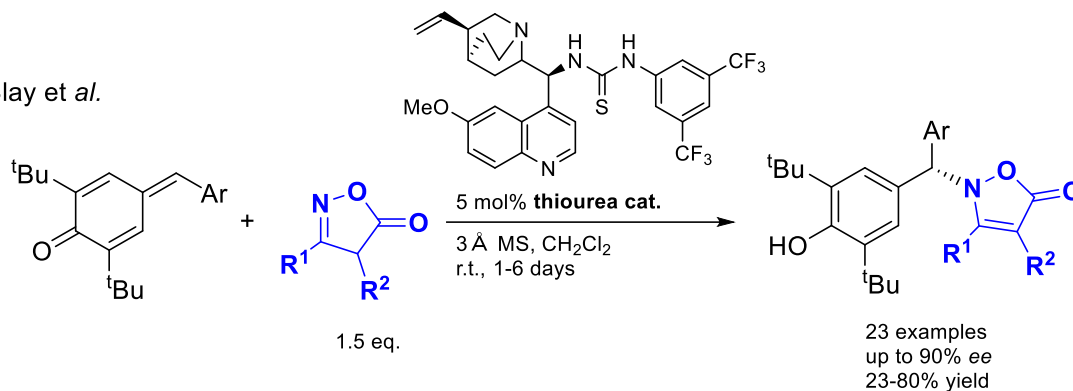
*pQM* とヘテロ原子との共役付加反応の中でも、アミンを求核剤として用いる例は少ない。中でも、Lewis 酸もしくは Brønsted 酸存在下で一般的なアミンとの反応を幅広く検討している例は、これまでのところ報告されていない<sup>1d,e</sup>。Scheme 3-2 に示した例は、ごく最近報告

された酸性条件下での反応例だが、ここで用いられているのは、ヘテロ芳香環や isoxazolin-5-one のみである。

Samanta et al.

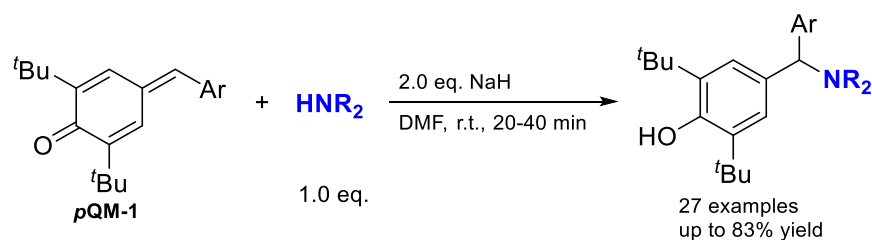


Blay et al.



**Scheme 3-2 Lewis or Brønsted acid catalyzed 1,6-addition of *N*-nucleophiles to *p*QMs**

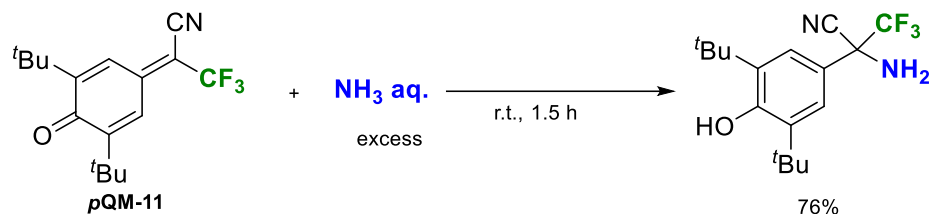
塩基性条件下では、Panda らにより、第二級アミン、ヘテロ芳香環ならびにアミドと *p*QM-1 との反応が報告されている<sup>1b</sup>。化学量論量以上の塩基を用いて、アミンを金属アミドへと変換しない場合は、大幅な収率の低下が見られている。



**Scheme 3-3 1,6-addition of amines to *p*QM under basic conditions**

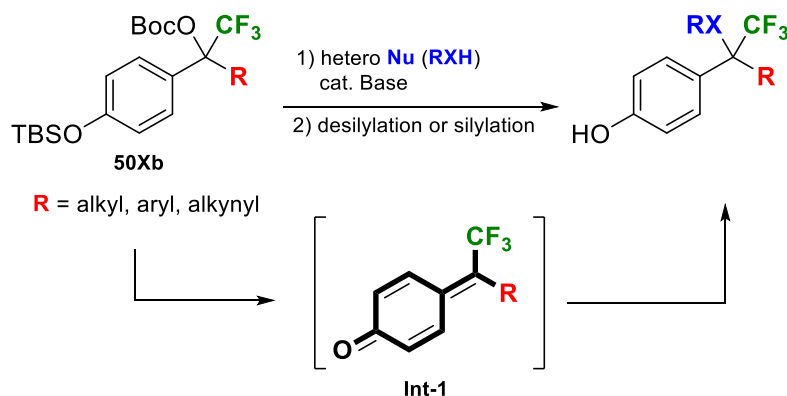
さらに、CF<sub>3</sub> 基を有する *p*QM との反応に目を向けてみると、第 1 章で紹介した Kato ら<sup>7</sup> や Waser ら<sup>8</sup> の例以外には報告例が存在しない。特に四置換炭素の構築となると、Umamoto らのアンモニアと CF<sub>3</sub> 基を有する *p*QM-11 との反応例があるのみである<sup>9</sup>。また、ここまで

紹介した *p*QM の反応すべてにおいて、使用されている基質の *o*-位には何らかの置換基を有している。



**Scheme 3-4** Previous report of construction of fully substituted carbon containig trifluoromethyl group and ammonia.

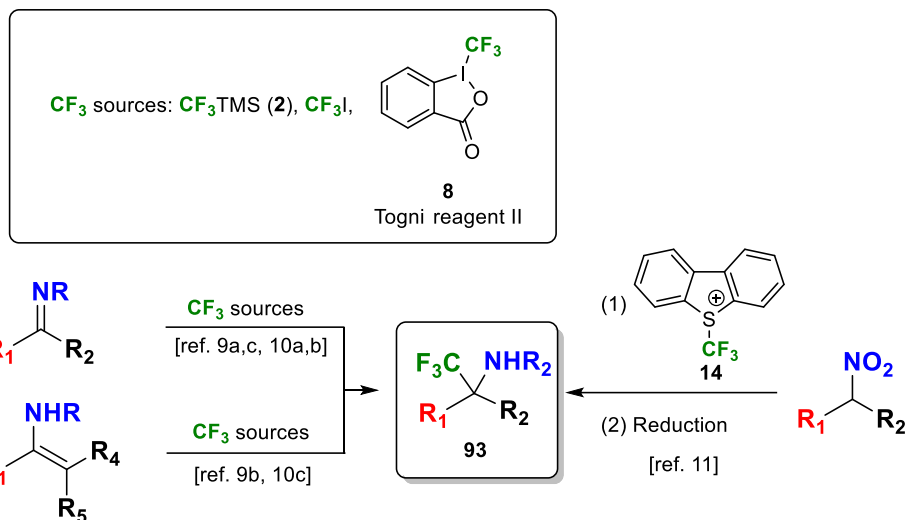
一方で、系内発生する **Int-1** は、そのような基質の制限を受けることなく、炭素求核剤との反応が可能であることを、第2章までで見出すことができた。さらに、第2章で行った計算科学の結果から、**Int-1** が *p*QM-1 に比べて、求電子試薬としてより活性化されていることが示唆されている。このことから、**Int-1** とアミンとの反応は、Scheme 3-3 のように、化学量論量の塩基を用いてアミンを金属アミドへと変換しなくとも反応が進行することが期待される。



**Scheme 3-5** Working hypothesis of the reaction of **Int-1** with hetero nucleophiles

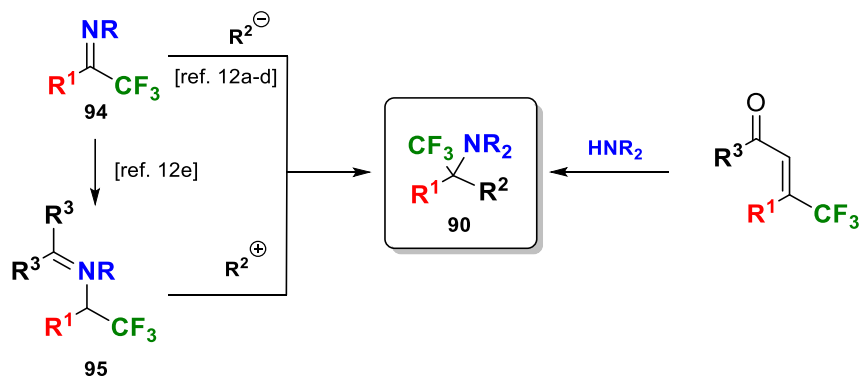
このような CF<sub>3</sub> 基とアミンを有する四置換炭素を含む化合物 **93** の構築もまた、【直接的導入法】と【ビルディング・ブロック法】に大別される。近年、これらを駆使し、高い立体選択性と共に **93** の合成が達成されている。

代表的な【直接導入法】として、序論で紹介した CF<sub>3</sub> のアニオン **2**<sup>10</sup>もしくはラジカル等価体(CF<sub>3</sub>I, **8**)<sup>11</sup>をイミンまたはエナミンで処理する方法が挙げられる。また、CF<sub>3</sub> カチオン<sup>12</sup>等価体 **14** を、ニトロアルカン類と反応させた後に、ニトロ基を還元するといった手法も報告されている (Scheme 3-6)。



Scheme 3-6 Synthetic examples of direct trifluoromethylation of imines and enamines

対して【ビルディング・ブロック法】では (Scheme 3-7)、CF<sub>3</sub> 基を有するイミン **94** に対して炭素求核剤を反応させる Strecker 型反応や、化合物 **95** から発生させた CF<sub>3</sub> 基に隣接する共鳴安定化されたアニオンを求電子剤と反応させる方法も報告されている<sup>13</sup>。また、調製容易なβ,β-二置換のα,β-不飽和カルボニル化合物への aza-Michael 反応も多く報告されている<sup>14</sup>。



Scheme 3-7 Building-block method for construction of the fully substituted carbon atom containing an amino group and a CF<sub>3</sub> group

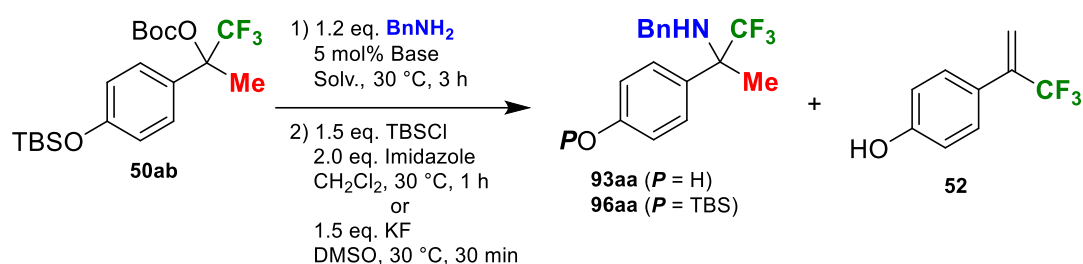
これらの方法には高エナンチオ選択性の発現を達成しているものも多く、非常に優れた手法である。しかし、埋蔵量が些少である遷移金属触媒の使用や、特殊条件を必要とすることが多く、環境調和型の反応の開発が強く望まれている<sup>11,15</sup>。つまり、このような条件を必要としない pQM とアミンの反応が達成されれば、CF<sub>3</sub> 基とアミノ基を有する四置換炭素へ

と直接誘導することができる新たな手法として、十分に力を発揮することが期待される。そこで、アミン類との反応の確立を第一の目的とし、続いてその他ヘテロ原子の導入を行うことにした。

### 3-2 反応条件の最適化

初期検討では基質 **50ab** と代表的なアミンとして benzylamine、塩基は TBAF を用いて、これまで最適溶媒であった DMSO 中で反応を行った。

**Table 3-1 Optimisation of the reaction with anilines and 49ab**



Entry	Solv.	Base	$^{19}\text{F}$ NMR yield <sup>a)</sup> (%)		
			90aa+93aa	51	other product
1	DMSO	TBAF	76	4	20
2 <sup>b)</sup>	THF	TBAF	46	6	30
3 <sup>b)</sup>	MeCN	TBAF	45	trace	trace
4 <sup>b)</sup>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	TBAF	4	4	31
5	DMF	TBAF	66	7	23
6	DMSO	DBU	74	6	15
7	DMSO	$\text{K}_2\text{CO}_3$	83	6	11
8	DMSO	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	91	3	6
9	DMSO	$\text{Li}_2\text{CO}_3$	94	2	2
10	DMSO	-	89	1	3
11 <sup>c)</sup>	DMSO	-	97	1	trace
12 <sup>d)</sup>	DMSO	-	96 [80] <sup>e)</sup> (89) <sup>f)</sup>	3	trace
13 <sup>d)</sup>	MeCN	TBAF	90	9	trace
14 <sup>g)</sup>	MeCN	-	trace	0	0

a) Yields determined by  $^{19}\text{F}$  NMR right before the step 2. b) Conducted at 30 °C for 24 h. c) Usage of **50aa** with an AcO group instead of BocO and the reaction was conducted at 50 °C for 24 h. d) Conducted at 50 °C for 2 h. e) Isolated yield of **93aa**. f) Isolated yield of **96aa**. g) Conducted at 50 °C for 24 h.

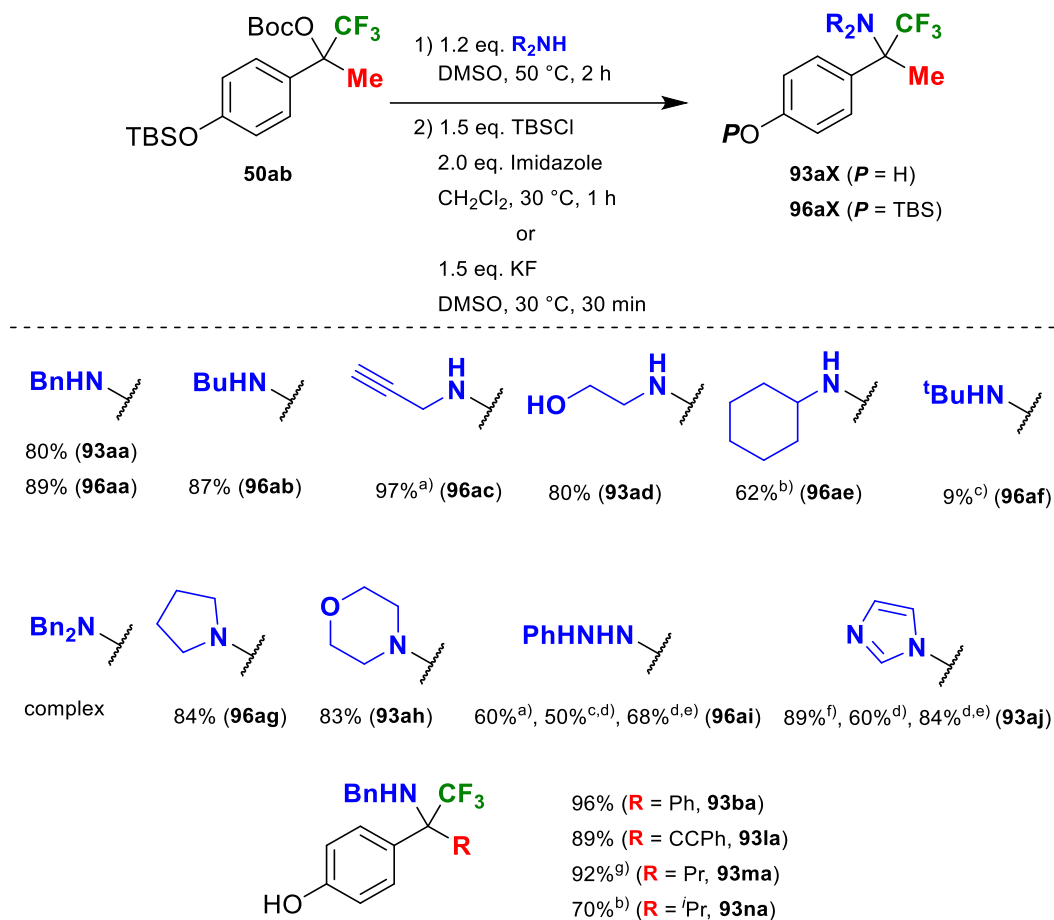
その結果、目的の付加体 **93aa**, **96aa** を良好な収率 (76%) で得ることができた (Table 3-1, Entry 1)。他の溶媒でも検討を行ったが、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、THF、MeCN では 3 時間の反応時間を 1 日に延長しても、原料が完全に消費されなかった。DMF を溶媒とした際の反応時間は DMSO を用いた際と変わらないものの、目的物の収率は若干低下した (Entries 2-5)。以上の結果を踏まえ、DMSO を最適の溶媒として選択し、続いて塩基の検討を行った。DBU では TBAF とほぼ変わらない収率となったが、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> では若干収率が向上した (Entries 1 vs 6, 7)。対応するナトリウム塩やリチウム塩を用いたところ、対カチオンのカチオン性が低くなる、つまり塩基性が弱くなるにつれて収率が向上した (Entries 8-10)。さらに、塩基を加えずとも反応が円滑に進行することを見出した (Entry 11)。つまり、benzylamine 自体が基質の TBS 基の脱保護能を有しており、**50ab** から *p*QM (**Int-1a**) を発生できると考えられる。しかし、余分に添加された塩基が、生じた **nt-1a** の Me 基から脱プロトン化等の副反応を促進していたことが示唆された。

続いて温度を 50 °C まで昇温することで、目的物の収率はさらに向上した (Entry 10)。**50ab** の Boc 部分を Ac 基に変換した **50aa** を基質として用いた際も、長時間を要するが、塩基を加えることなく高収率で目的物が得られた (Entry 11)。また MeCN 溶媒下では、室温付近では目的物の収率は 45% に留まったが (Entry 3)、50 °C まで昇温した場合には 90% まで収率が上昇することがわかった。しかし同条件下で、TBAF を加えない場合では、痕跡量の目的物しか生成せず、ほぼ原料回収となった (Entries 13, 14)。以上より、基質との反応が素早く完結する Entry 12 を最適条件に定めた。なお、目的物の単離の際に、反応の二段階目で TBS 基の脱保護を行うと、ごく少量生成した **52** との分離が困難であったことから、粗生成物に対して再度 TBS 保護を行い、**93aa** として単離することとした。同様の理由で単離が困難である場合においては、この後の基質適用範囲の検討の際にも、この手段を経由して単離を行っている。

### 3-3 基質適用範囲の検討

種々のアミンとの反応結果を Table 3-2 にまとめた。

Table 3-2 Scope and limitation of the 1,6-addition of amines



a) Conducted for 72 h. b) Conducted for 6 h. c)  $^{19}F$  NMR yield. d) 5 mol% of  $Li_2CO_3$  was used. e) 2.0 eq. of the amine was used. f) Conducted for 48 h. g) Conducted for 4 h.

Benzylamine 以外の一級アミンとして、butylamine, propylamine, 2-aminoethanol を検討したところ、いずれも benzylamine と同程度の収率で付加体を与えた。しかし、propylamine を用いた時には、反応完結までに長時間を要した。

一方で、同じ一級アミンでもアミノ基に隣接する炭素が第二級炭素になると、立体障害により収率は低下し、第三級炭素が直結したアミンの場合では殆ど目的物は得られず、反応系が複雑化してしまった。続いて、第二級アミンの反応性を調査したところ、dibenzylamine では *tert*-butylamine 同様に反応系が複雑化したのに対し、環状第二級アミンである pyrrolidine や morpholine からは、高収率で目的物を得ることができた。これは、環状になることでアミンのローンペア近傍の混雑度の減少し、求核性が向上したものと考えている。

また、phenylhydrazine や imidazole を最適条件に付したが、これらのアミンは、単独で TBS 基を脱保護する能力が非常に低いためか、propylamine 同様、反応時間の延長が必要だった。そこで、Table 3-1 で塩基を添加した場合に、最も高い収率で目的物を与えた  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  を触媒量添加したところ、目的物は中程度の収率ではあるが、期待する反応の加速が確認された。その他のアミンと比べ中程度の収率に留まった理由は以下のように考えている。これらのアミンは、恐らく TBS 基を脱保護するための十分な求核性を有していないことから、系内で発生する **Int-1a** との反応においても低い反応性を示し、生じた **Int-1a** からの脱プロトン化が優先する結果となった。そこで、これらアミンの当量を増加させれば望む 1,6-付加反応が促進されるのではないかと考えて試みたところ、予想通り目的物の収率は向上した。

最後に、Me 基以外の置換基を有する基質として、**50bb**, **50lb**, **50mb**, **50na** を用いてそれぞれ benzylamine と反応させたところ、高収率で目的の付加体が得られた。

ここで、種々のアミンの DMSO 中での共役酸の  $\text{pK}_a$  を Table 3 まとめた<sup>16</sup>。

**Table 3-3  $\text{pK}_a$  values of some amines**

amines	$\text{pK}_a$ (in DMSO)
BnNH <sub>2</sub>	9.34
BuNH <sub>2</sub>	10.59
<i>i</i> PrNH <sub>2</sub>	10.65
Bu <sub>2</sub> NH	10.0
Piperidine	11.22
Imidazole	6.95

これらの値から、dibenzylamine, imidazole を除いて、用いたアミンの塩基性は大きくは変わらないことが予想される。

また、そのものの値ではないが、置換基の嵩高さの指標となる revised Taft パラメーター ( $E'_s$ ; 負であればあるほど立体的に嵩高いことを意味する)では、同じ第二級炭素でも、鎖状より環状の方が立体的影響は小さいことが明確に示されている<sup>17</sup> (Table 3-4)。

**Table 3-4 Revised Taft parameters of some alkyl substituents**

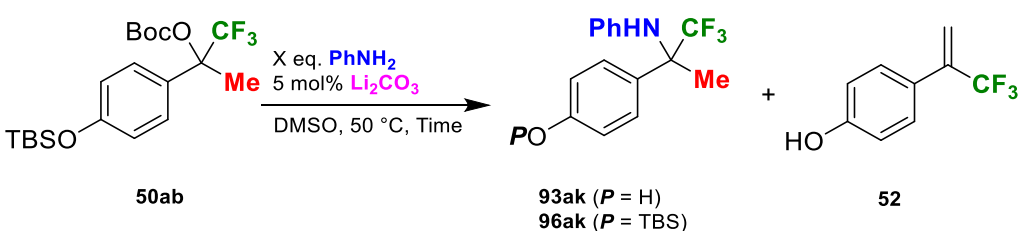
R	$E'_s$ values
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -CH <sub>2</sub>	-0.89
<i>t</i> Bu-CH <sub>2</sub>	-1.63
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	-0.69
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	-2.00



近似的に炭素をアミンに置き換えて考えれば、*c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-CH<sub>2</sub> は cyclohexylamine、<sup>t</sup>Bu-CH<sub>2</sub> は *tert*-butylamine、*c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> は morpholine、(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>CH は dibenzylamine、の Taft パラメーターに相当する。つまり、嵩高きの順序は dibenzylamine > *tert*-butylamine > cyclohexylamine > morpholine となり、この序列は目的物の収率と一致する。このことから、これらのアミンを用いた時に目的物の収率が低下したのは、アミンの立体障害によるものであることが強く示唆された。即ち、**Int-1a** との 1,6-付加反応よりも、アミン自体が塩基として働き、**Int-1a** の脱プロトン化等の副反応が優先された結果であると考えられる。

次に aniline 誘導体の反応性を検討した。その結果を Table 3-3 にまとめた。

**Table 3-3 Investigation of the reaction conditions with aniline derivatives**

					
Entry	X	Time (h)	<sup>19</sup> F NMR yield (%)		
			93ak + 96ak	52	recovery
1 <sup>a)</sup>	1.2	2	0	0	>99
2 <sup>a)</sup>	1.2	48	90 [89]	2	trace
3	1.2	6	36	21	trace
4	2.0	6	43	28	trace
5	3.0	3	68 [62] <sup>b)</sup>	26	0
6 <sup>c)</sup>	1.2	1	13	45	trac
7 <sup>d)</sup>	1.2	6	31	10	5
8 <sup>e)</sup>	1.2	6	16	17	20
9 <sup>a,f)</sup>	1.2	24	96 [93] <sup>g)</sup>	trace	0
10 <sup>f)</sup>	1.2	2	80 [77] <sup>g)</sup>	9	0
11 <sup>a,h)</sup>	1.2	48	59 [53] <sup>i)</sup>	4	0
12 <sup>h)</sup>	1.2	2	13	26	0

a) Without Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. b) Isolated yield of **96ak** after TBS protection of the crude mixture. c) Conducted at 70 °C. d) Conducted at 30 °C. e) Usage of DMF instead of DMSO. f) Usage of *p*-anisidine instead of aniline. g) Isolated yield of **93al** after TBS deprotection of the reaction mixture by KF. h) Usage of *o*-anisidine instead of aniline. i) Isolated yield of **96am** after TBS protection of the crude product.

