

研究題目

アミノケテンシリルアセタールから調製した
イミニウム塩への求核付加反応を利用する
四級炭素構築に関する研究



平成 23 年度

三重大学大学院 工学研究科

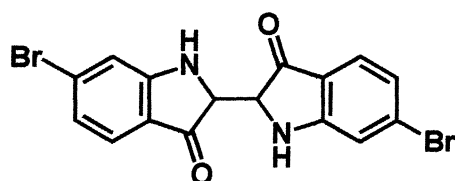
博士前期課程 分子素材工学専攻

小山 裕

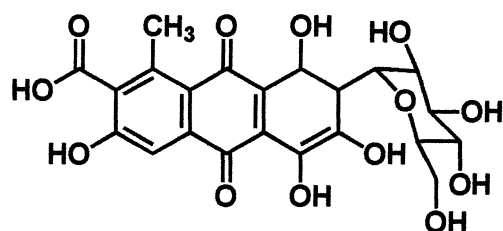
目次	頁
序論	1
本論	
第一章 四級炭素構築	3
第一節 従来 of 四級炭素構築	4
第二節 従来 of 四級炭素を有する α -アミノ酸誘導体の合成法	16
第二章 イミニウム塩への求核付加反応を利用する	
四級炭素構に基づく α -アミノ酸誘導体の合成	27
第一節 従来 of イミニウム塩の調製法	
及びイミニウム塩に対する求核付加反応	28
第二節 四置換アミノケテンシリルアセタール由来 of	
イミニウム塩に対する求核付加反応	37
第三節 環状アミノケテンシリルアセタール由来 of	
イミニウム塩に対する求核付加反応	50
第三章 イミニウム塩に対するエナンチオ選択的	
求核付加反応への応用	60
第一節 従来 of カルボニル基及びイミノ基に対する	
エナンチオ選択的求核付加反応	61
第二節 イミニウム塩に対するエナンチオ選択的	
求核付加反応による不斉四級炭素構築	72
実験の部	80
総括	251
参考文献	256
謝辞	260

序論 ¹⁻³⁾

有機化学と人間との出会いの始まりはキリスト時代のはるか以前にあった。古代世界を通して、人々は有機物質やその使用法や変換法を良く知っていた。石鹼は動物の脂肪や植物の油から作られ、木炭から作られた樹脂は重要な貿易商品であった。砂糖キビから得られる結晶性の糖スクロースや、調味料や香料として使われる植物抽出物は古代の人々にとって価値あるものであった。衣服を染色した染料チリアンパープルも同様であった。赤い布も非常に尊重され、小さな昆虫(*Coccus cacti* L.)をつぶすと濃赤色の化合物カルミン酸が得られた。

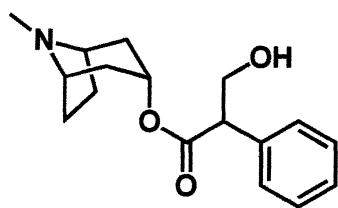


Tyrian purple

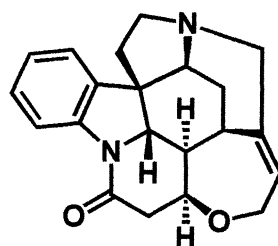


Carminic acid

毒もまた知られていた。アトロピンはナス科の植物に含まれ、ストリキニーネはマチン科の樹木マチンの種子から得られ、ともに毒性を持っている。

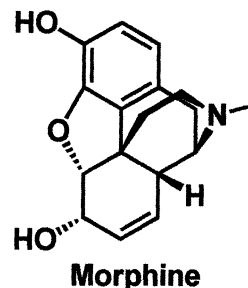
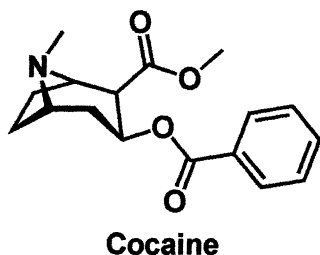


Atropine



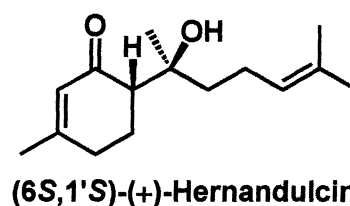
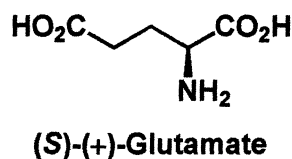
Strychnine

このような窒素を含み塩基性を示す化合物はアルカロイドと呼ばれる。アルカロイドは強い生物活性をもつものが多く、医薬品開発上極めて重要な化合物が多い。



コカインは粘膜の麻酔に効力があり、局所麻酔薬として用いられている。モルヒネはアヘンに含まれ、麻薬の一種であるが、癌性疼痛をはじめとした強い疼痛の軽減に有効とされている。

また、天然物の多くが立体中心を持っており、この立体化学の違いにより化合物の性質が異なってくる。実際、グルタミン酸モノナトリウム塩でうま味があるのは(*S*)-体のみであり、非天然型の(*R*)-体はおいしくない。また、ヘルナンズルシンというセスキテルペンの4種類の異性体では、天然型の(*6S,1'S*)-(+)-ヘルナンズルシンのみがショ糖の1000倍という強い甘味を示し、ほかは苦味しか示さない。このように、立体異性体により性質が異なるため、立体選択的な合成が求められている。



また、生理活性を有する天然物は、含窒素化合物がほとんどである。したがって、生理活性を有する化合物の合成において、炭素-窒素原子骨格形成、ならびにアミノ酸などの含窒素化合物の合成は非常に重要である。

そこで本研究ではアミノケテンシリルアセタールより調製したイミニウム塩への求核付加反応を利用し、四級炭素を有する α -アミノ酸誘導体の合成を行った。以下、本論中に述べる。

第 一 章

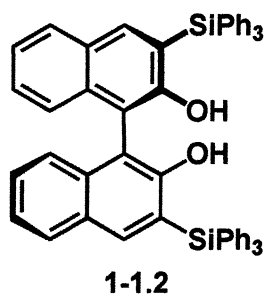
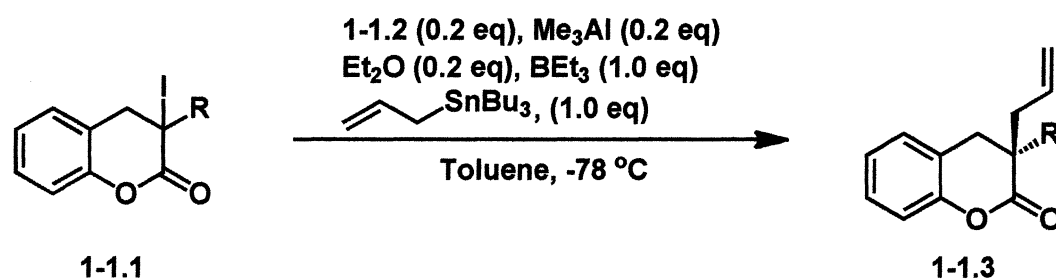
四級炭素構築

従来の四級炭素構築法

天然物中には非常に多くの不斉炭素を持つ化合物が存在する。不斉炭素の中でも、炭素に結合している置換基が全て水素原子以外である場合、その炭素は四級炭素となる。四級炭素構築方法については、これまで様々な報告例があり、近年では立体選択的構築方法が多数報告されている。ここではカルボニル基に隣接する四級炭素の構築法として、ラジカル反応、Pd 触媒を用いたカップリング、分子内転位、 S_N2' 反応、分子内アルキル化、付加環化、Claisen 転位、Nazarov 環化などについて紹介する。

1997年星野らは、不斉ラジカル反応による四級炭素の構築について報告している (Scheme 1-1-1)。ルイス酸触媒 **1-1.2** 存在下、ヨードラクトン **1-1.1** に対し、 BEt_3 をラジカル開始剤とし、アリルトリブチルスズを作用させることでアリル化体 **1-1.3** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。⁴⁾

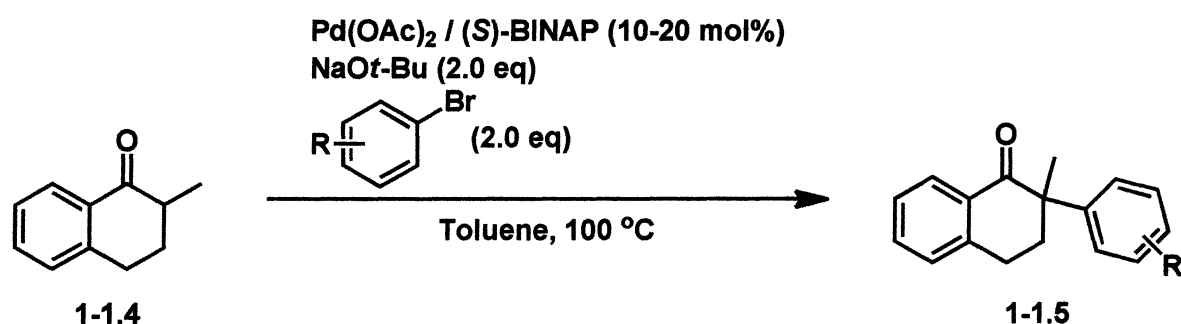
Scheme 1-1-1 : ラジカル反応による構築

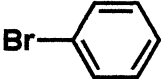
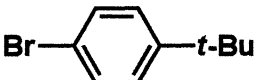
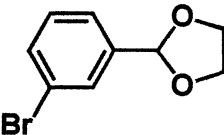


Entry	R	Yield (%)	ee (%)
1	Me	81	80
2	CH_2OMe	78	80
3	CH_2OEt	79	83
4	CH_2OBn	73	82

1998 年 Buchward らは、Pd 触媒を用いたケトンエノラートの不斉アリール化による四級炭素構築について報告している (Scheme 1-1-2)。Pd 触媒存在下、2-メチル- α -テトラロン **1-1.4** に対し、臭化ビニルと NaOt-Bu を作用させることでアリール化体 **1-1.5** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。⁵⁾

Scheme 1-1-2 : Pd カップリングによる構築

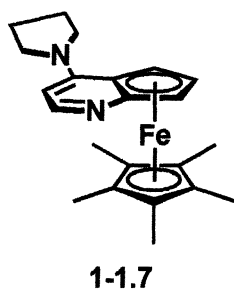
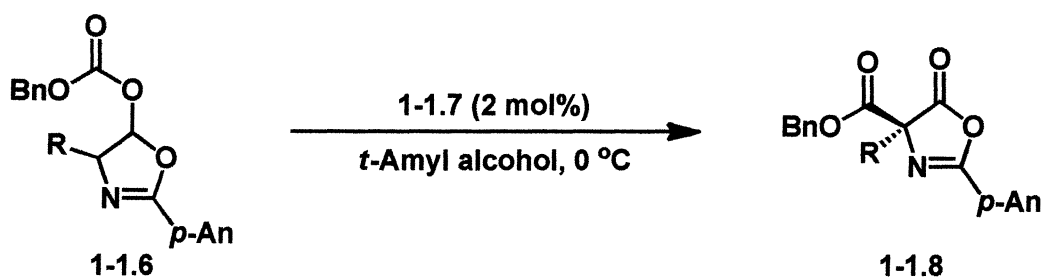


Entry	R	Yield (%)	ee (%)
1		66	73
2		73	88
3		74	84

1998 年 Fu らは、O-アシルアズラクトンの転位による不斉四級炭素の構築について報告している (Scheme 1-1-3)。O-アシルアズラクトン **1-1.6** に対し、ピリジン触媒 **1-1.7** を作用させることで転位体 **1-1.8** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。

6)

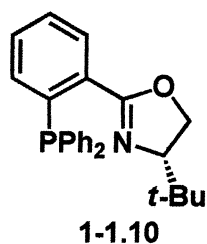
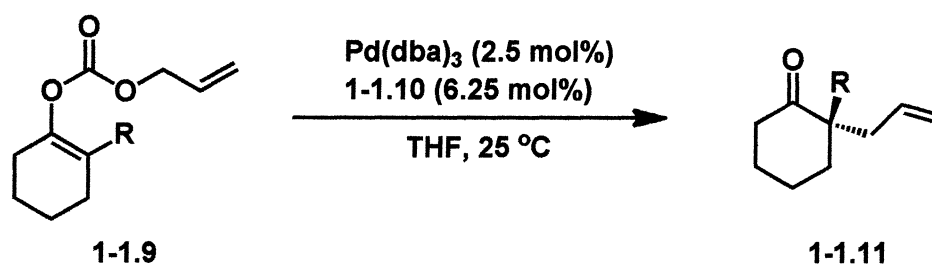
Scheme 1-1-3 : 転位による構築



Entry	R	Yield (%)	ee (%)
1	Me	94	91
2	Et	93	90
3	Bn	93	90
4	Allyl	93	91

2004 年 Stoltz らは、辻-アリル化による不斉四級炭素の構築について報告している (Scheme 1-1-4)。エノールカーボネート **1-1.9** に対し、Pd 触媒を作用させることでアリルケトン **1-1.11** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。⁷⁾

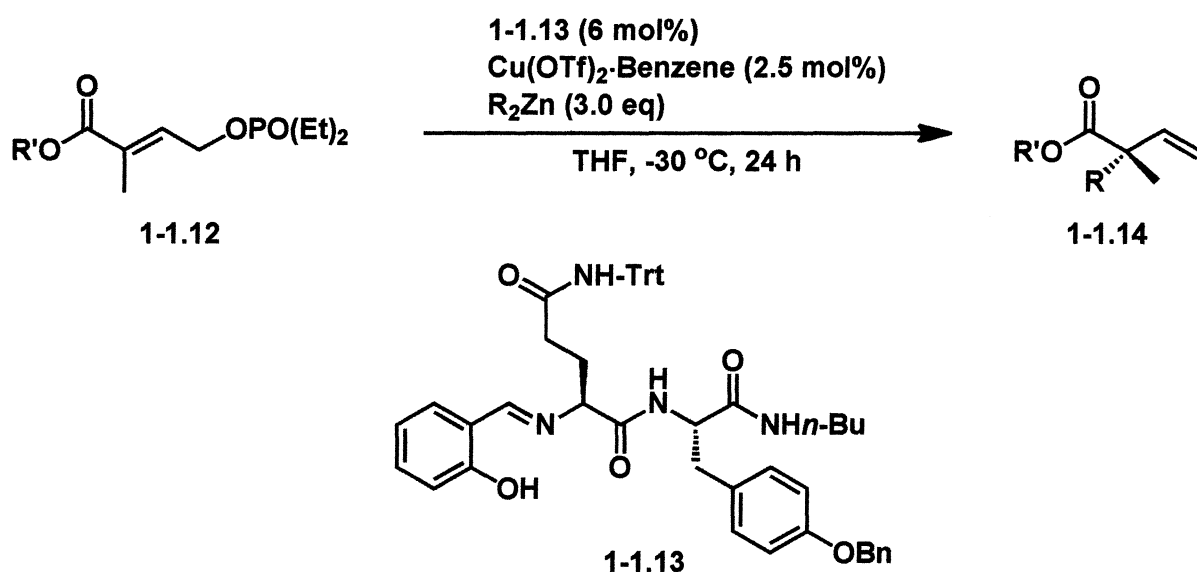
Scheme 1-1-4 : 辻-アリル化による構築



Entry	R	Yield (%)	ee (%)
1	Me	85	87
2	Et	96	92
3	Bn	96	85

2005 年 Hoveyda らは、不斉アリルアルキル化による四級炭素構築について報告している (Scheme 1-1-5)。リガンド **1-1.13** と Cu 触媒存在下、 α,β -不飽和エステル **1-1.12** に対しジアルキル亜鉛試薬を作用させることで S_N2' 反応が進行したアルキル化体 **1-1.14** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。⁸⁾

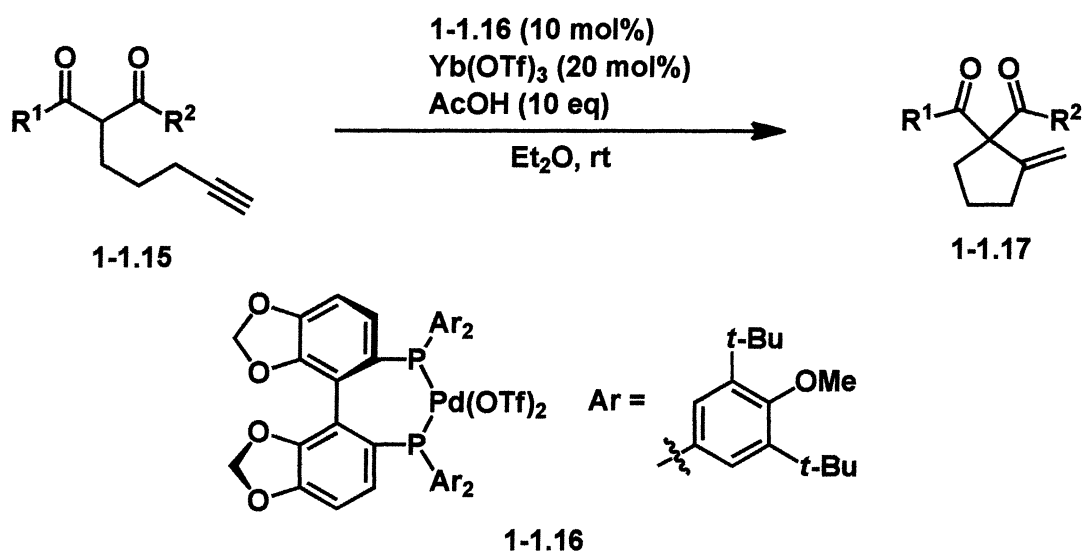
Scheme 1-1-5 : S_N2' 反応による構築



Entry	R'	R	Yield (%)	ee (%)
1	Me	Et	>98	90
2	Me	Me ₂ CH(CH ₂) ₃	80	88
3	<i>t</i> -Bu	Et	>98	>98

2005 年 Toste らは、不斉 Conia-エン反応による四級炭素構築について報告している (Scheme 1-1-6)。β-ジカルボニル化合物 **1-1.15** に対し、Pd 触媒 **1-1.16** を作用させることで Conia-エン反応が進行し、メチレンシクロペンテン **1-1.17** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。⁹⁾

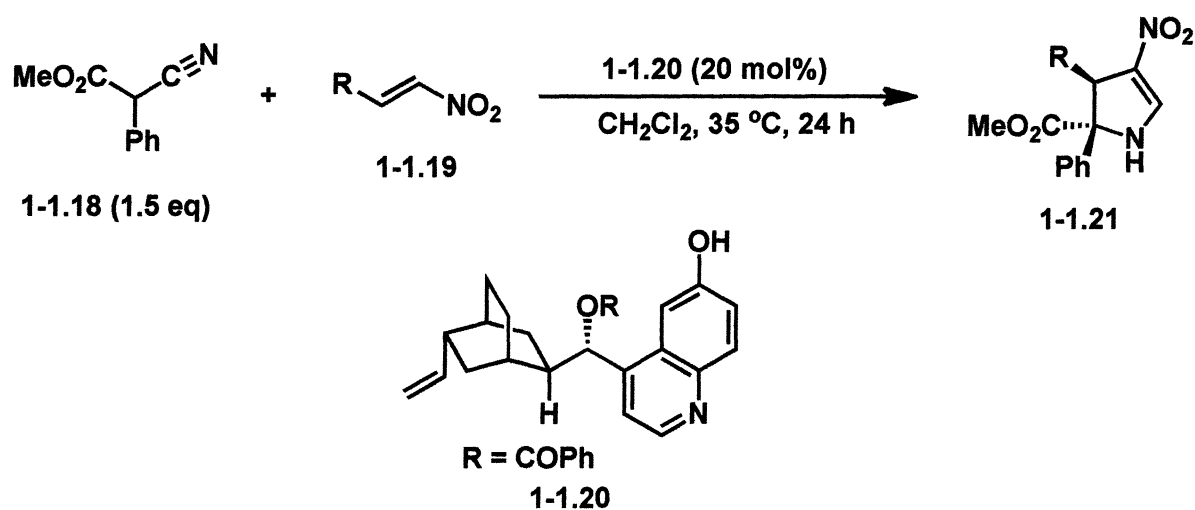
Scheme 1-1-6 : Conia-エン反応による構築



Entry	R ¹	R ²	Yield (%)	ee (%)
1	Ph	OEt	86	89
2	Ph	Ot-Bu	94	80
3	c-Hex	OEt	97	44
4	Ph	Me	90	70

2008 年 Gong らは、不斉[3+2]付加環化による四級炭素構築について報告している (Scheme 1-1-7)。イソシアノアセテート **1-1.18** とニトロアルケン **1-1.19** に対し、キニン触媒 **1-1.20** を作用させることで付加環化体 **1-1.21** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。¹⁰⁾

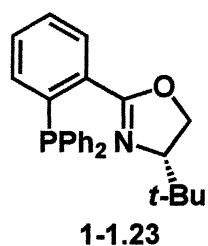
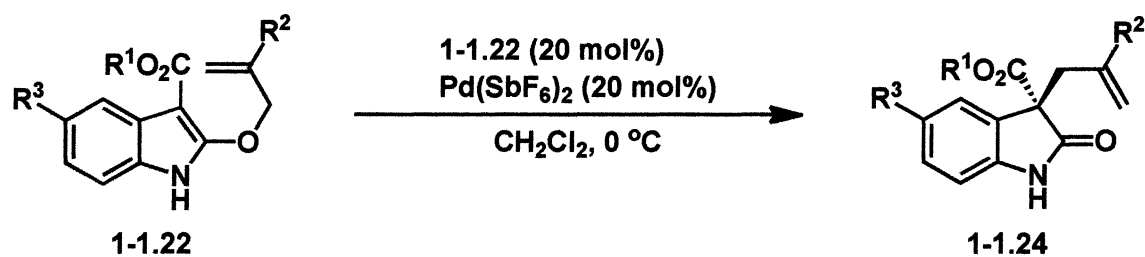
Scheme 1-1-7 : 付加環化による構築



Entry	R	Yield (%)	<i>dr</i>	ee (%)
1	4-BrC ₆ H ₄	74	>20 : 1	96
2	4-MeC ₆ H ₄	59	8 : 1	96
3	α -C ₄ H ₃ S	63	8 : 1	98
4	Et	51	10 : 1	97

2008 年 Kozlowski らは、不斉 Meerwein-Eschenmoser Claisen 転位による四級炭素構築について報告している (Scheme 1-1-8)。アリルオキシインドール **1-1.22** に対し、Pd 触媒を作用させることで Claisen 転位が進行したオキシインドリン **1-1.24** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。¹¹⁾

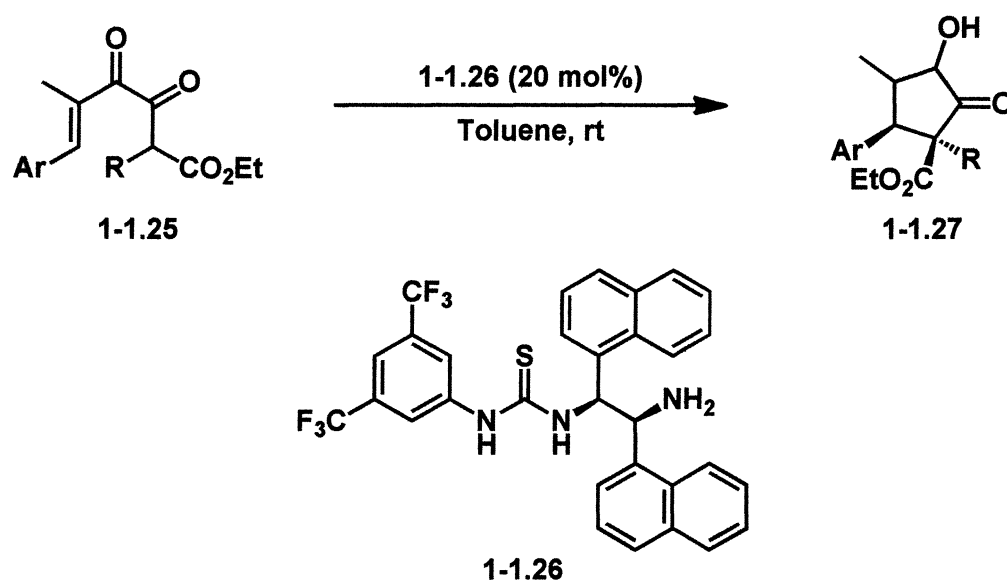
Scheme 1-1-8 : Claisen 転位による構築



Entry	R ¹	R ²	R ³	Yield (%)	ee (%)
1	Me	Et	H	82	92
2	<i>t</i> -Bu	Me	H	73	58
3	Me	Me	OMe	60	91
4	Me	Me	<i>t</i> -Bu	82	87

2010 年 Tius らは、不斉 Nazarov 環化による四級炭素構築について報告している (Scheme 1-1-9)。α-ケトエノン **1-1.25** に対し、チオウレア触媒 **1-1.26** を作用させることで Nazarov 環化が進行した α-ヒドロキシシクロペンテノン **1-1.27** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。¹²⁾

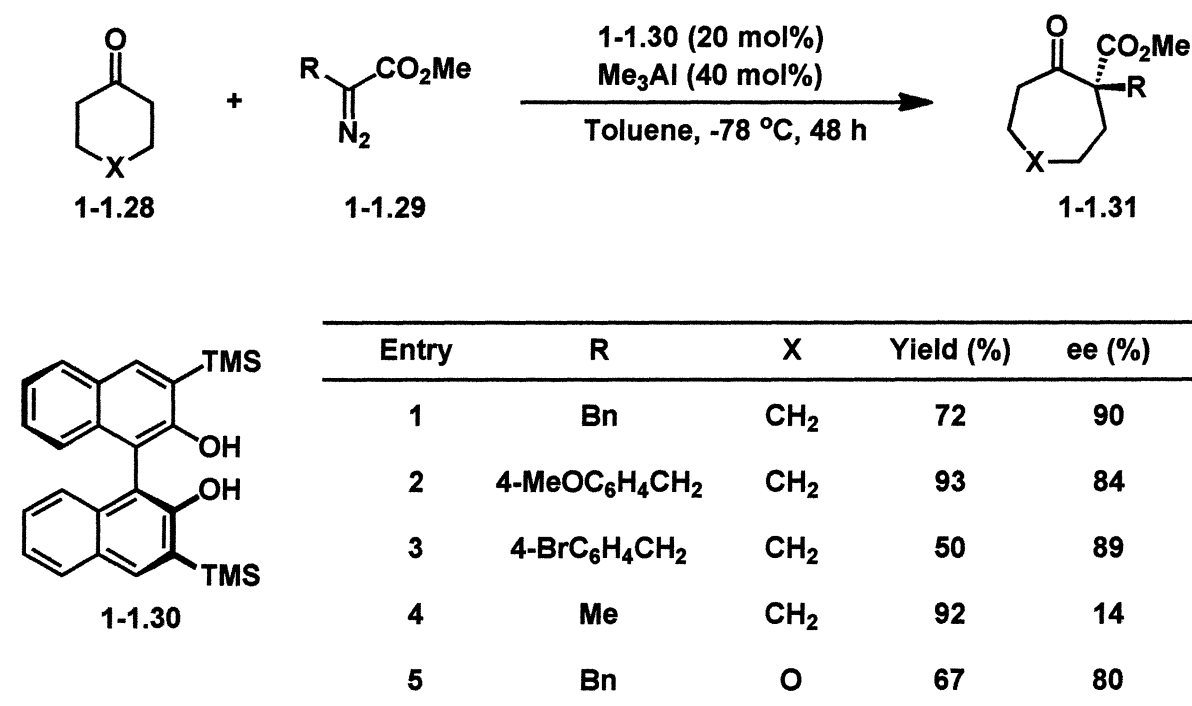
Scheme 1-1-9 : Nazarov 環化による構築



Entry	Ar	R	Yield (%)	ee (%)
1	Ph	Et	65	90
2	4-MeOC ₆ H ₄	Et	60	91
3	4-ClC ₆ H ₄	Et	42	84
4	4-ClC ₆ H ₄	Ph	87	97
5	2-Furyl	Ph	75	85

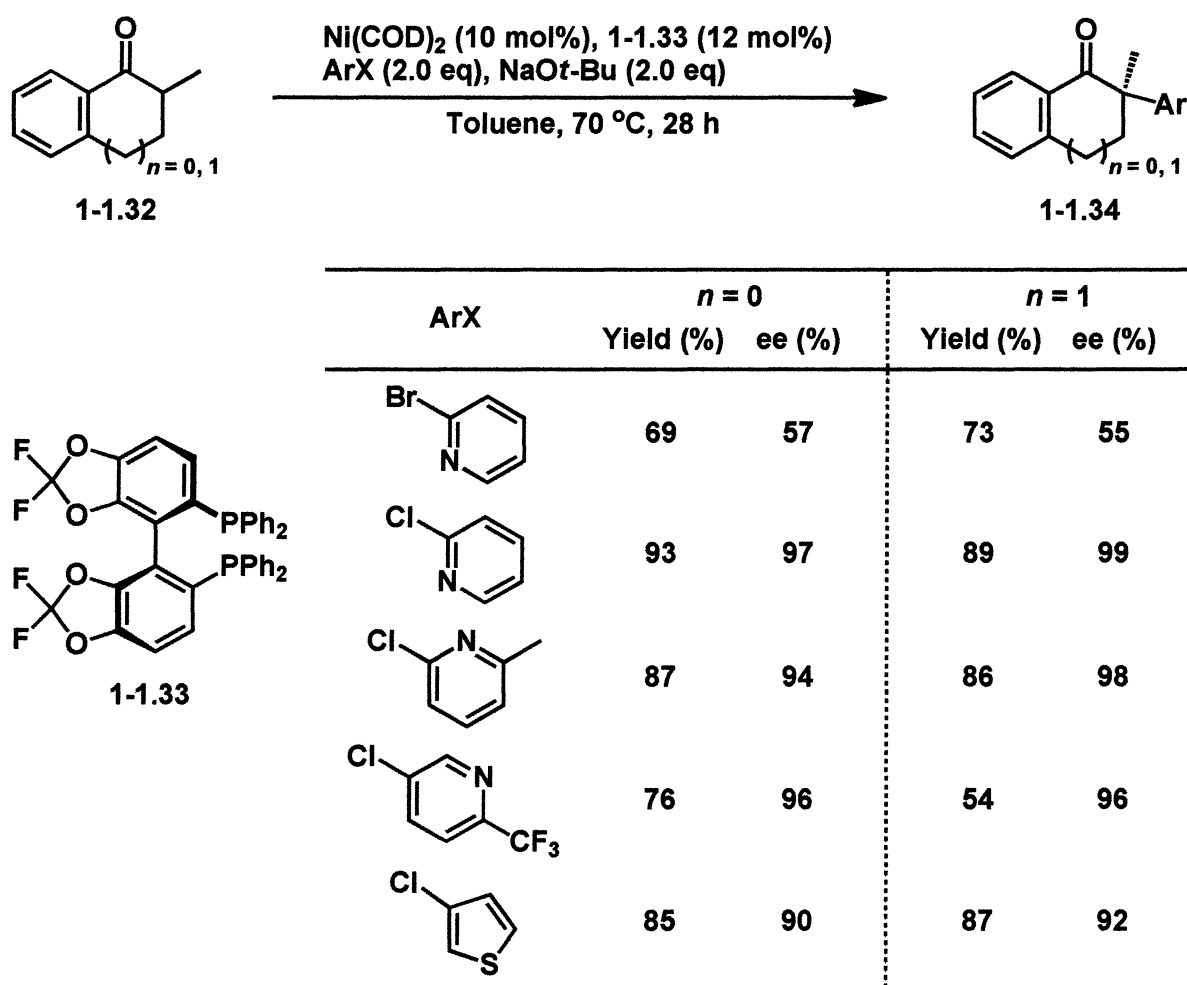
2011 年丸岡らは、シクロヘキサノンの不斉環拡大による四級炭素の構築について報告している (Scheme 1-1-10)。アルミニウム Lewis 酸触媒存在下、シクロヘキサノン **1-1.28** に対し α -ジアゾアセテート **1-1.29** を作用させることで環拡大した七員環 **1-1.31** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。¹³⁾

Scheme 1-1-10 : 環拡大による構築



2011 年 Hartwig らは、不斉ヘテロアリール化による四級炭素の構築について報告している (Scheme 1-1-11)。Ni 触媒存在下、2-メチル-1-インダノンまたは 2-メチル-1-テトラロン **1-1.32** に対し、ヘテロアリールハライドと **NaOt-Bu** を作用させることでヘテロアリール化体 **1-1.34** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。¹⁴⁾

Scheme 1-1-11 : Pd 触媒を用いたヘテロアリール化による構築



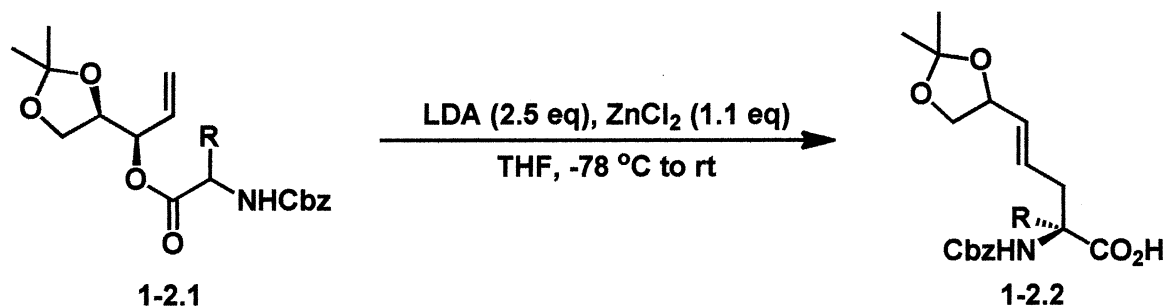
これらのように、四級炭素を骨格に持つ炭素は、特有な立体構造の構築に非常に役立っている。また、アルカロイドのような生物活性を有する化合物は主にアミノ酸から合成される。次節では、 α -アミノ酸誘導体の合成について述べる。

従来の四級炭素有する α -アミノ酸誘導体の合成法

非天然アミノ酸やそれらの誘導体の合成は生化学、薬学分野において非常に重要である。生体内でのラセミ化に対する安定性や、立体配座の柔軟性の制限などから、特に α, α -二置換- α -アミノ酸に興味を持たれている。後者の性質がより重要であり、例えば、たんぱく質の二次構造は化学的、酵素的分解に対する阻害を改善できる。さらに、多くの生理活性を有する化合物にも見られる。そのため、 α, α -二置換- α -アミノ酸の有用な合成法が求められている。¹⁵⁾ここでは四級炭素有する α -アミノ酸誘導体の合成法について紹介する。

1996 年 Kazmaier らは、Claisen 転位によるエナンチオ選択的合成を報告している (Scheme 1-2-1)。アリルエステル **1-2.1** に対し、LDA、ZnCl₂ を作用させることで、 α -アミノ酸 **1-2.2** を良好な収率、ジアステレオ選択性で得ている。¹⁵⁾

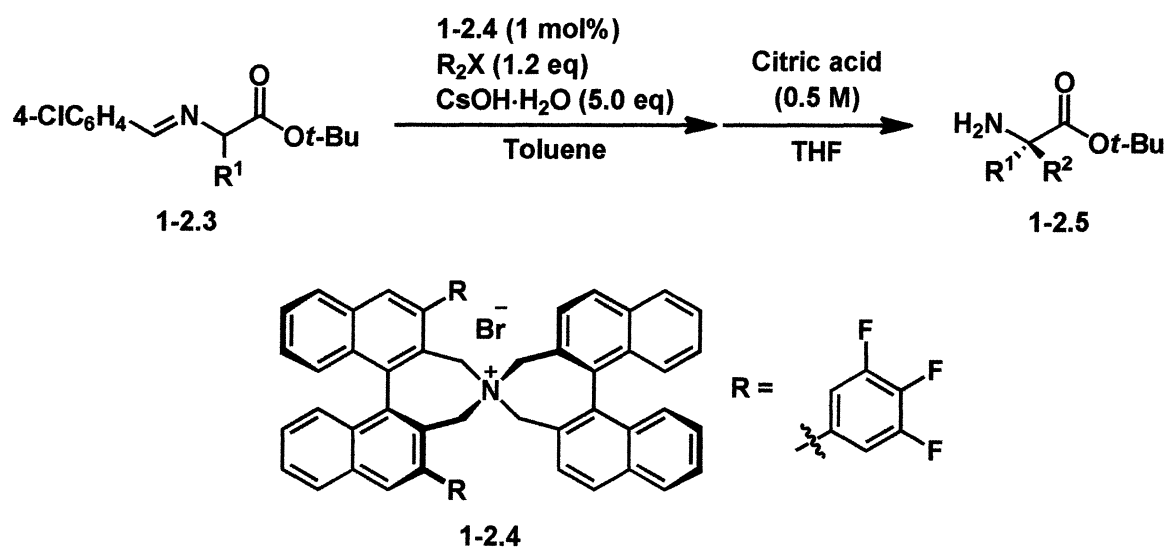
Scheme 1-2-1 : Claisen 転位による合成



Entry	R	Yield (%)	de (%)
1	H	85	94
2	Me	80	94
3	Et	90	90

2000 年丸岡らは、キラル相間移動触媒を用いた合成を報告している (Scheme 1-2-2)。キラル相間移動触媒 **1-2.4** と CsOH・H₂O 存在下、アミノエステル **1-2.3** に対し、2 種類のハロゲン化アルキルを作用させることで α , α -ジアルキル- α -アミノ酸 **1-2.5** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。¹⁶⁾

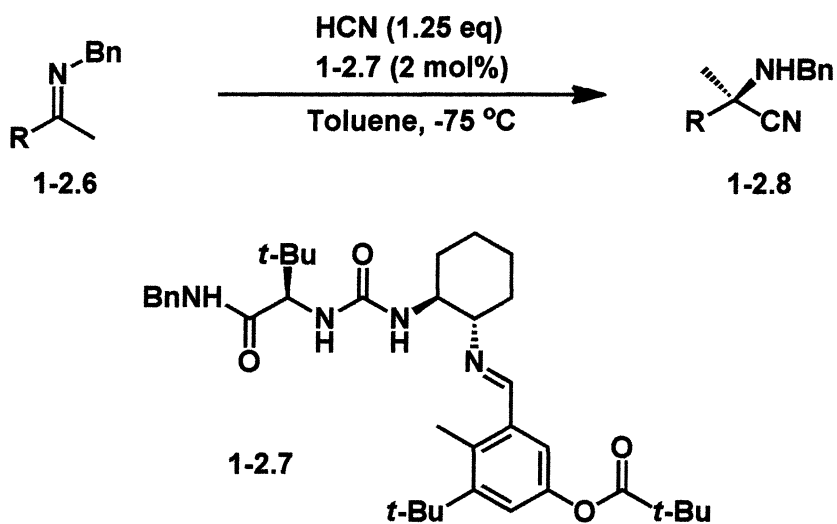
Scheme 1-2-2 : エステルエノラートのアルキル化による合成



Entry	R ¹	R ²	Yield (%)	ee (%)
1	Me	Bn	85	98 (<i>R</i>)
2	Me	Allyl	73	98 (<i>R</i>)
3	Me	Et	71	99 (<i>R</i>)
4	Bn	Allyl	71	93 (<i>S</i>)

2000 年 Jacobsen らは、ケチミンへの HCN のエナント選択的付加による合成を報告している (Scheme 1-2-3)。ウレア触媒 **1-2.7** 存在下、ケチミン **1-2.6** に対し、HCN を作用させることで付加体 **1-2.8** を良好な収率、高いエナント選択性で得ている。
17)

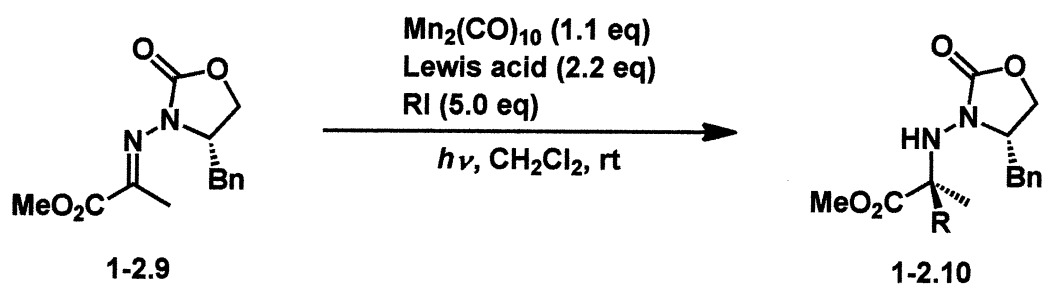
Scheme 1-2-3 : Strecker 反応による合成



Entry	R	Time (h)	Yield (%)	ee (%)
1	Ph	24	97	90
2	4-NO ₂ C ₆ H ₄	80	quant.	93
3	4-MeOC ₆ H ₄	60	98	88
4	<i>t</i> -Bu	15	98	70

2008 年 Friestad らは、ラジカル付加による合成を報告している (Scheme 1-2-4)。ルイス酸存在下、*N*-アシルヒドラゾン **1-2.9** に対し、ヨウ化アルキル、マンガン錯体を作用させ、紫外線を照射することで、 α, α -ジアルキル- α -アミノエステル **1-2.10** をジアステレオ選択的に得ている。¹⁸⁾

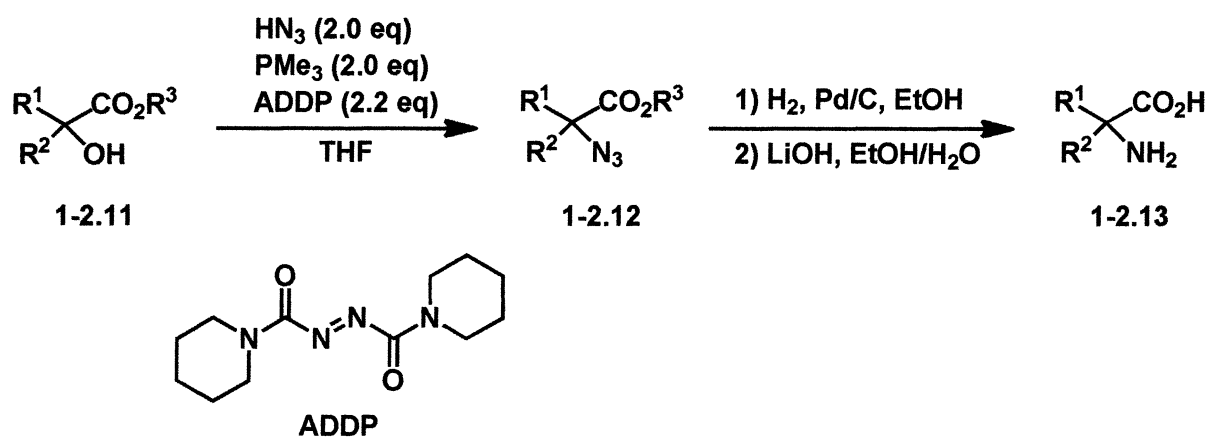
Scheme 1-2-4 : ラジカル付加による合成

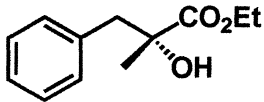
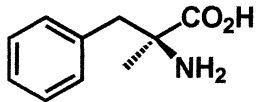
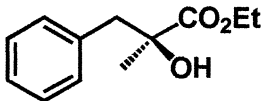
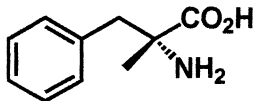
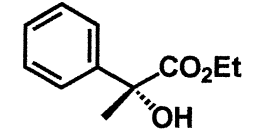
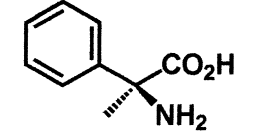
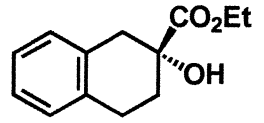
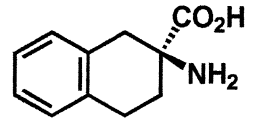


