

## アルケニルホスホナートを基盤とする炭素—炭素結合形成反応の開発

長岡 康夫

京都大学薬学研究科, 〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町

## Carbon-Carbon Bond Formation Based on Alkenylphosphonates

Yasuo NAGAOKA<sup>1)</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Yoshida,  
Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan

(Received July 6, 2001)

We have been engaged in the development of asymmetric conjugate addition reactions of lithium thiolates, organolithiums and organocopper reagents under the control of external chiral ligands and we have also developed an efficient asymmetric Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaction using an external chiral Ligand. We attempted to synthesize axial chiral allenes by combination of these conjugate addition reaction and HWE reaction. In the course of this study, we found that Michael-aldol reaction of alkenylphosphonates **1** using LDA and aldehydes results in the direct formation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated hydroxyphosphonate **4**, which was efficiently converted to allene by treatment with KH or KH-18-crown-6. Furthermore, allenes were synthesized by sequential double HWE reaction in one-flask manner starting from methylenebisphosphonate **8**. The key to success is a metal exchange of intermediate lithium alkoxide **4-Li** to potassium alkoxide **4-K** by the addition of *t*-BuOK. As our continuous study of carbon-carbon bond formation based on alkenylphosphonates, a cyclization reaction of bisalkenylphosphonate **6** was developed. Although the treatment of **6** with organolithium reagents afforded a mixture of addition-cyclization product **9** and deprotonation-cyclization product **10**, the treatment of **6** with LDA gave **10** selectively. These cyclization methods were applied to the synthesis of efficient chiral phosphine ligands.

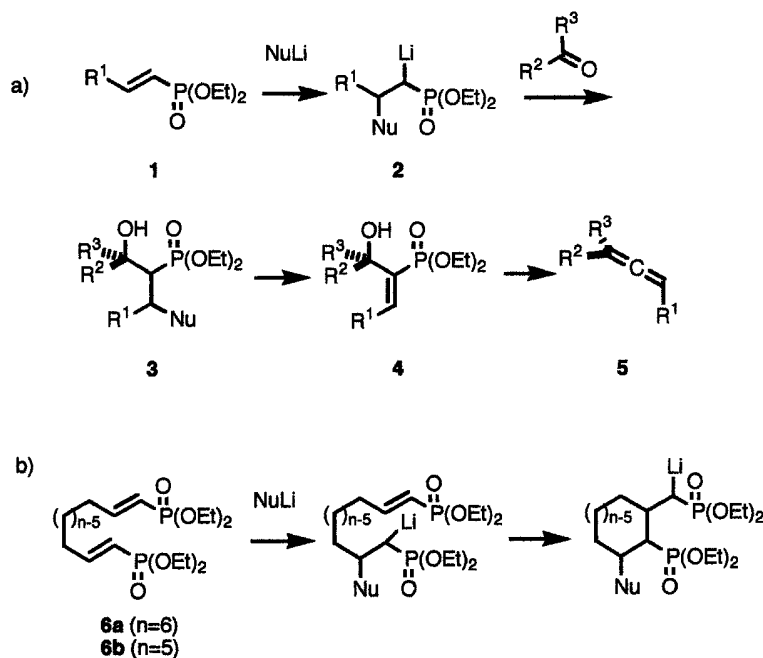
**Key words**—Horner-Wadsworth-Emmons reaction; alkenylphosphonate; axial chirality; allene; cyclization; chiral phosphine ligand

## 1. はじめに

我々は炭素—硫黄,<sup>2)</sup> 炭素—窒素<sup>3)</sup>そして炭素—炭素<sup>4)</sup>結合形成反応の開発と不斉化に取り組んできた。特にエノンやエノエートに対する種々の求核剤のキラル配位子制御による立体選択的共役付加反応の開発を中心的課題としてきた。一例として我々は $\alpha,\beta$ -不飽和エステルに対するチオール共役付加反応が触媒量のリチウムチオラート—キラル配位子錯体の存在下高い選択性で進行することを見いだしている。<sup>2a)</sup> さらに当研究室では外部キラル配位子制御による不斉 Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応の開発に成功し軸性不斉を有するオレフィンを最高 90% ee の選択性で定量的に得ることに成功している。<sup>5)</sup> 我々はこのような共役付加反応と HWE 反応を結びつけることにより軸性不斉を有するアレンを合成しようと計画した。すなわち  $\alpha,\beta$ -不飽和

ホスホナートであるアルケニルホスホナート **1** に対する求核剤 (Nu) の共役付加反応に伴い生成する  $\alpha$  位アニオン **2** をカルボニル化合物で捕捉し  $\beta$ -ヒドロキシホスホナート **3** を得る。**3** から Nu を脱離させて不飽和ホスホナート **4** に変換した後, HWE 型のオレフィン化をすればアレン **5** が得られると期待した (Scheme 1a)。