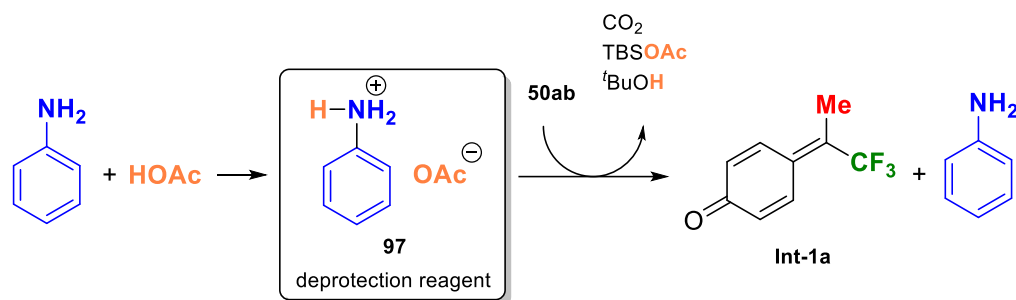
aniline 単体では TBS 基を脱保護する能力が低く、最適条件下では原料が回収されたが、反応時間の延長により 89%で目的物 **96ak** を得た (Entry 1, 2)。

一方、Table 3-2 の際と同様に、 $\text{Li}_2\text{CO}_3$  を加えて反応を行うと、反応完結までの時間は短縮されるもの、その収率は大幅に低下した (Entry 3)。Entry 3 での収率低下の原因についても、phenylhydrazine や imidazole との反応と同様であると予想し、aniline の当量を増加した。その結果、基質に対して 3.0 当量の aniline を用いれば、その収率は中程度まで向上できることが判明した (Entries 4, 5)。さらに高い収率を達成するためには **Int-1a** の寿命を延長させる必要があると考え、室温付近まで温度を下げて反応を行ったところ、予想に反して収率が低下した (Entry 6)。これとは逆に、**Int-1a** に対する低い反応性を補うために昇温を試みたが、収率の変化は殆ど確認されなかった (Entry 7)。また、溶媒効果を確認するために、DMSO から DMF へと溶媒を変更し反応を行ったが、この場合も良い結果をもたらさなかった (Entry 8)。これらの結果から、aniline にでは長時間要するが、別途塩基を加えた場合は反応完結までの時間は短縮されるが、目的物の収率が大幅に低下してしまうことが明らかになった。

一方で、電子供与性置換基を有する *p*-anisidine は、aniline よりも反応完結までの時間は 1 日短くなるのに加え、高収率で付加体を与えた (Entry 9)。しかし、 $\text{Li}_2\text{CO}_3$  を加えた場合には、反応完結までの時間は大幅に短縮されるものの、収率の低下が見られた (Entry 10)。続いて置換位置の異なる *o*-anisidine を用いると、長時間要した際にも収率は中程度に留まり (Entry 11)、今までと同様に  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  を加えた場合は、ほとんど目的の付加体は得られなかった (Entry 12)。

$\text{Li}_2\text{CO}_3$  の添加により **Int-1a** の発生サイクルが円滑に進行しているのは、反応時間の短縮から明らかである。だが、その速度が **Int-1a** と *p*-anisidine との反応速度よりも早く、高反応性の **Int-1a** が多く存在する環境を作り出すこととなり、結果として副反応も併発してしまったと考えられた。それとは逆に、徐々に **Int-1a** が発生する Entry 8 のような場合においては、発生した **Int-1a** に対して *p*-anisidine が過剰に存在する反応系となることから、副反応を抑制できたものと考えている。

ところで、第二章の冒頭でも紹介したが、 $\text{AcO}^-$  はフェノール系の TBS エーテルを開裂させる能力を有していることが報告されている<sup>18</sup>。ここで、反応系に  $\text{AcOH}$  を加えた場合、 $\text{AcOH}$  は求核剤であるアミンとの塩 (**97**) を形成するはずである。つまり、**97** の有する  $\text{AcO}^-$  が基質の TBS 基の脱保護を行えば、 $\text{Li}_2\text{CO}_3$  のような塩基を加えずとも、反応が円滑に進行することが期待された (Scheme 3-8)。



**Scheme 3-8 Working hypothesis on the deprotection of the TBS group by aniline acetate**

そこで、aniline と等量の AcOH を加え、基質 **50ab** との反応を行うと、粗生成物の NMR 収率ではあるが、反応完結までの時間は 1 日短縮され、若干の収率の改善が確認された。(Table 3-6, Entries 1, 2)。

**Table 3-4 Effect of acid in the reaction with aniline**

<chem>CC(C)(C)OC(=O)c1ccc(cc1)C(=O)OC</chem> <b>50ab</b> ( <i>P</i> = TBS) <b>98ab</b> ( <i>P</i> = H)		$\xrightarrow[\text{DMSO, 50 } ^\circ\text{C, 24 h}]{1.2 \text{ eq. PhNH}_2, \text{X eq. acid}}$	<chem>CC(C)(C)OC(=O)c1ccc(cc1)C(=O)OC</chem> <b>93ak</b> ( <i>P</i> = H) <b>96ak</b> ( <i>P</i> = TBS)	+	<chem>CC(C)(C)OC(=O)c1ccc(cc1)C(=O)OC</chem> <b>52</b>
Entry	X	acid	<sup>19</sup> F NMR yield (%)		
			93ak + 96ak	52	recovery
1 <sup>a)</sup>	0	-	90 [89] <sup>b,c)</sup>	2	trace
2	1.2	AcOH	91	4	trace
3	1.2	<i>p</i> -TsOH•H <sub>2</sub> O	0	0	58 <sup>d)</sup> (35) <sup>d,e)</sup>
4	1.2	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	0	0	33 (67) <sup>e)</sup>
5	0.6	AcOH	91 [87] <sup>b,c)</sup>	4	trace
6	0.2	AcOH	64	24	0
7	0.05	AcOH	50	22	0

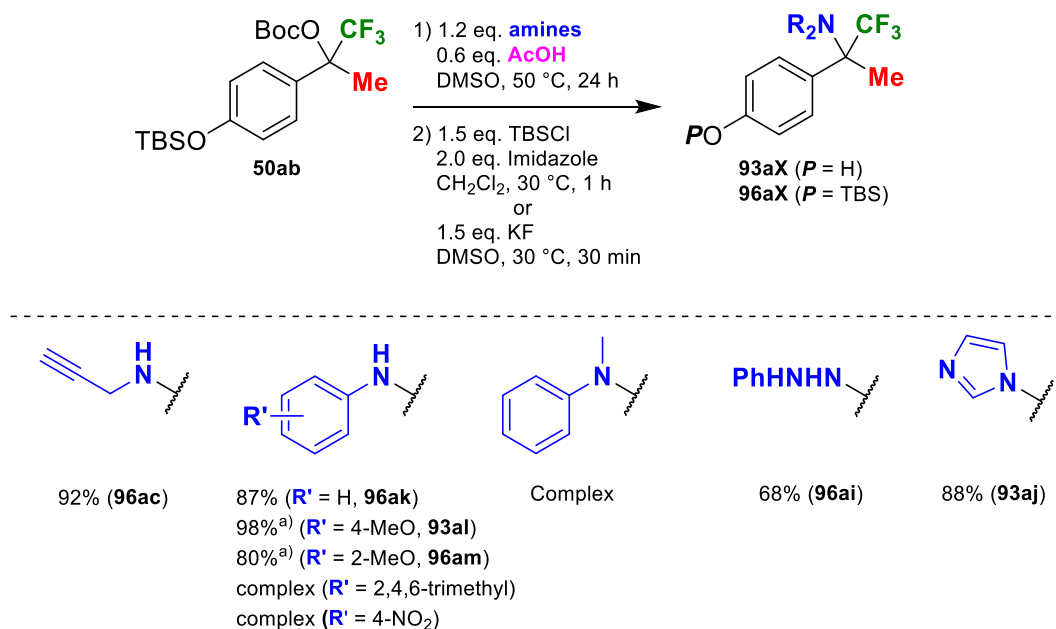
a) Conducted for 48 h. b) After the reaction, TBS protection was conducted by the following condition; 1.5 eq. TBSCl, 2.0 eq. imidazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 30 °C, 1 h. c) Isolated yield of **96ak**. d) Isolated yield. e) Yield of **98ab**.

一方、より強い酸である TsOH や CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H を添加した際には、**50ab** の TBS 基の脱保護のみが進行してフェノール体 **98ab** が得られた。(Entries 1, 2)。これらの酸と aniline より形成される塩の酸性度は、AcOH とのそれと比べて高いため、TBS 基の脱保護後に素早くプロトン化が進行して安定なフェノールとなり、続く脱プロトン化が進行しなかったことが、こ

の段階で反応が停止した原因だと考えられる。また、カウンターアニオンの TBS 基に対する求核性は、添加した酸の酸性度の向上に伴い低下することが予想される。そのため、 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  を添加した場合には、 $\text{TsOH}$  よりも酸性度が低いので、より多くの **98ab** を生じたと考えられる。次に、添加する  $\text{AcOH}$  の当量の検討を行ったところ、*aniline* に対して半分の当量でも高収率で目的物を与えることが明らかになったが (Entry 5)、さらに  $\text{AcOH}$  を減量すると、収率も低下することが分かった (Entries 6,7)。

続いて、Table 3-4, Entry 5 の条件を用いて、その他の *aniline* 誘導体や、Table 3-2 で TBS 基の脱保護能が低かったアミンとの反応を再度検討することとした (Table 3-5)。*p*-Anisidine は、単体でも十分に高収率で目的物が得られていたが、 $\text{AcOH}$  の添加によって、反応完結までに長時間を要するが、さらなる収率向上を達成した。また、*o*-anisidine は、このアミンのみを加えた際とは異なり高収率で目的物を与えた。しかし、立体的に嵩高い 2,4,6-trimethylaniline や、*aniline* よりもさらに低い塩基性を示す *p*-nitroaniline では、反応系が複雑化する結果となった。最後に phenylhydrazine や imidazole では、それぞれ Table 3-2 の条件よりも高い単離収率で対応する付加体を得た。結果として、塩基のみを添加した場合よりも、生成物の選択性が向上するとともに収率が改善され、アミン単体で反応させるよりも、一部では反応時間が短縮されることが明らかになった。

**Table 3-5 Effect of  $\text{AcOH}$  for the reaction of lower nucleophilic amines**



a) Conducted for 48 h.

Table 3-6 Effect of acids for the reaction with cyclohexylamine

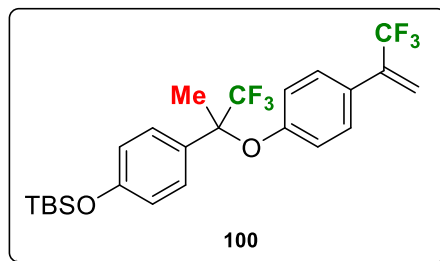
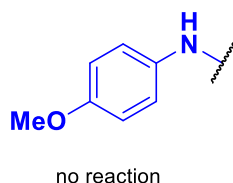
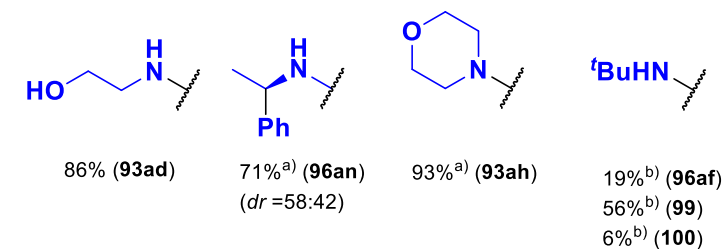
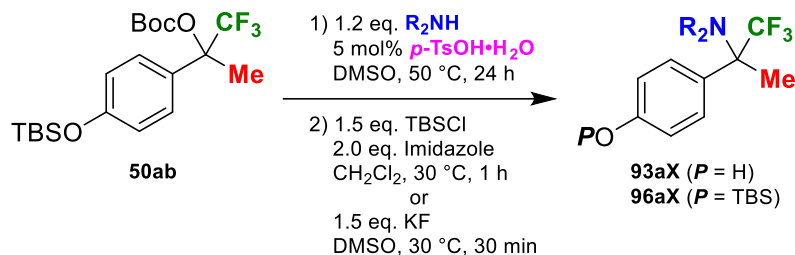
Entry	X	acid	<sup>19</sup> F NMR yield <sup>a)</sup> (%)		
			93ae + 96ae	52	50ab
1	0	-	74	10	3
2	0.6	AcOH	69	20	0
3 <sup>b)</sup>	0.6	<i>p</i> -TsOH•H <sub>2</sub> O	57	trace	40
4	0.20	<i>p</i> -TsOH•H <sub>2</sub> O	60	2	38
5	0.10	<i>p</i> -TsOH•H <sub>2</sub> O	75	5	20
6	0.05	<i>p</i> -TsOH•H <sub>2</sub> O	82	5	13
7	0.05	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	84	4	8
8	0.05	TfOH	87	5	8
9	0.05	PPTS	81	4	12
10	0.05	AcOH	78	11	0
11 <sup>c)</sup>	0.05	<i>p</i> -TsOH•H <sub>2</sub> O	95 [88] <sup>d)</sup>	5	0

a) Yields determined by <sup>19</sup>F NMR right before the step 2. b) Conducted for 36 h. c) Conducted for 24 h. d) Isolated yield of 96ae.

容易に TBS 基を脱保護できるアミンの場合にも、AcOH の添加が有効かを調べた (Table 3-6)。そこで、Table 3-2 で中程度の収率に留まった cyclohexylamine を用いて、Table 3-4, Entry 5 の条件に付した。しかしながら、この場合は酸を加えずに行った場合とほとんど変わらない結果を与えた。一方で、より強い酸である TsOH を用いた場合、1.5 日攪拌しても反応は完結しなかったものの、50ab の転化率を元にとすると、9 割以上の収率で目的物が得られた。そこで酸の当量を減量していくと、5 mol% 程度の少量の酸の添加でも、十分に生成物選択性が改善されることが明らかになった。TsOH 以外の酸を用いて反応を行なっても、原料の転化率から収率を考えると、良好な収率で目的物が得られた。これらの酸の DMSO 中での pK<sub>a</sub> は、TfOH (0.3), PPTS (3.4), CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (3.45), AcOH (12.3) であり、TsOH のデータは掲載されていなかったが、同じスルホン酸である MsOH が pK<sub>a</sub> (1.6) であった<sup>19</sup>。検討を行った酸

の中で AcOH は圧倒的に酸性度が低く、TBS 基の脱保護能の高いアミンとの反応では、収率改善効果は加えた酸の酸性度に依存することが示唆された。これらより、安価かつ取り扱い容易な TsOH を最適の添加剤として定め、その反応時間を 1 日まで伸ばすと、収率 88% で **96ae** が得られることが明らかになった (Entry 11)。

Table 3-7 Effect of TsOH for the reaction with strongly nucleophilic amines



a) Conducted for 48 h. b) Conducted for 6 h

Table 3-6 の Entry 11 の条件を用いて、今度は一部の脱保護能を有するアミンとの反応を行った (Table 3-7)。その中でも酸素原子を有する 2-aminoethanol や morpholine においても、収率の改善が見られた。さらに、cyclohexylamine 以外の枝分かれ構造を持つ一級アミンとして (*R*)-(+)-1-phenylethylamine を採用したところ、良好な収率で目的物が得られた。また、そのジアステレオ選択性およそ 1 : 1 であった。一方で *tert*-butylamine は、添加剤なしの時に反応系が複雑化したが、酸を添加した場合は、付加体 **96af** を低収率ながら単離することができた。この際の主生成物は **Int-1a** の脱プロトン化体 **99** であり、さらに副生成物として、そのオレフィンのフェノール部位が **Int-1a** に対して付加した二量体 **100** が確認された。

また、*tert*-butylamine では酸の種類や当量の検討を試みたが、収率の改善にはつながらなかった (Table 3-8)。

**Table 3-8 Investigation of the reaction condition with *t*BuNH<sub>2</sub>**

Entry	acid	Time (h)	<sup>19</sup> F NMR yield <sup>a)</sup> (%)	
			93af + 96af	52
1	<i>p</i> -TsOH•H <sub>2</sub> O	6	[19] <sup>e)</sup>	[56] <sup>d)</sup>
2 <sup>e)</sup>	<i>p</i> -TsOH•H <sub>2</sub> O	8	22	57
3	TfOH	4	15 [13] <sup>c)</sup>	66 [37] <sup>d)</sup>

a) Yields determined by <sup>19</sup>F NMR right before the step 2. b) Conducted at 30 °C. c) Isolated yield of **96af**. d) Isolated yield of

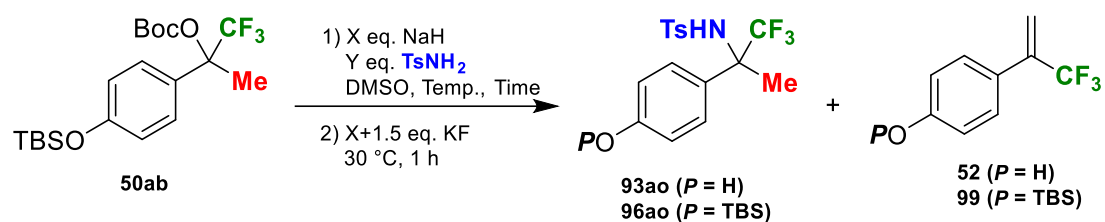
**99**. e) Usage of 20 mol% of *p*-TsOH.

最後に、AcOH の添加でほぼ定量的に目的物を与えた *p*-anisidine をこの条件に付すと、全く反応が進行しなくなった。この理由については事項で考察する。

さらなる基質適用範囲拡大のため、アミドやイミドとの反応性を検討した (Table 3-9)。TsNH<sub>2</sub> の N-H プロトンの酸性度は 16.3 であり<sup>20</sup>、*t*BuOH の O-H の pK<sub>a</sub> が 32.2 であることを踏まえれば<sup>21</sup>、*p*QM の生成と共に生じる *t*BuO<sup>-</sup>で TsNH<sub>2</sub> のプロトンを引き抜くことができる。つまり、反応開始時に触媒量の塩基を加えれば、今まで通りの触媒サイクルが回転し、目的物を与えてくれると予想された。そこで、Table 3-1 で塩基を添加した場合に、最も高い収率で目的物を与えた Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を触媒量添加したところ、目的の付加体は低収率に留まった (Entry 1)。Entry 2 で、TsNH<sub>2</sub> の当量を増加させて収率の改善を試みたが、Entry 1 とほぼ変わらなかった。そこで、化学量論量の NaH で TsNH<sub>2</sub> を処理することで予め求核剤を調製しておき、そこに基質を加えるという方法を取ったところ、Entry 1 と比べ収率は大幅に向上し、中程度の収率で所望の付加体を得ることができた (Entry 3)。塩基が過剰に存在する環境では、**Int-1a** からの不要な脱プロトン化が促進されてしまうと考え、NaH の当量を減量したが、この場合は、大幅な収率の低下が確認された (Entry 4)。これとは対照的に、TsNH<sub>2</sub> と NaH の当量をさらに増加させると、若干の収率の向上が見られたが (Entry 5)、基質に対して 2 倍以上用いても反応時間が短縮された以外に変化はなかったので (Entry 6)、当量を 2.0 eq. に定め検討を続けた。DMSO 溶媒がナトリウムに配位することで、よりアニオン性の高いアミドが系内で発生することになるが、この高いアニオン性が本来望む反応以外の副反

応を促進していると予想した。そこで反応溶媒を、DMSO よりも低い配位性溶媒である THF に変更したが、ほとんど反応は進行せず原料回収となった (Entry 7)。最後に温度の検討を行ったが、反応完結までの時間に差はみられるものの、その収率は変わらなかった (Entries 8, 9)。以上の結果より Entry 5 の条件を最適として、phthalimide と acetamide それぞれに適用することとした。Phthalimide は 31% で付加体 **96am** を与え、主な副生成物として TsNH<sub>2</sub> 同様にオレフィンが確認されたが、acetamide では全く付加体が生成せず、オレフィンが主生成物として得られるのみであった (Entries 10, 11)。

**Table 3-9 Investigation of the reaction condition with 50ab and amide and imide**

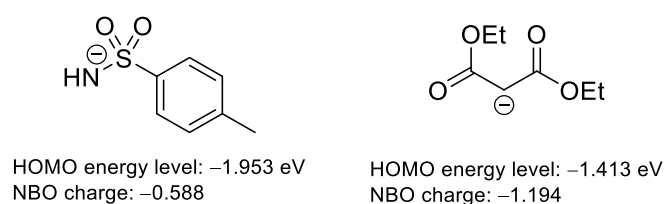


Entry	X	Y	Temp. (°C)	Time (h)	<sup>19</sup> F NMR yield (%)	
					93ao + 96ao	52
1 <sup>a)</sup>	0.05	1.2	50	24	14	75
2 <sup>a)</sup>	0.05	2.0	50	24	13	62
3	1.1	1.2	50	1	43	37
4	0.5	1.2	50	1	25	52
5	2.0	2.2	50	1	54 [49] <sup>b)</sup>	40 [38] <sup>c)</sup>
6	3.0	3.3	50	1	51	42
7 <sup>d)</sup>	2.0	2.2	50	1	0	trace
8	2.0	2.2	70	0.5	53	45
9	2.0	2.2	30	4	54	38
10 <sup>e)</sup>	2.0	2.2	50	1	[31] <sup>f)</sup>	[35] <sup>c)</sup>
11 <sup>g)</sup>	2.0	2.2	-	1	-	[73] <sup>h)</sup>

a) Usage of Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> instead of NaH. b) Isolated yield of **96ao** after TBS protection of the crude mixture. c) Isolated yield of **99** after TBS protection of the crude mixture. d) Usage of THF instead of DMSO. e) Usage of phthalimide instead of TsNH<sub>2</sub>. f) Isolated yield of **96ap** after TBS protection of the crude mixture. g) Usage of acetamide instead of TsNH<sub>2</sub>. h) Isolated yield of **52**.