Entry	R	Lewis acid	Yield (%)	<i>dr</i>
1	Et	InCl_3	66	70 : 30
2	Et	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	53	63 : 37
3	Et	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	25	34 : 66
4	<i>i</i> -Pr	InCl_3	85	92 : 8

2009 年 O'Donnell らは、光延反応による合成を報告している (Scheme 1-2-5)。α-ヒドロキシエステル **1-2.11** に光延反応を用いてアジドを付加させ、続くアジド **1-2.12** の還元、エステルの加水分解により α-アミノ酸 **1-2.13** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。¹⁹⁾

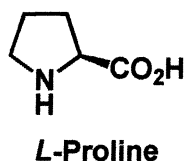
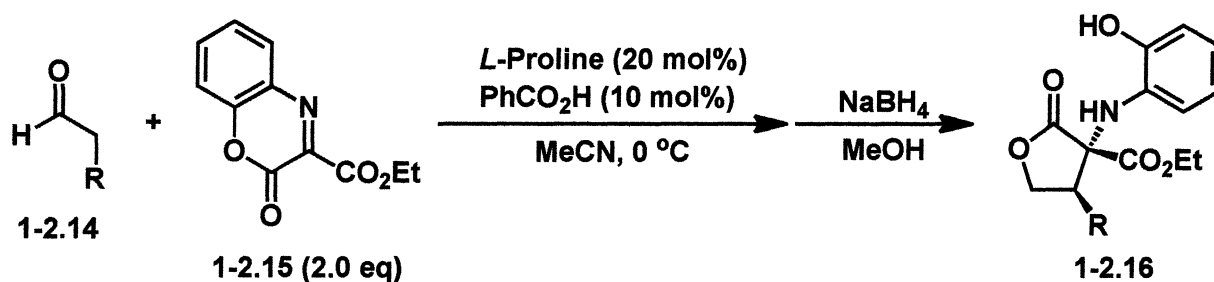
Scheme 1-2-5 : 光延反応による合成



Entry	Alcohol	Amino Acid	Overall yield (%)	ee (%)
1			71	99
2			62	>99
3			80	>99
4			90	>99

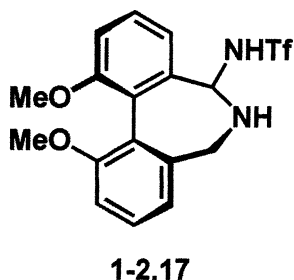
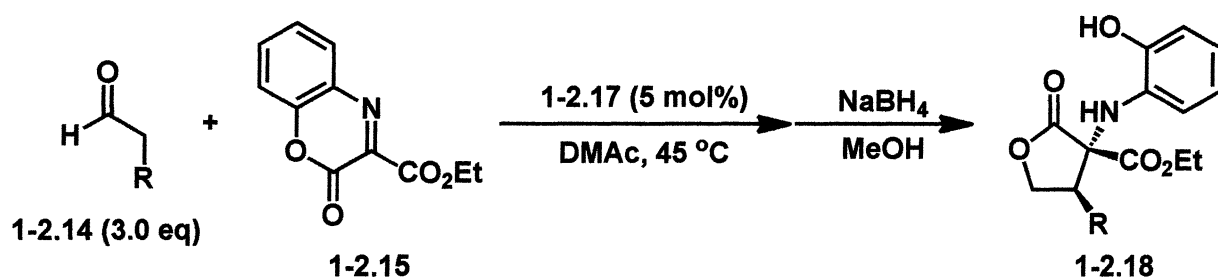
2012 年丸岡らは、Mannich 反応による合成を報告している (Schemes 1-2-6,7)。L-プロリン存在下、アルデヒド **1-2.14** に対し、ケチミン **1-2.15** を作用させることでシン付加体 **1-2.16** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている (Scheme 1-2-6)。また、アミン触媒 **1-2.17** を用いることでアンチ付加体 **1-2.18** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている (Scheme 1-2-7)。²⁰⁾

Scheme 1-2-6 : シン選択的 Mannich 反応



Entry	R	Yield (%)	syn / anti	ee (%)
1	Et	62	>20 : 1	99
2	<i>n</i> -Hex	62	>20 : 1	99
3	Bn	72	>20 : 1	99

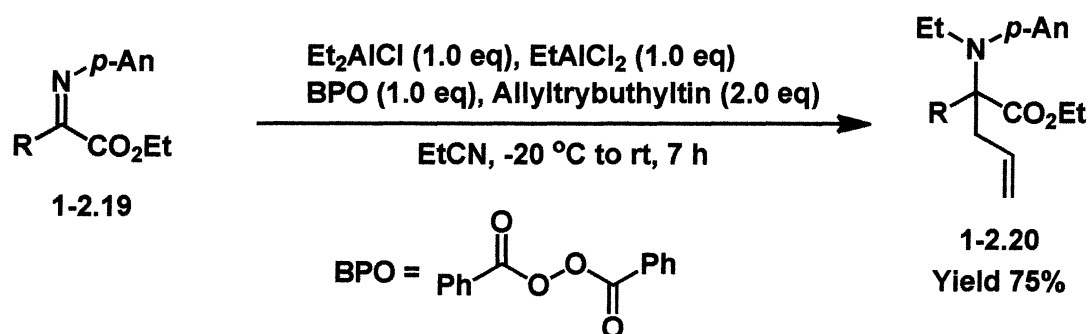
Scheme 1-2-7 : アンチ選択的 Mannich 反応



Entry	R	Yield (%)	syn / anti	ee (%)
1	Et	60	1 : >20	99
2	<i>n</i> -Hex	79	1 : >20	99
3	Bn	59	1 : >20	99

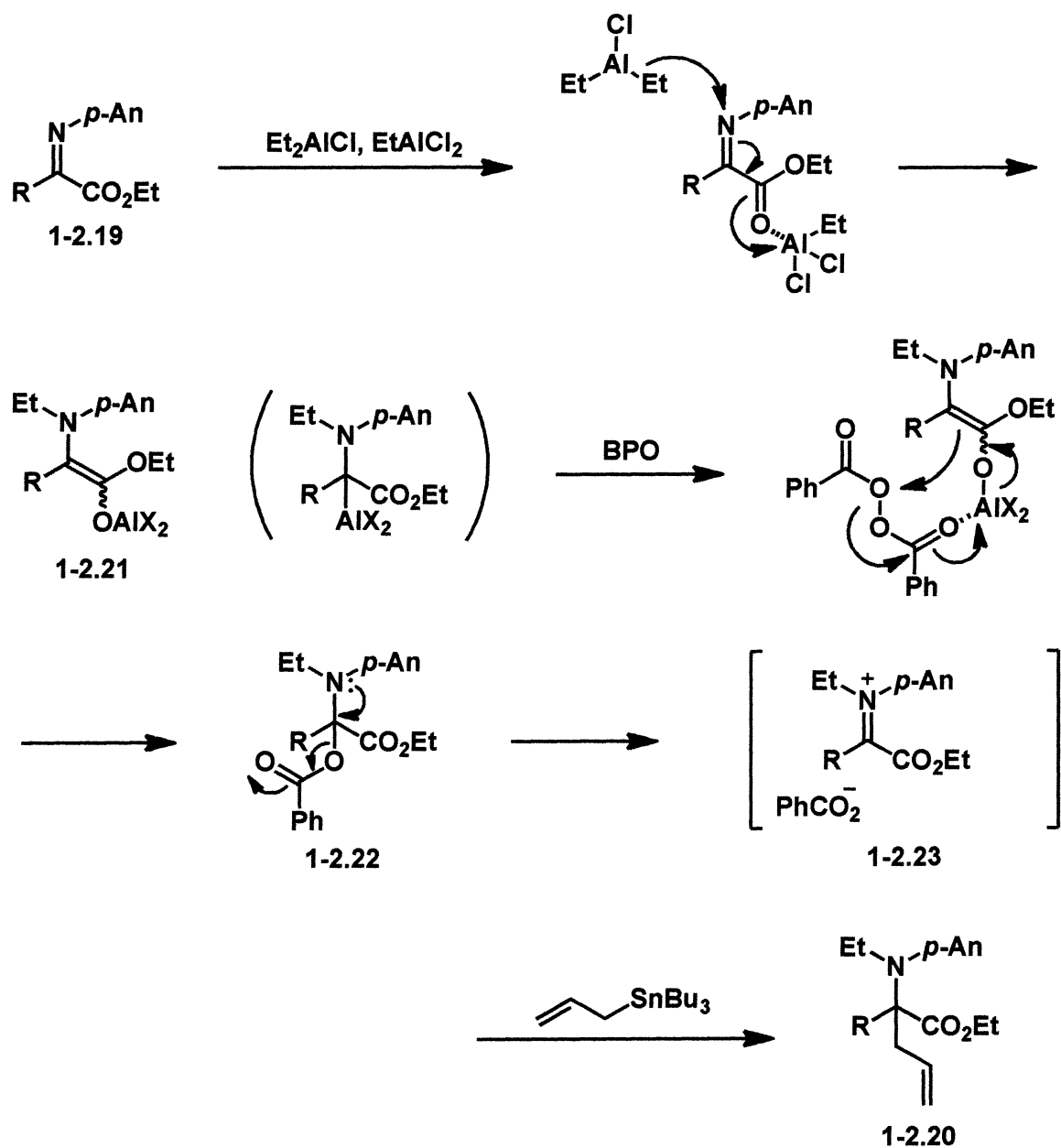
2003 年本研究室では、 α -イミノエステルの *N*-アルキル-*C*-アリル化反応を報告している (Scheme 1-2-8)。 α -イミノエステル **1-2.19** に対し、 Et_2AlCl 、 EtAlCl_2 、過酸化ベンゾイルを用いイミニウム塩を調製し、求核剤としてアリルトリブチルスズを作用させ、四級炭素を有する *N*-エチル-*C*-アリル化体 **1-2.20** を良好な収率で得ている。²¹⁾

Scheme 1-2-8 : α -イミノエステルの極性転換による合成



この反応機構は、まず、ルイス酸性の強い EtAlCl_2 がイミノエステル **1-2.19** のアルコキシカルボニル基に配位し、窒素原子への付加が進行し、アルミニウムエノラート **1-2.21** が形成される、このエノラートのアルミニウムに BPO が配位し、求核攻撃が進行することで *N,O*-アセタール **1-2.22** が形成され、続いて窒素原子の非共有電子対の押し込みでベンゾエートが脱離し、イミニウム塩 **1-2.23** が形成される。これに対しアリルスズが求核攻撃することにより、アリル化体 **1-2.20** が得られると考えている (Scheme 1-2-9)。

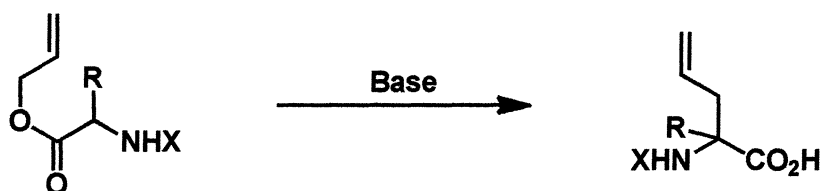
Scheme 1-2-9: α -イミノエステルの極性転換による合成の反応機構



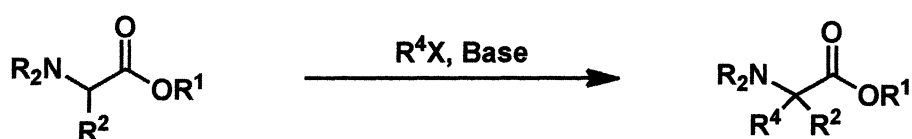
ここで、これまでの α -アミノ酸の合成法と課題について簡単にまとめておく。

- ・ **Claisen 転位**ではアリルエステル部位が必要であることや、分子間アルキル化では sp^3 炭素を有するアルキルハライドが必要であるなど、エノラートのアルキル化では合成できる基質に制限がある。

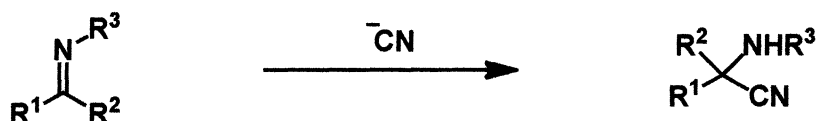
Claisen 転位



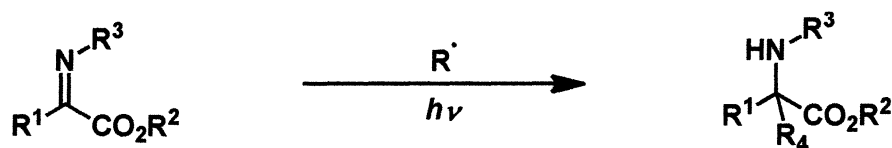
分子間アルキル化



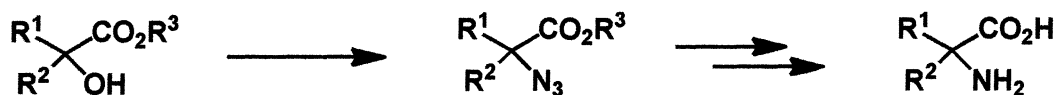
- ・ **Strecker 反応**では有毒な CN 源を用いる必要がある。



- ・ ラジカル反応はラジカルの反応性が高いため、制御が困難である。



- ・ 光延反応ではあらかじめ四級炭素を構築しておき、後からアミノ基へ変換する必要がある。



このように、 α, α -二置換- α -アミノ酸の合成法が報告されている。しかしながら、エステルエノラートのアルキル化では合成できる基質に制限がある。**Strecker** 反応では有毒な **CN** 源を用いる必要がある。また、ラジカル反応ではラジカルの制御が困難であることや、光延反応ではあらかじめ四級炭素を構築しておく必要があるなどの課題がある。よって、効率的な二置換-アミノ酸誘導体の合成法の開発が求められている。本研究室ではイミニウム塩の高い反応性に注目し、様々な求核付加反応について報告している。次章ではイミニウム塩の調製法やイミニウム塩に対する求核付加反応について説明する。

第 二 章

イミニウム塩への求核付加反応を利用する
四級炭素構築に基づく
 α -アミノ酸誘導体の合成

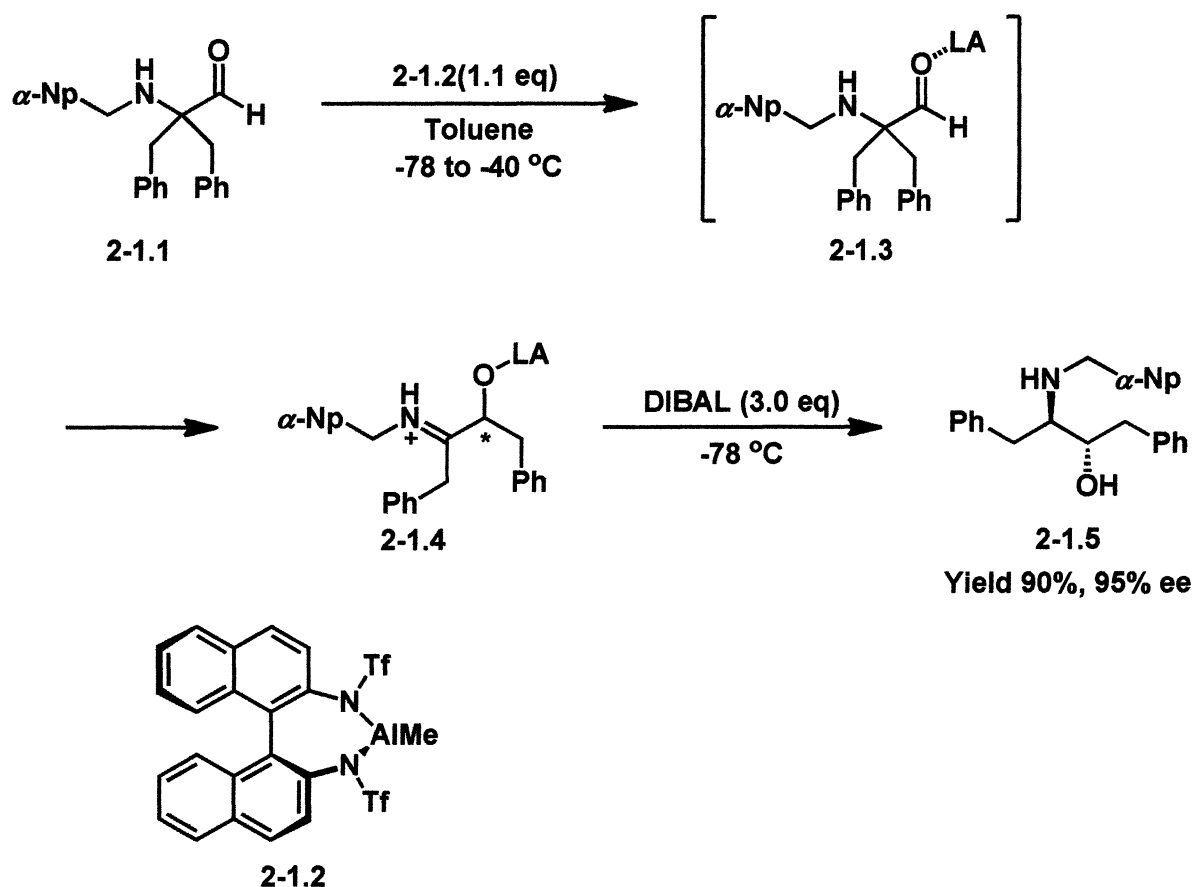
従来のイミニウム塩の調製法 及びイミニウム塩に対する求核付加反応

α -アミノ酸及びその誘導体を初めとする含窒素化合物の合成方法として、イミン及びイミン等価体への求核付加反応がある。しかし、求電子剤としてのイミノ基は、カルボニル基に比べ反応性が低く、ルイス酸等による活性化、電子求引基の導入などが必要とされ、使用できる基質も限られるなどの問題がある。

それに対し、イミニウム塩はイミンよりも反応性が高く、炭素-炭素結合形成反応に幅広く用いられ、様々な求核剤との反応が可能であり、これまで多くのイミニウム塩に対する求核付加反応が報告されている。

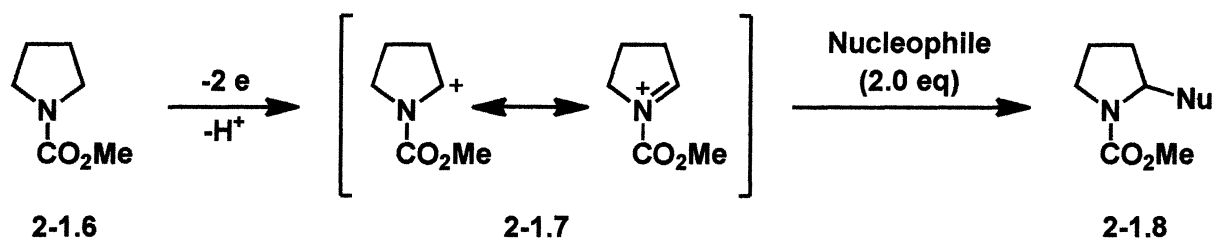
2003 年丸岡らは、ルイス酸を用いたイミニウム塩の調製を報告している (Scheme 2-1.1)。α, α-ジフェニル-α-アミノアルデヒド **2-1.1** に対し、キラルなルイス酸 **2-1.2** を作用させることで不斉骨格転位が起こり、イミニウム中間体 **2-1.3** を形成し、DIBAL により還元することでアミノアルコール **2-1.5** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。²²⁾

Scheme 2-1-1：不斉骨格転位によるイミニウム塩の調製



1999 年吉田らは、カチオンプール方式による直接的酸化的炭素-炭素結合形成反応について報告している (Scheme 2-1-2)。N-(メトキシカルボニル)ピロリジン **2-1.6** の電気分解によってイミニウムカチオンを含むカチオンプール **2-1.7** が形成され、求核剤を作用させることで付加体 **2-2.8** を良好な収率で得ている。²³⁾

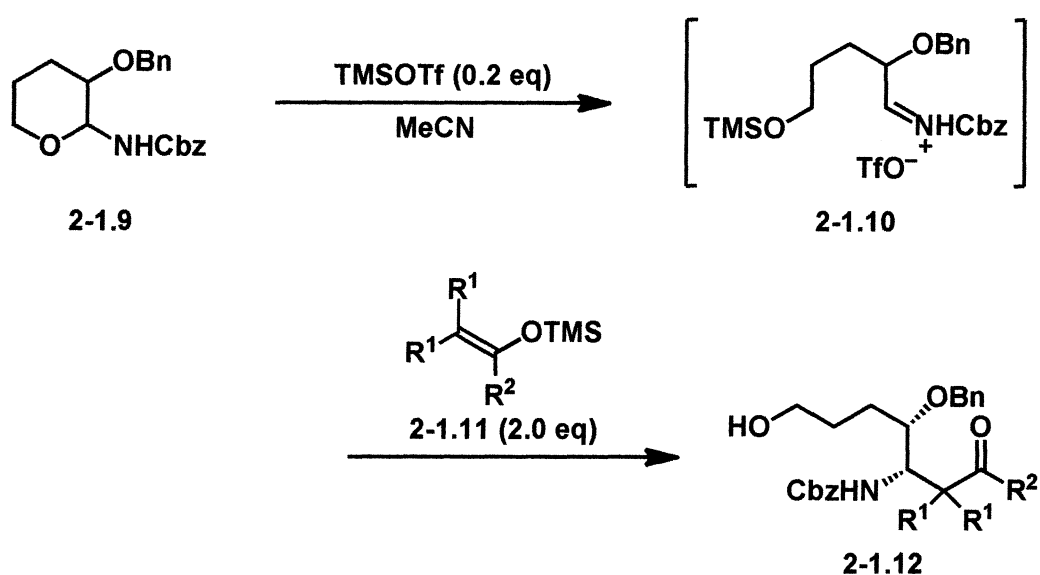
Scheme 2-1-2: 電解酸化により調製したイミニウム塩に対する求核付加



Entry	Nucleophile	Yield (%)
1		82
2		84
3		87
4		68

2001 年小林らは、セミ環状 *N,O*-アセタールのルイス酸触媒による開環反応について報告している (Scheme 2-1-3)。セミ環状 *N,O*-アセタール **2-1.9** に対し、ルイス酸を作用させイミニウムイオン中間体 **2-1.10** とし、求核剤 **2-1.11** を作用させることで、*syn* 選択的に開環体 **2-1.12** を得ている。²⁴⁾

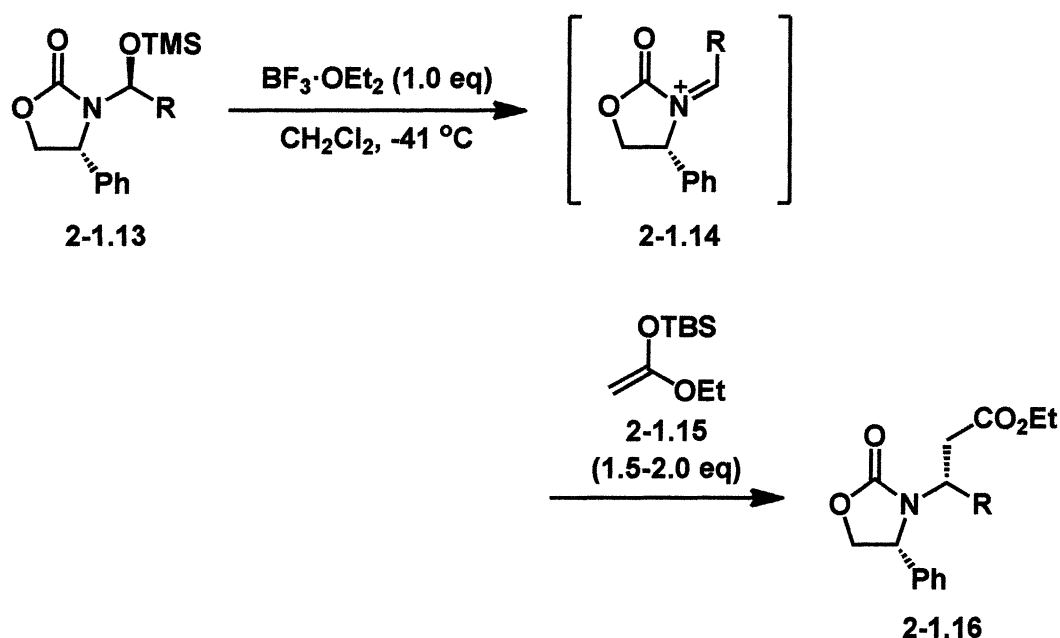
Scheme 2-1-3: *N,O*-アセタールの開環により調製したイミニウム塩に対する立体選択的付加



Entry	R ¹	R ²	Yield (%)	<i>syn</i> : <i>anti</i>
1	H	Ph	67	94 : 6
2	H	<i>t</i> -Bu	59	94 : 6
3	Me	MeO	94	94 : 6

2003 年 Suh らは、キラルな *N,O*-アセタールトリメチルシリルエーテルを経由する *N*-アシルイミニウムイオンに対する立体選択的付加反応について報告している (Scheme 2-1-4)。 *N,O*-アセタールトリメチルシリルエーテル **2-1.13** を $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ で処理することで、*N*-アシルイミニウムイオン **2-1.14** とし、求核剤としてケテンシリルアセタール **2-1.15** を作用させることで、アミノ酸誘導体 **2-1.16** を良好な収率、高いジアステレオ選択性で得ている。²⁵⁾

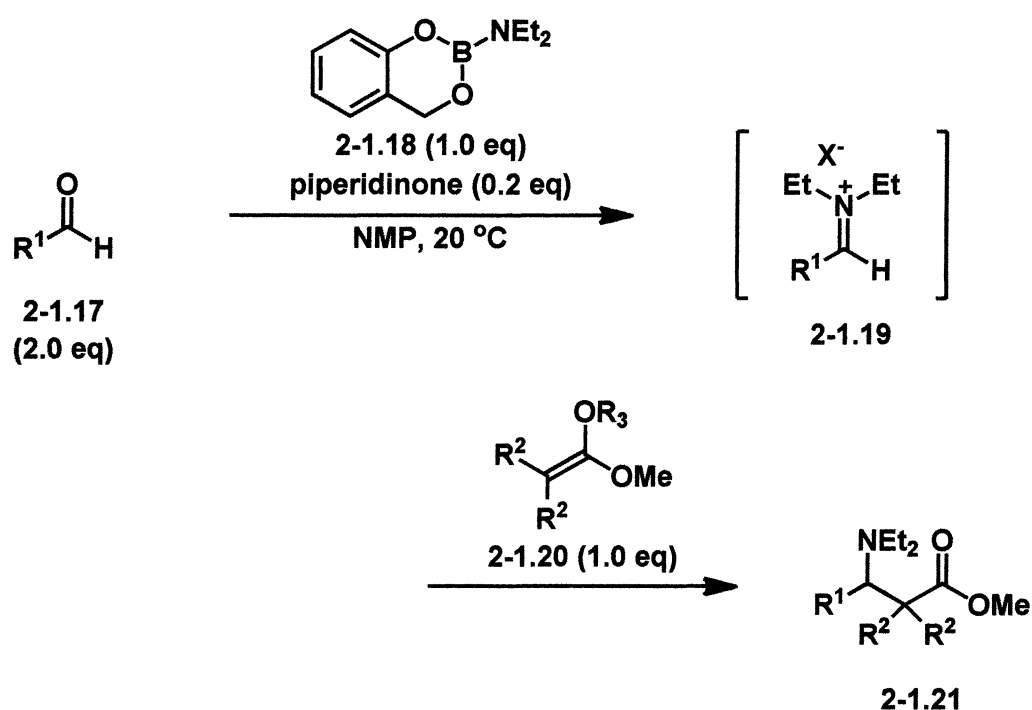
Scheme 2-1-4 : *N,O*-アセタールから調製したイミニウム塩に対する立体選択的付加



Entry	R	Yield (%)	dr
1	CH_3	99	95 : 5
2	CH_2CH_3	98	96 : 4
3	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	96	93 : 7
4	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	74	96 : 4

2004 年杉野目らは、アミノボランによるイミニウム塩の調製を報告している (Scheme 2-1-5)。アルデヒド **2-1.17** に対し、アミノボラン **2-1.18** を作用させ、イミニウム塩 **2-1.19** を調製し、ケテンシリルアセタール **2-1.20** を作用させることで、アミノエステル **2-1.21** を良好な収率で得ている。²⁶⁾

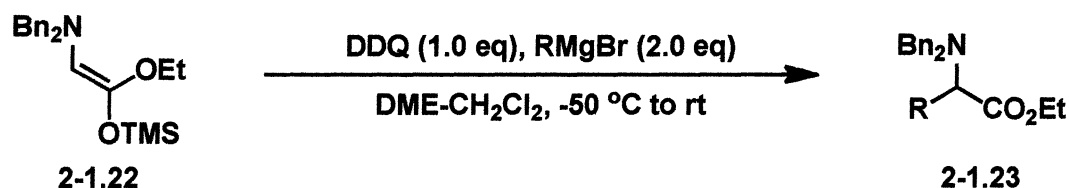
Scheme 2-1-5: アミノボランにより調製したイミニウム塩に対する求核付加



Entry	R^1	R^2	R^3	Yield (%)
1	THPO(CH ₂) ₅	H	TBS	98
2	BocNHCH ₂ CH ₂	H	TBS	64
3	4-BocNHC ₆ H ₄	H	TBS	94
4	Ph	Me	TMS	88

2005 年本研究室では、アミノケテンシリルアセタールの酸化によりイミニウム塩を形成し、様々な求核剤を付加させることで、アルキル化体またはアリル化体を得られることを報告している (Scheme 2-1-6)。アミノケテンシリルアセタール **2-1.22** に対し、酸化剤として DDQ、求核剤として様々な Grignard 試薬を作用させることで、対応するアルキル化体 **2-1.23** を良好な収率で得ている。²⁷⁾

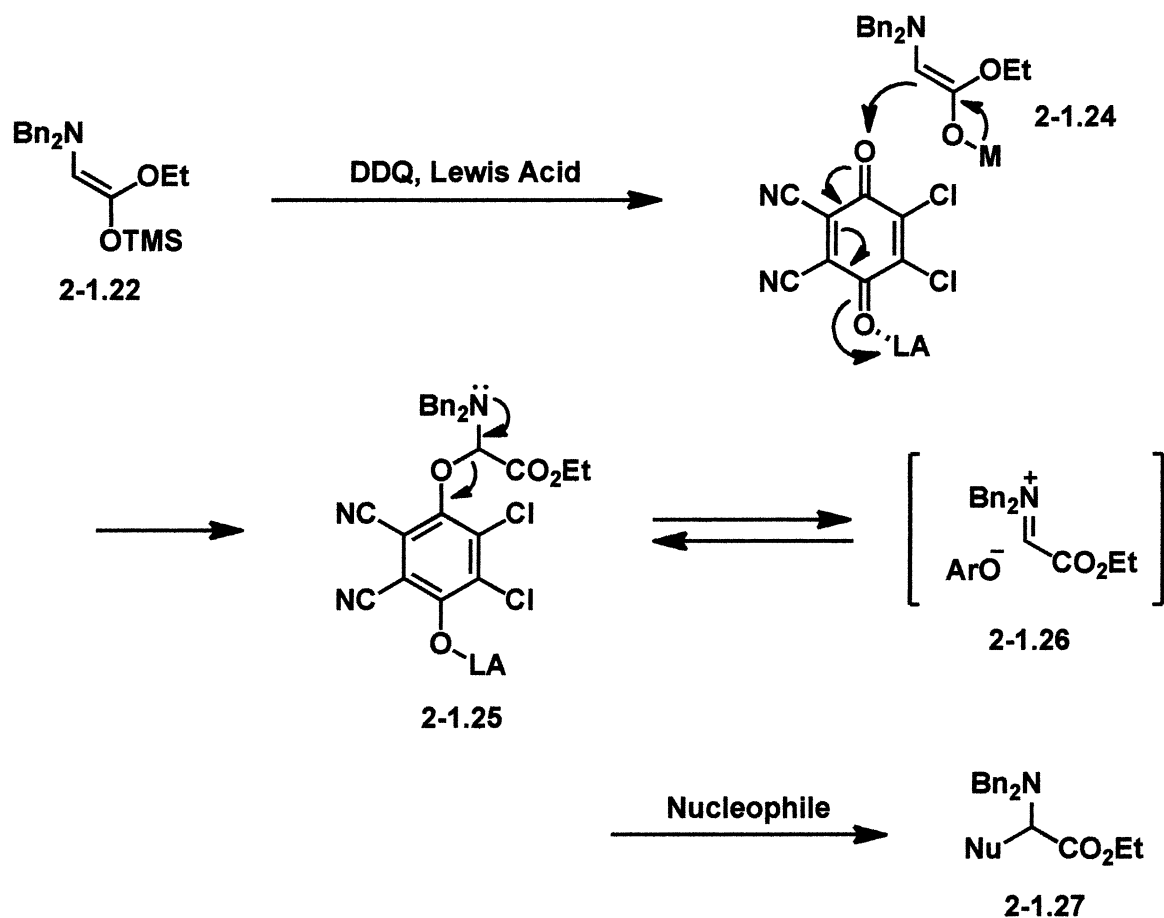
Scheme 2-1-6 : アミノケテンシリルアセタールの酸化により調製したイミニウム塩に対する求核付加



Entry	R	Yield (%)
1	Et	66
2	Ph	70
3	4-MeC ₆ H ₄	75
4	4-MeOC ₆ H ₄	68
5	4-ClC ₆ H ₄	60

この反応機構は、まず、アミノケテンシリルアセタール **2-1.23** のシリコン部位が、ルイス酸と金属交換することにより、エノラート **2-1.24** が形成される。このエノラートの DDQ への求核攻撃が進行することにより、*N,O*-アセタール **2-1.25** が形成され、続いてアリールオキシドの脱離によりイミニウム塩 **2-1.67** が形成される。これに対し求核剤が付加することで、対応する付加体 **2-1.27** が得られると考えている (Scheme 2-1-7)。

Scheme 2-1-7: アミノケテンシリルアセタールの酸化により調製したイミニウム塩に対する求核付加の反応機構



以上述べたように、イミニウム塩は電解酸化や骨格転位等の特殊な事例を除けば、*N,O*-アセタールに有機触媒や $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 等のルイス酸を組み合わせることで容易に調製することができるものと考えられる。

更に本研究室では、上述したように容易に調製可能なエノラート等価体であるアミノケテンシリルアセタールがイミニウム塩前駆体として利用可能であることを明らかにしており、形成したイミニウム塩と有機金属試薬を始めとする様々な求核剤との反応が良好に進行することを見出している。

“基質適用範囲が広い”つまり、求電子性が高く反応性の低い求核剤とも反応するイミニウム塩を活用することで従来の手法では合成困難な骨格をも合成することが可能である。事実、この反応ではカルボニル基の α 位に求核剤を付加させる極性転換反応 (*Umpolung*) を実現させている。

そこで本修士研究ではこの手法に着目し、四置換アミノケテンシリルアセタールへと拡張することで四級炭素構築及び四級炭素有する α -アミノ酸誘導体を合成することができるのではないかと考えた。

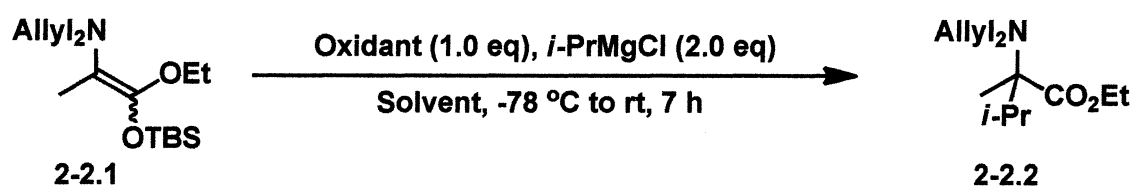
次節ではイミニウム塩への求核付加反応を活用する四級炭素構築に基づく α -アミノ酸誘導体の合成について種々検討を行ったので詳細に述べる。

四置換アミノケテンシリルアセタール由来の イミニウム塩に対する求核付加反応

本研究室では、三置換アミノケテンシリルアセタール由来のイミニウム塩に対する求核付加反応について研究を行い報告している。この応用として、四置換のアミノケテンシリルアセタールを三置換の場合と同様の酸化的条件でイミニウム塩を形成し、求核剤の付加反応を行うことで、窒素原子を有する四級炭素の構築が容易に行えるのではないかと考えられる。しかしながら、三置換アミノケテンシリルアセタールの場合で最も良い結果を与えた酸化剤である **DDQ** を用いて、これまでに検討が若干なされていたが、収率が低く、基質も限られたものであった。そこで、酸化剤のスクリーニングや基質を変えることで収率の向上および基質適用範囲の広い反応にすることが出来るのではないかと考え、様々な検討を行った。その詳細について以下報告する。

まず、以前の結果から、最も良い反応条件を用いて、付加反応を行った(Table 2-2-1)。²⁸⁾ジアリルアミノケテンシリルアセタール **2-2.1** に対し、求核剤としてイソプロピルマグネシウムクロライド (*i*-PrMgCl)を用い、-78 °Cから室温まで自然昇温し、反応を行った。種々の溶媒、酸化剤の検討を行ったが、いずれの場合も低収率となった。

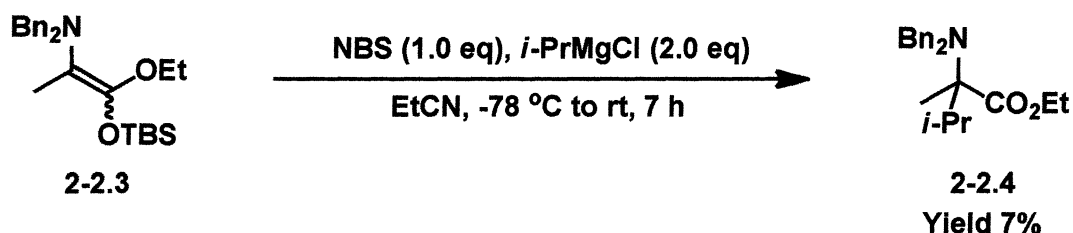
Table 2-2-1 : 溶媒、酸化剤の検討



Entry	Solvent	Oxidant	Yield (%)
1	EtCN	NBS	22
2	DME	NBS	0
3	THF	NBS	trace
4	Et ₂ O	NBS	6
5	EtCN	PhI(OAc) ₂	0
6	EtCN	DBDMH	trace

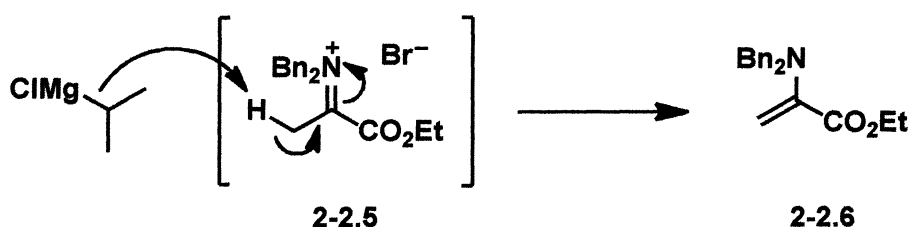
イミニウム塩の安定化を図るべく、N 上の保護基をより嵩高いジベンジル基に変え、反応を行ったが収率は低いままであった (Scheme 2-2-1)。

Scheme 2-2-1 : N 上の保護基の検討



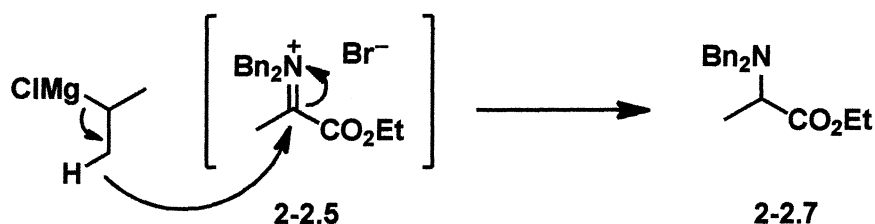
この基質では酸化により調製したイミニウム塩の α 水素が、Grignard 試薬により引き抜かれることでエナミンが形成され、反応の進行が阻害されているのではないかと考えられる (Scheme 2-2-2)。

Scheme 2-2-2 : エナミンの形成



また、イソプロピル基は立体的に嵩高く、ヒドリド還元剤としても働くのではないかと考えられる (Scheme 2-2-3)。

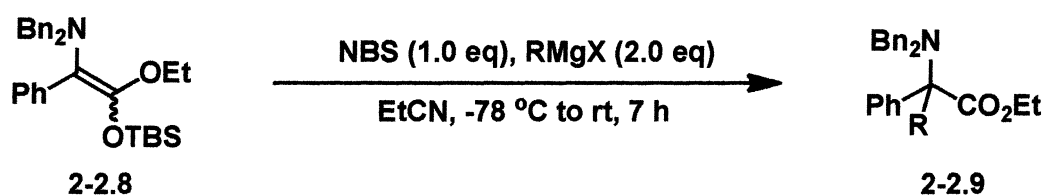
Scheme 2-2-3 : ヒドリド還元



そこで置換基をメチル基から α 水素を持たないフェニル基へ変え、エナミンの形成を抑制することで、収率の向上が見られるのではないかと考え反応を行ったところ収率の向上が見られた (Table 2-2-2, Entries 1,2)。

また、求核剤を立体障害が少なく、より還元が起こりにくいエチルマグネシウムブロマイド (EtMgBr) に変え反応を行ったところ、同程度の収率で付加体が得られた (Table 2-2-2, Entry 3)。以後、求核剤として EtMgBr を用いて反応条件の検討を行った。

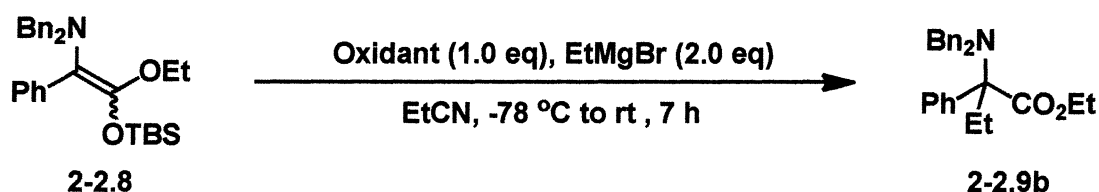
Table 2-2-2 : 置換基、Grignard 試薬の検討



Entry	RMgX	R	Yield (%)
1	<i>i</i> -PrMgCl	<i>i</i> -Pr	53
2	<i>i</i> -PrMgBr	<i>i</i> -Pr	64
3	EtMgBr	Et	62

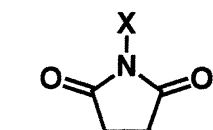
まず初めに、酸化剤の検討を行った (Table 2-2-3)。ハロゲン化剤を用いたとき、付加反応が進行したが (Entries 1-3, 6-8)、ヨードシルベンゼン (PhIO) や過酸化ベンゾイル (BPO) を用いた場合、目的の付加体 **2-2.9b** は得られなかった (Entries 4, 9)。ジブロモジメチルヒダントイン (DBDMH) を用いた場合に反応が良好に進行することを見出した (Entry 7)。さらに、Grignard 試薬がルイス酸として働いているのではないかと考え、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を加えることで収率が向上した (Entry 11)。

Table 2-2-3 : 酸化剤の検討

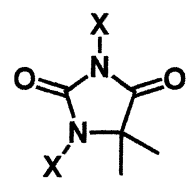


Entry	Oxidant	Yield (%)
1	NBS	62
2	NCS	4
3	NIS	56
4	PhIO	0
5	PhI(OAc) ₂	0
6	BPO	0
7	DCDMH	44
8	DBDMH	63
9	DIDMH	36
10	DDQ	10
11 ^a	DBDMH	73

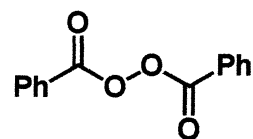
^a : $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.0 eq) was added.



