

博士論文

アゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応および  
イミニウム塩への求核付加反応に関する研究

Studies on reductive aldol reaction of azetidin-3-one and  
nucleophilic addition to the iminium salts

三重大学大学院 工学研究科 材料科学専攻

波多 慎吾

# 目次

---

	項
緒言	1
本論	
第一章 アセチジン-3-オンの還元的アルドール反応	
第一節 従来のヘテロ環の開環を利用した反応	6
第二節 従来のアゼチジンを用いた開環反応	16
第三節 従来の還元的アルドール反応	25
第四節 四ヨウ化チタンにより促進される 還元的アルドール反応	28
第五節 四ヨウ化チタンにより促進される アゼチジン-3-オンの還元的アルドール及び Mannich 型反応	39
第二章 イミニウム塩への求核付加反応	
第一節 従来のイミニウム塩の調製法及び求核付加反応	66
第二節 従来の $\alpha$ -アルコキシカルボニルイミニウム塩に対する求核付加反応	76
第三節 アミノケテンシリルアセタールから調製した イミニウム塩を活用する $\alpha,\alpha$ -二置換 $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成	79
第四節 アミノシリルエノールエーテルから調製した イミニウム塩への求核付加反応	95
実験の部: part 1	111
part 2	127
part 3	154
総括	163
参考文献	167
謝辞	173

## 緒言

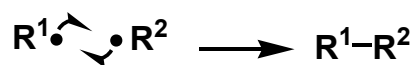
本博士論文では以下の二つの研究について述べる。

1. 四ヨウ化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オンの位置選択的開環反応及び還元的アルドール反応の開発
2. イミニウム塩に対する求核付加反応を活用する $\alpha, \alpha$ -二置換 $\alpha$ -アミノ酸誘導体の効率的合成反応の開発

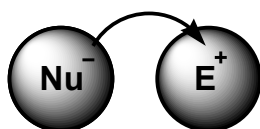
・これら二つの研究を推し進めた理由は以下にある。

有機合成反応は(i)ラジカル反応や(ii)軌道相互作用による反応を除けば、(iii)求核剤（電子供与体） $\text{Nu}^-$ と求電子剤（電子受容体） $\text{E}^+$ の反応である。

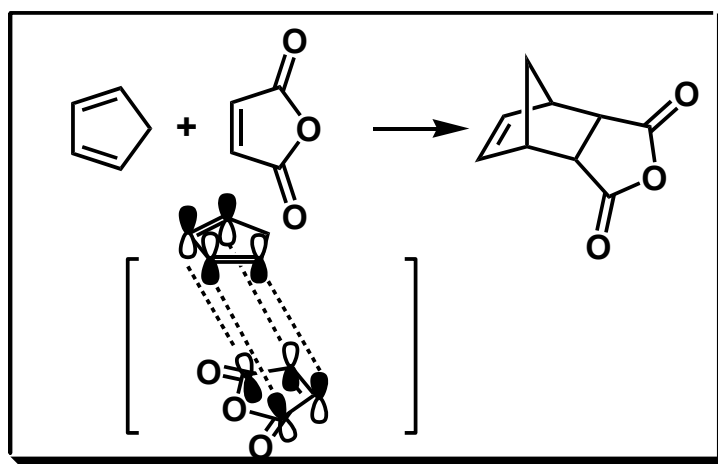
### (i) ラジカル反応



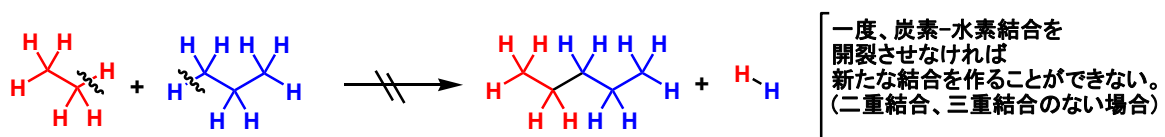
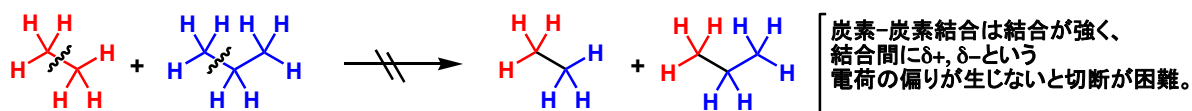
### (iii) 求核剤と求電子剤の反応



### (ii) 軌道相互作用による反応

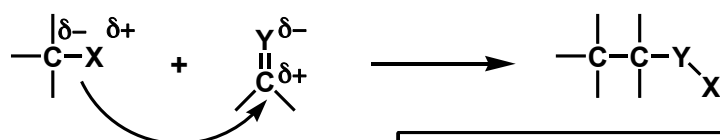
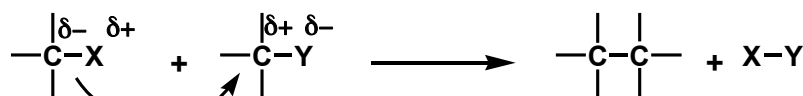


炭素原子は化合物のフレームであり、有機合成では延長、時には切断を繰り返しながら炭素数を制御し、所望の化合物の合成を行う。ダイヤモンドが示すように炭素原子間の結合は屈強である。換言すれば、結合の切断・組換え・延長には不向きであるとも言える。



炭素-炭素結合、炭素-水素結合だけでは結合間に $\delta+$ 、 $\delta-$ という電荷の偏りが生じにくい。  $\Rightarrow$  電荷の偏りを手掛かりにして、既存の結合を開裂させる、あるいは新たな結合を形成することが難しい。

しかしながら、炭素原子、水素原子以外の原子が化合物に存在することで、電気陰性度の差によって電荷の偏りが生じ、同じ炭素原子であっても負電荷あるいは正電荷を帯びやすい、より安定化しやすいといった性質が生まれる。通常、この性質を手掛かりとして炭素-炭素結合形成反応を行う。

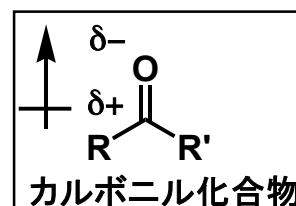


X = Li, B, Mg, Al, Si ... etc  
Y = N, O, S, Se, P... etc

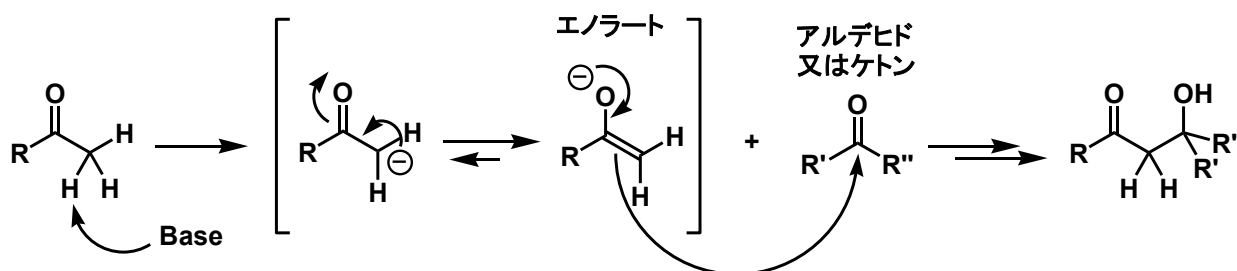
炭素原子以外が介在することで結合間に $\delta+$ 、 $\delta-$ という電荷の偏りが生じる。  $\Rightarrow$

電荷の偏りを手掛かりにして、既存の結合を開裂させるあるいは、新たな結合を形成することが可能。

例えば、カルボニル化合物は炭素-炭素結合形成反応に利用される代表的かつ魅力的な化合物である。官能基であるカルボニル基において酸素原子は電気陰性度により負に分極しており、カルボニル炭素は正に分極している。従って、負電荷を受け入れることが可能であり、求電子剤として働く。

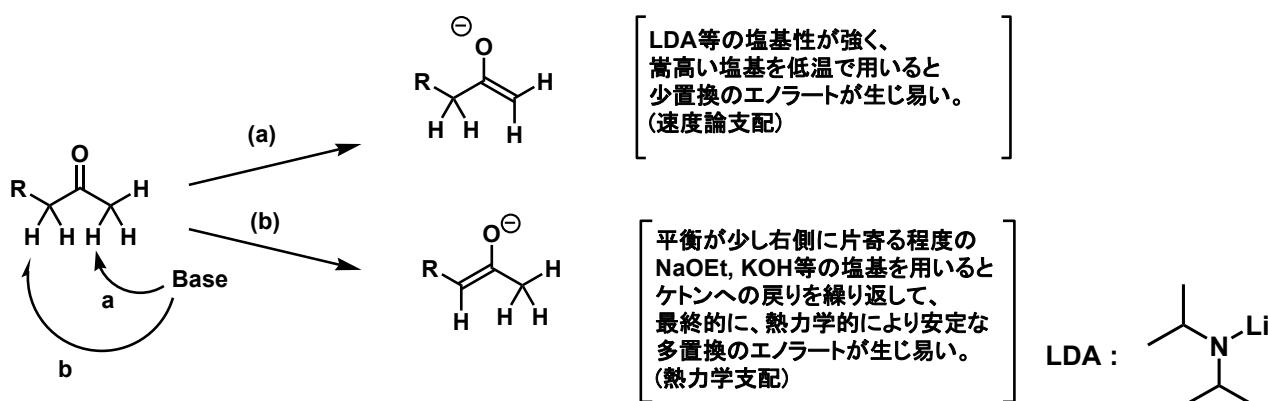


また、カルボニル化合物の $\alpha$ 位に水素原子が存在する場合、塩基によってエノラートを調製することができる。これは共鳴構造式により負電荷が安定化されるために起こりうる。誘導されたエノラートは負に帯電しており求核性を示す。よって求核剤として働く。



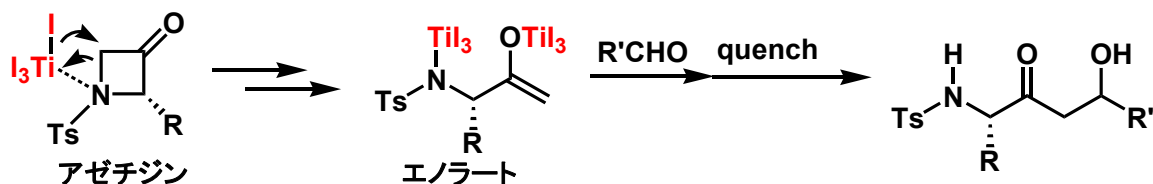
求核剤として働くエノラートはアルデヒドやケトンといった求電子剤であるカルボニル化合物と反応する。エノラートとアルデヒドまたはケトンとの反応はアルドール反応と呼ばれ、特に有機合成化学において、アルドール反応は効率的に新たな炭素-炭素結合を形成する有用な手法となっている。

しかしながら、課題も存在する。カルボニル基の両隣に水素原子を有するカルボニル化合物からエノラートイオンを調製する場合、位置選択性が重要となる。



また、エノラートの幾何異性が立体選択性に影響を及ぼすことも知られており、エノラートを効率的かつ選択的に調製する手法の開発は重要である。そこで、

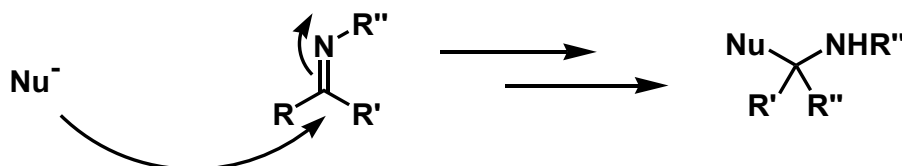
1 つ目の研究ではアゼチジン骨格の環歪みに着目し、四ヨウ化チタンをルイス酸及びヨウ化物イオン供給源として利用することで開環反応を位置選択的に起こすと同時にエノラートを調製し、求電子剤を加えることで連続的にアルドール反応へと展開した。



また、求電子剤にはアルデヒドやケトンなどのカルボニル化合物以外にも窒素等価体であるイミンを利用することもできる。



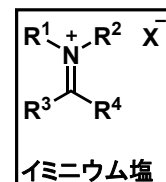
特に、含窒素化合物の多くは生理活性作用を示し、アルカロイドを始め魅力的な化合物が存在する。有機金属試薬などの求核剤  $Nu^-$  をイミンへと求核付加させることで窒素原子を骨格に導入することができる。



しかしながら、求電子剤としてのイミンは対応するアルデヒドあるいはケトンに比して求電子性が劣るため、求核付加反応において、イミンの窒素原子上あるいは炭素原子上に電子求引基の導入による活性化あるいは酸触媒の添加が必要となる。

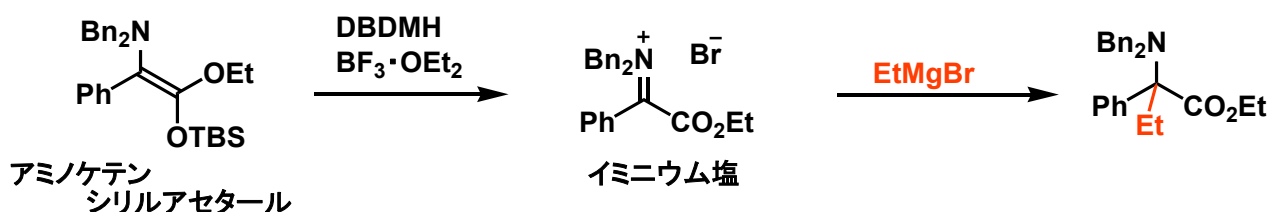


一方、イミニウム塩は非常に反応性が高く、有機合成上注目すべき活性種である。Mannich 反応や Eschenmoser 塩はアミノメチル基をエノラート等価体に導入する手法と



して広く用いられている。その他にもイミニウム塩を用いた実用例として、イミニウム塩への有機金属試薬の求核付加反応による  $\beta$ -アミノ酸、 $\beta$ -アミノケトン、1,3-アミノアルコールの合成などが報告されている。イミニウム塩の調製法は電解酸化、*N*-アシル化、イミンとアルデヒドの縮合反応、転位反応の利用等が挙げられるが、より簡便なイミニウム塩の調製法の開発が注目されている。そこで、

2 つ目の研究では出発物質としてアミノケテンシリルアセタールを利用し、酸化反応を行うことでイミニウム塩を調製する手法を発展させるとともに、連続的に求核付加反応を行うことで  $\alpha$ ,  $\alpha$ -置換  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の効率的な合成反応を開発した。



冒頭で述べたように、有機合成反応では求核剤と求電子剤が特に重要であり、エノラートあるいはイミニウム塩といった反応性中間体を効率的に調製し利用することが望ましい。故に、この二つの反応性中間体に照準を絞った研究を行ったので以下詳細に述べる。

# 第 一 章

---

アセチジン-**3**-オンの還元的アルドール反応

---



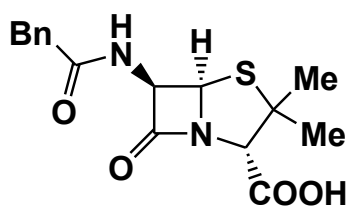
---

## 従来のヘテロ環の開環を利用した反応

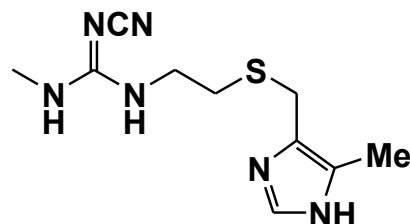
---

環状の有機化合物は炭素環かヘテロ環（複素環）に分類される。炭素環というのは炭素原子しか含まないが、ヘテロ環は炭素原子に加えて1個以上の炭素以外の原子、つまりヘテロ原子を含んでいる。窒素、酸素、及び硫黄が最も一般的なヘテロ原子であるが、他の多くの原子も知られている。同じ種類や異なる種類のヘテロ原子が2個以上含まれる場合もある。ヘテロ環の大きさは多様で、多重結合を含むことや、炭素鎖や炭素環を側鎖に持つことがあり、こうして実に多種多様な構造を作り出している。

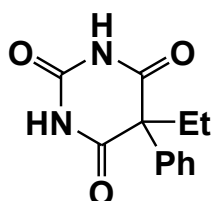
ヘテロ環式化合物は有機化学では一般的であり、これに属する有機化合物の数は最も多く、重要な生物学的特性を持っているものも多数存在する。例えば、抗生物質のペニシリン、抗潰瘍薬のシメチジン、鎮静剤のフェノバルビタール、また非栄養性甘味料のサッカリンも全てヘテロ環化合物である。<sup>1), 2)</sup>



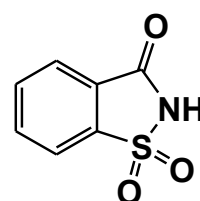
ペニシリン



シメチジン



フェノバルビタール



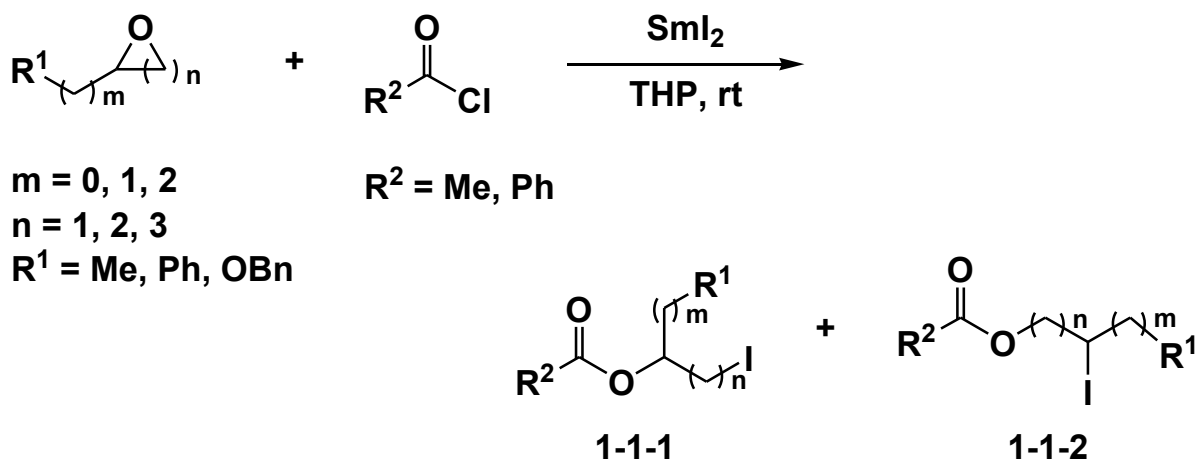
サッカリン

また、多くのヘテロ環化合物は合成中間体としても利用価値が高く、理論有機化学の興味ある対象ともなってきた。これらの特徴は、ほとんど無限とも言う数のヘテロ環構造が可能であり、それに付随した多彩な反応性や安定性が期待できるといった、その多様性からきているものと思われる。<sup>3)</sup>

中でも、アジリジン、アゼチジン、オキシラン、オキセタンといった、小員環ヘテロ環は、結合歪みが大きいために開環反応を起こしやすく、これまでに多様な反応が報告されている。

Kimらは二ヨウ化サマリウムと酸塩化物または酸無水物を用いることでオキシランやオキセタン、さらにはテトラヒドロフラン環といった小員環エーテルが開裂し、ヨードエステルを与える事を報告している (Scheme 1-1-1)。<sup>4)</sup>

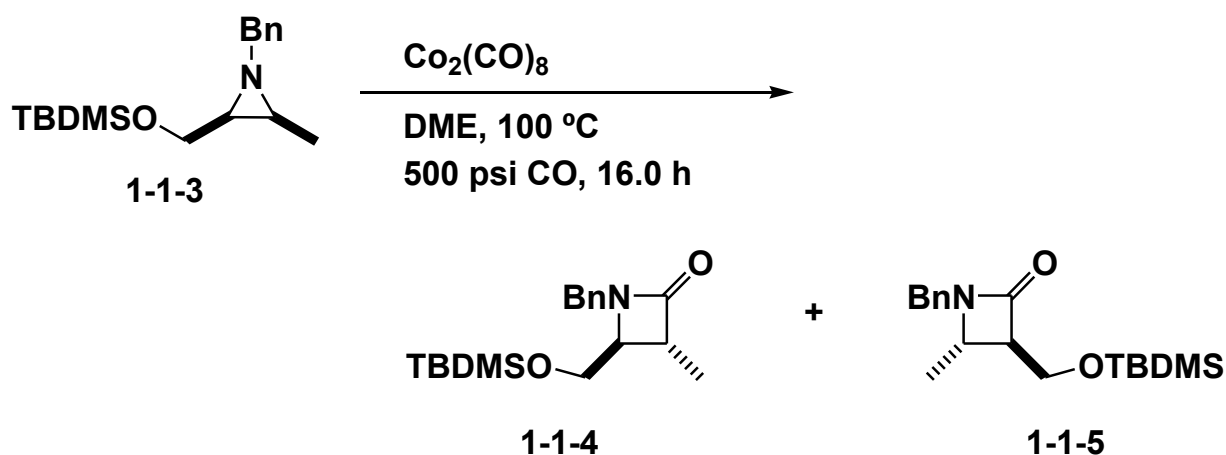
## Scheme 1-1-1 オキシラン及びオキセタンの開環反応



Yield 70-92%, 1-1-1 : 1-1-2 = 1 : 1 ~ 100 : 0

アジリジンを経た合成中間体としてβ-ラクタムの合成や1,2-ジアミンへの変換反応などが報告されている。Alperらは*cis*-アジリジン 1-1-3 に対し  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  の存在下、DME 溶媒中、一酸化炭素 500 psi の加圧条件下反応を行うことにより収率 99% (1-1-4 : 1-1-5 = 92 : 8) で目的の *trans*-β-ラクタムを得ている (Scheme 1-1-2)。<sup>5)</sup>

## Scheme 1-1-2 アジリジンからのβ-ラクタム合成

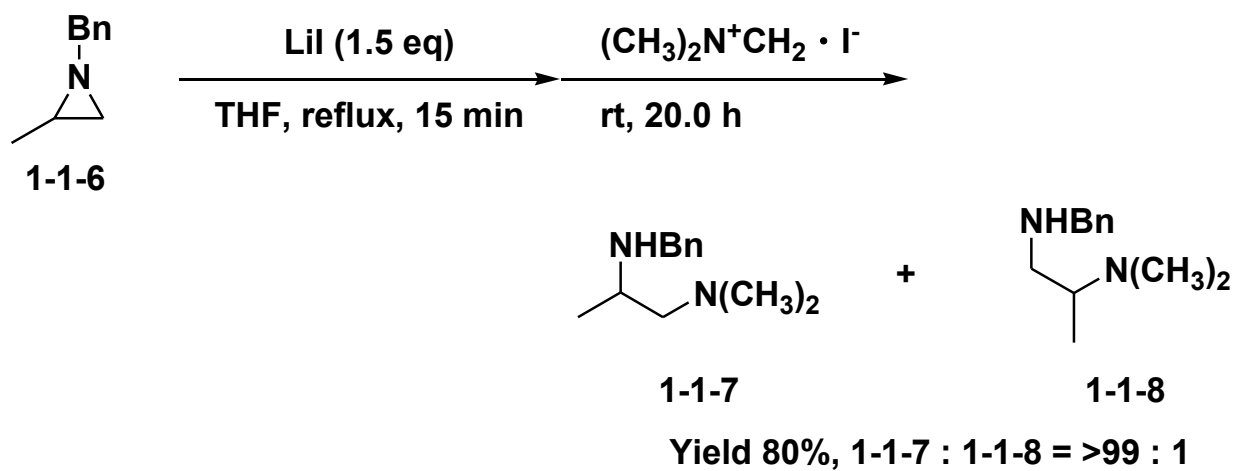


Yield 99%, 1-1-4 : 1-1-5 = 92 : 8

また Pinhas らは、アジリジン 1-1-6 とヨウ化リチウムの存在下、THF 溶媒中加熱条件下、開環反応を進行させた後イミニウム塩を加え室温で攪拌することにより、良好な収率で1,2-ジアミン 1-1-7 を選択

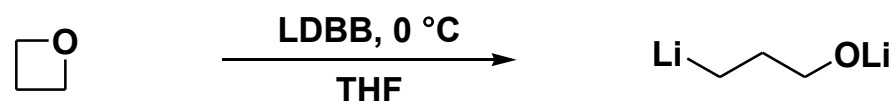
的に得ている (Scheme 1-1-3)。<sup>6)</sup>

Scheme 1-1-3 アジリジンの開環に伴うジアミン合成



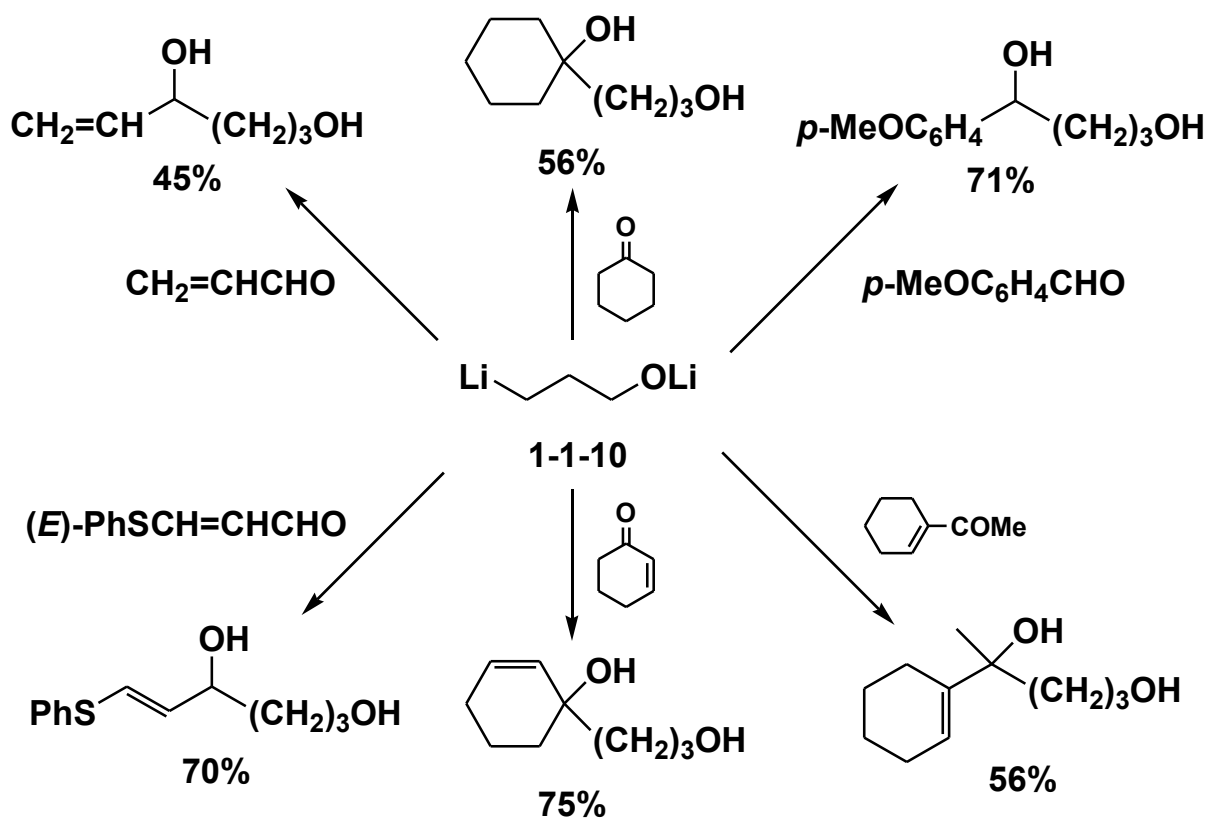
Cohen らは、LDBB を用いた芳香族ラジカルアニオンによるオキセタン 1-1-9 の還元的リチオ化は  $\gamma$ -リチオアルコキシド 1-1-10 を生成し、そのリチウム種と様々な求電子剤との反応によって中程度から良好な収率で対応する生成物が得られることを報告している (Scheme 1-1-4)。

7)

Scheme 1-1-4  $\gamma$ -リチオアルコキシドの反応

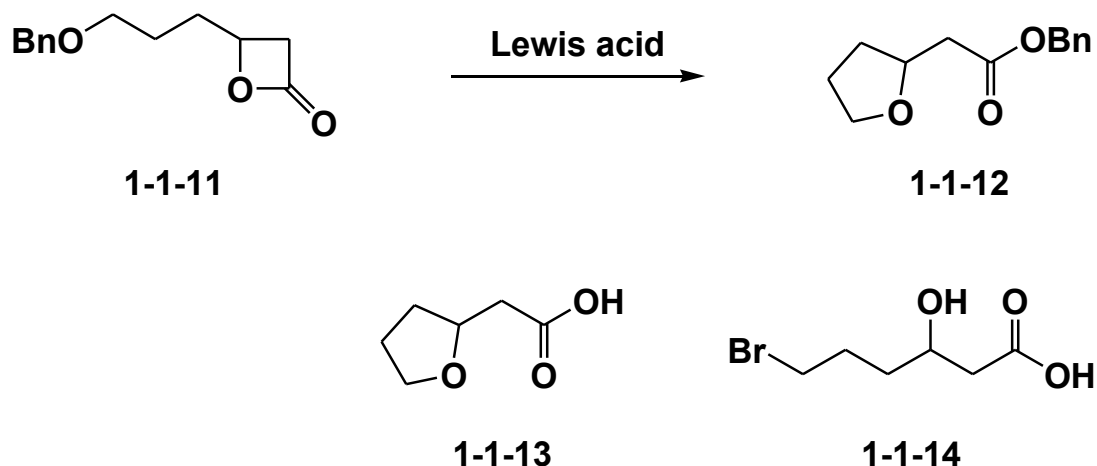
1-1-9

1-1-10

LDBB = Lithium 4,4'-di-*tert*-butylbiphenylide

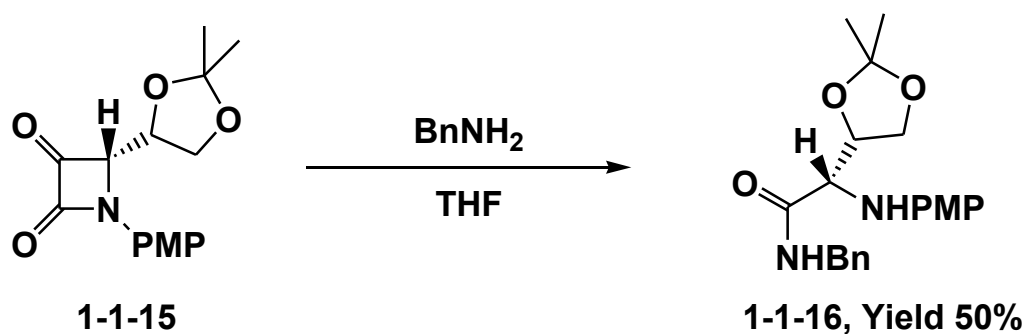
また Mead らによって、2-オキセタン 1-1-11 の分子内開環反応によりテトラヒドロフラン環の形成を導き、用いるルイス酸によって異なる 3 種類の生成物 1-1-12、1-1-13、1-1-14 が得られることも報告されている (Scheme 1-1-5)。<sup>8)</sup>

Scheme 1-1-5 2-オキセタノンの開環反応



Lewis acid	Product	Yield (%)
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	<b>1-1-12</b>	<b>69</b>
$\text{TiCl}_4$	<b>1-1-13</b>	<b>75</b>
$\text{BBr}_3$	<b>1-1-14</b>	<b>62</b>