ところで、第二章において高収率で目的物を与えた diethyl malonate の  $pK_a$  は 16.4 (in DMSO)であり<sup>22</sup>、TsNH<sub>2</sub>のそれとほぼ変わらない値である。そこで、この反応性の差異に起因する事象を明らかにするため、計算化学によりそれぞれのアニオンの反応点の電荷と、HOMO のエネルギー準位を求めた (Figure 3-1)。その結果、反応点の電荷については、diethyl malonateの方がより負電荷を帯びていることがわかった。一方で、HOMO のエネルギー準位は 0.5 eV 以上の差があり、TsNH<sub>2</sub> 由来のアニオンの方がよりエネルギー的に安定なアニオンであることが示唆され、これが **Int-1a** に対する求核性の低下に大きく寄与していると考えている。



Full optimization of each species was carried out using the Gaussian 09W software with the B3LYP/6-311+G\* level of theory

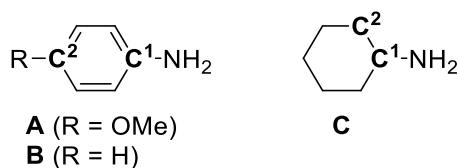
**Figure 3-1 Electron orbitals of HOMO in TsNH<sub>2</sub> and diethyl malonate**

### 3-4 酸の添加効果に関する考察

酸の添加による反応性の変化を明らかにするため、種々の検証実験を行った。

アミンに酸を添加した際の変化を確認するために、NMR を用いて、各アミン中の 2 つの炭素と NH<sub>2</sub> のケミカルシフト値の変化を求めることとした (Table 3-10)。

Table 3-10 NMR studies for clarification of the effect of acids as an additive <sup>a)</sup>



Entry	additive	amines	<sup>13</sup> C NMR spectrums (ppm)		<sup>1</sup> H NMR (ppm)
			C <sup>1</sup>	C <sup>2</sup>	NH <sub>2</sub>
1	-	<b>A</b>	142.26	150.64	4.56
2	50 mol% AcOH	<b>A</b>	142.27 (−0.01)	150.69 (−0.05)	5.73 (−1.17)
3	4 mol% TsOH•H <sub>2</sub> O	<b>A</b>	141.75 (0.51)	150.90 (−0.26)	4.48 (0.08)
4 <sup>b)</sup>	4 mol% TsOH•H <sub>2</sub> O	<b>A</b>	141.63 (0.63)	150.91 (−0.27)	4.81 (−0.25)
5	-	<b>B</b>	148.57	115.65	4.97
6	50 mol% AcOH	<b>B</b>	148.60 (−0.03)	115.69 (−0.04)	5.58 (−0.61)
7	-	<b>C</b>	49.95	36.37	2.29
8	50 mol% AcOH	<b>C</b>	49.58 (0.37)	34.51 (1.86)	3.21 (−0.92)
9	17 mol% AcOH	<b>C</b>	49.77 (0.18)	34.50 (1.87)	2.67 (−0.38)
10	4 mol% TsOH•H <sub>2</sub> O	<b>C</b>	49.92 (0.03)	36.06 (0.31)	3.17 (−0.88)

a) In the parenthesis was shown the chemical shift difference from the original shift (a positive value indicates the higher field shift). The NMR samples were prepared as follows: amine (0.2 mmol) and an appropriate amount of additive was dissolved in 0.5 mL of DMSO-*d*<sub>6</sub>. b) The standard NMR sample was diluted by DMSO-*d*<sub>6</sub> so as to set the amine concentration to 0.1 M for reproducing the experimental conditions.

興味深いことに、<sup>13</sup>C NMR において *p*-anisidine (amine **A**) の場合には、50 mol% の AcOH よりも 4 mol% の TsOH の方が、より大きな化学シフト変化を起こしていることが判明した (Entries 1-3)。また、実際の反応系と同一の濃度には、その効果はより強くなった (Entry 4)。さらに、<sup>13</sup>C NMR のケミカルシフト値の変化について注目すると、NH<sub>2</sub> 部位の環境の変化についてより具体的に考察することができる。即ち、C<sup>1</sup> 部位が高磁場したのは、NH<sub>2</sub> 基のローンペアによる磁気異方性効果がプロトン化されることで弱まったことが原因だと考えら

れる。一方、C<sup>2</sup> 部位が低磁場シフトした、NH<sub>2</sub> 基からの共鳴効果がプロトン化により弱まった結果と考えることができる。

これらの結果から、Table 3-7 で 5 mol% の TsOH を添加した際に全く反応が進行しなくなった理由は、少量の TsOH が、本来なら TBS 基を脱保護できる *p*-anisidine の求核性を大きく低下させたことが原因だと示唆された。さらに、カウンターアニオンの TsO<sup>-</sup>が、TBS 基の脱保護を進行させるだけの十分な求核性を有していないということも、原料回収となった原因の一つとして考えられる。また、AcOH を添加した際には、*p*-anisidine と aniline の変化は <sup>13</sup>C NMR ではほとんど観測できなかった (Entries 1, 2, 5, 6)。

一方、<sup>1</sup>H NMR では AcOH を添加した場合に、どちらも大きな化学シフトの変化が確認された。ところで、先述したように AcOH の DMSO 中での p*K*<sub>a</sub> は 12.3 であることを踏まえると、共役酸の p*K*<sub>a</sub> がそれぞれ 3.8 の aniline、5.1 の *p*-anisidine<sup>23</sup>と酢酸塩を形成するのは不利になるはずである。つまり、これらの NMR の実験の結果から、AcOH とアミンの間には、塩は形成されないまでも、相互作用が存在することが示唆された。

一方 Table 3-10 で、アミンを cyclohexylamine に変更した場合では、どちらの酸を用いても、図示した炭素のケミカルシフト値は大きく変化し、<sup>13</sup>C NMR では添加した酸の p*K*<sub>a</sub> よりも、その量に比例して変化することがわかった (Entries 7-10)。ここで、<sup>13</sup>C NMR が高磁場シフトしたのは、NH<sub>2</sub> のローンペアにより存在していた磁気異方性効果が、酸によるプロトン化を受け弱まった結果だと考えられる。さらに、cyclohexylamine の共役酸の p*K*<sub>a</sub> は aniline と *p*-anisidine のそれよりも高いと予想されるため (cf. PhNH<sub>3</sub><sup>+</sup> (p*K*<sub>a</sub> = 3.8), <sup>i</sup>PrNH<sub>3</sub><sup>+</sup> (p*K*<sub>a</sub> = 10.9)<sup>16</sup>)、AcOH はより AcO<sup>-</sup>イオンに近い状態で存在していると考えることが妥当である。

また <sup>1</sup>H NMR の結果から、わずか 4 mol% の TsOH が与える影響が非常に大きいことが分かった。つまり、TsOH により cyclohexylamine との NH<sub>2</sub> 部位の状況は大きく変化することが示唆された。

**Table 3-11 Investigation of the ability for the deprotection of TBS group**



Entry	X	amines	Yield (%)	Recovery (%)
1	1.2	aniline	38	55
2	1.2	<i>p</i> -anisidine	36	47
3	1.2	cyclohexylamine	89	trace
4	1.2	-	28	67
5 <sup>a)</sup>	0	aniline	0	98
6 <sup>a)</sup>	0	<i>p</i> -anisidine	9	86
7 <sup>a)</sup>	0	cyclohexylamine	76	12
8 <sup>b)</sup>	0.05	cyclohexylamine	54	35

a) Without AcOH. b) *p*-TsOH•H<sub>2</sub>O was used instead of AcOH.

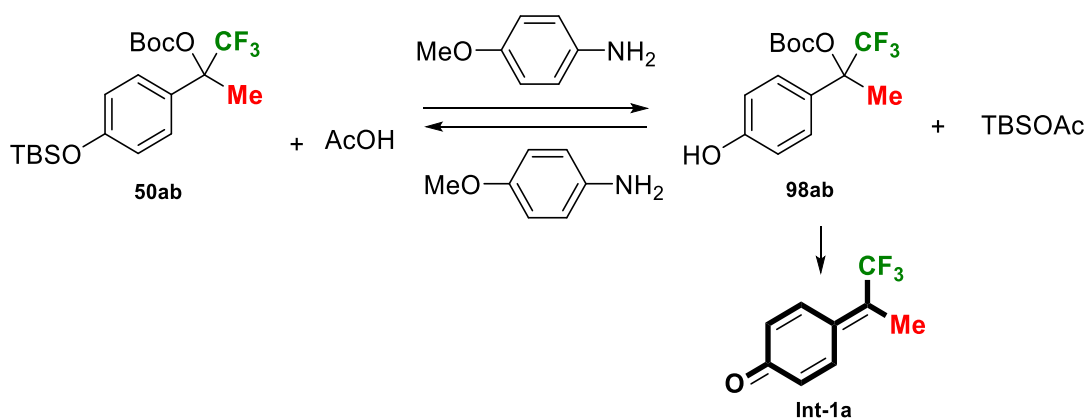
AcOH の働きを明確にするため、アミン、AcOH、もしくは AcOH とアミンの混合物の内、*p*QM の前駆体の脱保護反応を最も促進させる系を確認した。そこで、4-bromophenol の TBS 保護体 (**101**)を用いて、この TBS 基の脱保護が、同一条件下においてどれだけ進行するかで評価を行った (Table 3-11)。AcOH とアミンを等量ずつ混合した系では (Entries 1-2)、アミン単体 (Entries 5-6)よりも高い収率で脱保護反応が進行した。また、AcOH 単体でも脱保護反応は進行したものの、Entries 1-2 よりも収率は低下した (Entry 4)。cyclohexylamine を用いた場合は、Entry 3, Entry 7 の結果より、AcOH を添加することで TBS 基の脱保護がより効率的に進行することが分かる。また、5 mol% の TsOH を添加した際には、cyclohexylamine の TBS 基の脱保護能は低下した (Entry 8)。

この収率の差について、Entries 1-2 ではアミンと AcOH がそれぞれ単独で働いたため、アミン単体で用いた場合よりも脱保護体を多く与えたと結論付けることもできる。しかし、aniline 単体では全く脱保護が進行しなかった結果を踏まえると (Entry 5)、aniline ではこの可能性は低い。よって、aniline と AcOH の系では、その二つの間に働く相互作用により、aniline 単体よりも速く基質の TBS 基を脱保護できるため、反応時間の短縮につながったと理解できる。

また、cyclohexylamine は AcOH と塩を形成していることが、自身の塩基性度と、Table 3-10 の結果から示唆されている。特に Entry 3, Entry 7 の結果より、この。AcO<sup>-</sup>イオン TBS 基の

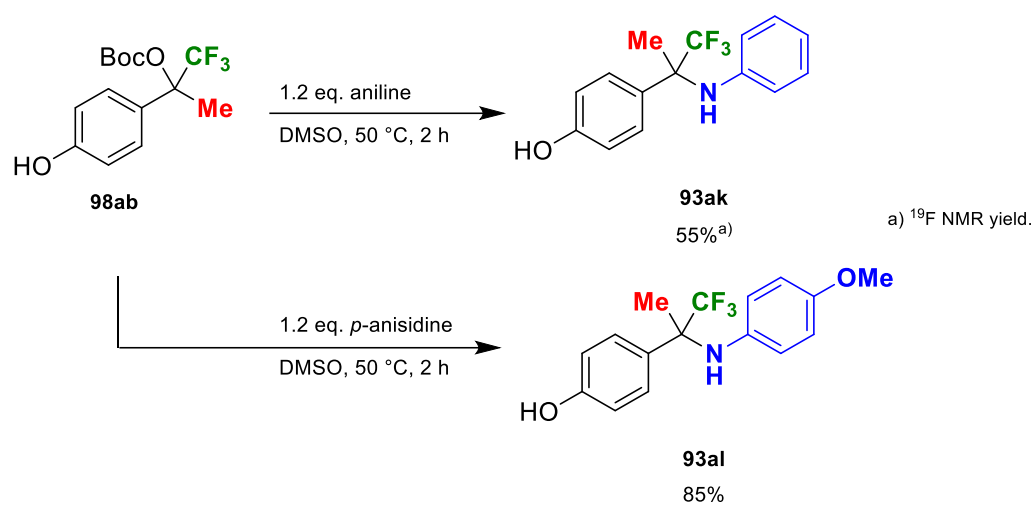
高い脱保護能を有していることが分かる。そこで、AcOH を添加した場合の cyclohexylamine と **50ab** との反応の結果を以下のように考察した (Table 3-6, Entry 2)。即ち、AcOH の添加により、系内で発生する AcO<sup>-</sup> イオンが、その高い Lewis 塩基性のために TBS 基が脱保護され、**Int-1a** を発生すると考えられる。この系には、プロトン源としてアンモニウム塩が過剰に存在するが、**Int-1a** の発生に伴って生成する <sup>t</sup>BuO<sup>-</sup> が、TBS 基の脱保護能が高い cyclohexylamine を再生することから、アミン単体の系と比較しても大きな変化はなかった。一方、より強い酸である TsOH を添加した際には、cyclohexylamine の TBS 基の脱保護能が低下することは、Table 3-11, Entries 7-8 から明らかである。つまり、cyclohexylamine と TsOH との間に働く相互作用により、TBS 基の脱保護反応が遅くなった結果、反応には長時間を要するが副反応は抑制されたと考えられる。また、添加した酸が、系内で生成する <sup>t</sup>BuO<sup>-</sup> を補足することで、**Int-1a** の脱プロトン化を抑制する可能性もある。

一方、*p*-anisidine は Table 3-11 の結果だけで、AcOH との相互作用を判断できない。だが、Table 3-10 の結果から *p*-anisidine も AcOH が存在する場合は、それと相互作用しながら TBS 基を脱保護している可能性が高い。しかし、そうであれば *p*-anisidine も AcOH を添加した際には、反応時間が短縮されるべきである。恐らく、*p*-anisidine を用いた時には、上記以外の要因が存在すると考えられた。可能性の一つとして、AcOH 存在下で *p*-anisidine を用いた時は、AcO アニオンによって生成する TBSOAc との間に以下のような平衡が存在しているため、反応の進行が遅いと仮定した (Scheme 3-9)。



Scheme 3-9 Equilibrium between **50ab** and **98ab** with AcOH and *p*-anisidine

実際に、**98ab** をそれぞれのアミンで処理すると、対応する付加体を得られることを確認した (Scheme 3-10)。つまり、**98** が酸性条件下にて、**Int-1** を経由し目的物を与える反応中間体である可能性が強く示唆された。



**Scheme 3-10 Reaction of 98ab with aniline or *p*-anisidine**

そこで、TBSOAc を添加または添加しない条件下で、フェノール体 **98ab** を、aniline もしくは *p*-anisidine と反応させ、<sup>19</sup>F NMR により反応の継時変化を追った (Figure 3-2)。

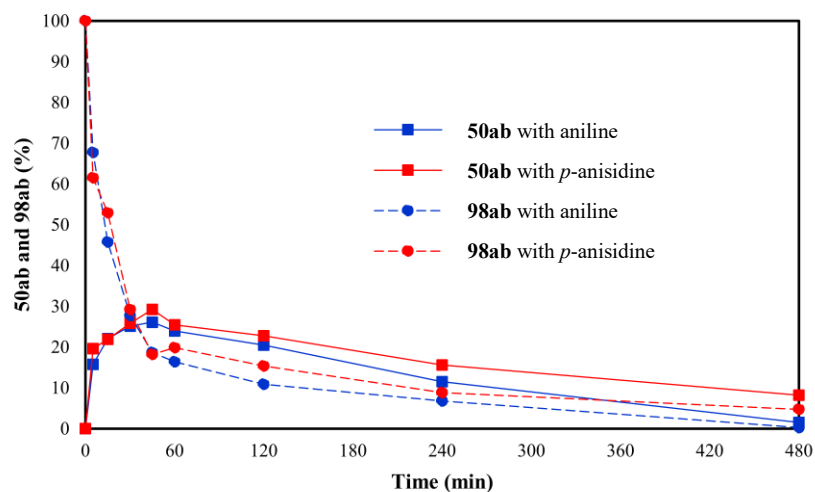
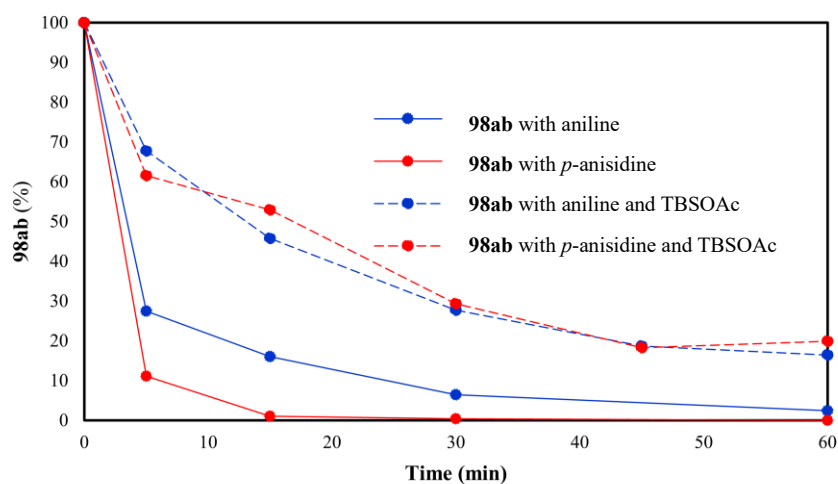
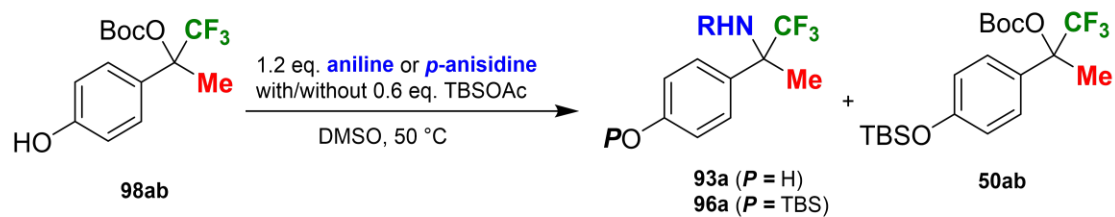


Figure 3-2 Time dependence of consumption of 98ab by aniline or *p*-anisidine in the absence or presence of TBSOAc (Above) and consumption of 50ab and formation of 50ab in the presence of TBSOAc (Below).

上のグラフから、TBSOAc 存在下では、非存在下と比べ **98ab** の消費が圧倒的に遅くなることが明らかになった。一方、TBSOAc が存在しない系では、aniline よりも *p*-anisidine を用いた場合の方が **98ab** の消費が速く、これは塩基性の差によるものと考えている。

また、下のグラフから Scheme 3-9 で想定したように、**98ab**/TBSOAc と **50ab**/AcOH 間には平衡関係が存在することが示唆された。さらに、*p*-anisidine を用いる場合では、**98ab** と **50ab** の消費速度が、aniline を用いた時よりも、わずかに遅くなっていることが判明した。つまり、AcOH 存在下で、例えば *p*-anisidine を用いた時には、上述した平衡反応を脱し、中間体 **98ab** から **Int-1a** を生じる反応が進行しにくいため、全体の反応の遅延に繋がったと考えられる。

以上より、AcOH を添加した系では、アミンとの相互作用によって TBS 基の脱保護行い、その際に発生する TBSOAc が *p*QM の発生速度に影響を与えていると結論付けた。



### 3-5 アミンの TBS 基脱保護能に関する考察

ところで、Table 3-1 において、DMSO 中では塩基を添加せずとも *p*QM が円滑に発生していたのにもかかわらず、MeCN 中ではほぼ反応しなくなった。この溶媒効果に興味を持ち、その原因を明らかにするため、種々の実験を行った。

この反応性の差を与えた原因の一つとして、アミンによって DMSO が以下のように活性化され、DMSO 自体が脱保護剤として作用していると予想した (Figure 3-3)。つまり、アミンによって DMSO のプロトンが活性化を受けることで結果的に酸素原子も活性化され、ケイ素原子への求核性が向上し、基質の脱保護が進行するという仮定である。

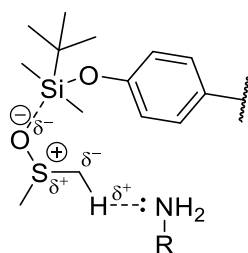
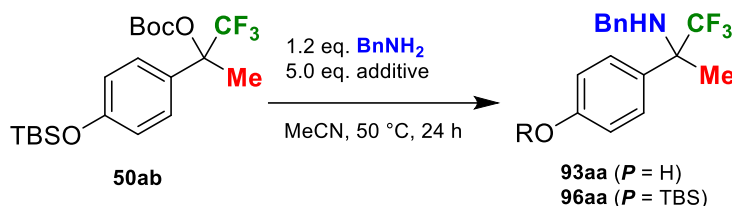


Figure 3-3 Working hypothesis of the activation of the CH<sub>2</sub>-H bond in DMSO by amines

この仮定通りに脱保護反応が進行していた場合、DMSO とアミンを混合して NMR を測定すれば、DMSO の Me 基炭素に相当するピークに変化が生じるはずである。そこで、TBS 基の脱保護能が高い benzylamine と低い aniline を、それぞれ DMSO と 1:1 で混合して CDCl<sub>3</sub> 中で **50ab** とともに NMR を測定したが、<sup>1</sup>H、<sup>13</sup>C NMR 共に DMSO 単体で測定した場合とほぼ差が見られなかった。

続いて、MeCN 溶媒で反応を行った際に添加剤として DMSO を加えた場合、それが触媒量でも円滑に反応が進行するのならば、先の仮定を強く裏付ける結果となると期待し、反応を行った (Table 3-12)。

**Table 3-12 The effect of the additive to the reaction with 2a and BnNH<sub>2</sub> in MeCN**



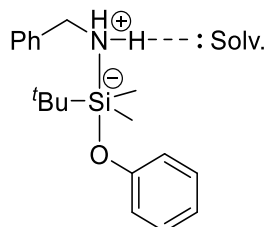
Entry	additive	MeCN/additive (v/v)	Time	<sup>19</sup> F NMR yield (%)
				<b>93aa + 96aa</b>
1	-	-	24	2
2 <sup>a)</sup>	DMSO	280/1	24	4
3	DMSO	28/1	24	18
4 <sup>b)</sup>	DMSO	2.8/1	24	89 [87]
5 <sup>c)</sup>	DMSO	-	2	96 [89]
6 <sup>d)</sup>	HMPA	-	4	15
7 <sup>e)</sup>	DMF	-	4	98
8 <sup>f)</sup>	Sulfolane	-	24	54

a) 0.5 eq. of DMSO to **50ab** was used. b) 50 eq. of DMSO to **50ab** was used. c) Usage of DMSO as solvent instead of MeCN.

d) Usage of HMPA as solvent instead of MeCN. e) Usage of DMF as solvent instead of MeCN. f) Usage of sulfolane as solvent instead of MeCN.