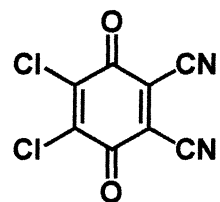
NXS, X = Cl, Br, I



DXDMH, X = Cl, Br, I



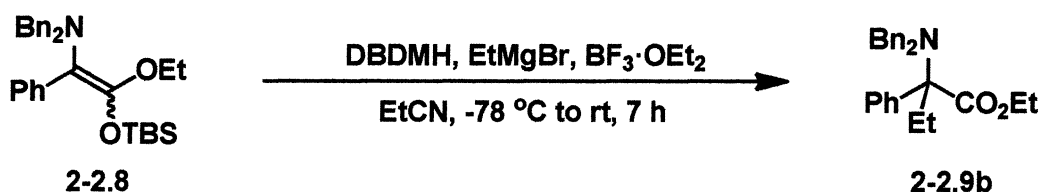
BPO



DDQ

次に酸化剤として DBDMH を使い、酸化剤、求核剤、ルイス酸の当量検討を行った (Table 2-2-4)。求核剤を 2.0 当量と過剰に用いているので、求核剤の当量を減らすことが出来るのではないかと考え反応を行ったが、求核剤の当量の減少に伴い収率も低下した (Entries 1-3)。また、酸化剤と求核剤が反応しているのではないかと考え、酸化剤の当量を減らして反応を行ったが、収率の低下が見られた (Entry 4)。また、EtMgBr が過剰量必要であることから、過剰量分の EtMgBr がルイス酸として働いているのではないかと考え、ルイス酸の当量を増やして反応を行ったが、収率の向上は見られなかった。 (Entries 5,6)。

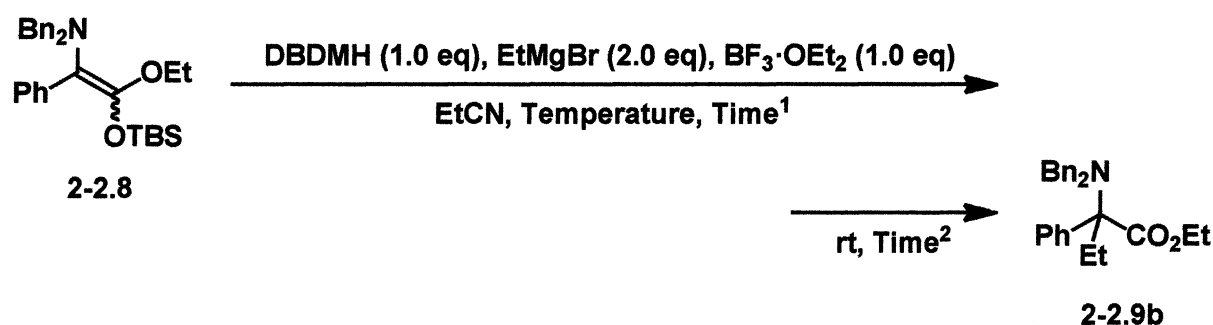
Table 2-2-4 : 酸化剤、求核剤、ルイス酸の当量の検討



Entry	DBDMH (eq)	EtMgBr (eq)	BF ₃ ·OEt ₂ (eq)	Yield (%)
1	1.0	2.0	1.0	73
2	1.0	1.5	1.0	59
3	1.0	1.2	1.0	32
4	0.5	2.0	1.0	53
5	1.0	2.0	1.5	60
6	1.0	2.0	2.0	62

そこで、次に反応時間、温度の検討を行った (Table 2-2-5)。反応時間を 7 時間から 1 時間に減らしたところ、収率の低下が見られた (Entry 1)。-78 °C から 1 時間の自然昇温の条件下では反応速度が小さく、反応が完結していないのではないと考え、-78 °C で 5 分間反応させ、その後、反応容器をデュアバスから出し、室温まで急速昇温させ反応を行ったところ、収率の向上が見られた (Entry 2)。さらに、反応温度、時間の検討を行ったところ、反応時間を 5 分ときわめて短時間で、また酸化剤の当量を 0.55 当量に減らすことで、高収率で望みの付加体 **2-2.9b** を得ることができた (Entry 7)。

Table 2-2-5 : 反応時間、温度の検討

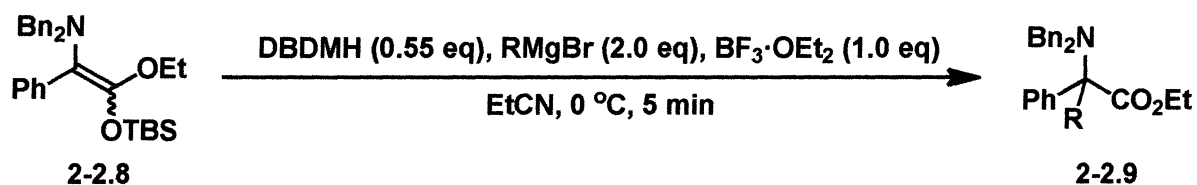


Entry	Temperature (°C)	Time ¹ (min)	Time ² (min)	Yield (%)
1	-78 to -50	60	0	60
2	-78	5	60	76
3	-78	5	30	70
4	-78	5	10	71
5	0	5	60	82
6 ^a	0	5	60	78
7 ^a	0	5	0	85

^a : DBDMH (0.55 eq) was used.

次に Grignard 試薬の検討を行った (Table 2-2-6)。様々なアルキル基を有する Grignard 試薬を用いても、いずれも高収率で望みの付加体が見出された (Entries 1-6)。一方で、立体的に嵩高い *t*-BuMgCl では反応系が複雑になったため、反応温度を -78 °C まで下げて反応を行ったが低収率となり、AllylMgCl では付加体 **2-2.9** は全く得られなかった (Entries 7,8) が、エステルエノラートのアルキル化反応では合成が難しい基質も合成することに成功した (Entries 10-16)。また、アリール Grignard 試薬ではわずかに収率の低下が見られており、これはイミニウム塩に対するアリール Grignard 試薬の一電子還元によるものだと考えている (Entries 11-13)。

Table 2-2-6 : Grignard 試薬の検討



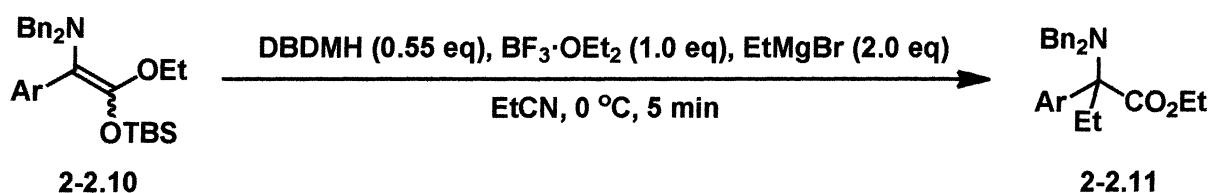
Entry	RMgX	R	Yield (%)
1	EtMgBr	Et	85
2	MeMgBr	Me	83
3	<i>n</i> -PrMgBr	<i>n</i> -Pr	80
4	<i>i</i> -PrMgBr	<i>i</i> -Pr	74
5	<i>c</i> -PrMgBr	<i>c</i> -Pr	84 ^a
6	<i>c</i> -HexMgBr	<i>c</i> -Hex	66
7	<i>t</i> -BuMgCl	<i>t</i> -Bu	18 ^b
8	AllylMgCl	Allyl	0
9	BnMgCl	Bn	66
10	VinylMgBr	Vinyl	80
11	PhMgBr	Ph	65
12	4-MeC ₆ H ₄ MgBr	4-MeC ₆ H ₄	52
13	4-MeOC ₆ H ₄ MgBr	4-MeOC ₆ H ₄	56
14	2-ThienylMgBr	2-Thienyl	88
15	EthynylMgBr	Ethynyl	82
16	Ph—C≡C—MgBr	Ph—C≡C—	85

^a : Reaction was carried out for 30 min.

^b : Reaction was carried out at -78 to -70 °C for 30 min.

反応の基質適応範囲を確かめるため、さまざまな芳香族置換基を有するアミノケテンシリルアセタール **2-2.10** を用いて付加反応を行った (Table 2-2-7)。その結果、電子供与基や電子求引基など様々な置換形式の基質においても高収率で付加体 **2-2.11** を得ることができた。

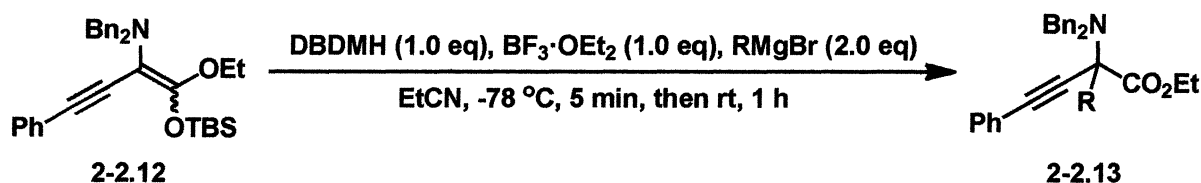
Table 2-2-7 : 芳香族置換基の検討



Entry	Ar	Yield (%)
1	Ph	85
2	4-MeOC ₆ H ₄	81
3	4-ClC ₆ H ₄	95
4	4-MeC ₆ H ₄	90
5	1-Naphthyl	75

次に置換基をアルキニル基に変え、求核剤の検討を行った (Table 2-2-8)。その結果、低収率から中程度の収率で付加体 **2-2.13** を得ることができた。

Table 2-2-8 : アルキニル基を有する基質への Grignard 試薬の検討

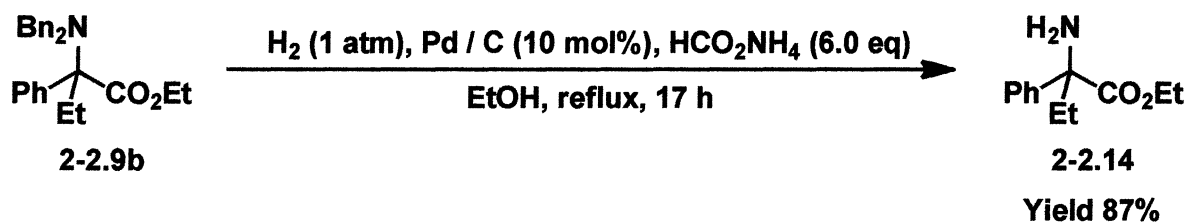


Entry	RMgBr	R	Yield (%)
1 ^a	MeMgBr	Me	28
2	EtMgBr	Et	57
3	Vinyl	Vinyl	16
4	PhMgBr	Ph	34

a : DBDMH (1.7 eq) was used.

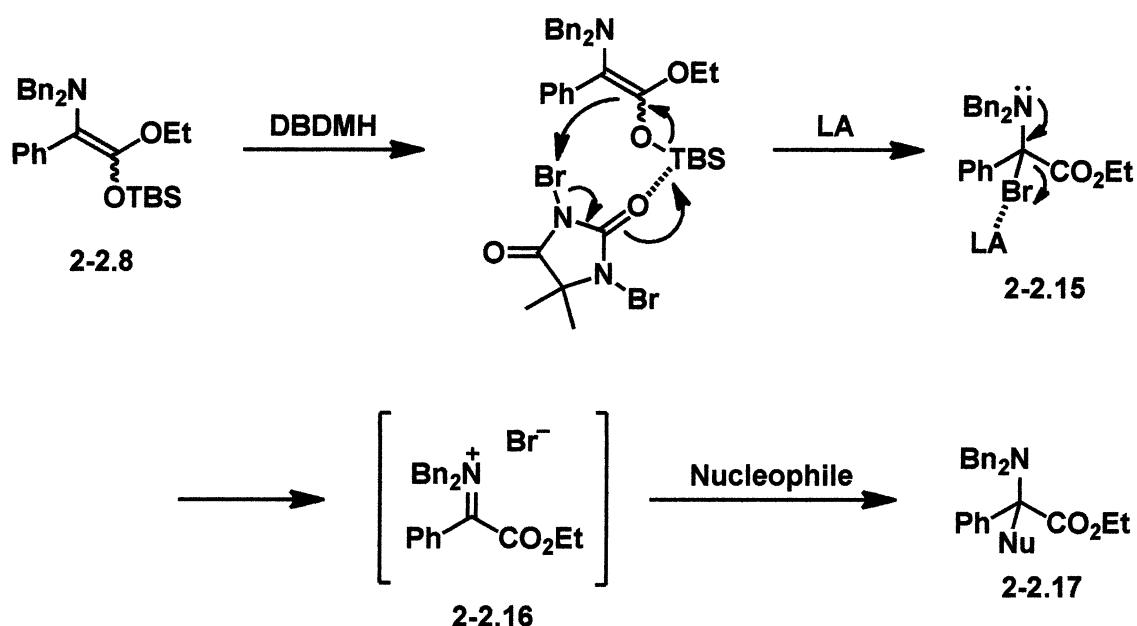
次にジベンジル基の脱保護を行った (Scheme 2-2-4)。得られた付加体 **2-2.9b** に対し、Pd/C とギ酸アンモニウム存在下、水素添加を行うことで脱ベンジル化体 **2-2.14** を高収率で得ることができた (Scheme 2-2-4)。

Scheme 2-2-4 : ジベンジル基の脱保護



ケテンシリルアセタールより調製されたイミニウム塩に対する求核付加反応の反応機構は次に示すように考えられる (Scheme 2-2-5)。α-ジベンジルアミノフェニル酢酸エチル由来の四置換ケテンシリルアセタール **2-2.8** に対し、DBDMH を作用させることにより、ケテンシリルアセタールの O-Si 結合が切れ、酸化反応が進行し、α-ブロモエステル **2-2.15** となる。次に、臭素原子にルイス酸が配位し、N 上の非共有電子対の押し込みにより、図のように電子が流れ、イミニウム塩 **2-2.16** を形成する。そして、窒素原子の付け根の炭素に求核剤が付加すると考えられる。

Scheme 2-2-5 : 反応機構



以上、述べてきたように四置換アミノケテンシリルアセタールから形成されるイミニウム塩に対する求核付加反応は、Grignard試薬によるアルキル化において、高収率で目的の四級炭素有する化合物が得られることを見出した。

しかし、本手法では α -水素有するイミニウム塩を用いた場合、エナミンへの異性化により付加反応が進行しないといった課題がある。そこで、更なる基質適応範囲の拡張を目指し、環状イミニウム塩を用いることでエナミンへの異性化を抑制すれば、付加反応が円滑に進行するのではないかと予想される。

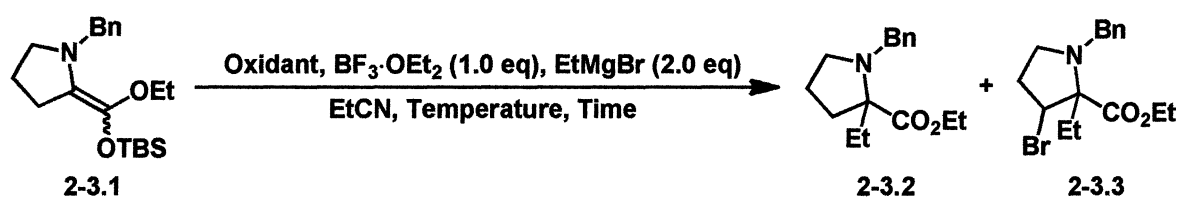
次節では環状アミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩に対する求核付加反応について種々検討を行ったので詳細に述べる。

環状アミノケテンシリルアセタール由来の イミニウム塩に対する求核付加反応

環状アミノ酸を有するペプチドは立体配座を制約するため、ペプチドの立体配座と生理活性の相関やたんぱく質折り畳みの生物学的課程の調査において重要である。また、環状アミノ酸は天然物の合成における有用な構成要素であり、不斉触媒の基本骨格でもある。そこで、入手容易な環状アミノ酸であるプロリン由来のアミノケテンシリルアセタールを基質に用いて検討を行った。

プロリン由来のアミノケテンシリルアセタール **2-3.1** に対して、これまでの最適条件を用いて反応を行ったが、付加体 **2-3.2** は低収率となり副生成物としてブロモ化体 **2-3.3** が得られた (Table 2-3-1, Entry 1)。そこで、酸化剤、反応温度、時間の検討を行ったが、いずれも低収率となった (Entries 2-6)。

Table 2-3-1 : 酸化剤、反応温度、時間の検討

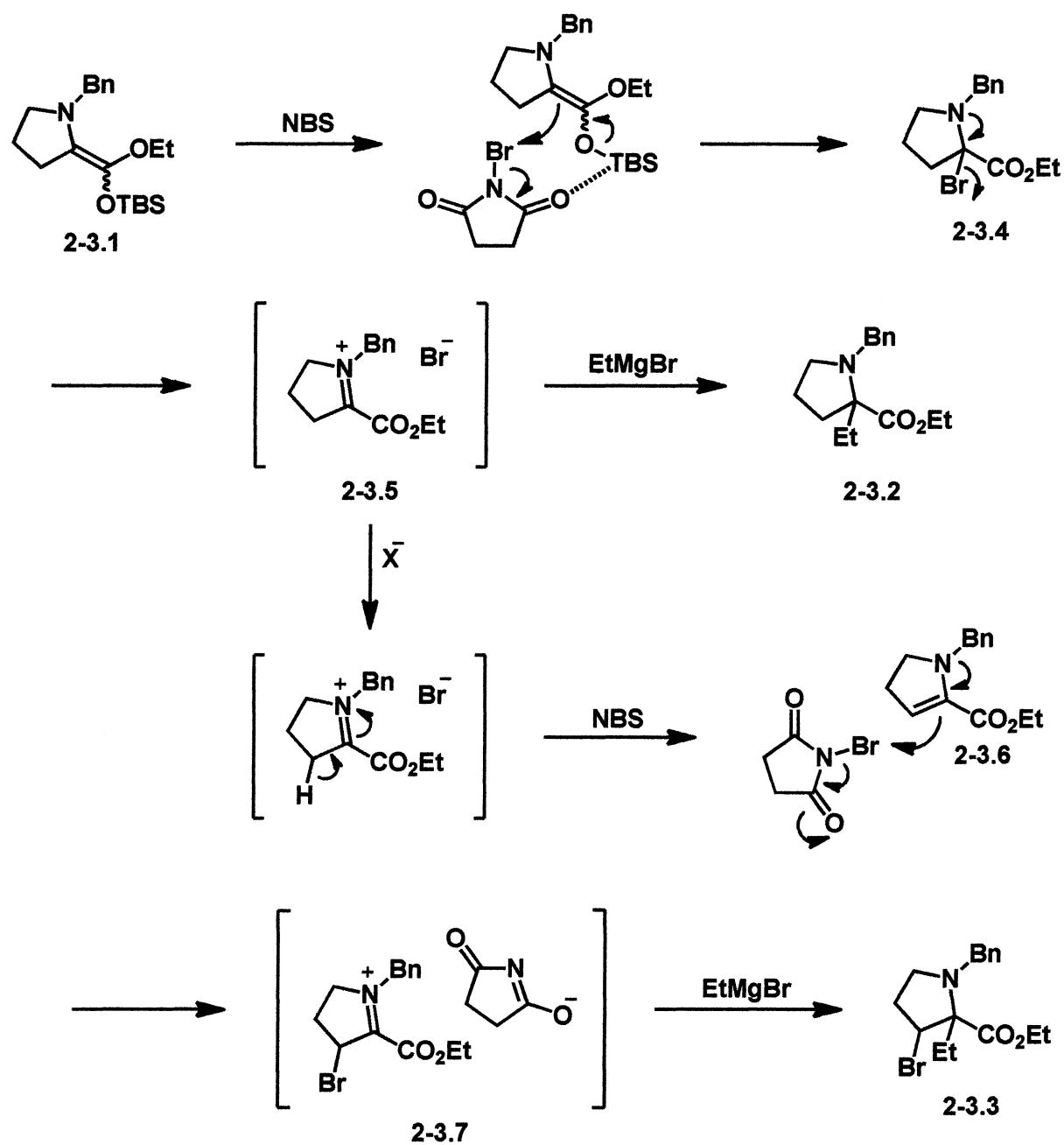


Entry	Oxidant (eq)	Temperature (°C)	Time (min)	Yield (%) 2-3.2	Yield (%) 2-3.3
1	DBDNH (0.55)	0	5	3	20
2	NBS (1.1)	0	5	9	27
3	DDQ (1.1)	0	60	many spots	N.D.
4	BPO (1.1)	0	60	many spots	N.D.
5	NBS (1.1)	-78	5	8	4
6	DBDMH (0.55)	-78	5	4	3

環状アミノケテンシリルアセタールより調製されたイミニウム塩に対する求核付加反応の反応機構は次に示すように考えられる (Scheme 2-3-1)。プロリン由来のケテンシリルアセタール **2-3.1** に対し、**NBS** を作用させることによりケテンシリルアセタールの **O-Si** 結合が切れ、酸化反応が進行し、 α -ブロモエステル **2-3.4** となる。次に **N** 上の非共有電子対の押し込みにより、図のように電子が流れ、イミニウム塩 **2-3.5** を形成する。そして、窒素原子の付け根の炭素に **Grignard** 試薬が付加すると考えられる。

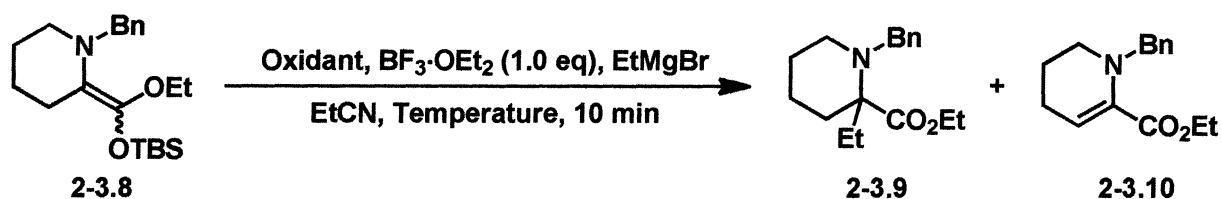
また、形成したイミニウム塩 **2-3.5** の α 水素が系内に存在するアニオンにより引き抜かれることでエナミン **2-3.6** へと異性化し、**NBS** と反応することで α -ブロモイミニウム塩 **2-3.7** となる。これに対し、**Grignard** 試薬が付加することでブロモ化体 **2-3.3** が得られたと考えている。

Scheme 2-3-1 : 反応機構



プロリン由来のケテンシリルアセタール **2-3.1** では反応が複雑になったため、基質をピペコリン酸由来の六員環のアミノケテンシリルアセタール **2-3.8** に変えて反応を行った (Table 2-3-2)。反応温度が 0 °C の場合では付加体 **2-3.9** は痕跡量でしか得られず、副生成物としてエナミン **2-3.9** が得られた (Entry 1)。エナミン **2-3.10** への異性化を抑制するため、反応温度を -78 °C まで下げることで収率の向上が見られた (Entry 2)。また、過剰量の Grignard 試薬がエナミン **2-3.10** への異性化を促進しているのではないかと考え、1.2 当量まで減らして反応を行ったが、収率の向上は見られなかった (Entry 4)。しかしながら、Lewis 酸を添加せずに反応を行ったところ、収率の向上が見られた (Entry 6)。ルイス酸を添加することで、イミニウム塩の α 水素の酸性度を増加させ、エナミン **2-3.10** への異性化を促進していたためと考えられる。

Table 2-3-2 : 酸化剤、Grignard 試薬の検討

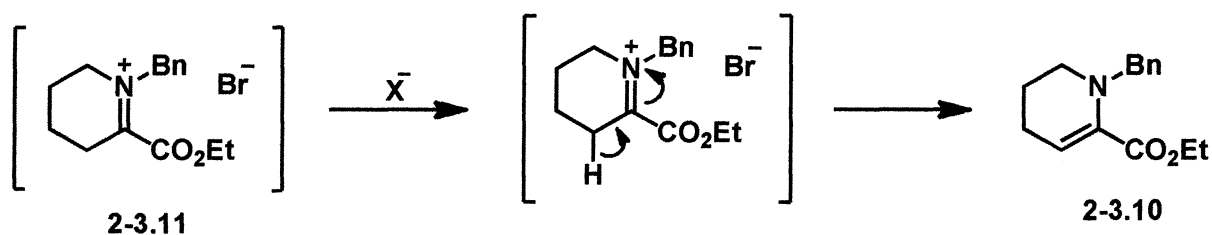


Entry	Oxidant (eq)	EtMgBr (eq)	Temperature (°C)	Yield (%) 2-3.9	Yield (%) 2-3.10
1	NBS (1.1)	2.0	0	3	22
2	NBS (1.1)	2.0	-78	26	18
3	NBS (1.1)	1.5	-78	18	28
4	NBS (1.1)	1.2	-78	25	25
5	DBDMH (0.55)	1.2	-78	12	32
6 ^a	NBS (1.1)	1.2	-78	39	25
7 ^a	NCS (1.1)	1.2	-78	21	24

^a : BF₃·OEt₂ was not added.

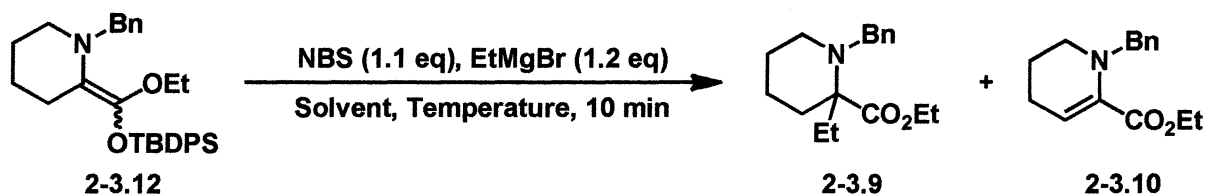
副生成物のエナミンは以下のような機構で得られると考
えている (Scheme 2-3-2)。形成したイミニウム塩 **2-3.11** の α
水素が系内に存在するアニオンにより引き抜かれることで
エナミン **2-3.10** へと異性化する。ピペコリン酸由来のエナ
ミン **2-3.9** は六員環のエナミンであるため十分安定に存
在できるが、プロリン由来のエナミン **2-3.6** は五員環のエナ
ミンであるため環内の歪が大きい。そのため、エナミン構
造を保っていられず、さらに NBS と反応し、 α -ブロモイミ
ニウム塩 **2-3.7** となり、これに対して Grignard 試薬の付加
反応が進行したと考えられる。

Scheme 2-3-2 : エナミンへの異性化



また、シリコン部位が TBS のケテンシリルアセタール **2-3.8** は不安定で精製が困難だったため、シリコン部位により嵩高く、安定性の高い TBDPS 基を有するアミノケテンシリルアセタール **2-3.12** の合成を行った。この基質 **2-3.12** を用いて溶媒の検討を行ったが、いずれの溶媒を用いても EtCN を超える結果は得られなかった (Table 2-3-3)。

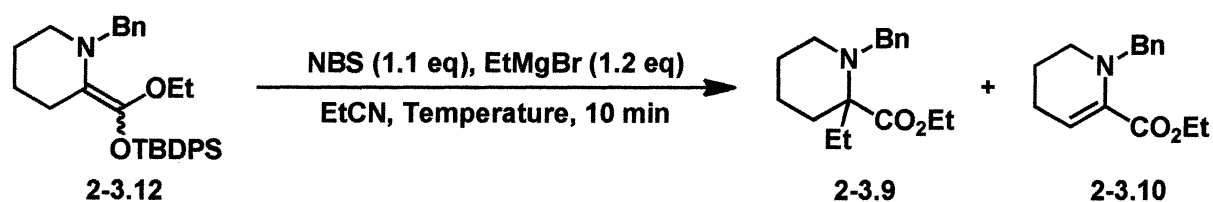
Table 2-3-3 : 溶媒の検討



Entry	Solvent	Temperature (°C)	Yield (%) 2-3.9	Yield (%) 2-3.10
1	EtCN	-78	33	22
2	MeCN	-40	8	42
3	CH ₂ Cl ₂	-78	28	39
4	Toluene	-78	0	47
5	DMF	-58	0	47
6	THF	-78	14	30

次に反応温度を下げることで収率の向上が見られるのではないかと考え反応温度の検討を行った (Table 2-3-4)。反応温度を -90 °C に下げて反応を行ったが、収率の向上は見られなかった (Entry 3)。反応温度を -60 °C として反応を行ったところ、収率の向上が見られた (Entry 4)。

Table 2-3-4 : 反応温度の検討

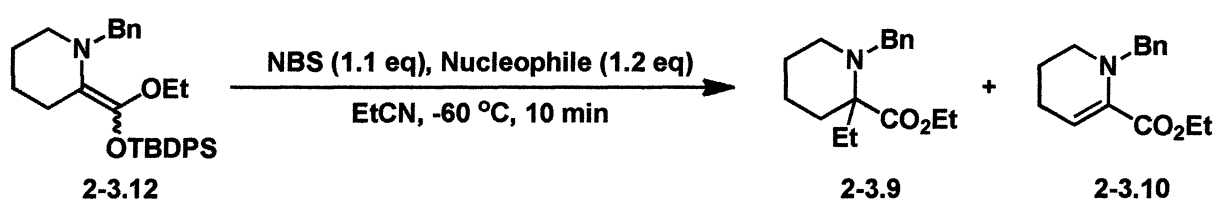


Entry	Temperature (°C)	Yield (%) 2-3.9	Yield (%) 2-3.10
1	-78	33	22
2 ^a	-78	33	24
3	-90	15	49
4	-60	35	23
5	-40	14	39

a : Reaction time was 1 h.

また、Grignard 試薬は塩基性が高いため、イミニウム塩からエナミンへの異性化を促進している可能性がある。そこで、エナミンへの異性化を防ぐため、塩基性の低い Et_2Zn 、 Et_2AlCl を求核剤として用いれば、付加体 **2-3.9** の収率が向上するのではないかと考え反応を行ったが、いずれも付加体 **2-3.9** は得られなかった (Table 2-3-5)。

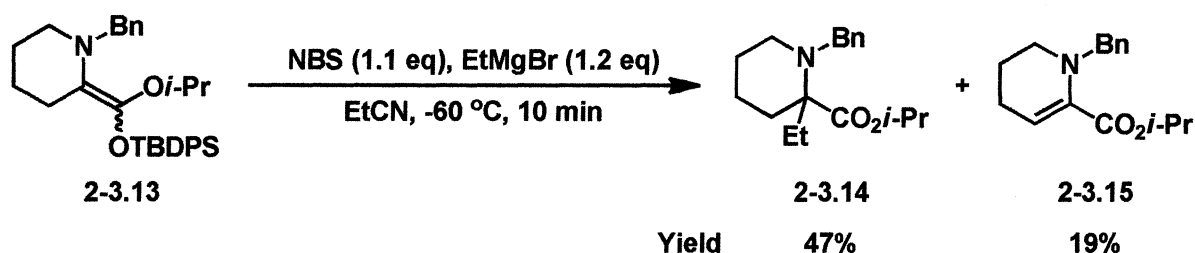
Table 2-3-5 : 求核剤の検討



Entry	Nucleophile	Yield (%) 2-3.9	Yield (%) 2-3.10
1	EtMgBr	35	23
2	Et_2Zn	trace	49
3	Et_2AlCl	0	42

次に、嵩高い置換基を導入することでエナミンの平面性を損なわせて不安定にすることで、エナミンへの異性化を抑制できるのではないかと考え、エステル部位にイソプロピル基を有するアミノケテンシリルアセタール **2-3.13** を用いて反応を行ったところ、付加体 **2-3.14** の収率の向上が見られた (Scheme 2-3-1)。

Scheme 2-3-1 : エステル部位の検討



以上、述べてきたように環状アミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩に対して、Grignard 試薬を求核剤として用いて付加反応を行うことで環状アミノ酸誘導体の中程度の収率で得られた。現在、収率の向上、イミニウム塩前駆体の置換基検討、および求核剤の種類の多様化を目指して研究を進めており、今後、四級炭素の有用な構築方法の一つになることが期待される。

第 三 章

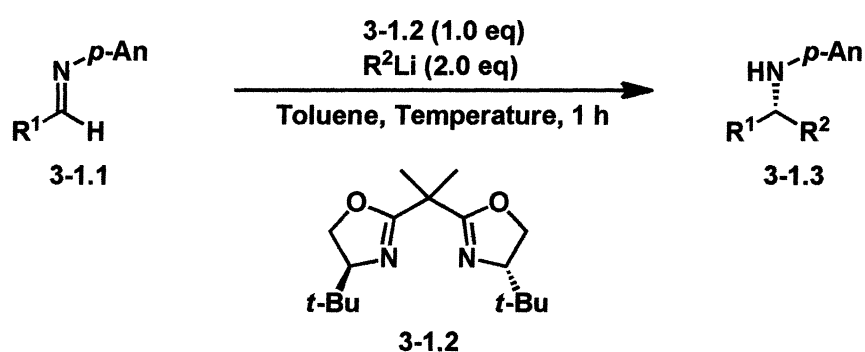
イミニウム塩に対する
エナンチオ選択的求核付加反応への応用

従来のカルボニル基及びイミノ基に対する エナンチオ選択的求核付加反応

生理活性物質や天然物の多くは光学活性な化合物であり、エナンチオ選択的な炭素-炭素結合形成反応の発展は重要な課題となっている。近年、不斉触媒を用いた有機リチウム試薬、Grignard 試薬、有機亜鉛試薬、有機ホウ素試薬、インドール、有機銅試薬などのカルボニル化合物へのエナンチオ選択的付加反応について多数報告されている。

1994年 Denmarkらはイミンに対する有機リチウム試薬のエナンチオ選択的付加反応について報告している (Scheme 3-1-1)。ビスオキサゾリンリガンド **3-1.2** 存在下、*N*-アニシルイミン **3-1.1** に対し、有機リチウム試薬を作用させることで、アミン **3-1.3** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。²⁹⁾

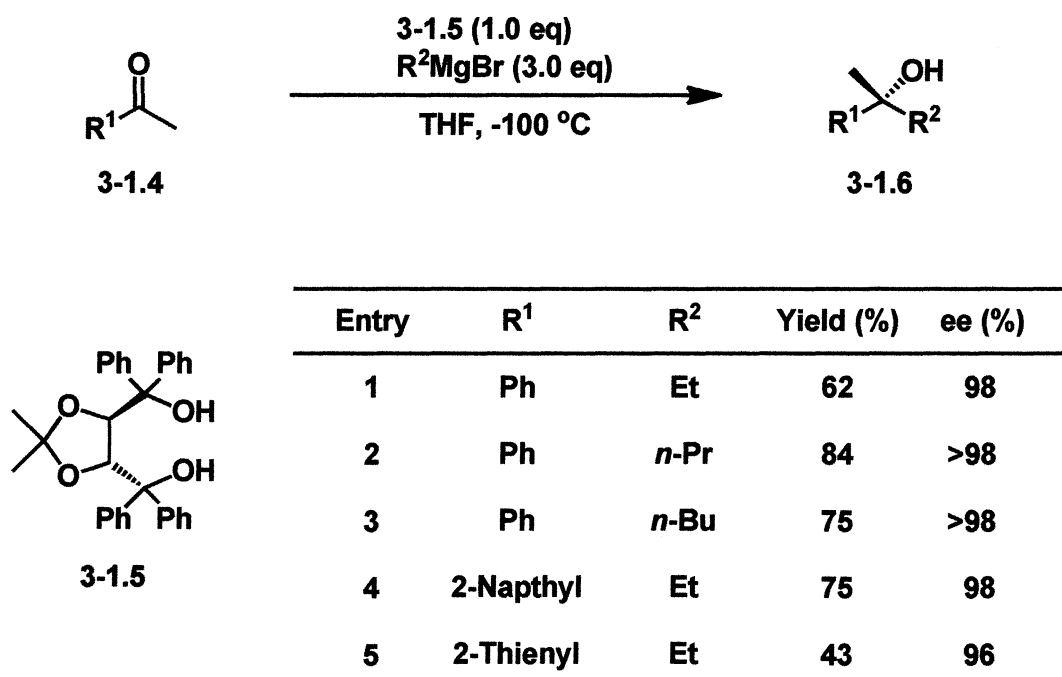
Scheme 3-1-1：有機リチウム試薬のエナンチオ選択的付加



Entry	R ¹	R ²	Temperature (°C)	Yield (%)	ee (%)
1	Ph	Me	-78	95	75
2	1-Naphthyl	Me	-78	91	71
3	(<i>E</i>)-PhCH=CH	Me	-63	79	85
4	PhCH ₂ CH ₂	Me	-63	96	91
5	PhCH ₂ CH ₂	<i>n</i> -Bu	-78	82	57
6	PhCH ₂ CH ₂	Vinyl	-78	95	89

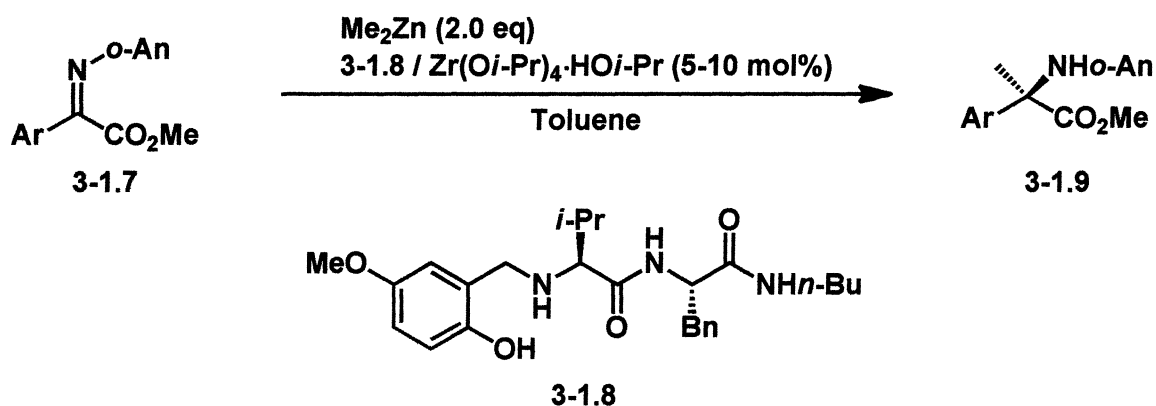
1994 年 Seebach らはケトンに対する Grignard 試薬のエナンチオ選択的付加反応について報告している (Scheme 3-1-2)。TADDOL リガンド **3-1.5** に対し、3 当量の Grignard 試薬を用いて求核剤を調製し、ケトン **3-1.4** を作用させることでアルコール **3-1.6** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。³⁰⁾

Scheme 3-1-2 : Grignard 試薬のエナンチオ選択的付加



2008 年 Hoveyda らはイミンに対する有機亜鉛試薬のエナンチオ選択的付加反応について報告している (Scheme 3-1-3)。Zr 錯体とペプチドリガンド **3-1.8** 存在下、イミノエステル **3-1.7** に対し Me_2Zn を作用させることでアミノエステル **3-1.9** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。
31)

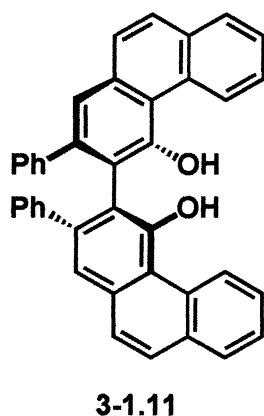
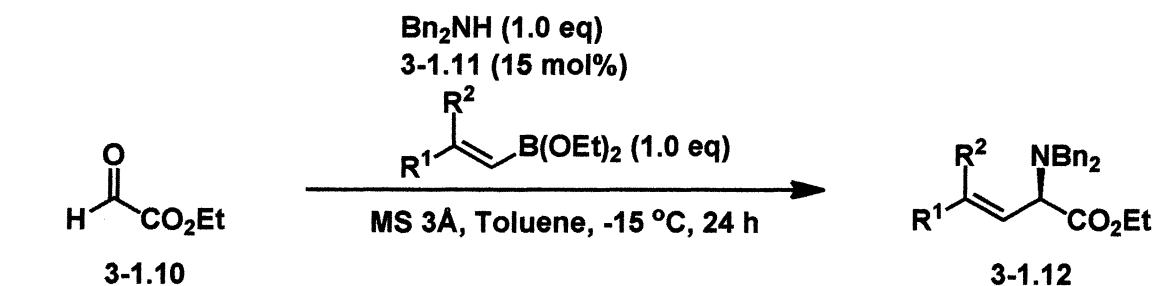
Scheme 3-1-3 : イミンに対する有機亜鉛試薬のエナンチオ選択的付加



Entry	Ar	Temperature (°C)	Yield (%)	ee (%)
1	Ph	-15	94	95
2	1-Naphthyl	4	91	92
3	2-MeOC ₆ H ₄	22	91	88
4	4-MeOC ₆ H ₄	4	95	96
5	4-CF ₃ C ₆ H ₄	-15	94	96
6	2-BrC ₆ H ₄	4	98	91
7	3-ClC ₆ H ₄	-15	91	95

2008 年 Schaus らはイミニウム塩に対する有機ホウ素試薬のエナント選択的付加反応について報告している (Scheme 3-1-4)。グリオキシル酸エチル **3-1.10** と Bn_2NH から系内でイミニウムを調製し、ビフェノールリガンド **3-1.11** 存在下、有機ホウ素試薬を作用させることでアミノエステル **3-1.12** を良好な収率、高いエナント選択性で得ている。³²⁾

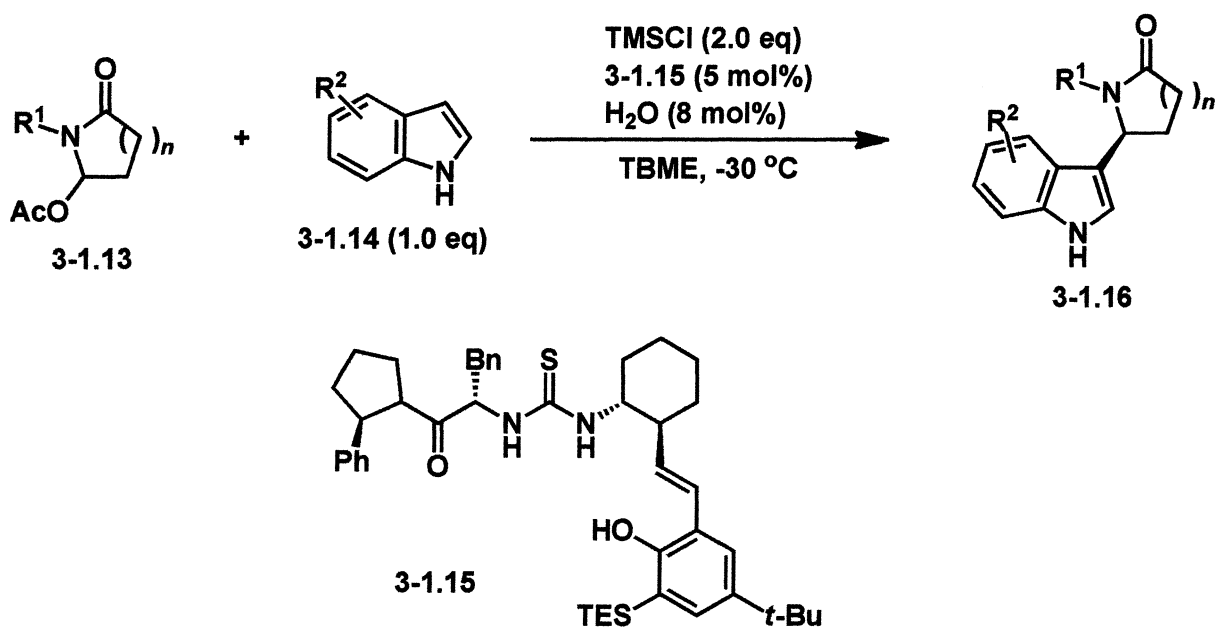
Scheme 3-1.4 : イミニウム塩に対する有機ホウ素試薬のエナント選択的付加



Entry	R^1	R^2	Yield (%)	ee (%)
1	Ph	H	81	91
2	4-MeOC ₆ H ₄	H	84	92
3	4-BrC ₆ H ₄	H	82	90
4	3-C ₄ H ₃ S	H	87	90
5	C ₆ H ₁₁	H	76	94
6	Ph	Me	78	90