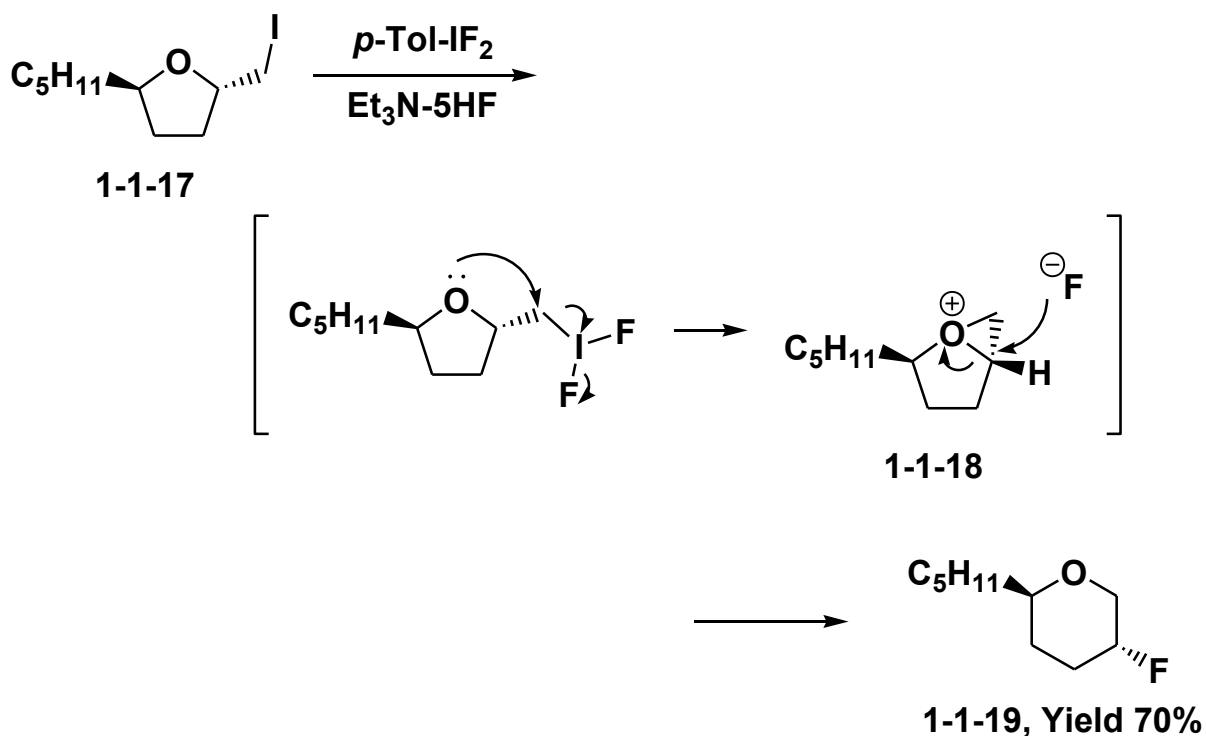
Alcaide らはイミノ- $\beta$ -ラクタムを得るために、アゼチジン-2,3-ジオン **1-1-15** に対し、一般的なイミン形成の条件を用いたところ、予想外の $\alpha$ -アミノ酸誘導体 **1-1-16** を与えることを見出したので報告している (Scheme 1-1-6)。<sup>9)</sup>

Scheme 1-1-6 アゼチジン-2,3-ジオンを用いた $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成

さらに、5,6-員環のような非常に安定な中員環に対しても、様々な工夫により開環反応が報告されている。原らは  $\text{NEt}_3 \cdot 5\text{HF}$  の存在下  $p\text{-Tol-IF}_2$  を用いることで、置換テトラヒドロフラン **1-1-17** からオキソニウムイオン **1-1-18** を経由して環拡大生成物 **1-1-19** を与えること

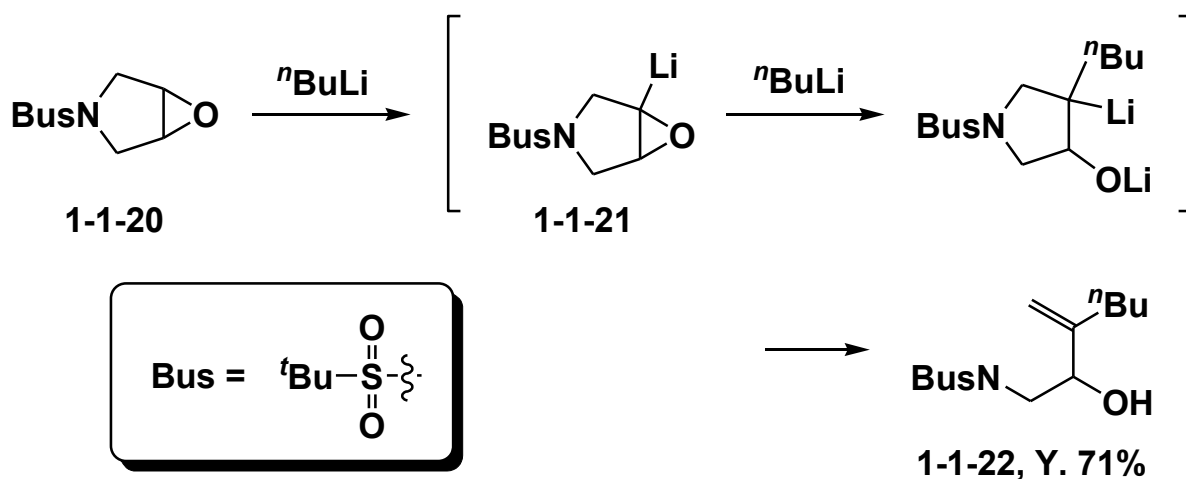
を報告している (Scheme 1-1-7)。<sup>10)</sup>

Scheme 1-1-7 置換テトラヒドロフランの環拡大反応



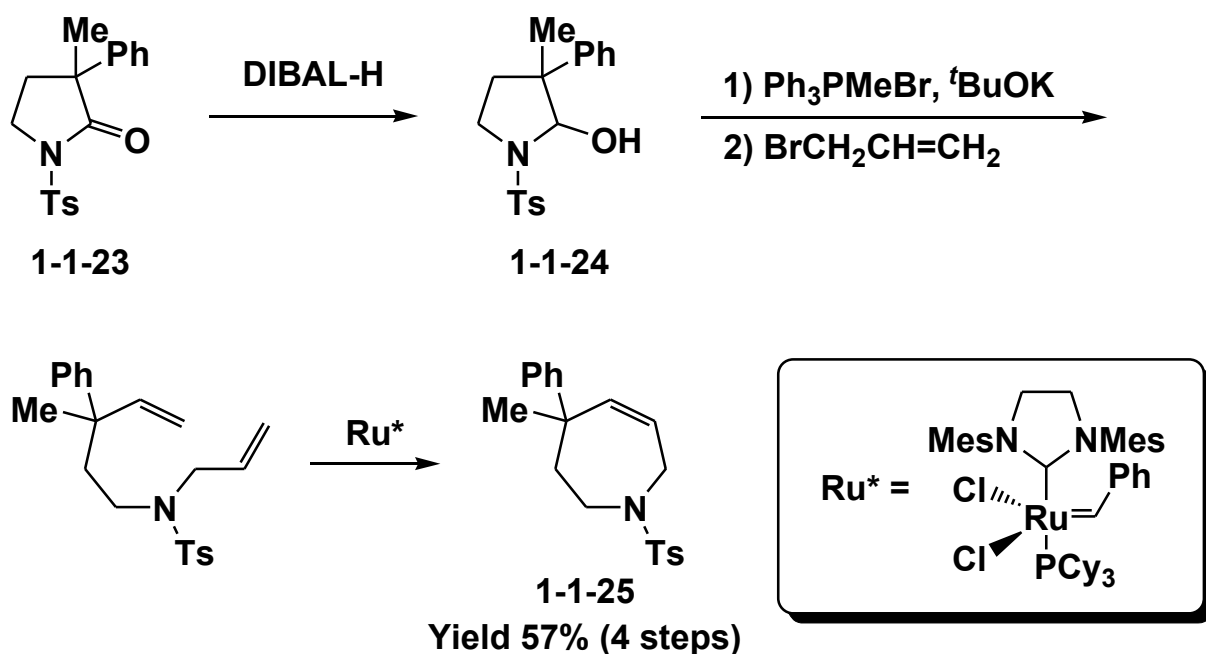
また Hodgson らはジヒドロフランエポキシド 1-1-20 に対して有機リチウム試薬を用いることでエポキシド酸素の  $\alpha$  位を脱プロトン化し 1-1-21 を与え、さらにもう一分子の有機リチウム試薬の作用により開環し、1,2-アミノアルコール 1-1-22 を与えることを報告している (Scheme 1-1-8)。<sup>11)</sup>

Scheme 1-1-8 ジヒドロフランエポキシドから 1,2-アミノアルコール合成



さらに Mendiola らは 2-ピロリジノン 1-1-23 に対して DIBAL-H を作用させアミナル構造を持つピロリジノール 1-1-24 へと還元することで開環を促進し、Wittig 反応と *N*-アリル化のワンポット反応に続く閉環メタセシスを用いることで 4,4-二置換 2,3,4,7-テトラヒドロアゼピン 1-1-25 の合成を報告している (Scheme 1-1-9)。<sup>12)</sup>

Scheme 1-1-9 2-ピロリジノンの環拡大反応

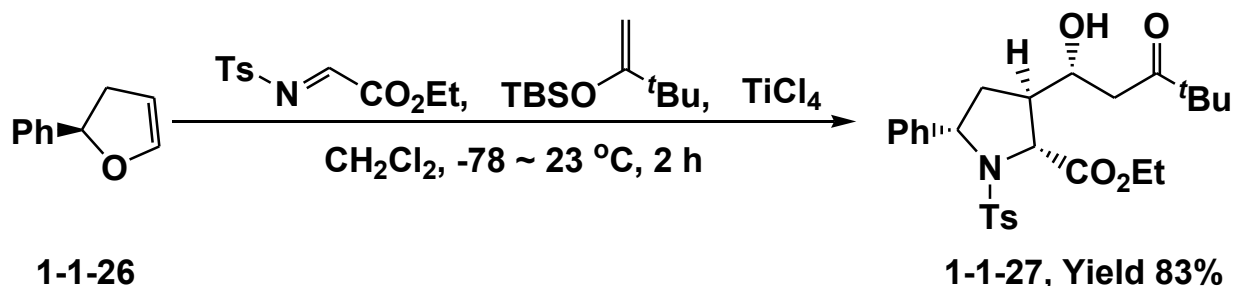


Ghosh らはジヒドロフラン 1-1-26 にイミノエステルを付加させることで開環が進行した後に、続いて閉環が起こり、立体選択的にピロ



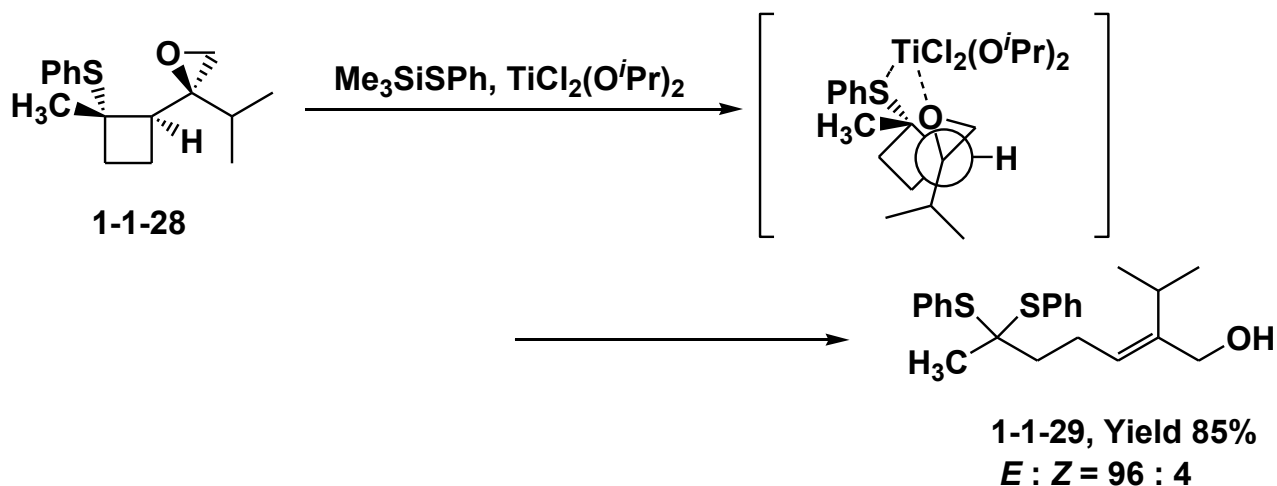
リジン 1-1-27 が得られることを見出している (Scheme 1-1-10)。<sup>13)</sup>

Scheme 1-1-10 ジヒドロフランを用いた多置換ピロリジン合成



武田らはルイス酸存在下、シクロブタン環を有するオキシランやオキセタンにシランを作用させることにより、三置換のアリル、及びホモアリルアルコールが立体選択的に得られることを見出している (Scheme 1-1-11)。<sup>14)</sup>

Scheme 1-1-11 シランを用いたオキシランからのアリルアルコール合成



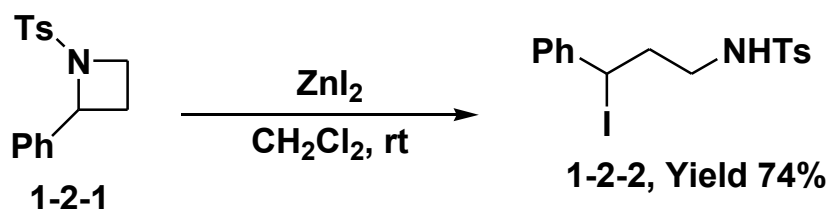
次節では、従来のアゼチジンを用いた開環反応について述べる。

### 従来のアゼチジンを用いた開環反応

本節ではアゼチジンを利用した開環反応についていくつか述べる。アゼチジンは窒素原子を1つ含む4員環のヘテロ環化合物であり、アジリジンと比べて環歪みが小さく、求電子的な開環反応には窒素の活性化が必要である。この反応を行うために通常、酸触媒の助けを必要とする。

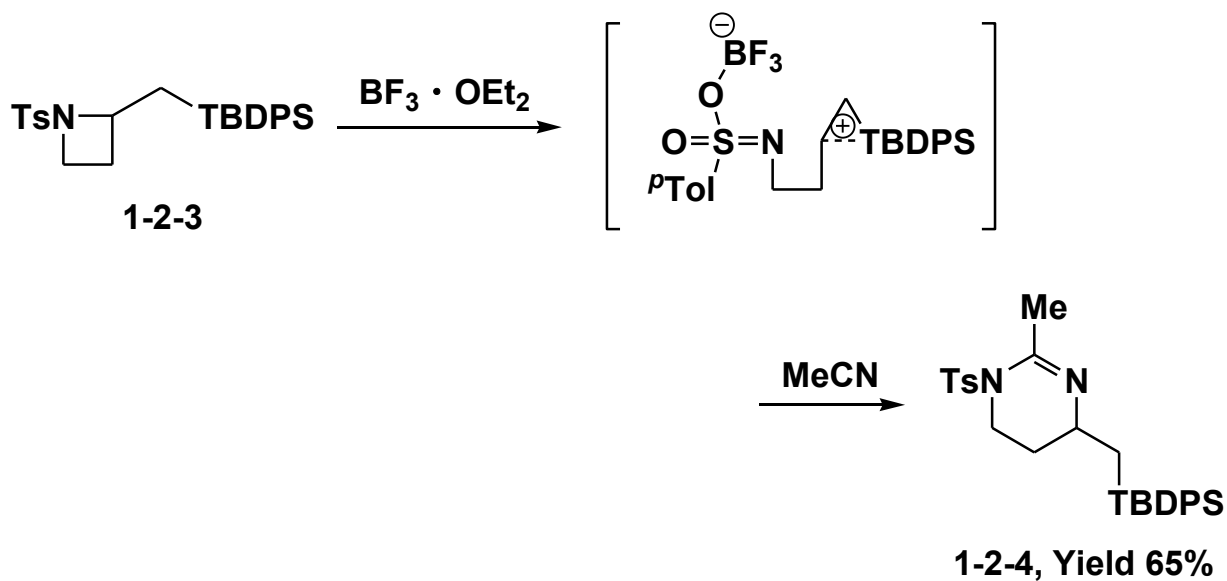
Ghorai らは様々な 2-アリール-*N*-*p*-トシルアゼチジン 1-2-1 に  $ZnX_2$  ( $X = I, OTf$ ) を作用させることで、位置選択的な開環反応が進行することを報告している (Scheme 1-2-1)。<sup>15)</sup>

Scheme 1-2-1 ハロゲン化亜鉛を用いた開環反応

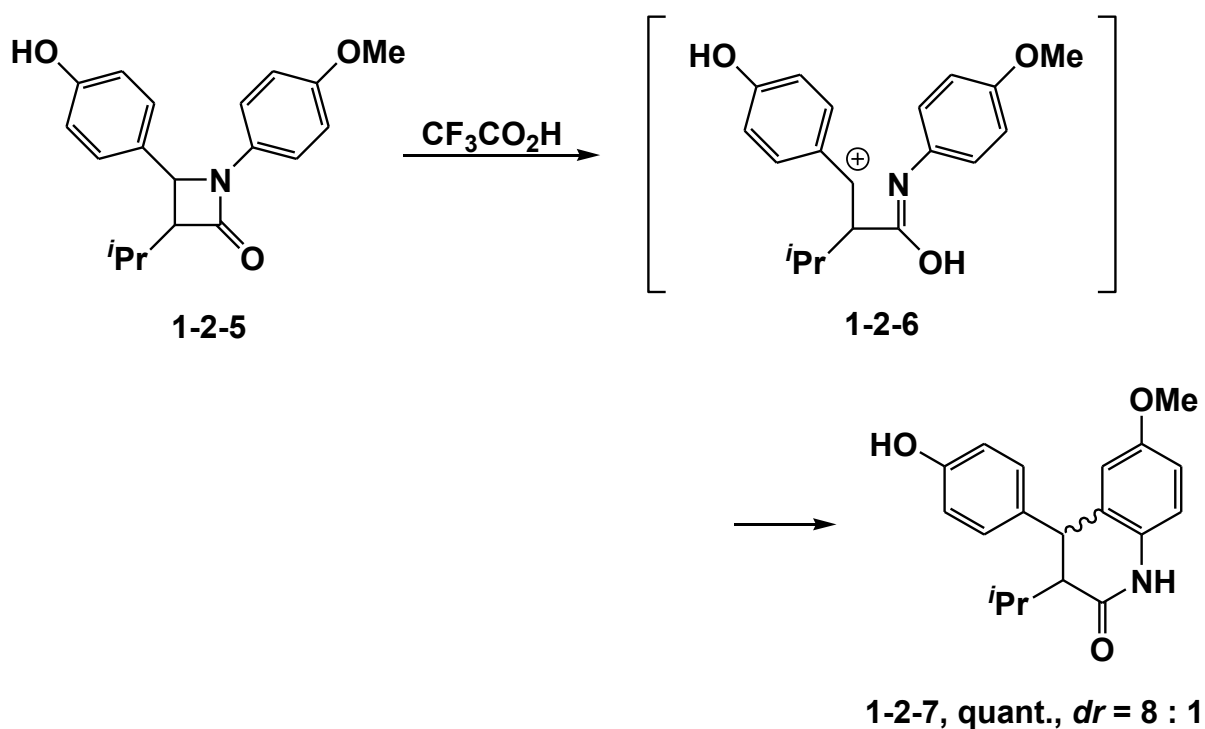


Yadav らはアゼチジン 1-2-3 にルイス酸を作用させることにより 1,4-双極子を生成し、正電荷が TBDPS 基によりシリコンの  $\beta$ -効果を経て炭素上で安定化され、ニトリルやカルボニルと付加環化することにより 6 員環ヘテロサイクル 1-2-4 を一段階で生成することを報告している (Scheme 1-2-2)。<sup>16)</sup>

Scheme 1-2-2 1,4-を双極子を利用したニトリルとの付加環化反応

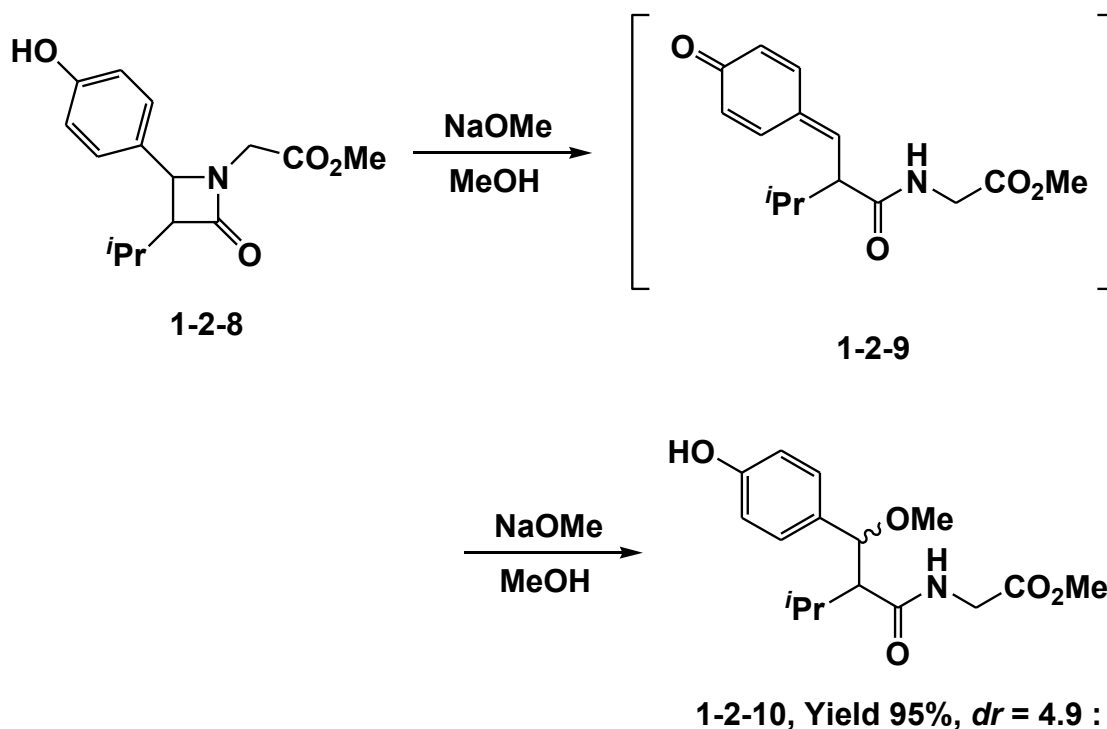


McMurray らは、酸性条件下で  $\beta$ -ラクタム 1-2-5 が N(1)-C(4)開裂を起こし、Friedel-Crafts タイプの生成物を与えることを報告している (Scheme 1-2-3)。<sup>17)</sup>酸性条件下ではアミド結合がプロトン化され、N(1)-C(4)結合が開裂し、安定なベンジルカチオン 1-2-6 を形成する。その後アニシジン環からの分子内 Friedel-Crafts アルキル化により再環化し、1-2-7 を与えると考えられる。

Scheme 1-2-3 分子内 Friedel-Crafts 反応による  $\beta$ -ラクタムの環化反応

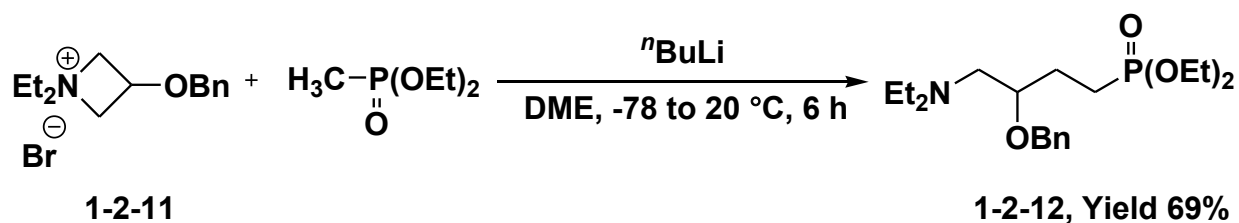
また、塩基性条件下でも  $\beta$ -ラクタムが N(1)-C(4)開裂を起こすことを見出している (Scheme 1-2-4)。<sup>18)</sup>まず  $\beta$ -ラクタム 1-2-8 と NaOMe を反応させることによるフェノレートの形成に続き、キノンメチド 1-2-9 への転位とともに 1,4-開裂が起こる。非常に反応性の高いキノンメチドはベンジル位でメトキシドアニオンと Michael タイプの 1,6-共役付加を経てメチルエーテル 1-2-10 を与えると考えられる。

Scheme 1-2-4 塩基性条件下でのβ-ラクタムの開環反応



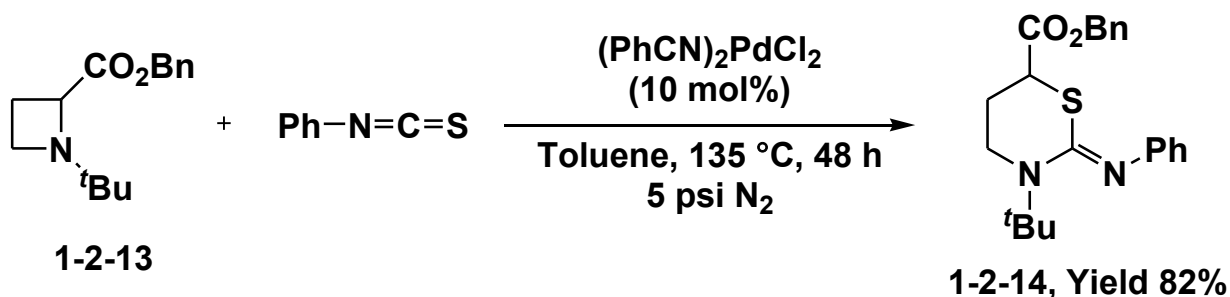
アゼチジンの N 上に正電荷を置くことにより開環反応をサポートすることが知られている。<sup>19)</sup> Krawiecka らはホスホネート由来のカルボアニオンを用いたアゼチジニウム塩 1-2-11 の開環反応による多官能性ホスホン酸エステル 1-2-12 の合成について報告している (Scheme 1-2-5)。<sup>20)</sup>

Scheme 1-2-5 アゼチジニウム塩の開環反応

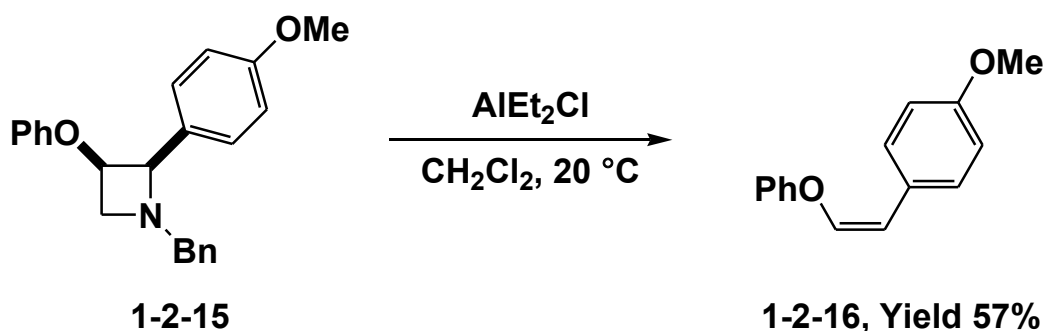


Alper らはアゼチジン 1-2-13 とイソチオシアナートの Pd 触媒を用いた位置選択的付加環化によるテトラヒドロチアジン-2-イミン 1-2-14 の合成を報告している (Scheme 1-2-6)。<sup>21)</sup>

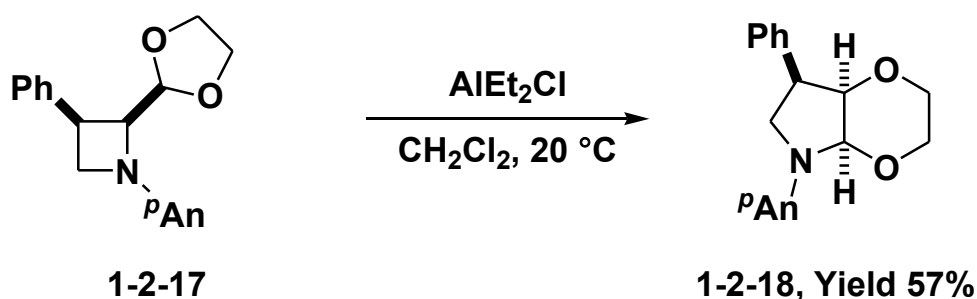
Scheme 1-2-6 Pd 触媒を用いた位置選択的付加環化反応



また、Alcaide らは  $\text{AlEt}_2\text{Cl}$  により促進されるアゼチジン環のユニークな開裂及び転位反応を見出し、報告している。<sup>22)</sup>アゼチジンの C2 位の置換基が 1-2-15 のように電子供与性のアリール基の場合には、C3-C4 結合が開裂してオレフィン 1-2-16 を与える (Scheme 1-2-7)。

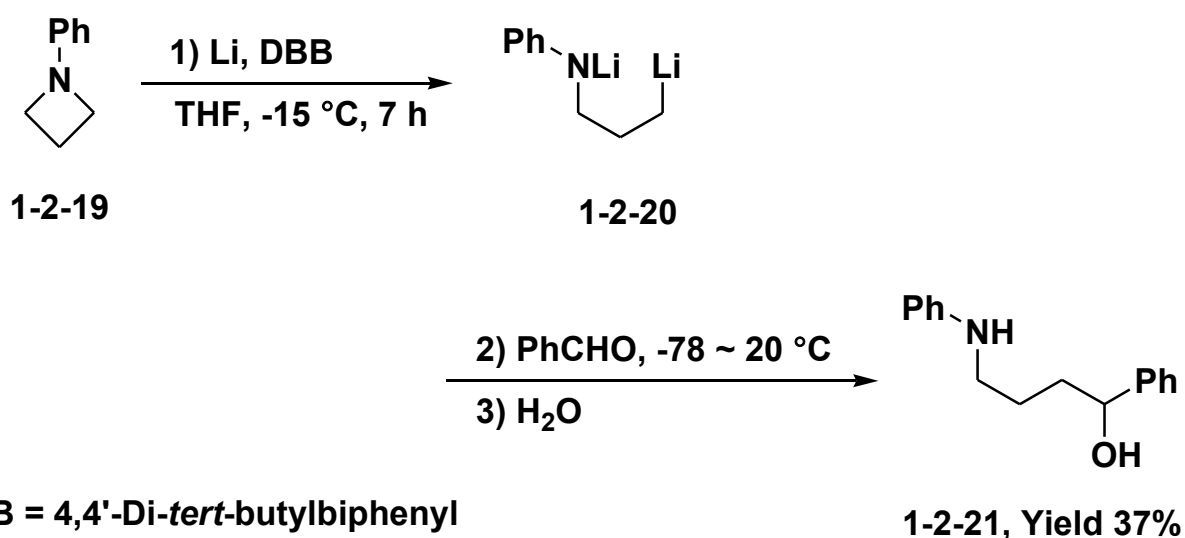
Scheme 1-2-7  $\text{AlEt}_2\text{Cl}$  による開裂反応