その結果、0.5 eq.の DMSO 添加では全く反応は進行しなかったが、基質に対し 5.0 eq.では少量ながら目的物が得られ、50 eq.用いれば DMSO 溶媒と遜色ない結果で目的物が得られた。このことから、DMSO が Figure 3-3 の予想のように働いている可能性は低いと考えられた。その他の反応溶媒として HMPA, DMF, sulfolane を検討したところ、DMF では多少長時間を要するが、DMSO 中と遜色ない結果となり、HMPA では系内が複雑化し、Sulfolane では一日攪拌しても反応は完結しなかった。ところで Gutmann により提唱されているパラメーターであるドナー数 (*DN*)は、Lewis 塩基性の指標として考えられている<sup>24</sup>。今回用いた溶媒の *DN* の値はそれぞれ、MeCN; 14.1, DMF; 26.6, sulfolane; 14.8; DMSO; 29.8, HMPA; 38.8 である。これらの値とその溶媒を用いた際の付加体の収率と間には、何らかの相関性があるように見える。一つの仮定として、アミンが TBS 基へ攻撃した際にはアンモニウム型になるが、この際の溶媒の働きが反応性に大きく影響していると考えられる。つまり、アンモニウム塩の窒素上の水素原子と、溶媒の非共有電子対との間の静電的相互作用が強く働けば、窒素上の電子密度は上昇する結果、N-Si 結合の形成並びに Si-O 結合の切断を有利にするはずである (Figure 3-4)。この効果の大小は、溶媒の Lewis 塩基性の影響を大きく受けることになり、DMSO や DMF では MeCN や Sulfolane と比較すると *DN* 値が大きいので、円滑に反応が進行したことが理解できる。DMSO と DMF との反応完結までの時間の差は、*DN* 値の微妙な差に起因していると考えている。一方で、この Lewis 塩基性も高すぎると反応の複雑

化に繋がることは、HMPA を溶媒として用いた結果から明らかである。また、Mayr の求核性パラメーター ( $N$ 、 $N$  の値は大きい程、高い求核性を示す)では、benzylamine は MeCN 中 ( $N=14.29$ )よりも DMSO 中の方が高い値 ( $N=15.28$ )を示すことが知られており<sup>25</sup>、今回の考察と矛盾しない。



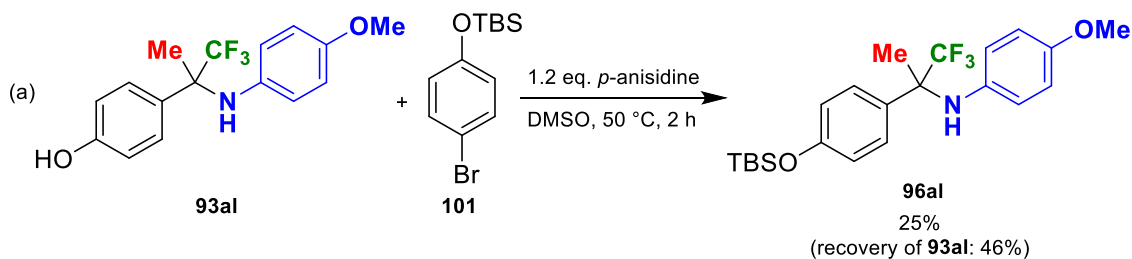
**Figure 3-4 Plausible deprotection scheme of the TBS group**

以上より、本反応の円滑な進行には、溶媒の適度な Lewis 塩基性が非常に重要であると考えている。

### 3-6 反応機構の考察

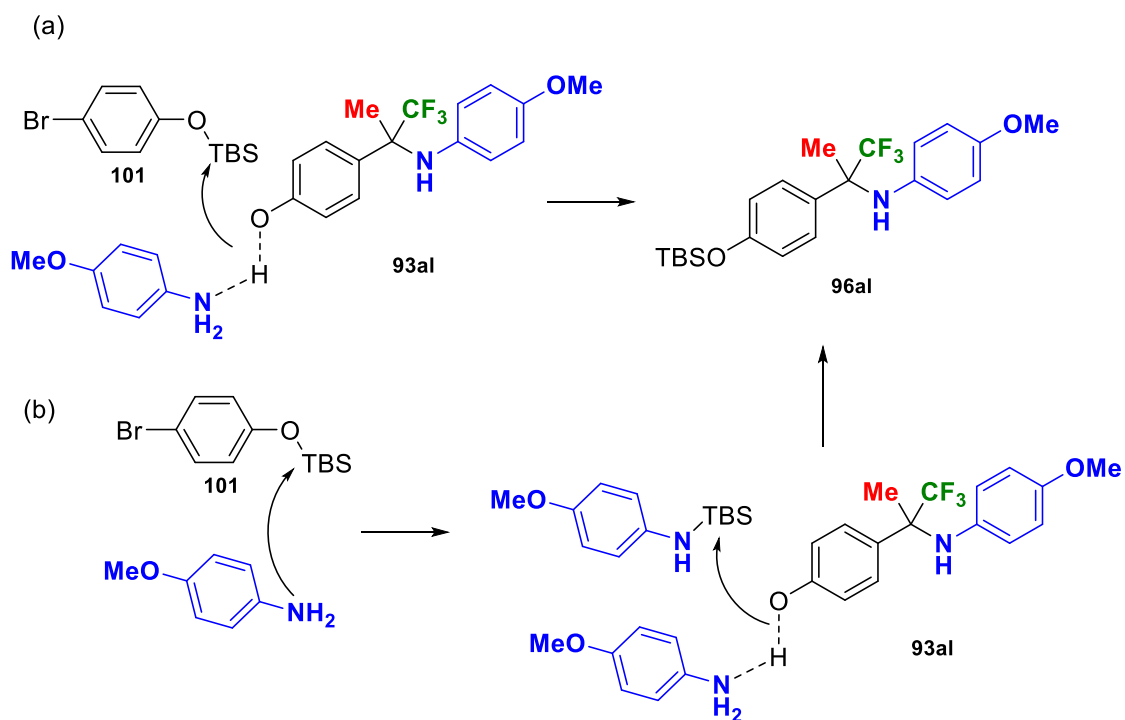
反応機構の考察のために以下に示す検証実験を行った。

Scheme 3-11 に示すように、*p*-anisidine 存在下で **93al** と **101** の混合物から、TBS 基の転位が確認された。



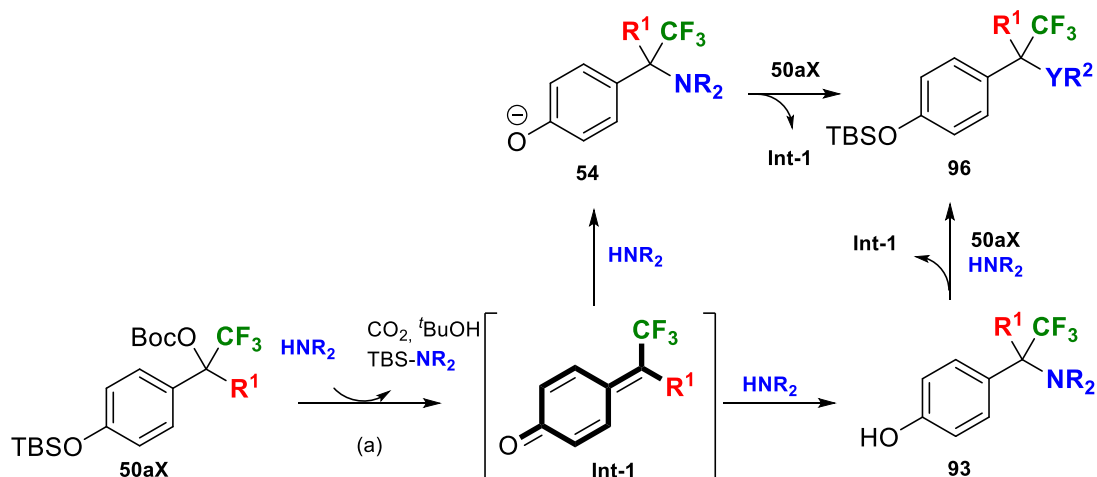
Scheme 3-11 Intermolecular TBS transposition under the present system

これは、アミンが **93al** の OH 基を活性化することで、**93al** の酸素原子の求核性が向上し、**101** の TBS 基の脱保護が進行したものと考えている。また、Table 3-11, Entry 6 から、*p*-anisidine が直接的に **101** の TBS 基へ求核攻撃し、脱離する TBS 基を **93al** が補足する反応経路は否定できない。



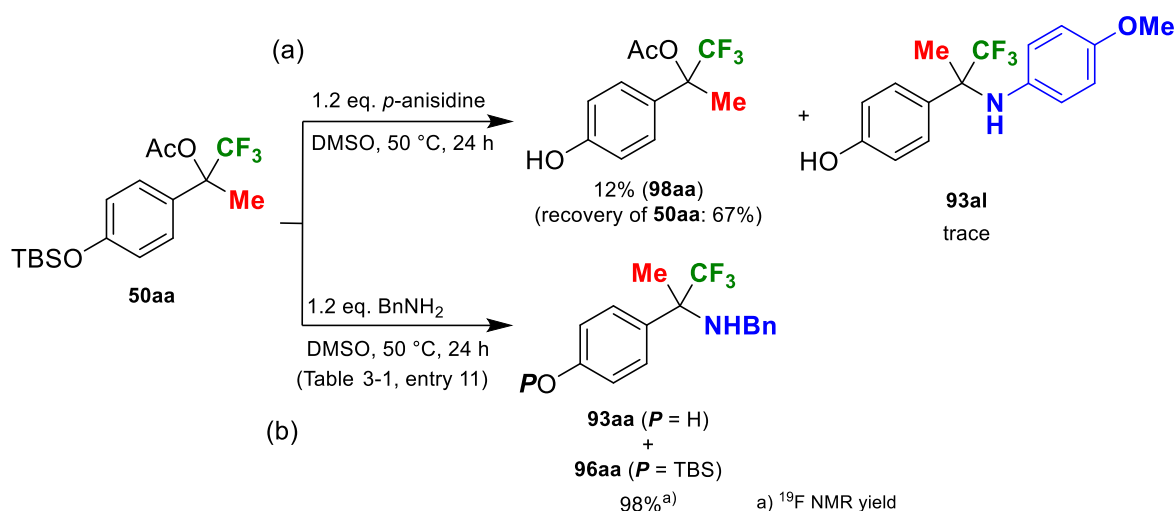
Scheme 3-12 Plausible reaction mechanism for deprotection of the TBS group of **101**

このことから、基質 **50** からの **Int-1** の発生プロセスは、アミンが直接、または生成物 **93** がアミンによる活性化を受けながら、**50** の TBS 基を脱保護する経路が考えられる。また、求核剤と反応した結果生成するフェノキシド **54** がプロトン化を経て **93** になる前に、**50** と反応している可能性も示唆された。



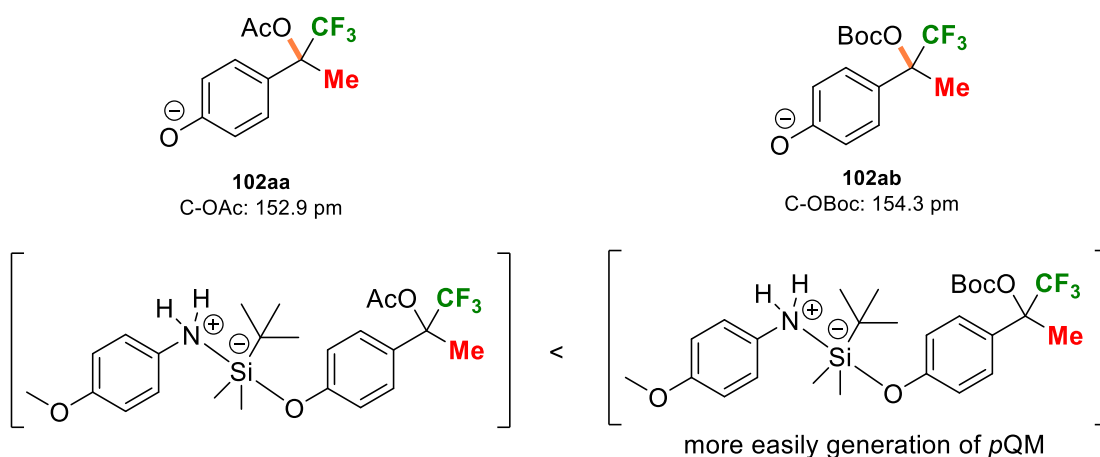
**Scheme 3-13 Plausible reaction mechanism for generation of Int-1 in the reaction of **50** with amines**

次に基質 **50** の脱離基が BocO 基である必要性を確認するために、脱離基を AcO である **50aa** に変更して、*p*-anisidine との反応を行った。Benzylamine と基質 **50aa** との反応では、所望の付加体は非常に高収率で得られていたのに対し (Table 3-1, Entry 11, Scheme 3-14-b)、この場合はわずかに **50aa** の脱 TBS 化が進行したのみであった (Scheme 3-14-a)。特に、原料が 67%回収されたことから、この条件では **Int-1a** がほとんど発生していないと考えられた。



**Scheme 3-14 Investigation of the reactivity of **50aa** with amines**

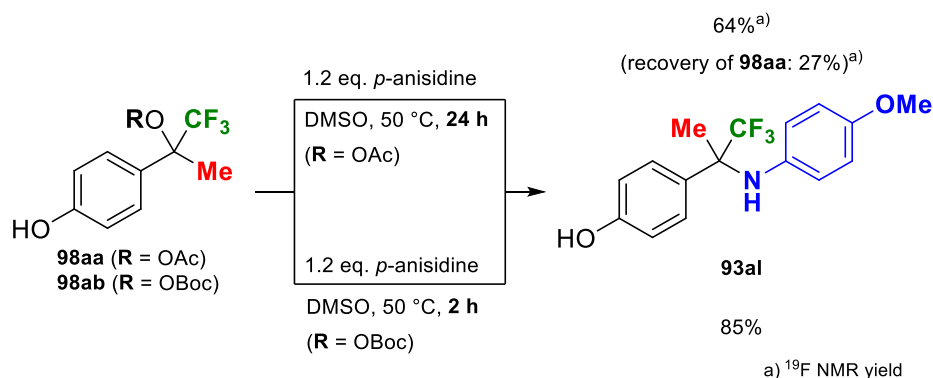
さらに、**50aa**, **50ab** の脱 TBS 化された対応するフェノキシドアニオン (**102**)の構造最適化計算を行った (B3LYP/6-311G++(d,p) level of theory) (Figure 3-5)。



**Figure 3-5 Computational study of the structure of **50aa** and **50ab****

その結果、**102ab** の C-OBoc 結合は **102aa** の C-OAc 結合よりも約 1.5 pm 長いことが判明した。つまり、BocO 基の脱離が相対的に進行しやすく、**50ab** の方がより **Int-1a** を発生させやすい基質と考えられる。特に、*p*-anisidine の求核性ではこの差が大きく影響し、基質 **50aa** からの **Int-1a** の生成が良好に進行しなかったと予想される。

また、ここで得られた **98aa** を再度 *p*-anisidine で処理すると、反応時間を 24 時間としても **93al** の収率は 6 割程度に留まり、**98ab** を用いた時の結果と大きく異なった (Scheme 3-15)。

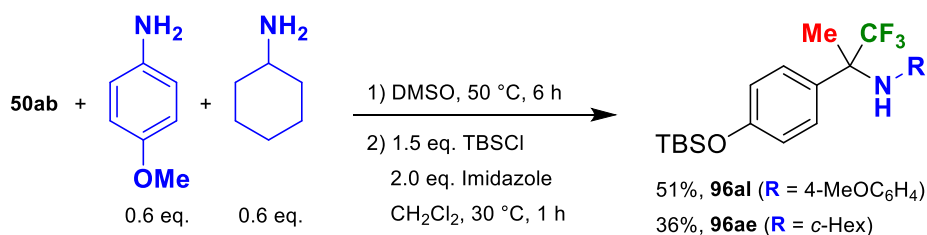


**Scheme 3-15** The difference of the reactivity between **98aa** and **98ab**

反応機構を考えると、*p*-anisidine が **98** のフェノール性 OH 基の活性化を行い、形式的な脱 AcOH 化もしくは脱 BocOH 化を進行し、**Int-1** が発生すると考えられる。つまり、phenol より酸性度の強い AcOH を生じる **98aa** では、*p*-anisidine は phenol よりも、発生してくる AcOH との間の相互作用が強く働くと予想される。そのため、**Int-1a** の生成が効率的に行われなくなり、反応時間を延長しても、反応が完結しなかったと考えられる。一方、**98ab** からは相対的に酸性度の低い  $t\text{BuOH}$  が生成するため、上述した問題も起きず、円滑に反応が進行した。

以上より、本反応において、ベンジル位のアルコール部位の保護基に、Boc 基を用いる必要性が明らかになった。

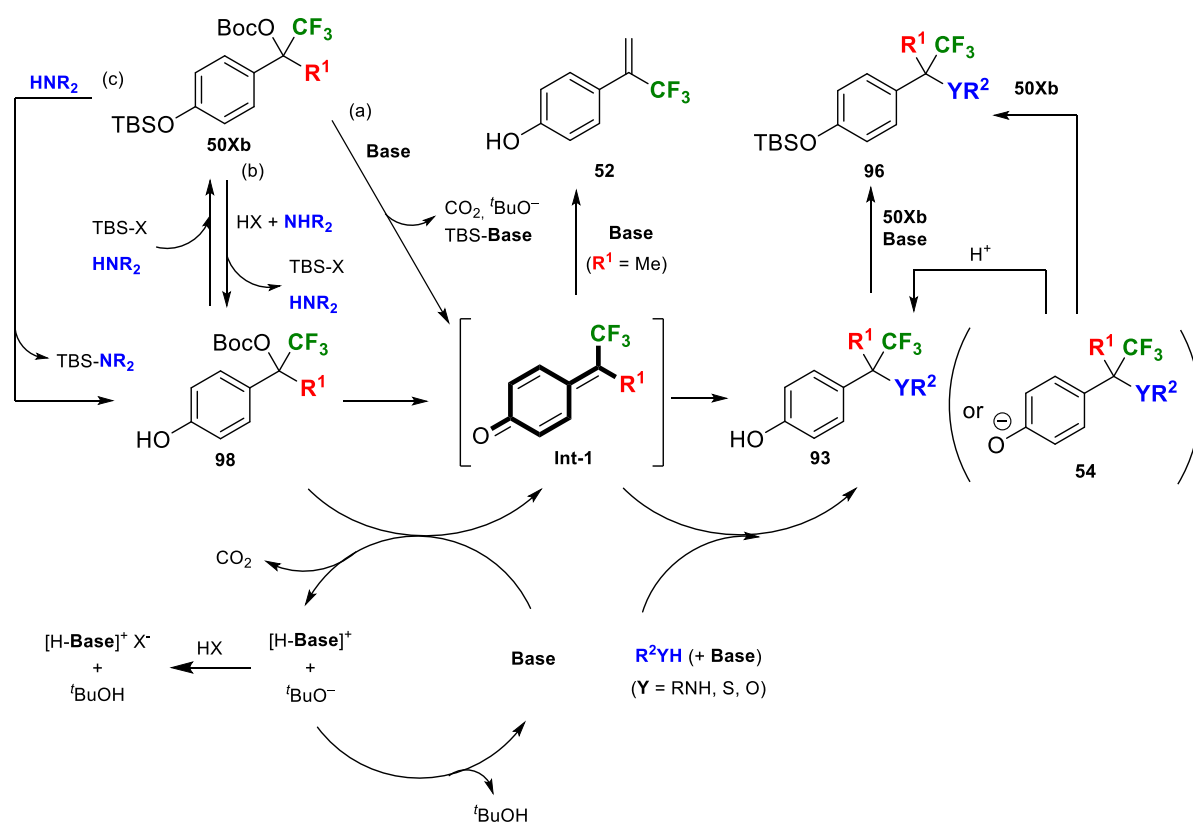
最後に、用いるアミンによる反応性の差異をより明確にするために、クロスオーバー実験を行った (Scheme 3-16)。



**Scheme 3-16** Crossover experiment for clarification of the reactivity of amines to **Int-1a**

基質 **50ab** を *p*-anisidine と cyclohexylamine の等量混合物で処理した場合、付加体 **96al** の方が **96ae** よりも多く生成した。このことから、cyclohexylamine より *p*-anisidine の方が *p*QM に対して高い 1,6-付加能を有していることが示唆された。即ち、cyclohexylamine 等の嵩高いアミン類は、発生した **Int-1a** との反応が速やかに進行しないために、**Int-1a** の脱プロトン化等の副反応が進行してしまい、収率の低下につながったという仮定を強く支持する結果となった。

以上の検証実験を基に考案した本反応の反応機構を以下に示す。



Scheme 3-17 Plausible reaction mechanism

最初に、基質 **50** から **Int-1** が発生するプロセスは三通りあると考えられる。一つはこれまで通り、Base によって TBS 基の脱保護と同時に、ベンジル位の BocO-基が脱離し **Int-1** を発生するルートである (Scheme 3-17-a)。残りの二つは、アミン単体もしくはアミンと酸 (HX) によって TBS 基の脱保護とプロトン化を経て **98** となり、その後 Base による **98** の脱プロトン化もしくは活性化が進行し、**Int-1** を発生するルートである (Scheme 3-17-b, c)。**98** から **Int-1** を発生させるプロセスでは、脱離基 BocO-の脱炭酸反応を経て生じる  $t\text{BuO}^-$  が、プロトン化された Base から Base を再生する。この  $t\text{BuO}^-$  が直接基質の TBS 基の脱保護を進行する可能性もあるため、**50** や **98** は効率的に **Int-1** へと変換される。しかし、続く求核剤の 1,6-付加反応よりもこのプロセスが速くなると、系内に高反応性の **Int-1** が多く存在することになり、脱プロトン等の副反応が誘発される。また、酸 (HX) 存在下では、強塩基である  $t\text{BuO}^-$  が補足されることで、**52** の生成を抑制することも考えられる。

次にヘテロ求核剤が **Int-1** へ付加しプロトン化の後、生成物 **93** となる。**93** は Base によりフェノキシドイオン **54** へと変換され、**50** と反応して TBS 化される経路も考えられる。もしくは Scheme 3-13 でも述べたが、プロトン化される前に、**50** と反応して **96** となる経路も想定される。

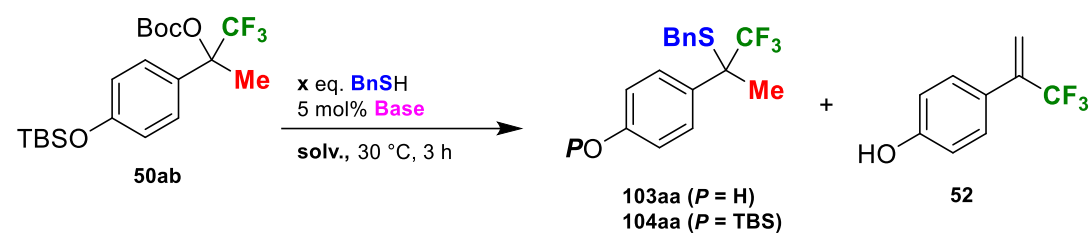


以上より、アミンとの反応の際の **Base** としては  $\text{HNR}_2$ ,  $\text{tBuO}^-$ , **54** を考えている。