2009 年 Jacobsen らはイミニウム塩に対するインドールのエナンチオ選択的付加反応について報告している (Scheme 3-1-5)。ピロール誘導体 **3-1.13** に対し TMSCl を用いて系内でアシルイミニウム塩を調製し、チオウレア触媒 **3-1.15** 存在下、インドール **3-1.14** を作用させることで付加体 **3-1.16** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。
33)

Scheme 3-1-5 : アシルイミニウム塩に対するインドールのエナンチオ選択的付加

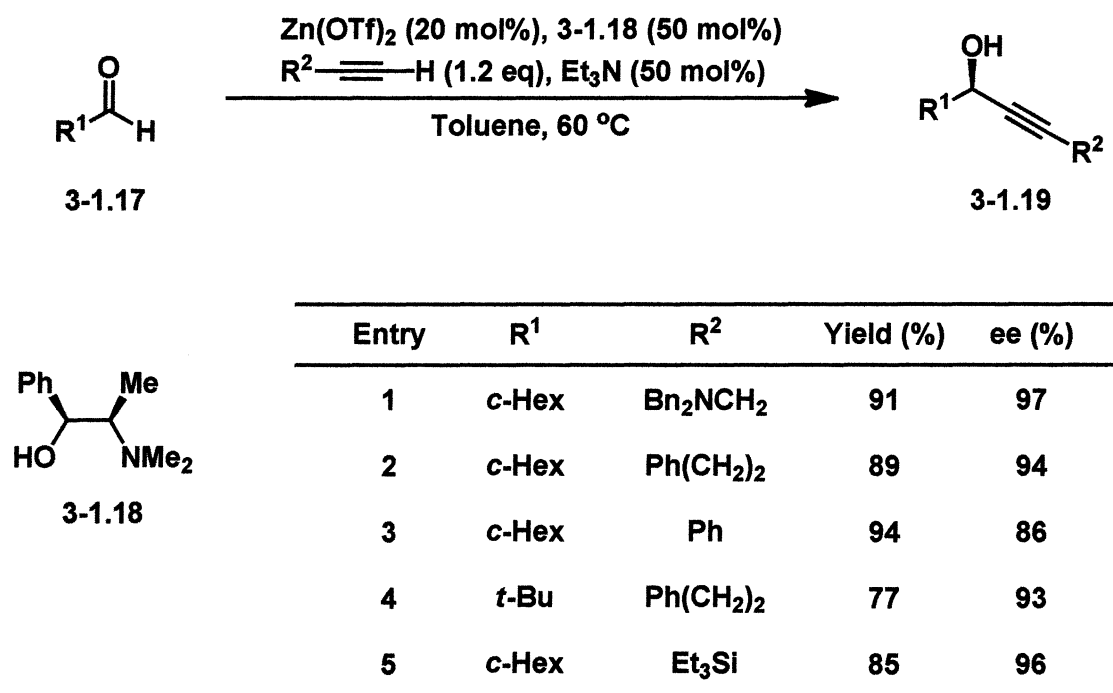


Entry	<i>n</i>	R ¹	R ²	Yield (%)	ee (%)
1	1	Me	H	90	93
2	1	Bn	H	93	86
3	1	Bn	4-Me	86	95
4	2	Me	H	60	92
5	2	Bn	H	70	93
6	2	Bn	5-Me	93	94

上記の例ではカルボニル化合物に対する様々な求核剤の付加反応について紹介した。以下の例ではカルボニル化合物に対する金属アセチリドのエナント選択的付加反応について説明する。

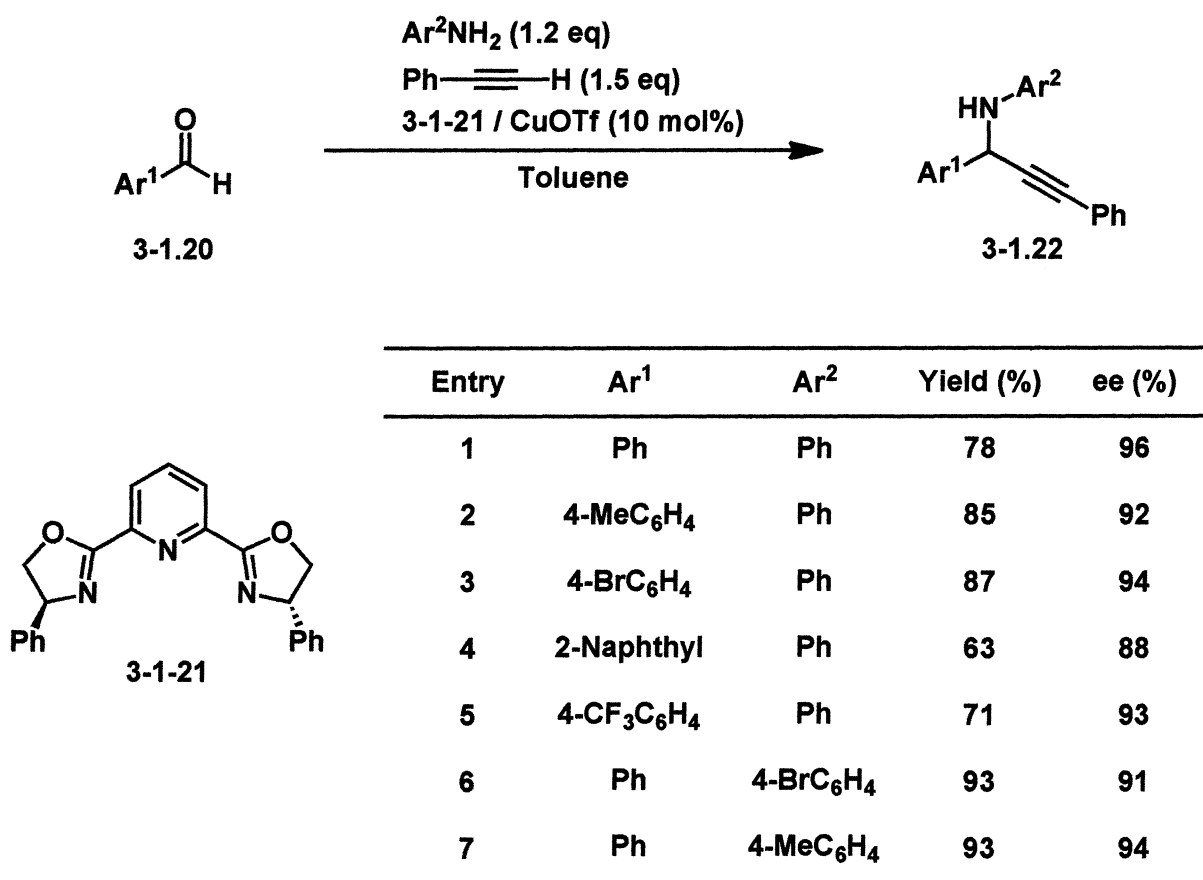
2001年 Carreira らはアルデヒドに対する亜鉛アセチリドのエナント選択的付加反応について報告している (Scheme 3-1-6)。Zn(OTf)₂、エフエドリンリガンド **3-1.18**、末端アルキン、Et₃N から調製した亜鉛アセチリドに対し、アルデヒド **3-1.17** を作用させることでプロパルギルアルコール **3-1.19** を良好な収率、高いエナント選択性で得ている。³⁴⁾

Scheme 3-1-6：アルデヒドに対する亜鉛アセチリドのエナント選択的付加



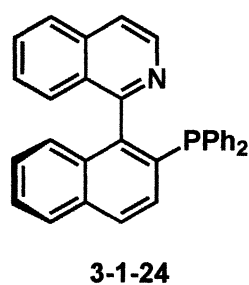
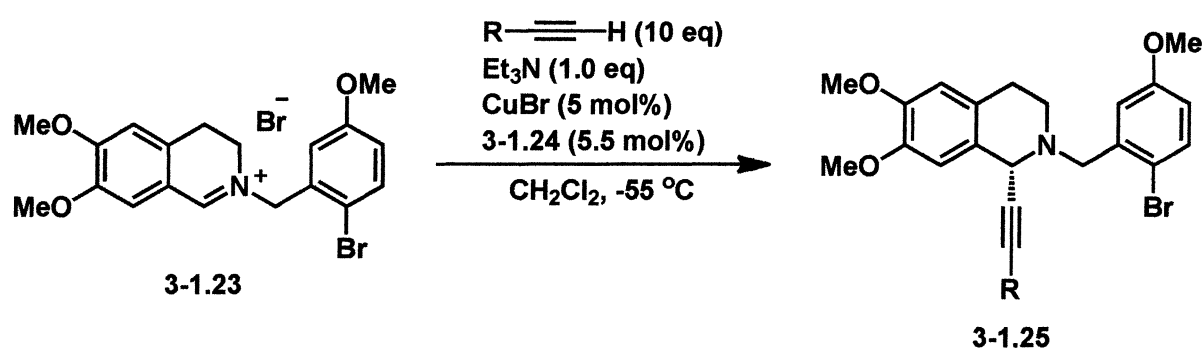
2002年 Liらは系内で生じるイミンに対する銅アセチリドのエナンチオ選択的付加反応について報告している (Scheme 3-1-7)。アルデヒド **3-1.20** とアニリンから系内でイミンを調製し、Pybox リガンド **3-1.21** 存在下、銅アセチリドを作用させることでプロパルギルアミン **3-1.22** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。³⁵⁾

Scheme 3-1-7 : イミンに対する銅アセチリドのエナンチオ選択的付加



2006 年 Schreiber らはイミニウム塩に対する銅アセチリドのエナント選択的付加反応について報告している (Scheme 3-1-8)。QUINAP リガンド **3-1.24** 存在下、イミニウム塩 **3-1.23** に対し、銅アセチリドを作用させることでプロパルギルアミン **3-1.25** を良好な収率、高いエナント選択性で得ている。³⁶⁾

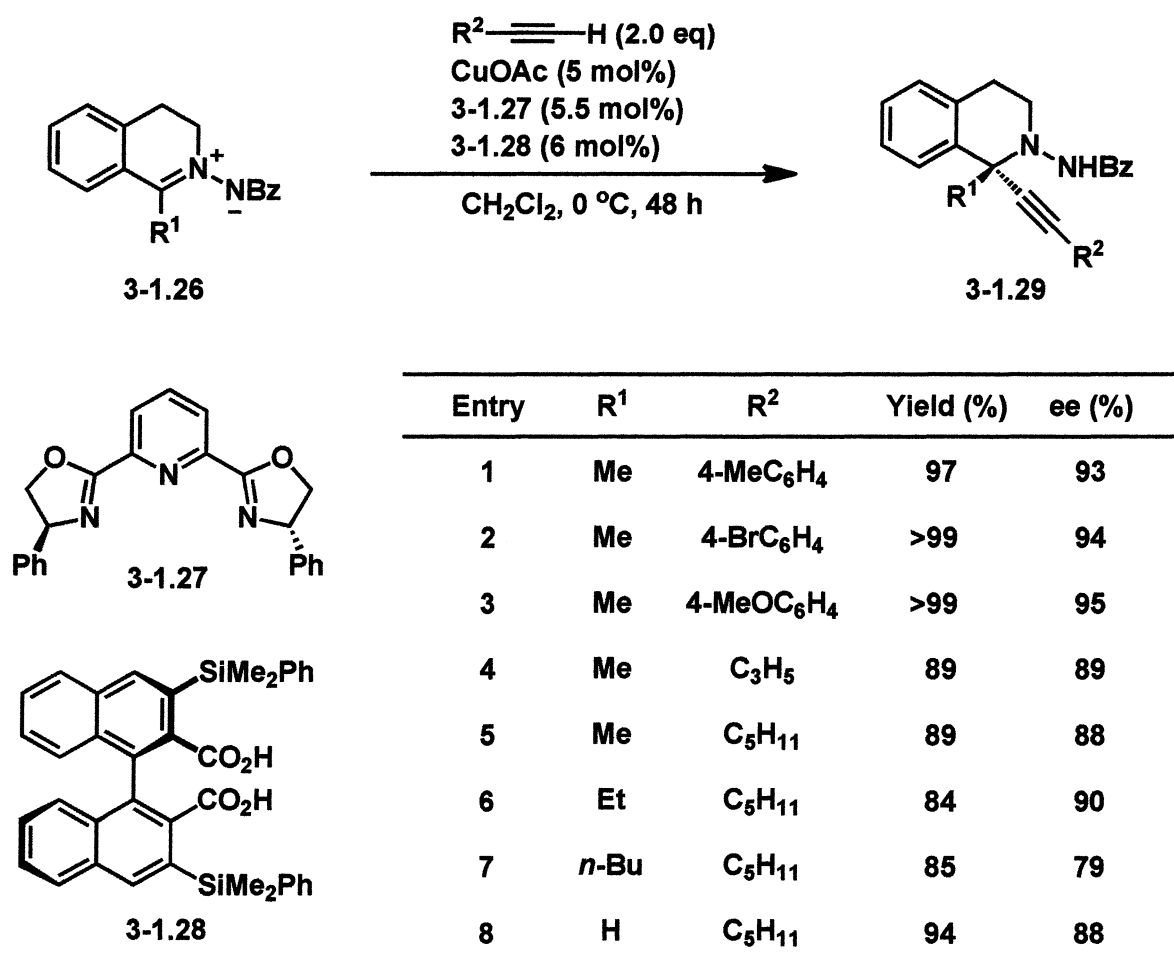
Scheme 3-1-8 : イミニウム塩に対する銅アセチリドのエナント選択的付加



Entry	R	Yield (%)	ee (%)
1	Ph	85	95
2	SiMe ₃	91	99
3	OEt	95	70
4	CH ₂ OMe	78	98

2011 年丸岡らはアゾメチンイミンに対する銅アセチリドのエナンチオ選択的付加反応を報告している (Scheme 3-1-9)。Pybox リガンド **3-1.27** 存在下、アゾメチンイミン **3-1.26** に対し、銅アセチリドと添加剤として酸触媒 **3-1.28** を作用させることでテトラヒドロイソキノリン **3-1.29** を良好な収率、高いエナンチオ選択性で得ている。³⁷⁾

Scheme 3-1-9 : アゾメチンイミンに対する銅アセチリドのエナンチオ選択的付加



このようにカルボニル化合物に対する様々な求核剤を用いたエナンチオ付加反応について多数報告されている。そこで本修士研究では銅アセチリドに着目し、この手法を用いることで四級炭素有する α -アミノ酸誘導体の不斉合成を検討した。

Grignard 試薬は反応性が高く、反応温度を低温にする必要がある、また、不斉リガンドを化学量論量用いる必要がある。さらに、嵩高いベンジル基を二つ有するイミニウム塩は立体的に込み合っていると考えられるので、適度な反応性と立体的に空いている銅アセチリドが有効であると考えられる

また、オキサゾリンリガンドはアミノ酸を原料にして、様々な基質を合成することができるため、基質に合わせて形を変えやすいという利点がある。

次節ではアミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩に対する銅アセチリドのエナンチオ選択的求核付加反応について種々検討を行ったので詳細に述べる

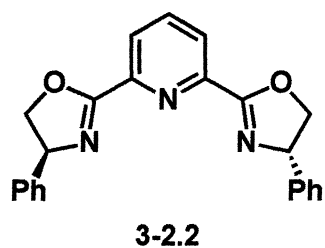
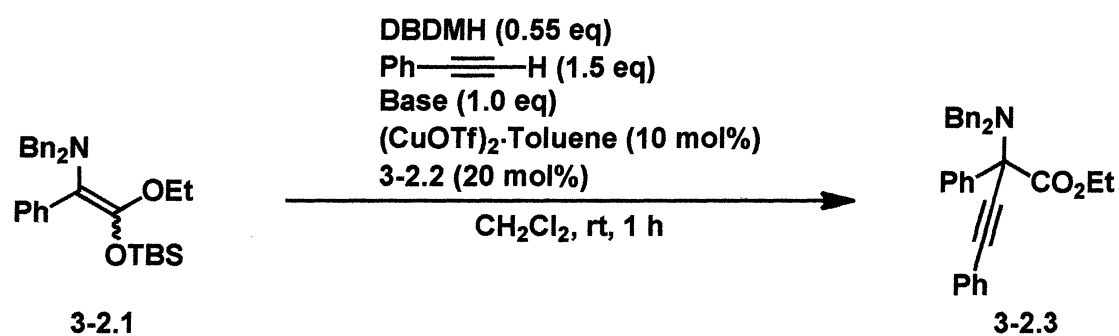
イミニウム塩に対するエナンチオ選択的 求核付加反応による不斉四級炭素構築

光学活性なアミノ酸は生理活性物質や天然物などの有用な合成中間体である。これらの合成法の一つにイミンへの有機金属試薬の付加反応がある。特に、金属アセチリドを用いた付加反応では温和な条件下、触媒量の金属試薬を用いることで、光学活性なプロパルギルアミンを高いエナンチオ選択性で得ることができる有用な方法である。また、銅錯体とキラルなリガンドの組み合わせも多数報告されている。

この反応をアミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩に対する付加反応に応用することで光学活性な α -アミノ酸誘導体を得られるのではないかと考えた。そこで、エナンチオ選択的付加反応への応用に向けて、種々検討を行った。その詳細について以下報告する。

まず、Li らが報告しているイミンに対する銅アセチリドのエナント選択的付加反応の条件を参考に付加反応を行った (Table 3-2-1)。³⁵⁾アミノケテンシリルアセタール **3-2.1** に対し、トルエン溶媒下、酸化剤として DBDMH を用いてイミニウム塩を調製し、フェニルアセチレン、銅錯体、Pybox リガンド **3-2.2** を作用させ、付加反応を行ったが、付加体 **3-2.3** は得られなかった (Entry 1)。次に、銅錯体、リガンドがトルエン溶媒に溶けていなかったのを溶媒をジクロロメタンに変えて反応を行ったが、付加体は得られなかった (Entry 2)。また、フェニルアセチレンと CuOTf だけでは銅アセチリドが形成していないのではないかと考え、Et₃N を塩基として用いて反応を行ったところ、付加体が得られたが、低い選択性となった (Entry 3)。塩基がリガンドとして働かないように、より嵩高い塩基として *i*-Pr₂NEt、Cy₂NMe を用いて反応を行ったが、選択性の向上は見られなかった (Entries 4-5)。次に無機塩基として Cs₂CO₃ を用いて反応を行ったが、付加体は得られなかった (Entry 6)。

Table 3-2-1 : 溶媒・塩基の検討

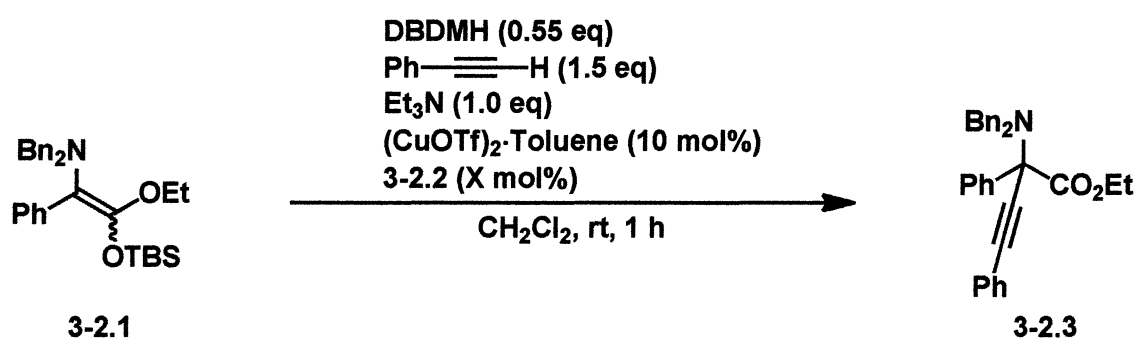


Entry	Base	Yield (%)	ee (%)
1 ^{a,b}	—	0	—
2 ^a	—	0	—
3	Et ₃ N	25	16
4	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	10	13
5	Cy ₂ NMe	30	12
6	Cs ₂ CO ₃	0	—

a : Reaction time was 18-21 h.
b : Toluene was used.

また、リガンドが反応を促進しているか否かを検討した (Table 3-2-2)。リガンドを用いずに反応を行ったところ、リガンドを用いた場合 (Entry 1)と同程度の収率で付加体が得られた (Entry 2)ので、リガンドが関与せずに付加反応が進行しているのではないかと考えた。そこで、リガンドの量を 30 mol%に増やして反応を行ったところ、わずかに収率が向上したが、選択性の向上は見られなかった (Entry 3)。

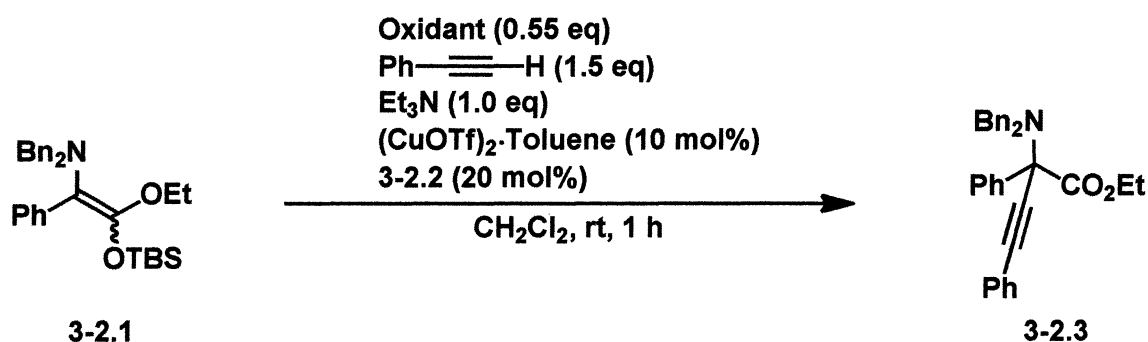
Table 3-2-2 : リガンドの触媒量の検討



Entry	3-2.2 (mol%)	Yield (%)	ee (%)
1	20	25	16
2	0	29	—
3	30	32	12

以前の検討においてハロゲンを有する酸化剤、特に臭素化剤を用いたときに、最もよい収率で付加体を得られたため、臭素原子を有する酸化剤を用いて検討を行った (Table 3-2-3)。臭素・ジオキサン錯体を用いて反応を行ったが、収率の低下が見られた (Entry 1)。NBS を用いて反応を行ったところ、わずかに選択性の向上が見られた (Entry 2)。酸化剤の対イオンが選択性に影響を及ぼしているのではないかと考え、対イオンを引き離そうと銀塩を加えて反応を行ったが、付加体は得られなかった (Entries 5, 6)。

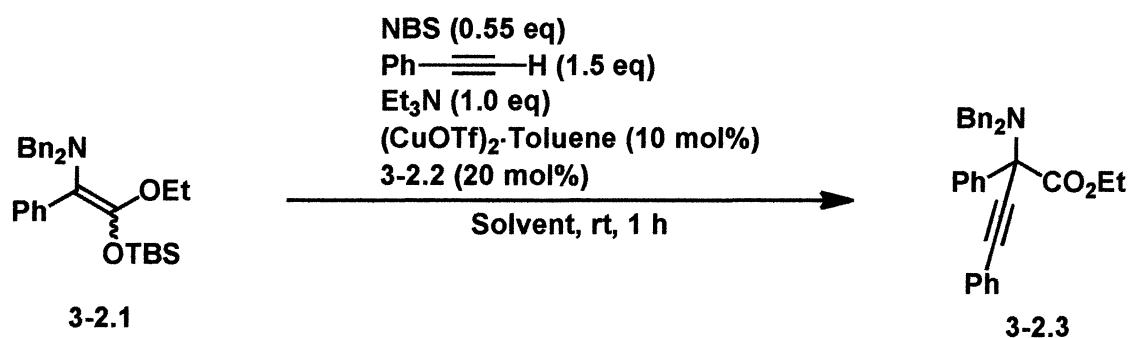
Table 3-2-3 : 酸化剤の検討



Entry	Oxidant (eq)	Additive	Yield (%)	ee (%)
1	DBDMH (0.55)	—	25	16
2	Br ₂ -Dioxane (1.0)	—	18	17
3	NBS (1.0)	—	21	26
4	NIS (1.0)	—	25	12
5	NBS (1.0)	AgBF ₄	0	—
6	NBS (1.0)	AgSbF ₆	0	—

ジクロロメタンを用いたとき最もよい選択性で付加体が得られたのでハロメタン系の溶媒を用いて検討を行った (Table 3-2-4)。ジクロロエタン溶媒を用いたとき同程度の選択性で付加体が得られた (Entry 3)。クロロホルム溶媒では付加体は痕跡量でしか得られなかった (Entry 3)。極性の低い四塩化炭素溶媒では銅錯体、リガンドが溶けず、付加体が得られなかった (Entry 4)。

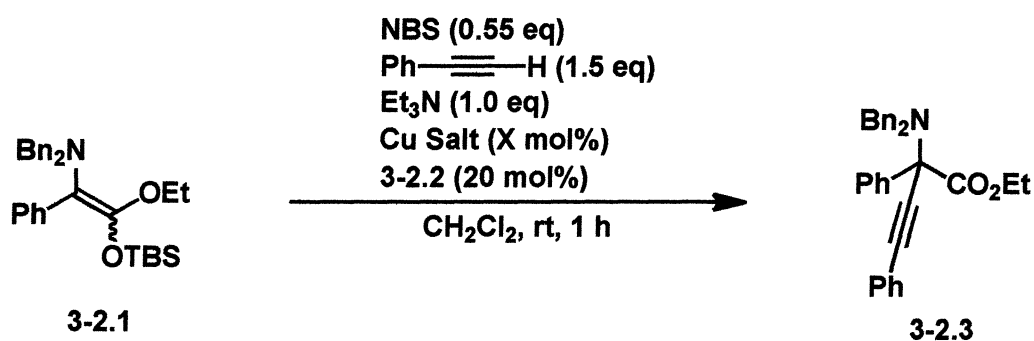
Table 3-2-4 : 溶媒の検討



Entry	Solvent	Yield (%)	ee (%)
1	CH ₂ Cl ₂	21	26
2	C ₂ H ₄ Cl ₂	8	24
3	CHCl ₃	2	N.D.
4	CCl ₄	0	—

一価の $(\text{CuOTf})_2$ 錯体は不安定で取り扱いが困難であったため、銅塩の検討を行った (Table 3-2-5)。二価の $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ を用いて反応を行ったところ、同程度の収率、選択性で付加体を得られた (Entry 3) が、一価の塩化銅や臭化銅では選択性が低下した (Entries 4, 5)。

Table 3-2-5 : 銅塩の検討



Entry	Cu salt (X mol%)	Yield (%)	ee (%)
1	$(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{Toluene (10)}$	21	26
2	$(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{Benzene (10)}$	25	22
3	$\text{Cu}(\text{OTf})_2 \text{ (20)}$	18	24
4	CuCl (20)	24	17
5	CuBr (20)	14	17

以上、述べてきたようにアミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩に対して、銅アセチリドを求核剤として用いて付加反応を行うことで未だ低い光学純度ではあるが、 α -アミノ酸誘導体がエナント選択的に得られた。

現在、収率および光学純度の向上を目指して研究を進めており、今後四級炭素を有する α -アミノ酸誘導体の有用な合成法の一つになることが期待される。

実験の部

NMR スペクトルは日本電子製 A-500、ECX-400P、EX-270 を使用し、内部基準にはテトラメチルシラン(TMS)を用いた。赤外吸収スペクトルは、日本分光製 FT / IR-460 Plus を使用した。マスマスペクトルは日本電子製 MS-700D Accu TOF 及び島津製 GCMS-QP2010 Ultra を使用した。旋光度は日本分光製 P-1020 を使用した。光学純度は日立製作所製 L-4000、L-6000、L-7100、L-7400 を使用した。カラムクロマトグラフィーを用いた精製には充填剤に関東化学 Silica Gel 60N を用い、薄層クロマトグラフィーを用いた精製では Merck Kiesel Gel GF254 を担持したものをを用いた。

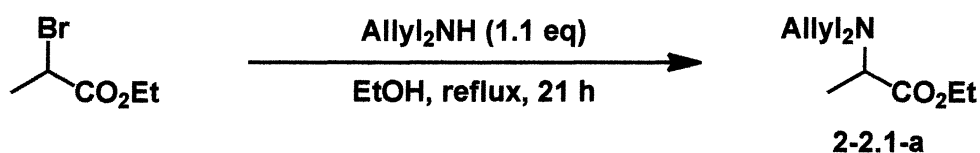
テトラヒドロフラン(THF)は塩化銅(I)から蒸留し、さらに使用の直前にナトリウムベンゾフェノンケチルから蒸留したものをを使用した。ジエチルエーテル(Et_2O)は使用の直前にナトリウムベンゾフェノンケチルから蒸留したものをを使用した。プロピオニトリル(EtCN)は水素化カルシウムで前乾燥した後に、五酸化二リンから蒸留したものをを使用した。アセトニトリル(MeCN)は水素化カルシウムで前乾燥した後に、五酸化二リンから蒸留し、さらに水素化カルシウムから蒸留したものをを使用した。ジメトキシエタン(DME)は水素化カルシウムから蒸留し、さらに塩化銅(I)から蒸留したものをを使用した。エタノール(EtOH)はナトリウムから蒸留したものをを使用した。ジクロロメタン(CH_2Cl_2)は五酸化二リンで前乾燥した後に、水素カルシウムから蒸留したものをを使用した。ジクロロエタン($\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$)は五酸化二リンで前乾燥した後に、水素化カルシウムから蒸留したものをを使用した。N,N-ジメチルホルム

アミド(DMF)は五酸化ニリンで前乾燥した後に、水素化カルシウムから減圧蒸留したものを使用した。トルエン(Toluene)は塩化カルシウムで前乾燥した後に、蒸留したものを使用した。クロロホルム(CHCl_3)はアルミナカラムを通した後に、塩化カルシウムから蒸留したものを使用した。四塩化炭素(CCl_4)は塩化カルシウムから蒸留したものを使用した。トリエチルアミン(Et_3N)は水素化カルシウムから蒸留したものを使用した。その他の試薬類は市販品を蒸留あるいは再結晶により精製したもの、もしくはそのまま使用した。反応は特別の場合を除きすべてアルゴン雰囲気下で行い、反応容器はセプタムで栓をした。また、本実験で用いたガラス器具及びシリンジはすべて加熱乾燥後、真空ポンプで減圧乾燥したものを使用した。なお、各実験題目の後に実験番号を記述した。また、本修士研究で合成した化合物のスペクトルデータは本項の最後にまとめて記載した。

第二章 第二節

[2-2.1] 出発物質に用いた *N,N*-ジアリル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン(2-2.1)は以下の方法で合成した。

[2-2.1-a] エチル 2-(ジアリルアミノ)プロパノエート(2-2.1-a)の合成(HC-8)

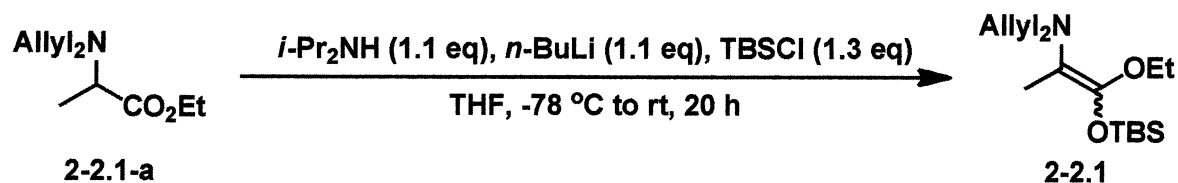


アルゴン気流下、100 mL ニロナス型フラスコ中、2-ブロモプロピオン酸エチル 2.20 mL (16.9 mmol)の EtOH 溶液(30.0 mL)にジアリルアミン 2.30 mL (18.6 mmol)を滴下して、加熱還流下、21 時間攪拌した。反応の後処理は以下に示した手順で行った。まず、減圧下濃縮し、水酸化ナトリウム水溶液 50.0 mL を加え、ジクロロメタン 150 mL で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20：1)によって行った。

・エチル 2-(ジアリルアミノ)プロパノエート(2-2.1-a)

収率 42% (1.404 g)

[2-2.1-b] *N,N*-ジアリル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン(2-2.1)の合成(HC-9)



アルゴン気流下、100 mL ニロナス型フラスコ中、ジイソプロピルアミン 0.930 mL (6.60 mmol)の THF 溶液(15.0 mL)を 0 °C に冷却した後、*n*-BuLi 4.40 mL (6.60 mmol, 1.46 M ヘキサン溶液)を滴下し、0 °C のまま 10 分間攪拌した。-78 °C に冷却した後、エチル 2-(ジアリルアミノ)プロパノエート(2-2.1-a) 1.184 g (6.00 mmol)の THF 溶液(8.00 mL)を滴下し、-78 °C で 20 分間攪拌した後、*tert*-ブチルジメチルシリルクロライド[TBSCl] 1.176 g(7.80 mmol)の THF 溶液(7.00 mL)を滴下して、室温まで自然昇温しながら 20 時間攪拌した。ヘキサンで希釈した後、減圧下濃縮し、セライトろ過した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はガラスチューブオーブンをを用いた減圧蒸留(0.5 mmHg, 120 °C)によって行った。

・ *N,N*-ジアリル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン(2-2.1)

収率 58% (1.079 g)

[Table 2-2-1, Entry 1] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジアリル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン(2-2.1)と *i*-PrMgCl との付加反応(HC-10)

アルゴン気流下、30 mL ニロ型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド[NBS] 35.6 mg (0.200 mmol)を-78 °C に冷却した後、*N,N*-ジアリル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン(2-2.1) 62.3 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00

mL)溶液を滴下し、続いて *i*-PrMgCl 0.430 mL (0.400 mmol, 0.930 M in THF)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝20：1)によって行った。

・ エチル-2-ジアリルアミノ-2,3-ジメチルブタノエート(2-2.2)

収率 22% (11.1 mg)

[Table 2-2-1, Entry 2] DME 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジアリル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン(2-2.1)と *i*-PrMgCl との付加反応(HC-11)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド[NBS] 35.6 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジアリル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン(2-2.1) 62.3 mg (0.200 mmol)の DME (1.00 mL)溶液を滴下し、続いて *i*-PrMgCl 0.430 mL (0.400 mmol, 0.930 M in THF)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1)によって行った。しかしながら、エチル-2-ジアリル-アミノ-2,3-ジメチルブタノエート(2-2.2)は全く得られなかった。

・ エチル-2-ジアリルアミノ-2,3-ジメチルブタノエート(2-2.2)

収率 0%

[Table 2-2-1, Entry 3] THF 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジアリル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン(2-2.1)と *i*-PrMgCl との付加反応(HC-12)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド[NBS] 35.6 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジアリル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン(2-2.1) 62.3 mg (0.200 mmol)の THF (1.00 mL) 溶液を滴下し、続いて *i*-PrMgCl 0.430 mL (0.400 mmol, 0.930 M in THF)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)によって行った。

・ エチル-2-ジアリルアミノ-2,3-ジメチルブタノエート(2-2.2)

収率 trace

[Table 2-2-1, Entry 4] Et₂O 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジアリル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン(2-2.1)と *i*-PrMgCl との付加反応(HC-13)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド[NBS] 35.6 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジアリル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン(2-2.1) 62.3 mg (0.200 mmol)の Et₂O (1.00

mL)溶液を滴下し、続いて *i*-PrMgCl 0.430 mL (0.400 mmol, 0.930 M in THF)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝20：1)によって行った。

・ エチル-2-ジアリルアミノ-2,3-ジメチルブタノエート(2-2.2)

収率 6% (2.8 mg)

[Table 2-2-1, Entry 5] EtCN 溶媒中、PhI(OAc)₂ 存在下での *N,N*-ジアリル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン(2-2.1)と *i*-PrMgCl との付加反応(HC-14)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、ヨードソベンゼンジアセテート[PhI(OAc)₂] 64.4 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジアリル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン(2-2.1) 62.3 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、続いて *i*-PrMgCl 0.430 mL (0.400 mmol, 0.930 M in THF)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝5：1)によって行った。しかしながら、エチル-2-ジアリル-アミノ-2,3-ジメチルブタノエート(2-2.2)は全く得られなかった。

・ エチル-2-ジアリルアミノ-2,3-ジメチルブタノエート(2-2.2)

収率 0%

[Table 2-2-1, Entry 6] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジアリル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン(2-2.1)と *i*-PrMgCl との付加反応(HC-15)

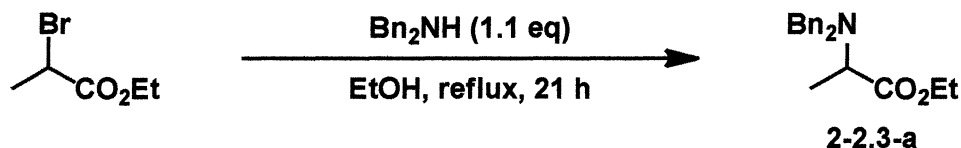
アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 57.2 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジアリル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン(2-2.1) 62.3 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、続いて *i*-PrMgCl 0.430 mL (0.400 mmol, 0.930 M in THF)を滴下して、室温まで昇温しながら7時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mLで停止させた。酢酸エチル 80.0 mLで抽出し、飽和食塩水 10.0 mLで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5：1)によって行った。

・エチル-2-ジアリルアミノ-2,3-ジメチルブタノエート(2-2.2)

収率 trace

[2-2.3] 出発物質に用いた *N,N*-ジベンジル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン(2-2.3)は以下の方法で合成した。

[2-2.3-a] エチル 2-(ジベンジルアミノ)プロパノエート(2-2.3-a)²⁷⁾の合成(HC-23)

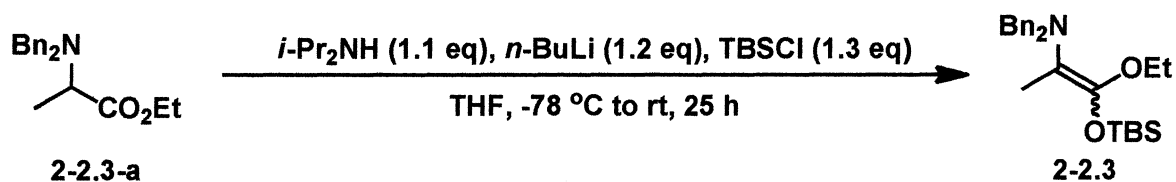


アルゴン気流下、100 mL ニロナス型フラスコ中、2-ブロモプロピオン酸エチル 3.20 mL (25.0 mmol) の EtOH 溶液 (30.0 mL) にジベンジルアミン 5.30 mL (27.5 mmol) を滴下して、加熱還流下、21 時間攪拌した。反応の後処理は以下に示した手順で行った。まず、減圧下濃縮し、水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出を行った。次に、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)プロパノエート (2-2.3-a)²⁷⁾

収率 60% (4.469 g)

[2-2.3-b] *N,N*-ジベンジル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン (2-2.3) の合成 (HC-24)



アルゴン気流下、100 mL ニロナス型フラスコ中、ジイソプロピルアミン 0.930 mL (6.60 mmol) の THF 溶液 (15.0 mL) を 0 °C に冷却した後、*n*-BuLi 5.40 mL (7.20 mmol, 1.34 M ヘキサン溶液) を滴下し、0 °C のまま 10 分間攪拌した。-78 °C に冷却した後、エチル 2-(ジベンジルアミノ)プロパノエート (2-2.3-a) 1.784 g (6.00 mmol) の THF 溶液 (8.00 mL) を滴下し、-78 °C で 20 分間攪拌した後、*tert*-ブチルジメチルシリルクロライド [TBSCl] 1.176 g

(7.80 mmol)の THF 溶液(7.00 mL)を滴下して、室温まで自然昇温しながら 25 時間攪拌した。ヘキサンで希釈した後、減圧下濃縮し、セライトろ過した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は行わず、次の反応にそのまま用いた。

・ *N,N*-ジベンジル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン(2-2.3)

収率 88% (2.169 g)

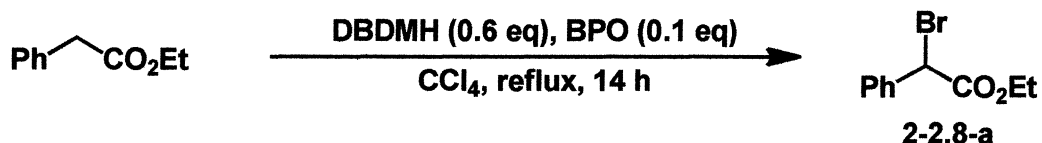
[Scheme 2-2-1] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジベンジル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン(2-2.3)と *i*-PrMgCl との付加反応(HC-25)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド[NBS] 35.6 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシプロパ-1-エン-2-アミン(2-2.3) 82.3 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、続いて *i*-PrMgCl 0.430 mL (0.400 mmol, 0.930 M in THF)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。

・ エチル-2-ジベンジル-アミノ-2,3-ジメチルブタノエート(2-2.4)

収率 7% (4.7 mg)

[2-2.8] 出発物質に用いた *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)は以下の方法で合成した。



・エチル 2-ブromo-2-フェニルアセテート (2-2.8-a)³⁸⁾

[2-2.8-b] エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルアセテート
(2-2.8-b)²⁷⁾
の合成(HC-30)

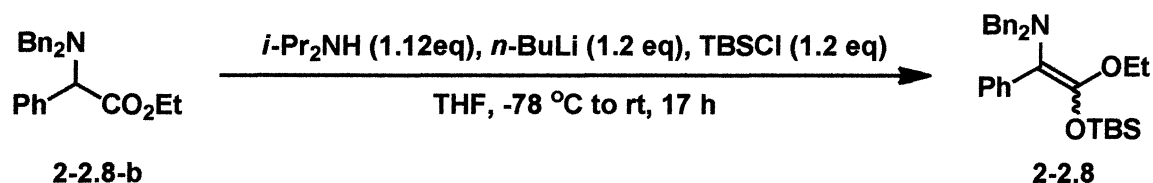
アルゴン気流下、100 mL ニロナス型フラスコ中、エチル 2-ブ
ロモ-2-フェニルアセテート (2-2.8-a) 4.026 g (16.6 mmol) の EtOH

溶液 (50.0 mL) にジベンジルアミン 3.50 mL (18.2 mmol) を滴下して、加熱還流下、19 時間攪拌した。反応の後処理は以下に示した手順で行った。まず、減圧下濃縮し、水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出を行った。次に、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1) によって行った。

・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルアセテート (2-2.8-b)²⁷⁾

収率 83% (4.954 g)

[2-2.8-c] *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン (2-2.8) の合成 (HC-446)



アルゴン気流下、100 mL ニロナス型フラスコ中、ジイソプロピルアミン 3.80 mL (27.5 mmol) の THF 溶液 (15.0 mL) を 0 °C に冷却した後、*n*-BuLi 18.6 mL (27.5 mmol, 1.48 M ヘキサン溶液) を滴下し、0 °C のまま 10 分間攪拌した。-78 °C に冷却した後、エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルアセテート (2-2.8-b) 8.238 g (22.9 mmol) の THF 溶液 (8.00 mL) を滴下し、-78 °C で 10 分間攪拌した後、*tert*-ブチルジメチルシリルクロライド [TBSCl] 4.145 g (27.5 mmol) の THF 溶液 (7.00 mL) を滴下して、室温まで自然昇温しながら 17 時間攪拌した。ヘキサンで希釈した後、減圧下濃縮し、セライトろ過した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成

物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：ジエチルエーテル：トリエチルアミン = 30 : 1 : 0.3)によって行った。

・ *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン (2-2.8)

収率 51% (5.561 g, *dr* = 79 : 21)

[Table 2-2-2, Entry 1] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン (2-2.8) と *i*-PrMgCl との付加反応 (HC-221)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 35.6 mg (0.200 mmol) を -78 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン (2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol) の EtCN (1.00 mL) 溶液を滴下し、続いて *i*-PrMgCl 0.440 mL (0.400 mmol, 0.910 M in Et₂O) を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1)によって行った。

・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-3-メチル-2-フェニルブタノエート (2-2.9a)

収率 53% (43.2 mg)

[Table 2-2-2, Entry 2] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニル

エテナミン(2-2.8)と *i*-PrMgBr との付加反応(HC-222)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド[NBS] 35.6 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、続いて *i*-PrMgBr 0.490 mL (0.400 mmol, 0.820 M in Et₂O)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=15：1)によって行った。