これに対し、C2 位にアセタールやチオアセタールを有するアゼチジン 1-2-17 を用いると、同条件下で転位生成物 1-2-18 を与える (Scheme 1-2-8)。

Scheme 1-2-8  $\text{AlEt}_2\text{Cl}$  による転位反応

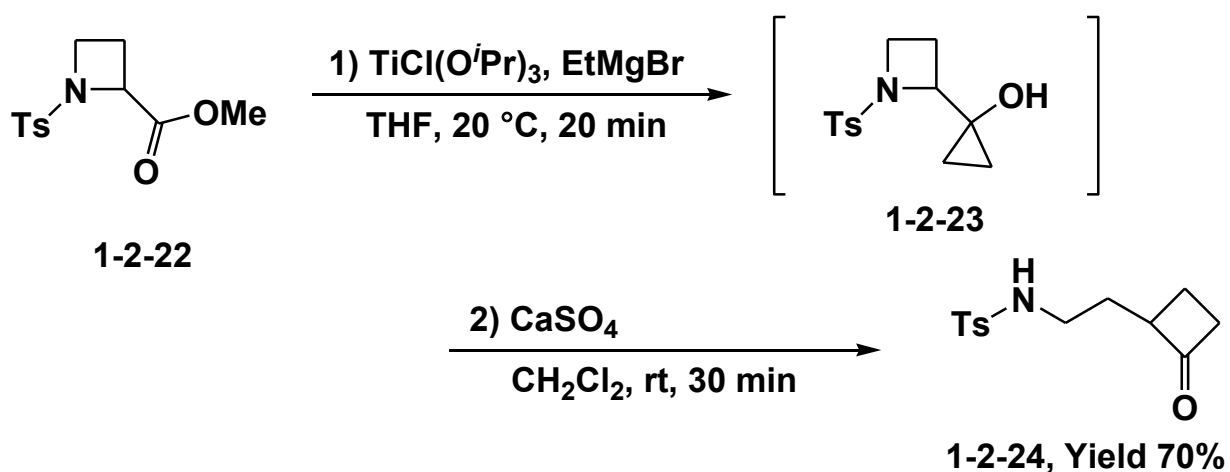
さらに、Yus らはリチウム 4,4'-ジ-*tert*-ブチルビフェニル(LDBB)によるアゼチジンの還元的開環及び、得られた中間体のアミン合成への応用を報告している (Scheme 1-2-9)。<sup>23)</sup>触媒量の DBB と過剰量のリチウムパウダーにより調製した LDBB と *N*-フェニルアゼチジン 1-2-19 との反応はジアニオン 1-2-20 を導き、種々の求電子剤と反応した後に水で処理することで、望みの官能基化されたアミン 1-2-21 を与えている。

Scheme 1-2-9 LDBB によるアゼチジンの還元的開環反応



Singh らはアゼチジン 1-2-22 に対し、Kulinkovich 反応を行うことでシクロプロパノール中間体 1-2-23 を経て、アゼチジンの開環及び転位が進行し、シクロブタノン 1-2-24 が得られることを報告している (Scheme 1-2-10)。<sup>24)</sup>

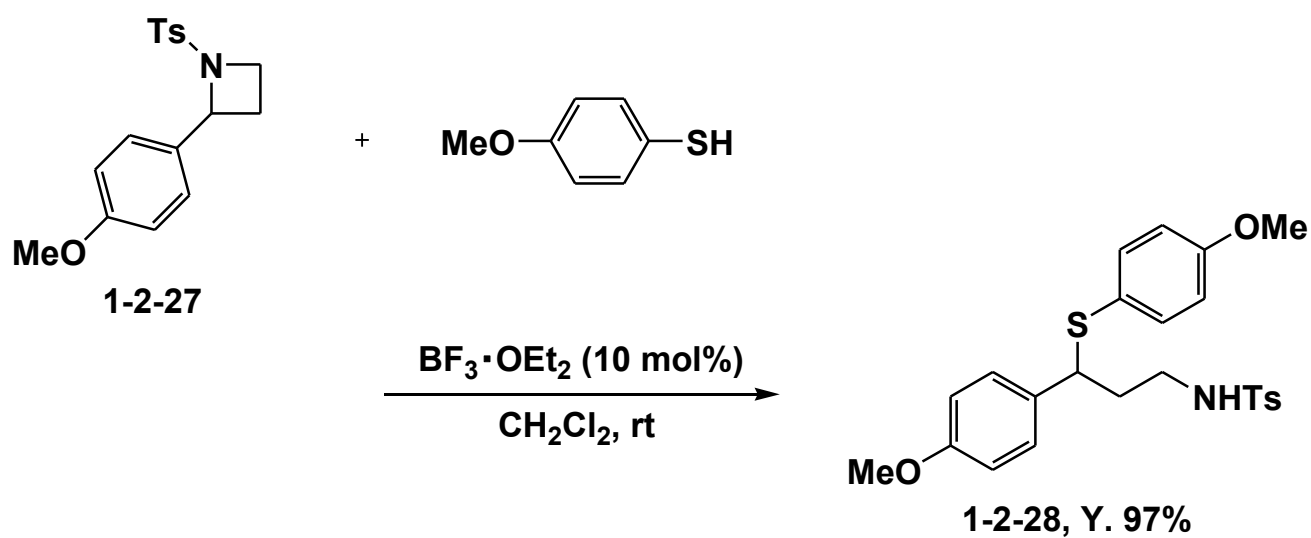
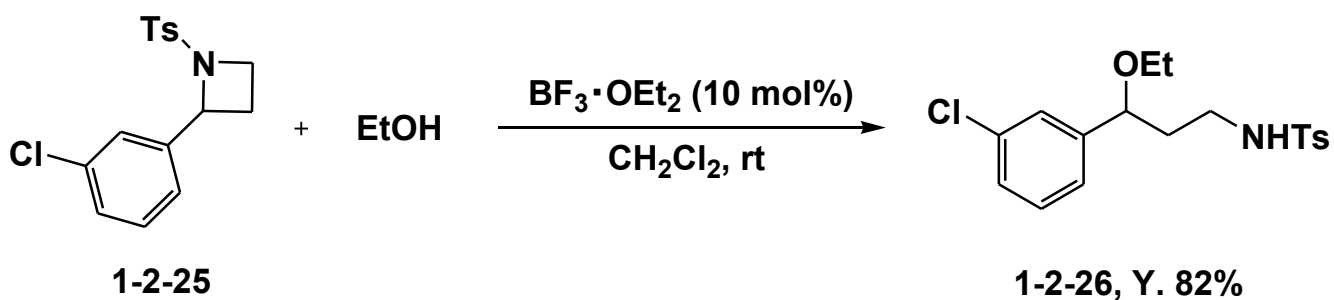
Scheme 1-2-10 Kulinkovich 反応を経るシクロブタノン合成



また、アゼチジン 1-2-25、1-2-27 にルイス酸を作用させることによる 1,4-双極子を利用した反応も報告している。アルコール又はチオールを加えることで、求核攻撃が進行しアゼチジンの開環反応とともに、対応するアミノエーテル 1-2-26 又はアミノスルフィド 1-2-28 が良好な収率かつ一段階で生成している (Scheme 1-2-11)。<sup>25)</sup>

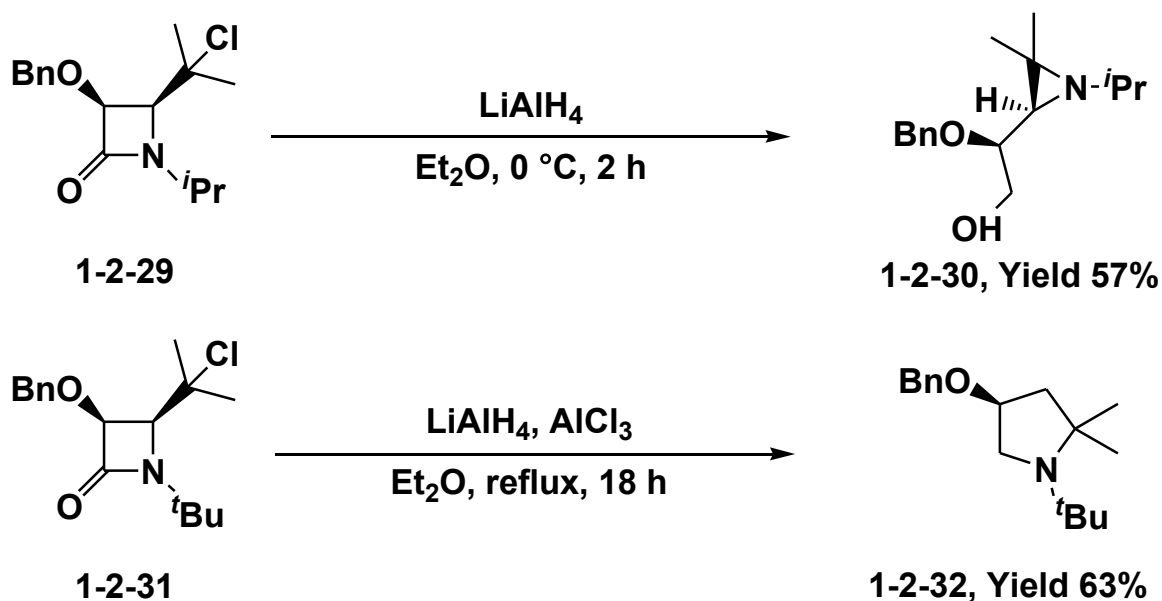


Scheme 1-2-11 アルコール及びチオールが存在下、ルイス酸によるアゼチジンの開環反応



Kimpe らは  $\beta$ -ラクタムを  $\text{LiAlH}_4$  で還元することで転位が進行し、アジリジンやピロリジンが得られることを報告している (Scheme 1-2-12)。

26-27)

Scheme 1-2-12  $\beta$ -ラクタムの還元によるアジリジン及びピロリジン合成

1-2-29、1-2-31 のような2-(1-ハロアルキル)基を有する $\beta$ -ラクタムでは、N(1)-C(4)開裂後に転位が進行しアジリジン 1-2-30 が得られることや、更に  $\text{AlCl}_3$  を加えて還元力を調節することで異なる転位が進行し、ピロリジン 1-2-32 が得られることを報告している。

以上述べてきたように、アゼチジンの特異な反応性を利用した反応は多数報告されている。しかしながら、3 位にカルボニル基を有するアゼチジンの位置選択的な開環を利用して還元的にエノラートを形成し、アルドール型炭素-炭素結合形成反応に応用する方法は、1,4-アミノアルコール類を合成できるため大変有用であるが、未だに報告されていない。そこで次の三節では、これまでに報告されている還元的アルドール反応について述べる。そして、第四節では四ヨウ化チタンにより促進される還元的アルドール反応について述べ、最後の五節ではこれまでの知見を基に、四ヨウ化チタンにより促進される *N-p*-トシルアゼチジン-3-オンの位置選択的な開環反応及び炭素-炭素結合形成反応について詳細に研究したので述べる。

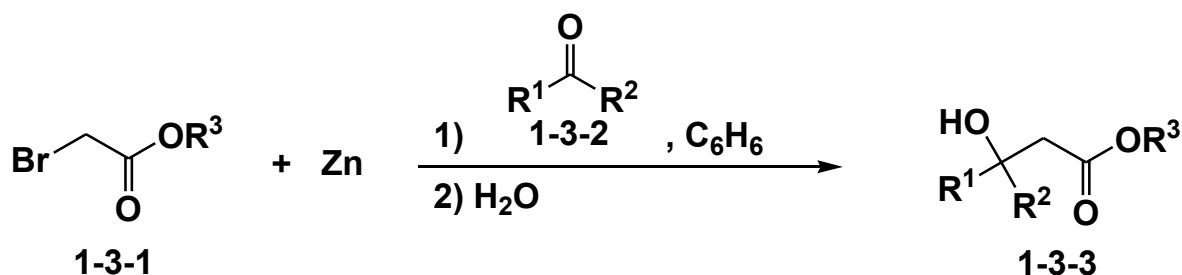
## 従来の還元的アルドール反応

有機合成化学において、アルドール及び Mannich 反応は効率的に新たな炭素-炭素結合を形成する有用な手法となっている。本節ではこれらの反応についていくつか述べる。

近年、 $\alpha$ -ハロカルボニル化合物から還元的にエノラートを形成し、炭素-炭素結合形成反応に利用する手法が注目を集めており、種々の金属を用いる例が数多く報告されている。

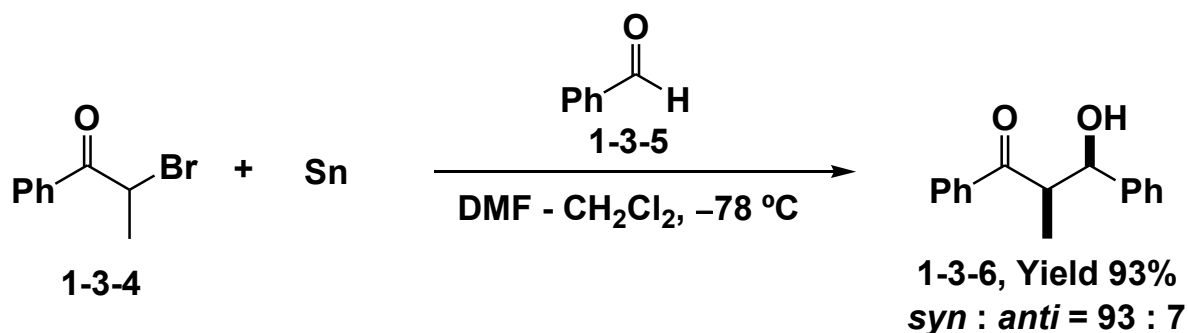
1887年、Reformatsky は  $\alpha$ -ハロカルボニル化合物 1-3-1 に亜鉛を作用させることで亜鉛エノラートを形成し、炭素-炭素結合形成反応に応用した。それ以来、さまざまな金属による還元的エノラートが調製され、反応に利用されるようになった (Scheme 1-3-1)。<sup>28-33)</sup>

Scheme 1-3-1 Reformatsky 反応



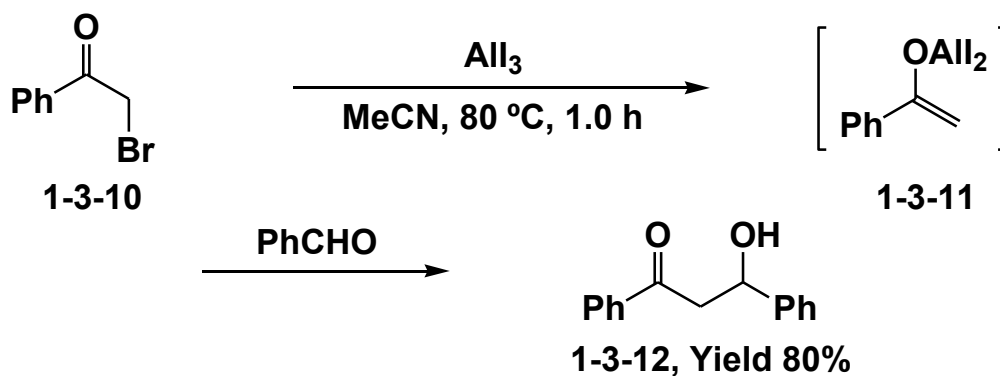
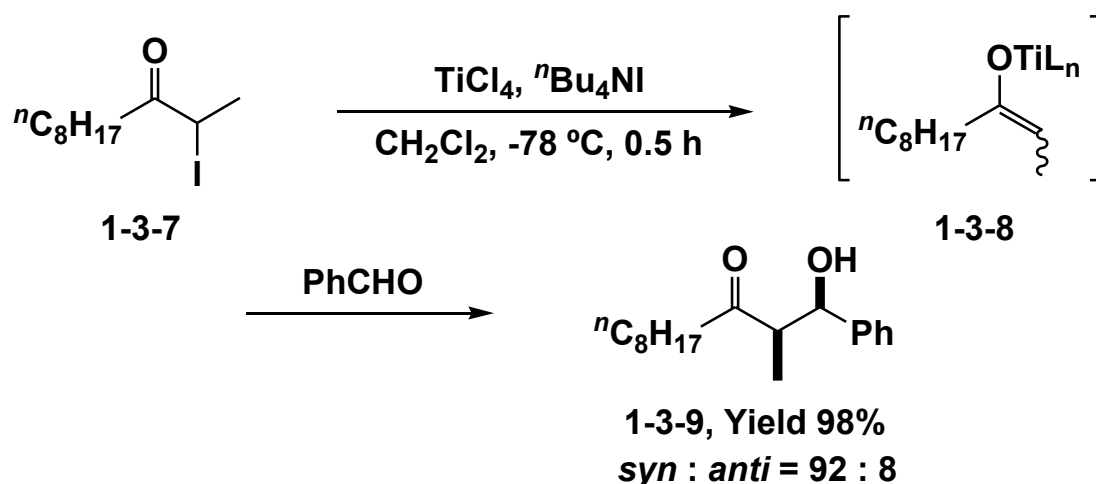
向山らは  $\alpha$ -ブロモケトン 1-3-4 にスズを作用させることで、スズエノラートを形成し、アルデヒドやケトンと反応させることにより良好な収率で  $\beta$ -ヒドロキシケトン 1-3-6 を得ている (Scheme 1-3-2)。<sup>34)</sup> また高いジアステレオ選択性を示すのも、このスズエノラートの特徴である。<sup>35)</sup>

Scheme 1-3-2 Sn を用いた Reformatsky 反応



また  $\alpha$ -ハロケトン類は金属ヨウ化物の作用により還元的エノラート生成が可能であり、金属ヨウ化物による Reformatsky 型反応は  $\text{TiCl}_4$ - $n\text{Bu}_4\text{NI}$ <sup>36),37)</sup>、 $\text{AlI}_3$ <sup>38)</sup>等により促進されることが報告されている (Scheme 1-3-3)。<sup>39)</sup>

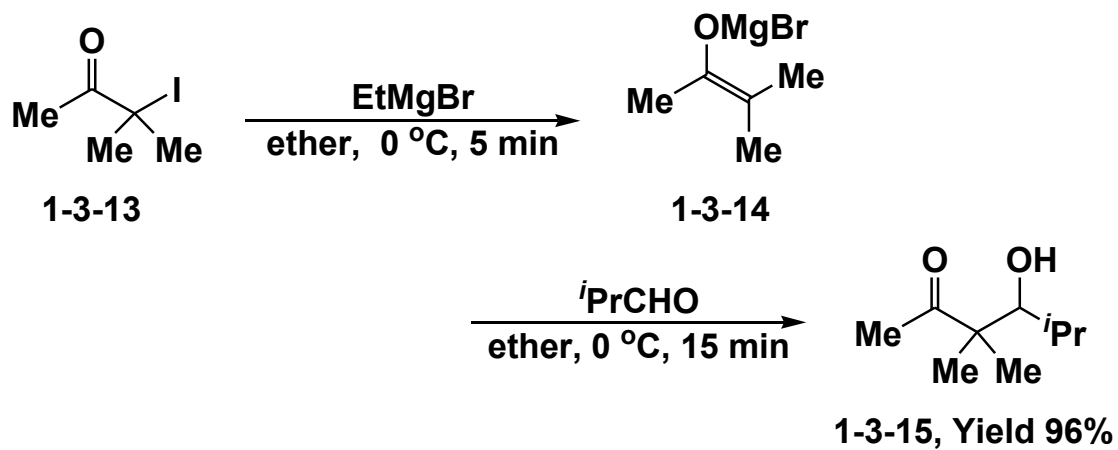
Scheme 1-3-3 金属ヨウ化物を用いた Reformatsky 反応



大畠らは  $\alpha$ -ハロケトン 1-3-13 に対し  $n\text{BuLi}$ 、 $\text{PhMgBr}$ 、 $\text{Et}_2\text{Zn}$  等の有機金属試薬を作用させることでハロゲン-金属交換を経て金属エノ

ラート 1-3-14 を調製し、さらにその調製した金属エノラートに対しアルデヒドを作用させることでアルドール型生成物 1-3-15 が得られることを報告している (Scheme 1-3-4)。<sup>40)</sup>

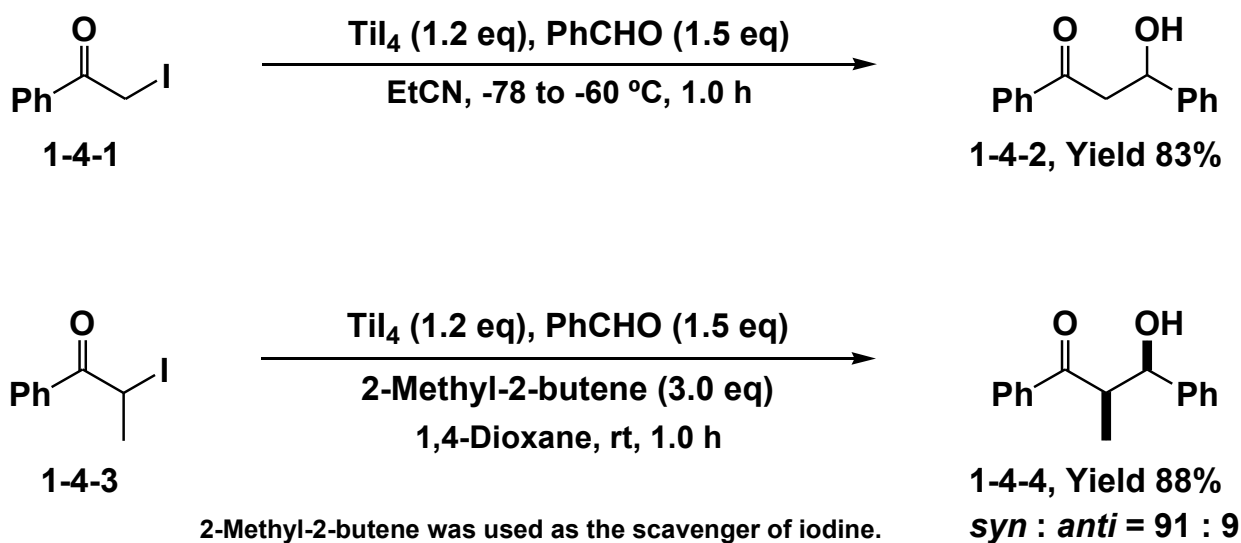
Scheme 1-3-4 ハロゲン-金属交換を経るアルドール型反応



### 四ヨウ化チタンにより促進される 還元的アルドール及び Mannich 型反応

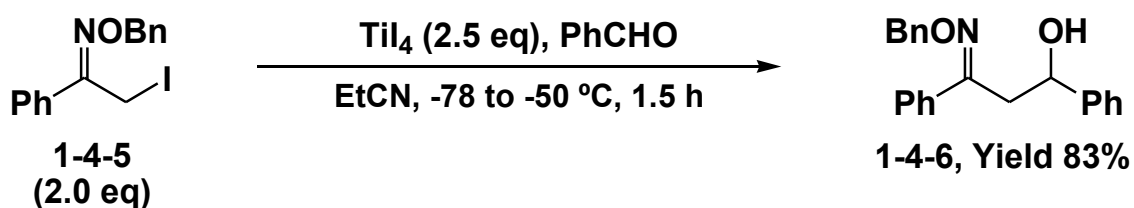
本研究室では四ヨウ化チタンのルイス酸性および還元能力<sup>41),42)</sup>に注目し、効率よくチタンエノラートを調製して様々な反応に応用している。四ヨウ化チタンの存在下、種々の  $\alpha$ -ヨードケトン 1-4-1、1-4-3 とアルデヒドを反応させることで、良好な収率で付加体 1-4-2、1-4-4 が得られる。特に  $\alpha$ -ヨードプロピオフェノン 1-4-3 を用いた場合、高ジアステレオ選択的に目的の付加体 1-4-4 が得られる (Scheme 1-4-1)。<sup>43)</sup>

Scheme 1-4-1 四ヨウ化チタンによる  $\alpha$ -ハロケトンの還元的アルドール反応



また、四ヨウ化チタンの存在下、 $\alpha$ -ハロオキシムエーテル 1-4-5 とアルデヒドを反応させることで、良好な収率で付加体 1-4-6 が得られることも見出している (Scheme 1-4-2)。<sup>44)</sup>

## Scheme 1-4-2 四ヨウ化チタンを用いた

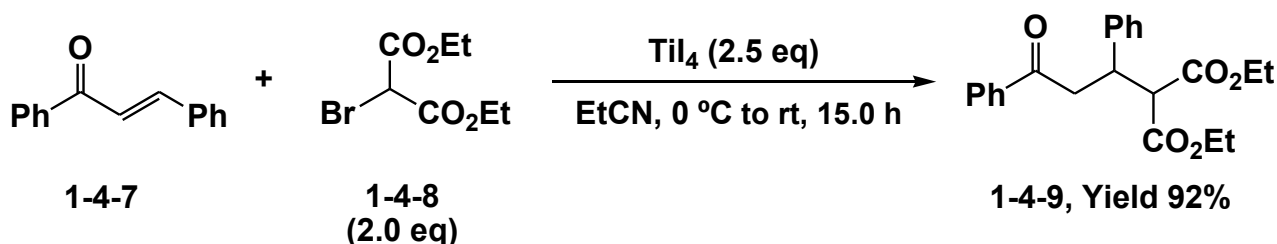
 $\alpha$ -ハロオキシムエーテルの還元的アルドール反応

The reactions were carried out using mixtures of *E*- and *Z*-isomers.

また、ハロゲン化活性メチレン化合物 1-4-8 に四ヨウ化チタンを作用させることでチタンエノラート種を形成し、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン 1-4-7 と反応させることで対応する Michael 付加体 1-4-9 が良好な収率で得られることも見出している (Scheme 1-4-3)。<sup>45)</sup>

## Scheme 1-4-3 四ヨウ化チタンを用いたハロゲン化活性メチレン化合物の

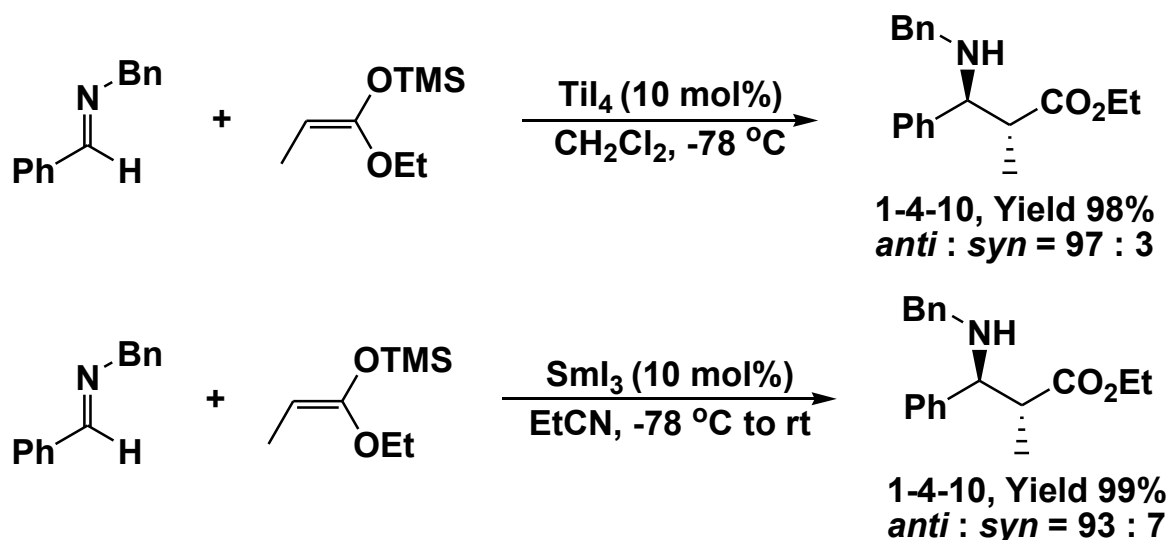
Michael 反応



さらに、本研究室では種々の活性化剤を用いた Mannich 型反応も検討しているので、以下で述べる。

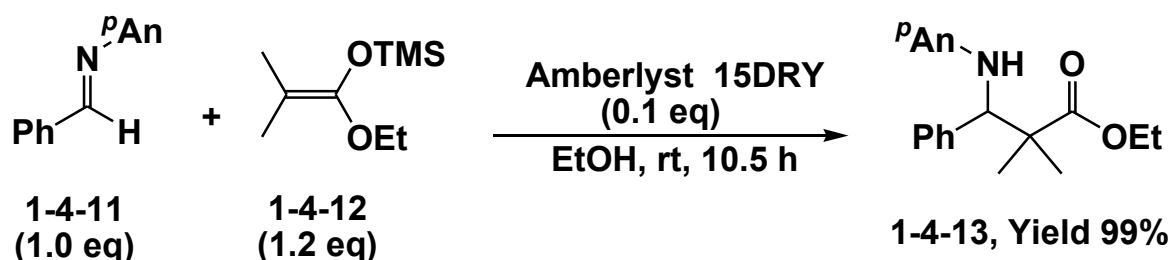
四ヨウ化チタン、<sup>46)</sup> ヨウ化サマリウム <sup>47)</sup> は Mannich 型反応を効果的に促進し、さらに高ジアステレオ選択的に  $\beta$ -アミノエステル 1-4-10 を与えることを見出している (Scheme 1-4-4)。

Scheme 1-4-4 四ヨウ化チタン、ヨウ化サマリウムを用いた Mannich 反応



また、酸性イオン交換樹脂である Amberlyst® 15DRY を触媒として用いた Mannich 型反応も報告している。反応は触媒量の Amberlyst® 15DRY 存在下、ベンズアルデヒドから誘導した *p*-アニルイミン 1-4-11 とイソ酪酸エチルから誘導したケテンシリルアセタール 1-4-12 を用いてエタノール溶媒中で行っている。反応は速やかに進行し、対応する Mannich 付加体 1-4-13 が良好な収率で得られることを明らかにしている (Scheme 1-4-5)。この反応の利点は高分子触媒を用いることにより、ろ過によって反応系から触媒を取り除くことができ、さらに触媒の再利用が可能となること、また溶媒も比較的環境にやさしいエタノールを用いることにより、環境にやさしい反応を実現することができる点である。

Scheme 1-4-5 酸性イオン交換樹脂を用いた Mannich 型反応

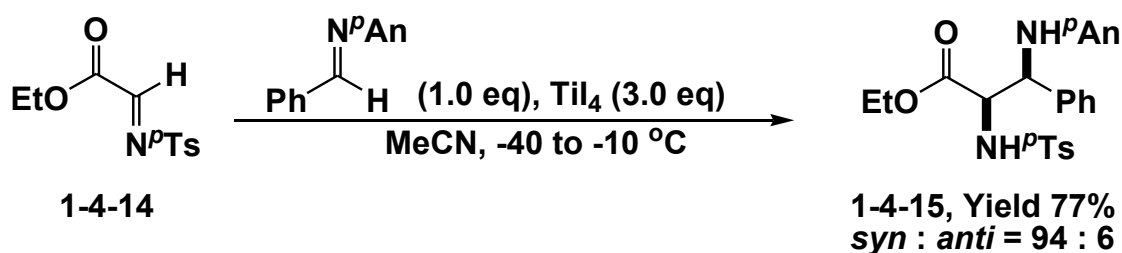


グリオキシル酸由来の *p*-トシルイミン 1-4-14 に四ヨウ化チタンを



作用させることによりチタンエノラートを調製し、ベンズアルデヒド由来の *p*-アニシルイミンと反応させることにより、良好な収率、高ジアステレオ選択的に 1,2-ジアミン 1-4-15 が得られることを報告している (Scheme 1-4-6)。この反応は官能基選択性、立体選択性ともに良好な反応であり、1,2-ジアミンの新しい合成法として期待できる。