さらに, 我々はこのアルケニルホスホナート  $\alpha$ -アニオンの炭素求電子剤による捕捉反応を分子内の炭素—炭素結合形成による環形成反応に展開することを計画した。すなわち分子内に 2 つの  $\alpha,\beta$ -不飽和ホスホナートを有するビスアルケニルホスホナート **6** を基質として用いて Nu の共役付加とそれに伴い生成する  $\alpha$  位アニオンを分子内のマイケル受容体となるもう一方の不飽和ホスホナートで捕捉するダブルマイケル型の環化反応を試みた (Scheme



Scheme 1. Synthesis of Allenes and Cyclic Bisphosphonate from Alkenylphosphonates

1b). 本論文ではこのアルケニルホスホナートを基盤とするアレン合成法開発<sup>6)</sup>とビスアルケニルホスホナートの環化反応開発<sup>7)</sup>の背景と経緯について述べる。

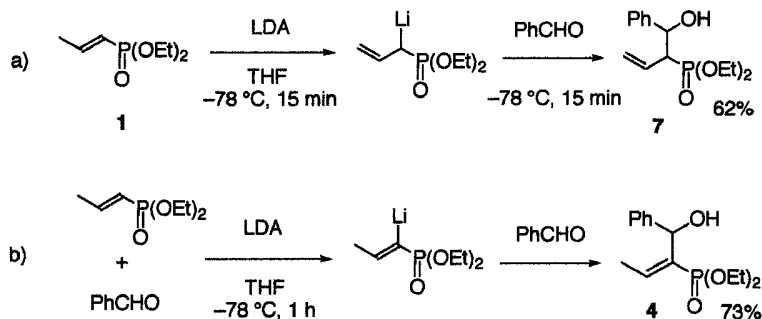
## 2. アルケニルホスホナートに対する Michael-Aldol 型付加反応

当量のリチウムチオラート (PhSLi) をアルケニルホスホナート **1** ( $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ) に反応させた後 PhCHO を加えたところ目的の Michael-Aldol 型の付加体 **3** ( $\text{Nu} = \text{SPh}$ ) は与えず **1** の回収にとどまった。同様の結果が  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルを基質とした時にも観察されている。<sup>2c)</sup> この場合、触媒量のリチウムチオラートと当量の TMS チオエーテルを用いることで Michael-Aldol 付加体の Li-アルコキシドアニオンがシリル化によりトラップされるとともにリチウムチオラートが再生するという触媒サイクルが働き反応が進行し目的の付加体を得られることが解明されている。TMS チオエーテルが存在しない場合、Michael-Aldol 付加体のアルコキシド部位が TMS 化されないためレトロアルドール反応とそれに引き続くチオ基の脱離反応により原料に戻ることが示唆される。したがって不飽和ホスホナート **1** を基質とした場合も同様に見かけ上反応が進行せず **1** の回収に終わったと考えられる。

一方、アルケニルホスホナート **1** ( $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ) を THF 中  $-78^\circ\text{C}$  で LDA 処理した後、*t*-BuCHO を加えたところ直接  $\alpha, \beta$ -不飽和ヒドロキシホスホナート **4** ( $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = t\text{-Bu}$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ) が定量的に得られることが明らかになった。**4** は HWE 型の脱離反応によりアレンへ一行程で変換できるので、この方法を用いればアルケニルホスホナートからわずか二行程でアレンが合成できることになる。ここで、通常の HWE 反応はアルキルホスホナートを基質としている<sup>8)</sup>のに対してこのアレン合成ではアルケニルホスホナートを基質としている。このような HWE 反応は十分に確立された方法ではない。そこで我々は本法によるアレン合成法の開拓に着手することとした。

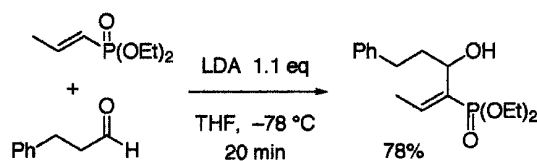
## 3. アルケニルホスホナートを基質とするアレン合成法の開発<sup>6)</sup>

まず始めにアルケニルホスホナートの  $\alpha$  位アニオンの形成について検討した。前述のように  $\gamma$  位が脱プロトン化されない基質 **1** ( $\text{R}^1 = \text{Ph}$ , *t*-Bu) の場合、基質を  $-78^\circ\text{C}$  で THF 中 LDA 処理後アルデヒドを加えると目的の  $\alpha, \beta$ -不飽和ヒドロキシホスホナート **4** が収率よく得られる。この **4** の生成が本法によるアレン合成を成功させる鍵となる。しかしながら、 $\gamma$  位の脱プロトン化が可能なプロペニルホス