・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-3-メチル-2-フェニルブタノエート(2-2.9a)

収率 64% (52.0 mg)

[Table 2-2-2, Entry 3] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-64)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド[NBS] 35.6 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.460 mL (0.400 mmol, 0.870 M in Et₂O)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸

エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝30：1)によって行った。

- ・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)
収率 62% (48.1 mg)

[Table 2-2-3, Entry 1] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-64)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド[NBS] 35.6 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.460 mL (0.400 mmol, 0.870 M in Et₂O)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝30：1)によって行った。

- ・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)
収率 62% (48.1 mg)

[Table 2-2-3, Entry 2] EtCN 溶媒中、NCS 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニル

エテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-53)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-クロロスクシンイミド[NCS] 26.5 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.520 mL (0.400 mmol, 0.760 M in Et₂O)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=30：1)によって行った。

・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)
収率 4% (3.4 mg)

[Table 2-2-3, Entry 3] EtCN 溶媒中、NIS 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-49)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ヨードスクシンイミド[NIS] 45.0 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.520 mL (0.400 mmol, 0.760 M in Et₂O)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水

硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝30：1)によって行った。

- ・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)
収率 56% (43.1 mg)

[Table 2-2-3, Entry 4] EtCN 溶媒中、PhIO 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-39)

アルゴン気流下、30 mL ニ口型ナスフラスコ中、ヨードシルベンゼン[PhIO] 44.0 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL) 溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.520 mL (0.400 mmol, 0.760 M in Et₂O)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝30：1)によって行った。しかしながら、エチル-2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)は全く得られなかった。

- ・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)
収率 0%

[Table 2-2-3, Entry 5] EtCN 溶媒中、PhI(OAc)₂ 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェ

ニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-41)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、ヨードソベンゼンジアセテート[PhI(OAc)₂] 64.4 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.520 mL (0.400 mmol, 0.760 M in Et₂O)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。¹H-NMR でエチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)の存在が確認できなかったので精製を行わなかった。

- ・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)
収率 0%

[Table 2-2-3, Entry 6] EtCN 溶媒中、BPO 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-45)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、過酸化ベンゾイル[BPO] 48.5 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.520 mL (0.400 mmol, 0.760 M in Et₂O)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル

80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝30：1)によって行った。しかしながら、エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)は全く得られなかった。

・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)
収率 0%

[Table 2-2-3, Entry 7] EtCN 溶媒中、DCDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-54)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン[DCDMH] 39.4 mg (0.200 mmol)を-78 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.520 mL (0.400 mmol, 0.760 M in Et₂O)を滴下して、室温まで昇温しながら7時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝30：1)によって行った。

・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)
収率 44% (33.8 mg)

[Table 2-2-3, Entry 8] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジ

ベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-48)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 57.2 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.520 mL (0.400 mmol, 0.760 M in Et₂O)を滴下して、室温まで昇温しながら7時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mLで停止させた。酢酸エチル 80.0 mLで抽出し、飽和食塩水 10.0 mLで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=30：1)によって行った。

・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)
収率 63% (48.7 mg)

[Table 2-2-3, Entry 9] EtCN 溶媒中、DIDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-59)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジヨード-5,6-ジメチルヒダントイン[DIDMH] 76.0 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.520 mL (0.400 mmol, 0.760 M in Et₂O)を滴下して、室温まで昇温しながら7時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL

で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=30：1)によって行った。

- ・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)
収率 36% (27.5 mg)

[Table 2-2-3, Entry 10] EtCN 溶媒中、DDQ 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-55)

アルゴン気流下、30 mL ニ口型ナスフラスコ中、2,3-ジクロロ-4,5-ジシアノベンゾキノン[DDQ] 45.4 mg (0.200 mmol)を -78 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol) の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.52 mL (0.400 mmol, 0.760 M in Et₂O)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=30：1)によって行った。

- ・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)
収率 10% (7.8 mg)

[Table 2-2-3, Entry 11] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェ

ニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-70)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 57.2 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0250 mL (0.200 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.460 mL (0.400 mmol, 0.87 M in Et₂O)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 30 : 1)によって行った。

・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)
収率 73% (56.7 mg)

[Table 2-2-4, Entry 1] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-70)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 57.2 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0250 mL (0.200 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.460 mL (0.400 mmol, 0.8700 M in Et₂O)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌

した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 30 : 1)によって行った。

- ・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート (2-2.9b)
収率 73% (56.7 mg)

[Table 2-2-4, Entry 2] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン (2-2.8) と EtMgBr との付加反応 (HC-71)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン [DBDMH] 57.2 mg (0.200 mmol) を -78 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン (2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol) の EtCN (1.0 mL) 溶液を滴下した後、BF₃·OEt₂ 0.025 mL (0.200 mmol) を加え、続いて EtMgBr 0.350 mL (0.300 mmol, 0.870 M in Et₂O) を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 30 : 1)によって行った。

- ・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート (2-2.9b)
収率 59% (45.8 mg)

[Table 2-2-4, Entry 3] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-72)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 57.2 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0250 mL (0.200 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.280 mL (0.240 mmol, 0.870 M in Et₂O)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=30：1)によって行った。

・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)
収率 32% (24.8 mg)

[Table 2-2-4, Entry 4] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-73)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 28.6 mg (0.100 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0250 mL

(0.200 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.460 mL (0.400 mmol, 0.870 M in Et₂O)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 30 : 1)によって行った。

- ・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート (2-2.9b)
収率 53% (41.0 mg)

[Table 2-2-4, Entry 5] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン (2-2.8) と EtMgBr との付加反応 (HC-76)

アルゴン気流下、30 mL ニロ型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン [DBDMH] 57.2 mg (0.200 mmol) を -78 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン (2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol) の EtCN (1.00 mL) 溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0380 mL (0.300 mmol) を加え、続いて EtMgBr 0.460 mL (0.400 mmol, 0.870 M in Et₂O) を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 30 : 1)によって行った。

- ・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート (2-2.9b)

収率 60% (46.2 mg)

[Table 2-2-4, Entry 6] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-75)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 57.2 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0500 mL (0.400 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.460 mL (0.400 mmol, 0.870 M in Et₂O)を滴下して、室温まで昇温しながら 7 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=30：1)によって行った。

・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)

収率 62% (48.3 mg)

[Table 2-2-5, Entry 1] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-79)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 57.2 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチル

ジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0250 mL (0.200 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.520 mL (0.400 mmol, 0.760 M in Et₂O)を滴下して、-50 °Cまで昇温しながら 1 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 30 : 1)によって行った。

- ・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)
収率 60% (46.4 mg)

[Table 2-2-5, Entry 2] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-82)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 57.2 mg (0.200 mmol)を -78 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0250 mL (0.200 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.520 mL (0.400 mmol, 0.760 M in Et₂O)を滴下して、5 分間攪拌した。その後、デュアバスから取り出し、室温で 1 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマト

グラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝30：1)によって行った。

・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)

収率 76% (59.3 mg)

[Table 2-2-5, Entry 3] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-83)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 57.2 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.025 mL (0.200 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.520 mL (0.400 mmol, 0.760 M in Et₂O)を滴下して、5 分間攪拌した。その後、デュアバスから取り出し、室温で 30 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝10：1)によって行った。

・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)

収率 70% (54.8 mg)

[Table 2-2-5, Entry 4] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-86)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ

-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 57.2 mg (0.200 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0250 mL (0.200 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.520 mL (0.400 mmol, 0.760 M in Et₂O)を滴下して、5 分間攪拌した。その後、デュアバスから取り出し、室温で 10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。

・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)
収率 71% (57.7 mg)

[Table 2-2-5, Entry 5] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-88)

アルゴン気流下、30 mL ニロ型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 57.2 mg (0.200 mmol)を 0 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0250 mL (0.200 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.520 mL (0.400 mmol, 0.760 M in Et₂O)を滴下して、5 分間攪拌した。その後、氷浴から取り出し、室温で 1 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食

塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。

- ・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)
収率 82% (64.2 mg)

[Table 2-2-5, Entry 6] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-151)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 31.5 mg (0.110 mmol)を 0 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0250 mL (0.200 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.440 mL (0.400 mmol, 0.900 M in Et₂O)を滴下して、5 分間攪拌した。その後、氷浴から取り出し、室温で 1 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。

- ・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)
収率 78% (60.5 mg)

[Table 2-2-5, Entry 7] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニ

ルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-362)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)を 0 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 47.4 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.190 mL (0.200 mmol, 1.03 M in Et₂O)を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)
収率 85% (33.0 mg)

[Table 2-2-6, Entry 1] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-362)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)を 0 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 47.4 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.190 mL (0.200 mmol, 1.03 M in Et₂O)を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、

飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝10：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)
収率 85% (33.0 mg)

[Table 2-2-6, Entry 2] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と MeMgBr との付加反応(HC-168)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)を 0 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 47.4 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol)を加え、続いて MeMgBr 0.220 mL (0.200 mmol, 0.970 M in THF)を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝15：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルプロパノエート(2-2.9c)
収率 83% (31.0 mg)

[Table 2-2-6, Entry 3] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジ

ベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と *n*-PrMgBr との付加反応(HC-299)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)を 0 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 47.4 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol)を加え、続いて *n*-PrMgBr 0.100 mL (0.200 mmol, 1.91 M in Et₂O)を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=30：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルペンタノエート
(2-2.9d)

収率 80% (32.3 mg)

[Table 2-2-6, Entry 4] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と *i*-PrMgBr との付加反応(HC-170)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)を 0 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 47.4 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL

(0.100 mmol)を加え、続いて *i*-PrMgBr 0.350 mL (0.200 mmol, 0.570 M in Et₂O)を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-3-メチル-2-フェニルブタノエート
(2-2.9a)

収率 74% (30.0 mg)

[Table 2-2-6, Entry 5] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と *c*-PrMgBr との付加反応(HC-317)

アルゴン気流下、30 mL ニ口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)を 0 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 47.4 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol)を加え、続いて *c*-PrMgBr 0.200 mL (0.200 mmol, 0.98 M in THF)を滴下して、30 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。

- ・エチル 2-シクロプロピル-2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルアセテート (2-2.9e)

収率 84% (33.8 mg)

[Table 2-2-6, Entry 6] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン (2-2.8) と *c*-HexMgBr との付加反応 (HC-218)

アルゴン気流下、30 mL ニ口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン [DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol) を 0 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン (2-2.8) 47.4 mg (0.100 mmol) の EtCN (2.00 mL) 溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol) を加え、続いて *c*-HexMgBr 0.270 mL (0.200 mmol, 0.750 M in Et₂O) を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) によって行った。

- ・エチル 2-シクロヘキシル-2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルアセテート (2-2.9f)

収率 66% (29.4 mg)

[Table 2-2-6, Entry 7] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン (2-2.8) と *t*-BuMgCl との付加反応 (HC-323)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 47.4 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol)を加え、続いて *t*-BuMgCl 0.200 mL (0.200 mmol, 1.02 M in THF)を滴下して、-70 °Cまで昇温しながら 30 分間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-3,3-ジメチル-2-フェニルブタノエート(2-2.9g)

収率 18% (7.6 mg)

[Table 2-2-6, Entry 8] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と AllylMgCl との付加反応(HC-417)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)を 0 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 47.4 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol)を加え、続いて AllylMgCl 0.100 mL (0.200 mmol, 2.00 M in THF)を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和塩化ア

ンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。しかしながら、エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルペンタ-4-イノエートは全く得られなかった。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルペンタ-4-イノエート
収率 0%

[Table 2-2-6, Entry 9] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と BnMgCl との付加反応(HC-300)

アルゴン気流下、30 mL ニロ型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)を 0 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 47.4 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol)を加え、続いて BnMgCl 0.280 mL (0.200 mmol, 0.71 M in THF)を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,3-ジフェニルプロパノエート
(2-2.9h)

収率 66% (29.8 mg)

[Table 2-2-6, Entry 10] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と VinylMgBr との付加反応(HC-217)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)を 0 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 47.4 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol)を加え、続いて VinylMgBr 0.200 mL (0.200 mmol, 1.00 M in THF)を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタ-3-イノエート (2-2.9i)

収率 80% (31.2 mg)

[Table 2-2-6, Entry 11] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と PhMgBr との付加反応(HC-224)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)を 0 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジ

メチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 47.4 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol)を加え、続いて PhMgBr 0.220 mL (0.200 mmol, 0.910 M in Et₂O)を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=15：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,2-ジフェニルアセテート(2-2.9j)
収率 65% (28.4 mg)

[Table 2-2-6, Entry 12] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と 4-MeC₆H₄MgBr との付加反応(HC-322)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)を 0 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 47.4 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol)を加え、続いて 4-MeC₆H₄MgBr 0.220 mL (0.200 mmol, 0.930 M in Et₂O)を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によっ

て行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニル-2-*p*-トリルアセテート
(2-2.9k)

収率 52% (23.6 mg)

[Table 2-2-6, Entry 13] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と 4-MeOC₆H₄MgBr との付加反応(HC-312)

アルゴン気流下、30 mL ニ口型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)を 0 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 47.4 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol)を加え、続いて 4-MeOC₆H₄MgBr 0.280 mL (0.200 mmol, 0.710 M in THF)を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-(4-メトキシフェニル)-2-フェニルアセテート(2-2.9l)

収率 56% (26.3 mg)

[Table 2-2-6, Entry 14] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェ

ニルエテナミン(2-2.8)と 2-ThienylMgBr との付加反応(HC-316)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)を 0 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 47.4 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol)を加え、続いて 2-ThienylMgBr 0.200 mL (0.200 mmol, 0.99 M in Et₂O)を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニル-2-(チオフェン-2-イル)アセテート(2-2.9m)

収率 88% (39.3 mg)

[Table 2-2-6, Entry 15] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EthynylMgBr との付加反応(HC-318)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)を 0 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 47.4 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol)を加え、続いて EtynylMgBr 0.400 mL (0.200 mmol,

0.500 M in THF)を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタ-3-イノエート
(2-2.9n)

収率 82% (31.6 mg)

[Table 2-2-6, Entry 16] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と PhCCMgBr との付加反応(HC-411)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 57.2 mg (0.200 mmol)を 0 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 94.7 mg (0.200 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0250 mL (0.200 mmol)を加えた。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、フェニルアセチレン 24.5 mg (0.24 mmol)に THF(0.75 mL)を加え 0 °C に冷却した後、EtMgBr 0.220 mL (0.20 mmol, 0.890 M in Et₂O)を滴下し、氷浴から取出し、室温で 30 分間攪拌した溶液を滴下し、バイアル内を THF 0.250 mL で洗浄した溶液をした。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得

た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝10：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエー
(2-2.9o)

収率 85% (39.5 mg)

[Table 2-2-7, Entry 1] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8)と EtMgBr との付加反応(HC-362)

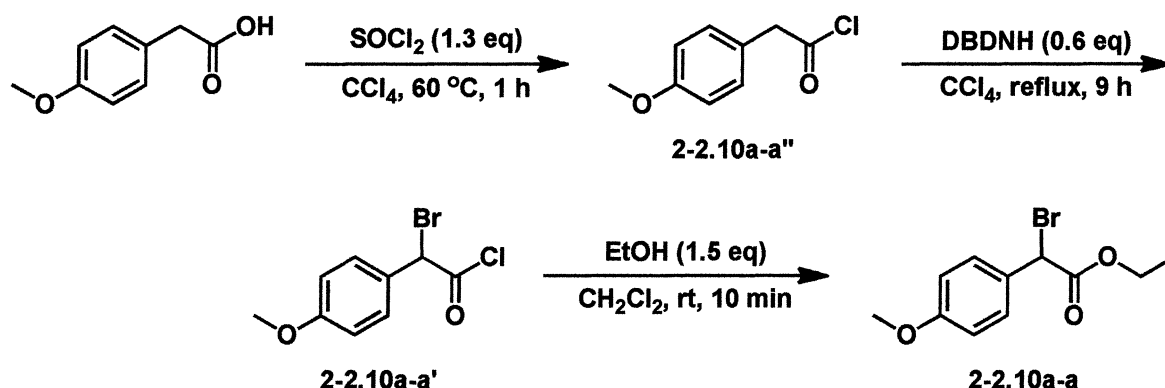
アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)を 0 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(2-2.8) 47.4 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.190 mL (0.200 mmol, 1.03 M in Et₂O)を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝10：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート(2-2.9b)

収率 85% (33.0 mg)

[2-2.10a] 出発物質に用いた *N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-(4-メトキシフェニル)エテナミン(2-2.10a)は以下の方法で合成した。

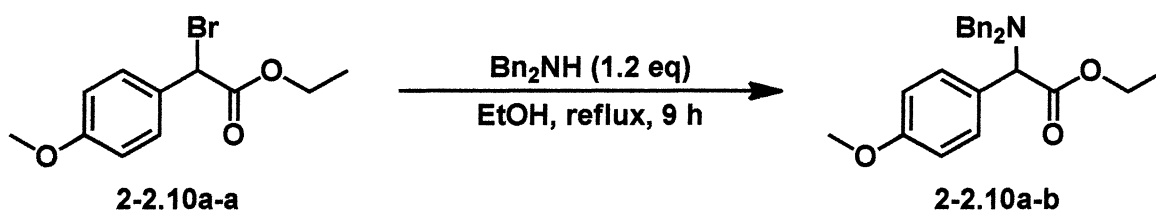
[2-2.10a-a] エチル 2-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)アセテート (2-2.10a-a) の合成 (HC-812)



アルゴン気流下、500 mL ニロナス型フラスコ中、4-メトキシフェニル酢酸 34.00 g (5.00 mmol) の CCl_4 溶液 (100 mL) に塩化チオニル 50.2 mL (818 mmol) を滴下し、65 °C で 30 分間攪拌した。その後、室温まで冷却し、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン [DBDMH] 29.30 g (102 mmol) を加え、加熱還流下、2 時間攪拌した。その後、減圧下濃縮し、EtOH 14.3 mL (246 mmol) を加え 10 分間攪拌した。反応後、減圧下濃縮し、セライトろ過した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は行わず、次の反応にそのまま用いた。

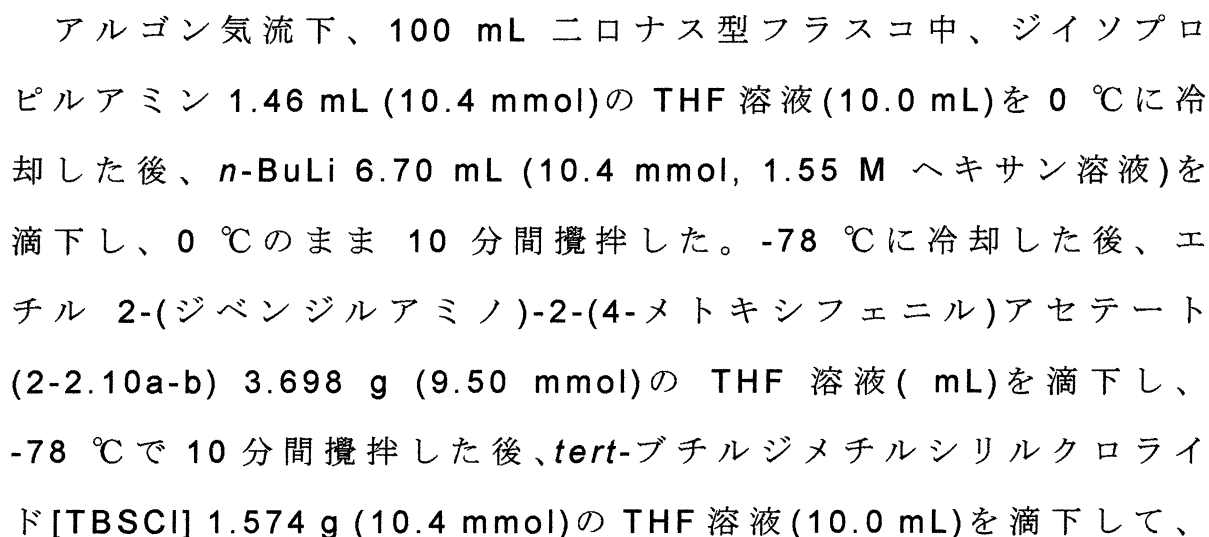
- ・エチル 2-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)アセテート (2-2.10a-a)
収率 43% (20.44 g, crude)

[2-2.10a-b] エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-(4-メトキシフェニル)アセテート (2-2.10a-b)²⁷⁾ の合成 (SH-813)



- ・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-(4-メトキシフェニル)アセテート (2-2.10a-b)²⁷⁾

[2-2.10a-c] *N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-(4-メトキシフェニル)エテナミン(2-2.10a)の合成(SH-815)



室温まで自然昇温しながら 16 時間攪拌した。ヘキサンで希釈した後、減圧下濃縮し、セライトろ過した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：トリエチルアミン=20：1：2)によって行った。

・ *N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-(4-メトキシフェニル)エテナミン (2-2.10a)

収率 47% (1.913 g)

[Table 2-2-7, Entry 2] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-(4-メトキシフェニル)エテナミン (2-2.10a) と EtMgBr との付加反応 (SH819)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol) を 0 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-(4-メトキシフェニル)エテナミン (2-2.10a) 50.7 mg (0.100 mmol) の EtCN (2.00 mL) 溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol) を加え、続いて EtMgBr 0.200 mL (0.200 mmol, 0.980 M in Et₂O) を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。

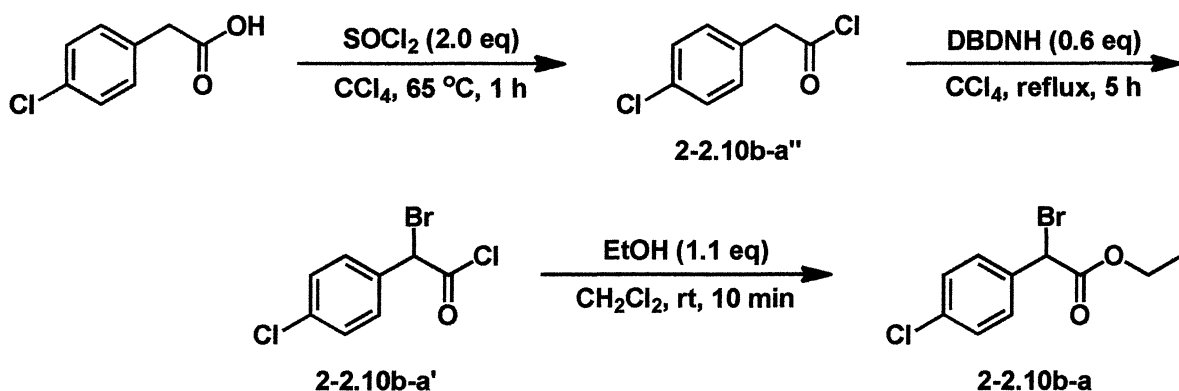
・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-(4-メトキシフェニル)ブタノエ

ート(2-2.11a)

収率 81% (33.9 mg)

[2-2.10b] 出発物質に用いた *N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-(4-クロロフェニル)エテナミン(2-2.10b)は以下の方法で合成した。

[2-2.10b-a] エチル 2-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)アセテート(2-2.10b-a)³⁹⁾の合成(HC-458)

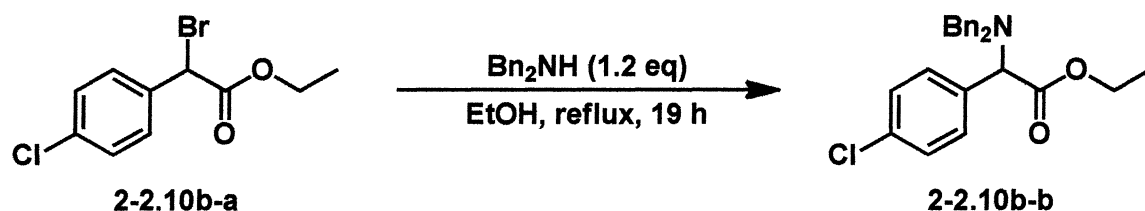


アルゴン気流下、100 mL ニロナス型フラスコ中、4-クロロフェニル酢酸 1.706 g (5.00 mmol)の CCl_4 溶液(20.0 mL)に塩化チオニル 1.50 mL (20.0 mmol)を滴下し、65 °Cで1時間攪拌した。その後、室温まで冷却し、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 1.716 g (6.00 mmol)を加え、加熱還流下、5時間攪拌した。その後、減圧下濃縮し、 CH_2Cl_2 20.0 mLで希釈し、EtOH 0.600 mL (11.0 mmol)を加え10分間攪拌した。反応後、減圧下濃縮し、セライトろ過した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)によって行った

・エチル 2-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)アセテート(2-2.10b-a)³⁹⁾

収率 51% (1.549 g)

[2-2.10b-b] エチル 2-(4-クロロフェニル)-2-(ジベンジルアミノ)アセテート(2-2.10b-b)²⁷⁾の合成(HC-282)

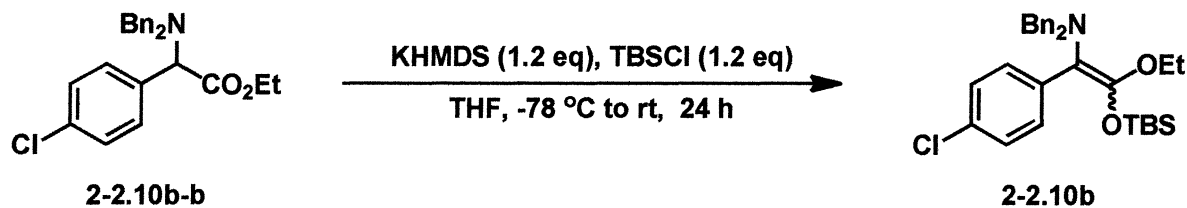


アルゴン気流下、100 mL ニロナス型フラスコ中、エチル 2-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)アセテート(2-2.10b-a) 13.176 g (37.2 mmol)の EtOH 溶液(30.0 mL)にジベンジルアミン 8.60 mL (44.7 mmol)を滴下して、加熱還流下、19 時間攪拌した。反応後、減圧下濃縮し、水酸化ナトリウム水溶液 50.0 mL を加え、ジクロロメタン 200 mL で抽出を行った。次に、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝10：1)によって行った。

・ エチル 2-(4-クロロフェニル)-2-(ジベンジルアミノ)アセテート(2-2.10b-b)²⁷⁾

収率 44% (6.523 g)

[2-2.10b-c] *N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-(4-クロロフェニル)-2-エトキシエテナミン(2-2.10b)の合成(HC-284)



アルゴン気流下、100 mL 二口ナス型フラスコ中、*tert*-ブチルジメチルシリルクロライド[TBSCl] 1.447 g (9.60 mmol)の THF 溶液(15.0 mL)溶液を-78 °Cに冷却した後、カリウムヘキサメチルジシラジド[KHMDS] 19.2 mL (9.60 mmol, 0.500 M トルエン溶液)を加え、エチル 2-(4-クロロフェニル)-2-(ジベンジルアミノ)アセテート(2-2.10b-b) 3.151 g (8.00 mmol)の THF 溶液(15.0 mL)を滴下し、室温まで自然昇温しながら 24 時間攪拌した。ヘキサンで希釈した後、減圧下濃縮し、セライトろ過した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：ジエチルエーテル：トリエチルアミン=100：1：1)によって行った。

・ *N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-(4-クロロフェニル)エテナミン(2-2.10b)

収率 31% (1.273 g, *dr* = 91 : 9)

[Table 2-2-7, Entry 3] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-(4-クロロフェニル)エテナミン(2-2.10b)と EtMgBr との付加反応(HC2-3.8)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)を 0 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロ

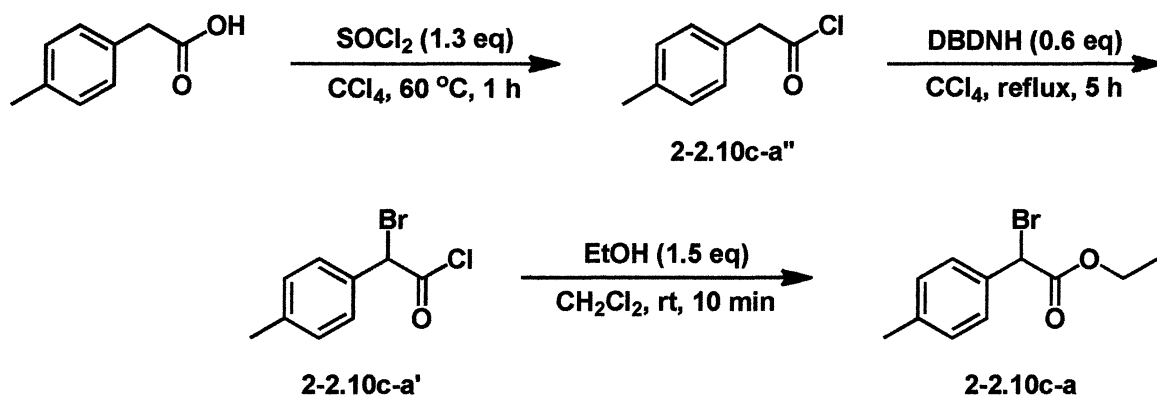
キシ)-2-エトキシ-1-(4-クロロフェニル)エテナミン(2-2.10b) 50.8 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.210 mL (0.200 mmol, 0.960 M in Et₂O)を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=15：1)によって行った。

・エチル 2-(4-クロロフェニル)-2-(ジベンジルアミノ)ブタノエート(2-2.11b)

収率 95% (40.2 mg)

[2-2.10c] 出発物質に用いた *N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-*p*-トリルエテナミン(2-2.10c)は以下の方法で合成した。

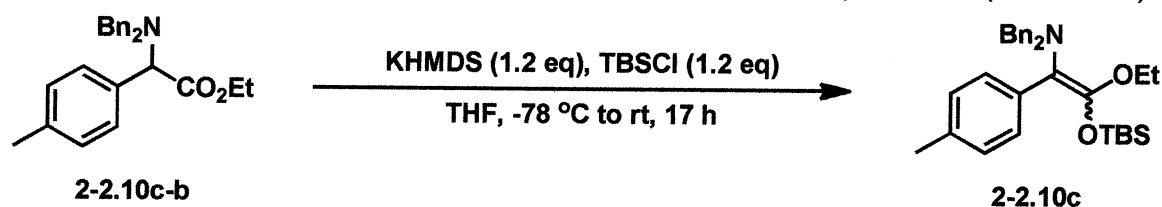
[2-2.10c-a] エチル 2-ブロモ 2-*p*-トリルアセテート(2-2.10c-a)⁴⁰⁾の合成(SH629)



アルゴン気流下、300 mL ニロナス型フラスコ中、*p*-トリル酢酸 10.00 g (66.6 mmol)の CCl₄ 溶液(60.0 mL)に塩化チオニル 19.4

収率 15% (2.820 g)

[2-2.10c-c] *N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-*p*-トリルエテナミン(2-2.10c)の合成(HC-243)



アルゴン気流下、100 mL ニロナス型フラスコ中、カリウムヘキサメチルジシラジド[KHMDS] 18.0 mL (9.00 mmol, 0.500 M トルエン溶液)の THF 溶液(10.0 mL)を-78 °Cに冷却した後、エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-*p*-トリルアセテート(2-2.10c-b) 2.820 g (7.50 mmol)の THF 溶液(10.0 mL)を滴下し、-78 °Cで 10 分間攪拌した後、*tert*-ブチルジメチルシリルクロライド[TBSCl] 1.357 g (9.00 mmol)の THF 溶液(10.0 mL)を滴下して、室温まで自然昇温しながら 17 時間攪拌した。ヘキサンで希釈した後、減圧下濃縮し、セライトろ過した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：ジエチルエーテル：トリエチルアミン=100：1：1)によって行った。

・ *N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-*p*-トリルエテナミン(2-2.10c)

収率 53% (1.940 g, *dr* = 92 : 8)

[Table 2-2-7, Entry 4] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-*p*-トリルエテナミン(2-2.10c)と EtMgBr との付加反応(HC-250)

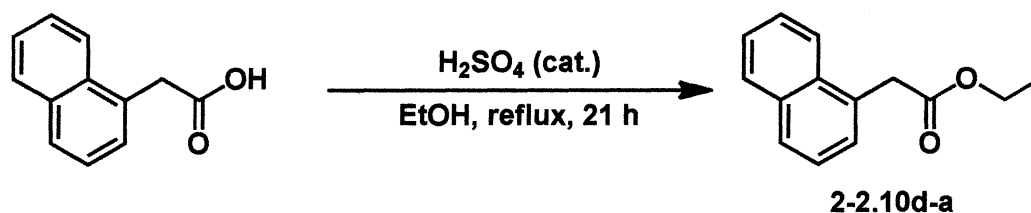
アルゴン気流下、30 mL ニロ型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo

-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)を 0 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-*p*-トリルエテナミン(2-2.10c) 48.8 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.210 mL (0.200 mmol, 0.960 M in Et₂O)を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-*p*-トリルブタノエート(2-2.10c)
収率 90% (36.5 mg)

[2-2.10d] 出発物質に用いた *N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-(ナフタレン-1-イル)エテナミン(2-2.10d)は以下の方法で合成した。

[2-2.10d-a] エチル 2-(ナフタレン-5-イル)アセテート(2-2.10d-a)⁴¹⁾の合成(HC-475)



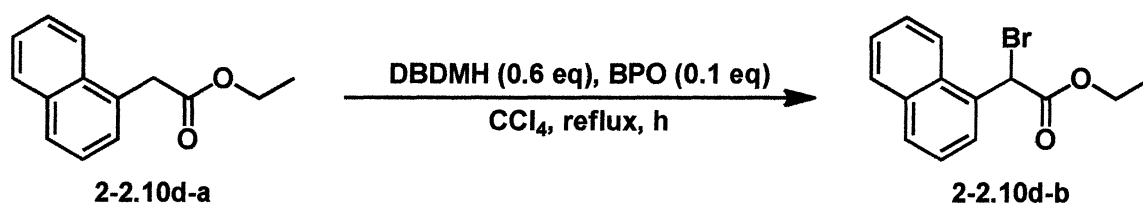
アルゴン気流下、10 mL ニロナス型フラスコ中、1-ナフタレン酢酸 1.862 g (10.0 mmol)の EtOH 溶液(100 mL)に濃硫酸 0.500 mL を滴下し、加熱還流下、21 時間攪拌した。反応後、蒸留水 20.0 mL で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30.0 mL を加え、ジク

ロロメタン 150 mL で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。

・エチル 2-(ナフタレン-5-イル)アセテート(2-2.10d-a)⁴¹⁾

収率 93% (1.995 g)

[2-2.10d-b] エチル 2-ブロモ-2-(ナフタレン-5-イル)アセテート(2-2.10d-a)の合成(HC-476)

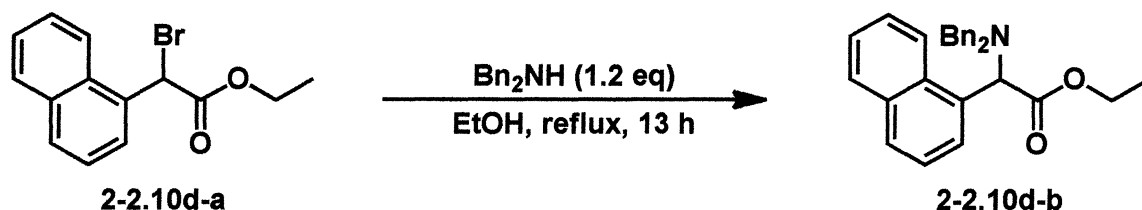


アルゴン気流下、50 mL ニロナス型フラスコ中、エチル 2-(ナフタレン-5-イル)アセテート(2-2.10d-a) 1.995 g (9.30 mmol)の CCl₄ 溶液(30 mL)に 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 1.597 g (5.6 mmol)と過酸化ベンゾイル[BPO] 0.218 g (0.900 mmol)を加え、加熱還流下、11 時間攪拌した。反応後、減圧下濃縮し、セライトろ過した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=15：1)によって行った。

・エチル 2-ブロモ-2-(ナフタレン-5-イル)アセテート(2-2.10d-a)

収率 90% (2.479 g)

[2-2.10d-b] エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-(ナフタレン-1-イル)アセテート(2-2.10d-b)の合成(SH-602)

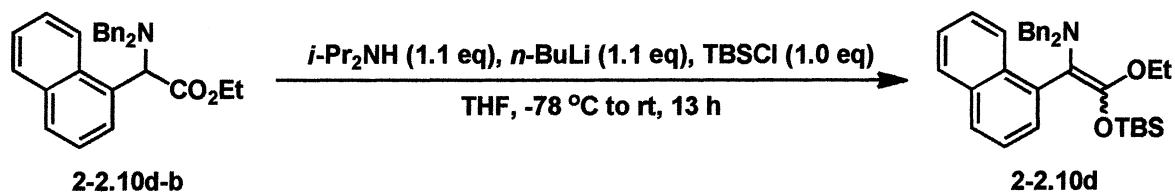


アルゴン気流下、200 mL ニロナス型フラスコ中、エチル 2-ブロモ-2-(ナフタレン-5-イル)アセテート (2-2.10d-a) 17.376 g (50.0 mmol) の EtOH 溶液 (100 mL) にジベンジルアミン 10.6 mL (55.0 mmol) を滴下して、加熱還流下、13 時間攪拌した。反応後、減圧下濃縮し、水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出を行った。次に、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝20：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-(ナフタレン-1-イル)アセテート (2-2.10d-b)

収率 48% (9.999 g)

[2-2.10d-c] *N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-(ナフタレン-1-イル)エテナミン (2-2.10d) の合成 (SH-604)



アルゴン気流下、100 mL ニロナス型フラスコ中、ジイソプロピルアミン 1.54 mL (11.0 mmol) の THF 溶液 (20.0 mL) を 0 °C に冷却した後、*n*-BuLi 6.96 mL (11.0 mmol, 1.58 M ヘキサン溶液) を滴下し、0 °C のまま 10 分間攪拌した。-78 °C に冷却した後、エ

チル 2-(ジベンジルアミノ)-2-(ナフタレン-1-イル)アセテート (2-2.10d-b) 4.098 g (10.0 mmol)の THF 溶液(5.00 mL)を滴下し、-78 °Cで 10 分間攪拌した後、*tert*-ブチルジメチルシリルクロライド [TBSCl] 1.505 g (10.0 mmol)の THF 溶液(5.00 mL)を滴下して、室温まで自然昇温しながら 13 時間攪拌した。ヘキサンで希釈した後、減圧下濃縮し、セライトろ過した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ジエチルエーテル = 20 : 1)によって行った。

・ *N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-(ナフタレン-1-イル)エテナミン (2-2.10d)

収率 69% (3.617 g)

[Table 2-2-7, Entry 5] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-(ナフタレン-1-イル)エテナミン (2-2.10d) と EtMgBr との付加反応 (HC2-3.11)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン [DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)を 0 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-(ナフタレン-1-イル)エテナミン (2-2.10d) 52.4 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0130 mL (0.100 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.210 mL (0.200 mmol, 0.960 M in Et₂O)を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。

精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝10：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-(ナフタレン-1-イル)ブタノエート (2-2.11d)

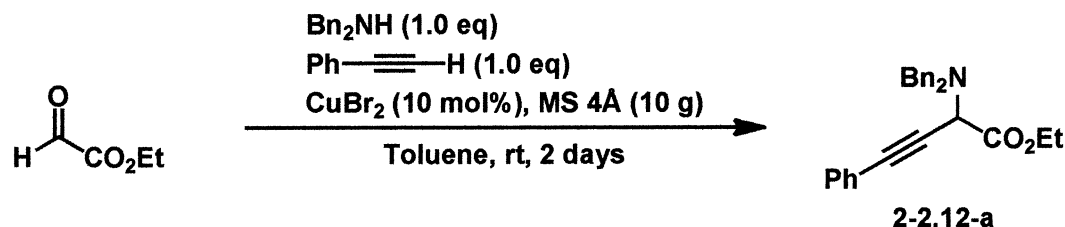
収率 75% (33.1 mg)

[2-2.12] 出発物質に用いた *N,N*-ジベンジル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェニルブタ-1-エン-3-イン-2-アミン (2-2.12)は以下の方法で合成した。

[2-2.12-a] エチル 2-(ジベンジルアミノ)-4-フェニルブタ-3-イノエート (2-2.12-a)の合成 (SH-565)

下記に示した文献を参考に合成を行った。

42) Y. Yamamoto, H. Hayashi, *Tetrahedron* **2007**, 63, 10149.



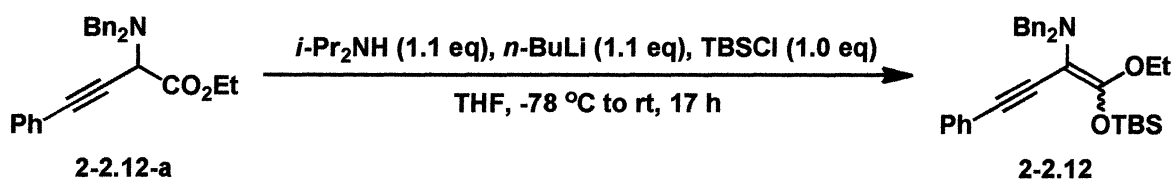
アルゴン気流下、100 mL ニロナス型フラスコ中の乾燥させた MS 4A 10.0 g と二価の臭化銅[CuBr₂] 0.447 g (10 mol %)の混合物に Toluene 30.0 mL を加え攪拌した。次に、エチルグリオキシレート 3.96 mL (20.0 mmol, 50 % in Toluene)、エチニルベンゼン 2.20 mL (20.0 mmol)、ジベンジルアミン 2.20 mL (20.0 mmol)を順に加え 2 日間反応させた。反応後に減圧下濃縮し、粗生成物を得た。精製は Florisil[®]を用いたカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：ジエチルエーテル＝1：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-4-フェニルブタ-3-イノエート

(2-2.12-a)⁴²⁾

収率 45% (3.487 g)

[2-2.12-b] *N,N*-ジベンジル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェニルブタ-1-エン-3-イン-2-アミン(2-2.12)の合成(SH-568)



アルゴン気流下、100 mL ニロナス型フラスコ中、ジイソプロピルアミン 1.40 mL (10.0 mmol)の THF 溶液(10.0 mL)を-78 °Cに冷却した後、*n*-BuLi 5.99 mL (10.0 mmol, 1.67 M ヘキサン溶液)を滴下し、-78 °Cのまま 15 分間攪拌した。その後、エチル 2-(ジベンジルアミノ)-4-フェニルブタ-3-イノエート(2-2.12-a) 3.487 g (9.10 mmol)の THF 溶液(10.0 mL)を滴下し、-78 °Cで 5 分間攪拌した後、*tert*-ブチルジメチルシリルクロライド[TBSCl] 1.371 g (9.10 mmol)の THF 溶液(10.0 mL)を滴下し、室温まで自然昇温しながら 17 時間攪拌した。ヘキサンで希釈した後、減圧下濃縮し、セライトろ過した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は Florisil[®]を用いたカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)によって行った。

・ *N,N*-ジベンジル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェニルブタ-1-エン-3-イン-2-アミン(2-2.12)

収率 7% (330 mg)

[Table 2-2-8, Entry 1] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジ

ベンジル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェニルブタ-1-エン-3-イン-2-アミン(2-2.12)と MeMgBr との付加反応 (SH-571)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 90.9 mg (0.318 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシ-4-フェニルブタ-1-エン-3-イン-2-アミン(2-2.12) 90.9 mg (0.183 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0230 mL (0.183 mmol)を加え、続いて MeMgBr 0.376 mL (0.365 mmol, 0.970 M in THF)を滴下して、5 分間攪拌した。その後、デュワバスから取り出し、室温で 1 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=15：1)によって行った。

・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-メチル-4-フェニルブタ-3-イノエート(2-2.13a)

収率 28% (20.9 mg)

[Table 2-2-8, Entry 2] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシ-4-フェニルブタ-1-エン-3-イン-2-アミン(2-2.12)と EtMgBr との付加反応 (SH-563)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 63.0 mg (0.220 mmol)を

-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシ-4-フェニルブタ-1-エン-3-イン-2-アミン(2-2.12) 108 mg (0.220 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0280 mL (0.220 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.580 mL (0.440 mmol, 0.760 M in Et₂O)を滴下して、5 分間攪拌した。その後、デュワバスから取り出し、室温で 1 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=15：1)によって行った。

・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-エチル-4-フェニルブタ-3-イノエート(2-2.13b)

収率 57% (52.3 mg)

[Table 2-2-8, Entry 3] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシ-4-フェニルブタ-1-エン-3-イン-2-アミン(2-2.12)と VinylMgBr との付加反応(SH-572)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 54.7 mg (0.190 mmol)を-78 °Cに冷却した後、*N,N*-ジベンジル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシ-4-フェニルブタ-1-エン-3-イン-2-アミン(2-2.13) 95.2 mg (0.190 mmol)の EtCN (1.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0240 mL (0.190 mmol)を加え、続いて VinylMgBr 0.380 mL (0.380 mmol, 1.00 M in THF)を滴下して、5 分間攪拌した。そ

の後、デュワバスから取り出し、室温で 1 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 15 : 1)によって行った。

・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2(2-フェニルエチニル)ブタ-3-イ
ノエート (2-2.13c)

収率 16% (12.4 mg)

[Table 2-2-8, Entry 4] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシ-4-フェニルブタ-1-エン-3-イン-2-アミン (2-2.12) と PhMgBr との付加反応 (SH-567)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン [DBDMH] 62.9 mg (0.220 mmol) を -78 °C に冷却した後、*N,N*-ジベンジル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチル)ジメチルシロキシ-4-フェニルブタ-1-エン-3-イン-2-アミン (2-2.12) 108 mg (0.220 mmol) の EtCN (1.00 mL) 溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0280 mL (0.220 mmol) を加え、続いて PhMgBr 0.670 mL (0.440 mmol, 0.660 M in Et₂O) を滴下して、5 分間攪拌した。その後、デュワバスから取り出し、室温で 1 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 15 :

1)によって行った。

・ エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート (2-2.9o)

収率 34% (34.9 mg)

[Scheme 2-2-4] EtOH 溶媒中、Pd/C 存在下でのエチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート (2-2.9b) の水素添加 (HC-324)

下記に示した文献を参考に合成を行った。

43) S. Lou, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6922.