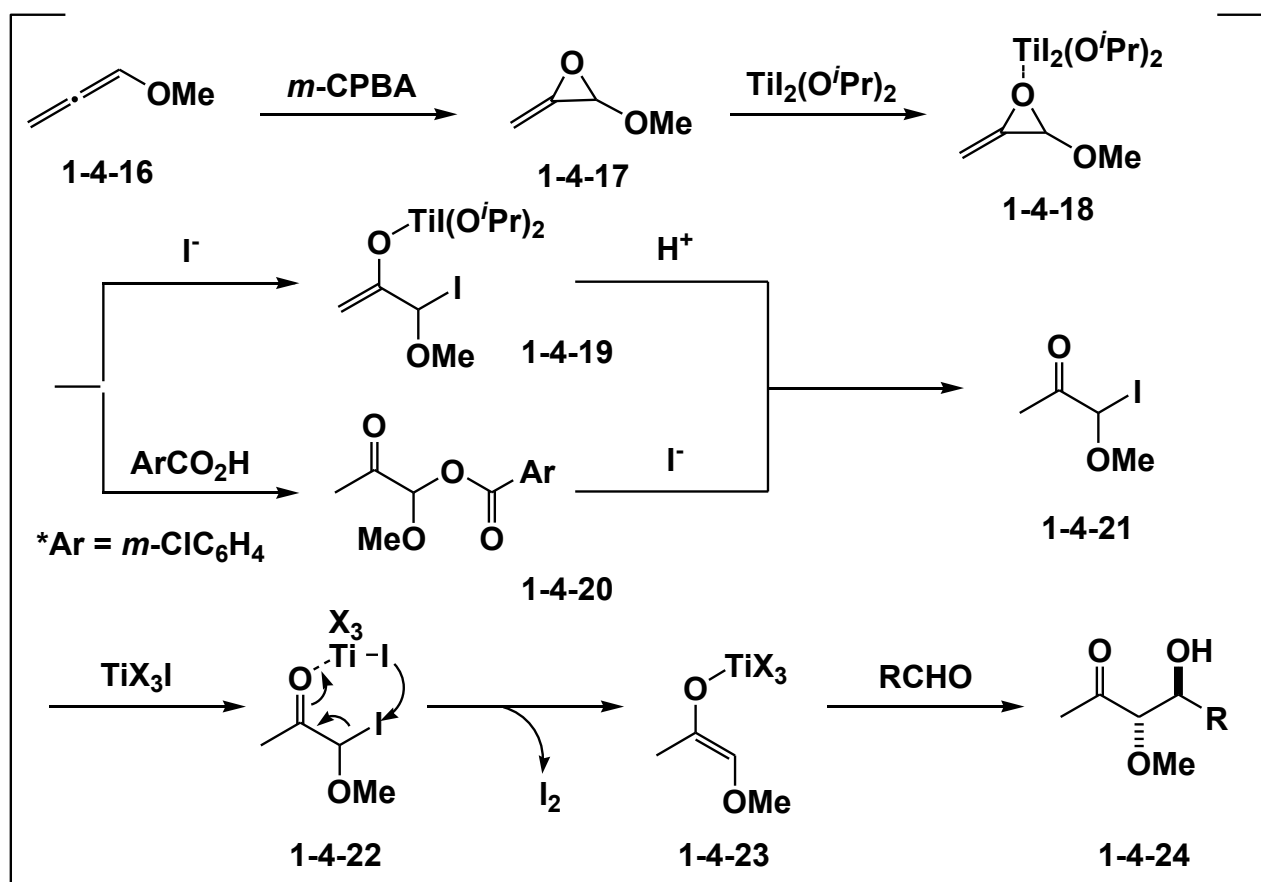
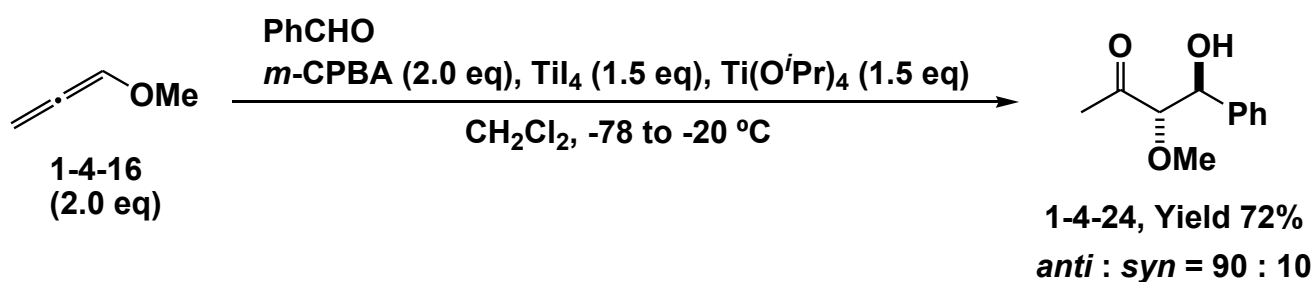
Scheme 1-4-6 グリオキシル酸由来の *p*-トシルイミンを用いた Mannich 型反応



これまで述べてきたように、 $\alpha$ -ハロケトン類は金属ヨウ化物の作用により還元的エノラート生成が可能であり、アルドール型の反応に利用される。この反応ではヨウ化物イオンの求核性に基づく還元反応が鍵であり、エポキシド等の開環ヨウ素化反応と組み合わせ、系内で $\alpha$ -ヨードカルボニル化合物誘導体を生成できれば、不安定な中間体を単離することなく多段階反応を促進できると考えられる。

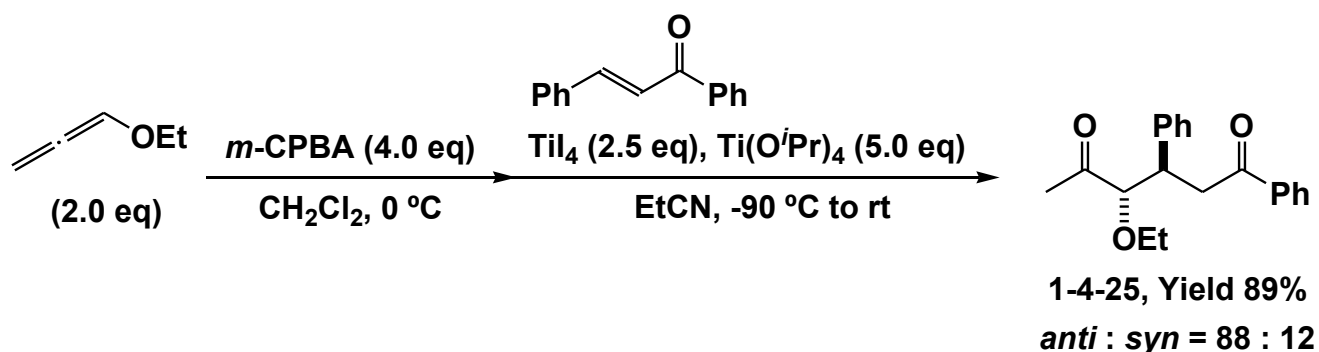
当研究室では、メトキシアレン 1-4-16 とメタクロロ過安息香酸によって位置選択的なエポキシ化反応によりメトキシアレンオキシド 1-4-17 を調製した後、四ヨウ化チタンの還元能力を利用することにより、選択的にアルコキシアセトンのエノラート 1-4-18 を生成し、アルドール型炭素-炭素結合形成反応に利用できることを見出している (Scheme 1-4-7)。<sup>48),49)</sup>

Scheme 1-4-7 メトキシアレンの位置選択的エポキシ化を経るアルドール反応



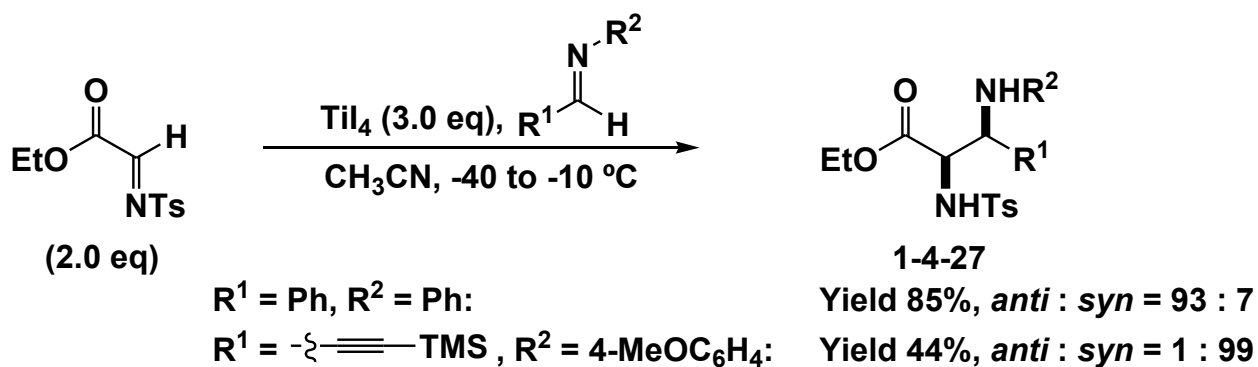
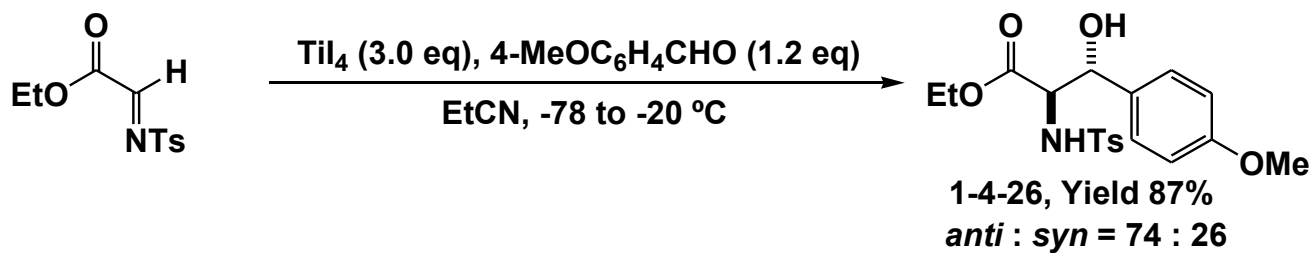
また、アルコキシアレンオキシドが  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物と反応することで、Michael 付加体 1-4-25 が良好な収率で得られることも見出している (Scheme 1-4-8)。<sup>50)</sup>

Scheme 1-4-8 アルコキシアレンオキシドの Michael 反応

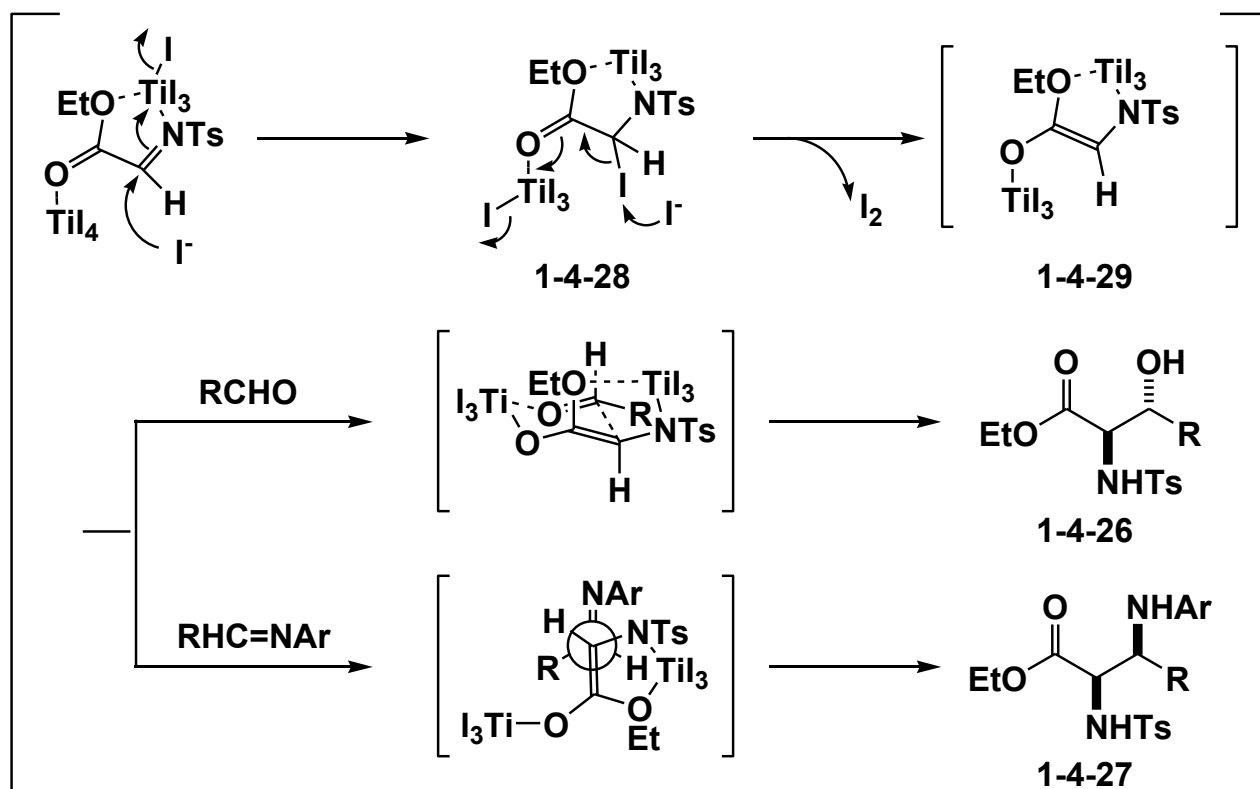


さらに、四ヨウ化チタンの存在下、グリオキシル酸エステル由来のイミンとアルデヒドあるいはイミンを反応させることで、良好な収率で付加体 1-4-26、1-4-27 が得られる (Scheme 1-4-9)。<sup>51),52)</sup>この反応では、グリオキシル酸エステルから誘導したイミンに四ヨウ化チタンを作用させることにより、官能基選択的にイミノ基のみが還元された  $\alpha$ -アミノ- $\alpha$ -ハロカルボニル化合物 1-4-28 に変換される。さらに、もう一分子の四ヨウ化チタンにより (*E*)-エステルエノラート 1-4-29 が生じ、アルデヒドあるいはイミンと反応させることによりアルドールあるいは Mannich 型反応が進行し、 $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシエステル 1-4-26 および  $\alpha,\beta$ -ジアミノエステル 1-4-27 が収率よく得られる。アルデヒドの場合は環状遷移状態を経て *anti*- $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシエステルが優先して得られ、イミンあるいは配位の不十分なアルデヒドの場合は非環状遷移状態を経て *syn*-体が優先して得られると考えられる (Scheme 1-4-10)。

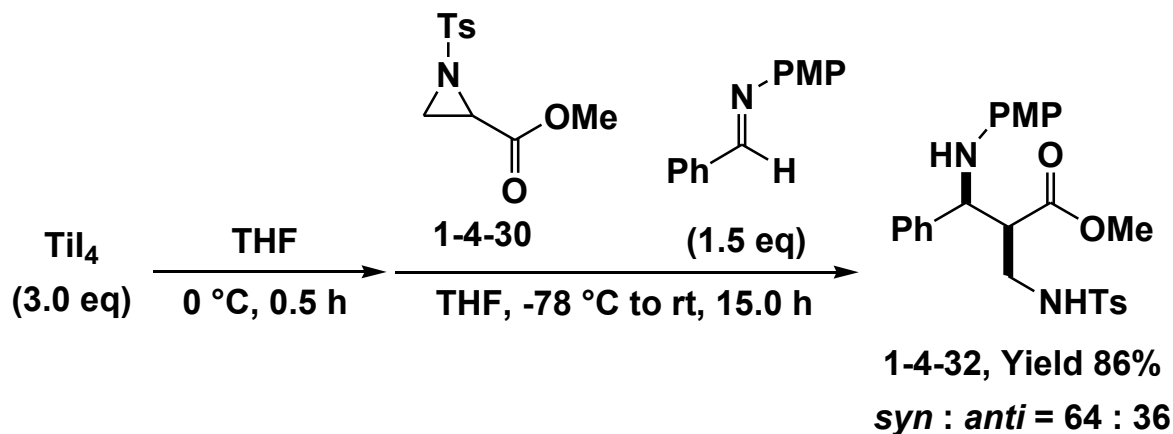
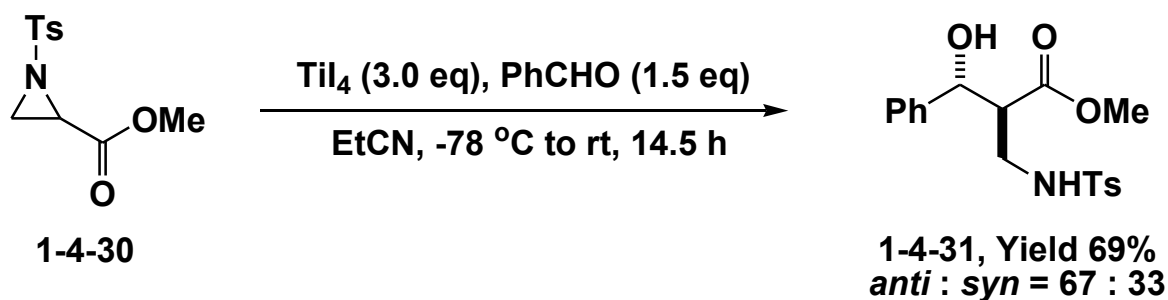
Scheme 1-4-9 グリオキシル 酸エステル由来のイミンとアルデヒドあるいはイミンとの反応



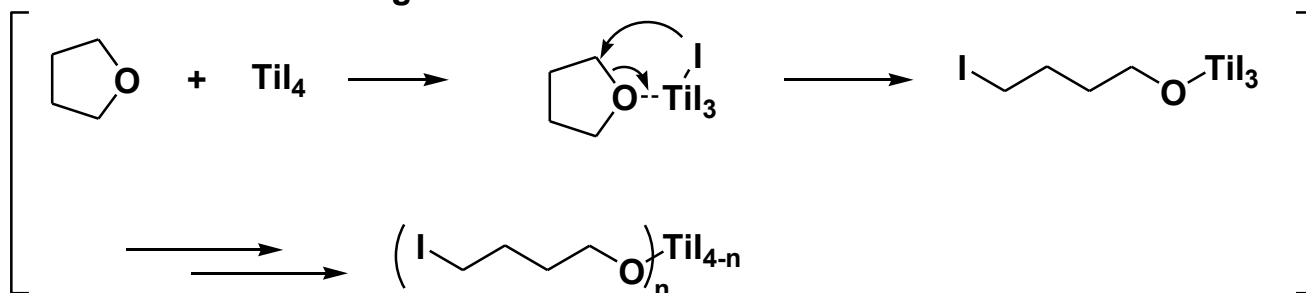
Scheme 1-4-10 反応機構



さらに四ヨウ化チタンの存在下、*N-p*-トシル-2-アルコキシカルボニルアジリジン **1-4-30** とアルデヒドあるいはイミンを反応させることでアルドールあるいは Mannich 型炭素-炭素結合形成反応が進行することを見出している (Scheme 1-4-11)。<sup>53)</sup>

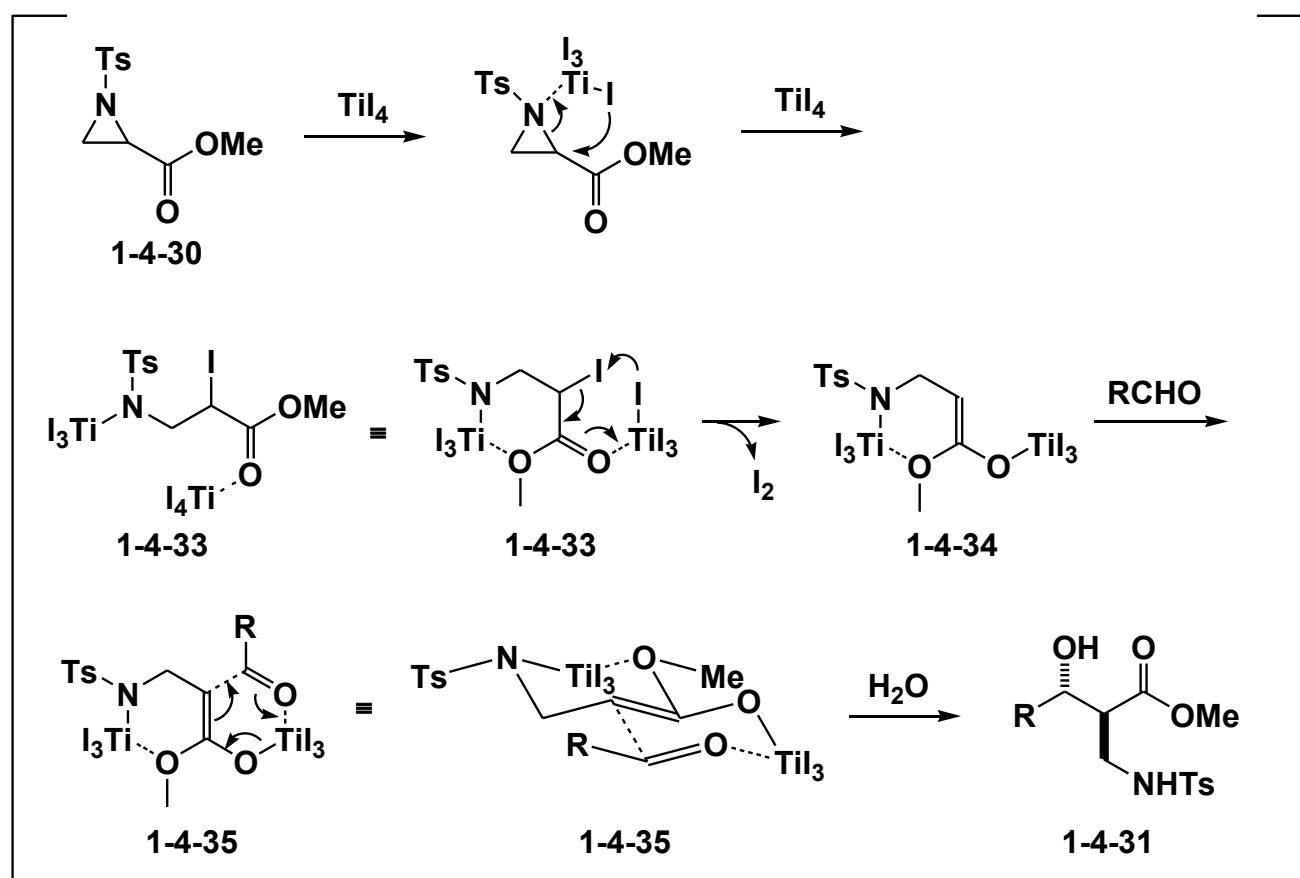
Scheme 1-4-11 *N-p*-トシル-2-アルコキシカルボニルアジリジンの反応

\*Titanium alkoxide is generated as below.



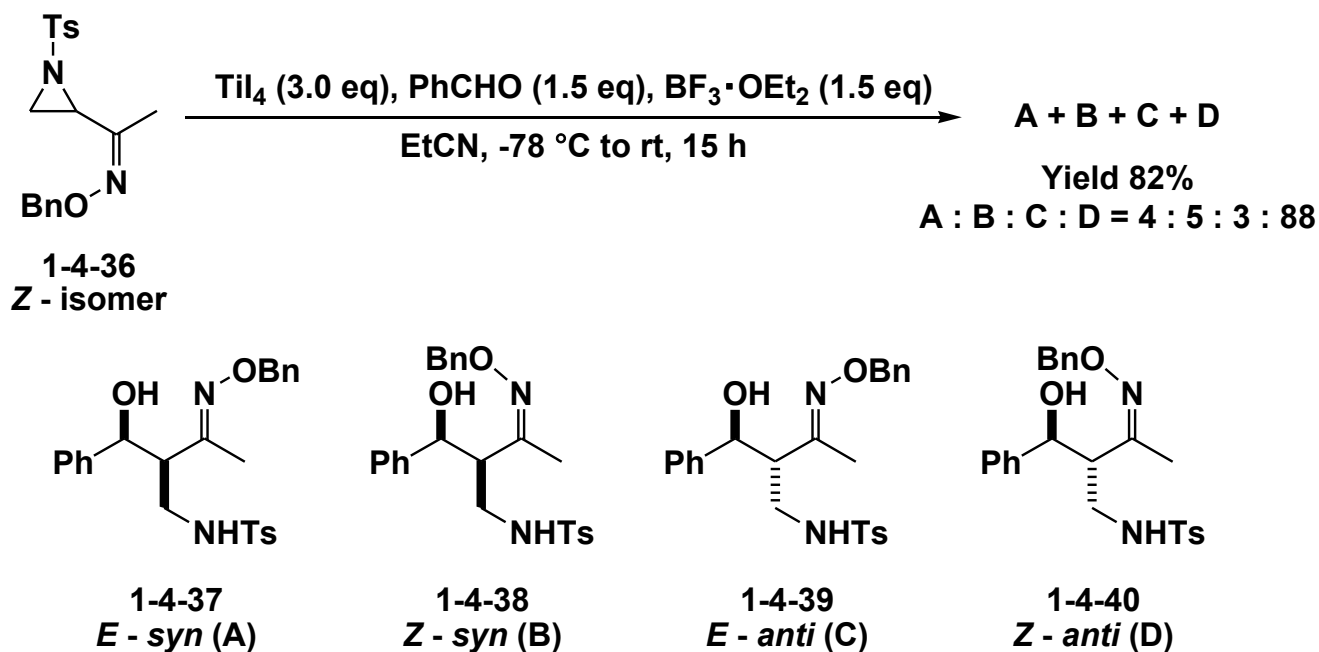
この反応における反応機構及び立体選択性は次のように考えられる (Scheme 1-4-12)。

Scheme 1-4-12 反応機構



まずアジリジンの2位への選択的なヨウ化物イオンの求核攻撃により、 $\alpha$ -ヨードカルボニル化合物誘導体 **1-4-33** が生成する。この $\alpha$ -ヨードカルボニル化合物誘導体がもう一分子の四ヨウ化チタンの作用により、還元的にエノラート **1-4-34** を形成する。この際 *N* 上のチタン原子がエステルの酸素原子に配位し、六員環を形成することで *E*-体選択的にエノラートが形成すると考えられる。さらにこの *E*-体エノラートがアルデヒドと反応し、ビシクロ遷移状態 **1-4-35** を経由することで *anti* 選択的にアルドール体が得られると考えることができる。

また、アジリジンの2位のアルコキシカルボニル基をオキシムエーテル **1-4-36** に置き換えることで反応性や選択性に様々な違いが生じることも見出している (Scheme 1-4-13)。<sup>54)</sup>

Scheme 1-4-13 *N*-*p*-トシル-2-オキシムアジリジンの反応

このように、アジリジンはその歪んだ三員環の構造から多くの求核剤の攻撃を受け易く、高い反応性を持っているため、四ヨウ化チタンを用いることで還元的に開環反応が進行し、生じたエノラートをアルデヒドやイミンと反応させることでアルドール型炭素-炭素結合形成に利用できる。

次節以降では、2位に様々な置換基を有するアゼチジンに対し、四ヨウ化チタンを始めとする種々のハロゲン化チタンを作用させることで位置選択的な開環反応を行っており、さらに生じたチタンエノラートに対し求電子剤を作用させることで還元的アルドール反応及びMannich型反応を検討したので、これについて詳細に述べる。

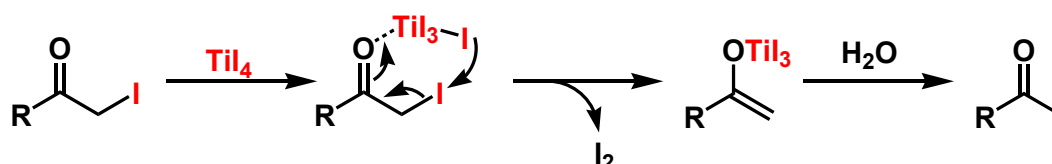


### 四ヨウ化チタンにより促進される アゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応

本節では四ヨウ化チタンの還元能力を活かし、アゼチジンに作用させることで還元的に開環反応を行い、同時に形成されたエノラートに対し、アルデヒドを求電子剤として用いた還元的アルドール反応について述べる。

前節で述べたことをもう一度繰り返すが、四ヨウ化チタンは単なるルイス酸として働くだけでなく、優れたヨウ化物イオン供給源つまり、ヨウ素化剤にもなる。また、この性質を利用し還元を行うこともできる。例えば、 $\alpha$ -ヨードケトンに対し四ヨウ化チタンを作用させるとヨウ化物イオンが $\alpha$ -ヨードケトンのヨウ素を求核攻撃し還元反応が進行する (Scheme 1-5-1)。

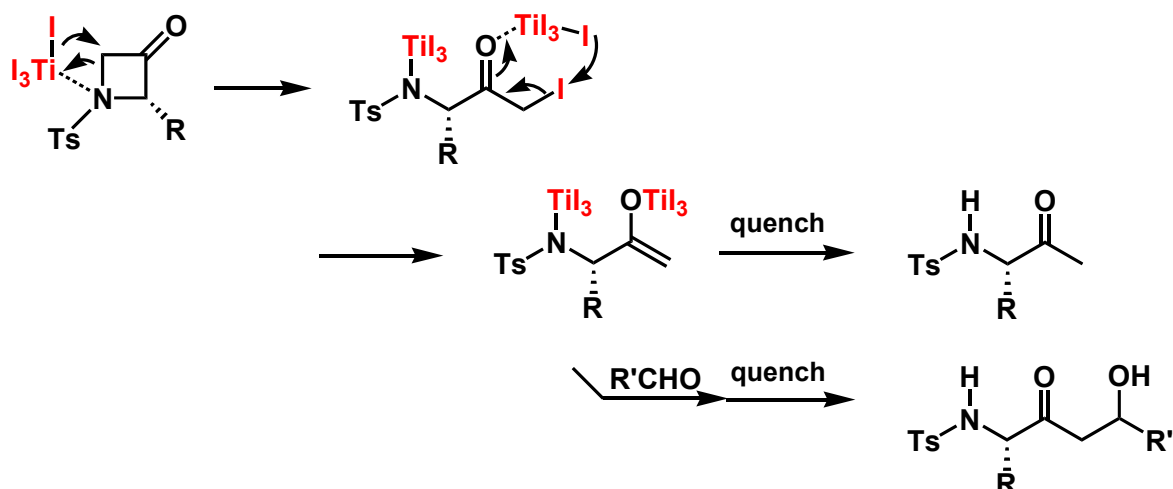
Scheme 1-5-1 四ヨウ化チタンによる $\alpha$ -ハロケトンの還元



同種のルイス酸である四塩化チタン、四臭化チタンなどに比べ、ヨウ素原子で置換している四ヨウ化チタンは、ルイス酸性は上記2種に比べ弱い、ハロゲン化能力および還元力は一段と向上している。

研究を始めるにあたり、四ヨウ化チタンのルイス酸性及び、ヨウ化物イオン供給能とそれに付随する還元力、この三つのファクターとアゼチジンの環歪みに着目することで、各性質を活かした反応の設計を次のように行った (Scheme 1-5-2)。