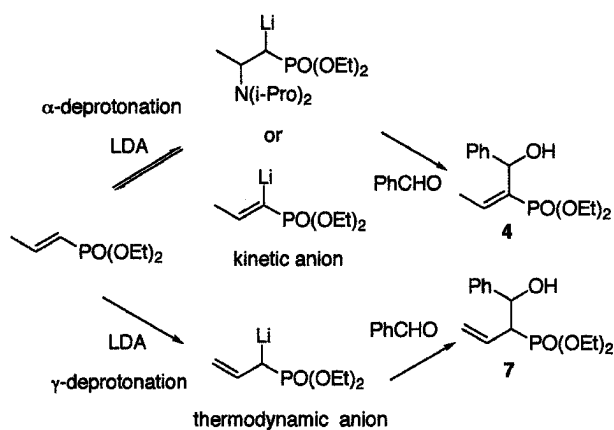
Scheme 2. Addition of LDA to Mixture of **1** and PhCHO Affording **4**

ホナート **1** ( $R^1=CH_3$ ) に対して同様の処理をする  
と目的の  $\alpha, \beta$ -不飽和ヒドロキシホスホナート **4**  
は得られず  $\beta, \gamma$ -不飽和ヒドロキシホスホナート **7**  
が得られた。したがってこの反応系では基質の  $\gamma$  位の  
脱プロトン化が優先して進行しアリルリチウム中間  
体が生成して、このアニオンがアルデヒドに捕捉さ  
れて **7** が形成されたと考えられる (Scheme 2a)。と  
ころが THF  $-78^\circ\text{C}$  で LDA をプロペニルホスホ  
ナート **1** ( $R^1=CH_3$ ) と PhCHO との混合溶液に滴  
下したところ目的の **4** ( $R^1=CH_3, R^2=Ph, R^3=H$ )  
が得られることが明らかになった。したがって、こ  
の反応系では LDA の共役付加<sup>6)</sup>若しくは  $\alpha$  位ビ  
ニルプロトンの直接の脱プロトン化<sup>9)</sup>により  $\alpha$  位ア  
ニオンが形成されることが示唆されている。そしてこ  
のアニオンが反応系中のアルデヒドで即座に捕捉さ  
れると目的の **4** が得られるが、そうでない場合、熱  
力学的に安定なアリルアニオンが形成し、これがア  
ルデヒドと反応して **7** が生成すると考えられる  
(Fig. 1)。このように  $\gamma$  位の脱プロトン化が可能な  
基質を用いた場合、LDA をこの基質とアルデヒド  
の混合溶液に加える必要がある。この反応系では  
エノール化が可能なアルデヒドやケトンを用いた場  
合、LDA とこれらカルボニル化合物との反応が優  
先する可能性がある。しかしながら、実際にエノ  
ール化可能なアルデヒドで反応を行ったところ、幸  
いなことに目的の付加体 **4** が収率よく得られること  
が解った (Scheme 3)。この結果は不飽和ホスホ  
ナートの  $\alpha$  位アニオンの形成が速度論的に速い過程  
であり、このアニオンが即座にカルボニル化合物で捕  
捉されていることを示している。

ここで本反応の鍵となる化合物 **4** の合成法が確立  
したので、次に **4** のアレンへの変換について検討し



Scheme 3. Reaction with Enolizable Aldehyde

Fig. 1. Mechanisms for the Formation of **4** and **7**

た。**4** のホスフィンオキシド体を経由したアレン合  
成法が 1974 年に Marszak らにより既に報告されて  
いる。<sup>10)</sup> 彼らはアルキニルホスフィンオキシドに対  
する有機銅試薬とアルデヒドを用いたマイケルーア  
ルドール型の付加反応で **4** のホスフィンオキシド体  
を得ている。しかしながらアレン合成の一般性や効  
率の向上については十分に検討されていない。そこ  
で我々は **4** のアレンへの変換方法と適応範囲につ  
いて検討することにした。

**4** の HWE 型の脱離反応はアルコール性酸素の P  
=O への求核攻撃により形成する **4** 員環ホスホオ  
キセタン中間体を経由して進行すると考えられてい  
る。**4** は  $\alpha$  位  $sp^2$  炭素での結合角が約  $120^\circ$  であり通

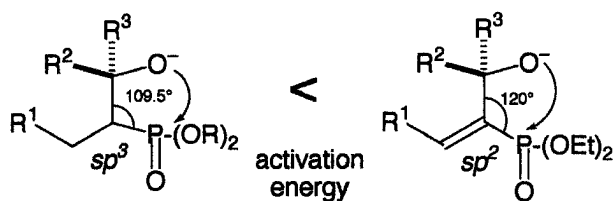


Fig. 2. 120 Degree Bond Angle by the  $sp^2$  Carbon is a Significantly Unfavourable Factor in Intramolecular Nucleophilic Attack of an Alcoholic Oxygen Nucleophile to P=O Phosphorous Electrophile