### 3-7 その他ヘテロ求核剤との反応

アミン以外のヘテロ求核種として、チオール類との反応を試みた。

**Table 3-13 Optimisation of the reaction condition with thiol and 50ab**



Entry	x	Base	solv.	<sup>19</sup> F NMR Yield (%)		
				103aa + 104 aa	52	Other products
1	1.5	TBAF	DMSO	73	2	4
2	1.5	TBAF	DMF	94	4	2
3	1.5	TBAF	THF	99	1	trace
4	1.5	TBAF	Toluene	5	0	0
5	1.5	TBAF	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	5	0	0
6	1.5	TBAF	MeCN	>99	0	0
7	1.5	$\text{K}_2\text{CO}_3$	MeCN	0	0	0
8	1.5	DBU	MeCN	88	0	0
9	1.2	TBAF	MeCN	>99	0	0
10	1.1	TBAF	MeCN	87	trace	13

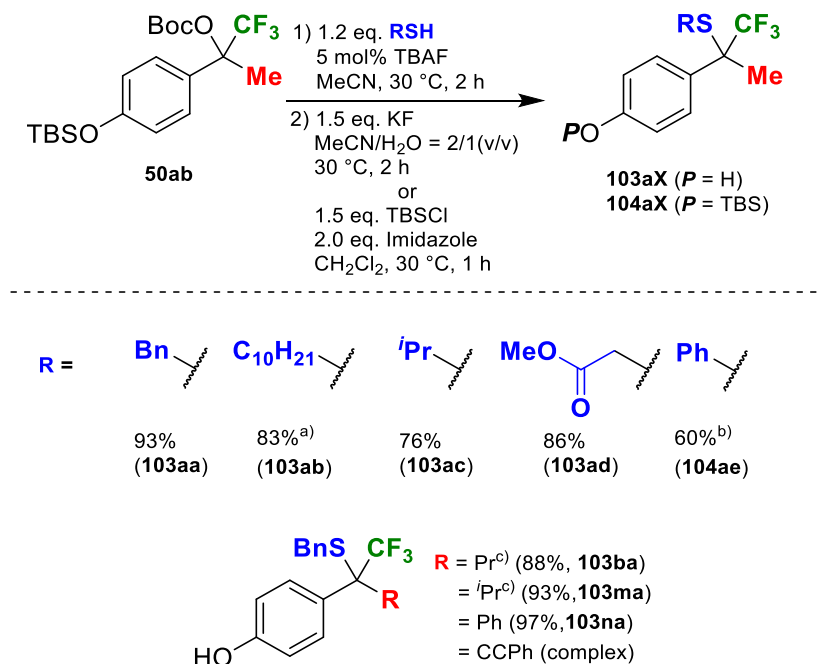
最初に反応条件の最適化のために、代表的なチオールとして benzyl mercaptan を採用し、DMSO 溶媒中、塩基として TBAF を用いて基質 **50ab** との反応を行った (Table 3-13, Entry 1)。その結果、良好な収率で付加体 **103aa** とそのシリル化体 **104aa** が得られた。続いて溶媒の検討を行ったところ、低極性溶媒では *p*QM 発生の特異経路がうまく作用せず、ほぼ原料回収となったが、その他溶媒系、特に MeCN 中ではほぼ定量的に目的物を与えることを見

出した (Entries 2-6)。続いて MeCN 中で塩基の検討を行ったが、DBU では若干収率が低下し、溶媒の極性が DMSO よりも低いいためか、 $K_2CO_3$  では基質の TBS 基の脱保護が全く進行しなかった (Entries 7, 8)。以上より最適塩基を TBAF に決定し、チオール当量も 1.2 eq. まで減量しても収率は変わらなかったため、Entry 9 を最適条件に定めた (Entries 9, 10)。

Table 3-13, Entry 9 の条件を用いて、その他チオール類との検討を試みた。その結果を Table 3-14 にまとめた。反応終了時に脱シリル化剤として KF を添加していたが、MeCN 溶媒中では長時間攪拌しても、効率的に TBS 基を脱保護できない場合もあった。これは KF の溶解性に問題があるためと考え、 $H_2O$  をさらに加え攪拌すると、再現性高く脱シリル化が進行することが判明した。長鎖のアルキル基を有する decanethiol でも問題なく付加生成物を与えたが、脱シリル化反応の段階で長時間を要した。また、第二級アルキル基を有する *i*PrSH では立体障害のためか、若干収率の低下が見られた。一方で、methyl thioglycolate のように極性官能基を有していても、問題なく目的物が得られることが明らかになった。最後に thiophenol を用いた場合は、その酸性度の高さに順じて求核性も低くなったため、室温では低収率に留まった<sup>26</sup>。なお、昇温することでこの問題は多少改善され、中低度の収率で目的の付加体を得ることができた。

基質に Me 基以外の官能基を導入した場合、アルキニル基を有する **50lb** では、対応する *p*QM 活性の高さのためか反応系が複雑化したが、**50bb**, **50mb**, **50nb** では期待通り 1,6-付加反応が進行し、高収率で望む付加体を得ることができた。

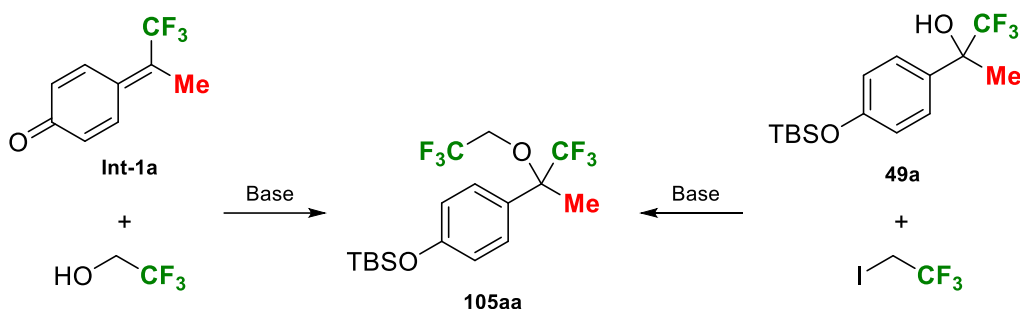
Table 3-14 Scope and limitation of thiols



a) Conducted for 24 h at the step 2. b) Conducted at 50 °C for 24 h. c) Conducted for 4 h.

最後に、その他のヘテロ原子として酸素求核剤との反応を検討した。

**Int-1a** への 2,2,2-trifluoroethanol の付加体 **105aa** は、アルコール **49a** と 2,2,2-trifluoroiodomethane などのハロゲン化アルキルとの  $S_N2$  反応によって構築する手法も考えられる (Scheme 3-18)。

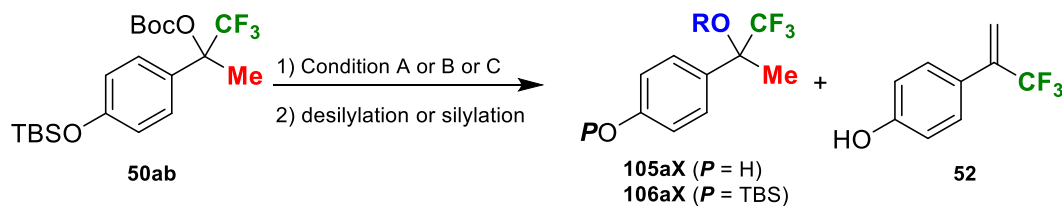


**Scheme 3-18 Considerable synthetic route for 105aa**

しかし、序論で述べたように、 $\text{CF}_3$  基に隣接した炭素上での求核置換反応は非常に起こりにくいということが知られているため、こうした合成法は合理的であるとは言い難い。

Phenol の付加体も、一般的な第三級アルコールであれば、カップリング反応やその他の手法が既に報告されている<sup>27</sup>。これらは、アルコールを求核剤として用いる手法であることから、嵩高く求核性の低い含フッ素第三級アルコール **49a** をこれらの手法に適用するのは、困難であると考えられる。以上より、本手法によりこれらの骨格構築が達成できれば、非常に効率のよい代替法としての利用が期待される。2,2,2-trifluoroethanol, phenol, ethanol と基質 **50ab** との反応の結果を Table 3-15 にまとめた。

Table 3-15 Reaction with some alcohols and 50ab



Condition A; 5 mol%  $Li_2CO_3$ , 1.2 eq. **ROH**, DMSO, 50 °C.

Condition B; 2.0 eq. NaH, 2.2 eq. **ROH**, DMSO, 50 °C.

Condition C; 2.0 eq. NaH, DMSO/**ROH** (9/1 = v/v), 50 °C.

R =	<b>CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub></b> (105aa)	<b>Ph</b> (106ab)	<b>Et</b>
	15% <sup>a)</sup> (A, 12 h)	19% <sup>a)</sup> (A, 4 h)	not obtained
	50% (B, 30 min)	43% <sup>d)</sup> (A, 4 h)	<b>52</b> as the major product
	77% (C, 30 min)	24% <sup>a)</sup> (B, 30 min)	83% <sup>a)</sup> ( <b>52</b> ) (A, 24 h)
	53% <sup>a,b)</sup> (C, 12 h)		85% ( <b>52</b> ) (B, 30 min)
	61% <sup>a,c)</sup> (C, 12 h)		

a) <sup>19</sup>F NMR yield. b) Usage of 5 mol%  $Li_2CO_3$  instead of NaH. c) Usage of 5 mol%  $K_2CO_3$  instead of NaH. d) Usage of 2.0 eq. of ROH.

2,2,2-trifluoroethanol を触媒量の  $Li_2CO_3$  存在下 DMSO 中で **50ab** との反応を行うと、少量ながら目的物が得られた。NaH により調製したアルコキシドで **50ab** を処理すると、収率は中程度にまで向上した。さらに、2,2,2-trifluoroethanol を溶媒量用いることで、8 割近い収率で目的物を得ることに成功した。また、この条件において、塩基として NaH ではなく触媒量の  $Li_2CO_3$  や  $K_2CO_3$  を用いた場合でも、中程度の収率で求める付加体が生成することを見出している。

Phenol との反応では、phenol の使用量を増加させることで、中程度の収率が得られることが判明したが、2.2 当量以上に増加させると単離操作が困難になることから、ここで検討を中止した。また、2,2,2-trifluoroethanol と同様にアルコキシドを調製し、**50ab** を処理した場合においても、収率の改善は見られなかった。

一方で、同じアルコールでも EtOH では、目的の付加体は全く得られず、オレフィン **52** を主生成物として与えるのみであった。これは、求核剤のハード性が原因の一つとして考えられ、1,6-付加反応を起こすよりも、塩基として脱プロトン化を優先させた結果と考察している。

以上より、種々のヘテロ求核剤 ( $R_2NH$ , ROH, RSH) と系内発生  $pQM$  との反応により、 $CF_3$  基を有する四置換炭素を構築する新たな手法を開発することができた。特に、アミン類との反応において、求核性の低いアミンとの反応には AcOH を、求核性の高いアミンには  $p$ -TsOH

を添加することで、反応時間の短縮や、所望の 1,6-付加反応の生成物選択性を向上させることができることを見出した。

## 参考文献

- 1 (a) Jillella, R.; Oh, D. H.; Oh, C. H. *New J. Chem.* **2018**, 42, 16886 (b) Roy, D.; Panda, G. *Synthesis* **2019**, 51, 4434. (c) Zhang, J. R.; Jin, H. S.; Wang, R. B.; Zhao, L. M. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 4811 (d) Guin, S.; Saha, H. K.; Patel, A. K.; Gudimella, S. K.; Biswas, S.; Samanta, S. *Tetrahedron* **2020**, 76, 131338. (e) Toran, R.; Vila, C.; Sanz-Marco, A.; Munoz, M. C.; Pedro, J. R.; Blay, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 627.
- 2 (a) Becker, H. D.; Gustafsson, K. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 214; (b) Costisella, B.; Keitel, I.; Gross H.; Nadolski, K. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1994**, 86, 13; (c) Jansen, R.; Gerth, K.; Steinmetz, H.; Reinecke, S.; Kessler, W.; Kirschning, A.; Muller, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7739. (d) Mayer, R. J.; Breugst, M.; Hampel, N.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 8837.
- 3 (a) Dong, N.; Zhang, Z.-P.; Xue, X.-S.; Li, X.; Cheng, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1460; (b) Wu, Q.-Y.; Ao, G.-Z.; Liu, F. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 2061; (c) Liu, T.; Liu, J.-J.; Xia, S.-B.; Meng, J.; Shen, X.-F.; Zhu, X.-F.; Chen, W.-C.; Sun C.-K.; Cheng, F.-X. *ACS Omega* **2018**, 3, 1409; (d) Zuo, H.-D.; Hao, W.-J.; Zhu, C.-F.; Guo, C.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Org. Lett.* **2020**, 22, 4471; (l) Eitzinger, A.; Mayer, R. J.; Hampel, N.; Mayer, P.; Waser, M.; Ofial, A. R. *Org. Lett.* **2020**, 22, 2182. (e) Liang, X.-H.; Xu, H.-Y.; Li, H.-L.; Chen, L.-Z.; Lu, H.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 217; (n) Yu, J.-P.; Chen, S.-Y.; Liu, K.; Yuan, L.-Y.; Zhao, Y.-B.; Chai, Z.-F.; Mei, L. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 152076;
- 4 (a) Molleti N.; Kang, J.-Y. *Org. Lett.*, **2017**, 19958; (b) Yang, B.-B.; Yao, W.; Xia, X.-F.; Wang, D.-B. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 4547;
- 5 Lou, Y.-Z.; Cao, P.; Jia, T.; Zhang, Y.-L.; Wang M.; Liao, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 12134.
- 6 Lopez, A.; Parra, A.; Jarava-Barrera, C.; Tortosa, M. *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 17684.
- 7 Gong Y.; Kato, K. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 121, 141.
- 8 Winter, M.; Schutz, R.; Eitzinger, A.; Ofial, A. R.; Waser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 3812.
- 9 Umemoto, T.; Furukawa, S.; Miyano, O.; Nakayama, S. *Nippon Kagaku Kaishi* **1985**, 2146.
- 10 (a) Levin, V. V.; Dilman, A. D.; Belyakov, P. A.; Struchkova M. I.; Tartakovsky, V. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5226. (b) Gritsenko, R. T.; Levin, V. V.; Dilman, A. D.; Belyakov, P. A.; Struchkova M. I.; Tartakovsky, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2994. (c) Huang, W.-Z.; Ni, C.-F.; Zhao, Y.-C.; Zhang, W.; Dilman, A. D.; Hu, J.-B. *Tetrahedron* **2012**, 68, 5137.
- 11 (a) Prieto, A.; Bouyssi, D.; Monteiro, N. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, 5, 742. (b) Supranovich, V. I.; Levin, V. V.; Struchkova M. I.; Dilman, A. D. *Org. Lett.* **2018**, 20, 840. (c) Sun, J. Y.; Zhen, X. H.; Ge, H. B.; Zhang, G. T.; An, X. C.; Du, Y. F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 1452
- 12 Gietter-Burch, A. A. S.; Devannah, V.; Watson, D. A. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2957.
- 13 (a) Koos, M.; Mosher, H. S. *Tetrahedron* **1993**, 49, 1541. (b) Huguenot, F.; Brigaud, T. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7075. (c) Hara, N.; Tamura, R.; Funahashi, Y.; Nakamura, S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1662. (d) Palacios, F.; Ochoa de Retana, A. M.; Pascual, S.; Fernandez de Troconiz, G. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1575. (e) Hu, B.; Bezpalko, M. W.; Fei, C.; Dickie, D. A.; Foxman, B. M.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 13913;
- 14 (a) Sha, Q.; Liu, H.-X.; Wei, Y.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7707. (b) Wang, L.; Chen, J.; Huang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 15414. (c) Mannisto, K.; Sahari, A.; Lagerblom, K.; Niemi, T.; Nieger, M.; Sztano, G.; Repo, T. *Chem. Eur. J.*, **2019**, **25**, 10284.
- 15 (a) Morisaki, K.; Kondo, Y.; Sawa, M.; Morimoto, H.; Ohshima, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, 65, 1089. (b) Supranovich, V. I.; Levin, V. V.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *Org. Lett.* **2018**, 20, 840. (c) Shi, L.-M.; Sun, X.-S.; Shen, C.; Wang, Z.-F.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Org. Lett.* **2019**, 21, 4842; (d) Wang, Y.; Deng, L.-F. Zhang, X.; Niu, D. *Org. Lett.* **2019**, 21, 6951.; (e) Sun, Y.-T.; Zhu, D.-X.; Rao, X.; Xu, M.-H. *Org. Chem. Front.*, **2020**, 7, 340.
- 16 Tshepelevitsh, S.; Kütt, A.; Lökov, M.; Kaljurand, I.; Saame, J.; Heering, A.; Plieger, P. G.; Vianello, R.; Leito, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6735.
- 17 Macphree, J. A.; Panaye, A.; Dubois, J. E. *Tetrahedron* **1978**, 34, 3553.
- 18 Wang, B.; Sun, H.-X.; Sun, Z.-H. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1781.
- 19 Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 456.
- 20 Koppel, I. A.; Koppel, J.; Leito, I.; Koppel, I.; Mishima, M.; Yagupolskii, L. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 229.

- 21 Olmstead, W. N.; Margolin, Z.; Bordwell, F. G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3295.
- 22 Bordwell F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456.
- 23 Asghar B.H. M.; Crampton, M. R. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3971.
- 24 Gutmann, V. *Electrochim. Acta* **1976**, *21*, 661.
- 25 (a) Kanzian, T.; Nigst, T. A.; Maier, A.; Pichl, S.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6379 (b) Phan, T.-B.; Nolte C.; Kobayashi, S.; Ofial, A. R.; Mayr H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11392
- 26 According to the report, these  $pK_a$  values in DMSO are described below PhS-H: 10.3, MeO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>S-H: 12.9 and BnS-H: 15.4. See, Bordwell F. G.; Hughes, D. L. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3225.
- 27 (a) Shintou, T.; Mukaiyama, T *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7359. (b) Mukaiyama, T.; Sakurai, N.; Ikegai, K. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 1140. (c) Suchand, B.; Krishna, J.; Ramulu, B. V.; Dibyendu, D.; Reddy, A. G. K.; Mahendar, L.; Satyanarayana, G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3861. (d) Lindstedt, E.; Stridfeldt, E.; Olofsson, B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4234.

## 実験の部

Most of reactions where an organic solvent was employed were performed under argon with magnetic stirring using a flame-dried glassware. Unless otherwise noted, materials were obtained from commercial suppliers including anhydrous THF, Et<sub>2</sub>O, and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and were used without further purification. DMSO was freshly dried over 4Å MS which was activated by irradiating with a microwave for 1 min and heating under vacuum for 1 h. The substrates **50ab**, **50bb**, **50mb**, **50nb** were prepared following to our previous report.<sup>1</sup>

Analytical thin-layer chromatography (TLC) was routinely used for monitoring reactions by generally using a mixture of hexane and ethyl acetate. Spherical neutral silica gel (63–210 μm) was employed for usual column chromatography.

<sup>1</sup>H (300.40 MHz), <sup>13</sup>C (75.45 Hz), and <sup>19</sup>F (282.65 Hz) NMR spectra were recorded in CDCl<sub>3</sub> unless otherwise noted, and chemical shifts were reported in parts per million (ppm), downfield from internal tetramethylsilane (Me<sub>4</sub>Si: δ 0.00, for <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C) or hexafluorobenzene (C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>: δ –163.00 for <sup>19</sup>F). Data were tabulated in the following order: number of protons or fluorines, multiplicity (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint, quintet; sept, septet; m, multiplet; b, broad peak), coupling constants in Hertz. In the case of <sup>13</sup>C NMR, because it is difficult to observe perfluoroalkyl carbon atoms even after long time data acquisition due to multiple coupling, these data are not shown. Infrared (IR) spectra were reported in wave numbers (cm<sup>–1</sup>). High resolution mass spectrometry was performed by the positive ionization mode. Melting points were measured by Differential Scanning Calorimetry.



### General procedure for the reaction of **2** with amines, followed by deprotection (GP1)

To a test tube under an argon atmosphere were introduced **50ab** (0.1682 g, 0.4000 mmol), an amine (0.48 mmol) and 4.0 mL of DMSO. In some case,  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  (0.0014 g, 0.020 mmol, 5 mol%) was also added. This reaction mixture was stirred for appropriate time at 50 °C (see Table 3-2). After cooling to 30 °C, KF (0.0350 g, 0.602 mmol, 1.5 eq.) was added to the reaction mixture which was further stirred for 30 min at the same temperature. After addition of  $\text{H}_2\text{O}$ , the reaction mixture was extracted three times with  $\text{Et}_2\text{O}$  or  $\text{AcOEt}$  and the combined organic phase was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration, evaporation of the volatiles afforded a crude material which was purified by silica gel column chromatography to furnish the desired product.

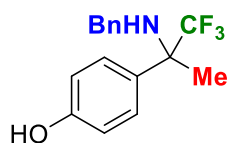
### General procedure for the reaction of **2** with amines, followed by TBS protection (GP2)

Following to **GP1**, after cooling to 30 °C and quenched with  $\text{H}_2\text{O}$ , the mixture was extracted three times with  $\text{AcOEt}$  and the combined organic phase was washed with sat.  $\text{NaCl}$  aq. After drying over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , evaporation of the volatiles afforded a crude material which was introduced to a 30 mL round-bottomed flask containing a mixture of imidazole (0.0544 g, 0.799 mmol, 2.0 eq.) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.8 mL). To this solution was added TBSCl (0.0906 g, 0.601 mmol, 1.5 eq.) at 30 °C, and the mixture was stirred for 1 h at that temperature. After the reaction mixture was quenched with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq., usual workup afforded a crude product which was purified by column chromatography to give the desired product.

### General procedure for the reaction of **2** with amines in the presence of acid as the additive (GP3)

To a test tube were introduced  $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (0.0038 g, 0.020 mmol, 5 mol%) or  $\text{AcOH}$  (0.0144 g, 0.240 mmol, 60 mol%), an amine (0.48 mmol) and 2.0 mL of DMSO. This reaction mixture was stirred for 5 min at 30 °C where, **50ab** (0.1682 g, 0.4000 mmol) in DMSO 2.0 mL was added, and the resultant mixture was stirred for appropriate time at 50 °C. After cooling to 30 °C, depending on the desired product, two types of procedures, deprotection or protection following to **GP1** or **GP2**, respectively, were selected. In both cases, after the whole mixture was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$ , the resultant solution was extracted three times with  $\text{AcOEt}$  and the combined organic phase was successively washed with sat.  $\text{NaHCO}_3$  and sat.  $\text{NaCl}$  aq. The usual workup and chromatographic separation afforded the desired products.

### 4-(2-Benzylamino-1,1,1-trifluoroprop-2-yl)phenol (**93aa**)



Following to **GP1**, benzylamine (0.0515 g, 0.0481 mmol) was used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 4:1 as an eluent to give the desired product **93aa** as a pale-yellow oil (0.0942 g, 0.3189 mmol, 80%).

R<sub>f</sub> = 0.33 (hexane:AcOEt = 4:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.72 (s, 3H), 1.85 (brs, 1H), 3.56 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.84 (brs, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.21-7.41 (m, 5H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

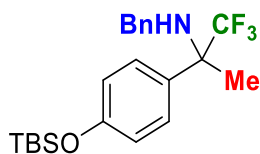
<sup>13</sup>C NMR: δ 21.1, 46.7, 62.8 (q, *J* = 25.5 Hz), 115.3, 126.7 (q, *J* = 286.3 Hz), 127.2, 128.1, 128.5, 129.1, 129.3, 139.7, 155.4.