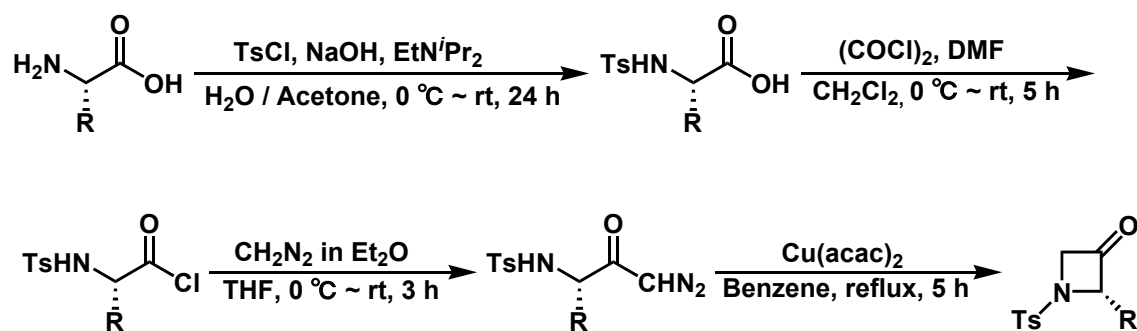
Scheme 1-5-2 四ヨウ化チタンとアゼチジンの特徴を活用する反応の設計



即ち、アゼチジン-3-オンに対し四ヨウ化チタンを作用させることで、アゼチジンの窒素原子の非共有電子対に四ヨウ化チタンがルイス酸としてまず配位する。四ヨウ化チタンの配位によるアゼチジン環上の電子不足とアゼチジン固有の環歪みにより窒素-炭素結合が開裂し易くなる。その後、四ヨウ化チタンからのヨウ化物イオンの求核攻撃により、開環反応が進行し、 $\alpha$ -ヨードケトンが生じる。生じた $\alpha$ -ヨードケトンは四ヨウ化チタンにより還元を受け、エノラートイオンが形成する。このエノラートイオンに対し、水で反応停止を行うとアミノケトンが得られる。また、連続的にアルデヒドなどの求電子剤で捕捉すれば、開環反応を伴いながらアルドール反応を行い、1,4-アミノアルコールを合成することができると考えた。

初めに、文献の方法に従い、 $\alpha$ -アミノ酸から様々な *N-p*-トシルアゼチジン-3-オンを調製した (Scheme 1-5-3)。<sup>55-59)</sup>

## Scheme 1-5-3 アゼチジンの合成



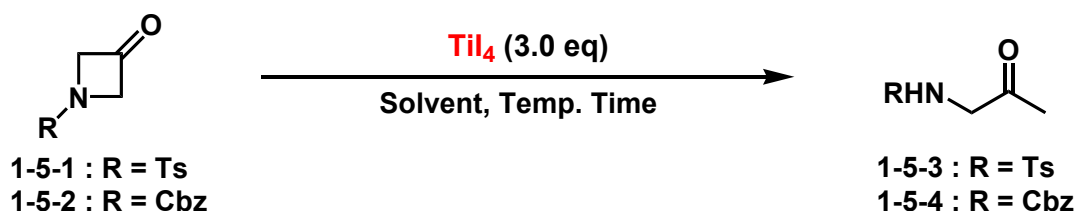
合成したアゼチジンに対し、

- ・ 開環反応及び還元的アルドール反応
  - ・ 少置換側、多置換側選択的開環反応
  - ・ 少置換側、多置換側での開環反応に続く還元的アルドール反応
- を検討したので以下に示す。

＜アゼチジンの開環反応及び還元的アルドール反応＞

まず初めに、四ヨウ化チタンによる開環反応の検討を行った (Table 1-5-1)。

Table 1-5-1 四ヨウ化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オンの開環反応



Entry	R	Solvent	Temp.	Time (h)	Yield (%)
1	Ts	EtCN	-78 °C to rt	22.5	43
2	Ts	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C to rt	20	63
3 <sup>a</sup>	Ts	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C to rt	15	80
4 <sup>b</sup>	Ts	DME	-78 °C to rt	18	35
5	Cbz	EtCN	-78 °C to rt	13.5	24
6	Cbz	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C to rt	8	trace

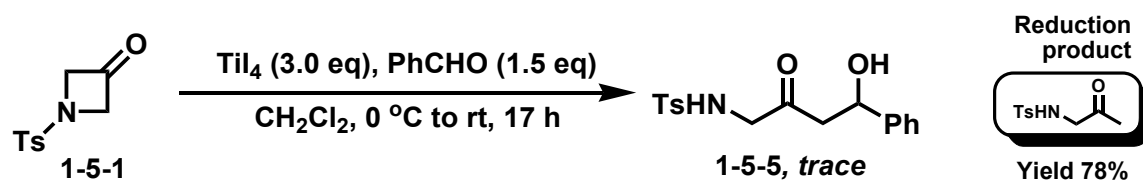
a. TiI<sub>4</sub> (1.5 eq) was used. b. TiI<sub>4</sub> (6.0 eq) was used.

反応はアルゴン雰囲気下、四ヨウ化チタンのプロピオニトリル溶液を -78 °C に冷却し、*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン 1-5-1 のプロピオニトリル溶液を滴下することで行った。その結果、目的の開環体であるアミノケトン 1-5-3 を中程度の収率で得ることができた (Entry 1)。また、溶媒をプロピオニトリルからジクロロメタンへと変更し、0 °C から室温まで自然昇温させながら 15 時間反応させたところ、アミノケトン 1-5-3 が単一の生成物として良好な収率で得られた (Entry 3)。窒素原子上の置換基が反応に与える影響をみるべく、N 上の保護基がベンジルオキシカルボニル基 (Cbz) である *N*-ベンジルオキシカルボニルアゼチジン-3-オン 1-5-2 を用いて同様の検討を行った (Entries 5-6)。しかしながら、開環反応とともにベンジルオキシカルボニル基の脱保護も同時に進行してしまい、アミノケトン 1-5-4 は低収率でしか得られなかった。従って、窒素原子上の保護基がトシル基である *N-p*-トシルアゼ

チジン-3-オン 1-5-1 がこの反応において最適な基質であると分かった。

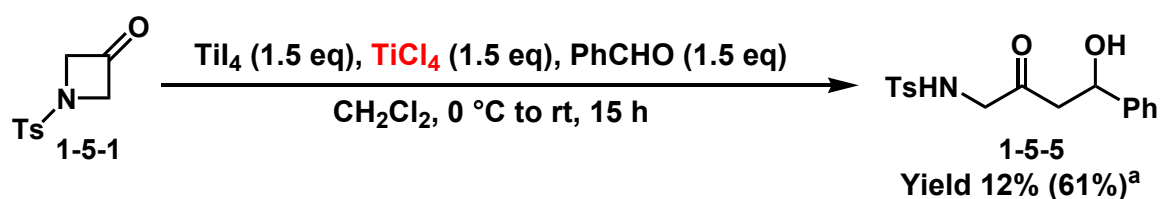
*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン 1-5-1 を用いた場合、目的の開環体であるアミノケトン 1-5-3 が良好な収率で得られたことから、望み通りの反応が進行していると考え、反応系内で形成されていると考えうるエノラートを求電子剤で捕捉しようと考えた。そこで次に、ジクロロメタン溶媒中、求電子剤としてベンズアルデヒドを用いる還元的アルドール反応を行った (Scheme 1-5-5)。

Scheme 1-5-5 求電子剤にベンズアルデヒドを用いた還元的アルドール反応の検討



その結果、目的の付加体 1-5-5 は痕跡量でしか得られてこず、副生成物として開環した段階で反応が止まり、生成したと考えられる開環体が収率 78%と多量に得られた。そこで、添加剤としてルイス酸を用い、エノラート及びアルデヒドの反応性を高めようと考え、四塩化チタンを加えて検討を行った (Scheme 1-5-6)。

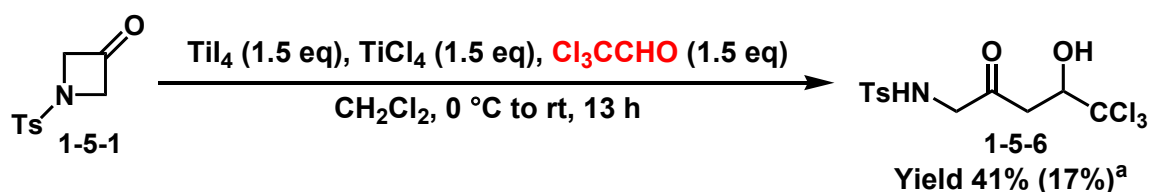
Scheme 1-5-6 添加剤に四塩化チタンを用いた還元的アルドール反応の検討



a. Yields of the reduction product **1-5-3** in parentheses.

その結果、目的の付加体が低い収率ながらも得られることを見出した。そこで、求電子剤をベンズアルデヒドから更に求電子性の高いクロラルへと変更し、再度検討を行ったところ収率 41%で目的のアルドール体 1-5-6 を得ることができた (Scheme 1-5-7)。

Scheme 1-5-7 求電子剤にクロラールを用いた還元的アルドール反応の検討

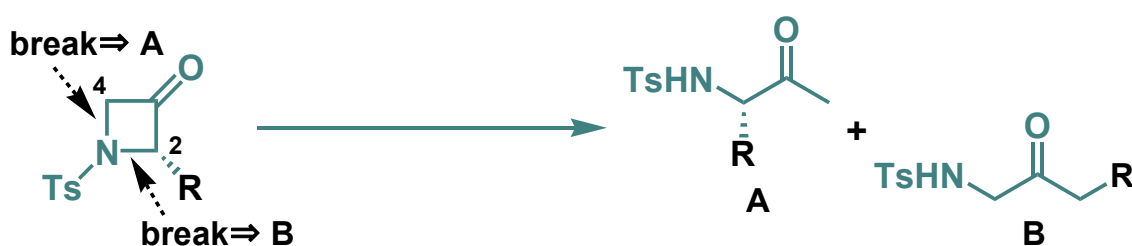


a. Yields of the reduction product 1-5-3 in parentheses.

< 2 位に置換基を有するアゼチジンの開環反応と続く還元的アルドール反応 >

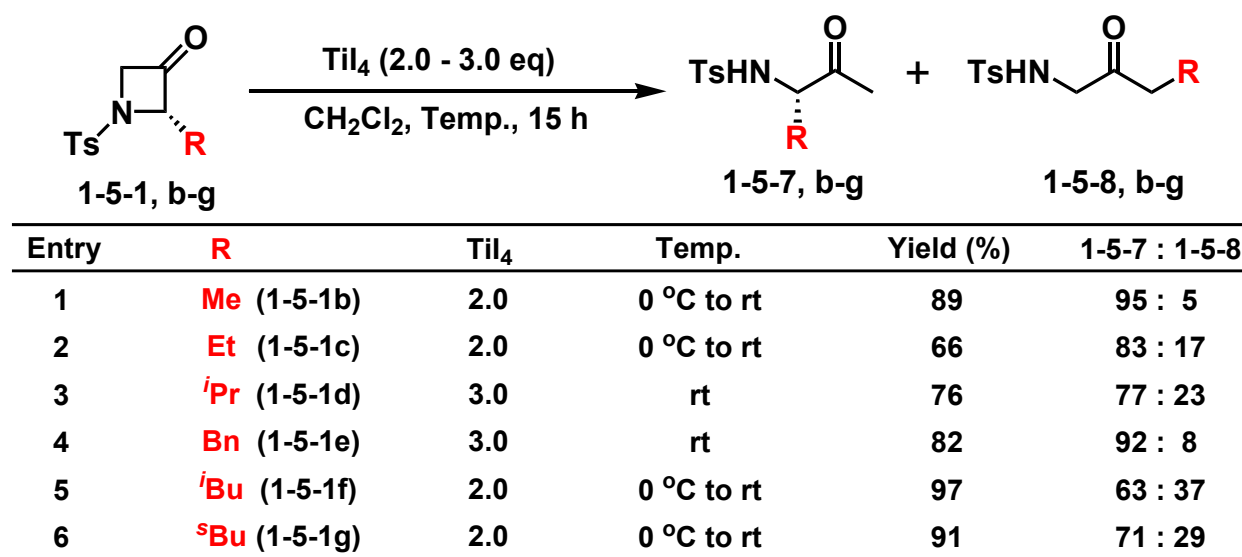
また、2 位にアルキル基を有するアゼチジンの場合、反応点は、窒素原子に隣接する 4 位の少置換側の炭素と、2 位のアルキル基を有する多置換側の炭素の 2 点が存在するため、還元体として 2 種類の生成物が得られてくる可能性があった (Scheme 1-5-8)。しかしながら、アゼチジンの 2 位の置換基による立体障害のため、空いている 4 位のメチレン炭素へヨウ化物イオンの攻撃が進行することで少置換側から開環が進行すると考えた。

Scheme 1-5-8 開環反応により得られると予想した二種類の生成物



基質 1-5-1,b-g にて検討を行った結果、当初の目論見通り、アゼチジンの少置換側から開環反応が進行した生成物 1-5-7,b-g を高い位置選択性で得ることができた (Table 1-5-2)。

Table 1-5-2 様々な 2-アルキル-N-p-トシルアゼチジン-3-オンの還元的開環反応の検討

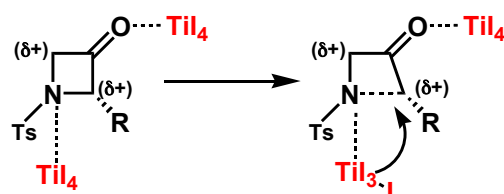


しかしながら、置換基がメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル基と嵩高くなるに従い、開環反応の位置選択性が低下する傾向が観られた。

ヨウ化物イオンの求核攻撃が主たる反応経路であるならば、置換基が嵩高くなるに従い、立体障害の影響が大きくなるため少置換側での開環体の割合が増加すると予想される。実際の実験結果はこの真逆であり、単純なヨウ化物イオンの求核攻撃だけでは説明が付かなかった。つまり、置換基が嵩高くなるに従って、少置換側へのヨウ化物イオンの求核攻撃と競争を始め、多置換側での開環反応を促進する別の要因が関与したものと考えられる。

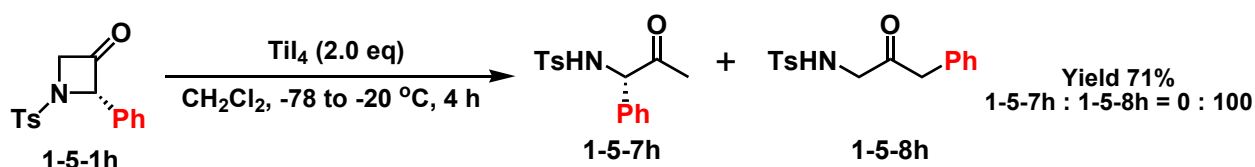
一つの仮説として、四ヨウ化チタンがアゼチジン-3-オンのカルボニル酸素あるいは窒素原子上の非共有電子対に配位することで、部分正電荷が2位あるいは4位に生じる。正電荷の安定性を考慮するとアルキル基およびアリール基などの置換基が付いている多置換側が少置換側よりも有利に安定化されるため、炭素-窒素間の結合距離が伸び、結合がより開裂し易くなっていると考えた (Scheme 1-5-9)。

Scheme 1-5-9 四ヨウ化チタンの配位による部分正電荷の形成と開環反応の位置選択性



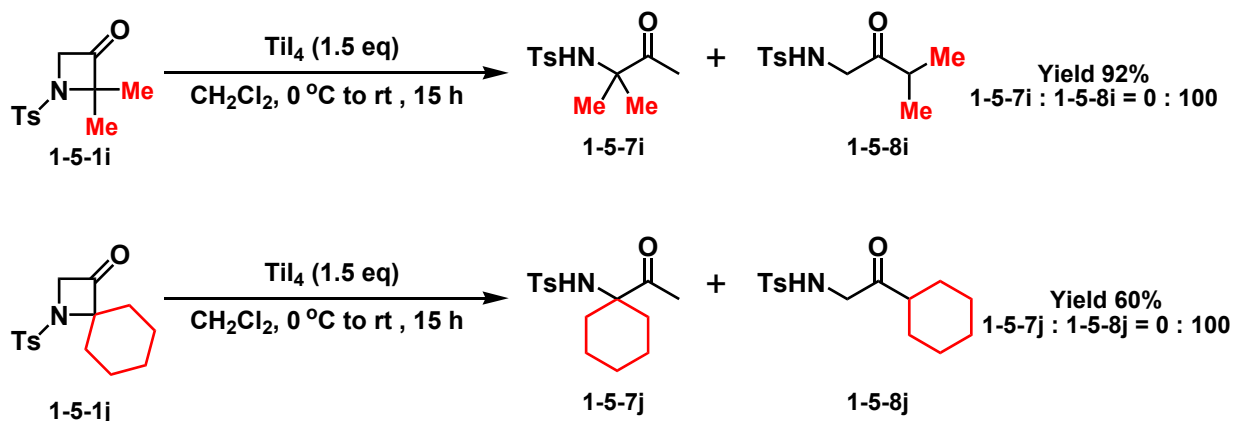
特に芳香環を有する場合、選択的に多置換側での開環反応が進行した。これは開環する2位が隣接する芳香環の軌道と重なるベンジル位にあたるため、反応性が上がっており、求核攻撃を受け易くなったと説明できる(Scheme 1-5-10)。

Scheme 1-5-10 2-フェニルアゼチジンの開環反応の位置選択性



更にアゼチジンの2位にジメチル基、スピロシクロヘキシル基を有する二置換のアゼチジンで検討を行ったところ開環の位置選択性について顕著な結果が得られた。少置換側での生成物 1-5-7i、1-5-7j は全く得られず、位置選択的に多置換側での開環が進行した生成物 1-5-8i、1-5-8j を得た(Scheme 1-5-11)。

Scheme 1-5-11 二置換アゼチジンの開環反応の位置選択性

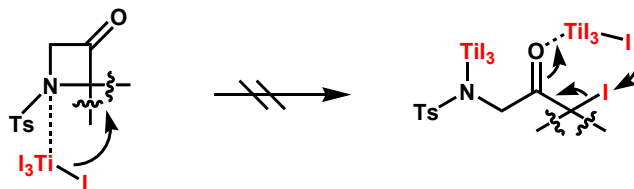


2位が二置換のアゼチジンの場合、多置換側へのヨウ化物イオンの



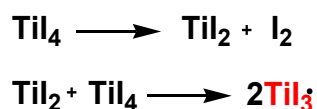
求核攻撃による  $S_N2$  反応は立体障害により起こり難いため、説明することはできない (Scheme 1-5-12)。

Scheme 1-5-12 二置換アゼチジンの開環反応の位置選択性の説明



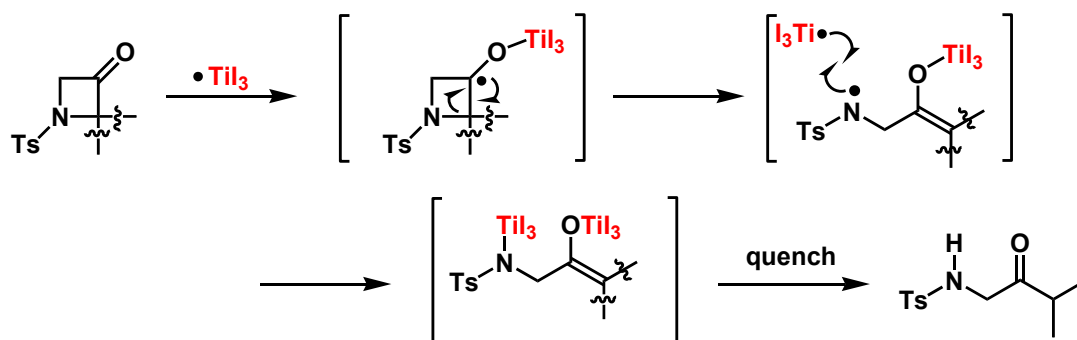
そこで、新たに一電子還元による反応機構を考えた。つまり、四ヨウ化チタン同士間で不均化が起こり、三価のヨウ化チタンが生じている可能性があった (Scheme 1-5-13)。この三ヨウ化チタンが活性種として働き、一電子還元剤として作用しているのではないかと考察した。

Scheme 1-5-13 三ヨウ化チタンの形成メカニズムの説明



まず、三ヨウ化チタンがアゼチジンのカルボニル基へ一電子移動を起こし、3級のラジカル中間体が形成する。次に、炭素-窒素間結合の開裂が進行するが、生じたラジカルがより安定化される電子豊富な多置換側の炭素-窒素間結合が優先的に開裂を起こすことで、立体的要因に優先して多置換側での開環反応が優先したものと考えた (Scheme 1-5-14)。

Scheme 1-5-14 三ヨウ化チタンによる二置換アゼチジンの開環反応の説明



そこで四ヨウ化チタンに対し、積極的に還元剤を加え低原子価のチタンを形成させることで多置換側での開環反応がより進行し易くなるのではないかと考えた。従って、2-エチルアゼチジン-3-オン 1-5-1c に対し、四ヨウ化チタン並びに添加剤を加えて収率及び位置選択性への影響を観察した (Table 1-5-3)。

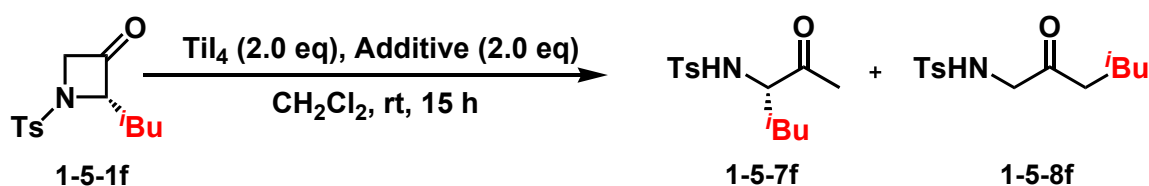
仮説を基に、四ヨウ化チタンに対し  $\text{LiAlH}_4$ 、 $\text{Zn-Cu}$  などの還元剤を加えたが収率及び選択性の向上は観られなかった (Entries 2-4)。しかしながら、粉末のアルミニウムあるいは  $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{AlBr}_3$ 、 $\text{EtAlCl}_2$  などのルイス酸を用いたところ位置選択性の逆転がみられた (Entries 1, 6, 7, 9)。

Table 1-5-3 四ヨウ化チタンと添加剤の組合せによる開環反応の位置選択性への影響

Entry	Additive	Yield (%)	1-5-7c : 1-5-8c
1	Al powder	29	4 : 96
2	DIBAL	0	-
3	$\text{LiAlH}_4$	31	87 : 13
4	Zn / Cu	87	85 : 15
5	$\text{AlI}_3$	57	74 : 26
6	$\text{AlBr}_3$	60	5 : 95
7	$\text{AlCl}_3$	51	5 : 95
8	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	45	70 : 30
9	$\text{EtAlCl}_2$	76	14 : 86

そこで、2位が一置換のアゼチジンを用いた際に多置換側での開環の割合が最も高かった2-イソブチルアゼチジン-3-オン 1-5-1fを基質に用いルイス酸検討を行った(Table 1-5-4)。検討の結果、四ヨウ化チタンに加え、四臭化チタンあるいは四塩化チタンを加えることで多置換側での開環反応の収率及び位置選択性が向上した。

Table 1-5-4 四ヨウ化チタンと添加剤の組合せによる開環反応の位置選択性への影響



Entry	Additive	Temp.	Yield (%)	1-5-7f : 1-5-8f
1	$i\text{Pr}_3\text{SiOTf}$	rt	49	17 : 83
2	$\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$	rt	0	-
3	$\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$	rt	43	11 : 89
4	$\text{TiBr}_4$	-20 to 10 °C	90	16 : 84
5	$\text{TiCl}_4$	-78 °C to rt	88	0 : 100

四ヨウ化チタンのみでは位置選択的に少置換側で開環していたイソブチル基以外の置換基についても、四塩化チタンあるいは四臭化チタンを用いて検討を行ったところ、いずれの基質においても開環反応の位置選択性は四ヨウ化チタンのみの場合と比べ逆転し、アミノケトン 1-5-8を良好な位置選択性で得た(Table 1-5-5)。

Table 1-5-5 四ヨウ化チタンと四塩化チタンあるいは四臭化チタンの組合せによる開環反応の位置選択性の逆転



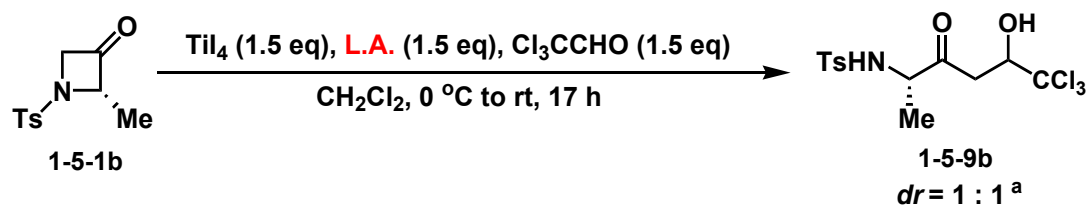
Entry	R	X	Temp.	Time (h)	Yield (%)	1-5-7 : 1-5-8
1	Me (1-5-1b)	Br	-78 °C to rt	17	26	25 : 75
2	Et (1-5-1c)	Br	-78 °C to rt	17	30	4 : 96
3	<sup>i</sup> Pr (1-5-1d)	Br	-78 °C to rt	17	56	0 : 100
4	<sup>i</sup> Bu (1-5-1f)	Br	-20 to 10 °C	15	90	16 : 84
5	Me (1-5-1b)	Cl	0 °C to rt	17	63	9 : 91
6	Et (1-5-1c)	Cl	0 °C to rt	17	78	4 : 96
7	<sup>i</sup> Pr (1-5-1d)	Cl	-78 °C to rt	21	84	0 : 100
8	<sup>i</sup> Bu (1-5-1f)	Cl	-78 °C to rt	15	88	0 : 100
9	<sup>s</sup> Bu (1-5-1g)	Cl	-78 °C to rt	15	87	0 : 100

四ヨウ化チタンのみを用いた条件において、2位の置換基がメチル基及びエチル基の場合、特に少置換側で開環した生成物 1-5-7 が高い選択性で優先して得られていたが、その結果とは異なる対称的な結果を得ることができた。また、四臭化チタンよりも四塩化チタンがより良い選択性と収率を与えた(Entries 5-9)。

少置換側及び多置換側での開環反応を位置選択的に行うことに成功したので、形成したエノラートを利用し、それぞれアルドール反応の検討を行った。

<少置換側での開環反応に続く還元的アルドール反応の検討>

Table 1-5-6 2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応のルイス酸検討



Entry	L.A.	Yield (%) <sup>b</sup>
1	none	28 (57)
2 <sup>c</sup>	none	17 (26)
3	$\text{AlCl}_3$	18 (34)
4	$\text{InCl}_3$	34 (34)
5	$\text{TiCl}_4$	11 (53)
6	$\text{SnCl}_4$	0 (0)
7	$\text{BiCl}_3$	0 (44)

a. Diastereomer ratio was determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis.

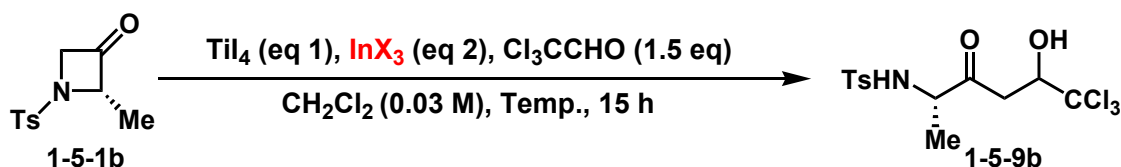
b. Yields of the reduction product in parentheses.

c. Reaction was carried out at room temperature.

開環反応の最適条件に、求電子剤としてクロラルを用いたが反応はほとんど進行しなかった。また、添加剤として四塩化チタンを検討したが収率の向上は観られなかった。しかしながら、塩化インジウムを用いたところ収率が向上した (Entry 4)。次に、ルイス酸として塩化インジウムが優れていたことから様々なインジウム誘導体を用い、当量、温度などの条件検討を行った (Table 1-5-7)。四ヨウ化チタン及び塩化インジウムの当量、温度の検討を行ったところ、四ヨウ化チタンと塩化インジウムをそれぞれ 2.0 当量ずつ用い、室温で反応させる条件が

最も良いことがわかった (Entry 3)。また、反応の濃度を上げたところ、収率は向上し目的のアルドール付加体 1-5-9b を収率 70%で得ることができた (Entry 4)。

Table 1-5-7 ルイス酸に様々なインジウム誘導体を用いた還元的アルドール反応の条件検討



Entry	eq 1	$\text{InX}_3$	eq 2	Temp.	Yield (%) <sup>b</sup>
1	1.5	$\text{InCl}_3$	1.5	0 °C to rt	34 (34)
2	2.0	$\text{InCl}_3$	2.0	0 °C to rt	46 (30)
3	2.0	$\text{InCl}_3$	2.0	rt	57 (30)
4 <sup>a</sup>	2.0	$\text{InCl}_3$	2.0	rt	70 <sup>c</sup> (---)
5	3.0	$\text{InCl}_3$	3.0	rt	55 (30)
6	2.0	$\text{InBr}_3$	2.0	rt	41 (55)
7	2.0	$\text{InI}_3$	2.0	rt	30 (0)
8	2.0	$\text{In}(\text{OTf})_3$	2.0	rt	0 (73)

a. Concentration was 0.10 M.

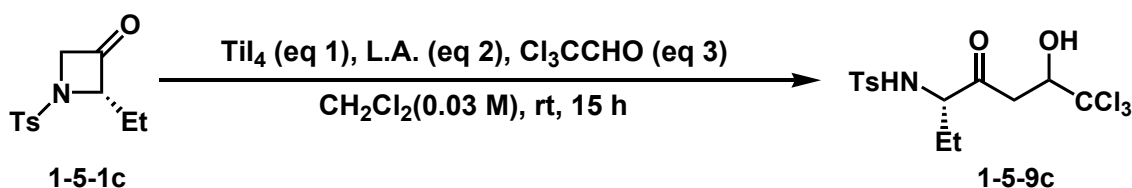
b. Yields of the reduction product in parentheses.

c. *dr* = 68 : 32.