常の  $\beta$ -ヒドロキシホスホナートのそれ (約  $109.5^\circ$ ) に比べて広角である。したがって、求核部位のアルコール性酸素と求電子部位であるリンとの距離が長くなるため、活性化エネルギーが高くなると予測できる (Fig. 2)。したがって、効率よく反応を進行させるためには酸素求核部位の求核性を十分に強める必要がある。しかしながら強力な塩基の利用は基質  $\gamma$  位の脱プロトン化や生成したアレンの脱プロトン化を引き起こし、1,3-ジエンやアルキンへの異性化が問題になる可能性がある。そこで種々の塩基を試したところ KH 若しくは KH-18-crown-6 を塩基に用いると最も効率よく **4** をアレンに変換できることが明らかになった (Table 1)。

次に基質 **4** の  $R^1$  置換基の検討を行った。 $R^1$  が四級の Ph, *t*-Bu の場合目的のアレンを収率よく与えた、三級のシクロヘキシル基 (*c*-Hex) では KH-18-crown-6 を塩基に用いると収率よくアレンを与えた。さらに  $R^1=H$  の時も末端アレンを中程度の収率で与えた。しかしながら  $R^1$  が  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2$  の場合と  $\text{CH}_3$  の場合は目的のアレンが得られなかった。これらを基質とした場合アレンの異性体である 1,3-ジエンが得られることから基質の  $\gamma$  位の脱プロトン化で異性化した後オレフィン化しているか生成したアレンが異性化してしまうと考えられる。したがって  $R^1$  は四級かメチン若しくは無置換に限定される (Table 2)。

次に **4** の  $R^2$  について検討した。その結果 **4** の  $R^2$  は四級、メチン、メチレン、メチルのいずれの場合もアレンに変換できることが明らかになった (Table 2)。ここで **4** ( $R^1=\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ,  $R^2=t\text{-Bu}$ ) の時は目的のアレンは与えず、1,3-ジエンを与えたが、その逆の **4** ( $R^1=t\text{-Bu}$ ,  $R^2=\text{PhCH}_2\text{CH}_2$ ) の場合は同様の条件で目的のアレンが得られた。したが

Table 1. Base Dependency of Olefination

entry	R	base	18-crown-6 (equiv)	temp ( $^\circ\text{C}$ )	time (min)	yield (%)
1	Et	BuLi		reflux	300	30
2	Et	NaH		50	30	72
3	Et	KH		60	5	92
4	<i>i</i> -Pr	KH	1.0	60	5	25
5	<i>i</i> -Pr	KH	1.0	0	15	89
6	<i>i</i> -Pr	KH	0.1	0	30	92
7	Et	KDA		60	60	41
8	Et	KHMDS		25	15	88
9	Er	KOH		150	80	55
10	Et	<i>t</i> -BuOK		40	15	62
11	Et	<i>t</i> -BuOCs		60	10	70

Table 2. Effects of Substituents,  $R^1$  and  $R^2$  on the Reaction

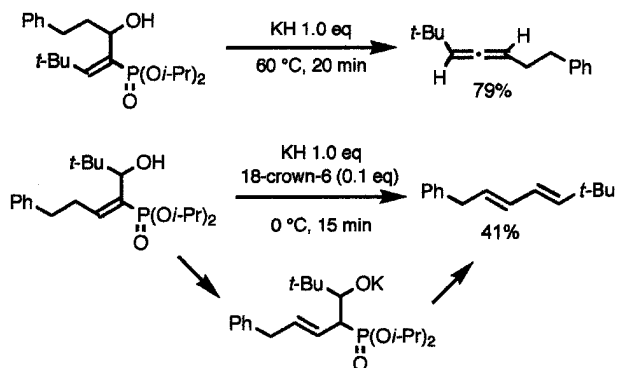
entry	$R^1$	$R^2$	18-crown-6 (equiv)	temp ( $^\circ\text{C}$ )	time (min)	yield (%)
1	Ph	<i>t</i> -Bu	0.1	0	30	92
2	Ph	<i>c</i> -Hex		60	10	61
3	Ph	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$		60	20	71
4	Ph	Me		60	20	40
5	Ph	Me	0.1	0	60	73
6	Ph	Ph		60	40	17
7	<i>t</i> -Bu	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$		60	20	79
8	<i>c</i> -Hex	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$	0.1	60	60	77
9	H	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$	1.0	60	10	42
10	<i>t</i> -Bu	Ph		60	60	55

って前者からの 1,3-ジエンの形成はアレンの異性化ではなく、基質の  $\gamma$  位脱プロトン化による異性化を経由していると考えられる (Scheme 4)。

以上、一部置換基に制限があるものの、アルケニルホスホナートから 2 段階でのアレンの合成に成功した。次にワンポットでのアレン合成を試みることにした。

#### 4. メチレンビスホスホナートを基質とするワンポットアレン合成法の開発

上述のアレン合成の基質となるアルケニルホスホ



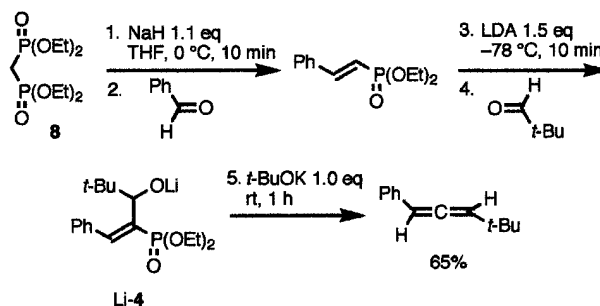
Scheme 4. Formation of 1,3-Diene is Due to Isomerization of Substrate