<sup>19</sup>F NMR: δ -77.78 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3340, 3066, 3033, 3010, 1614, 1515, 1455, 1381, 1278, 1156 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 296.1262; Found, 296.1233.

**2-Benzylamino-2-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoropropane (96aa).**



Following to **GP2**, benzylamine (0.0515 g, 0.0481 mmol) was used, and the crude product was purified by column chromatography (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4:1) to give the desired product **96aa** as a colorless oil (0.1460 g, 0.3564 mmol, 89%).

R<sub>f</sub> = 0.37 (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.21 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.71 (s, 3H), 1.84 (s, 1H), 3.56 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 6.82-6.40 (m, 2H), 7.23-7.38 (m, 5H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

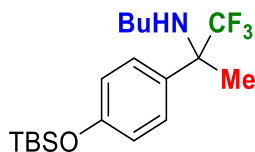
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 18.2, 21.7 (q, *J* = 1.8 Hz), 25.6, 46.7, 62.8 (q, *J* = 25.4 Hz), 119.7, 127.07, 127.09 (q, *J* = 286.3 Hz), 128.0, 128.4, 128.8 (q, *J* = 1.3 Hz), 130.2, 140.3, 155.5.

<sup>19</sup>F NMR: δ -77.46 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 2957, 2931, 2886, 2858, 1607, 1510, 1472, 1270, 1150, 916 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>NOSi, 409.2049; Found, 409.2021.

**2-Butylamino-2-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoropropane (96ab).**



Following to **GP2**, butylamine (0.0357 g, 0.488 mmol, 1.2 eq.) was used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 20:1 as an eluent to give the desired product **96ab** as a colorless oil (0.1310 g, 0.3488 mmol, 87%).

R<sub>f</sub> = 0.37 (hexane:AcOEt = 20:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.21 (s, 6H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H), 1.26-1.49 (m, 4H), 1.63 (s, 3H), 2.33 (dt, *J* = 11.1, 7.2 Hz, 1H), 2.46 (dt, *J* = 11.1, 7.2 Hz, 1H), 6.79-6.84 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

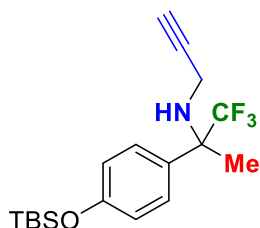
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 13.9, 18.1, 20.3, 21.1, 25.6, 31.9, 41.9, 62.5 (q, *J* = 25.5 Hz), 119.6, 127.1 (q, *J* = 286.4 Hz), 128.7, 130.5, 155.3.

<sup>19</sup>F NMR: δ -78.14 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 2959, 2931, 2859, 1608, 1511, 1463, 1268, 1157, 917, 840 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>NOSi, 375.2205; Found, 375.2218.

#### 4-(1,1,1-trifluoro-2-propargylaminoprop-2-yl)phenol (**93ac**)



Following to **GP2**, propargylamine (0.0260 g, 0.472 mmol, 1.2 eq.) was used was purified by silica gel column chromatography using hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:0 to 4:1 as an eluent to give the desired product **96ac** as a slightly yellow oil (0.1230 g, 0.3874 mmol, 97%).

Following to **GP3**, cyclohexylamine (0.0260 g, 0.472 mmol, 1.2 eq.) and AcOH (0.0144 g, 0.240 mmol, 60 mol%) were used, and the same purification process to the crude product similarly afforded **96ac** (0.1160 g, 0.3676 mmol, 92%).

R<sub>f</sub> = 0.22 (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.21 (s, 6H), 0.98 (m, 6H) 1.62 (brs, 1H), 1.67 (s, 3H), 2.21 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.25 (s, 2H), 6.81-6.86 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

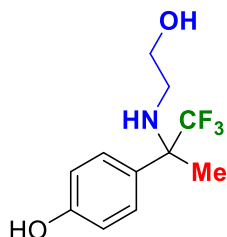
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 18.1, 21.2, 25.6, 32.2 62.8 (q, *J* = 26.0 Hz), 71.2, 82.1, 119.8, 126.7 (q, *J* = 285.7 Hz), 128.8, 129.1, 155.7.

<sup>19</sup>F NMR: δ -77.96 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3308, 3018, 2958, 2931, 2858, 1608, 1512, 1270, 1157, 917 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>NOSi, 358.1814; Found, 358.1820.

**4-[1,1,1-Trifluoro-{2-(hydroxyethyl)amino}prop-2-yl]phenol (93ad).**



Following to **GP1**, ethanolamine (0.0293 g, 0.480 mmol, 1.2 eq.) was used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 4:1 to 1:2 as an eluent to give the desired product **93ad** as a pale-yellow solid (0.0801 g, 0.321 mmol, 80%).

Following to **GP3**, ethanolamine (0.0291 g, 0.480 mmol, 1.2 eq.) and *p*-TsOH (0.0038 g, 0.0020 mmol, 5 mol%) were used, and the same purification process to the crude product similarly afforded **93ad** (0.0856 g, 0.343 mmol, 86%).

R<sub>f</sub> = 0.47 (hexane:AcOEt = 1:2).

m.p.: 122.9 °C.

<sup>1</sup>H NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 1.16 (s, 1H), 1.52 (s, 3H), 2.33 (dt, *J* = 10.8, 5.1 Hz, 1H), 2.46 (dt, *J* = 10.8, 5.1 Hz, 1H), 3.49 (q, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.69-6.74 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H).

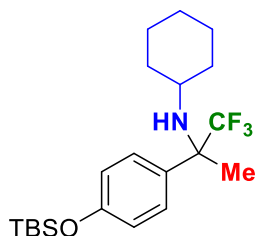
<sup>13</sup>C NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ 20.7, 45.1, 62.3, 62.9 (q, *J* = 24.9 Hz), 115.8, 128.2 (q, *J* = 284.9 Hz), 129.2, 130.0, 158.0.

<sup>19</sup>F NMR (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ -76.46 (s).

IR (KBr) ν 3414, 3252, 2926, 2849, 1615, 1522, 1462, 1278, 1160, 1077 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 249.0977; Found, 250.1050.

**2-(Cyclohexylamino)-2-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoropropane (96ae).**



Following to **GP2**, cyclohexylamine (0.0476 g, 0.480 mmol, 1.2 eq.) was used was purified by silica gel column chromatography using hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:0 to 4:1 as an eluent to give the desired product **96ae** as a colorless oil (0.0985 g, 0.248 mmol, 62%).

Following to **GP3**, cyclohexylamine (0.0476 g, 0.480 mmol, 1.2 eq.) and *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (0.0038 g, 0.020 mmol, 5 mol%) were used, and the same purification process to the crude product similarly afforded **96ae** (0.1410 g, 0.3511 mmol, 88%).

R<sub>f</sub> = 0.33 (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 3:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.21 (s, 6H), 0.92-1.19 (m, 6H) 0.99 (s, 9H), 1.59-1.71 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.76-1.81 (m, 1H), 2.34-2.42 (m, 1H), 6.78-6.83 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

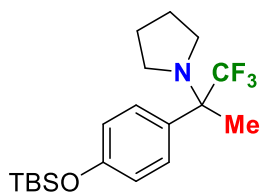
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 18.2, 21.5, 25.4, 25.5, 25.6, 25.7, 36.1, 36.6, 51.4, 62.6 (q, *J* = 25.5 Hz), 119.4, 127.1 (q, *J* = 288.0 Hz), 128.9, 132.0, 155.0.

<sup>19</sup>F NMR: δ -78.65 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 2931, 2857, 1608, 1511, 1471, 1270, 1156, 1076, 916, 840 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>NOSi, 401.2362; Found, 401.2376.

**2-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoro-2-(*N*-pyrrolidino)propane (**96ag**).**



Following to **GP2**, pyrrolidine (0.0342 g, 0.481 mmol, 1.2 eq.) was used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 20:1 as an eluent to give the desired product **96ae** as a colorless oil (0.1261 g, 0.3376 mmol, 84%).

R<sub>f</sub> = 0.71 (hexane:AcOEt = 10:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.20 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 1.67-1.74 (m, 4H), 2.60-2.64 (m, 4H), 6.76-6.81 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

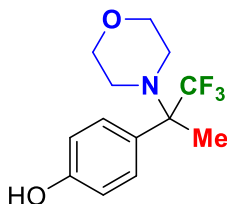
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 13.6, 18.2, 23.8, 25.6, 46.7 (q, *J* = 1.3 Hz), 64.5 (q, *J* = 24.9 Hz), 119.3, 127.3 (q, *J* = 288.8 Hz), 128.8, 132.6, 155.2.

<sup>19</sup>F NMR: δ -72.80 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 2958, 2632, 2858, 1607, 1509, 1472, 1267, 1150, 916, 840 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>NOSi, 373.2049; Found, 373.2074.

**4-{1,1,1-Trifluoro-(*N*-morpholino)prop-2-yl}phenol (**93af**).**



Following to **GP1**, morpholine (0.0420 g, 0.482 mmol, 1.2 eq.) was used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 4:1 to 2:1 as an eluent to give the desired product **93af** as a pale-yellow oil (0.0915 g, 0.3324 mmol, 83%).

Following to **GP3**, cyclohexylamine (0.0476 g, 0.480 mmol, 1.2 eq.) and *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (0.0038 g, 0.020 mmol, 5 mol%) were used, and the same purification process to the crude product similarly afforded **93af** (0.1021 g, 0.3709 mmol, 93%).

R<sub>f</sub> = 0.13 (hexane:AcOEt = 1:4).

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.54 (s, 3H), 2.64-2.67 (m, 4H), 3.67-3.70 (m, 4H), 5.14 (brs, 1H), 6.78-6.84 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

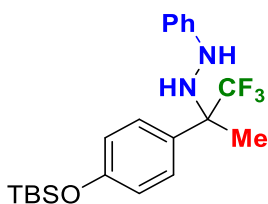
<sup>13</sup>C NMR: δ 17.3, 47.4, 66.9 (q, *J* = 23.9 Hz), 67.8 115.1, 127.3 (q, *J* = 287.4 Hz), 128.8, 131.2, 155.7.

<sup>19</sup>F NMR: δ -69.25 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3304, 3003, 2915, 2857, 1615, 1514, 1377, 1264, 1145, 1109 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 275.1133; Found, 275.1105.

#### 2-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoro-2-phenylhydrazinopropane (**96ai**)



Following to **GP2**, phenylhydrazine (0.0860 g, 0.795 mmol, 2.0 eq.) was used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane as an eluent to give the desired product **96ai** as a yellow oil (0.1123 g, 0.2735 mmol, 68%).

Following to **GP3**, phenylhydrazine (0.0520 g, 0.481 mmol, 1.2 eq.) and AcOH (0.0144 g, 0.240 mmol, 60 mol%) were used, and the same purification process to the crude product similarly afforded **96ai** (0.1101 g, 0.2682 mmol, 67%).

R<sub>f</sub> = 0.27 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 134.1 °C.

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.26 (brs, 1H), 1.79 (s, 3H), 6.81 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.48-7.51 (m, 3H), 7.76-7.81 (m, 2H).

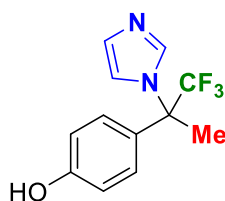
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  -4.4, 17.3 (q,  $J$  = 1.9 Hz), 18.2, 25.6, 76.7 (q,  $J$  = 26.1 Hz), 119.7, 122.7, 126.2 (q,  $J$  = 283.9 Hz), 129.1, 129.2 (q,  $J$  = 1.3 Hz), 130.1, 131.5, 151.7, 155.7.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -76.38 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3007, 2957, 2931, 2857, 1608, 1510, 1472, 1270, 1178, 916  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{OSi}$ , 410.2001; Found, 410.2002.

#### 4-{1,1,1-Trifluoro-(1*H*-imidazolyl)prop-2-yl}phenol (**93aj**).



Following to **GP1**, imidazole (0.0544 g, 0.799 mmol, 2.0 eq.) was used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 2:1 to 0:1 as an eluent to give the desired product **93aj** as a white solid (0.0863 g, 0.3368 mmol, 84%).

Following to **GP3**, imidazole (0.0328 g, 0.482 mmol, 1.2 eq.) and AcOH (0.0144 g, 0.240 mmol, 60 mol%) were used, and the same purification process to the crude product similarly afforded **93aj** (0.0905 g, 0.353 mmol, 88%).

$R_f$  = 0.33 (hexane:AcOEt = 1:2).

m.p.: 155.6  $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  2.17 (s, 3H), 6.89 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.88 (brs, 1H)

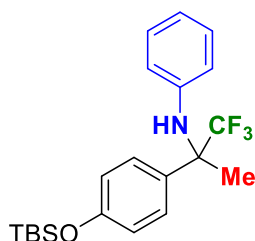
$^{13}\text{C}$  NMR (acetone- $d_6$ ):  $\delta$  24.2, 66.7 (q,  $J$  = 27.9 Hz), 116.5, 120.3, 126.4 (q,  $J$  = 285.1 Hz), 128.3, 128.6 (q,  $J$  = 1.9 Hz), 129.2, 137.9, 159.3.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -74.83 (s).

IR (KBr)  $\nu$  3401, 3141, 3140, 2925, 2819, 1615, 1522, 1517, 1385, 1148, 818  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ , 257.0902; Found, 257.0882.

#### 2-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoro-2-phenylaminopropane (**96ak**).



Following to **GP2**, aniline (0.1117 g, 1.118 mmol, 3.0 eq.) was used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 30:1 as an eluent to give the desired product **96ak** as a colorless oil (0.0987 g, 0.2495 mmol, 62%).

Following to **GP3**, aniline (0.0447 g, 0.480 mmol, 1.2 eq.) and AcOH (0.0144 g, 0.240 mmol, 60 mol%) were used, and the same purification process to the crude product the similarly afforded **96ak** (0.1376 g, 0.3479 mmol, 87%).

R<sub>f</sub> = 0.27 (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.85 (s, 3H), 4.22 (s, 1H), 6.35-6.38 (m, 2H), 6.68-6.74 (m, 1H), 6.82-6.86 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

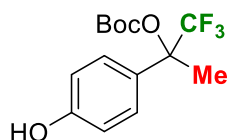
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 18.2, 20.2, 25.6, 62.6 (q, *J* = 26.1 Hz), 116.5, 118.9, 120.0, 126.4 (q, *J* = 287.1 Hz), 128.7, 129.2, 129.5, 144.0, 155.8.

<sup>19</sup>F NMR: δ -79.89 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3416, 3006, 2956, 2931, 2886, 2858, 1606, 1509, 1270, 1158 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>NOSi, 396.1971; Found, 396.1995.

4-[{2-(*tert*-Butoxycarbonyl)oxy}-1,1,1-trifluoroprop-2-yl]phenol (**98ab**).



Following to **GP3**, aniline (0.0442 g, 0.475 mmol, 1.2 eq.) and *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (0.0038 g, 0.020 mmol, 5 mol%) were used, and the reaction mixture was quenched with 1 *M* HCl aq. After usual work up, the crude mixture was purified by column chromatography using hexane:AcOEt = 3:1 as an eluent to give **98ab** as a pale-yellow solid (0.0425 g, 0.139 mmol, 35%). (58% of **50ab** was recovered (0.0969 g, 0.2304 mmol).)

R<sub>f</sub> = 0.33 (hexane:AcOEt = 3:1).

m.p.: 117.5 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.42 (s, 9H), 2.09 (q, *J* = 1.2 Hz, 3H), 5.12 (brs, 1H), 6.78-6.83 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR: δ 18.3, 27.8, 82.1 (q, *J* = 26.0 Hz), 83.6, 115.3, 123.9 (q, *J* = 283.8 Hz), 127.2, 127.9, 150.5, 156.4.

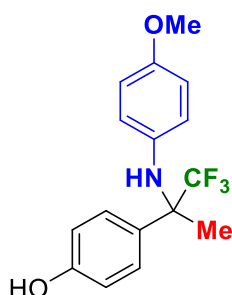


$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -82.19 (s).

IR (KBr)  $\nu$  3432, 3074, 2997, 2937, 1726, 1616, 1517, 1464, 1175, 917  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^{+}$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}]^{+}$  Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$ , 306.1079; Found, 306.1100.

**4-[1,1,1-Trifluoro-2-[(4-methoxyphenyl)amino]prop-2-yl]phenol (93al).**



Following to **GP1**, *p*-anisidine (0.0591 g, 0.480 mmol, 1.2 eq.) was used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 4:1 as an eluent to give the desired product **93al** as a colorless oil (0.1159 g, 0.3723 mmol, 93%).

Following to **GP3**, *p*-anisidine (0.0592 g, 0.481 mmol, 1.2 eq.) and AcOH (0.0144 g, 0.240 mmol, 60 mol%) were used, and the same purification process to the crude product the similarly afforded **93al** (0.1228 g, 0.3947 mmol, 99%).

$R_f$  = 0.23 (hexane:AcOEt = 4:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.78 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.93 (brs, 1H), 4.91 (brs, 1H), 6.37-6.40 (m, 2H), 6.60-6.66 (m, 2H), 6.83-6.87 (m, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H).

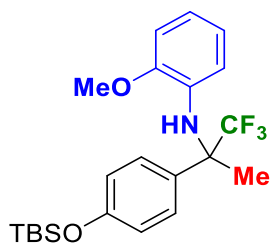
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  20.1, 55.6, 62.7 (q,  $J$  = 26.1 Hz), 114.3, 115.3, 118.9, 126.4 (q,  $J$  = 285.1 Hz), 129.3, 129.4, 137.7, 153.1, 155.7.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -79.71 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3382, 3001, 2953, 2836, 1614, 1511, 1462, 1270, 1154, 825  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^{+}$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}]^{+}$  Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$ , 311.1133; Found, 311.1152.

**2-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoro-2-(2-methoxyphenyl)aminopropane (96am).**



Following to **GP3**, *o*-anisidine (0.0592 g, 0.481 mmol, 1.2 eq.) and AcOH (0.0144 g, 0.240 mmol, 60 mol%) were used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4:1 as an eluent to give the desired product **96am** as a colorless oil (0.1357 g, 0.3196 mmol, 80%).

R<sub>f</sub> = 0.33 (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.84 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.04 (s, 1H), 5.98 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.52 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.65 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.77-6.86 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

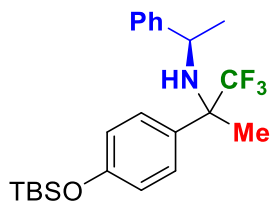
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 18.2, 20.1, 25.6, 55.6, 62.3 (q, *J* = 26.7 Hz), 109.7, 114.5, 117.9, 120.0, 120.4, 126.5 (q, *J* = 285.2 Hz), 129.3, 129.7, 133.8, 147.8, 155.7.

<sup>19</sup>F NMR: δ -79.89 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3382, 3001, 2953, 2836, 1614, 1511, 1462, 1270, 1154, 825 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Si, 426.2076; Found, 426.2095.

**2-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoro-2-((*R*)-1-phenylethyl)aminopropane (**96an**).**



Following to **GP3**, (*R*)-(+)-1-Phenylethylamine (0.0583 g, 0.481 mmol, 1.2 eq.) and AcOH (0.0144 g, 0.240 mmol, 60 mol%) were used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4:1 as an eluent to give the desired product **96an** as a colorless oil as an inseparable diastereomeric mixture (0.1204 g, 0.2842 mmol, 71%, *dr* = 58:42).

(<sup>13</sup>C NMR spectrums of the major and minor were not determined, so all spectrums were described below.)

R<sub>f</sub> = 0.25 (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4:1).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3374, 2957, 2930, 2858, 1607, 1511, 1462, 1270, 1154, 917 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>NOSi, 423.2205; Found, 423.2225.

<sup>13</sup>C NMR: δ -4.42, -4.40, 18.2, 20.9, 21.2, 25.6, 26.9, 27.0, 52.6, 52.8, 63.0 (q, *J* = 25.4 Hz), 63.4 (q, *J* = 25.4 Hz), 119.3, 119.6, 126.15, 126.18, 126.4, 126.5, 126.7 (q, *J* = 283.2 Hz), 127.3 (q, *J* = 287.3 Hz), 130.8, 131.6, 147.8, 148.2, 155.3, 155.5.

The major compound

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.19 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.04 (brs, 1H), 3.59 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.86-6.73 (m, 2H), 7.14-7.35 (m, 7H).

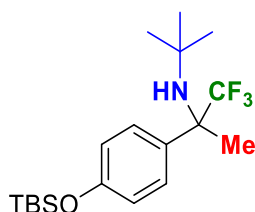
$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -77.93 (s).

The minor compound

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.23 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.34 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.04 (brs, 1H), 3.92 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 7.14-7.35 (m, 7H).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -79.98 (s).

**2-*tert*-Butyl-2-[4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoropropane (96af).**



Following to **GP3**, *t*-butylamine (0.0352 g, 0.481 mmol, 1.2 eq.) and *p*-TsOH•H<sub>2</sub>O (0.0038 g, 0.020 mmol, 5 mol%) were used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:0 to 4:1 as an eluent to give the desired product **96af** as a colorless oil (0.0284 g, 0.0756 mmol, 19%) in addition to other products of 0.0683 g of **99** (0.225 mmol, 56%) and 0.0111 g of **100** (0.0226 mmol, 6%).

R<sub>f</sub> = 0.33 (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.20 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 1.79 (q,  $J$  = 0.9 Hz, 3H), 6.77-6.82 (m, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H).

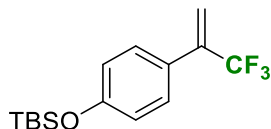
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  -4.4, 18.2, 21.3, 25.6, 32.4, 51.7, 62.4 (q,  $J$  = 24.9 Hz), 119.2, 126.8 (q,  $J$  = 284.6 Hz), 128.9, 133.6, 155.3.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -80.55 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  3019, 2959, 2931, 2859, 1607, 1510, 1471, 1270, 1153, 916 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>NOSi, 375.2205; Found, 375.2224.

**1-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-yl)benzene (99)**



R<sub>f</sub> = 0.33 (hexane).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 5.69 (q,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 5.86 (q,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H).

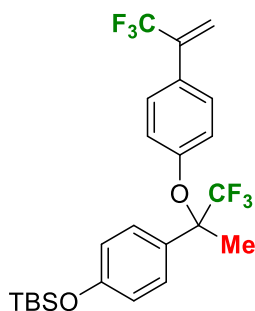
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  -4.4, 18.2, 25.7, 118.8 (q,  $J$  = 6.2 Hz), 120.1, 123.4 (q,  $J$  = 274.0 Hz), 126.6, 128.6, 138.4 (q,  $J$  = 29.8 Hz), 156.5.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -66.06 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3019, 2958, 2931, 2859, 1607, 1513, 1267, 1217, 1129, 915,  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS ( $\text{FAB}^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{OSi}$ , 303.1392; Found, 303.1384.

**2-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoro-2-[4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-yl)phenoxy]propane. (100)**



$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.23 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.85 (s, 3H), 5.66 (q,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 5.86 (q,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 6.68-6.73 (m, 2H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.25 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H).