置換基の影響による収率および立体選択性の向上を狙い、その他の置換基についても同様の検討を行った。

2位にエチル基を有するアゼチジン 1-5-1c を用いて、還元的アルドール反応の検討を行った (Table 1-5-8)。

Table 1-5-8 ルイス酸を用いた還元的アルドール反応の条件検討



Entry	eq 1	L.A. (eq 2)	eq 3	Yield (%)
1 <sup>a</sup>	3.0	none (1.5)	1.5	11
2 <sup>a</sup>	3.0	$\text{AlCl}_3$ (1.5)	1.5	14
3 <sup>a</sup>	3.0	$\text{FeCl}_3$ (1.5)	1.5	18
4 <sup>a</sup>	3.0	$\text{ZnCl}_2$ (1.5)	1.5	12
5 <sup>a</sup>	3.0	$\text{InCl}_3$ (1.5)	1.5	33
6 <sup>a</sup>	2.0	$\text{InCl}_3$ (2.0)	2.0	51
7 <sup>b</sup>	2.0	$\text{InCl}_3$ (2.0)	2.0	80 <sup>c</sup>

a. Concentration was 0.03 M

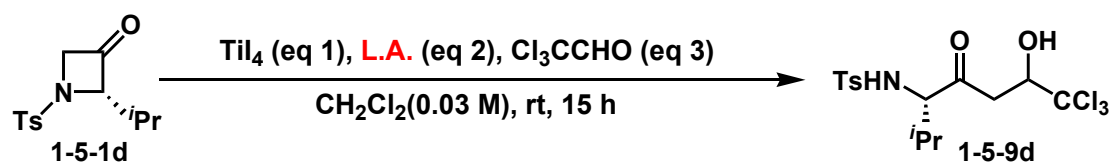
b. Concentration was 0.10 M

c. *dr* = 80 : 20

置換基がエチル基の場合もメチル基の場合と同様に、ルイス酸として塩化インジウムを用いた場合に収率の向上がみられ、同程度の収率で付加体が得られた (Entry 5)。また、同様に基質の濃度を濃くすることでさらなる収率の向上がみられた (Entry 7)。

次に 2 位にイソプロピル基を有するアゼチジン 1-5-1d を用いて、還元的アルドール反応の検討を行った (Table 1-5-9)。

Table 1-5-9 ルイス酸を用いた還元的アルドール反応の条件検討



Entry	eq 1	L.A. (eq 2)	eq 3	Yield (%)
1	3.0	none (1.5)	1.5	31
2	3.0	$\text{AlCl}_3$ (1.5)	1.5	0
3	3.0	$\text{InCl}_3$ (1.5)	1.5	10
4	3.0	$\text{SnCl}_2$ (2.0)	1.5	23
5 <sup>a</sup>	2.0	none (2.0)	2.0	43 <sup>b</sup>

a. Concentration was 0.10 M.

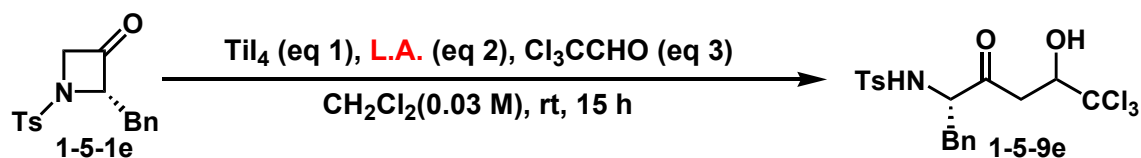
b.  $dr = 81 : 19$ .

置換基がイソプロピル基の場合、メチル基やエチル基の場合に収率の向上がみられたルイス酸である  $\text{InCl}_3$  を用いても収率の向上はみられなかった。しかしながら基質の濃度を濃くすることでは同様に収率の向上がみられ、アルドール付加体 1-5-9d を中程度の収率で得ることができた (Entry 5)。

次に 2 位にベンジル基を有するアゼチジン 1-5-1e を用いて、還元的アルドール反応の検討を行った (Table 1-5-10)。



Table 1-5-10 ルイス酸を用いた還元的アルドール反応の条件検討



Entry	eq 1	L.A. (eq 2)	eq 3	Yield (%)
1 <sup>a</sup>	3.0	none (1.5)	1.5	23
2 <sup>a</sup>	3.0	AlCl <sub>3</sub> (1.5)	1.5	18
3 <sup>a</sup>	3.0	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.5)	1.5	5
4 <sup>a</sup>	3.0	InCl <sub>3</sub> (1.5)	1.5	0
5 <sup>a</sup>	3.0	TiCl <sub>4</sub> (1.5)	1.5	14
6 <sup>a</sup>	3.0	Ti(O <sup>i</sup> Pr) (1.5)	1.5	0
7 <sup>b</sup>	2.0	none (2.0)	2.0	41 <sup>c</sup>

a. Concentration was 0.03 M

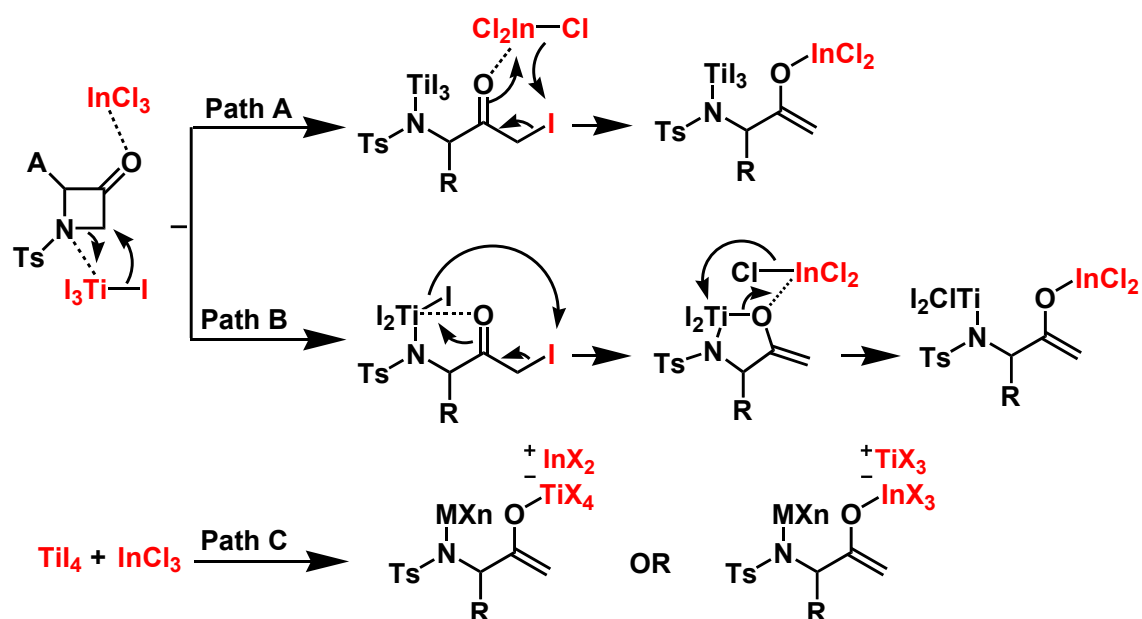
b. Concentration was 0.10 M

c. *dr* = 63 : 37

置換基がベンジル基の場合もイソプロピル基と同様、ルイス酸を加えても収率の向上はみられなかった。しかしながら、基質の濃度を濃くすることで収率は中程度まで向上した(Entry 7)。

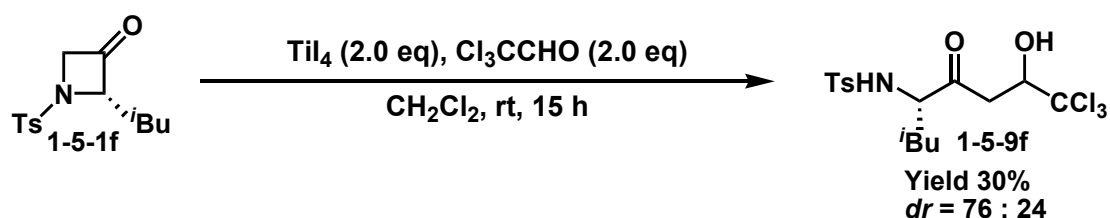
これまで、ルイス酸の効果はアルデヒドを活性化して、求電子性を高めているものと考えていたが、基質によってルイス酸の有無及び四塩化チタン、塩化インジウムなど最適なモノが異なったという結果を考慮に入れると、原料であるアゼチジンの酸素原子上への配位を介したインジウムエノラートの形成(Path A)あるいは中間体の環状チタニウムエノラートに対し、金属交換を果たすことでチタンを介したキレートが解消され、エノラートの反応性が上がるという要素(Path B)や、四ヨウ化チタンと塩化インジウムがアート錯体を組むことで(Path C)、O-Met (金属)結合が弱まりエノラートの反応性が上がった可能性がある(Scheme 1-5-15)。

Scheme 1-5-15 2-アルキル-N-p-トシルアゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応におけるルイス酸の働き



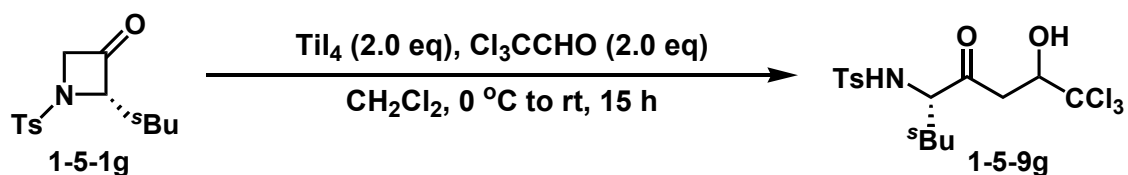
次に、2位にイソブチル基を有するアゼチジン 1-5-1f を用いて、同様に還元的アルドール反応の検討を行った (Scheme 1-5-16)。

Scheme 1-5-16 2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応



その結果、低収率ではあるが目的のアルドール付加体 1-5-9f を得ることができた。また、*sec*-ブチル基を有するアゼチジン 1-5-1g を用いて、還元的アルドール反応の検討も行った (Table 1-5-11)。

Table 1-5-11 2-*sec*-ブチル-N-*p*-トシルアゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応のルイス酸検討



Entry	L.A.	Yield (%) <sup>a</sup>	<i>dr</i>
1	none	36 (26)	82 : 18
2	$\text{InCl}_3$	18 (19)	85 : 15
3	$\text{ZnCl}_2$	22 (39)	79 : 21
4	$\text{AlCl}_3$	5 (22)	-
5	$\text{FeCl}_3$	29 (43)	73 : 27
6	$\text{InI}_3$	2 (22)	-

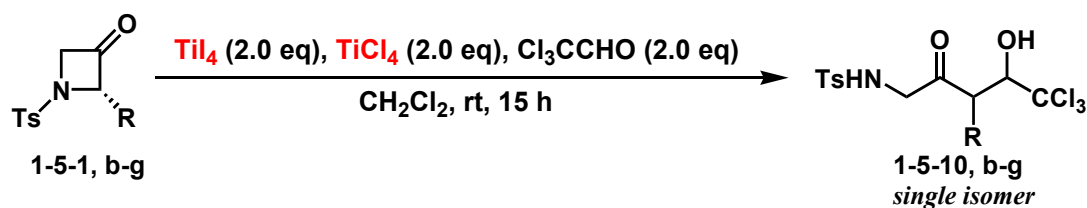
a. Yields of the reduction product in parentheses.

その結果、置換基が *sec*-ブチル基の場合もルイス酸を加えない条件で最も高い収率で付加体 1-5-9g が得られた (Entry 1)。また、これらの置換基の場合は基質の濃度を濃くしても収率の向上はみられなかった。

＜多置換側での開環に続くアルドール反応の検討＞

四ヨウ化チタンと四塩化チタンを組み合わせることで多置換側での開環反応が選択的に進行することがわかった。そこで、多置換側での開環反応の最適条件下、様々な一置換アゼチジン-3-オン **1-5-1** を基質とし、求電子剤にクロラールを用い還元的アルドール反応の検討を行った (Table 1-5-12)。

Table 1-5-12 多置換側での還元的アルドール反応の検討

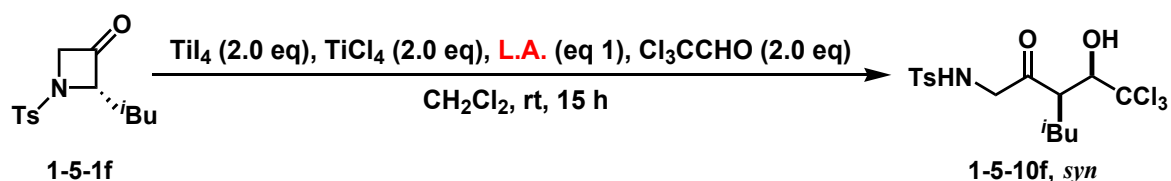


Entry	R	Yield (%)
1	Me (1b)	17
2	Et (1c)	18
3	<i>i</i> Pr (1d)	0
4	Bn (1e)	0
5	<i>i</i> Bu (1f)	20
6	<sup>s</sup> Bu (1g)	0

しかし、いずれの置換基を有する場合でもアルドール体 **1-5-10** は低収率でしか得られなかった (Entries 1-6)。おそらく、反応点が立体的に嵩高くなってしまったため少置換側での反応に比べてエノラートの反応性が低下してしまったことが原因と考えた。そこで、反応を促進させるためルイス酸の検討を行うことにした。その際、多置換側での開環反応が、最も選択的かつ良好な収率で進行した 2-イソブチルアゼチジン-3-オン **1-5-1f** をモデルにし、各種ルイス酸を検討した (Table 1-5-13)。

Table 1-5-13 2位にイソブチル基を有するアゼチジン-3-オンの

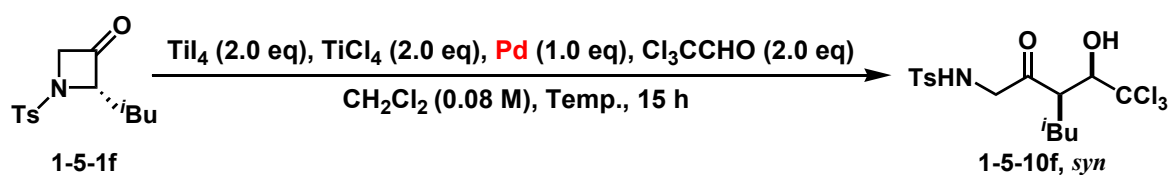
多置換側での還元的アルドール反応のルイス酸検討



Entry	L.A.	eq 1	Yield (%)
1	$\text{InCl}_3$	2.0	11
2	$\text{ZnCl}_2$	2.0	13
3	$\text{FeCl}_3$	2.0	9
4	$\text{ZrCl}_4$	2.0	13
5	$\text{Eu}(\text{fod})_3$	2.0	0
6	$\text{PdCl}_2$	1.0	27

少置換側でのアルドール反応において、良好な結果を与えた塩化インジウムを添加剤として加えたが良好な結果は得られなかった (Entry 1)。しかし、ルイス酸として塩化パラジウムを用いた場合に若干ではあるが収率の向上が観られた (Entry 6)。そこで更に、異なる二価パラジウム種の検討を行った (Table 1-5-14)。

Table 1-5-14



Entry	Pd	Temp.	Yield (%)
1	$\text{PdCl}_2$	rt	27
2	$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	rt	16
3	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	rt	27
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	rt	30
5	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0 °C to rt	47 <sup>a</sup>

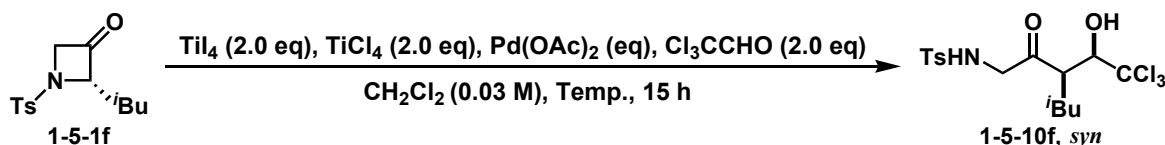
a. Concentration was 0.03 M.

塩化パラジウムのアセトニトリル錯体あるいはトリフェニルホスフィン錯体等も検討したが、酢酸パラジウムを用いた場合に最も良い

結果が得られることがわかった (Entries 1-4)。また、反応温度を下げ、濃度を薄くした場合に収率が向上し、中程度の収率で目的のアルドール体を得ることができた (Entry 5)。

次に、酢酸パラジウムの当量検討を行った (Table 1-5-15)。

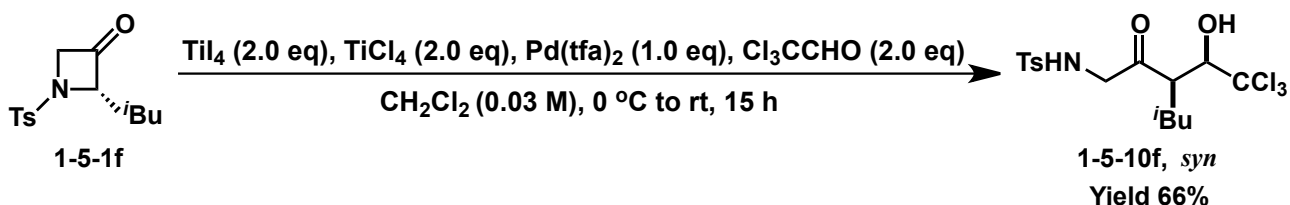
Table 1-5-15 酢酸パラジウムの当量検討



Entry	eq	Temp.	Yield (%)
1	none	0 °C to rt	26
2	0.20	0 °C to rt	37
3	0.50	0 °C to rt	44
4	1.0	0 °C to rt	47
5	1.0	-78 °C to rt	28

その結果、触媒量 50 mol%までは化学量論量用いた場合と同程度の収率で付加体を得ることができた (Entry 3)。しかしながら、それ以下の触媒量では収率は低下した (Entry 2)。また中心金属である Pd が、酢酸パラジウムの場合よりも更に正電荷を帯びやすいトリフルオロ酢酸パラジウムへと変更したところ、化学量論量必要ではあるが付加体を 66%の収率で得ることができた (Scheme 1-5-17)。

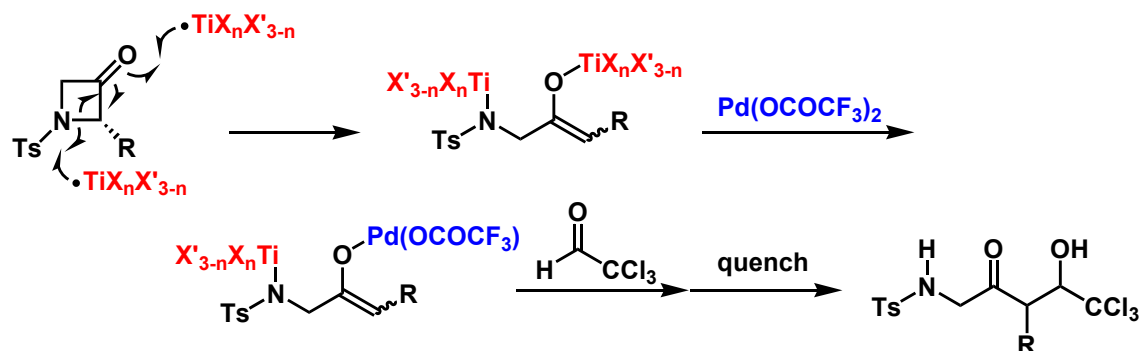
Scheme 1-5-17 トリフルオロ酢酸パラジウムを用いた反応



この二価パラジウムの役割としては、求電子剤であるクロラールに配位することで求電子性を高めているか、反応系内で生じたチタンエノラートとトランスメタル化を起こすことにより系内で新たにパラジウムエノラートが形成し、このパラジウムエノラートの反応性が収率を

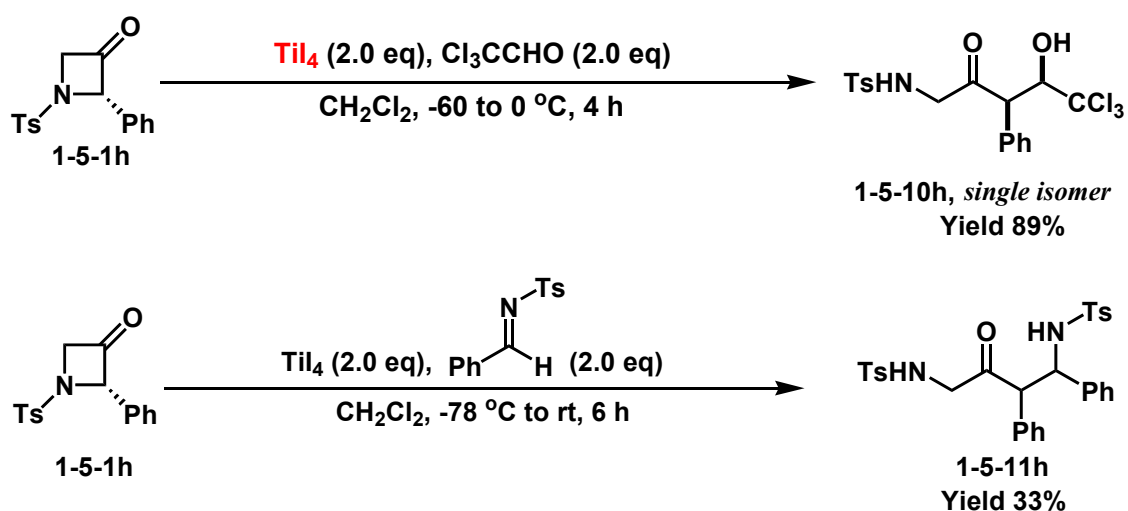
向上させていると考えられる (Scheme 1-5-18)。

Scheme 1-5-18 予想される Pd の働き



次に、2位にフェニル基を有するアゼチジン 1-5-1h を用いて、同様に還元的アルドール反応の検討を行った (Scheme 1-5-19)。

Scheme 1-5-19 2位にフェニル基を有するアゼチジン-3-オンの付加反応

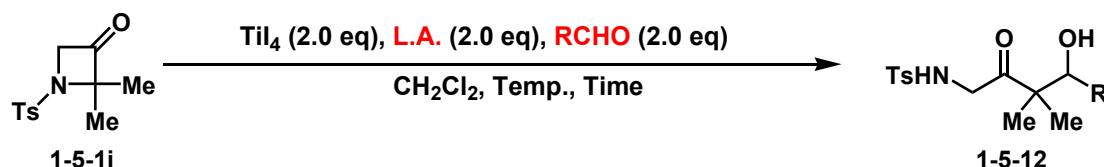


置換基がフェニル基の場合も、ルイス酸を加えない時に最も良好な収率で多置換側でのアルドール付加体を得られた。また、その他の置換基を有するアゼチジンに比べて低温・短時間で反応が進行した。さらに生成物は *syn* 体の単一異性体で得られており、立体化学は既に報告されている構造類似体とのカップリング定数の比較により決定した。

<sup>60)</sup> また、求電子剤にイミンを用いた場合でも低収率ではあるが Mannich 型反応が進行することを見出した。

次に 2 位が二置換のアゼチジンを用いて同様に付加反応の検討を行った。まず 2 位にジメチル基を有するアゼチジン 1-5-1i を用いて還元アルドール反応の検討を行った (Table 1-5-16)。

Table 1-5-16 2,2-ジメチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オンの還元アルドール反応の検討



Entry	L.A.	RCHO	Temp.	Time	Yield (%) <sup>a</sup>
1	none	PhCHO	rt	15 h	- (57)
2	InCl <sub>3</sub>	PhCHO	rt	15 h	- (37)
3	none	PhCHO	0 °C	30 min	9 <sup>b</sup>
4 <sup>c</sup>	none	PhCHO	0 °C	15 h	- (63)
5	none	Cl <sub>3</sub> CCHO	rt	15 h	- (67)
6	InCl <sub>3</sub>	Cl <sub>3</sub> CCHO	rt	15 h	- (36)
7	none	MVK	rt	15 h	- (79)

a. Yields of the reduction product in parentheses.

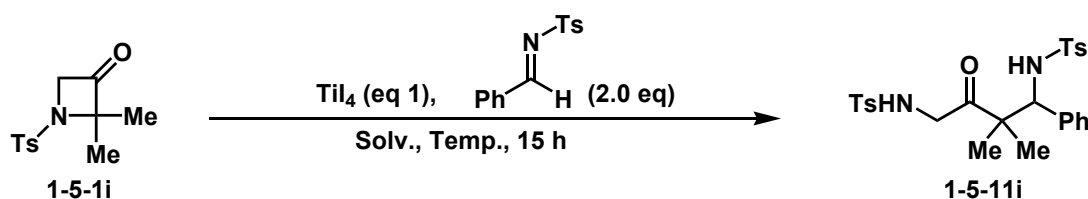
b. Not isolated and yield was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

c. TESI was added.

その結果、求電子剤としてアルデヒドを用いた場合レトロアルドール反応が進行した。短時間で反応を終了させた場合を除き (Entry 3)、いずれのアルデヒドを用いても目的のアルドール付加体 1-5-12 は得られず、還元体のみを得る結果となった。これらの結果をふまえ、逆反応を抑えることができれば、有用な炭素-炭素結合形成反応が良好に進行すると考えた。そこで、逆反応が進行しにくいイミンを求電子剤に用いることによる反応を検討した。すなわち、ベンズアルデヒド由来のトシルイミンへと求電子剤を変更し、還元的 Mannich 型反応の検討を行った (Table 1-5-17)。



Table 1-5-17 2,2-ジメチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オンの還元的 Mannich 型反応の検討

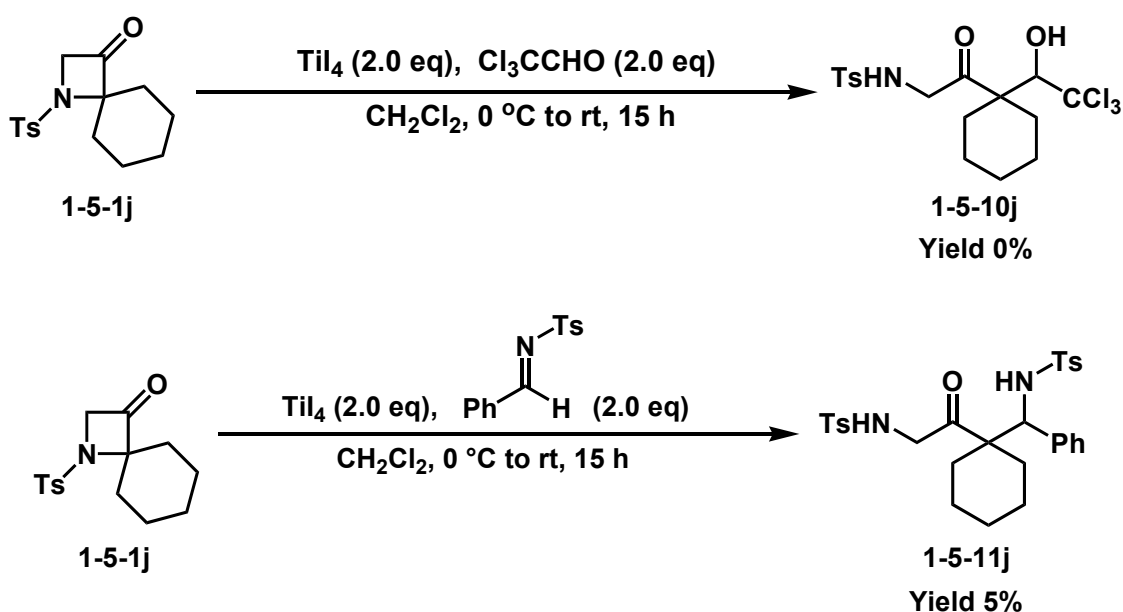


Entry	eq 1	Solv.	Temp.	Yield (%)
1	1.5	$CH_2Cl_2$	0 °C to rt	54
2	1.5	$CH_2Cl_2$	-78 °C to rt	48
3	1.5	Toluene	rt	16
4	3.0	$CH_2Cl_2$	rt	44
5	3.0	$CH_2Cl_2$	0 °C to rt	43

その結果、求電子剤としてアルデヒドを用いた場合には困難であった炭素-炭素結合形成反応が進行し、レトロ反応が起こることなく目的の付加体 1-5-11i を中程度の収率で得ることができた (Entry 1)。

次に 2 位にスピロクロヘキシル基を有するアゼチジン 1-5-1j を用いて同様に付加反応の検討を行った (Scheme 1-5-20)。

Scheme 1-5-20 2 位にスピロクロヘキシル基を有するアゼチジン-3-オンの付加反応の検討

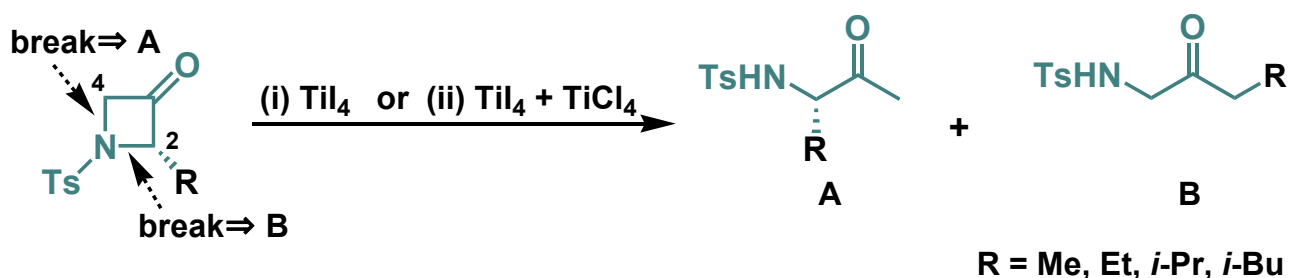


その結果、求電子剤にアルデヒドを用いた場合にはアルドール体 1-5-10j は得ることはできず還元体 1-5-8j が不純物とともに少量得られた。また、イミンを用いた場合でも付加生成物 1-5-11j は低収率でしか得られず、還元体 1-5-8j が収率 62% で得られた。これは反応点がより立体的に嵩高くなっているために付加が阻害されているためと考えられる。

<この節の結論>

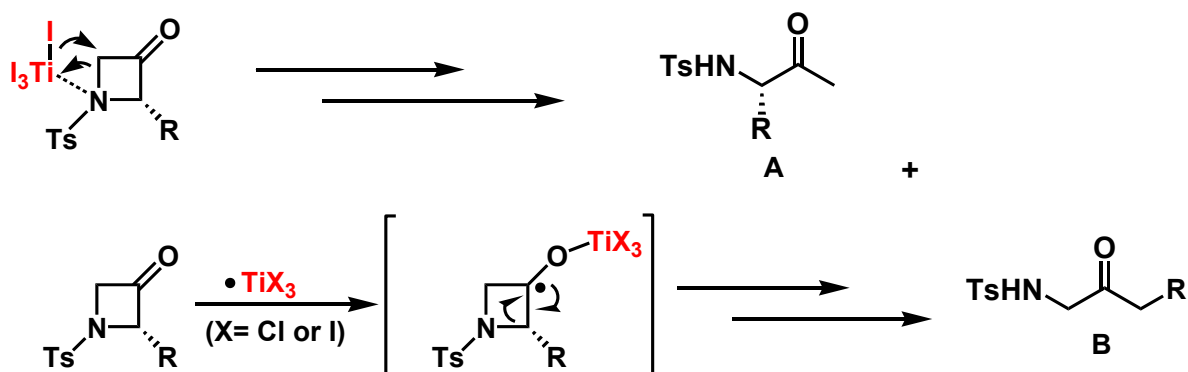
反応機構の詳細は定かではないが、2位が一置換のアゼチジン-3-オンに対し、(i)四ヨウ化チタンあるいは(ii)四ヨウ化チタンと四塩化チタンを組み合わせることで、アゼチジン-3-オンの開環反応を少置換側及び多置換側でそれぞれ位置選択的に行なうことに成功し、アミノケトン A または B を良好な収率で得ることができた (Scheme 1-5-21)。