アルゴン気流下、50 mL 二口型ナスフラスコ中、Pd/C 165 mg (0.150 mmol, 10 wt.%)とギ酸アンモニウム(568 mg, 9.00 mmol)に 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート (2-2.9b) の EtOH (20.0 mL)溶液を滴下し、その後、水素で置換し、加熱還流下、17 時間攪拌した。セライトろ過した後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：エタノール=50：1)によって行った。

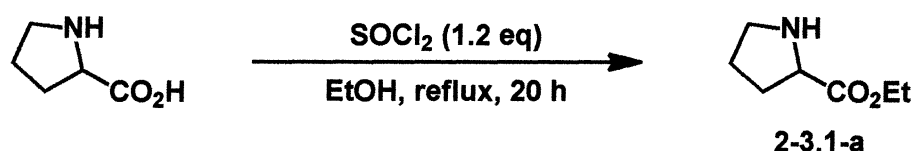
・ エチル 2-アミノ-2-フェニルブタノエート (2-2.14)⁴⁴⁾

収率 87% (273 mg)

第二章 第三節

[2-3.1] 出発物質に用いた 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピロリジン(2-3.1)は以下の方法で合成した。

[2-3.1-a] エチルピロリジン-2-カルボキシレート(2-3.1-a)⁴⁶⁾の合成 (AY-44)⁴⁵⁾

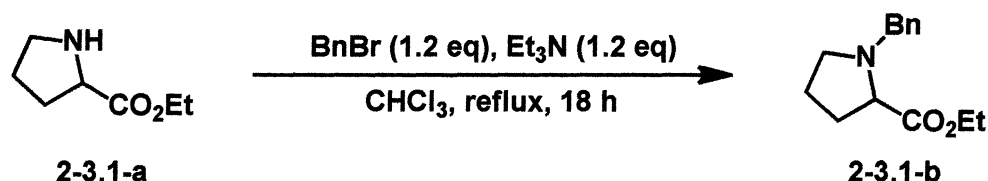


アルゴン気流下、100 mL ニロナス型フラスコ中、プロリン 4.03 g (35.0 mmol)の EtOH 溶液(40.0 mL)に塩化チオニル 3.00 mL (42.0 mmol)を滴下して、加熱還流下、20 時間攪拌した。減圧下濃縮し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 200 mL を加え、ジクロロメタン 400 mL で抽出し、再び減圧下濃縮することで粗生成物を得た。精製は行わず、次の反応にそのまま用いた。

・エチルピロリジン-2-カルボキシレート(2-3.1-a)⁴⁶⁾

収率 91% (4.60 g)

[2-3.1-b] エチル 1-ベンジルピロリジン-2-カルボキシレート(2-3.1-b)⁴⁷⁾の合成 (AY-51)



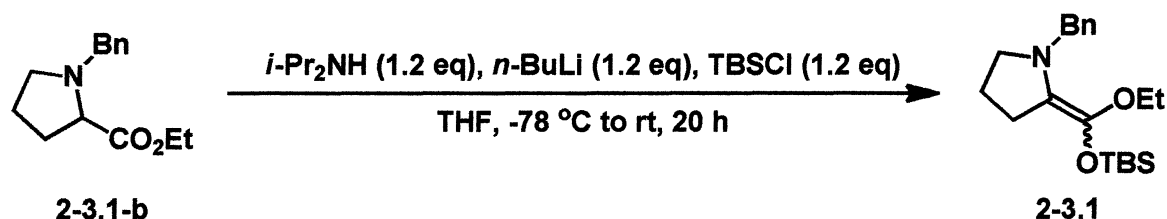
アルゴン気流下、100 mL ニロナス型フラスコ中、エチル

ピロリジン-2-カルボキシレート (2-3.1-a) 5.01 g (35.0 mmol)の CHCl_3 溶液 (35.0 mL)に臭化ベンジル 5.00 mL (42.0 mmol)を滴下し、続いてトリエチルアミン 5.80 mL (42.0 mmol)を加え、加熱還流下、18時間攪拌した。反応後、1.00 Mの水酸化ナトリウム水溶液 35.0 mLを加え、酢酸エチル 150 mLで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10：1)によって行った。

・エチル 1-ベンジルピロリジン-2-カルボキシレート (2-3.1-b)⁴⁷⁾

収率 91% (7.50 g)

[2-3.1-c] 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピロリジン (2-3.1)の合成 (AY-9)



アルゴン気流下、100 mL ニロナス型フラスコ中、ジイソプロピルアミン 1.70 mL (12.0 mmol)の THF 溶液 (10.0 mL)を 0 °Cに冷却した後、*n*-BuLi 7.80 mL (12.0 mmol, 1.53 Mヘキサン溶液)を滴下し、0 °Cのまま 10 分間攪拌した。
-78 °Cに冷却した後、エチル 1-ベンジルピロリジン-2-カルボキシレート (2-3.1-b) 2.33 g (10.0 mmol)の THF 溶液 (10.0 mL)を滴下し、-78 °Cで 10 分間攪拌した後、*tert*-ブチルジ

メチルシリルクロライド[**TBSCl**] 1.81 g(12.0 mmol)の THF 溶液(10.0 mL)を滴下して、室温まで自然昇温しながら 20 時間攪拌した。ヘキサンで希釈した後、減圧下濃縮し、セライトろ過した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は行わず、次の反応にそのまま用いた。

・ 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピロリジン(2-3.1)

収率 96% (3.34 g)

[Table 2-3-1, Entry 1] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピロリジン(2-3.1)と EtMgBr との付加反応(AY-13)

アルゴン気流下、30 mL ニ口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 47.2 mg (0.165 mmol)を 0 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピロリジン(2-3.1) 104.3 mg (0.300 mmol)の EtCN (3.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0380 mL (0.300 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.630 mL (0.600 mmol, 0.950 M in Et₂O)を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 10:1)によって行った。

・ エチル 1-ベンジル-2-エチルピロリジン-2-カルボキシレート(2-3.2)

収率 3% (2.4 mg)

[Table 2-3-1, Entry 2] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピロリジン(2-3.1)と EtMgBr との付加反応 (AY-16)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 58.7 mg (0.330 mmol) を 0 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピロリジン(2-3.1) 104.3 mg (0.300 mmol) の EtCN (3.00 mL) 溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0380 mL (0.300 mmol) を加え、続いて EtMgBr 0.630 mL (0.600 mmol, 0.950 M in Et₂O) を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 30 : 1)によって行った。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピロリジン-2-カルボキシレート (2-3.2)

収率 9% (7.5 mg)

[Table 2-3-1, Entry 3] EtCN 溶媒中、DDQ 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピロリジン(2-3.1)と EtMgBr との付加反応 (AY-24)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン [DDQ] 74.9 mg (0.330

mmol)を 0 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピロリジン(2-3.1) 104.3 mg (0.300 mmol)の EtCN (3.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0380 mL (0.300 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.630 mL (0.600 mmol, 0.950 M in Et₂O)を滴下して、1 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)によって行った。しかしながら、エチル 1-ベンジル-2-エチルピロリジン-2-カルボキシレート(2-3.2)は全く得られなかった。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピロリジン-2-カルボキシレート(2-3.2)

収率 0%

[Table 2-3-1, Entry 4] EtCN 溶媒中、BPO 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピロリジン(2-3.1)と EtMgBr との付加反応(AY-25)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、過酸化ベンゾイル[BPO] 79.9 mg (0.330 mmol)を 0 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピロリジン(2-3.1) 104.3 mg (0.300 mmol)の EtCN (3.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0380 mL (0.300 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.630 mL (0.600 mmol, 0.950 M in Et₂O)を滴下して、1 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナ

トリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)によって行った。しかしながら、エチル 1-ベンジル-2-エチルピロリジン-2-カルボキシレート (2-3.2) は全く得られなかった。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピロリジン-2-カルボキシレート (2-3.2)

収率 0%

[Table 2-3-1, Entry 5] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピロリジン (2-3.1) と EtMgBr との付加反応 (AY-31)

アルゴン気流下、30 mL ニ口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 58.7 mg (0.330 mmol) を -78 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピロリジン (2-3.1) 104.3 mg (0.300 mmol) の EtCN (3.00 mL) 溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0380 mL (0.300 mmol) を加え、続いて EtMgBr 0.460 mL (0.600 mmol, 1.30 M in Et₂O) を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)によって行った。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピロリジン-2-カルボキシレート (2-3.2)

収率 8% (6.7 mg)

[Table 2-3-1, Entry 6] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピロリジン (2-3.1) と EtMgBr との付加反応 (AY-32)

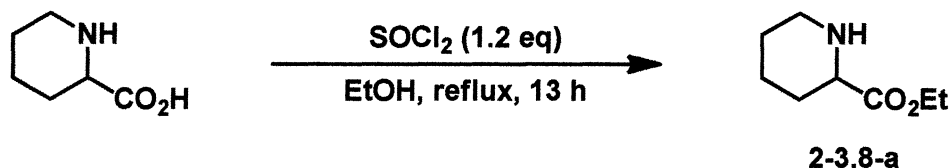
アルゴン気流下、30 mL ニ口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン [DBDMH] 47.2 mg (0.165 mmol) を -78 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピロリジン (2-3.1) 104.3 mg (0.300 mmol) の EtCN (3.00 mL) 溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0380 mL (0.300 mmol) を加え、続いて EtMgBr 0.460 mL (0.600 mmol, 1.30 M in Et₂O) を滴下して、5 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 25:1)によって行った。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピロリジン-2-カルボキシレート (2-3.2)

収率 4% (3.4 mg)

[2-3.8] 出発物質に用いた 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.8) は以下の方法で合成した。

[2-3.8-a] エチルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.8-a)⁴⁷⁾の合成 (AY-18)

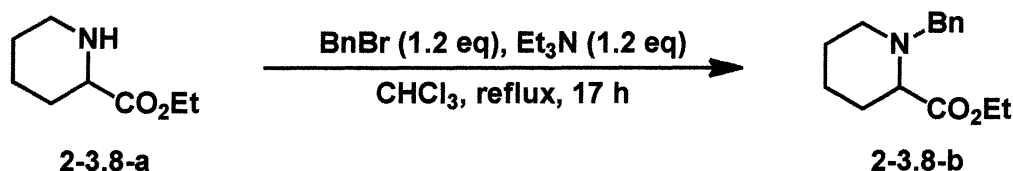


アルゴン気流下、200 mL ニロナス型フラスコ中、ピペコリン酸 5.01 g (38.8 mmol)の EtOH 溶液 (40.0 mL)に塩化チオニル 3.40 mL (46.6 mmol)を滴下して、加熱還流下、13 時間攪拌した。減圧下濃縮し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (20.0 mL)を加え、ジクロロメタン (400 mL)で抽出し、再び減圧下濃縮することで粗生成物を得た。精製は行わず、次の反応にそのまま用いた。

・エチルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.8-a)⁴⁷⁾

収率 92% (5.81 g)

[2-3.8-b] エチル 1-ベンジルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.8-b)⁴⁸⁾の合成 (AY-26)



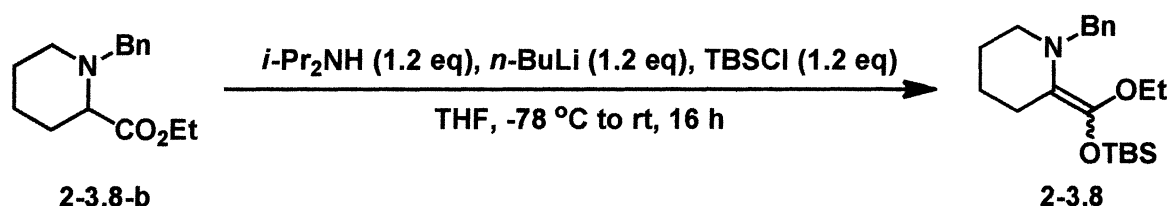
アルゴン気流下、50 mL ニロナス型フラスコ中、エチルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.8-a) 1.57 g (10.0 mmol)の CHCl₃ 溶液 (15.0 mL)に臭化ベンジル 1.40 mL (12.0 mmol)を滴下し、続いてトリエチルアミン 1.70 mL (12.0 mmol)を加え、加熱還流下、17 時間攪拌した。反応後、1.00 M の水酸化ナトリウム水溶液 20.0 mL を加え、酢酸エチル

150 mL で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1)によって行った。

・エチル 1-ベンジルピペリジン-2-カルボキシレート
(2-3.8-b)⁴⁸⁾

収率 82% (2.03 g)

[2-3.8-c] 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.8)の合成 (AY-27)



アルゴン気流下、100 mL ニロナス型フラスコ中、ジイソプロピルアミン 1.40 mL (9.90 mmol)の THF 溶液(9.00 mL)を 0 °C に冷却した後、*n*-BuLi 6.10 mL (9.90 mmol, 1.61 M ヘキサン溶液)を滴下し、0 °C のまま 10 分間攪拌した。
-78 °C に冷却した後、エチル 1-ベンジルピペリジン-2-カルボキシレート(2-3.8-b) 2.03 g (8.20 mmol)の THF 溶液(8.00 mL)を滴下し、-78 °C で 10 分間攪拌した後、*tert*-ブチルジメチルシリルクロライド[TBSCl] 1.49 g(9.90 mmol)の THF 溶液(8.00 mL)を滴下して、室温まで自然昇温しながら 16 時間攪拌した。ヘキサンで希釈した後、減圧下濃縮し、セライトろ過した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は行わず、次の反応にそのまま用いた。

- ・ 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.8)

収率 91% (2.71 g)

[Table 2-3-2, Entry 1] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.8) と EtMgBr との付加反応 (AY-29)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 58.7 mg (0.330 mmol) を 0 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.8) 108.5 mg (0.300 mmol) の EtCN (3.00 mL) 溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0380 mL (0.300 mmol) を加え、続いて EtMgBr 0.460 mL (0.600 mmol, 1.30 M in Et₂O) を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)によって行った。

- ・ エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.8)

収率 3% (3.0 mg)

[Table 2-3-2, Entry 2] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.8) と EtMgBr との付加反応 (AY-30)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド[NBS] 58.7 mg (0.330 mmol)を-78 °Cに冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.8) 108.5 mg (0.300 mmol)の EtCN (3.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0380 mL (0.300 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.460 mL (0.600 mmol, 1.30 M in Et₂O)を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mLで停止させた。酢酸エチル 80.0 mLで抽出し、飽和食塩水 10.0 mLで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)によって行った。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート(2-3.9)

収率 26% (21.6 mg)

Table 2-3-2, Entry 3] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.8)と EtMgBr との付加反応(AY-35)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド[NBS] 58.7 mg (0.330 mmol)を-78 °Cに冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.8) 108.5 mg (0.300 mmol)の EtCN (3.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0380 mL (0.300 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.350 mL (0.450 mmol, 1.30 M in Et₂O)を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)によって行った。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.9)

収率 18% (15.0 mg)

Table 2-3-2, Entry 4] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.8) と EtMgBr との付加反応 (AY-33)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 58.7 mg (0.330 mmol) を -78 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.8) 108.5 mg (0.300 mmol) の EtCN (3.00 mL) 溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0380 mL (0.300 mmol) を加え、続いて EtMgBr 0.280 mL (0.360 mmol, 1.30 M in Et₂O) を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)によって行った。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.9)

収率 25% (21.3 mg)

Table 2-3-2, Entry 5] EtCN 溶媒中、DBDMH 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.8)と EtMgBr との付加反応(AY-39)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン[DBDMH] 47.2 mg (0.165 mmol)を -78 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.8) 108.5 mg (0.300 mmol)の EtCN (3.00 mL)溶液を滴下し、BF₃·OEt₂ 0.0380 mL (0.300 mmol)を加え、続いて EtMgBr 0.360 mL (0.360 mmol, 1.00 M in Et₂O)を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル = 10:1)によって行った。
・エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート(2-3.9)

収率 12% (10.1 mg)

Table 2-3-2, Entry 6] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.8)と EtMgBr との付加反応(AY-56)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド[NBS] 58.7 mg (0.330 mmol)を -78 °C に冷

却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.8) 108.5 mg (0.300 mmol) の EtCN (3.00 mL) 溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.370 mL (0.360 mmol, 0.980 M in Et₂O) を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)によって行った。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート(2-3.9)

収率 39% (32.5 mg)

Table 2-3-2, Entry 7] EtCN 溶媒中、NCS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.8)と EtMgBr との付加反応(AY-48)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-クロロスクシンイミド[NCS] 44.1 mg (0.330 mmol) を -78 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.8) 108.5 mg (0.300 mmol) の EtCN (3.00 mL) 溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.380 mL (0.360 mmol, 0.950 M in Et₂O) を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフ

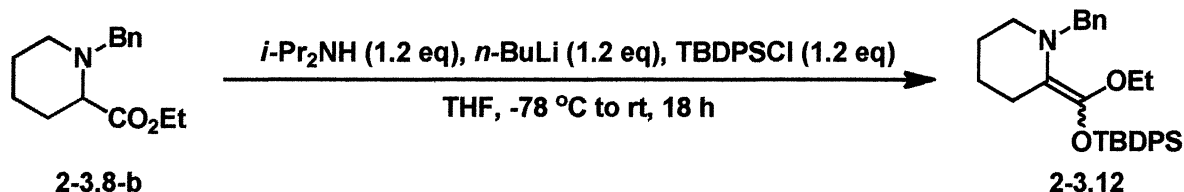
イー(ヘキサン：酢酸エチル＝10：1)によって行った。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.9)

収率 21% (17.6 mg)

[2-3.12] 出発物質に用いた 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.12) は以下の方法で合成した。

[2-3.12] 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.12) の合成 (AY-61)



アルゴン気流下、100 mL ニロナス型フラスコ中、ジイソプロピルアミン 1.70 mL (12.0 mmol) の THF 溶液 (10.0 mL) を 0 °C に冷却した後、*n*-BuLi 7.50 mL (12.00 mmol, 1.59 M ヘキサン溶液) を滴下し、0 °C のまま 10 分間攪拌した。
-78 °C に冷却した後、エチル 1-ベンジルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.8-b) 2.47 g (10.0 mmol) の THF 溶液 (10.0 mL) を滴下し、-78 °C で 10 分間攪拌した後、*tert*-ブチルジフェニルシリルクロライド [TBDPSCI] 3.30 g (12.00 mmol) を滴下して、室温まで自然昇温しながら 18 時間攪拌した。
ヘキサンで希釈した後、減圧下濃縮し、セライトろ過した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：トリエチルアミン＝20：1：1)によって行った。

- ・ 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.12)

収率 64% (3.13 g)

Table 2-3-3, Entry 1] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.12) と EtMgBr との付加反応 (AY-59)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 58.7 mg (0.330 mmol) を -78 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.12) 145.7 mg (0.300 mmol) の EtCN (3.00 mL) 溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.370 mL (0.360 mmol, 0.980 M in Et₂O) を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)によって行った。

- ・ エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.9)

収率 33% (27.3 mg)

[Table 2-3-3, Entry 2] MeCN 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.12) と EtMgBr との付加反応 (AY-65)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロ

モスクシンイミド[NBS] 58.7 mg (0.330 mmol)を-40 °Cに冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.12) 145.7 mg (0.300 mmol)の MeCN (3.00 mL)溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.370 mL (0.360 mmol, 0.980 M in Et₂O)を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)によって行った。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート(2-3.9)

収率 8% (7.0 mg)

[Table 2-3-3, Entry 3] CH₂Cl₂ 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.12)と EtMgBr との付加反応(AY-63)

アルゴン気流下、30 mL ニロ型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド[NBS] 58.7 mg (0.330 mmol)を-78 °Cに冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.12) 145.7 mg (0.300 mmol)の CH₂Cl₂ (3.00 mL)溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.370 mL (0.360 mmol, 0.980 M in Et₂O)を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下

濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)によって行った。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.9)

収率 28% (23.3 mg)

[Table 2-3-3, Entry 4] Toluene 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.12) と EtMgBr との付加反応 (AY-66)

アルゴン気流下、30 mL ニロ型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 58.7 mg (0.330 mmol) を -78 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.12) 145.7 mg (0.300 mmol) の Toluene (3.00 mL) 溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.370 mL (0.360 mmol, 0.980 M in Et₂O) を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)によって行った。しかしながら、エチル 1-ベンジル-2-エチルピロリジン-2-カルボキシレート (2-3.9) は全く得られなかった。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.9)

収率 0%

[Table 2-3-3, Entry 5] DMF 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.12)と EtMgBr との付加反応 (AY-67)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 58.7 mg (0.330 mmol) を -58 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.12) 145.7 mg (0.300 mmol) の DMF (3.00 mL) 溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.370 mL (0.360 mmol, 0.980 M in Et₂O) を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)によって行った。しかしながら、エチル 1-ベンジル-2-エチルピロリジン-2-カルボキシレート(2-3.9)は全く得られなかった。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート(2-3.9)

収率 0%

[Table 2-3-3, Entry 6] THF 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.12)と EtMgBr との付加反応 (AY-73)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 58.7 mg (0.330 mmol) を -78 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ

(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.12) 145.7 mg (0.300 mmol)の THF (3.00 mL)溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.370 mL (0.360 mmol, 0.980 M in Et₂O)を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)によって行った。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート(2-3.9)

収率 14% (12.2 mg)

[Table 2-3-4, Entry 1] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.12)と EtMgBr との付加反応(AY-59)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド[NBS] 58.7 mg (0.330 mmol)を -78 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.12) 145.7 mg (0.300 mmol)の EtCN (3.00 mL)溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.370 mL (0.360 mmol, 0.980 M in Et₂O)を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1)によって行った。

- ・エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.9)

収率 33% (27.3 mg)

[Table 2-3-4, Entry 2] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.12) と EtMgBr との付加反応 (AY-71)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 58.7 mg (0.330 mmol) を -78 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.12) 145.7 mg (0.300 mmol) の EtCN (3.00 mL) 溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.370 mL (0.360 mmol, 0.980 M in Et₂O) を滴下して、1 時間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)によって行った。

- ・エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.9)

収率 33% (27.6 mg)

[Table 2-3-4, Entry 3] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.12) と EtMgBr との付加反応 (AY-68)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロ

モスクシンイミド[NBS] 58.7 mg (0.330 mmol)を-90 °Cに冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.12) 145.7 mg (0.300 mmol)の EtCN (3.00 mL)溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.370 mL (0.360 mmol, 0.980 M in Et₂O)を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=20：1)によって行った。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート(2-3.9)

収率 15% (12.8 mg)

[Table 2-3-4, Entry 4] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.12)と EtMgBr との付加反応(AY-69)

アルゴン気流下、30 mL ニ口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド[NBS] 58.7 mg (0.330 mmol)を-60 °Cに冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.12) 145.7 mg (0.300 mmol)の EtCN (3.00 mL)溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.370 mL (0.360 mmol, 0.980 M in Et₂O)を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮す

ることにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝20：1)によって行った。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.9)

収率 35% (29.5 mg)

[Table 2-3-4, Entry 5] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.12) と EtMgBr との付加反応 (AY-70)

アルゴン気流下、30 mL ニ口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 58.7 mg (0.330 mmol) を -40 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.12) 145.7 mg (0.300 mmol) の EtCN (3.00 mL) 溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.370 mL (0.360 mmol, 0.980 M in Et₂O) を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝20：1)によって行った。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.9)

収率 14% (11.6 mg)

[Table 2-3-5, Entry 1] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレ

ン)ピペリジン(2-3.12)と EtMgBr との付加反応 (AY-69)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 58.7 mg (0.330 mmol)を -60 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.12) 145.7 mg (0.300 mmol)の EtCN (3.00 mL)溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.370 mL (0.360 mmol, 0.980 M in Et₂O)を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)によって行った。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.9)

収率 35% (29.5 mg)

[Table 2-3-5, Entry 2] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.12)と Et₂Zn との付加反応 (AY-75)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 58.7 mg (0.330 mmol)を -60 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.12) 145.7 mg (0.300 mmol)の EtCN (3.00 mL)溶液を滴下し、続いて Et₂Zn 0.360 mL (0.360 mmol, 1.00 M in Hexane)を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で

停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)によって行った。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.9)

収率 trace

[Table 2-3-5, Entry 3] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.12) と Et₂AlCl との付加反応 (AY-76)

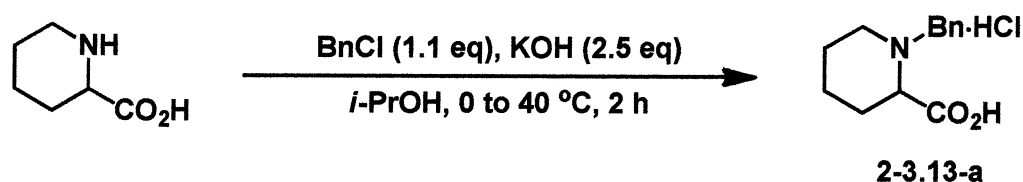
アルゴン気流下、30 mL ニロ型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 58.7 mg (0.330 mmol) を -60 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.12) 145.7 mg (0.300 mmol) の EtCN (3.00 mL) 溶液を滴下し、続いて Et₂AlCl 0.340 mL (0.360 mmol, 1.05 M in Hexane) を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1)によって行った。しかしながら、エチル 1-ベンジル-2-エチルピロリジン-2-カルボキシレート (2-3.9) は全く得られなかった。

・エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.9)

収率 0%

[2-3.13] 出発物質に用いた 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(イソプロポキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.13)は以下の方法で合成した。

[2-3.13-a] 1-ベンジルピペリジン-2-カルボン酸塩酸塩 (2-3.13-a)⁴⁸⁾の合成 (AY-94)

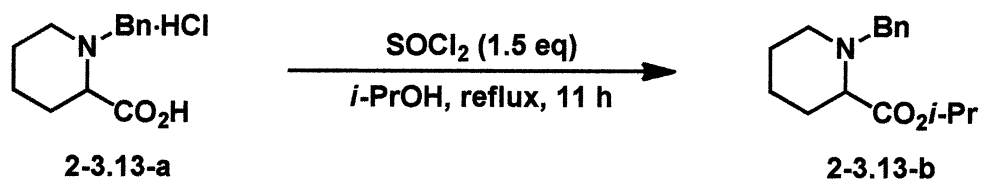


アルゴン気流下 300 mL ニロナス型フラスコ中、ピペコリン酸 9.69 g (75.0 mmol)の *i*-PrOH 溶液 (85.0 mL)に水酸化カリウム 10.5 g (188 mmol)を加え、40 °Cで 10 分間攪拌した。その後、0 °Cに冷却し、臭化ベンジル 9.5 mL (82.5 mmol)を滴下し、40 °Cで 2 時間攪拌した。2.00 M の塩酸水溶液を加え、ジクロロメタン 100 mL で抽出し、減圧下濃縮することで粗生成物を得た。精製は行わず、次の反応にそのまま用いた。

・ 1-ベンジルピペリジン-2-カルボン酸塩酸塩 (2-3.13-a)⁴⁸⁾

収率 92% (5.81 g)

[2-3.13-b] イソプロピル 1-ベンジルピペリジン 2-カルボキシレート (2-3.13-b)の合成 (AY-98)

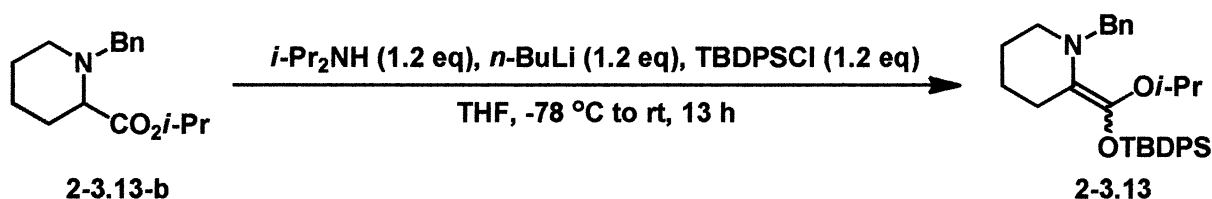


アルゴン気流下、50 mL ニロナス型フラスコ中、0 °C に冷却した 1-ベンジルピペリジン-2-カルボン酸塩酸塩 (2-3.13-a) 2.48 g (15.0 mmol) の *i*-PrOH 溶液 (20.0 mL) に塩化チオニル 1.64 mL (22.5 mmol) を滴下し、その後、加熱還流下、11 時間攪拌した。反応後、トリエチルアミン 30.0 mL を加え、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1)によって行った。

・イソプロピル 1-ベンジルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.13-b)

収率 8% (0.313 g)

[2-3.13-c] 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(イソプロポキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.13) の合成 (AY-100)



アルゴン気流下、30 mL ニロナス型フラスコ中、ジイソプロピルアミン 0.410 mL (2.90 mmol) の THF 溶液 (5.00 mL) を 0 °C に冷却した後、*n*-BuLi 1.96 mL (2.90 mmol, 1.48 M ヘキサン溶液) を滴下し、0 °C のまま 10 分間攪拌した。
-78 °C に冷却した後、イソプロピル 1-ベンジルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.13-b) 626 mg (2.40 mmol) の THF 溶液 (5.00 mL) を滴下し、-78 °C で 10 分間攪拌した後、*tert*-

ブチルジフェニルシリルクロライド [TBDPSCI] 0.74 mL (2.90 mmol)を滴下して、室温まで自然昇温しながら 13 時間攪拌した。ヘキサンで希釈した後、減圧下濃縮し、セライトろ過した後、再び減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製はカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル：トリエチルアミン=20：1：1)によって行った。

・ 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(イソプロポキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.13)

収率 88% (1.06 g)

[Scheme 2-3-1] EtCN 溶媒中、NBS 存在下での 1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(イソプロポキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.13)と EtMgBr との付加反応 (AY-103)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 19.6 mg (0.110 mmol)を -60 °C に冷却した後、1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(イソプロポキシ)メチレン)ピペリジン (2-3.13) 50.0 mg (0.100 mmol)の EtCN (2.00 mL)溶液を滴下し、続いて EtMgBr 0.120 mL (0.120 mmol, 0.980 M in Et₂O)を滴下して、10 分間攪拌した。反応は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=15：1)によって行った。

・ イソプロピル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボ

キシレート (2-3.14)

収率 47% (13.8 mg)

第三章 第二節

[Table 3-2-1, Entry 1] Toluene 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-412)

アルゴン気流下、30 mL ニ口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン [DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の Toluene (1.00 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)と 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)存在下、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の Toluene (1.50 mL)溶液を加えた混合液を滴下し、バイアル内を Toluene (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、18 時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10:1)によって行った。しかしながら、エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート(3-2.3)は全く得られなかった。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート
(3-2.3)

収率 0%

[Table 3-2-1, Entry 2] CH_2Cl_2 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-416)

アルゴン気流下、30 mL ニ口型ナスフラスコ中、1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン [DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH_2Cl_2 (1.00 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)と 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol) 存在下、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH_2Cl_2 (0.500 mL)溶液を加えた混合液を滴下し、バイアル内を CH_2Cl_2 (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、21 時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10:1)によって行った。しかしながら、エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート(3-2.3)は全く得られなかった。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート
(3-2.3)

収率 0%

[Table 3-2-1, Entry 3] CH_2Cl_2 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェ

ニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-421)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン [DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH₂Cl₂ (1.00 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)と 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)存在下、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH₂Cl₂ (0.750 mL)溶液を加えた混合液を滴下し、バイアル内を CH₂Cl₂ (0.250 mL)で洗浄した溶液を加え、トリエチルアミン 0.0140 mL (0.100 mmol)を滴下し、1 時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。
・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート (3-2.3)

収率 25%, 16% ee (11.5 mg)

[Table 3-2-1, Entry 4] CH₂Cl₂ 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-424)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン [DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)に

N,N-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH₂Cl₂ (1.00 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)と 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)存在下、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH₂Cl₂ (0.500 mL)溶液を加えた混合液を滴下し、バイアル内を CH₂Cl₂ (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、ジイソプロピルエチルアミン 12.9 mg (0.100 mmol)の CH₂Cl₂ (0.500 mL)溶液を滴下し、1時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mLで停止させた。酢酸エチル 80.0 mLで抽出し、飽和食塩水 10.0 mLで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート (3-2.3)

収率 10%, 13% ee (5.0 mg)

[Table 3-2-1, Entry 5] CH₂Cl₂ 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-425)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン [DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH₂Cl₂ (1.00

mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)と 2,6-ビス((S)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)存在下、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH₂Cl₂ (0.500 mL)溶液を加えた混合液を滴下し、バイアル内を CH₂Cl₂ (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、ジシクロヘキシルメチルアミン 19.5 mg (0.100 mmol)の CH₂Cl₂ (0.500 mL)溶液を滴下し、1時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mLで停止させた。酢酸エチル 80.0 mLで抽出し、飽和食塩水 10.0 mLで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート
(3-2.3)

収率 30%, 12% ee (13.9 mg)

[Table 3-2-1, Entry 6] CH₂Cl₂ 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-428)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン [DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)と炭酸セシウム 32.6 mg (0.100 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH₂Cl₂ (1.00 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロメタ

ンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)と 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)存在下、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH₂Cl₂ (0.500 mL)溶液を加えた混合液を滴下し、バイアル内を CH₂Cl₂ (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、1時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mLで停止させた。酢酸エチル 80.0 mLで抽出し、飽和食塩水 10.0 mLで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。しかしながら、エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート (3-2.3)は全く得られなかった。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート (3-2.3)

収率 0%

[Table 3-2-2, Entry 1] CH₂Cl₂ 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン (3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-421)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン [DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン (3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH₂Cl₂ (1.00 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)と 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾ

ール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol) 存在下、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH₂Cl₂ (0.750 mL)溶液を加えた混合液を滴下し、バイアル内を CH₂Cl₂ (0.250 mL)で洗浄した溶液を加え、トリエチルアミン 0.0140 mL (0.100 mmol)を滴下し、1 時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。
・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート
(3-2.3)

収率 25%, 16% ee (11.5 mg)

[Table 3-2-2, Entry 2] CH₂Cl₂ 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-430)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)に フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH₂Cl₂ (0.750 mL)溶液を加えた。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン [DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH₂Cl₂ (0.750 mL)溶液を滴下し、バイアル内を CH₂Cl₂ (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、トリエチルアミン 0.0140 mL (0.100 mmol)を滴下し、1 時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム

水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート
(3-2.3)

収率 29% (13.7 mg)

[Table 3-2-2, Entry 3] CH₂Cl₂ 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-431)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン [DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH₂Cl₂ (1.00 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)と 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 11.0 mg (0.0300 mmol)存在下、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH₂Cl₂ (0.500 mL)溶液を加えた混合液を滴下し、バイアル内を CH₂Cl₂ (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、トリエチルアミン 0.0140 mL (0.100 mmol)を滴下し、1 時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製

は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝10：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート
(3-2.3)

収率 32%, 17% ee (15.1 mg)

[Table 3-2-3, Entry 1] CH_2Cl_2 溶媒中、DBDMH 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-421)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン [DBDMH] 15.7 mg (0.0550 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH_2Cl_2 (1.00 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)と 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)存在下、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH_2Cl_2 (0.750 mL)溶液を加えた混合液を滴下し、バイアル内を CH_2Cl_2 (0.250 mL)で洗浄した溶液を加え、トリエチルアミン 0.0140 mL (0.100 mmol)を滴下し、1時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝10：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート
(3-2.3)

収率 25%, 16% ee (11.5 mg)

[Table 3-2-3, Entry 2] CH_2Cl_2 溶媒中、臭素存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-426)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、臭素・ジオキサン錯体 24.8 mg (0.100 mmol)の CH_2Cl_2 (0.500 mL)溶液と *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH_2Cl_2 (1.00 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)と 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)存在下、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH_2Cl_2 (0.500 mL)溶液を加えた混合液を滴下し、バイアル内を CH_2Cl_2 (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、トリエチルアミン 0.0140 mL (0.100 mmol)を滴下し、1 時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート
(3-2.3)

収率 18%, 17% ee (8.5 mg)

[Table 3-2-3, Entry 3] CH_2Cl_2 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-429)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 17.8 mg (0.100 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH_2Cl_2 (1.00 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)と 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)存在下、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH_2Cl_2 (0.500 mL)溶液を加えた混合液を滴下し、バイアル内を CH_2Cl_2 (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、トリエチルアミン 0.0140 mL (0.100 mmol)を滴下し、1時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート (3-2.3)

収率 21%, 26% ee (10.1 mg)

[Table 3-2-3, Entry 4] CH_2Cl_2 溶媒中、NIS 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニル

エテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-437)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ヨードスクシンイミド [NIS] 22.5 mg (0.100 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH₂Cl₂ (1.00 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)と 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)存在下、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH₂Cl₂ (0.500 mL)溶液を加えた混合液を滴下し、バイアル内を CH₂Cl₂ (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、トリエチルアミン 0.0140 mL (0.100 mmol)を滴下し、1時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート
(3-2.3)

収率 25%, 12% ee (11.6 mg)

[Table 3-2-3, Entry 5] CH₂Cl₂ 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-436)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 17.8 mg (0.100 mmol)とテトラフルオロホウ

酸銀[AgBF₄] 19.5 mg (0.100 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH₂Cl₂ (1.00 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)と 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)存在下、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH₂Cl₂ (0.500 mL)溶液を加えた混合液を滴下し、バイアル内を CH₂Cl₂ (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、トリエチルアミン 0.0140 mL (0.100 mmol)を滴下し、1時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。しかしながら、エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート(3-2.3)は全く得られなかった。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート
(3-2.3)

収率 0%

[Table 3-2-3, Entry 6] CH₂Cl₂ 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-438)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 17.8 mg (0.100 mmol)とヘキサフルオロアン

チモン酸銀[AgSbF₆] 34.4 mg (0.100 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH₂Cl₂ (1.00 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)と 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン[Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)存在下、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH₂Cl₂ (0.500 mL)溶液を加えた混合液を滴下し、バイアル内を CH₂Cl₂ (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、トリエチルアミン 0.0140 mL (0.100 mmol)を滴下し、1時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=10：1)によって行った。しかしながら、エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート(3-2.3)は全く得られなかった。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート
(3-2.3)

収率 0%

[Table 3-2-4, Entry 1] CH₂Cl₂ 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-429)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 17.8 mg (0.100 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エ

トキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン (3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH_2Cl_2 (1.00 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)と 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)存在下、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH_2Cl_2 (0.500 mL)溶液を加えた混合液を滴下し、バイアル内を CH_2Cl_2 (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、トリエチルアミン 0.0140 mL (0.100 mmol)を滴下し、1時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mLで停止させた。酢酸エチル 80.0 mLで抽出し、飽和食塩水 10.0 mLで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート (3-2.3)

収率 21%, 26% ee (10.1 mg)

[Table 3-2-4, Entry 2] $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン (3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-448)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 17.8 mg (0.100 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン (3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (1.00 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロ

メタンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)と 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)存在下、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の C₂H₄Cl₂ (0.500 mL)溶液を加えた混合液を滴下し、バイアル内を C₂H₄Cl₂ (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、トリエチルアミン 0.0140 mL (0.100 mmol)を滴下し、1時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート (3-2.3)

収率 8%, 24% ee (4.0 mg)

[Table 3-2-4, Entry 3] CHCl₃ 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-444)

アルゴン気流下、30 mL ニ口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 17.8 mg (0.100 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン (3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CHCl₃ (1.00 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)と 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)存在下、フェニルアセチ

レン 15.3 mg (0.150 mmol)の CHCl_3 (0.500 mL)溶液を加えた混合液を滴下し、バイアル内を CHCl_3 (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、トリエチルアミン 0.0140 mL (0.100 mmol)を滴下し、1時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート
(3-2.3)

収率 2% (1.1 mg)

[Table 3-2-4, Entry 4] CCl_4 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-445)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 17.8 mg (0.100 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CCl_4 (1.00 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)と 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)存在下、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CCl_4 (0.500 mL)溶液を加えた混合液を滴下し、バイアル内を CCl_4 (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、トリエチルアミン 0.0140 mL (0.100 mmol)を滴下し、1時間

攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)によって行った。しかしながら、エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート(3-2.3)は全く得られなかった。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート
(3-2.3)

収率 0%

[Table 3-2-5, Entry 1] CH_2Cl_2 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-429)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 17.8 mg (0.100 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH_2Cl_2 (1.00 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅・トルエン錯体 5.20 mg (0.0100 mmol)と 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)存在下、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH_2Cl_2 (0.500 mL)溶液を加えた混合液を滴下し、バイアル内を CH_2Cl_2 (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、トリエチルアミン 0.0140 mL (0.100 mmol)を滴下し、1 時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停

止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗淨した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート
(3-2.3)

収率 21%, 26% ee (10.1 mg)

[Table 3-2-5, Entry 2] CH_2Cl_2 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-451)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 17.8 mg (0.100 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH_2Cl_2 (1.50 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅・ベンゼン錯体 5.00 mg (0.0100 mmol)に 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)の CH_2Cl_2 (0.500 mL)溶液を加え、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH_2Cl_2 (0.500 mL)溶液を滴下し、バイアル内を CH_2Cl_2 (0.500 mL)で洗淨した溶液を加え、トリエチルアミン 0.0140 mL (0.100 mmol)を滴下し、1 時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗淨した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィ

ー(ヘキサン：酢酸エチル＝9：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート
(3-2.3)

収率 25%, 22% ee (11.5 mg)

[Table 3-2-5, Entry 3] CH_2Cl_2 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-460)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 17.8 mg (0.100 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH_2Cl_2 (1.50 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、二価のトリフルオロメタンスルホン酸銅 7.20 mg (0.0200 mmol)に 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)の CH_2Cl_2 (0.500 mL)溶液を加え、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH_2Cl_2 (0.500 mL)溶液を滴下し、バイアル内を CH_2Cl_2 (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、トリエチルアミン 0.0140 mL (0.100 mmol)を滴下し、1 時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝10：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート
(3-2.3)

収率 18%, 24% ee (8.4 mg)

[Table 3-2-5, Entry 4] CH_2Cl_2 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-461)

アルゴン気流下、30 mL ニ口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 17.8 mg (0.100 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH_2Cl_2 (1.50 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価の塩化銅 2.00 mg (0.0200 mmol)に 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)の CH_2Cl_2 (0.500 mL)溶液を加え、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH_2Cl_2 (0.500 mL)溶液を滴下し、バイアル内を CH_2Cl_2 (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、トリエチルアミン 0.0140 mL (0.100 mmol)を滴下し、1時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=9：1)によって行った。

・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート (3-2.3)

収率 24%, 17% ee (11.3 mg)

[Table 3-2-5, Entry 5] CH_2Cl_2 溶媒中、NBS 存在下での *N,N*-ジ

ベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1)と銅アセチリドとの付加反応(HC-462)

アルゴン気流下、30 mL 二口型ナスフラスコ中、*N*-ブロモスクシンイミド [NBS] 17.8 mg (0.100 mmol)に *N,N*-ジベンジル-2-エトキシ-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-フェニルエテナミン(3-2.1) 47.4 mg (0.100 mmol)の CH₂Cl₂ (1.50 mL)溶液を滴下した。続いて、アルゴン気流下、バイアル中、一価の臭化銅 2.90 mg (0.0200 mmol)に 2,6-ビス((*S*)-4,5-ジヒドロ-4-フェニルオキサゾール-2-イル)ピリジン [Ph-pybox] (3-2.2) 7.4 mg (0.0200 mmol)の CH₂Cl₂ (0.500 mL)溶液を加え、フェニルアセチレン 15.3 mg (0.150 mmol)の CH₂Cl₂ (0.500 mL)溶液を滴下し、バイアル内を CH₂Cl₂ (0.500 mL)で洗浄した溶液を加え、トリエチルアミン 0.0140 mL (0.100 mmol)を滴下し、1時間攪拌した。反応は飽和塩化アンモニウム水溶液 20.0 mL で停止させた。酢酸エチル 80.0 mL で抽出し、飽和食塩水 10.0 mL で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより粗生成物を得た。精製は薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)によって行った。

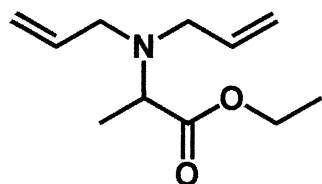
・エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルブタ-3-イノエート
(3-2.3)

収率 14%, 17% ee (6.7 mg)

化合物の物性およびスペクトルデータ

第二章-第二節

エチル 2-(ジアリルアミノ)プロパノエート (2-2.1-a)



2-2.1-a

Colorless oil

R_f 0.34 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 3.14 (dd, J = 6.9, 14.6 Hz, 2H), 3.21 (dd, J = 5.5, 14.6 Hz, 2H), 3.58 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.10-4.22 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 1.9, 10.0 Hz, 2H), 5.19 (dd, J = 1.9, 17.4 Hz, 2H), 5.76-5.86 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 14.3, 14.8, 53.5, 57.3, 60.0, 116.9, 136.5, 173.8.