ナート **1** はメチレンビスホスホナート **8** とアルデヒドを用いた HWE により合成される。したがって **8** を出発物質として 2 つのカルボニル化合物で順次 HWE 反応を行えばワンポットでアレンが合成できるはずである。この方法は逆合成的にシンプルなアレン合成法として有用である。すなわちアレンの置換様式を 2 つのカルボニル化合物の選択により決定できる。

このワンポットアレン合成法で問題になるのは、既に Table 1, entry 1 で示すように中間体のリチウムアルコキシド (Li-4) がそのままではアレンへの変換効率が悪いことである。そこで Li-4 のメタル交換を意図して種々の塩基を添加したところ、当量の *t*-BuOK を添加したとき最も収率よくアレンが合成できることが明らかになった。そこで次にメチレンビスホスホナートからの一挙合成を試みた。メチレンビスホスホナート **8** を NaH 処理後、PhCHO を加え、この溶液を  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し LDA 処理後、*t*-BuCHO を加える。ここで中間体のリチウムアルコキシド Li-4 が系中に生成しているはずである。引き続き、*t*-BuOK を添加し室温で 1 時間反応させると、目的のアレンが 65% 収率で得られた (Scheme 5)。同様の反応を種々のアルデヒドやケトンを用いて行ったところ目的の置換様式のアレンが得られた。

### 5. 不斉アレン合成への展開

今まで多くの不斉 HWE 反応が報告され、軸性不斉を有するオレフィンが得られている。<sup>11)</sup> HWE 反応を用いた不斉アレン合成反応は既に田中らによりプロキラルなケテンに対するキラルホスホナート

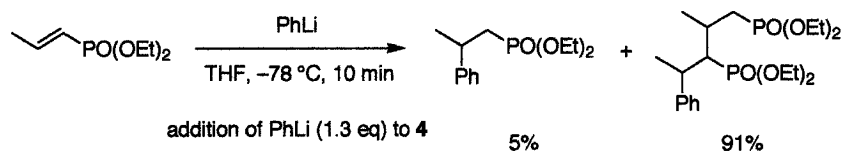


Scheme 5. One-Pot Synthesis of Allene

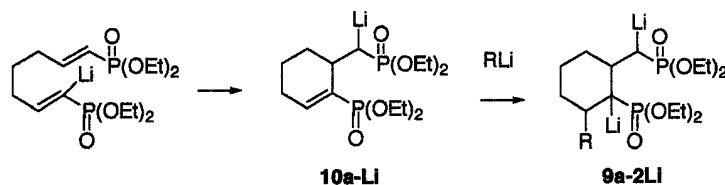
の反応により達成されている。<sup>12)</sup> この反応ではケテンに対するリチウムホスホナートの求核付加反応により生じるエノラート中間体を経由してアレンが合成される。一方、 $\alpha, \beta$ -不飽和ヒドロキシホスフィンオキシド **4** を経由したアレン合成法に関しては不斉反応への展開は未だ報告されていない。冒頭に記述したように、当研究室でもキラルジエーテル配位子制御による不斉 HWE 反応の開発に成功し軸性不斉を有するオレフィンを最高 90% ee の選択性で定量的に得ることに成功している。<sup>5)</sup> そこで、このキラルジエーテル配位子制御による不斉合成法をそのままアレン合成に適応したところ光学活性なアレンが得られることが解った。この不斉アレン合成については現在、配位子、反応条件等の最適化を行っているところである。

### 6. ビスアルケニルホスホナートの有機リチウム試薬及びリチウムアミドによる環化反応<sup>7)</sup>

我々はアルケニルホスホナートを基盤とする炭素-炭素結合形成反応の開発の一環として、ビスアルケニルホスホナートの有機リチウム試薬によるダブルマイケル型分子内環化反応及びリチウムアミドによる環化反応を試みることにした。まず始めにアルケニルホスホナート **1** ( $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ ) をフェニルリチウムで反応した後、水で処理すると分子間のダブルマイケル型付加体が主生成物として得られることが明らかになった (Scheme 6)。この結果から本反応が分子内のダブルマイケル型付加環化反応に適応できることを確信した。そこで 2.2 当量の PhLi の THF 溶液中に  $-78^{\circ}\text{C}$  でビスアルケニルホスホナート **6a** ( $n=6$ ) を加えたところ 3 種類の 6 員環が合計収率 85% で得られた。この 3 種類を分離したところ *trans*-付加環化体 (*trans*-9) が 64%、*cis*-付加