Scheme 1-5-21 アゼチジン-3-オンの位置選択的開環反応



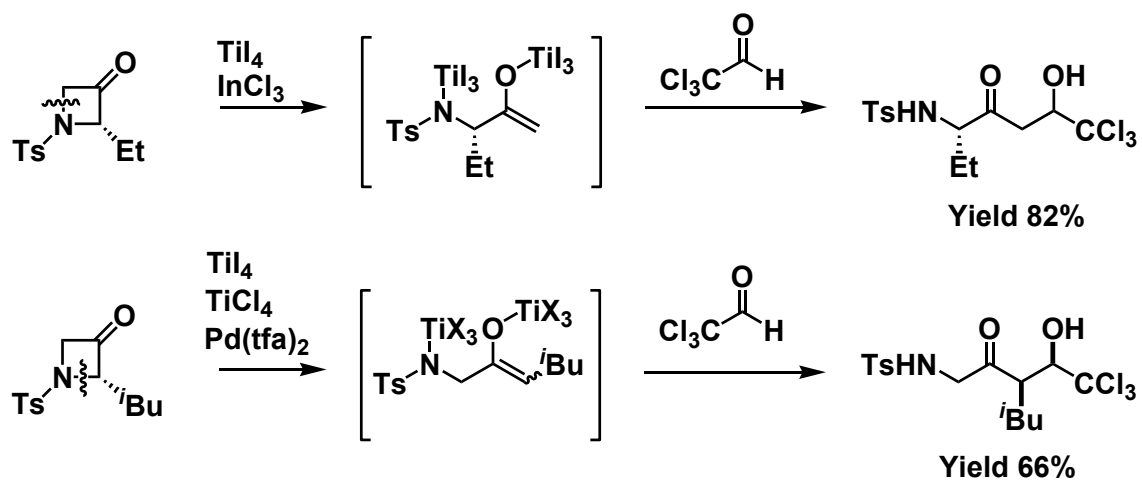
この反応はヨウ化物イオンの少置換側への求核攻撃と三価のチタン種によるカルボニル基への一電子移動という二つの異なった反応機構によって開環反応の位置選択性がそれぞれ制御されていると考えられる (Scheme 1-5-22)。

Scheme 1-5-22 アゼチジン-3-オンの位置選択的開環反応の反応機構。



また、少置換側及び多置換側でそれぞれ位置選択的にアゼチジン環を開環させることで、対応するエノラートを調製可能であり、求電子剤を加えることでアルドール反応へと応用できることを明らかにした (Scheme 1-5-23)。

Scheme 1-5-23 位置選択的開環反応に続くアルドール反応。



## 第二章

---

イミニウム塩への求核付加反応

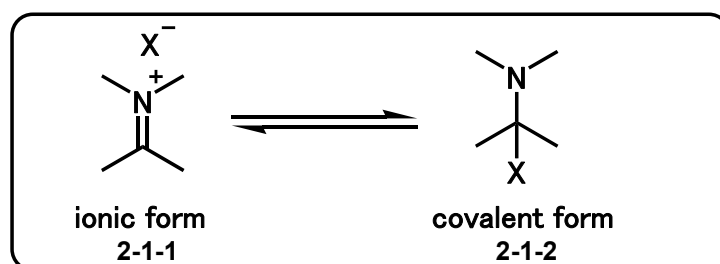
---

## 従来のイミニウム塩の調製法及び求核付加反応

生体内で必要不可欠であるアミノ酸及びその誘導体を始めとする含窒素化合物の合成法として、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、イミンは対応するアルデヒドに比べ、求電子剤としての反応性が比較的低いといった問題点がある。一方、イミニウム塩はイミンより反応性が高いことから Mannich 反応等の炭素-炭素結合形成反応に応用されており、これまで、数多くのイミニウム塩の形成方法及びイミニウム塩に対する求核付加反応が報告されている。

イミニウムイオンは炭素-炭素結合や炭素-ヘテロ原子間結合を形成する様々な反応において、有機合成上重要な反応性中間体である。有機化学者によく知られた Mannich 反応や Pictet-Spengler 反応は求電子性の優れたこのイミニウムイオンが中間体として関与している (Scheme 2-1-1)。

Scheme 2-1-1 イミニウムイオンの平衡反応

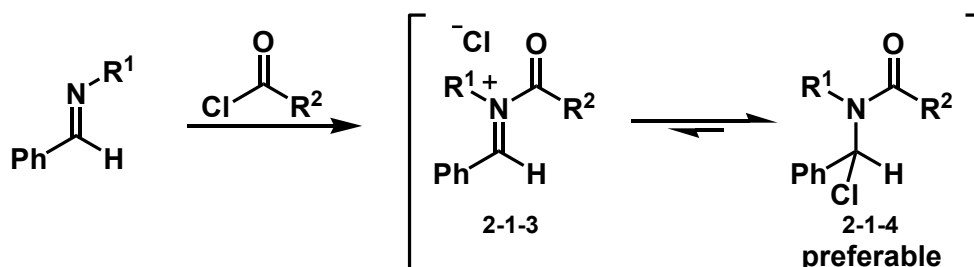


イミニウムイオン 2-1-1 は  $\alpha$ -ハロゲン化体 2-1-2 との平衡関係にあり、対アニオンの安定性や反応条件によりイミニウム種の存在する割合が異なる。

特に、ベンズアルジミンと酸塩化物から調製された *N*-アシルイミニ

ウム 2-1-3 はイミニウムの形よりも  $\alpha$ -クロロアミド 2-1-4 の形を維持していることが報告されている (Scheme 2-1-2)。<sup>1),2)</sup>

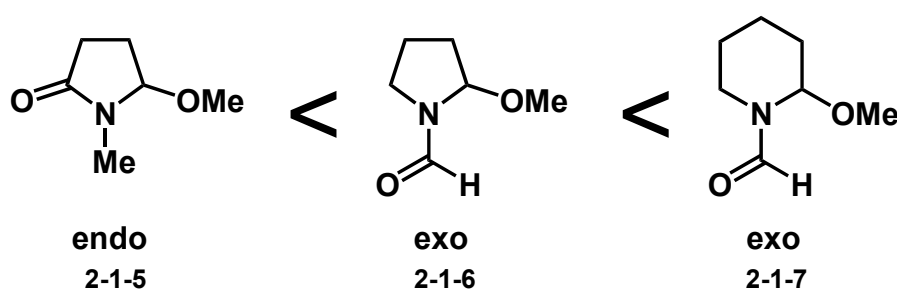
Scheme 2-1-2 ベンズアルジミン由来の *N*-アシルイミニウムイオンの平衡反応



イミニウムが関与する反応は数多く報告されているが中でも窒素原子上がアシル化されたイミニウムイオン、つまり *N*-アシルイミニウムイオンに関する事例が圧倒的に多い。隣接するカルボニル基により *N*上の電子密度が低下しているため *N*-アシルイミニウムイオンは対応する *N*-アルキルイミニウムイオンよりも求電子性が高いということや容易に調製ができることに起因している。

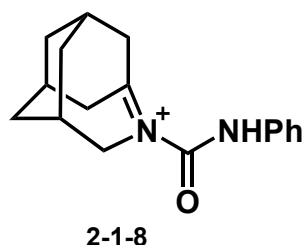
*N*-アシルイミニウムイオンの反応性の比較も報告されている。イミニウムの安定性と反応性には負の相関があり、分子環上にカルボニル基を持つ *endo* 体 2-1-5 よりも環外にカルボニル基を持つ *exo* 体 2-1-6 由来のイミニウムイオンの方が反応性が高く、また、*exo* 体でも五員環 2-1-6 よりも六員環 2-1-7 由来のイミニウムイオンの方が更に反応性が高くなる (Scheme 2-1-3)。<sup>3)</sup>

Scheme 2-1-3 *N*-アシルイミニウムイオン前駆体



最も反応性の高いイミニウムの一つとして考えられている橋頭位のイミニウム **2-1-8** は軌道の重なるの点で Bredt 則に反するため不安定かつ反応性が高い (Scheme 2-1-4)。<sup>4)</sup>

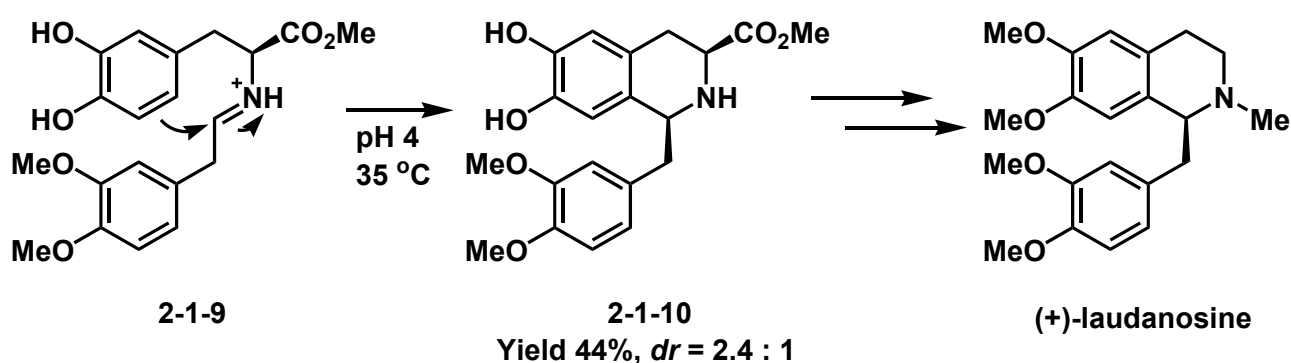
Scheme 2-1-4 橋頭位の *N*-アシルイミニウムイオン



イミニウム塩はカチオンに対する環化反応において効果的な反応性中間体であり、アルカロイドを始め様々なヘテロ環の環骨格構築にこれまで用いられてきた。<sup>5)</sup>

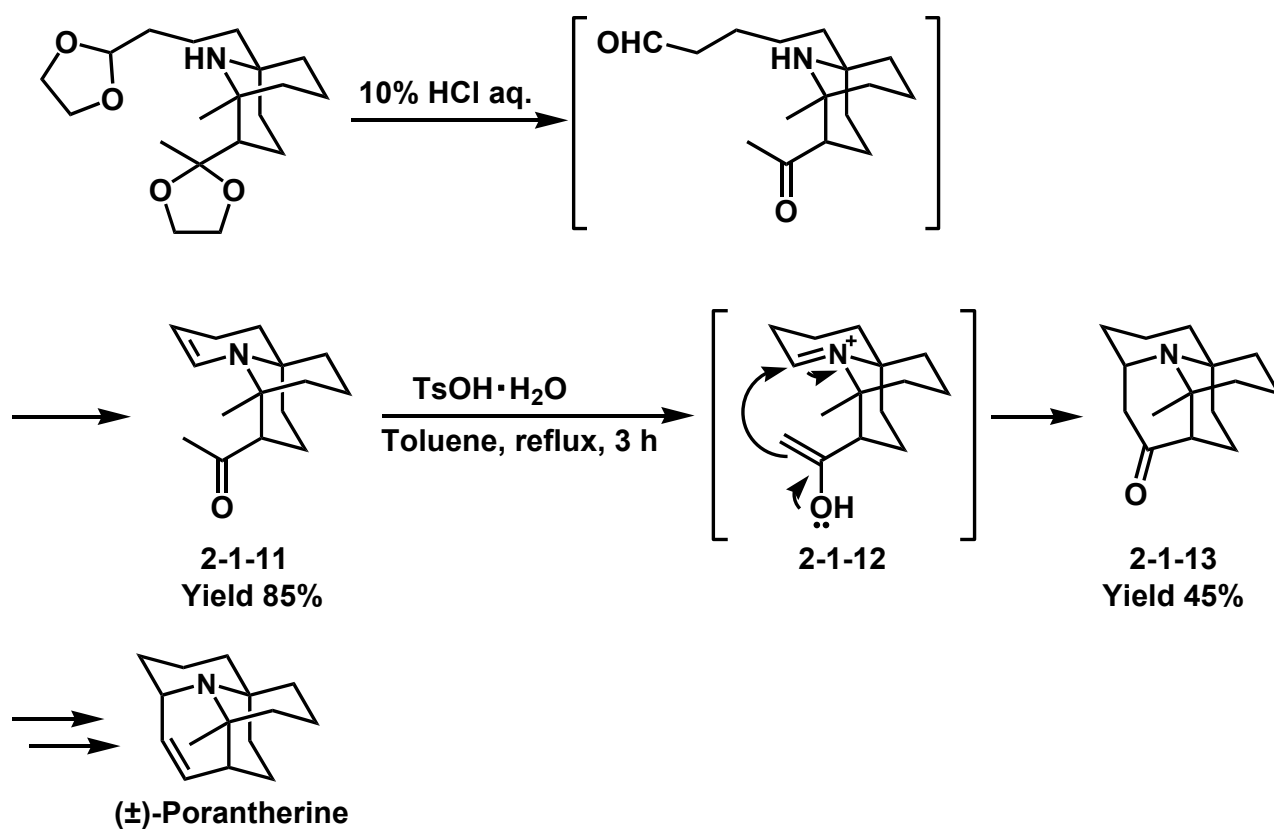
1972年、山田らは *L*(-)-dopa 由来のキラルなイミニウム **2-1-9** を利用し、分子内環化させることで、(+)-laudanosine の不斉合成を達成している (Scheme 2-1-5)。<sup>6)</sup>

Scheme 2-1-5 *L*-Dopa 由来のキラルなイミニウムイオンを利用した (+)-laudanosine の不斉合成



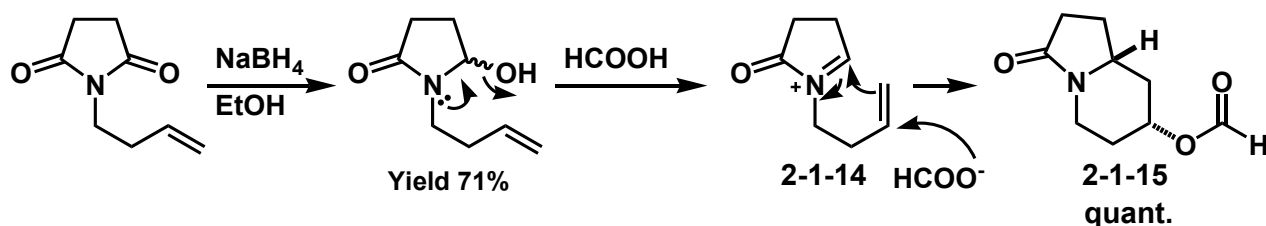
同様に Corey らは 1974年、アルカロイドである porantherine をイミニウム **2-1-12** への分子内環化反応で合成している (Scheme 2-1-6)。<sup>7)</sup>

Scheme 2-1-6 イミニウムイオンへの分子内環化を利用した  
(±)-porantherine の合成



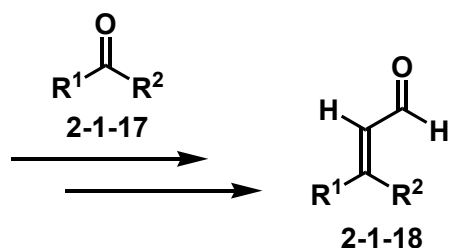
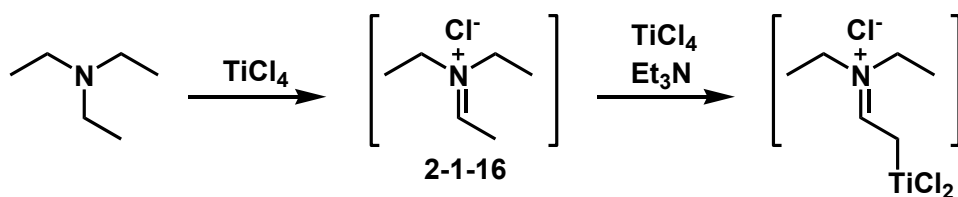
また、Speckamp らは 1975 年に *N*-アシルイミニウムイオン 2-1-14 を経由するヘテロ環骨格構築法を報告している (Scheme 2-1-7)。<sup>8),9)</sup>

Scheme 2-1-7 *N*-アシルイミニウムイオンを經由するヘテロ環合成



1999 年 Periasamy らは、TiCl<sub>4</sub> を用いた調製を報告している (Scheme 2-1-8)。トリエチルアミンを四塩化チタンで処理することでイミニウム塩 2-1-16 を調製し、2-1-17 を作用させ、加水分解することで  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルデヒド 2-1-18 を得ている。<sup>10)</sup>

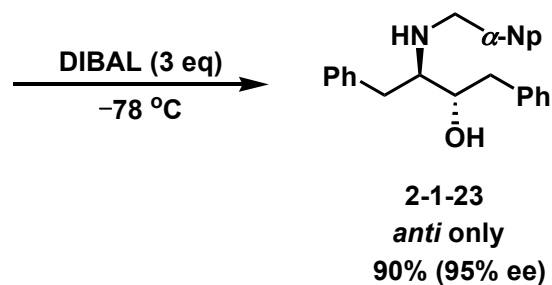
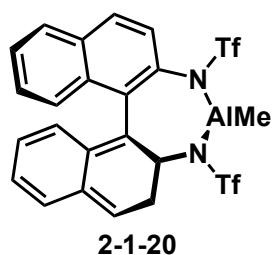
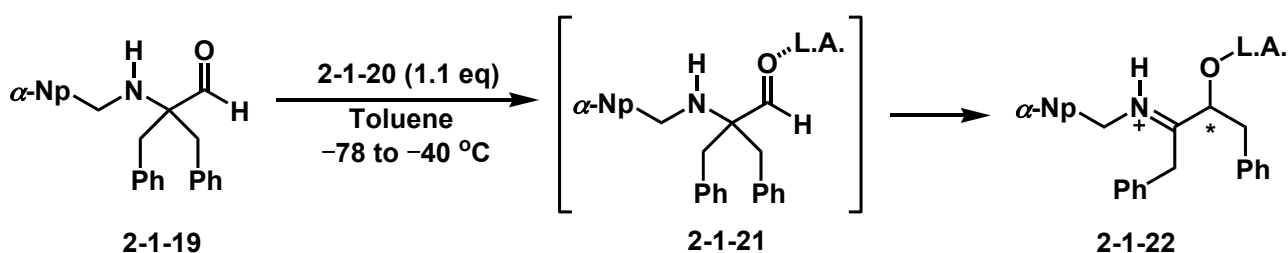


Scheme 2-1-8 TiCl<sub>4</sub>によるイミニウム塩の調製

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield(%)
Ph	Ph	78
p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82
p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	74
p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	72
Ph	H	46

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 2-1-9)。α, α-ジベンジル-α-アミノアルデヒド 2-1-19 に対し、キラルなルイス酸 2-1-20 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 2-1-22 を形成し、DIBAL還元によりアミノアルコール 2-1-23 を高収率、優れたエナンチオ選択性で得ている。<sup>11)</sup>

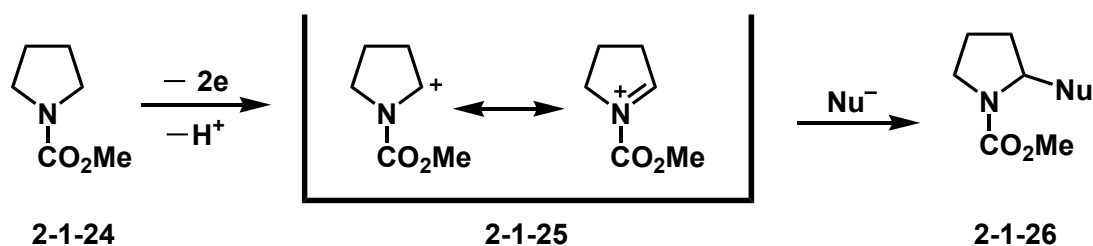
## Scheme 2-1-9 不斉骨格転位によるイミニウムイオンの調製



上述の例ではイミニウム塩の調製法を紹介した。以下の例では、イミニウム塩に対する求核付加反応について説明する。

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-炭素結合形成反応を報告している (Scheme 2-1-10)。N-(メトキシカルボニル)ピロリジン 2-1-24 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」2-1-25 が形成され、求核剤を作用させることで付加体 2-1-26 を良好な収率で得ている。<sup>12)</sup>

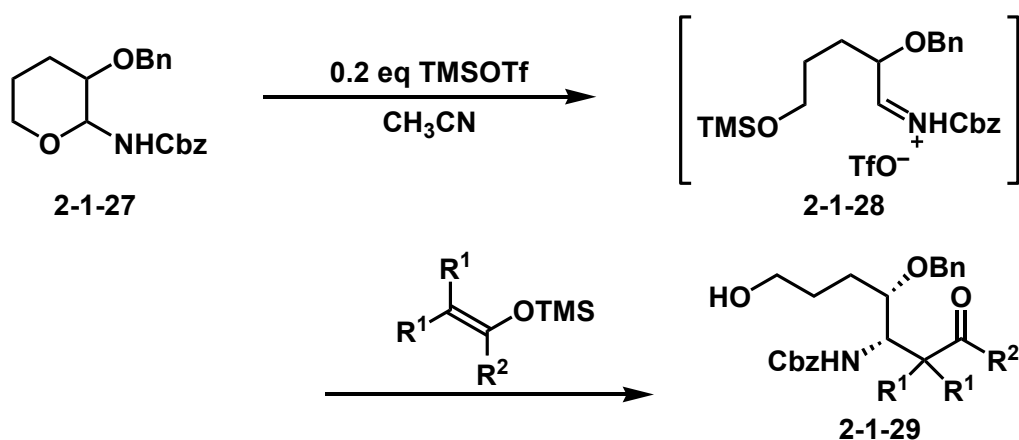
Scheme 2-1-10 電解酸化により調製したイミニウムイオンへの求核付加



Nu	Yield (%)	Nu	Yield (%)
	82		87
	84		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 2-1-11)。アセトニトリル溶媒中、セミ環状 N,O-アセタール 2-1-27 に対し、ルイス酸を作用させイミニウムイオン中間体 2-1-28 とした後、求核剤を作用させることにより、*syn* 選択的に開環体 2-1-29 を得ている。<sup>13)</sup>

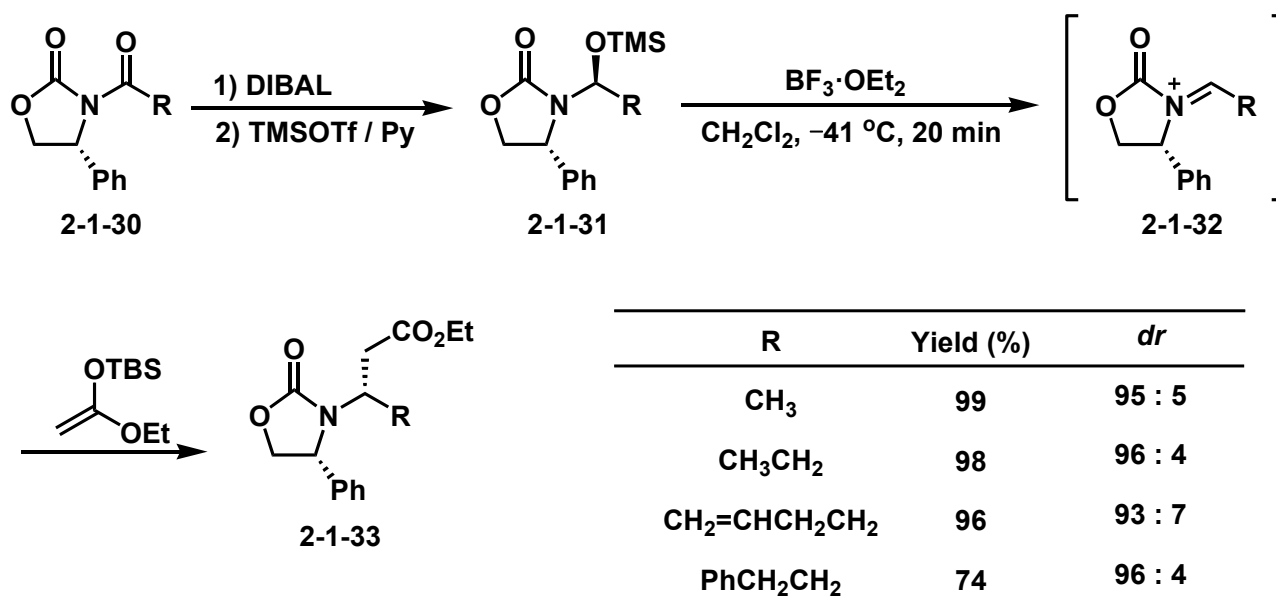
Scheme 2-1-11 *N,O*-アセタールの開環により調製したイミニウムイオンへの立体選択的付加反応



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Conditions	Yield (%)	<i>syn</i> : <i>anti</i>
H	Ph	-23 °C, 1 h	67	94 : 6
H	<i>t</i> -Bu	0 °C, 3 h	59	94 : 6
Me	MeO	-23 °C, 40 min	94	94 : 6

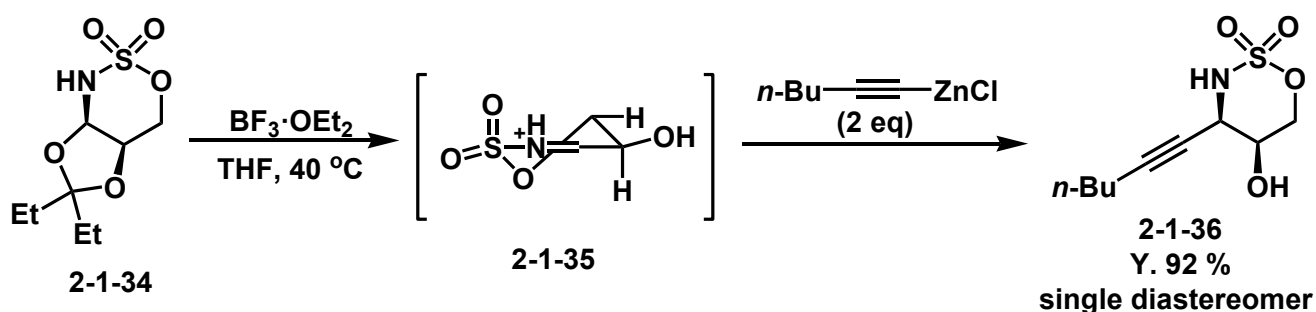
2003年 Suh らは、キラルな *N,O*-アセタールトリメチルシリルエーテルを経由する *N*-アシルイミニウムイオンの立体選択的反応を報告している (Scheme 2-1-12)。4-フェニルオキサゾリジノン **2-1-30** の還元によって得られる *N,O*-アセタールトリメチルシリルエーテル **2-1-31** を BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> で処理し、*N*-アシルイミニウムイオン **2-1-32** とする。これに対し、求核剤としてケテンシリルアセタールを作用させることで、アミノ酸誘導体 **2-1-33** を良好な収率、ジアステレオ選択的に得ている。

Scheme 2-1-12 *N,O*-アセタールから調製したイミニウムイオンへの立体選択的付加反応



2003年 Bois らは、*N,O*-アセタールから調製したイミニウム塩への立体選択的付加を報告している (Scheme 2-1-13)。*N,O*-アセタール 2-1-34 に対し、BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> を作用させることで、イミニウム塩 2-1-35 を調製し、アルキニル亜鉛試薬を付加させ、アルキニル化体 2-1-36 を収率 92%、ジアステレオ選択的に得ている。<sup>15)</sup>

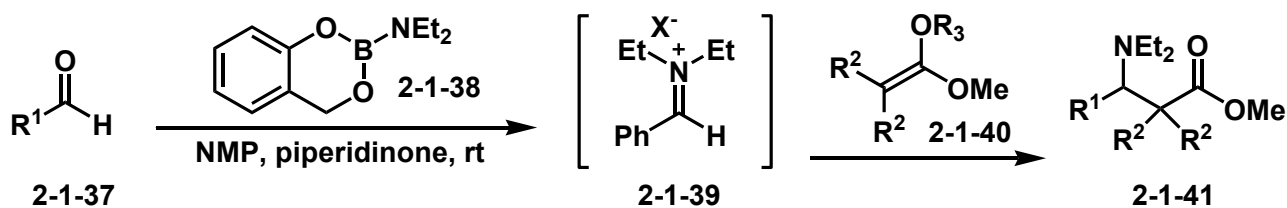
Scheme 2-1-13 *N,O*-アセタールから調製したイミニウムイオンへの亜鉛試薬の立体選択的付加反応



2004年 杉野目らは、アミノボランによる調製を報告している (Scheme 2-1-14)。アルデヒド 2-1-37 に対し、アミノボラン 2-1-38 を

作用させ、イミニウム塩 2-1-39 を調製し、ケテンシリルアセタール 2-1-40 を付加させることで、アミノエステル 2-1-41 を優れた収率で得ている。<sup>16)</sup>

Scheme 2-1-14 アミノボランにより調製したイミニウムイオンへの求核付加反応



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Yield (%)
THPO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	TBS	98
BocNHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	TBS	64
<i>p</i> -BocNHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	TBS	94
Ph	Me	TMS	88

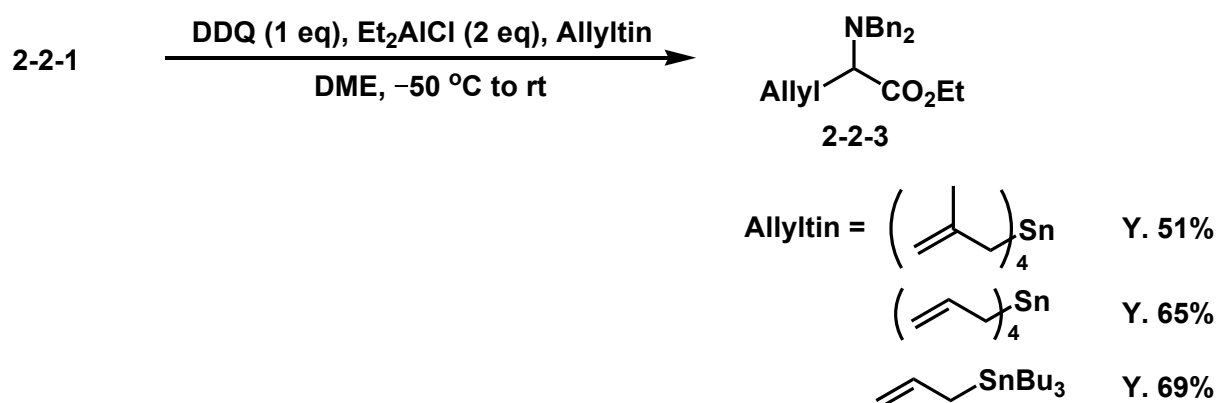
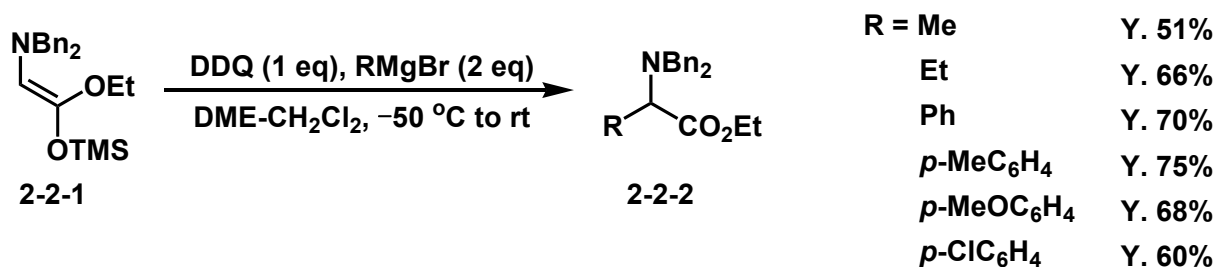
以上述べてきたように、イミニウム塩の特異な反応性を利用した反応は多数報告されている。しかしながらその多くは *N*-アシルイミニウムイオンであり、それ以外のイミニウムイオンにおいては、特殊な試薬や装置が必要になることがある。一方、当研究室ではアミノケテンシリルアセタールに酸化剤を作用させることにより、 $\alpha$ -アルコキシカルボニルイミニウム塩が生じ、様々な求核剤が付加することを見出している。そこで次節ではその求核付加反応について詳細に述べる。