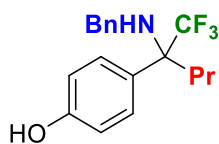
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  -4.4, 17.9, 18.2, 25.6, 81.5 (q,  $J$  = 29.2 Hz), 119.4 (q,  $J$  = 5.6 Hz), 120.0, 123.3 (q,  $J$  = 274.1 Hz), 124.7 (q,  $J$  = 284.4 Hz), 127.8, 128.2, 128.8, 129.0, 138.1 (q,  $J$  = 29.8 Hz), 154.7, 156.5.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -82.56 (s, 3F), -66.13 (s, 3F)

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3363, 3004, 2952, 1615, 1516, 1459, 1281, 1171, 1121, 970  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS ( $\text{FAB}^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{O}_2\text{Si}$ , 491.1841; Found, 491.1824.

**4-{2-(Benzylamino)-1,1,1-trifluoropent-2-yl}phenol. (93ma)**



Following to **GP1**, benzylamine (0.0514 g, 0.480 mmol, 1.2 eq.) and **2mb** (0.1794 g, 0.3995 mmol) instead of **50ab** were used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 4:1 as an eluent to give the desired product **93ma** as a pale-yellow oil (0.1193 g, 0.3689 mmol, 92%).

$R_f$  = 0.33 (hexane:AcOEt = 4:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.90 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.62 (s, 1H), 2.04-2.24 (m, 2H), 3.54 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 3.75 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 5.00 (brs, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 7.21-7.31 (m, 5H), 7.50 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H).

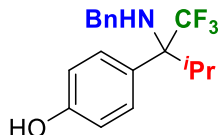
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  14.3, 16.3, 38.1, 46.9, 65.6 (q,  $J$  = 25.0 Hz), 115.2, 127.1, 127.6 (q,  $J$  = 290.7 Hz), 127.8, 128.5, 128.8, 129.4, 140.5, 155.0.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -71.73 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3351, 2965, 2934, 2875, 1608, 1513, 1269, 1165, 916, 761  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS ( $\text{FAB}^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{O}_3\text{Si}$ , 324.1575; Found, 324.1574

#### 4-{2-(Benzylamino)-1,1,1-trifluoro-3-methylbut-2-yl}phenol. (93na)



Following to **GP1**, benzylamine (0.0514 g, 0.480 mmol, 1.2 eq.) and **2nb** (0.1794 g, 0.3995 mmol) instead of **50ab** were used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 4:1 as an eluent to give the desired product **93na** as a pale-yellow oil (0.0906 g, 0.2802 mmol, 70%).

$R_f$  = 0.33 (hexane:AcOEt = 4:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.81 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (dq,  $J$  = 6.9, 1.5 Hz, 3H), 1.77 (brs, 1H), 2.19 (sept,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 4.84 (brs, 1H), 6.81-6.84 (m, 2H), 7.28-7.53 (m, 7H).

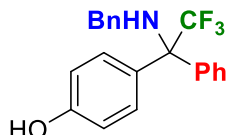
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  17.6, 17.8, 36.7, 47.0, 69.1 (q,  $J$  = 22.3 Hz), 114.9, 127.0, 127.5, 128.0 (q,  $J$  = 294.4 Hz), 128.4, 128.8, 129.5, 140.9, 154.7.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -64.37 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3370, 2970, 2938, 2879, 1615, 1514, 1240, 1145, 907, 834  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS ( $\text{FAB}^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}$ , 324.1575; Found, 324.1578.

#### 4-{1-(Benzylamino)-2,2,2-trifluoro-1-phenyleth-2-yl}phenol (93ba)



Following to **GP1**, benzylamine (0.0514 g, 0.480 mmol, 1.2 eq.) and **2bb** (0.1930 g, 0.3999 mmol) instead of **50ab** were used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 4:1 as an eluent to give the desired product **93ba** as a pale-yellow oil (0.1366 g, 0.3822 mmol, 96%).

$R_f$  = 0.37 (hexane:AcOEt = 4:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.26 (s, 1H), 2.31 (brs, 1H), 3.66 (s, 2H), 6.77-6.81 (m, 2H), 7.28-7.47 (m, 12H).

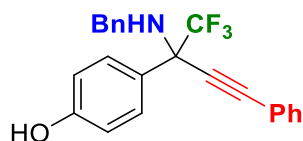
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  48.2, 70.0 (q,  $J$  = 24.9 Hz), 115.0, 126.9 (q,  $J$  = 290.2 Hz), 127.1, 127.97, 128.01, 128.1, 128.4, 128.5 (q,  $J$  = 1.8 Hz), 130.0 (q,  $J$  = 1.1 Hz), 131.4, 139.3, 140.4, 155.2.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -68.59 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3352, 3064, 2920, 2866, 1614, 1514, 1448, 1259, 1150, 832  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS ( $\text{FAB}^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}$ , 358.1419; Found, 358.1401.

#### 4-{2-(Benzylamino)-1,1,1-trifluoro-4-phenylbut-3-yn-2-yl}phenol (**93la**)



Following to **GP1**, benzylamine (0.0514 g, 0.480 mmol, 1.2 eq.) and **21b** (0.2031 g, 0.4009 mmol) instead of **50ab** were used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 4:1 as an eluent to give the desired product **93la** as a brown oil (0.1358 g, 0.3561 mmol, 89%).

R<sub>f</sub> = 0.37 (hexane:AcOEt = 4:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 3.62 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.27-7.41 (m, 8H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR: δ 48.0, 70.0 (q, *J* = 29.2 Hz), 84.3, 88.5, 115.3, 121.7, 124.3 (q, *J* = 284.5 Hz), 125.8, 127.3, 128.3, 128.4, 128.5, 129.0, 130.3, 131.9, 139.3, 156.5.

<sup>19</sup>F NMR: δ -78.68 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3592, 3333, 3066, 3017, 1613, 1597, 1511, 1267, 1193, 1163, 916 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>NOSi, 376.2284; Found, 376.2257..

#### General procedure of reaction of amide or imide (**GP4**)

To a test tube containing 55% suspension of NaH in mineral oil (0.0349 g, 0.800 mmol) in DMSO (2.0 mL) was introduced an amide or imide (0.88 mmol, 2.2 eq.), and this reaction mixture was stirred for 15-30 min at 30 °C. Then, **50ab** (0.1682 g, 0.4000 mmol) in DMSO 2.0 mL was added to the reaction mixture, and the whole solution was further stirred for 1 h at 50 °C. After cooling to 30 °C and quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aq., TBS protection was conducted by **GP2**. Then, after usual work up, evaporation of the volatiles afforded a white solid which was washed by hexane to remove the excess imide or amide. Evaporation of hexane from the filtrate afforded crude oils which were purified by silica gel column chromatography to furnish the desired product.

#### *N*-[1-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoroprop-2-yl]-4-methylbenzenesulfonamide (**96ao**)



Following to **GP4**, *p*-toluenesulfonamide (0.1510 g, 0.8820 mmol, 2.2 eq.) was used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:0 to 1:2 as an eluent to give the desired product **96ao** as a colorless oil (0.0928 g, 0.196 mmol, 49%).

R<sub>f</sub> = 0.25 (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:2).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.20 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.87 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 5.31 (s, 1H), 6.68-6.73 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

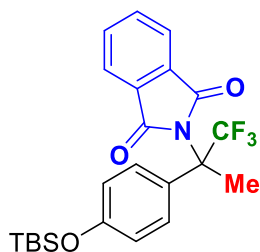
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 18.1, 19.2, 21.4, 25.6, 63.3 (q, *J* = 28.0 Hz), 119.5, 125.3 (q, *J* = 283.6 Hz), 127.1, 128.3, 128.4, 129.4, 138.8, 143.4, 156.0.

<sup>19</sup>F NMR: δ -79.89 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3376, 3027, 2957, 2859, 1608, 1513, 1269, 1165, 916, 761 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>SSi, 473.1668; Found, 473.1667.

***N*-[1-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoroprop-2-yl]phthalimide (96ap)**



Following to **GP4**, phthalimide (0.1294 g, 0.8795 mmol, 2.2 eq.) was used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:0 to 2:1 as an eluent to give the desired product **96ap** as a colorless oil (0.0560 g, 0.1246 mmol, 31%).

R<sub>f</sub> = 0.33 (hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.21 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 6.79-6.82 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.78-7.82 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 18.1, 24.6, 25.6, 63.9 (q, *J* = 29.1 Hz), 119.8, 123.3, 125.8 (q, *J* = 286.9 Hz), 126.3, 131.3, 131.4, 134.3, 155.0, 167.5.

<sup>19</sup>F NMR: δ -72.68 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3019, 2954, 2931, 2861, 1728, 1514, 1273, 1216, 918, 761 cm<sup>-1</sup>.

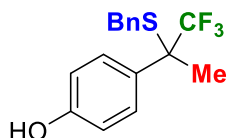
HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Si, 449.1634; Found, 449.1637.

**General procedure for the reaction with thiols (GP5)**

To a test tube under an argon atmosphere were introduced **50ab** (0.1682 g, 0.4000 mmol), a thiol (0.48 mmol, 1.2 eq.) and 4.0 mL of MeCN, where tetrabutylammonium fluoride (a 1.0 *M* THF solution, 0.02 mL, 0.02 mmol, 5 mol%) was added. This reaction mixture was stirred for appropriate time at 30 °C or 50 °C (see Table 3-14). Then, H<sub>2</sub>O (2.0 mL) and KF (0.0350 g, 0.602 mmol, 1.5 eq.) was added to the mixture which was further stirred for 2 h at the same temperature. After addition of sat.

NH<sub>4</sub>Cl aq., the reaction mixture was extracted three times with AcOEt and the combined organic phase was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After filtration, evaporation of the volatiles afforded a crude material which was purified by silica gel column chromatography to furnish the desired product.

**4-[1,1,1-Trifluoro-2-{(phenylmethane)sulfonyl}prop-2-yl]phenol (103aa).**



Following to **GP5**, benzyl mercaptan (0.0597 g, 0.481 mmol, 1.2 eq.) was used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using AcOEt:hexane=3:1 to 1:1 as an eluent to give the desired product **103aa** as a white solid (0.1157 g, 0.3702 mmol, 93%).

R<sub>f</sub> = 0.37 (hexane:AcOEt = 4:1).

m.p.: 63.6 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.88 (s, 3H), 3.53 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.92 (brs, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 7.17-7.29 (m, 5H), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H)

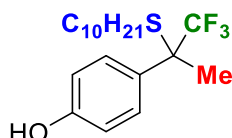
<sup>13</sup>C NMR: δ 22.4 (q, *J* = 1.9 Hz), 35.3, 55.3 (q, *J* = 26.3 Hz), 115.2, 127.3, 127.4 (q, *J* = 281.6 Hz), 128.5, 129.06, 129.10, 129.4 (q, *J* = 1.3 Hz), 155.1.

<sup>19</sup>F NMR: δ -72.07 (s).

IR (KBr) ν 3245, 3028, 2932, 2740, 1614, 1515, 1455, 1245, 1155, 1074 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>OS, 312.0796; Found, 312.0802.

**4-[1,1,1-Trifluoro-2-(decanesulfonyl)prop-2-yl]phenol (103ab).**



Following to **GP5**, 1-decanthiol (0.0841 g, 0.4812 mmol, 1.2 eq.) was used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 6:1 as an eluent to give the desired product **103ab** as a white solid (0.1198 g, 0.3308 mmol, 83%).

R<sub>f</sub> = 0.40 (hexane:AcOEt = 4:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.22 (brs, 14H), 1.45 (quint., *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.36 (dt, *J* = 11.1, 7.2 Hz, 1H), 2.46 (dt, *J* = 11.1, 7.2 Hz, 1H), 4.87 (brs, 1H), 6.79-6.84 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR: δ 14.0, 22.4 (q, *J* = 1.8 Hz), 22.6, 28.6, 28.9, 29.1, 29.3, 29.4, 29.5, 30.2, 31.9, 54.3 (q, *J* = 26.3 Hz), 115.1, 127.5 (q, *J* = 278.9 Hz), 129.3, 129.5, 155.0.

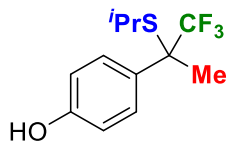
<sup>19</sup>F NMR: δ -72.52 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3370, 2927, 2855, 1614, 1514, 1465, 1378, 1262, 1164, 1076 cm<sup>-1</sup>.



HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>OS, 362.1891; Found, 362.1909.

**4-[1,1,1-Trifluoro-2-[(1-methylethane)sulfonyl]prop-2-yl]phenol (103ac)**



Following to **GP1**, 2-propanethiol (0.0365 g, 0.479 mmol, 1.2 eq.) was used, the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 4:1 as an eluent to give the desired product **103ac** as a colorless oil (0.0807 g, 0.305 mmol, 76%).

R<sub>f</sub> = 0.33 (hexane:AcOEt = 4:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.82 (sept., *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.84 (brs, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

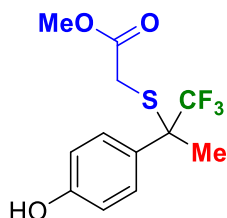
<sup>13</sup>C NMR: δ 22.9 (q, *J* = 1.8 Hz), 24.9, 25.0, 35.3, 55.1 (q, *J* = 26.4 Hz), 115.0, 127.3 (q, *J* = 278.3 Hz), 129.5, 129.8, 155.0.

<sup>19</sup>F NMR: δ -72.67 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3370, 2966, 2928, 2868, 1613, 1514, 1462, 1259, 1165, 1075 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>OS, 264.0796; Found, 264.0767.

**Methyl 2-{1,1,1-trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)prop-2-yl}thioacetate (103ad)**



Following to **GP5**, methyl thioglycolate (0.0509 g, 0.480 mmol, 1.2 eq.) was used, the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:0 to 2:1 as an eluent to give the desired product **103ad** as a colorless oil (0.1017 g, 0.3456 mmol, 86%).

R<sub>f</sub> = 0.33 (hexane:AcOEt = 4:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.87 (s, 3H), 3.15 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 5.04 (brs, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

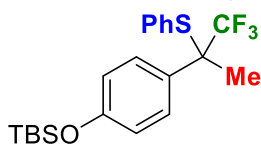
<sup>13</sup>C NMR: δ 22.3 (q, *J* = 1.9 Hz), 32.9, 52.8, 55.0 (q, *J* = 26.3 Hz), 115.4, 127.2 (q, *J* = 278.9 Hz), 127.6, 129.3, 155.8, 170.8.

<sup>19</sup>F NMR: δ -72.27 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3415, 3028, 3009, 2955, 1731, 1614, 1516, 1438, 1263, 1164 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 294.0538; Found, 294.0549.

**2-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoro-2-phenylthiopropene (104ae)**



Following to **GP5**, thiophenol (0.0597 g, 0.481 mmol) was used, and after quenching with H<sub>2</sub>O, following to **GP2**, TBS protection was conducted. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography using hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 15:1 as an eluent to give the desired product **104ae** as a white solid (0.1012 g, 0.2453 mmol, 61%).

R<sub>f</sub> = 0.23 (hexane:AcOEt = 4:1).

m.p.: 63.6 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.21 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.75 (s, 3H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.21-7.39 (m, 5H), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

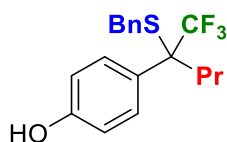
<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 18.2, 21.5, 25.7, 56.9 (q, *J* = 24.9 Hz), 119.6, 127.1 (q, *J* = 282.0 Hz), 128.5, 129.3, 129.6, 129.8, 130.1, 137.5, 157.6.

<sup>19</sup>F NMR: δ -71.88 (s).

IR (KBr) ν 3348, 2965, 2933, 2875, 1614, 1514, 1243, 1160, 1101, 826 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>OSSi, 413.1582; Found, 413.1563.

**4-[1,1,1-Trifluoro-2-[(phenylmethane)sulfonyl]pent-2-yl]phenol (103ma)**



Following to **GP5**, benzyl mercaptan (0.0596 g, 0.480 mmol, 1.2 eq.) and **2mb** (0.1794 g, 0.3995 mmol) instead of **50ab** were used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 4:1 as an eluent to give the desired product **103ma** as a pale-yellow oil (0.1192 g, 0.3502 mmol, 88%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane:AcOEt = 4:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.36-1.41 (m, 2H), 2.08-2.22 (m, 2H), 3.54 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.99 (brs, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 7.19-7.31 (m, 5H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

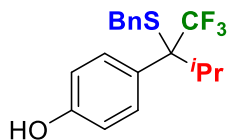
<sup>13</sup>C NMR: δ 14.2, 17.5, 35.1 (q, *J* = 1.9 Hz), 36.7, 59.9 (q, *J* = 26.1 Hz), 115.3, 127.3, 127.5, 127.8 (q, *J* = 285.0 Hz), 128.5, 129.2, 129.6, 136.3, 155.0.

<sup>19</sup>F NMR: δ -69.0 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  3348, 2965, 2933, 2875, 1614, 1514, 1243, 1160, 1101, 826 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>OS, 340.1109; Found, 340.1116.

**4-[1,1,1-Trifluoro-3-methyl-2-[(phenylmethane)sulfonyl]but-2-yl]phenol (103na).**



Following to **GP5**, benzyl mercaptan (0.0596 g, 0.480 mmol, 1.2 eq.) and **2nb** (0.1794 g, 0.3995 mmol) instead of **50ab** were used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 4:1 as an eluent to give the desired product **103na** as a pale-yellow oil (0.1260 g, 0.3702 mmol, 93%).

R<sub>f</sub> = 0.37 (hexane:AcOEt = 4:1).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  1.00 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 6H), 2.42 (sept.,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 3.31 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 3.70 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 4.95 (brs, 1H), 6.86-6.89 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 5H) 7.63 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H).

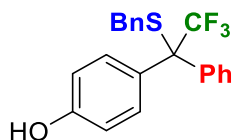
<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  18.6 (d,  $J$  = 1.8 Hz), 19.1 (d,  $J$  = 1.9 Hz), 35.3 (q,  $J$  = 1.9 Hz), 38.5, 65.6 (q,  $J$  = 24.3 Hz), 115.2, 127.3, 128.2 (q,  $J$  = 286.3 Hz) 128.6, 129.1, 129.1, 129.9 (q,  $J$  = 1.9 Hz), 136.7, 154.6.

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  -60.31 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  3385, 2972, 2942, 2884, 1614, 1514, 1455, 1247, 1153, 818 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>-</sup>,  $m/z$ ): [M-H]<sup>-</sup> Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, 339.1030; Found, 339.1010.

**4-[1,1,1-Trifluoro-1-phenyl-2-[(phenylmethane)sulfonyl]ethyl]phenol (103ba)**



Following to **GP5**, benzyl mercaptan (0.0596 g, 0.480 mmol, 1.2 eq.) and **2bb** (0.1930 g, 0.3999 mmol) instead of **50ab** were used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 4:1 as an eluent to give the desired product **103ba** as a pale-yellow oil (0.1260 g, 0.3702 mmol, 93%).

R<sub>f</sub> = 0.40 (hexane:AcOEt = 4:1).

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  3.42 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 3.50 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.96 (brs, 1H), 6.76-6.81 (m, 2H), 7.10-7.13 (m, 2H) 7.19-7.27 (m, 3H), 7.31-7.38 (m, 5H), 7.48-7.51 (m, 2H).

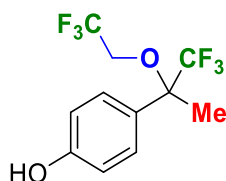
<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  36.1 (q,  $J$  = 1.9 Hz), 64.2 (q,  $J$  = 26.1 Hz), 114.9, 127.1 (q,  $J$  = 283.1 Hz), 127.3, 128.0, 128.1, 128.5, 129.2, 129.6 (q,  $J$  = 1.3 Hz), 131.1, (q,  $J$  = 1.3 Hz), 136.0, 138.4, 155.1.

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  -66.76 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$  3363, 3064, 2939, 1614, 1512, 1454, 1371, 1253, 1160, 1036 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>OS, 374.0952; Found, 374.0976.

#### 4-{1,1,1-Trifluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)prop-2-yl}phenol (**105aa**)



To a test tube were introduced 55% suspension of NaH in mineral oil (0.0347 g, 0.795 mmol, 2.0 eq.), 2,2,2-trifluoroethanol (0.0880 g, 0.88 mmol, 2.0 eq.) and 2.0 mL of DMSO were added. This reaction mixture was stirred for 15-30 min at 30 °C. Then, **50ab** (0.1682 g, 0.4000 mmol) and DMSO 2.0 mL was added to the reaction mixture, and this reaction mixture was stirred for 1 h at 50 °C. After cooling to 30 °C and quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl, following to **GP1**, deprotection of TBS group was conducted. Then, after usual work up, evaporation of the volatiles of the residue afforded a crude material which was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 5:1 as an eluent to give the desired product **105aa** as a colorless oil (0.0580 g, 0.2013 mmol, 50%).

R<sub>f</sub> = 0.17 (hexane:AcOEt = 4:1).

<sup>1</sup>H NMR: δ 1.79 (s, 3H), 3.65 (dq, *J* = 11.1, 8.1 Hz, 1H), 3.71 (dq, *J* = 11.1, 8.1 Hz, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).

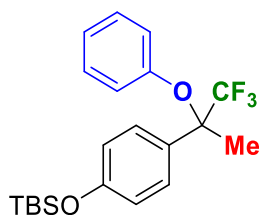
<sup>13</sup>C NMR: δ 18.3, 61.5 (q, *J* = 35.4 Hz), 80.2 (q, *J* = 29.2 Hz), 115.5, 123.5 (q, *J* = 277.7 Hz), 124.6 (q, *J* = 284.6 Hz), 126.6, 129.3, 156.5.

<sup>19</sup>F NMR: δ -80.72 (s, 3F), -75.35 (t, *J* = 9.0 Hz, 3F).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3363, 3004, 2952, 1615, 1516, 1459, 1281, 1171, 1121, 970 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 288.0585; Found, 288.0566.

#### 2-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoro-2-phenoxypropane (**106ab**)



Following to **GP2**, phenol (0.0752 g, 0.799 mmol, 2.0 eq.), TBSCl (0.1809 g, 1.200 mmol, 3.0 eq.) and imidazole (0.1633 g, 2.399 mmol, 6.0 eq.) were used, and the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 10:1 as an eluent to give the desired product **106ab** as a colorless oil (0.0696 g, 0.1755 mmol, 43%).

R<sub>f</sub> = 0.30 (hexane).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  0.22 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.80 (q,  $J$  = 0.9 Hz, 3H), 6.71-6.75 (m, 2H), 6.84-6.89 (m, 2H), 6.97 (tt,  $J$  = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H).

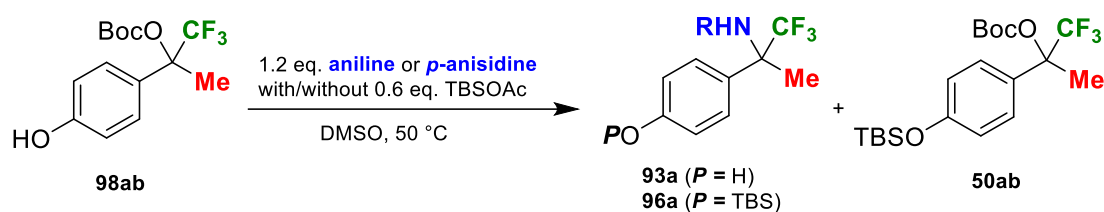
$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  -4.4, 18.0, 18.2, 25.6, 81.3 (q,  $J$  = 24.9 Hz), 119.8, 120.0, 120.5, 122.7, 124.8 (q,  $J$  = 284.4 Hz), 129.1, 129.8, 154.1, 156.3.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -71.88 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  2954, 2931, 2878, 2853, 1608, 1509, 1491, 1271, 1174, 770  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{O}_2\text{Si}$ , 397.1811; Found, 397.1829.