Scheme 6. Conjugate Addition-Michael Reaction of Propenylphosphonate

Scheme 7. Possible, but Ruled-Out, Formation of **9a**Table 3. Conjugate Addition-Michael Tandem Cyclization of **6** with Organolithiums

entry	<b>6</b>	n	R-Li	<b>9</b> + <b>10</b> / %	trans- <b>9</b> / %	cis- <b>9</b> / %	<b>10</b> / %
1 <sup>a)</sup>	a	6	Ph	68	39	11	18
2	a	6	Ph	85	64	9	12
3	a	6	1-Naph	94	58	0	39
4	a	6	2-Naph	71	44	0	27
5	a	6	Bu	58	20 <sup>b)</sup>	0	38
6	b	5	Ph	84	49	23	12

a) A solution of PhLi was added to a solution of **6a**. b) The stereochemistry was tentatively assigned by analogy for **9a** (n = 6, R = Ph).

環化体 (cis-**9**) が 9% そして  $\alpha, \beta$ -不飽和環化体 **10** が 12% 収率で得られていた (Table 3, entry 2). その他種々の基質と有機リチウム試薬を用いた場合の結果を Table 3 に示す. ビスアルケニルホスホナート **6b** (n=5) を基質とした場合は 3 種類の 5 員環が合計 84% 収率で得られた Table 3 (entry 6). BuLi を求核剤として用いた場合は付加環化体の割合が減少し  $\alpha, \beta$ -不飽和環化体 **10** の割合が増加した Table 3 (entry 5).

**10** の生成は有機リチウム試薬による **6** の  $\alpha$ -ビニルプロトンの直接脱プロトン化とそれに引き続くマイケル型環化反応により生成すると考えられる. そこで, Scheme 7 に示すように付加環化体 **9** が **10** に対する有機リチウム試薬の共役付加により生成して

いる可能性がある. しかしながら, 実際に **10** を 2 当量の PhLi で処理したところ **9** は得られず **10** の回収に終わった. したがって, この経路による **9** の生成は否定される.

次に **6** を LDA 処理すると  $\alpha, \beta$ -不飽和環化体 **10** のみが選択的に得られることが解った. **6** (n=6) と **6** (n=5) を基質とした場合それぞれ 82% と 75% 収率で 6 員環と 5 員環を与えた. 前述のアレン合成において, アルケニルホスホナートの LDA 処理とそれに引き続くカルボニル化合物の求電子付加反応で  $\alpha, \beta$ -不飽和の付加体 **4** が得られることを示した. LDA による環化反応はちょうどこの求電子剤がカルボニル化合物から分子内のマイケル受容体へ変わった同様の反応と見なせる.

次節ではこの環化反応の応用として、キラルなビスアルケニルホスホナートを基質とした反応と環化体からのキラルホスフィンリガンドの誘導について述べる。

### 7. キラルビスアルケニルホスホナートを基質とした環化反応

LDA によるビスアルケニルホスホナートの環化反応をキラルな基質を用いることでキラルな環化体を得る試みを行った。基質 **11** は L-酒石酸エステルから 3 段階で合成した。**11** を THF 中  $-78^{\circ}\text{C}$  で LDA 処理すると環化体 2-(S)-**12** と 2-(R)-**12** が合計収率 86% 約 3 : 1 の比率で得られた (Scheme 8a)。主生成物である 2-(S)-**12** は  $\text{LiAlH}_4$  による 1,4-還元反応で trans-**13** を選択的に与えた。一方、ジイミド還元では cis-**13** が主生成物として得られた (Scheme 8b)。cis-**13** はシラン還元により容易にビスホスフィン **14** への変換が可能である (Scheme 8c)。**14** の二つの OMe 官能基がない des-methoxy-**14** は阿知波らによって有効な不斉還元のリガンドとして既に開発されている。<sup>13)</sup> **14** も同様の不斉還元反応に有効であることが確認されている。