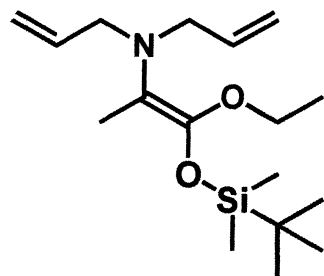
IR (neat)

3081, 2981, 2938, 2819, 1732, 1642, 1450, 1417, 1378, 1199, 1159, 1062, 1024, 993, 920, 860, 809, 647 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for C₁₁H₁₉NO₂ (M - C₃H₅O₂)⁺ 124.1126, found 124.1127.

***N,N*-ジアリル-1-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-エトキシプロ
パ-1-エン-2-アミン (2-2.1)**



2-2.1

Colorless oil

Rf 0.71 (Hexane-EthylAcetate, 4 : 1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.03 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.15 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 3.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 3.80 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.91 (dd, *J* = 1.9, 8.6 Hz, 2H), 5.02 (dd, *J* = 1.9, 17.0 Hz, 2H), 5.71-7.59 (m, 2H).

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃)

δ = -4.4, 10.8, 15.2, 18.0, 25.7, 56.3, 65.2, 107.7, 115.7, 137.1, 150.8.

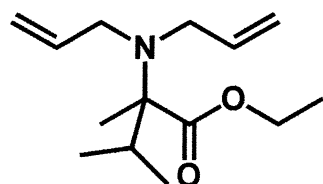
IR (neat)

3077, 2932, 2859, 1686, 1468, 1362, 1201, 1127, 993, 916, 875, 836, 782 cm⁻¹.

MS (FI)

Calculated for C₁₇H₃₃NO₂Si (M)⁺ 311.23, found 311.23.

エチル 2-(ジアリルアミノ)-2,3-ジメチルブタノエート (2-2.2)



2-2.2

Colorless oil

R_f 0.57 (Hexane-EthylAcetate, 4 : 1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.37 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 6.5, 15.5 Hz, 2H), 3.39 (dd, *J* = 5.0, 15.5 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.00 (dd, *J* = 1.5, 10.1 Hz, 2H), 5.11 (dd, *J* = 1.5, 17.1 Hz, 2H), 5.76-5.84 (m, 2H).

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃)

δ = 14.4, 15.4, 16.0, 18.5, 31.0, 51.9, 59.9, 68.4, 115.3, 138.0, 174.9.

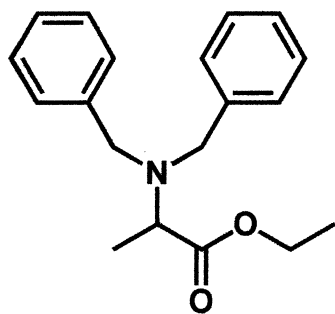
IR (neat)

3076, 2975, 2361, 1722, 1641, 1454, 1391, 1236, 1094, 994, 916, 665 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for C₁₁H₁₈NO₂ (M - C₃H₇)⁺ 196.1338, found 196.1343.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)プロパノエート (2-2.3-a)²⁷⁾



2-2.3-a

Colorless oil

Rf 0.36 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.30-1.34 (m, 6H), 3.49 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.84 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 4.13-4.27 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 8H), 7.28-7.39 (m, 8H).

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃)

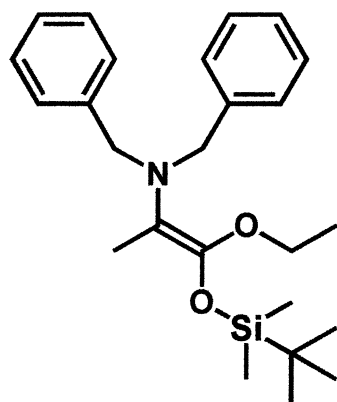
δ = 14.5, 15.0, 54.4, 56.1, 60.1, 126.9, 128.2, 128.6, 139.9, 173.7.

IR (neat)

3062, 3028, 2980, 1729, 1494, 1453, 1375, 1200, 1146, 1060, 1027, 746, 698, 566 cm⁻¹.

27) M. Shimizu, H. Itou, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3296.

***N,N*-ジベンジル-1-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-1-エトキシプロ
パ-1-エン-2-アミン(2-2.3)**



2-2.3

Colorless oil

R_f 0.75 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = -0.02 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 1.35 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.78 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 4H), 7.26-7.38 (m, 6H), 7.49-7.51 (m, 4H).

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃)

δ = -4.8, 12.1, 15.1, 17.6, 25.6, 57.1, 64.8, 108.5, 126.5, 127.9, 128.7, 140.4, 150.3.

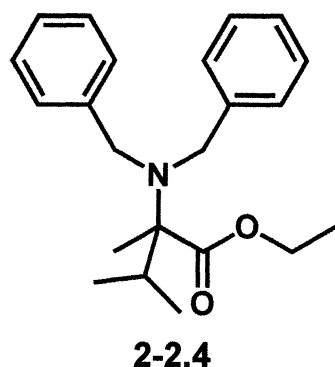
IR (neat)

3029, 2932, 2858, 1733, 1681, 1495, 1454, 1361, 1254, 1190, 1144, 1029, 942, 838, 743 cm⁻¹.

MS (CI)

Calculated for C₂₅H₃₇NO₂Si (M)⁺ 411.26, found 411.30.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,3-ジメチルブタノエート (2-2.4)



Colorless oil

Rf 0.44 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.58 (sept, J = 6.6 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 4.19 (dq, J = 7.3, 10.9 Hz, 1H), 4.20 (dq, J = 7.3, 10.9 Hz, 1H), 7.06-7.16 (m, 6H), 7.20-7.26 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = 14.6, 16.2, 16.4, 18.9, 30.9, 54.4, 60.0, 70.1, 126.2, 127.7, 128.5, 141.3, 173.7.

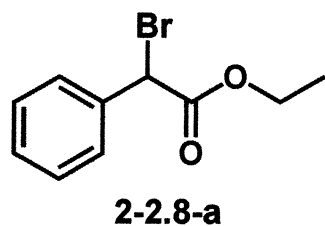
IR (neat)

2975, 1718, 1653, 1559, 1495, 1456, 1388, 1232, 1127, 1093, 1026, 944, 744, 697 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ ($\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7$) $^+$ 296.1651, found 296.1654.

エチル 2-ブロモ-2-フェニルアセテート (2-2.8-a)³⁸⁾



Colorless oil

Rf 0.40 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.17-4.30 (m, 2H), 5.34 (s, 1H),
7.31-7.40 (m, 3H), 7.52-7.58 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

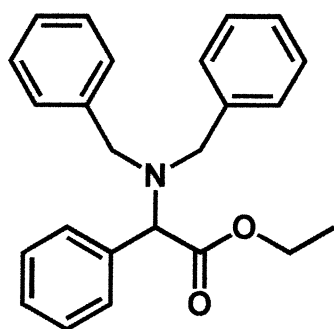
δ = 13.9, 46.8, 62.5, 128.6, 128.8, 129.2, 135.8, 168.3

IR (neat)

2982, 1746, 1496, 1455, 1392, 1369, 1345, 1307, 1279, 1215,
1143, 1095, 1024, 869, 696 cm⁻¹.

- 38) K. Ohno, Y. Ma, Y. Huang, C. Mori, Y. Yahata, Y. Tsujii, T. Maschmeyer, J. Moraes, S. Perrier, *Macromolecules* **2011**, *44*, 8944.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルアセテート (2-2.8-b) ²⁷⁾



2-2.8-b

Colorless oil

Rf 0.30 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.74 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 4.19-4.34 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 7.20-7.37 (m, 15H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

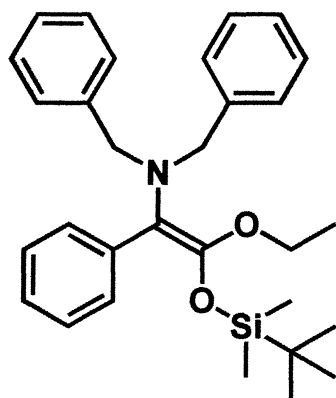
δ = 14.4, 54.2, 60.4, 65.8, 127.0, 127.7, 128.2, 128.3, 128.8, 136.8, 139.6, 172.1.

IR (neat)

3029, 1732, 1602, 1494, 1453, 1370, 1200, 1175, 1131, 1074, 1028, 912, 747, 698, 560 cm⁻¹.

27) M. Shimizu, H. Itou, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3296.

***N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-フェニルエテナミン(2-2.8)**



2-2.8

Yellow oil

R_f 0.54 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = -0.37 (s, 6H), 0.73 (s, 9H), 1.08 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.45 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 4H), 7.16-7.34 (m, 13H), 7.44-7.471 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = -5.3, 14.7, 17.8, 25.5, 56.0, 65.0, 114.0, 125.7, 126.6, 127.3, 127.9, 129.2, 130.4, 138.5, 139.9, 149.2.

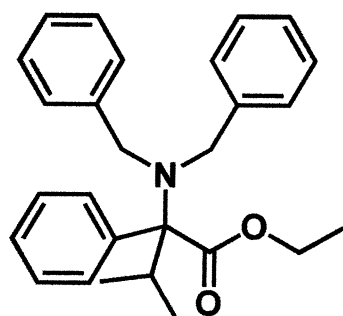
IR (neat)

3028, 2929, 2858, 1642, 1454, 1254, 1204, 1153, 1048, 1004, 837, 783, 751, 698 cm⁻¹.

MS (CI)

Calculated for C₃₀H₃₉NO₂Si (M)⁺ 473.28, found 473.30.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-3-メチル-2-フェニルブタノエート
(2-2.9a)



2-2.9a

White solid, Mp 72-73 °C

Rf 0.34 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 0.68 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.93 (sept, J = 6.4 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 4.07-4.21 (m, 2H), 7.07-7.31 (m, 13H), 7.50-7.52 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = 14.6, 16.9, 20.2, 31.2, 60.1, 78.3, 126.4, 126.7, 126.9, 127.7, 129.2, 129.4, 137.2, 139.7, 171.4.

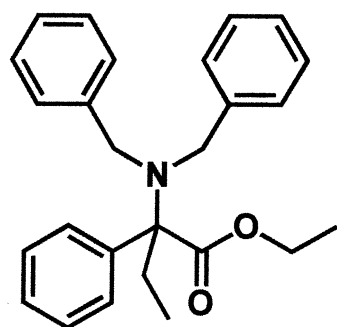
IR (neat)

3028, 2977, 2931, 2869, 1720, 1493, 1452, 1364, 1212, 1140, 1067, 1030, 911, 739, 699 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}$ ($\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$) $^+$ 328.2060, found 328.2054.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタノエート (2-2.9b)



2-2.9b

White solid, Mp 55-56 °C

Rf 0.41 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 0.57 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.79 (dq, J = 7.3, 13.7 Hz, 1H), 2.24 (dq, J = 7.3, 13.7 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 4.19 (dq, J = 7.3, 10.5 Hz, 1H), 4.25 (dq, J = 7.3, 10.5 Hz, 1H), 7.08-7.36 (m, 13H), 7.55-7.59 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = 9.7, 14.4, 32.6, 55.0, 60.3, 75.9, 126.4, 127.0, 127.1, 127.8, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.6, 128.8, 140.7, 141.3, 172.0.

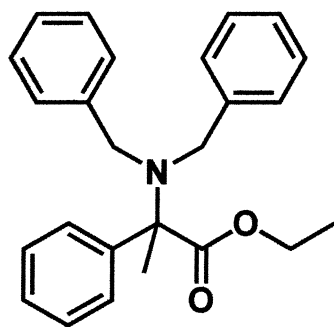
IR (neat)

3027, 2978, 1721, 1602, 1494, 1454, 1377, 1222, 1145, 1099, 1027, 911, 764, 730, 699 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}$ ($\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$) $^+$ 314.1909, found 314.1908.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルプロパノエート
(2-2.9c)



2-2.9c

Colorless oil

R_f 0.39 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H), 3.82 (s, 4H), 4.10 (dq, J = 7.3, 11.0 Hz, 1H), 4.20 (dq, J = 7.3, 11.0 Hz, 1H), 7.04-7.15 (m, 6H), 7.18-7.28 (m, 5H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 14.2, 24.2, 55.7, 60.8, 72.2, 126.3, 127.3, 127.4, 127.7, 128.2, 128.6, 140.1, 143.5, 174.2.

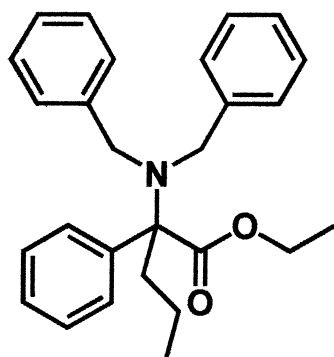
IR (neat)

2984, 1725, 1493, 1451, 1374, 1237, 1137, 1095, 1027, 743, 696 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for C₂₂H₂₂N (M - C₃H₅O₂)⁺ 300.1752, found 300.1750.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルペンタノエート
(2-2.9d)



2-2.9d

Colorless oil

R_f 0.30 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 0.62 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.73-0.86 (m, 1H), 1.03-1.17 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.76-1.85 (m, 1H), 2.09-2.17 (m, 1H), 3.82 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 4.16 (qd, J = 7.3, 10.5 Hz, 1H), 4.22 (qd, J = 7.3, 10.5 Hz, 1H), 7.09-7.35 (m, 13H), 7.53-7.56 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 14.3, 14.4, 18.5, 41.8, 54.9, 60.4, 75.1, 126.4, 127.0, 127.7, 127.8, 127.8, 128.7, 140.5, 141.6, 172.4.

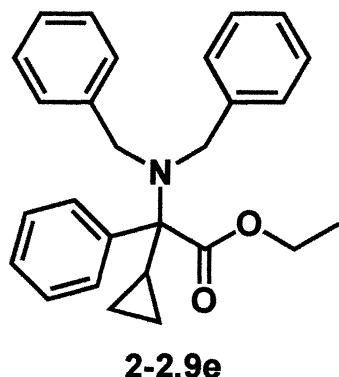
IR (neat)

3028, 2963, 2871, 1720, 1494, 1451, 1217, 1145, 1107, 1028, 960, 910, 744, 699 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for C₂₄H₂₆N (M - C₃H₅O₂)⁺ 328.2060, found 328.2075.

エチル 2-シクロプロピル-2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルアセテート (2-2.9e)



Colorless oil

Rf 0.41 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = -0.02-0.04 (m, 2H), 0.26-0.30 (m, 1H), 0.35-0.43 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.49-1.57 (m, 1H), 3.97 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 4.22 (qd, J = 7.3, 11.0 Hz, 1H), 4.27 (qd, J = 7.3, 11.0 Hz, 1H), 7.03-7.32 (m, 13H), 7.56-7.57 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = 2.4, 5.3, 14.4, 19.5, 55.8, 60.5, 76.0, 126.2, 127.3, 127.4, 127.7, 128.5, 128.8, 140.4, 141.2, 172.0.

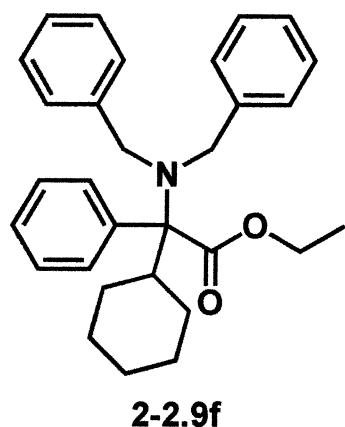
IR (neat)

3026, 1723, 1493, 1450, 1369, 1247, 1199, 1107, 1069, 1029, 746, 698 cm^{-1} .

$HRMS$ (EI)

Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}$ ($\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$) $^+$ 326.1903, found 326.1906.

エチル 2-シクロヘキシル-2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルアセテート (2-2.9f)



White solid, Mp 103-104 °C

Rf 0.50 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 0.29-0.39 (m, 1H), 0.51-0.61 (m, 1H), 0.75-0.84 (m, 2H), 1.27-1.31 (4H, including triplet at 1.30 ppm (*J* = 7.1 Hz, 3H)), 1.42-1.48 (m, 2H), 1.56-1.60 (m, 1H), 1.74-1.78 (m, 1H), 1.87-1.91 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 3.71-3.90 (m, 4H), 4.12-4.29 (m, 2H), 7.07-7.36 (m, 15H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 14.5, 26.2, 26.6, 26.9, 27.7, 31.1, 60.1, 78.5, 126.4, 126.6, 126.9, 127.8, 129.2, 129.3, 138.2, 139.9, 171.1.

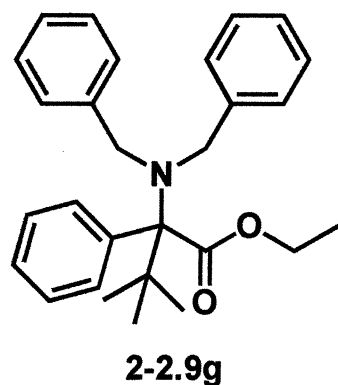
IR (neat)

3088, 3056, 3028, 2929, 2853, 1719, 1495, 1451, 1367, 1215, 1170, 1026, 745, 698 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for C₂₇H₃₀N (M - C₃H₅O₂)⁺ 368.2373, found 368.2384.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-3,3-ジメチル-2-フェニルブタノエー
ト (2-2.9g)



Colorless oil

Rf 0.38 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 1.20 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 4.01-4.10 (3H, including doublet at 4.04 ppm (J = 15.1 Hz, 2H) and quartet of doublets at 4.06 ppm (J = 7.3, 10.5 Hz, 1H)), 4.17-4.26 (3H, including doublet at 4.19 ppm (J = 15.1 Hz, 2H) and quartet of doublets at 4.22 ppm (J = 7.3, 10.5 Hz, 1H)), 6.99-7.08 (m, 10H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.77-7.81 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = 14.1, 30.3, 40.2, 57.3, 60.0, 81.2, 126.0, 127.0, 127.2, 127.5, 128.9, 129.2, 140.4, 141.6, 173.9.

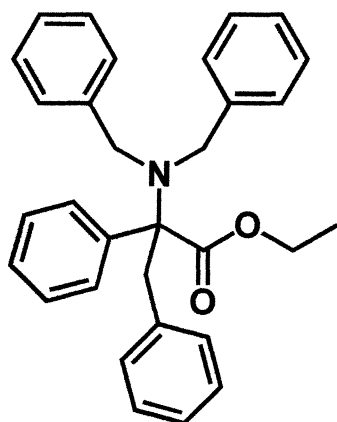
IR (neat)

3060, 3026, 2974, 2929, 1720, 1557, 1540, 1491, 1455, 1204, 1031, 748, 700 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}$ ($\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$) $^+$ 342.2216, found 342.2206.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,3-ジフェニルプロパノエート
(2-2.9h)



2-2.9h

Colorless oil

R_f 0.34 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.66 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 15.1 Hz, 2H), 4.01 (d, *J* = 15.1 Hz, 2H), 4.30 (qd, *J* = 6.9, 10.6 Hz, 1H), 4.37 (qd, *J* = 6.9, 10.6 Hz, 1H), 6.53-6.55 (m, 2H), 6.91-7.02 (m, 3H), 7.11-7.44 (m, 15H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 14.6, 46.3, 55.3, 60.5, 77.1, 125.9, 126.6, 127.1, 127.1, 127.3, 128.0, 128.6, 128.8, 130.9, 137.0, 140.7, 140.8, 170.0.

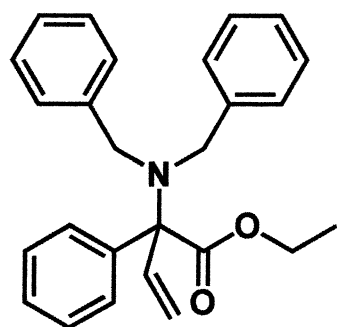
IR (neat)

3028, 1717, 1602, 1557, 1494, 1453, 1213, 1028, 744, 699, 627 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for C₂₈H₂₆N (M - C₃H₅O₂)⁺ 376.2060, found 376.2066.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタ-3-イノエート
(2-2.9i)



2-2.9i

Colorless Colorless oil

Rf 0.50 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 3.85 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 4.14 (dq, J = 7.4, 10.5 Hz, 1H), 4.23 (dq, J = 7.4, 10.5 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 0.9, 11.0 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 0.9, 17.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 11.0, 17.4 Hz, 1H), 6.99-7.37 (m, 13H), 7.60-7.63 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = 14.2, 56.2, 61.0, 77.2, 117.2, 126.2, 127.5, 128.0, 128.2, 128.6, 128.7, 138.5, 140.3, 140.5, 172.3.

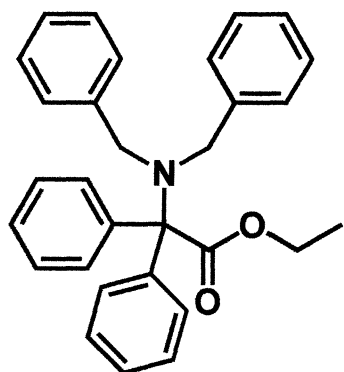
IR (neat)

3028, 1728, 1650, 1493, 1453, 1224, 1150, 1029, 928, 743, 696 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}$ ($\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$) $^+$ 312.1747, found 312.1741.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,2-ジフェニルアセテート (2-2.9j)



2-2.9j

Colorless oil

Rf 0.50 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 1.13 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 3.66 (s, 4H), 4.18 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 6.89-6.97 (m, 6H), 7.11-7.14 (m, 4H), 7.24-7.37 (m, 6H), 7.68-7.71 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = 13.9, 58.1, 61.1, 80.7, 126.0, 127.2, 127.2, 127.6, 128.9, 129.4, 139.6, 139.7, 172.1

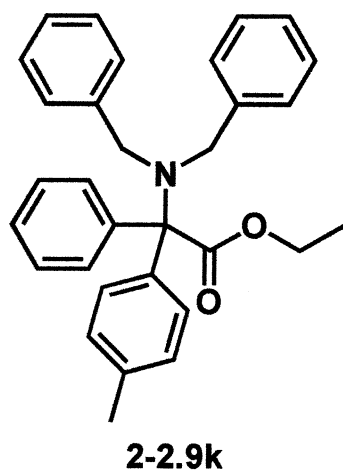
IR (neat)

3060, 3029, 1728, 1601, 1495, 1449, 1383, 1224, 1100, 1029, 968, 923, 854, 743, 695 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}$ ($\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$) $^+$ 362.1903, found 362.1911.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニル-2-*p*-トリルアセテート
(2-2.9k)



Colorless oil

Rf 0.29 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 1.13 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.65 (s, 4H), 4.17 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 6.88-6.95 (m, 6H), 7.11-7.17 (m, 6H), 7.24-7.36 (m, 3H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.69-7.71 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = 14.0, 21.0, 58.2, 61.1, 80.4, 125.9, 127.1, 127.2, 127.6, 128.4, 129.0, 129.3, 129.4, 136.7, 136.8, 139.7, 139.9, 172.3.

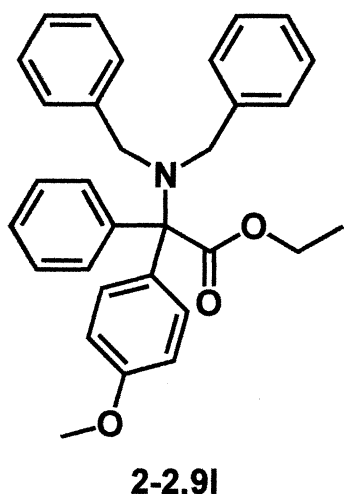
IR (neat)

3027, 1731, 1494, 1450, 1226, 1029, 966, 815, 743, 695, 592 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}$ ($\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$) $^+$ 376.2060, found 376.2066.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-(4-メトキシフェニル)-2-フェニル
ルアセテート (2-2.9I)



Colorless oil

R_f 0.30 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = δ 1.13 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.64 (s, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.16 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 6.86-6.96 (m, 8H), 7.11-7.12 (m, 4H), 7.25-7.37 (m, 3H), 7.60-7.68 (m, 4H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 14.0, 55.2, 58.1, 61.1, 80.2, 113.0, 125.9, 127.1, 127.2, 127.6, 129.0, 129.4, 130.7, 131.8, 139.7, 139.7, 158.6, 172.4.

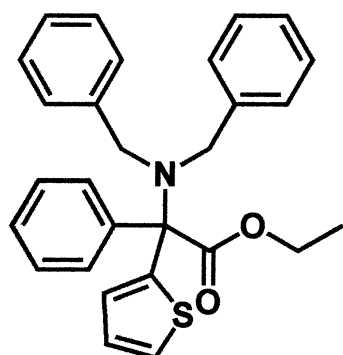
IR (neat)

3087, 3028, 2977, 2841, 1730, 1600, 1495, 1454, 1260, 1220, 1056, 1026, 753, 697 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for C₂₈H₂₆N (M - C₃H₅O₂)⁺ 392.2009, found 392.2010.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニル-2-(チオフェン-2-イル)
アセテート (2-2.9m)



2-2.9m

Colorless oil

Rf 0.39 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = δ 1.15 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.80 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 4.01 (qd, J = 6.9, 11.0 Hz, 1H), 4.16 (qd, J = 6.9, 11.0 Hz, 1H), 6.95-7.05 (m, 7H), 7.16-7.31 (m, 9H), 7.67-7.70 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = 13.9, 57.0, 61.4, 77.7, 125.7, 125.8, 126.2, 127.4, 127.6, 127.9, 128.4, 128.5, 129.0, 139.5, 141.0, 143.9, 171.9.

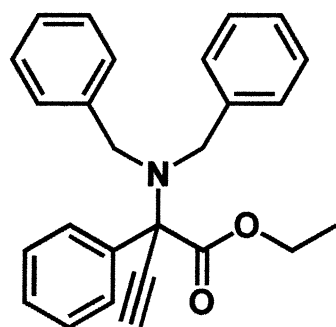
IR (neat)

3648, 3027, 1729, 1493, 1450, 1221, 1026, 963, 841, 749, 697 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}$ ($\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$) $^+$ 368.1468, found 368.1481.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-フェニルブタ-3-イノエート
(2-2.9n)



2-2.9n

Colorless oil

Rf 0.30 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 1.04 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.90 (s, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.76 (qd, J = 7.3, 14.0 Hz, 1H), 3.94 (qd, J = 7.3, 14.0 Hz, 1H), 7.01-7.09 (m, 6H), 7.16-7.31 (m, 7H), 7.99-8.02 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = 13.6, 56.8, 62.1, 74.2, 77.4, 78.5, 126.4, 127.5, 128.0, 128.3, 128.6, 129.1, 137.7, 139.2, 169.8.

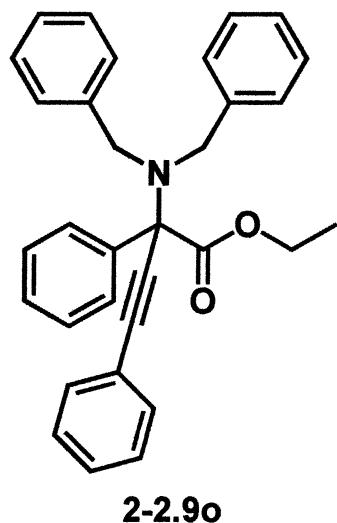
IR (neat)

3284, 3028, 1740, 1493, 1451, 1368, 1227, 1117, 1029, 745, 697 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (M) $^+$ 383.1885, found 383.1885.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2,4-ジフェニルプタ-3-イノエート
(2-2.9o)



Colorless oil

Rf 0.33 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.77 (s, 4H), 3.83 (dq, J = 7.1, 10.7 Hz, 1H), 3.98 (dq, J = 7.1, 10.7 Hz, 1H), 7.01-7.11 (m, 6H), 7.22-7.34 (m, 7H), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.59-7.62 (m, 2H), 8.04-8.07 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = 13.7, 56.5, 62.0, 74.4, 84.7, 89.4, 122.9, 126.4, 127.5, 128.1, 128.3, 128.4, 128.4, 128.5, 129.2, 132.1, 138.4, 139.3, 170.2.

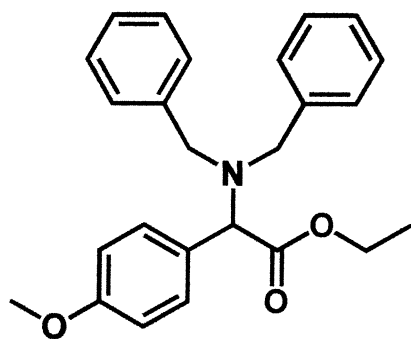
IR (neat)

2979, 1719, 1612, 1512, 1455, 1297, 1250, 1178, 1147, 1099, 1030, 910, 829, 734, 697 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}$ ($\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$) $^+$ 386.1903, found 386.1903.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-(4-メトキシフェニル)アセテート
(2-2.10a-b)²⁷⁾



2-2.10a-b

Colorless oil

R_f 0.35 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.72 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.77 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.18-4.33 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 7.20-7.35 (m, 12H).

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃)

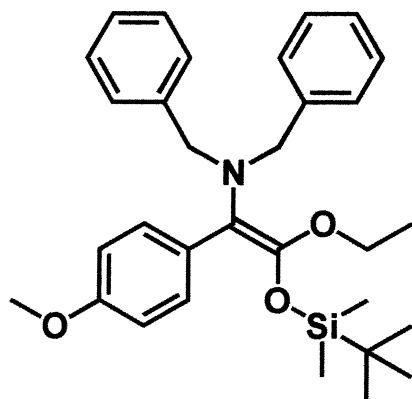
δ = 14.4, 54.1, 55.2, 60.3, 65.3, 113.7, 126.9, 128.2, 128.8, 130.0, 139.7, 159.1, 172.3.

IR (neat)

3028, 2933, 2836, 1732, 1610, 1511, 1454, 1370, 1250, 1177, 1130, 1030, 829, 748, 699 cm⁻¹.

27) M. Shimizu, H. Itou, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3296.

***N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-(4-メトキシフェニル)エテナミン(2-2.10a)**



2-2.10a

Colorless oil

R_f 0.57 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = -0.38 (s, 6H), 0.72 (s, 9H), 1.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.41 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.92 (s, 4H), 6.81-6.83 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 8H), 7.44-7.45 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = -5.3, 14.7, 17.8, 25.5, 55.2, 55.9, 65.1, 112.8, 113.5, 126.5, 127.8, 129.2, 130.8, 131.4, 140.0, 148.5, 157.7.

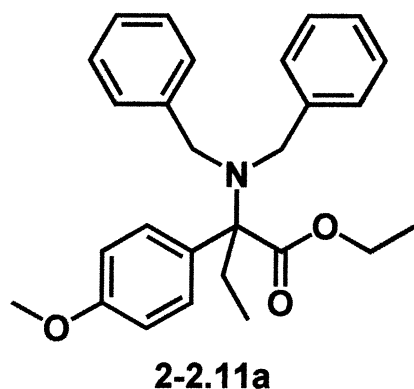
IR (neat)

2930, 2857, 1644, 1604, 1509, 1458, 1362, 1294, 1244, 1202, 1151, 1040, 840, 785, 699 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for C₃₁H₄₁NO₂Si (M)⁺ 503.2856, found 503.2857.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-(4-メトキシフェニル)ブタノエー
ト (2-2.11a)



Colorless oil

R_f 0.21 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 0.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.75 (dq, *J* = 7.3, 14.6 Hz, 1H), 2.23 (dq, *J* = 7.3, 14.6 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 15.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (d, *J* = 15.1 Hz, 2H), 4.18 (dq, *J* = 7.3, 14.1 Hz, 1H), 4.24 (dq, *J* = 7.3, 14.1 Hz, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.08-7.24 (m, 10H), 7.46-7.51 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 9.8, 14.5, 32.6, 54.9, 55.2, 60.3, 75.3, 113.1, 126.4, 127.8, 128.6, 129.1, 133.3, 140.8, 158.4, 172.2.

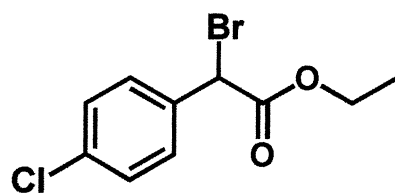
IR (neat)

3062, 3028, 2979, 2838, 1719, 1612, 1494, 1297, 1250, 1030, 910, 832, 734, 697 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for C₂₄H₂₆N (M - C₃H₅O₂)⁺ 344.2014, found 344.2007.

エチル 2-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)アセテート (2-2.10b-a)³⁹⁾



2-2.10b-a

Colorless oil

Rf 0.39 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 4.18-4.30 (m, 2H), 5.30 (s, 1H),
7.33-7.35 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

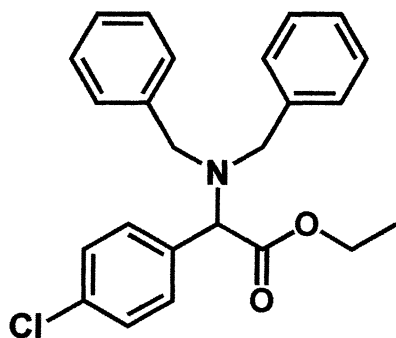
δ = 13.9, 45.6, 62.6, 129.0, 130.0, 134.3, 135.2, 168.0.

IR (neat)

2983, 1744, 1594, 1492, 1412, 1369, 1299, 1272, 1215, 1143,
1092, 1016, 830, 734 cm⁻¹.

39) G. Massolini, G. Fracchiolla, E. Calleri, G. Carbonara, C.
Temporini, A. Lavecchia, S. Cosconati, E. Novellino, F.
Loiodice, *Chirality* **2006**, *18*, 633.

エチル 2-(4-クロロフェニル)-2-(ジベンジルアミノ)アセテート
(2-2.10b-b)²⁷⁾



2-2.10b-b

Colorless oil

R_f 0.44 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.71 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.76 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 4.19-4.35 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 7.21-7.34 (m, 14H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

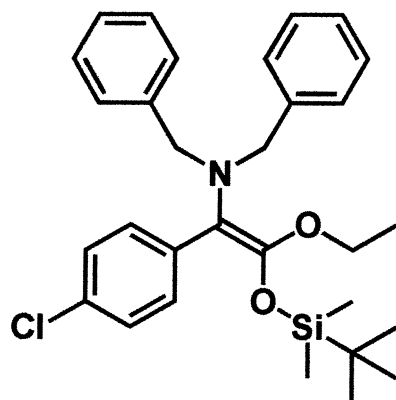
δ = 14.4, 54.2, 60.6, 65.2, 127.1, 128.3, 128.5, 128.8, 130.1, 133.6, 135.4, 139.3, 171.6.

IR (neat)

3028, 2979, 1733, 1492, 1453, 1369, 1200, 1174, 1131, 1092, 1027, 1016, 809, 748, 698 cm⁻¹.

27) M. Shimizu, H. Itou, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3296.

***N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-(4-クロロフェニル)エテナミン(2-2.10b)**



2-2.10b

White solid , Mp 43-45 °C

Rf 0.50 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = -0.37 (s, 6H), 0.73 (s, 9H), 1.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.45 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 4H), 7.18-7.34 (m, 12H), 7.44-7.47 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = -5.2, 14.7, 17.8, 25.5, 56.1, 65.0, 112.8, 126.7, 127.5, 127.9, 129.2, 131.0, 131.4, 137.3, 139.7, 149.7.

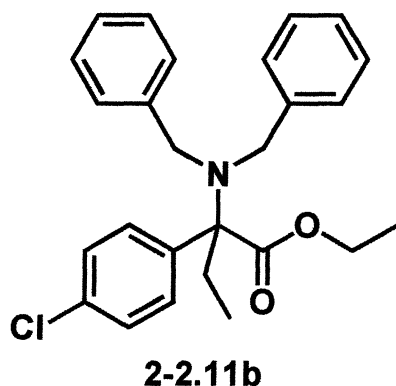
IR (neat)

3029, 2930, 2858, 1733, 1634, 1487, 1388, 1254, 1206, 1153, 1045, 1013, 839, 784, 699 cm⁻¹.

MS (CI)

Calculated for C₃₀H₃₈ClNO₂Si (M)⁺ 507.24, found 507.25.

エチル 2-(4-クロロフェニル)-2-(ジベンジルアミノ)ブタノエート
(2-2.11b)



Colorless oil

Rf 0.53 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 0.54 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.70 (dq, J = 6.9, 13.7 Hz, 1H), 2.24 (dq, J = 6.9, 13.7 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 4.20 (dq, J = 7.3, 14.2 Hz, 1H), 4.26 (dq, J = 7.3, 14.2 Hz, 1H), 7.10-7.25 (m, 10H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = 9.7, 14.5, 32.5, 54.9, 60.5, 75.4, 126.6, 127.9, 128.0, 128.6, 129.5, 132.8, 140.0, 140.4, 171.4.

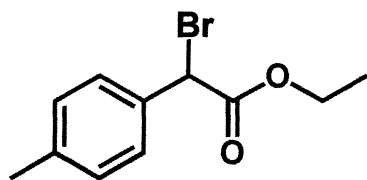
IR (neat)

3028, 2979, 2853, 1721, 1492, 1454, 1378, 1224, 1147, 1098, 1014, 967, 830, 746, 698 cm^{-1} .

$HRMS$ (EI)

Calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}$ ($\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$) $^+$ 348.1514, found 348.1503.

エチル 2-ブロモ 2-*p*-トリルアセテート (2-2.10c-a)⁴⁰⁾



2-2.10c-a

Colorless oil

R_f 0.28 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.18-4.28 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 7.16-7.18 (m, 2H), 7.43-7.45 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

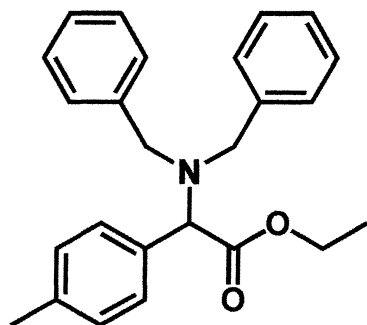
δ = 13.9, 21.2, 46.9, 62.4, 128.5, 129.5, 132.9, 139.3, 168.4.

IR (neat)

2983, 1746, 1513, 1369, 1275, 1221, 1141, 1024, 824, 730, 560 cm⁻¹.

40) D. Guieysse, C. Salagnad, P. Monsan, M. R.-Simeon, *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, *14*, 317.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-*p*-トリルアセテート (2-2.10c-b)
27)



2-2.10c-b

Colorless oil

Rf 0.50 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.76 (s, 4H),
4.18-4.32 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 7.13-7.34 (m, 15H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

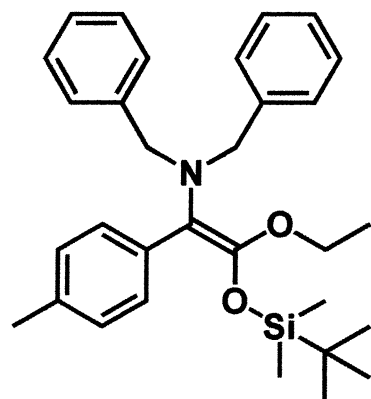
δ = 14.4, 21.1, 54.2, 60.3, 65.6, 126.9, 128.2, 128.8, 129.0,
133.7, 137.4, 139.7, 172.3.

IR (neat)

2938, 1732, 1602, 1496, 1454, 1368, 1285, 1261, 1178, 1130,
1056, 1024, 748, 699, 554 cm^{-1} .

27) M. Shimizu, H. Itou, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127,
3296.

***N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ
-1-*p*-トリルエテナミン (2-2.10c)**



2-2.10c

Yellow oil

R_f 0.72 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = -0.39 (s, 6H), 0.72 (s, 9H), 1.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.41 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 4H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.18-7.43 (m, 12H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = -5.3, 14.7, 17.8, 21.2, 25.5, 55.9, 65.0, 113.8, 126.5, 127.9, 128.1, 129.2, 130.2, 135.2, 135.4, 140.0, 148.9.

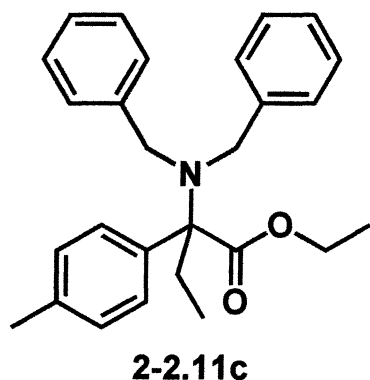
IR (*neat*)

3027, 2928, 2857, 1644, 1494, 1454, 1388, 1362, 1252, 1203, 1152, 1047, 839, 783, 699 cm⁻¹.