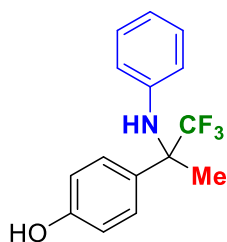
### Investigation of a temporal change of the reaction with 6a and aniline or *p*-anisidine in the absence or presence of TBSOAc



To a test tube were introduced **98ab** (0.1225 g, 0.4000 mmol), *p*-anisidine (0.0591 g, 0.480 mmol) or aniline (0.0447 g, 0.480 mmol), with/without TBSOAc (0.0417g, 0.0241 mmol, 0.6 eq.) and 4.0 mL of DMSO, and this solution was stirred at 50  $^\circ\text{C}$ . These yields were determined by  $^{19}\text{F}$  NMR.

**93al** was obtained from **98ab** in the above condition without TBSOAc for 2 h at 50  $^\circ\text{C}$ . Following to **GP1**, after usual workup, the crude product was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 2:1 as an eluent to give the desired product **93al** as a slightly yellow oil (0.1061 g, 0.3408 mmol, 85%).

### 4-{1,1,1-Trifluoro-2-(phenylaminoprop)-2-yl}phenol (**93ak**)



**93ak** was synthesized from deprotection of **96ak** (0.1586 g, 0.4010 mmol) by TBAF (a 1.0 M THF solution, 0.44 mL, 0.44 mmol, 1.1 eq.) in THF (1.0 mL) at 0  $^\circ\text{C}$  to 30  $^\circ\text{C}$  for 30 min. After addition of sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq., the reaction mixture was extracted three times with AcOEt and the combined organic phase was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After filtration, evaporation of the volatiles afforded a crude

material which was purified by silica gel column chromatography using hexane:AcOEt = 10:1 to 5:1 as an eluent to give the desired product **93ak** as a white solid (0.0978 g, 0.3477 mmol, 87%).

In the above experiments for investigation of a temporal change of the reaction with **98ab** and aniline, the generation **93ak** was determined from  $^{19}\text{F}$  NMR spectrum.

Rf = 0.17 (hexane:AcOEt = 5:1).

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.86 (s, 3H), 4.23 (s, 1H), 4.83 (brs, 1H), 6.38 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 6.72 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.82-6.86 (m, 2H), 7.04 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.49 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  21.1 (q,  $J$  = 1.9 Hz), 63.1 (q,  $J$  = 26.1 Hz), 116.5, 118.9, 120.0, 126.4 (q,  $J$  = 287.1 Hz), 128.7, 129.2, 129.5, 144.0, 155.8.

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -80.18 (s).

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3499, 3380, 3042, 2999, 2953, 1608, 1508, 1279, 1262, 1182  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB $^+$ ,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}$ , 282.1106; Found, 282.1122.

**$^{19}\text{F}$  NMR yields of 93ak and the remained 98aa by using aniline without TBSOAc**

Time (min)	$^{19}\text{F}$ NMR yield (%)	
	<b>98ab</b> (%)	<b>93ak</b> (%)
5	27	30
15	16	41
30	6	55
60	2	55
120	0	55

**$^{19}\text{F}$  NMR yields of 93ak, 96ak, the remained 98ab, and 50ab by using aniline with TBSOAc**

Time (min)	$^{19}\text{F}$ NMR yield (%)			
	<b>98ab</b>	<b>50ab</b>	<b>93ak</b>	<b>96ak</b>
5	68	16	16	0
15	46	22	30	2
30	28	25	43	3
45	19	26	49	4
60	16	24	53	3
120	11	20	57	7
240	7	11	64	12
480	0	1	75	16
720	1	0	78	13

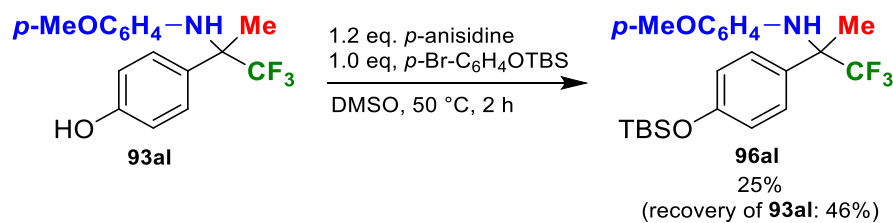
**<sup>19</sup>F NMR yields of 93al and the remained 98ab by using *p*-anisidine without TBSOAc**

Time (min)	<sup>19</sup> F NMR yield (%)	
	98ab	93al
5	11	74
15	1	86
30	0	86
60	0	85
120	0	86

**<sup>19</sup>F NMR yields of 93al, 96al, the remained 98ab, and 50ab by using *p*-anisidine with TBSOAc**

Time (min)	<sup>19</sup> F NMR yield (%)			
	98ab	50ab	93al	96al
5	62	20	19	0
15	53	22	25	0
30	29	26	43	2
45	18	29	49	3
60	20	25	51	4
120	15	23	55	7
240	9	16	66	9
480	5	8	72	15
720	2	3	79	16

**Control experiments**



To a test tube were introduced **93al** (0.0311 g, 0.0999 mmol), *p*-anisidine (0.0147 g, 0.119 mmol), 1-bromo-4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]benzene<sup>2</sup> (0.0287 g, 0.0999 mmol), and 1.0 mL of DMSO, and this solution was stirred for 2 h at 50 °C. After cooling to 30 °C and quenched with H<sub>2</sub>O,

the resultant solution was extracted three times with AcOEt and the combined organic phase was washed with sat. NaCl aq. After drying over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporation of the volatiles afforded a crude material which was purified by column chromatography using hexane:AcOEt = 8:1 to 4:1 as an eluent to give **96al** as a brown oil (0.0105 g, 0.0247 mmol, 25%) in addition to recovery of 0.0143 g of **93al** (0.0459 mmol, 46%).

2-[4-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]phenyl]-1,1,1-trifluoro-2-[(4-methoxyphenyl)amino]-propane (**96al**).

<sup>1</sup>H NMR: δ 0.22 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.93 (brs, 1H), 6.35-6.40 (m, 2H), 6.59-6.64 (m, 2H), 6.82-6.87 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR: δ -4.4, 18.2, 20.4, 25.6, 55.4, 62.8 (q, *J* = 26.1 Hz), 114.2, 119.1, 119.9, 126.5 (q, *J* = 285.8 Hz), 129.2 (q, *J* = 1.3 Hz), 130.1, 137.6, 153.5, 155.7.

<sup>19</sup>F NMR: δ -79.71 (s).

IR (CHCl<sub>3</sub>) ν 3019, 2957, 2932, 2858, 1510, 1266, 1219, 1157, 916, 769 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (FAB<sup>+</sup>, *m/z*): [M]<sup>+</sup> Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Si, 425.1998 Found, 420.2010.



Following to **GP1**, *p*-anisidine (0.0591 g, 0.480 mmol, 1.2 eq.) and **50aa** (0.1449 g, 0.4000 mmol) instead of **50ab** were used, and the reaction mixture was quenched with 1 *M* HCl aq. After usual work up, the crude mixture was purified by column chromatography using hexane:AcOEt = 2:1 as an eluent and the obtained compound was washed with hexane to give **98aa** as a white solid (0.0115 g, 0.0463 mmol, 12%) in addition to recovery of 0.0975 g of **50aa** (0.269 mmol, 67%).

1,1,1-Trifluoro-2-(4-hydroxyphenyl)prop-2-yl acetate (**98aa**)

R<sub>f</sub> = 0.40 (hexane:AcOEt = 2:1).

m.p.: 129.9 °C.

<sup>1</sup>H NMR: δ 2.08 (q, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 5.13 (brs, 1H), 6.76-6.81 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

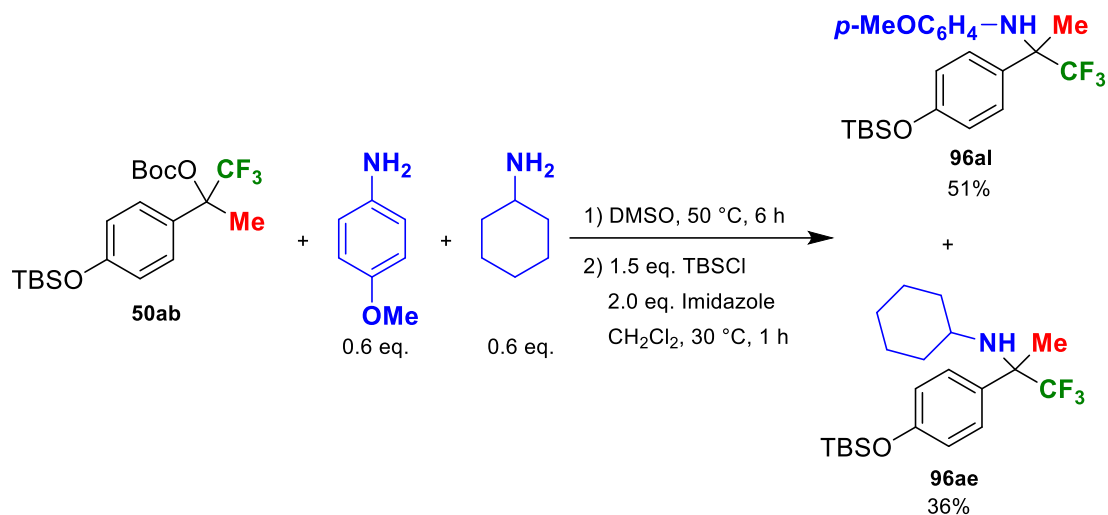
<sup>13</sup>C NMR: δ 18.4, 21.9, 81.7 (q, *J* = 29.1 Hz), 115.3, 124.1 (q, *J* = 286.5 Hz), 127.0, 127.9, 156.3, 168.9.

<sup>19</sup>F NMR: δ -82.62 (s).



IR (KBr)  $\nu$  3441, 3041, 2939, 1737, 1517, 1262, 1176, 1114, 959, 821  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (FAB<sup>+</sup>,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$ , 248.0660; Found, 248.0657.



Following to **GP2**, a mixture of *p*-anisidine (0.0295 g, 0.240 mmol, 0.6 eq.) and cyclohexylamine (0.0238 g, 0.240 mmol, 0.6 eq.) were used, and the crude mixture was purified by column chromatography using hexane: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 1:0 to 2:1 as an eluent to give **96al** (0.0936 g, 0.206 mmol, 51%) and **96ae** (0.0573 g, 0.143 mmol, 36%).

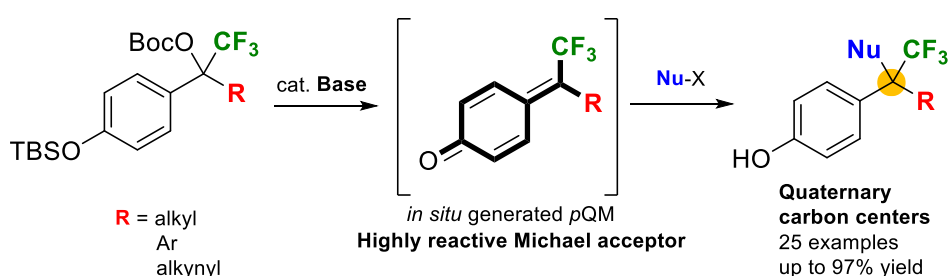
## 参考文献

- 1 K. Terashima, T. Kawasaki-Takasuka, T. Agou, T. Kubota and T. Yamazaki, *Chem. Commun.*, 2020, **56**, 3031.
- 2 U. E. Hille, Q. Hu, C. Vock, M. Negri, M. Bartels, U. Müller-Vieira, T. Lauterbach and R. W. Hartmann, *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, **44**, 2765.

## 総括

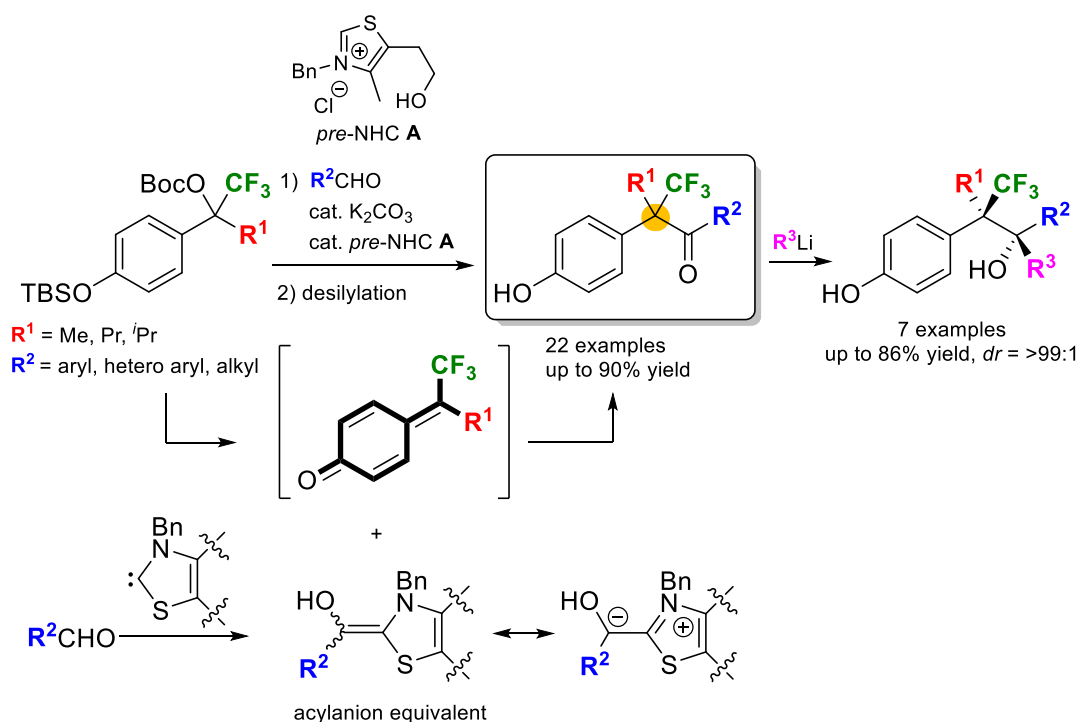
本研究は、市販試薬より容易に調製可能な原料から、高反応性の Michael 受容体として期待される  $\delta$ -CF<sub>3</sub>- $\delta$ -置換 *para*-quinone methides (*p*QM) を、触媒量の塩基により系内で発生させ、種々の炭素求核剤との反応により、CF<sub>3</sub> 基を有する四置換炭素の開発を目的としたものである。

本論第 1 章では、現在までに報告されている *p*QM の反応やその調製法を俯瞰し、今回用いる *p*QM 前駆体の設計および、それと活性メチレン化合物との反応について述べた。触媒量の塩基で *p*QM を発生させるにあたり、ベンジル位のアルコールの保護基について検討した結果、Boc 基が有効であることを見出した (1-1, 1-2)。次に、その *p*QM の前駆体と活性メチレン化合物との反応は、触媒量の塩基で進行し、CF<sub>3</sub> 基を有する第四級炭素骨格の構築に成功した。さらに、活性メチレン化合物以外に、シアン化物イオン等価体である acetone cyanohydrin やエノールシリルエーテルも適用可能であることを明らかにした (1-3)。また、種々の検証実験から、本反応系が当初期待していたように *p*QM を経由する反応であることが支持された。この結果から、触媒量の塩基で *p*QM を発生させながら炭素求核剤との反応が進行していく反応機構を提案した。これに加えて、本反応が非フッ素化第四級炭素骨格の構築に応用できるかを確認すべく、対応する非フッ素化基質の合成を試みたが、基質の分解が優先した。これにより、電子求引基である CF<sub>3</sub> 基の存在により、BocO 基の脱離が適度に抑えられることで、基質が安定に存在できるという事実を実験的に証明することができた (1-4)。最後に得られた生成物に対し合成化学的利用を検討したところ、第四級炭素を保持したまま多様な骨格へと誘導可能であったことから、本反応の有用性の一端を示すことができた (1-5)。



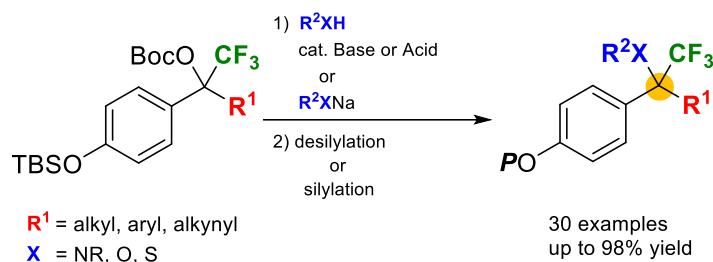
第 2 章では、求核剤を *N*-ヘテロ環状カルベンとアルデヒド類より調製されたアシルアニオン等価体に変更し、これと *p*QM の反応による  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>- $\alpha$ -四級ケトンの合成について述べた (2-1)。条件検討の結果、チアゾリウム塩由来の NHC 触媒を用いることで、期待していた触媒反応を円滑に進行させることができる系を見出した (2-2)。また、基質適用範囲の検討の際、種々の芳香族アルデヒドだけではなく、脂肪族アルデヒド由来のアシルアニオン等価体とも反応が進行し、目的とするケトンが得られた。特に後者の結果は、*p*QM との反応を達

成した初の例であり、今回用いている *p*QM が優れた Michael 受容体であることを実験的に明らかにした (2-3)。さらに、計算科学から目的物の収率がアルデヒドの LUMO のエネルギー準位の影響を大きく受けることが示唆された (2-4)。同様に、計算科学により今回用いた *p*QM の  $\delta$ -位の電荷が、対応する非フッ素化体よりも陽性を帯びていることが明らかになり、これが反応性の差に大きく関わっていると推測された。また、検証実験を通して、この反応も第 1 章同様に、*p*QM を経由する反応であることが強く支持された。この結果を基に、触媒量の塩基と NHC 触媒から、目的物が生成する触媒サイクルを提案した (2-5)。得られたケトンと、金属求核剤との 1,2-付加反応より、第四級炭素と第三級アルコールが連続するという、非常に興味深い骨格を構築するべく検討を行った。その結果、リチウム炭素求核剤を用いた際に、リチウム-フッ素のキレーションを介して反応が進行し、高ジアステレオ選択的に鎖状二連続四置換炭素の構築に成功した (2-6)。



第 3 章では、*p*QM とヘテロ求核剤との反応を検討し、CF<sub>3</sub> 基を有する四置換型炭素骨格を含む化合物群の合成について述べた (3-1)。最初に、ヘテロ求核剤としてアミンを用いて反応を行った。この際、アミン自体が基質の TBS 基の脱保護能を有している場合は、前章までとは異なり、反応は塩基を加えることなく効率良く進行し、高収率で目的物が得られた (3-2)。また、TBS 基の脱保護能が低いアミンの場合、塩基を添加すると反応完結までの時間は短縮されるが、期待する 1,6-付加反応よりも、*p*QM の分解が優先し、目的物の収率が低下することが明らかになった (3-3)。一方で、触媒量の AcOH を添加すると、一部のアミン

ではアミン単体で反応を行うよりも、反応時間の短縮と収率の向上が確認された。NMR と種々の検討から、AcOH が系内のアミンと相互作用をしながら、基質の TBS 基を脱保護していくことが示唆され、これが反応時間の短縮につながったと推測した。また、TBS 基の脱保護能の高いアミンと触媒量の TsOH を混合して用いると、アミンの求核性が低下することが明らかになった。これに加えて、TsOH が系内で発生する  $t\text{BuO}^-$  を補足することで、 $p\text{QM}$  が徐々に生成する系となり、反応完結までの時間は延長されるが、望む 1,6-付加反応の選択性が向上し、高収率で目的物が得られた (3-4)。さらに、溶媒効果について考察を行ったところ、アミンによる TBS 基の脱保護プロセスを円滑に進行させるためには、溶媒の Lewis 塩基性が重要な要素となることが分かった (3-5)。これらの結果を基に、塩基、アミン単体、もしくは酸存在下でのアミンとの反応における  $p\text{QM}$  の発生経路と、そこから目的物が得られる反応機構を提案した (3-6)。最後にその他ヘテロ求核剤との反応を検討したところ、チオール類では触媒量の塩基存在下で進行する系を見出した。さらに、アルコール類では、触媒量の塩基もしくは対応するアルコキシドを用いることで、所望の四置換炭素の構築を達成した (3-7)。



以上述べた様に、触媒量の塩基で発生させることができる高反応性の Michael 受容体、 $\delta$ - $\text{CF}_3$ - $\delta$ -置換  $p\text{QM}$  と種々の炭素求核剤との反応により、骨格の構築が困難とされる  $\text{CF}_3$  基を有する四置換炭素の構築法を確立した。また、炭素求核剤の代わりに、ヘテロ求核剤も本手法に適用できることを見出した。今後、本手法が  $\text{CF}_3$  基を有する四置換炭素の構築の有用な手法として利用されることが期待される。

## 謝辞

本研究は2017年10月から2021年3月の3年半の間、東京農工大学大学院 工学府 応用化学専攻 精密分子化学専修 山崎孝教授の下で行いました。

本研究を遂行するにあたり、研究の進め方だけでなく、投稿論文の添削や後輩指導法等、直接ご指導ご鞭撻を賜りました山崎孝教授に深く感謝致します。特に、博士課程の進学について相談した際に、快諾してくださった山崎先生の御厚意には、今も深く感謝しています。

本論文の審査をお引き受けくださり、有益な御教示、御助言を頂きました東京農工大学大学院 工学府 長澤和夫教授、平野雅文教授、斎藤亜紀夫准教授、森啓二准教授に深く感謝致します。また論文審査だけでなく、研究についての不安を解消して頂きました平野雅文教授、特別計画研究において非常に丁寧なご指導を頂きました斎藤亜紀夫准教授、大変お忙しい中勉強会を開催して頂きました森啓二准教授に深く感謝致します。

論文掲載にあたり、X線結晶構造解析を行って頂いた茨城大学大学院理工学研究科(工学野) 物質科学工学領域 吾郷友宏准教授と久保田俊夫名誉教授に深く感謝致します。

研究だけでなく、私の博士課程の延長の際等、公私共に相談に乗って下さった、教務職員の高須賀智子氏に深く感謝致します。日々、激励のお言葉を頂いたからこそ、最後まで挫折せず研究を続けることができたのだと思います。

研究生生活を送るにあたり、日々の快適な研究環境の構築に終始多大なるご協力、ご支援を頂戴しました、嘉村佑磨修士、矢田里奈修士を始めとする卒業された後輩の皆様に深く感謝致します。

また、最後1年間の研究生生活を共にした、博士後期課程2年 後藤敏仁氏、修士2年 田村裕司氏、安田沙奈氏、山崎光氏、修士1年 宮下雄太郎氏、学部4年 川村昂市氏、高橋朋希氏、西田有佑氏、西山友博氏、濱田慎太郎氏に心から感謝申し上げます。特に、5年以上互いに切磋琢磨し、有機化学の知識を深めあうことができた後藤敏仁氏に心より感謝致します。

最後に再び学生に戻ることを許可して頂き、ここまでの長い学生生活を支えていただいた家族に深く感謝申し上げます。

2021年2月26日