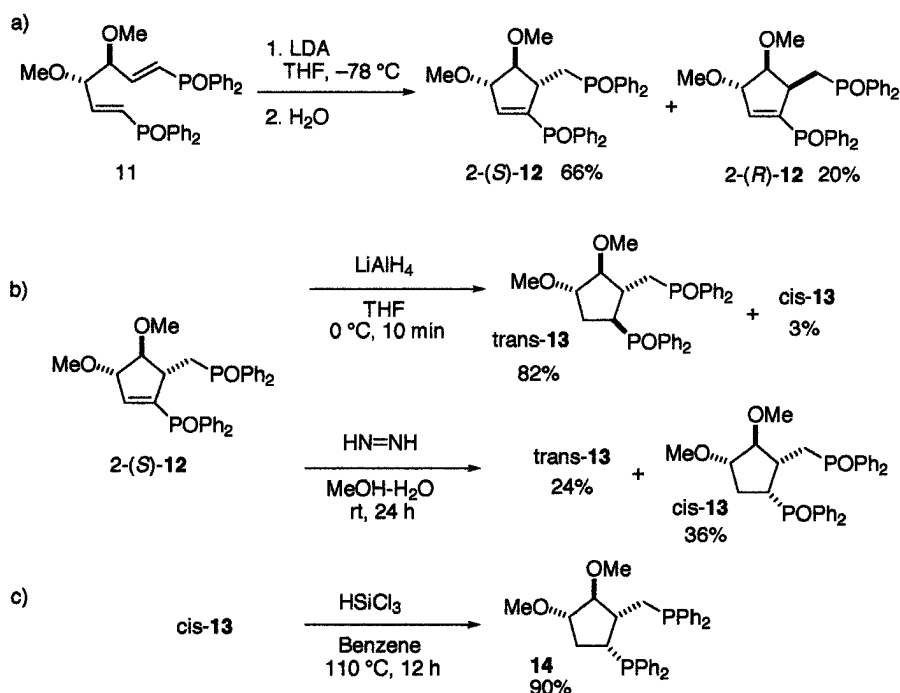
**11** を LDA 処理すると環化体のリチウムホスホナート **12-Li** が中間体として存在するはずである。

これを炭素求電子剤でトラップすれば新たな不斉点が構築できるはずである。実際に **12-Li** 溶液にベンズアルデヒドを加えると 57% 収率で単一のジアステレオマーとして **15** が得られた。**15** は 6 段階で環状モノホスフィンカルボン酸 **16** に変換できた (Scheme 9a)。**16** の二つの OMe 官能基がない des-methoxy-**16** は南らによって有効な不斉アリル化のリガンドとして既に開発されている。<sup>14)</sup> **16** を同様の不斉アリル化反応に適用したところ 77% 収率 93% ee でキラルジエステルが得られた (Scheme 9b)。

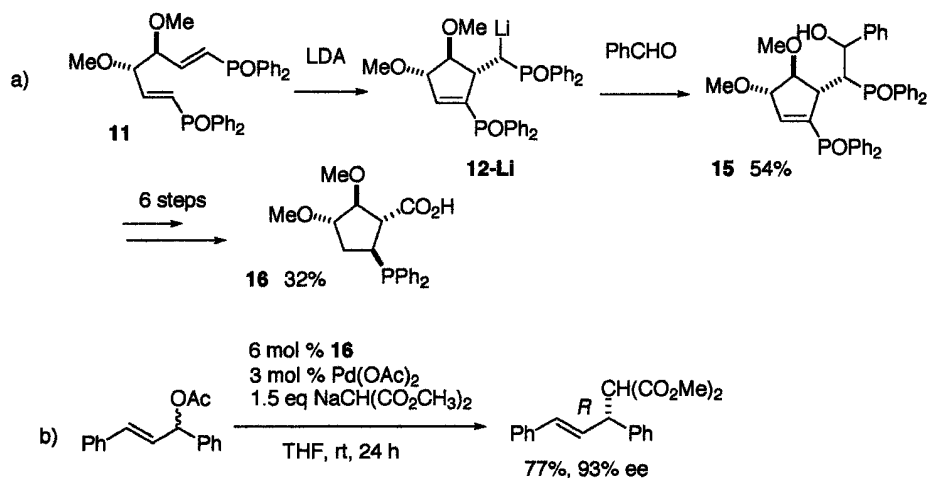
### 8. まとめ

以上、アルケニルホスホナートへの共役付加反応又は直接の  $\alpha$  位ビニルプロトンの脱プロトン化により形成される  $\alpha$  位アニオンと炭素求電子剤の反応に基づく炭素-炭素結合形成反応を検討した。そして、本反応を基盤とした簡便なアレン合成法の開発と環状ホスホナート合成法の開発に成功した。得られた環状ホスホナートは有効なキラルリガンドへ変換できることを示した。