MS (CI)

Calculated for C₃₁H₄₁NO₂Si (M)⁺ 487.29, found 487.30.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-*p*-トリルブタノエート (2-2.11c)



Colorless oil

Rf 0.50 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 0.58 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.78 (dq, *J* = 6.9, 14.2 Hz, 1H), 2.22 (dq, *J* = 6.9, 14.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.80 (d, *J* = 15.1 Hz, 2H), 3.90 (d, *J* = 15.1 Hz, 2H), 4.17 (dq, *J* = 7.3, 11.0 Hz, 1H), 4.24 (dq, *J* = 7.3, 11.0 Hz, 1H), 7.08-7.26 (m, 12H), 7.42-7.45 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 9.8, 14.5, 21.0, 32.5, 55.0, 60.3, 75.6, 126.4, 127.8, 127.9, 128.5, 128.6, 136.6, 138.2, 140.7, 172.0.

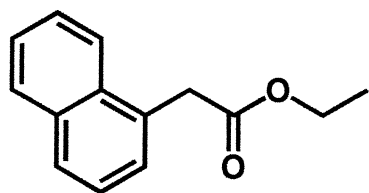
IR (neat)

3027, 2978, 1721, 1494, 1453, 1221, 1146, 1098, 1025, 815, 746, 698 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for C₂₄H₂₆N (M - C₃H₅O₂)⁺ 328.2060, found 328.2056.

エチル 2-(ナフタレン-5-イル)アセテート (2-2.10d-a')⁴¹⁾



2-2.10d-a'

Colorless oil

Rf 0.37 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.22 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.40-7.55 (m, 4H), 7.78-8.01 (m, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

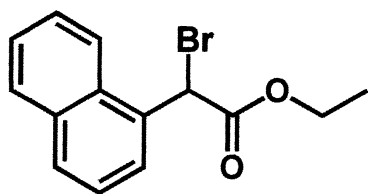
δ = 14.1, 39.2, 60.9, 123.8, 125.4, 125.7, 126.3, 127.9, 128.0, 128.7, 130.7, 132.1, 133.8, 171.6.

IR (neat)

2980, 1732, 1598, 1511, 1445, 1397, 1367, 1329, 1264, 1172, 1029, 779, 564 cm⁻¹.

41) B. Zimmermann, W. I. Dzik, T. Himmler, L. J. Goossen,
J. Org. Chem. **2011**, 76, 7108.

エチル 2-ブロモ-2-(ナフタレン-5-イル)アセテート (2-2.10d-a)



2-2.10d-a

Colorless oil

Rf 0.35 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.21-4.33 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.44-7.63 (m, 3H), 7.78-7.92 (m, 3H), 8.11-8.13 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = 13.9, 45.3, 62.8, 123.0, 125.4, 126.2, 126.9, 127.1, 129.0, 130.1, 130.3, 131.6, 134.0, 168.3.

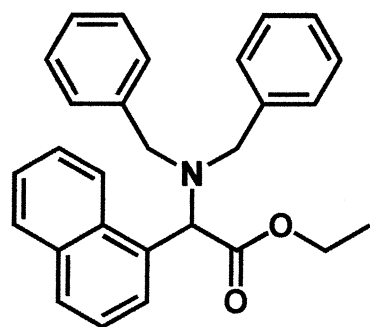
IR (neat)

2981, 1747, 1511, 1444, 1370, 1306, 1264, 1196, 1142, 1025, 861, 777 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ (M) $^+$ 196.1338

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-(ナフタレン-1-イル)アセテート
(2-2.10d-b)



2-2.10d-b

Colorless oil

Rf 0.34 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

δ = 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 3.82 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.23-4.30 (m, 1H), 4.34-4.40 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 7.16-7.27 (m, 10H), 7.34-7.46 (m, 4H), 7.72-7.79 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = 14.4, 54.6, 60.4, 63.3, 124.6, 124.8, 125.7, 125.8, 126.4, 127.0, 128.1, 128.4, 128.9, 129.4, 132.1, 132.5, 134.1, 139.5, 172.7.

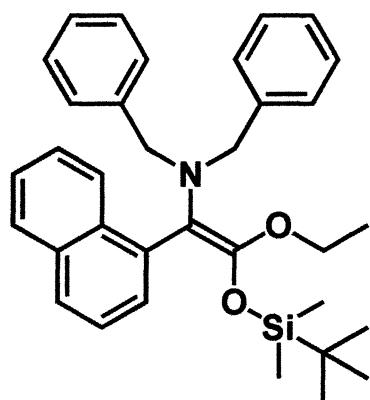
IR (neat)

3027, 2979, 2846, 1732, 1600, 1494, 1453, 1373, 1190, 1131, 1028, 776, 751, 733, 700 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ ($\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7$) $^+$ 336.1752, found 336.1760.

***N,N*-ジベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-2-エトキシ-1-(ナフタレン-1-イル)エテナミン(2-2.10d)**



2-2.10d

Yellow solid, Mp 68-70 °C

Rf (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = -0.64 (s, 3H), -0.26 (s, 3H), 0.30 (s, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.99 (s, 4H), 7.18-7.49 (m, 14H), 7.70-7.87 (m, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = -5.8, -4.8, 15.0, 17.4, 24.9, 56.3, 65.5, 111.9, 124.8, 124.8, 124.9, 126.6, 127.0, 127.3, 127.8, 127.9, 128.6, 129.2, 132.7, 133.7, 135.6, 140.2, 149.0.

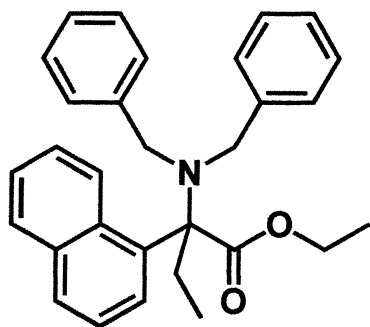
IR (neat)

3029, 2928, 2857, 1652, 1494, 1454, 1362, 1255, 1219, 1152, 1031, 909, 840, 779, 699 cm⁻¹.

MS (CI)

Calculated for C₃₄H₄₁NO₂Si (M)⁺ 523.29, found 523.30.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-(ナフタレン-1-イル)プロパノエート (2-2.11d)



2-2.11d

Colorless oil

Rf 0.41 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 0.36 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 2.38 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 4.33-4.41 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 11H), 7.37-7.52 (m, 4H), 7.76-7.86 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = 10.5, 14.5, 30.4, 56.6, 60.4, 77.2, 124.4, 125.1, 125.4, 126.4, 126.8, 127.4, 127.8, 128.8, 129.0, 129.2, 131.7, 134.7, 135.9, 140.8, 172.8.

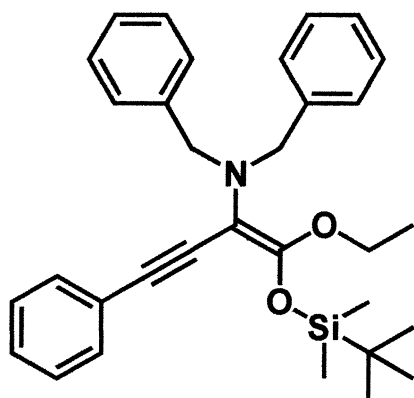
IR (neat)

3061, 3026, 2977, 2864, 1720, 1601, 1495, 1454, 1218, 1107, 1028, 967, 779, 748, 698 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}$ ($\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$) $^+$ 364.2060, found 364.2043.

***N,N*-ジベンジル-1-エトキシ-1-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ)-4-フェニルブタ-1-エン-3-イン-2-アミン (2-2.12)**



2-2.12

Colorless oil

R_f 0.50 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = -0.008 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.79 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 4H), 7.17-7.35 (m, 9H), 7.43-7.47 (m, 6H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = -4.7, 15.1, 18.1, 25.5, 58.8, 65.2, 85.4, 95.0, 97.9, 124.8, 126.6, 127.0, 127.9, 128.2, 129.3, 130.8, 139.7, 158.8.

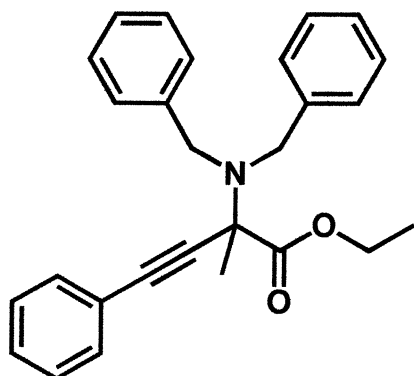
IR (neat)

3029, 2931, 2858, 2188, 1720, 1633, 1595, 1495, 1453, 1252, 1167, 1106, 840, 755, 699 cm⁻¹.

MS (CI)

Calculated for C₃₂H₃₉NO₂Si (M)⁺ 497.28, found 497.30.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-メチル-4-フェニルブタ-3-イノエ-
ート (2-2.13a)



2-2.13a

Colorless oil

Rf 0.41 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 3.81 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 4.12-4.21 (m, 2H), 7.10-7.23 (m, 6H), 7.31-7.35 (m, 3H), 7.36- 7.40 (m, 4H), 7.45-7.48 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = 14.1, 26.9, 55.9, 61.7, 65.8, 85.8, 87.6, 122.9, 126.6, 127.9, 128.2, 128.2, 128.6, 131.9, 140.6, 172.1.

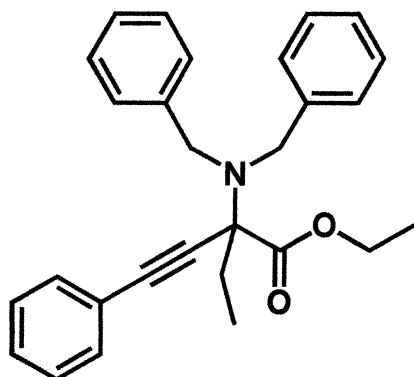
IR (neat)

3063, 3025, 2984, 2937, 1739, 1599, 1493, 1455, 1373, 1234, 1118, 1027, 951, 859, 756, 697 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}$ ($\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$) $^+$ 324.1747, found 324.1754.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2-エチル-4-フェニルブタ-3-イノエート (2-2.13b)



2-2.13b

Colorless oil

Rf 0.41 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.88 (dq, J = 7.3, 13.9 Hz, 1H), 1.98 (dq, J = 7.3, 13.9 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 3.97 (q, J = 14.9 Hz, 2H), 4.15 (m, 2H), 7.09-7.22 (m, 6H), 7.30-7.35 (m, 7H), 7.46-7.49 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = 9.5, 14.2, 32.1, 55.9, 61.4, 71.5, 86.7, 86.8, 123.0, 126.5, 127.8, 128.2, 128.2, 128.6, 131.9, 140.5, 171.2.

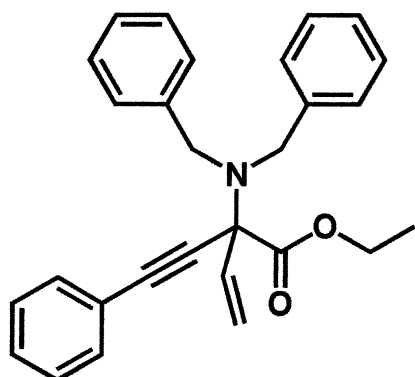
IR (neat)

3028, 1734, 1600, 1491, 1455, 1299, 1227, 1131, 1071, 1028, 970, 757, 698 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}$ ($\text{M} - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$) $^+$ 338.1909, found 338.1898.

エチル 2-(ジベンジルアミノ)-2(2-フェニルエチニル)ブタ-3-イノエート (2-2.13c)



2-2.13c

Colorless oil

R_f 0.38 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.71 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 3.83 (dq, *J* = 7.1, 10.8 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 3.98 (dq, *J* = 7.1, 10.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 1.1, 9.8 Hz, 1H), 5.86 (dd, *J* = 1.1, 17.2 Hz, 1H), 6.05 (dd, *J* = 9.8, 17.2 Hz, 1H), 7.09-7.20 (m, 6H), 7.31-7.38 (m, 7H), 7.56-7.59 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 13.9, 55.9, 61.9, 73.2, 83.5, 89.5, 119.0, 122.8, 126.6, 127.7, 128.3, 128.4, 129.1, 132.0, 137.7, 139.6, 169.9.

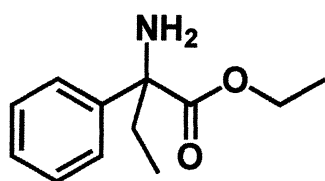
IR (neat)

3062, 3027, 2932, 2843, 1739, 1598, 1491, 1454, 1225, 1124, 1029, 990, 757, 696 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for C₂₉H₂₄N (M - C₃H₅O₂)⁺ 386.1903, found 386.1903.

エチル 2-アミノ-2-フェニルブタノエート (2-2.14)⁴⁴⁾



2-2.14

Colorless oil

Rf 0.19 (CH₂Cl₂-EtOH, 50 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.97-2.06 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 4.11-4.23 (m, 2H), 7.24-7.35 (m, 3H), 7.49-7.52 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 8.4, 14.0, 32.7, 61.2, 64.0, 125.5, 127.2, 128.2, 143.2, 175.6.

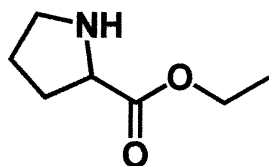
IR (neat)

3389, 3320, 2978, 2937, 1727, 1601, 1447, 1367, 1225, 1093, 1027, 859, 765, 732, 700 cm⁻¹.

44) R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 2484.

第二章-第三節

エチルピロリジン-2-カルボキシレート(2-3.1-a)⁴⁶⁾



2-3.1-a

Colorless oil

R_f (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.41-1.61 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.99 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.63-2.69 (m, 1H), 3.07-3.11 (m, 1H), 3.34 (dd, *J* = 3.2, 10.1 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

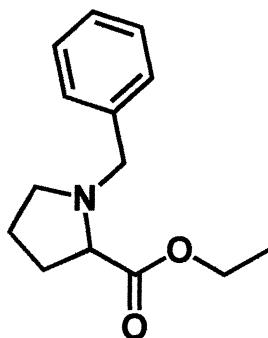
δ = 14.0, 25.3, 30.1, 46.9, 59.6, 60.7, 175.3.

IR (neat)

3351, 2977, 2875, 1732, 1672, 1446, 1370, 1338, 1208, 1113, 1029, 754, 628, 562 cm⁻¹.

46) H.-J. Federsel, E. Konberg, L. Lilljequist, B.-M. Swahn, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2254.

エチル 1-ベンジルピロリジン-2-カルボキシレート (2-3.1-b)⁴⁷⁾



2-3.1-b

Colorless oil

Rf 0.22 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 1H), 2.38 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.01-3.06 (m, 1H), 3.23 (dd, *J* = 6.9, 8.7 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.06-4.18 (m, 2H), 7.21-7.34 (m, 5H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

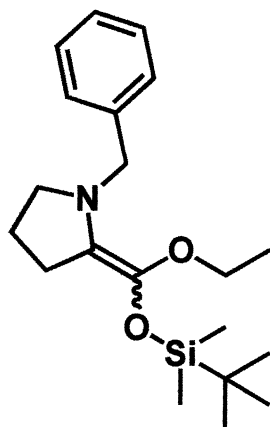
δ = 14.2, 22.9, 29.2, 53.1, 58.6, 60.4, 65.3, 127.0, 128.1, 129.1, 138.4, 174.0.

IR (neat)

3028, 2977, 2798, 1745, 1730, 1495, 1454, 1373, 1272, 1178, 1028, 856, 743, 700, 566 cm⁻¹.

47) Aldrich, Order Number: 369292.

1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピロ
リジン(2-3.1)



2-3.1

Red oil

Rf 0.50 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 0.15 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.71 (quint, J = 6.8 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.84 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 7.19-7.34 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = -4.5, 15.0, 18.0, 23.3, 25.7, 28.7, 53.9, 55.2, 64.8, 116.4, 126.5, 128.0, 128.6, 137.2, 139.9.

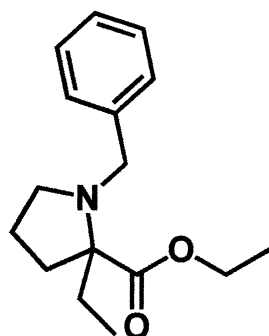
IR (neat)

2955, 2856, 1739, 1694, 1462, 1365, 1254, 1155, 1106, 1072, 1028, 884, 837, 782, 739, 700 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Si}$ (M) $^+$ 347.2281

エチル 1-ベンジル-2-エチルピロリジン-2-カルボキシレート (2-3.2)



2-3.2

Colorless oil

R_f 0.56 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.63 (sept, J = 7.2 Hz, 1H), 1.70-1.86 (m, 3H), 2.03 (dd, J = 7.3, 21.0 Hz, 1H), 2.19-2.26 (m, 1H), 2.50-2.56 (m, 1H), 2.88-2.93 (m, 1H), 3.28 (d, J = 34.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.14-4.25 (m, 2H), 7.19-7.30 (m, 5H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 8.7, 14.6, 21.7, 27.6, 33.3, 51.5, 53.4, 60.0, 71.0, 126.6, 128.2, 128.3, 140.6, 174.4.

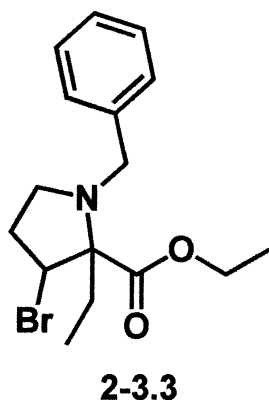
IR (neat)

2973, 1721, 1495, 1453, 1366, 1227, 1179, 1124, 1066, 1027, 734, 699, 576 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for C₁₆H₂₃NO₂ (M)⁺ 261.1729

エチル 1-ベンジル-3-ブロモ-2-エチルピロリジン-2-カルボキシレート
(2-3.3)



Colorless oil

R_f 0.64 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 0.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.91-2.10 (m, 2H), 2.34-2.48 (m, 2H), 2.79-2.85 (m, 1H), 2.96 (dt, *J* = 5.5, 11.0 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.19-4.29 (m, 3H), 7.21-7.32 (m, 5H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 7.0, 14.5, 22.2, 32.2, 47.7, 50.2, 53.9, 60.5, 74.3, 127.0, 128.3, 138.8, 171.8.

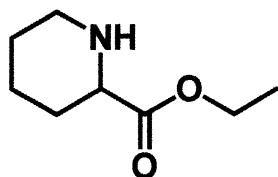
IR (neat)

3028, 2972, 2856, 1725, 1493, 1453, 1369, 1290, 1250, 1186, 1082, 1024, 967, 903, 861, 820, 734, 697, 647 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for C₁₆H₂₂BrNO₂ (M)⁺ 261.1729

エチルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.8-a)⁴⁸⁾



2-3.8-a

Colorless oil

R_f (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.69-2.06 (m, 4H), 2.08-2.34 (m, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.91 (dt, *J* = 6.7, 10.1 Hz, 1H), 3.09 (dt, *J* = 4.1, 6.8 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 4.4, 5.9 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

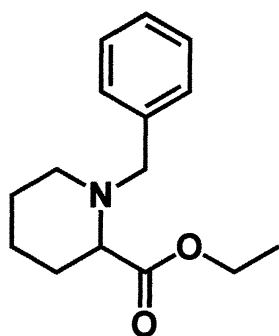
δ = 14.1, 24.0, 25.8, 29.1, 45.7, 58.6, 60.6, 173.4.

IR (neat)

3028, 2936, 2855, 1733, 1495, 1449, 1373, 1292, 1173, 1027, 884, 737, 698 cm⁻¹.

48) C. A.-Ibarra, J. F. C. Lujan, M. L. Q.-Feijoo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2334.

エチル 1-ベンジルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.8-b)⁴⁸⁾



2-3.8-b

Colorless oil

R_f 0.21 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.37 (sept, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.52-.158 (m, 2H), 1.60-1.66 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 1H), 2.93 (dd, *J* = 5.3, 10.6 Hz, 1H), 3.12 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.22-7.34 (m, 5H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

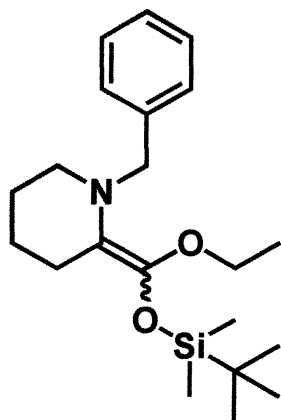
δ = 14.3, 22.5, 25.2, 29.6, 50.2, 60.3, 60.5, 64.6, 126.9, 128.0, 129.2, 138.1, 173.9.

IR (neat)

2936, 2855, 1733, 1495, 1449, 1373, 1268, 1174, 1027, 737, 698 cm⁻¹.

48) C. A.-Ibarra, J. F. C. Lujan, M. L. Q.-Feijoo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2334.

1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジメチルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペ
リジン(2-3.8)



2-3.8

Red oil

R_f 0.48 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 0.00 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.38-1.44 (m, 2H), 1.47-1.54 (m, 2H), 2.06 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.74 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 7.09-7.29 (m, 5H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = -4.7, 15.1, 18.0, 22.3, 23.3s, 25.6, 25.7, 50.4, 57.9, 65.7, 113.3, 126.5, 127.9, 128.6, 140.9, 146.0.

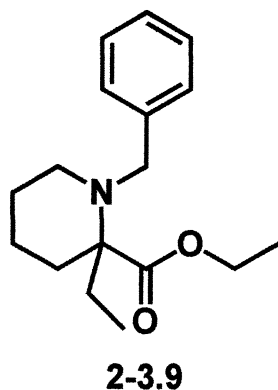
IR (neat)

2930, 2857, 1687, 1471, 1362, 1256, 1203, 1114, 1067, 940, 837, 782, 735, 698 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for C₂₁H₃₅NO₂Si (M)⁺ 361.2437

エチル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート (2-3.9)



Colorless oil

R_f 0.53 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.41-1.50 (m, 3H), 1.60-1.68 (m, 2H), 1.75-1.91 (m, 2H), 2.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.45-2.51 (m, 1H), 2.58-2.62 (m, 1H), 3.63 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.18-7.38 (m, 5H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 7.8, 14.5, 22.1, 25.9, 29.6, 32.6, 47.9, 54.0, 59.9, 66.2, 126.2, 127.7, 128.1, 141.5, 175.9.

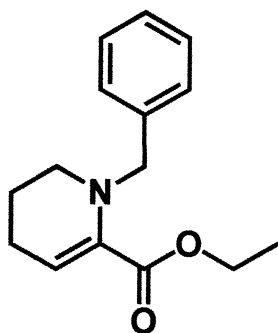
IR (neat)

2936, 1725, 1493, 1451, 1361, 1222, 1187, 1124, 1068, 1025, 985, 898, 731, 698 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for C₁₇H₂₅NO₂ (M)⁺ 275.1885

エチル 1-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロピリジン-2-カルボキシレート
(2-3.10)



2-3.10

Colorless oil

Rf 0.39 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.57-1.61 (m, 2H), 2.11-2.15 (m, 2H), 2.87-2.89 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 6.07 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 7.23-7.42 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = 14.2, 18.4, 23.5, 47.0, 56.5, 60.8, 118.0, 127.1, 128.2, 128.7, 139.1, 139.4, 165.8.

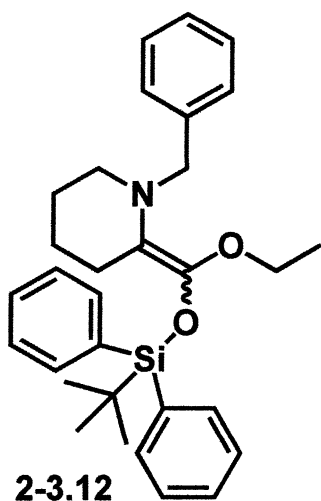
IR (neat)

2933, 1716, 1620, 1451, 1365, 1253, 1213, 1136, 1072, 1024, 879, 753, 700 cm^{-1} .

$HRMS$ (EI)

Calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (M) $^+$ 245.1416

1-ベンジル-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(エトキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.12)



Yellow oil

R_f 0.32 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 0.79 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.41-1.45 (m, 2H), 1.50 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.19 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.67 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 7.17-7.42 (m, 11H), 7.69-7.72 (m, 4H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 14.5, 19.4, 21.6, 22.9, 25.5, 26.9, 49.6, 57.4, 67.1, 112.7, 126.4, 127.3, 127.9, 128.7, 129.5, 133.8, 135.6, 140.8, 147.6.

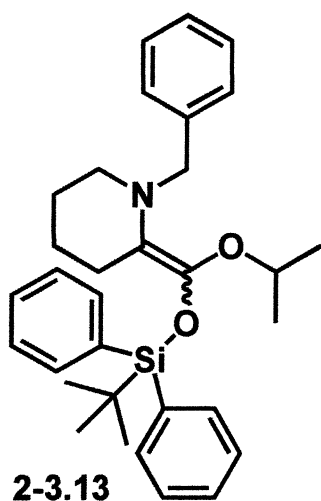
IR (neat)

2930, 2856, 1685, 1428, 1205, 1113, 1069, 822, 739, 700, 614, 564 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for C₃₁H₃₉NO₂Si (M)⁺ 485.7250

フェニルシロキシ(イソプロポキシ)メチレン)ピペリジン(2-3.13)



Yellow solid

Rf 0.48 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.08 (s, 9H), 1.37-1.44 (m, 2H), 1.50 (dt, J = 6.0, 12.2 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.31 (dt, J = 6.2, 12.2 Hz, 1H), 7.17-7.42 (m, 11H), 7.68-7.70 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ = 19.5, 21.5, 22.2, 23.9, 25.6, 27.0, 49.1, 57.7, 71.0, 114.2, 126.4, 127.3, 127.9, 128.6, 129.5, 133.9, 135.9, 141.2, 144.2.

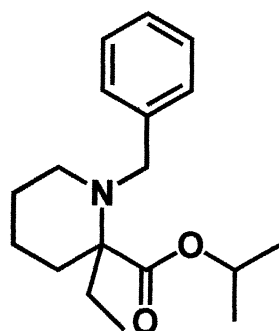
IR (neat)

2934, 1692, 1428, 1348, 1257, 1203, 1178, 1113, 1062, 887, 825, 794, 736, 697, 618 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{NO}_2\text{Si}$ (M) $^+$ 499.2907

イソプロピル 1-ベンジル-2-エチルピペリジン-2-カルボキシレート
(2-3.14)



2-3.14

Colorless oil

R_f 0.54 (Hexane-EthylAcetate, 10 : 1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 0.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.39-1.49 (m, 3H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.74-1.89 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 1H), 2.46-2.54 (m, 1H), 2.57-2.61 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.09 (sept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.18-7.39 (m, 5H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ = 7.7, 22.0, 22.1, 26.0, 29.6, 32.6, 47.9, 54.0, 66.0, 67.3, 126.2, 127.7, 128.1, 141.6, 175.5.

IR (neat)

2976, 2935, 1721, 1453, 1376, 1224, 1186, 1147, 1105, 985, 731, 698 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for C₁₈H₂₇NO₂ (M)⁺ 289.2042

総括

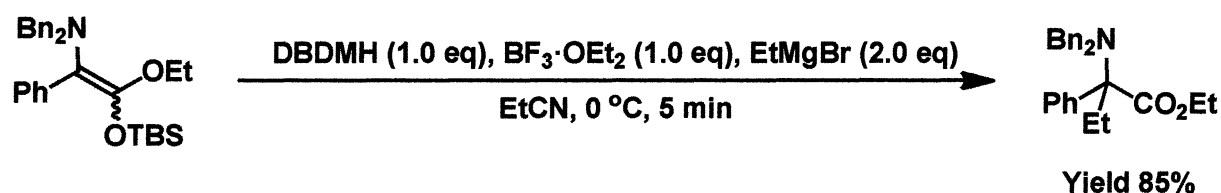
本論文は、「アミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩への求核付加反応を利用する四級炭素構築に関する研究」と題し、アミノケテンシリルアセタールに対して酸化剤を作用させることにより調製したイミニウム塩と有機金属試薬を反応させることにより、四級炭素有する α -アミノ酸誘導体の合成について述べたものであり、全三章七節からなる。

第一章は四級炭素構築と題し、第一節では従来の四級炭素構築について述べた。合成法として、ラジカル反応による構築、Pd触媒を用いたカップリングによる構築、分子内転位による構築、 S_N2' 反応による構築、分子内アルキル化による構築、付加環化による構築、Claisen 転位による構築、Nazarov 環化による構築等について紹介した。第二節では従来の四級炭素有する α -アミノ酸誘導体の合成法について述べた。Claisen 転位による合成、エステルエノラートのアルキル化による合成、Strecker 反応による合成、ラジカル付加による合成、光延反応による合成、Mannich 反応による合成、 α -イミノエステルの極性転換による合成等を紹介した。

第二章はイミニウム塩への求核付加反応を利用する四級炭素構築に基づく α -アミノ酸誘導体の合成法と題し、第一節では従来のイミニウム塩の調製法及びイミニウム塩に対する求核付加反応について述べた。有機触媒あるいは TMSOTf 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ といったルイス酸を用いたイミニウム塩の調製法、また調製したイミニウム塩に対する種々の求核剤の付加反応について紹介した。ここで紹介したように、イミニウム塩には様々な有機金属試薬の求核攻撃が可能であり、 α -アミノ酸を始めとする合成的に重要な含窒素化合物の合成が可能である。これらのことを踏まえ、第二節では四置換のアミノケテンシリルアセタールより調製したイミニウム塩に対する求核付加反応を行い、様々な求核試薬の検討を行った。

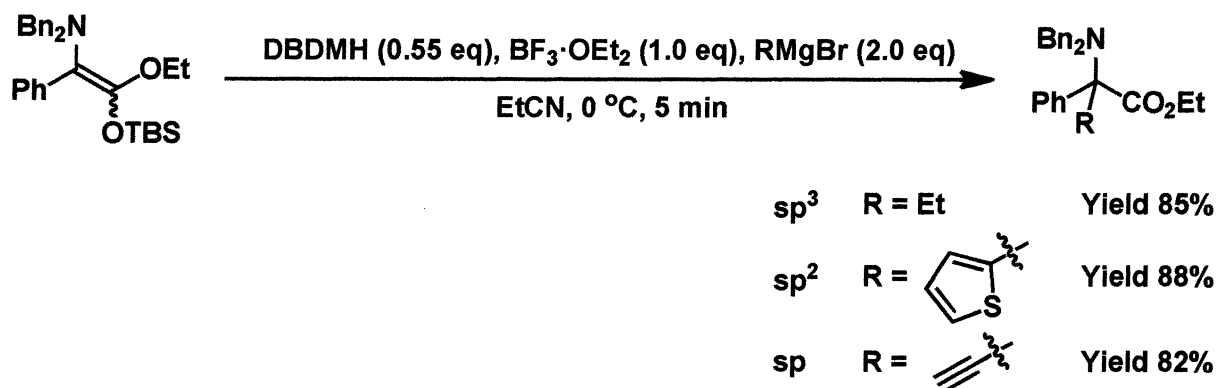
反応は、アミノケテンシリルアセタールに対し、酸化剤として DBDMH を 1.0 当量、ルイス酸として $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を 1.0 当量、求核剤として EtMgBr を 2.0 当量、溶媒として EtCN を用い、0 °C で 5 分間反応させることにより、 α , α -二置換- α -アミノ酸誘導体が良い収率で得られることを見出した (Scheme 1)。

Scheme 1



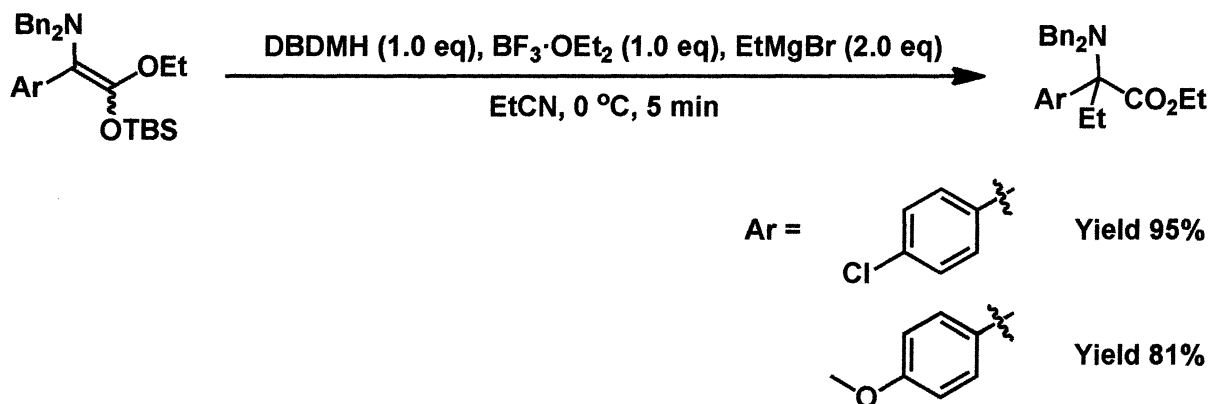
また、さまざまな Grignard 試薬を用いて反応を行った結果、非常に嵩高い $t\text{-BuMgCl}$ や AllylMgCl を除き、 sp^3 炭素、 sp^2 炭素、 sp 炭素いずれの置換形式でも良好な収率で目的の付加体を得ることができた (Scheme 2)。

Scheme 2



さらに、芳香環上に電子供与基、電子求引基を有するアミンケテンシリルアセタールを用いても高収率で付加体を得られた (Scheme 3)。

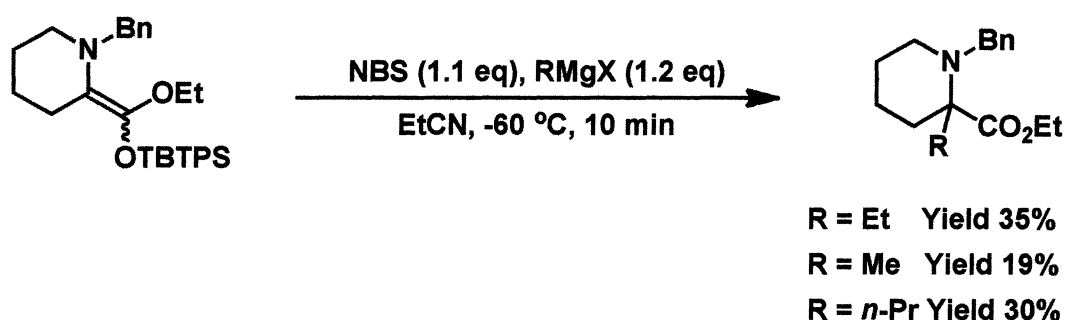
Scheme 3



第三節では環状アミノケテンシリルアセタールより調製したイミニウム塩に対する求核付加反応を行い、環状アミノ酸誘導体の合成についての検討を行った。

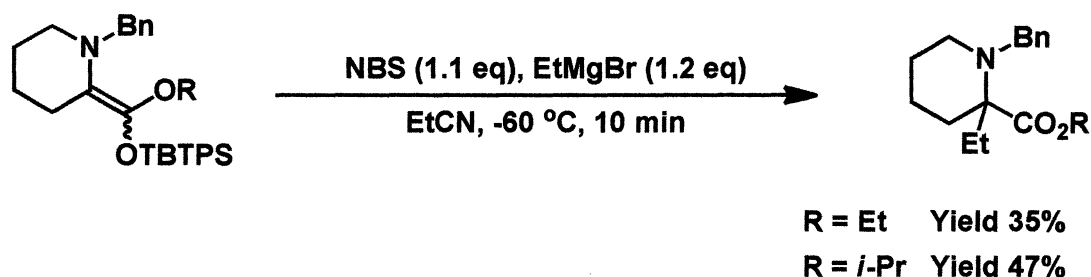
ピペコリン酸由来の **TBDPS** 基を有するアミノケテンシリルアセタールに対し、酸化剤を 1.0 当量、Grignard 試薬を 2.0 当量、溶媒として **EtCN** を用い、-60 °C で 10 分間反応させることで、付加体が中程度の収率で得られることを見出した (Scheme 4)。

Scheme 4



また、 α 水素を有するイミニウム塩はエナミンへの異性化により、反応の進行が妨げられるが、エステル部位にエナミンの平面性が損なわれる嵩高い置換基を導入し、異性化を抑制した結果、収率の向上が見られた (Scheme 5)。

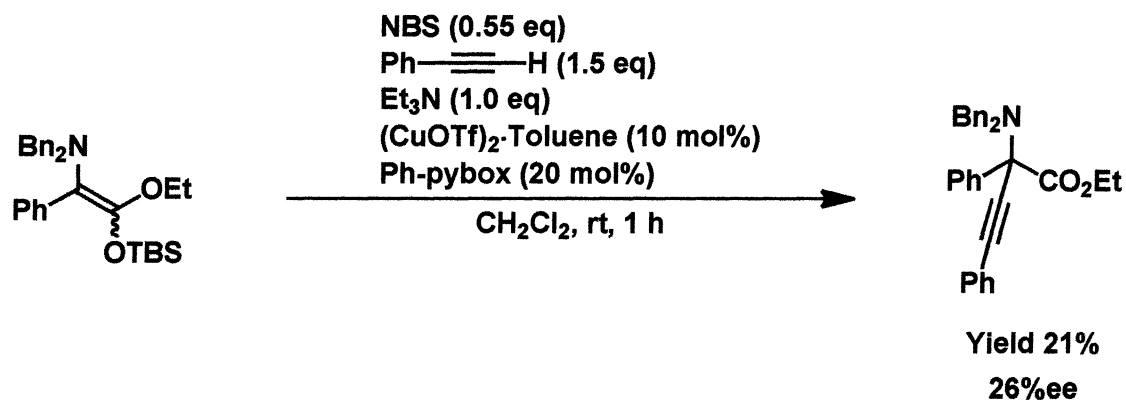
(Scheme 5)



第三章はイミニウム塩に対するエナント選択的求核付加反応への応用と題し、第一節では従来のカルボニル基及びイミノ基に対するエナント選択的求核付加反応について述べた。反応例として、有機リチウム試薬、Grignard 試薬、有機亜鉛試薬、有機ホウ素試薬、インドール、有機銅試薬などについて紹介した。キラルな触媒やリガンドを用い、求核付加反応の選択性の制御を行っていた。これらのことを踏まえ第二節ではイミニウム塩に対するエナント選択的求核付加反応による不斉四級炭素構築について様々な検討を行った。

アミノケテンシリルアセタールから調製したイミニウム塩に対し、銅触媒とリガンド存在下、系内でフェニルアセチレンとトリエチルアミンから銅アセチリドを調製し、ジクロロ溶媒中で反応させることで未だ低い光学純度ではあるが、 α -アミノ酸誘導体がエナント選択的に得られた (Scheme 6)。

Scheme 6



以上、述べてきたように本研究では系内で調製したイミニウム塩に対し、種々の有機金属試薬を求核付加させることにより、四級炭素を有する α -アミノ酸誘導体の合成が可能であることを見出した。今後、更なる収率および選択性の向上を目指したい。

参考文献

序論

- 1) フォックス・ホワイトセル 有機化学 丸善株式会社 (1999).
- 2) 有機化学講座 10 天然物化学 丸善株式会社 (1984).
- 3) 生物活性物質の化学 有機合成の考え方を学ぶ 化学同人 (2002).

第一章 第一節

- 4) M. Murakata, T. Jono, Y. Mizuno, O. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11713.
- 5) J. Ahman, J. P. Wolfe, V. Troutman, M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1918.
- 6) J. C. Ruble, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11532.
- 7) D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044.
- 8) K. E. Murphy, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1255.
- 9) B. K. Corkey, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17168.
- 10) C. Guo, M.-X. Xue, M.-K. Zhu, L.-Z. Gong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3414.
- 11) E. C. Linton, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16162.
- 12) A. K. Basak, N. Shimada, W. F. Bow, D. A. Vicic, M. A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8266.
- 13) T. Hashimoto, Y. Naganawa, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8834.
- 14) S. Ge, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16330.

第一章 第二節

- 15) U. Kazmaier, C. Schneider, *Synlett* **1996**, 975.
- 16) T. Ooi, M. Takeuchi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228.
- 17) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867.
D. B. Berkowitz, M. K. Smith, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1233.
- 18) G. K. Friestad, A. Ji, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2311.
- 19) J. E. Green, D. M. Bender, S. Jackson, M. J. O'Donnell, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 807.
- 20) T. Kano, S. Song, Y. Kubota, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *50*, in press.
- 21) Y. Niwa, M. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3720.

第二章 第一節

- 22) T. Ooi, A. Saito, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3220.
- 23) J. Yoshida, S. Suga, S. Suzuki, N. Kinomura, A. Yamamoto, K. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9546.
- 24) S. Kobayashi, M. Sugiura, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 477.
- 25) Y.-G. Suh, D.-Y. Shin, J.-K. Jung, S.-Y. Seo, Y.-S. Lee, S.-M. Paek, Y. K. Chung, D. M. Shin, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3635.
- 26) M. Suginome, L. Uehlin, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13196.
- 27) M. Shimizu, H. Itou, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3296.

第二章 第二節

28) 平成 18 年度 一瀬 裕 卒業論文

第三章 第一節

- 29) S. E. Denmark, N. Nakajima, O. J.-C. Nicaise, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8797.
- 30) B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6117.
- 31) P. Fu, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5530.
- 32) S. Lou, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6922.
- 33) E. A. Peterson, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6328.
- 34) N. K. Anand, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687.
- 35) C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638.
- 36) A. M. Taylor, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 143.
- 37) T. Hashimoto, M. Omote, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8952.

実験の部

第二章第二節

- 38) K. Ohno, Y. Ma, Y. Huang, C. Mori, Y. Yahata, Y. Tsujii, T. Maschmeyer, J. Moraes, S. Perrier, *Macromolecules* **2011**, *44*, 8944.
- 39) G. Massolini, G. Fracchiolla, E. Calleri, G. Carbonara, C. Temporini, A. Lavecchia, S. Cosconati, E. Novellino, F. Loiodice, *Chirality* **2006**, *18*, 633.
- 40) D. Guieysse, C. Salagnad, P. Monsan, M. R.-Simeon, *Tetrahedron*

Asymmetry, **2003**, *14*, 317.

- 41) B. Zimmermann, W. I. Dzik, T. Himmler, L. J. Goossen, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7108.
- 42) Y. Yamamoto, H. Hayashi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10149.
- 43) S. Lou, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6922.
- 44) R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2484.

第二章第三節

- 45) R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2828.
- 46) H.-J. Federsel, E. Konberg, L. Lilljequist, B.-M. Swahn, *J. Org. Chem* **1990**, *55*, 2254.
- 47) Aldrich, Order Number: 369292.
- 48) C. A.-Ibarra, J. F. C. Lujan, M. L. Q.-Feijoo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2334.

謝 辞

本研究室に配属され、いつの間にか三年間が過ぎ、もう少し有機合成がしたいという心残りもあります。

三年間を振り返ってみると、夜遅くまで研究室で過ごす日々が続いたり、実験や就職活動がうまくいかず嫌になったりすることも何度もありました。それでも一つずつ課題をこなしていくことで、達成感も得られました。研究室での生活を通して、非常に多くのことを学び、充実した日々を送ることができました。この三年間の経験を今後の生活においても大いに役立てたいと思います。

教授である清水先生には、有機化学に関する知識やアドバイスをだけでなく、研究に対する姿勢や取り組み方などを教えて頂きありがとうございました。准教授の八谷先生には実験に限らず、何気ない疑問にも相談にのっていただきありがとうございました。事務の森川さんには様々な雑務をしていただきありがとうございました。

この三年間で先輩、同級生、後輩の皆さんに迷惑をかけられもしましたが、大変お世話になりました。周りを盛り上げるのが得意な人、自分勝手な人、責任感がある人、あまり興味を示さない人、みんなをまとめる人、要領がいい人、直前になって焦る人、いつもいじられている人、思いやりのある人、この研究室でともに過ごした日々は忘れられない思い出となるでしょう。

この修士論文を最後まで読んで頂いたあなたに、僕が日ごろから大切にしている言葉を贈ります。

「他人に負けても自分に負けるな！」

きっと、結果はついてきます。

最後になりましたが、本研究室の益々の発展を祈りつつ謝辞とかえさせていただきます。

2012 年 3 月 吉日