**謝辞** 本総説で紹介した研究成果は京都大学薬学研究科薬品合成化学分野で行われたものであり、終始ご指導を賜りました富岡清教授に深謝致します。



Scheme 8. Stereoselective Cyclization of **11** and Reduction of **12**



Scheme 9. Synthesis of Phosphinocarboxylic Acid Ligand for Allylic Alkylation

す。また研究を推進するにあたりご協力頂きました共同研究者の皆様に感謝致します。なお本研究は文部省科学研究費助成金により行われたものであり併せて感謝致します。

## REFERENCES

- Present address: Department of Biotechnology, Faculty of Engineering, Kansai University, Suita, Osaka 564-8680, Japan.
- a) Nishimura K., Ono M., Nagaoka Y., Tomioka K., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12974–12975 (1997); b) Tomioka K., Okuda M., Nishimura K., Manabe S., Kanai M., Nagaoka Y., Koga K., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2141–2144 (1998); c) Ono M., Nishimura K., Nagaoka Y., Tomioka K., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1509–1512 (1999); d) Ono M., Nishimura K., Nagaoka Y., Tomioka K., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 6979–6982 (1999); e) Ono M., Nishimura K., Nagaoka Y., Tomioka K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **40**, 440–442 (2001).
- a) Yasuhara T., Nagaoka Y., Tomioka K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2233–2234 (1999); b) Yasuhara T., Nagaoka Y., Tomioka K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2901–2902 (2000).
- a) Nakagawa Y., Kanai M., Nagaoka Y., Tomioka K., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7805–7808 (1996); b) Nakagawa Y., Kanai M., Nagaoka Y., Tomioka K., *Tetrahedron*, **54**, 10295–10307 (1998); c) Mori T., Kosaka K., Nakagawa Y., Nagaoka Y., Tomioka K., *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 3175–3178 (1998).
- Mizuno M., Fujii K., Tomioka K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 515–517 (1998).
- Nagaoka Y., Tomioka K., *J. Org. Chem.*, **63**, 6428–6429 (1998).
- Nagaoka Y., Tomioka K., *Org. Lett.*, **1**, 1467–1469 (1999).
- a) Horner L., *Pure Appl. Chem.*, **9**, 225–244 (1964); b) Wadsworth W.S. Jr., Emmons W.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1733–1738 (1961); c) Boutagy J., Thomas R., *Chem. Rev.*, **74**, 87–99 (1974); d) Nicolaou K. C., Harter M. W., Gunzner J. L., Nadin A., *Liebigs Ann.*, 1283–1301 (1997); e) Wadsworth W.S. Jr., *Organic Reactions*, Vol. 25, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1977, pp. 73–253.
- Atta F. M., Betz R., Schmid B., Schmidt R. R., *Chem. Ber.*, **119**, 472–481 (1986).
- Marszak B. M., Simalty M., Seuleiman A., *Tetrahedron Lett.*, 1905–1908 (1974).
- Chiral Phosphonate Controlled Dissymmetric Olefination.: a) Tomoskozi I., Janzso G., *Chem. Ind. (London)*, 2085–2086 (1962); b) Bestmann H. J., Tomoskozi I., *Tetrahedron*, **24**, 3299–3319 (1968); c) Bestmann H. J., Lienert J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **8**, 763–764 (1969); d) Bestmann, H. J., Heid E., Ryschka W., Lienert J., *Liebigs Ann. Chem.*, **10**, 1684–1687 (1974); e) Musierowicz S., Wroblewski A., Krawczk H., *Tetrahedron Lett.*, **75**, 437–440 (1975); f) Musierowicz S.,



- Wroblewski A. E., *Tetrahedron*, **36**, 1375–1380 (1980); g) Gais H.-J., Schmiedl G., Ball W. A., Bund J., Hellmann G., Erdelmeier I., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1773–1774 (1988); h) Rehwinkel H., Skupsch J., Vorbruggen H., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1775–1776 (1988); i) Takahashi T., Matsui M., Maeno N., Koizumi T., *Heterocycles*, **30**, 353–357 (1990); j) Har-  
mat N. J. S., Warren S., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2743–2746 (1990); k) Takahashi T., Ma-  
tsui M., Maeno N., Koizumi T., *Heterocycles*, **30**, 353–357 (1990); l) Narasaka K., Hidai E.,  
Hayashi Y., Gras J.-L., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 102–104 (1993); m) Furuta T.,  
Iwamura M., *J. Chem. Soc., Chem. Com-  
mun.*, 2167–2168 (1994). n) Hanessian S.,  
Delorme D., Beaudoin S., Leblanc Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5754–5756 (1984); o)  
Hanessian S., Beaudoin S., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7655–7658 (1992); p) Bennani Y., Hanes-  
sian S., *Tetrahedron*, **52**, 13837–13866 (1996);  
q) Denmark S. E., Chen C.-T., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10674–10676 (1992); r) Denmark  
S. E., Rivera I., *J. Org. Chem.*, **59**, 6887–6889  
(1994); s) Abiko A., Masamune S., *Tetrahe-  
dron Lett.*, **37**, 1077–1080 (1996). Chiral  
Ligand Controlled Dissymmetric Olefination:  
t) Toda F., Akai H., *J. Org. Chem.*, **55**, 3446–  
3447 (1990); u) Arai S., Hamaguchi S.,  
Shioiri T., *Tetrahedron. Lett.*, **39**, 2997–3000  
(1998); v) Kumamoto T., Koga K., *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 753–755, (1997).
- 12) Yamazaki J., Watanabe T., Tanaka K., *Tetra-  
hedron: Asymmetry*, **12**, 669–675 (2001).
  - 13) Inoguchi K., Achiwa K., *Synlett*, 49–51  
(1991).
  - 14) Okada Y., Minami T., Umezu Y., Nishikawa  
S., Mori R., Nakayama Y., *Tetrahedron:  
Asymmetry*, **2**, 667–676 (1991).