従来の  $\alpha$ -アルコキシカルボニル  
イミニウム塩に対する求核付加反応

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 2-2-1)。アミノケテンシリルアセタール 2-2-1 に対し、酸化剤として DDQ を、求核剤として様々な Grignard 試薬やアリルスズ試薬を作用させることで、対応するアルキル化体 2-2-2 とアリル化体 2-2-3 を良好な収率で得ている。<sup>17)</sup>

Scheme 2-2-1 アミノケテンシリルアセタールの酸化により調製した

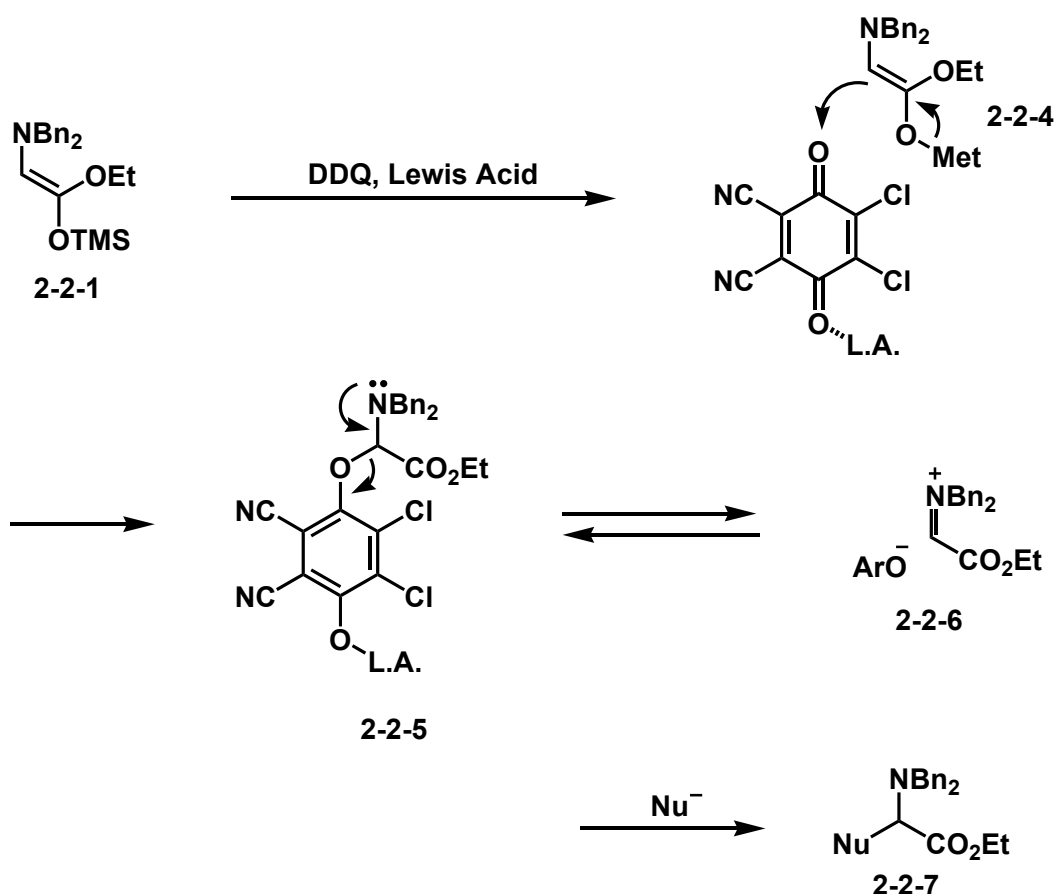
イミニウムイオンへの求核付加反応



この反応機構は、まず、アミノケテンシリルアセタール 2-2-1 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 2-2-4 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 2-2-5 が形成され、続いて窒素原子上の非共有電子対の押し込みにより、アリールオキシ基の脱離が進行し、イミニウム塩 2-2-6 が調製される。これに求核剤が付加することで、対応する付加体 2-2-7 が得られると考えている (Scheme 2-2-2)。

Scheme 2-2-2 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イオンへの求核付加反応の反応機構



一節で述べたように、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。

“基質適応範囲が広い”つまり、求電子性が高く不活性な求核剤とも反応しやすい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の $\alpha$ 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。

そこで本博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を有する $\alpha,\alpha$ -二置換 $\alpha$ -アミノ酸誘導体を合成することを検討した。

次節ではイミニウム塩への求核付加反応を活用する $\alpha,\alpha$ -二置換 $\alpha$ -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。

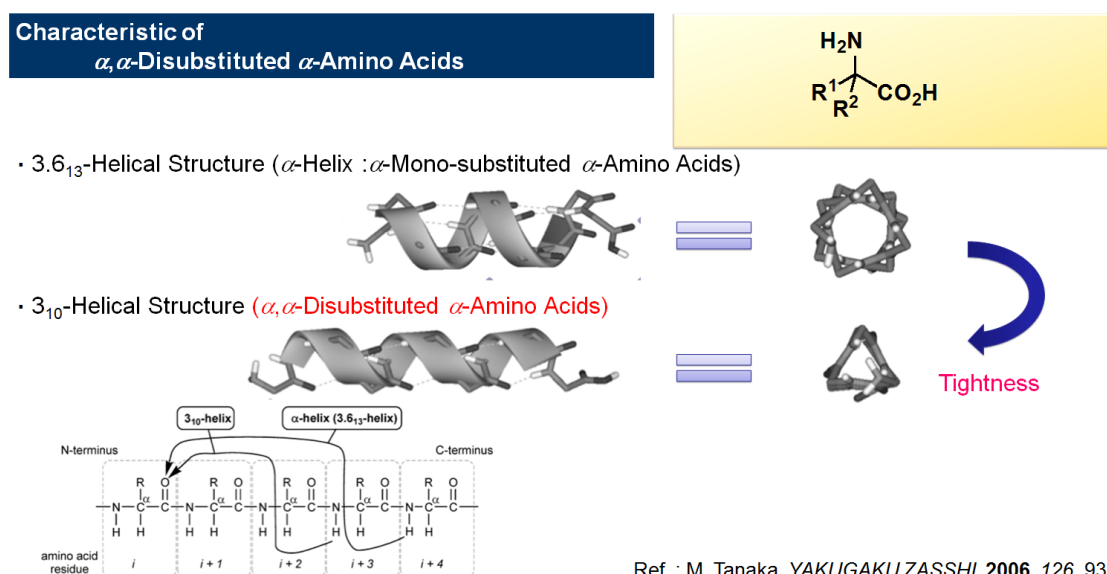


アミノケテンシリルアセタールから  
調製したイミニウム塩を活用する  
 $\alpha, \alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成

・  $\alpha, \alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸及び誘導体の重要性

$\alpha, \alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸は  $\alpha$ -一置換  $\alpha$ -アミノ酸に比べ、置換基が増えることにより疎水性および脂溶性が増加することが知られている (Scheme 2-3-1)。<sup>18)</sup>

Scheme 2-3-1  $\alpha, \alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸の構造とヘリックス構造



通常、 $\alpha$ -一置換  $\alpha$ -アミノ酸が形成する  $\alpha$ -ヘリックス構造はアミノ酸残基 3.6 個で一回転する  $3.6_{13}$ -ヘリックス構造である。一方、 $\alpha, \alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸は置換基が増えたことで  $\alpha$ -一置換  $\alpha$ -アミノ酸に比べ、 $\alpha$ -ヘリックス構造がより絞られたアミノ酸残基 3 個で一回転する  $3_{10}$ -ヘリックス構造をとり、 $\alpha$ -ヘリックス構造がより強固になるといった特徴がある。従って、この  $\alpha$ -ヘリックス構造を有する蛋白質の二次構

造、三次構造はより安定化されるものと考えられている。

一方、創薬の分野では疾患の発現に関わる蛋白質は、薬の開発で特に重要である。蛋白質の本来の働きを薬剤によって抑制あるいは助長させることで治療を試みる。即ち、治療薬を開発するにあたって、蛋白質に効果的に作用する分子を設計及び合成する必要がある。従って、標的蛋白質の構造を把握することが治療薬の開発にとって重要である。しかしながら、蛋白質は複雑な立体構造をとり、かつ酸や熱を始めとする外部刺激により変性を引き起こすといった特徴がある。故に、いかに生体内でのコンフォメーションに近いモデルを精確に作り上げるかが創薬における一つの重要なポイントである。

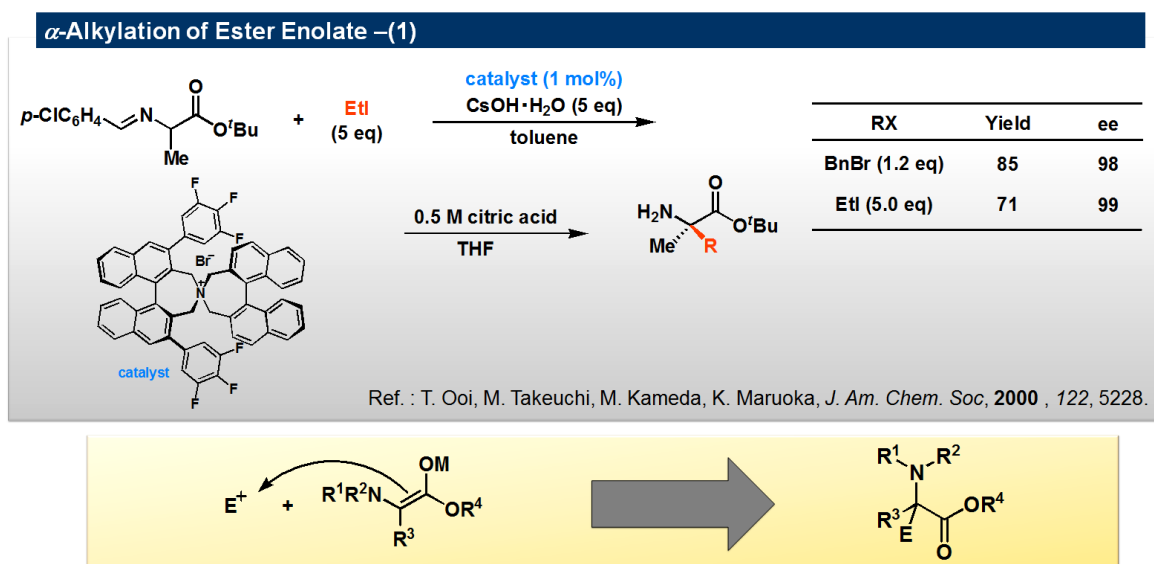
しかしながら、生体内での蛋白質の構造を“生きたまま”取り出し、“壊すことなく”調べることは難しい。現在用いられている X 線を用いた構造解析では蛋白質の結晶化が必要である。また、その処理過程で元々の立体構造が失われてしまう恐れもある。蛋白質の N-末端、C-末端側はヘリックス構造などの二次構造をとる割合が少ない。つまり、コンフォメーションの自由度が高いため、ゆらぎを産み出し結晶化を妨げてしまう。そのため、酵素を用いて不要な N-末端、C-末端側を切断し、活性中心と考えられる部分を残し、結晶化させることで X 線により構造解析を行う。しかし、N-末端、C-末端側のゆらぎを抑制し、特定の構造へと収束させることができれば、酵素による切出しを行う必要はなく、結晶化させることも可能であると考えられる。つまり、N-末端、C-末端側に  $\alpha, \alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸を修飾させれば、 $\alpha, \alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸の二次構造の安定化能を利用することで、蛋白質のコンフォメーションを収束させ、結晶化へと誘導することができる。

また、 $\alpha, \alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸は安定なバイオマーカーとしての利用も期待できる。蛍光性を示す置換基をアミノ酸残基に導入し、標的蛋

白質を特異的に修飾することができれば標的蛋白質の代謝などの動態を動的に追いかけていくことも可能である。以上述べたように、 $\alpha, \alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸の利用価値は高く、医療分野への貢献も大きいものと考えられる。しかしながら、 $\alpha, \alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸及びその誘導体の万能な合成法が開発されていないのが現状である。

$\alpha, \alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成法の一つとして、アミノ酸エステル由来のエノラートのアルキル化がある (Scheme 2-3-2)。<sup>19)</sup>

Scheme 2-3-2 アミノ酸エステル由来のエノラートのアルキル化の例

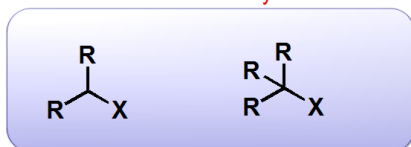


アミノ酸エステル由来のエノラートのアルキル化反応では反応性の低いアルキル化剤を用いる場合、試薬を過剰量用いなければならぬといった問題が生じるばかりか、ビニル、フェニルなどの  $sp^2$  系、エチニルなどの  $sp$  系求電子剤を用いてエノラートと反応させることは困難であり、合成できる骨格が制限されてしまうといった問題点がある (Scheme 2-3-3)。

## Scheme 2-3-3 アミノ酸エステル由来のエノラートのアルキル化のまとめ

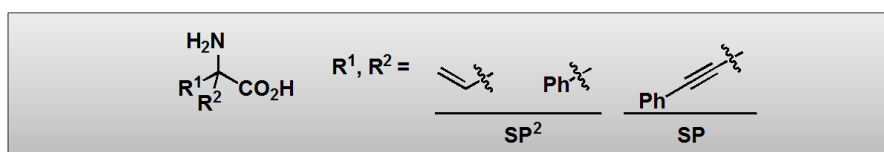


• Demand for an Excess of Alkyl Halide



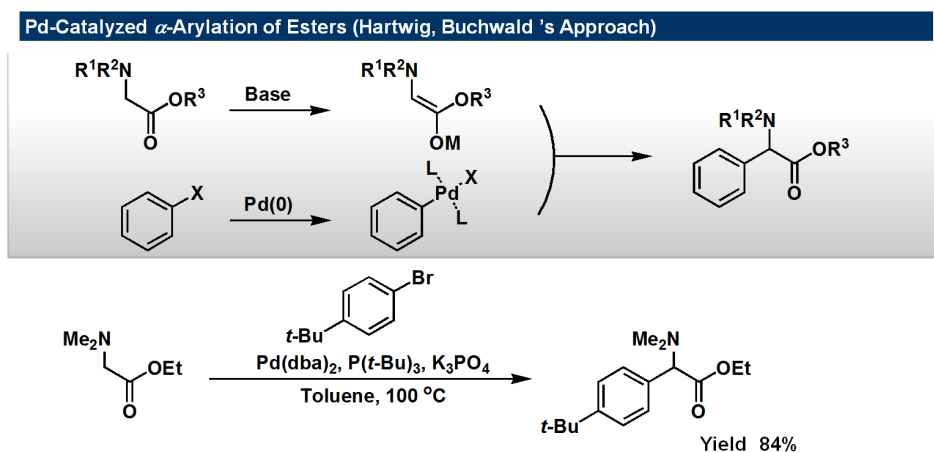
Secondary and tertiary alkyl halides are ineffective.

• Limitation of Product



$sp^2$ 系求電子剤に関しては、近年盛んに研究が行われることで発達した Pd などの遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応で解決できるのではないかと考えられる。特に Buchward や Hartwig らは Pd を用いたケトンやエステルの  $\alpha$ 位のアリール化反応を報告しており、アミノエステルの  $\alpha$ 位アリール化反応により、 $\alpha$ -アリール  $\alpha$ -アミノ酸エステルが良好な収率で合成可能であることを報告している (Scheme 2-3-4)。<sup>20)</sup>

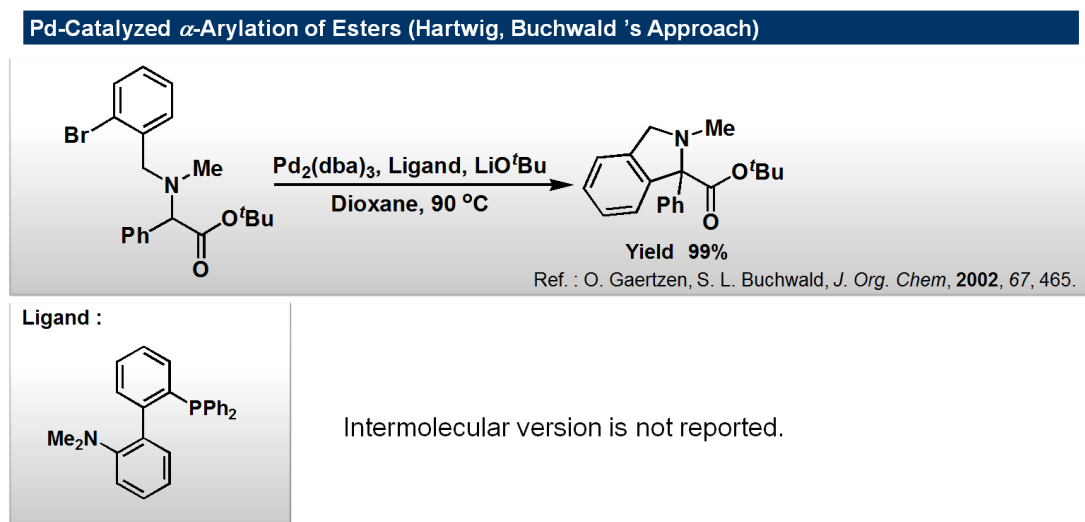
Scheme 2-3-4 Pd を用いた  $\alpha$ -アリール化反応による  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成



Ref.: S. Lee, N. A. Beare, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 8410.

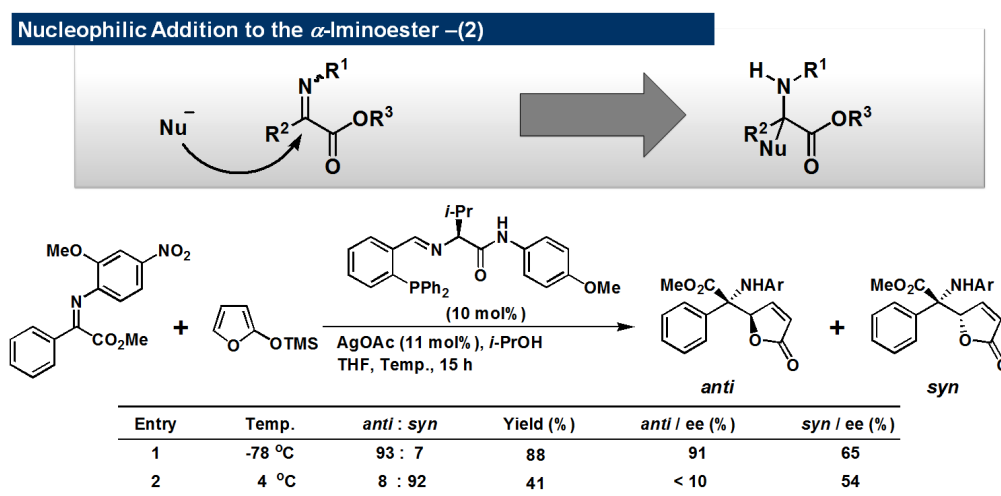
しかしながら、 $\alpha, \alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成に関して調べた結果、分子内での反応は報告されていたが、分子間反応は報告されておらず分子間反応に適応できるかは未だ不透明であった (Scheme 2-3-5)。<sup>21)</sup>

Scheme 2-3-5 Pd を用いた分子内  $\alpha$ -アリール化反応による  $\alpha, \alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成



別の  $\alpha, \alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成法として  $\alpha$ -イミノエステルに対する求核付加反応がある (Scheme 2-3-6)。<sup>22)</sup>

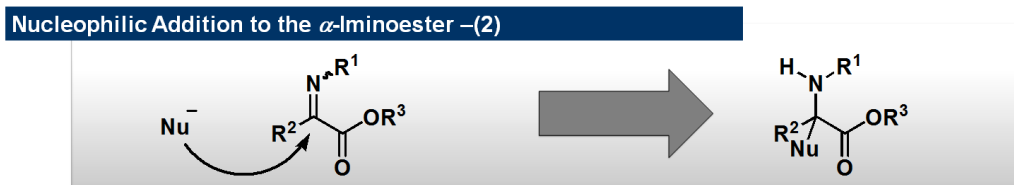
Scheme 2-3-6  $\alpha$ -イミノエステルに対する求核付加反応を用いた合成例



$\alpha$ -イミノエステルに対する求核付加反応は求核付加反応であるため

$sp^3$ 、 $sp^2$ 、 $sp$  系いずれの求核剤も利用可能であり、合成できる骨格の制限はほとんど問題にならない (Scheme 2-3-7)。

Scheme 2-3-7  $\alpha$ -イミノエステルに対する求核付加反応のまとめ

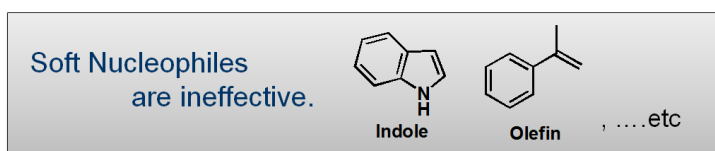


・Various Nucleophiles :  $sp^3$ 、 $sp^2$ 、 $sp$

・Less Electrophilicity

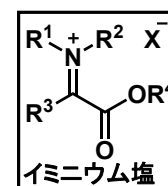
Organometallic Reagents (mainly) - Hard Nucleophiles -

$RLi$ ,  $RMgX$ ,  $RZnX$ ,  $R_2CuX$  ....etc



しかしながら、イミノ基は対応するカルボニル基に比べ反応性が劣るため、求核付加反応では求核性の強い有機金属試薬が必要となる。しかしながら求核性の強い金属試薬を用いると、 $\alpha$ -イミノエステルはエステル部位を有することから、求核剤がイミノ炭素ではなく、より求電子的なエステル部位へと求核攻撃する副反応が起こりうる。

一方、イミンではなくイミニウム塩は優れた求電子剤である。イミニウム塩に対する求核付加反応が  $\alpha$ -一置換  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成に有効であることは既に Petasis らに



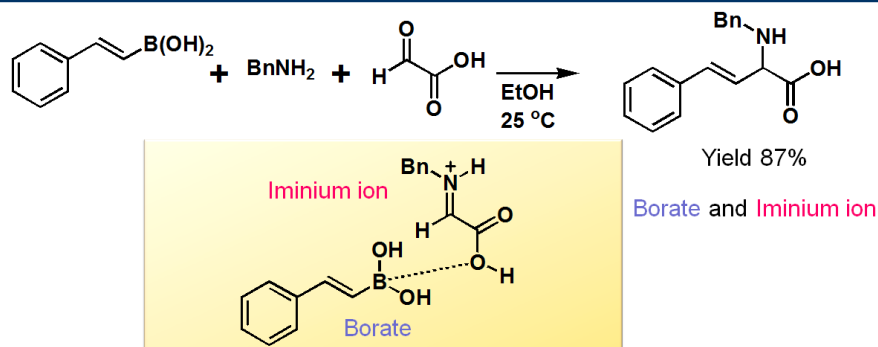
よって報告されており、ジアステレオ選択的、エナンチオ選択的な合成法も後に開発されている (Scheme 2-3-8)。<sup>23-26)</sup>しかしながら、 $\alpha$ 、 $\alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成に関しては一例しか報告されていない。また、Petasis らはイミニウム塩をアミンとケトカルボン酸あるいはケトエステル誘導体の縮合により調製していたが、縮合によりイミニウム塩を調製する場合、反応に用いる求核剤はイミニウム塩に対しては反応性を示し、原料であるケトカルボン酸あるいはケトエステル誘

導体に対しては不活性なモノを選択する必要があり、幅広い求核剤を利用することは難しい。

Scheme 2-3-8 Petasis 反応による  $\alpha$ -置換  $\alpha$ -アミノ酸の合成

“Nucleophilic Addition to the Iminium Salts”

Petasis Reaction : N. A. Petasis, I. A. Zavalov, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 445.



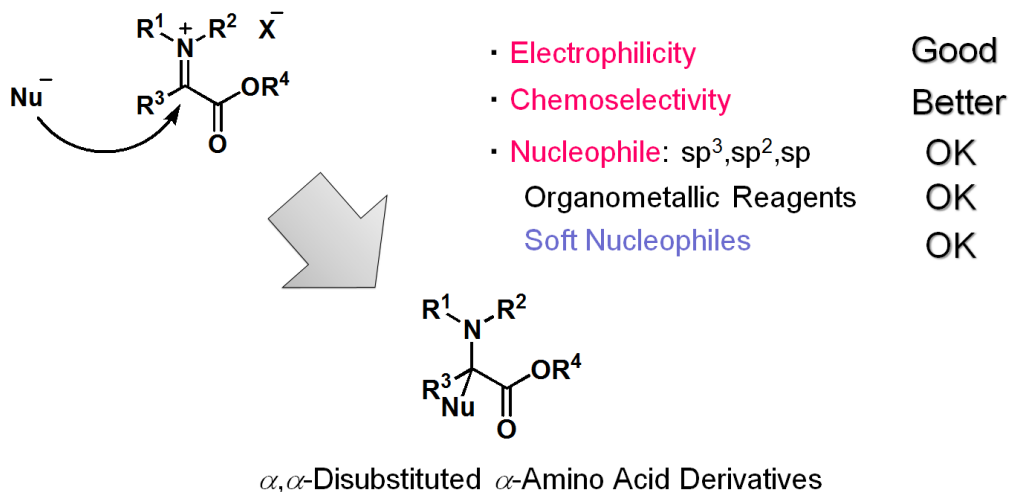
About the Synthesis of  $\alpha$ -Mono-substituted  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives

Ref. : T. Koolmeister, M. Södergren, M. Scobie, *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5969.  
 T. J. Southwood, M. C. Curry, C. A. Hutton, *Tetrahedron* 2006, 62, 236.  
 S. Lou, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 6922 . . .etc.

更に、後の官能基変換を見据えた上で、脱保護可能なアルコキシカルボニル基やアリールスルホニル基などの電子求引基を窒素原子上に有するアミンを利用する場合、アミン自体の求核性が減少するため、ケトカルボン酸とアミンとの縮合反応によるイミニウム塩の調製には不向きである。従って、新たなイミニウム塩の調製法が必要であった。特にイミニウム塩に対する求核付加反応では求電子性が高い性質を利用することで、エステル部位よりも選択的に求核剤が付加するため官能基選択性が向上する。また、 $\alpha$ -イミノエステルでは利用できなかった求核性が及ばない求核剤も利用できるものと考えられた (Scheme 2-3-9)。

Scheme 2-3-9 イミニウム塩への求核付加反応による $\alpha, \alpha$ -二置換 $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成スキーム

### Approach to the $\alpha, \alpha$ -Disubstituted $\alpha$ -Amino Acids



そこで、本章の第二節で述べたアミノケテンシリルアセタールの酸化反応によるイミニウム塩の新たな調製法を更に発展させるとともに、調製したイミニウム塩に対する求核付加反応を利用した $\alpha, \alpha$ -二置換 $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成に関する検討を行った。

まず、エノラート誘導体であるアミノケテンシリルアセタールを Method A あるいは B を利用してそれぞれ合成した (Scheme 2-3-10)。

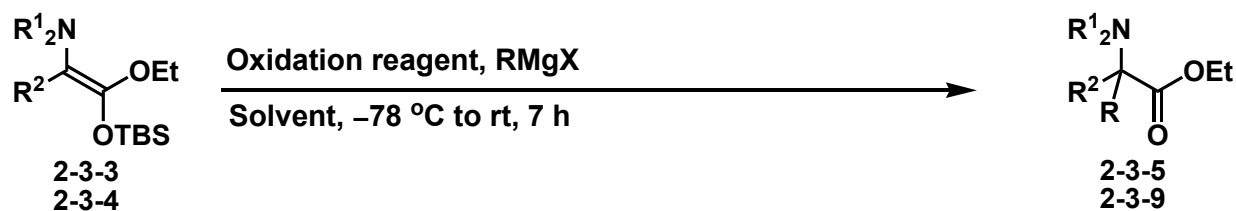


Scheme 2-3-10 四置換アミノケテンシリルアセタールの合成

2-3-1a: R<sup>1</sup> = Allyl, R<sup>2</sup> = Me2-3-1b: R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = Me2-3-2a: R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = Ph2-3-2b: R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = 4-MePh2-3-2c: R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = 4-MeOPh2-3-2d: R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = 4-ClPh2-3-2e: R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = 1-Napht2-3-2f: R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = Ph—≡—2-3-3a (Y. 50%)<sup>a</sup>2-3-3b (Y. 59%)<sup>a</sup>2-3-4 (Y. 48%)<sup>b</sup>2-3-10b (Y. 53%)<sup>b</sup>2-3-10c (Y. 47%)<sup>b</sup>2-3-10d (Y. 31%)<sup>b</sup>2-3-10e (Y. 69%)<sup>a</sup>2-3-10f (Y. 7%)<sup>a</sup><sup>a</sup>Method A: *i*-Pr<sub>2</sub>NH, *n*-BuLi, TBSCl<sup>b</sup>Method B: KHMDS, TBSCl

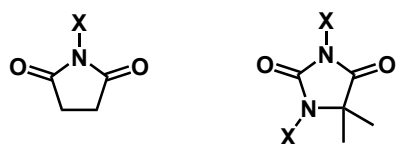
次に、アミノケテンシリルアセタール 2-3-3a、2-3-3b、2-3-4 を出発物質にし、種々の酸化剤を用いて酸化反応を行うことで反応系内にてイミニウム塩を調製し、求核剤に *i*-PrMgBr あるいは EtMgBr を加えることで  $\alpha, \alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成を検討した (Table 2-3-1)。

Table 2-3-1 アミノケテンシリルアセタールの酸化反応に続くイソプロピル化及びエチル化反応



Entry	Substrate	Oxidation Reagent	RMgX	Solvent	Product	Yield (%) <sup>a</sup>
1	2-3-3a	NBS	<i>i</i> -PrMgCl	DME	2-3-5a	0
2	2-3-3a	NBS	<i>i</i> -PrMgCl	THF	2-3-5a	trace
3	2-3-3a	NBS	<i>i</i> -PrMgCl	Et <sub>2</sub> O	2-3-5a	6
4	2-3-3a	NBS	<i>i</i> -PrMgCl	EtCN	2-3-5a	22
5	2-3-3a	PhI(OAc) <sub>2</sub>	<i>i</i> -PrMgCl	EtCN	2-3-5a	0
6	2-3-3a	DBDMH	<i>i</i> -PrMgCl	EtCN	2-3-5a	trace
7	2-3-3b	NBS	<i>i</i> -PrMgCl	EtCN	2-3-5b	7
8	2-3-4	NBS	<i>i</i> -PrMgCl	EtCN	2-3-9d	53
9	2-3-4	NBS	<i>i</i> -PrMgBr	EtCN	2-3-9d	64
10	2-3-4	NBS	EtMgBr	EtCN	2-3-9b	62
11	2-3-4	NCS	EtMgBr	EtCN	2-3-9b	4
12	2-3-4	NIS	EtMgBr	EtCN	2-3-9b	56
13	2-3-4	DCDMH	EtMgBr	EtCN	2-3-9b	44
14	2-3-4	DBDMH	EtMgBr	EtCN	2-3-9b	63
15 <sup>b</sup>	2-3-4	DBDMH	EtMgBr	EtCN	2-3-9b	73
16	2-3-4	DIDMH	EtMgBr	EtCN	2-3-9b	36
17	2-3-4	PhI(OAc) <sub>2</sub>	EtMgBr	EtCN	2-3-9b	0
18	2-3-4	DDQ	EtMgBr	EtCN	2-3-9b	10

<sup>a</sup>Reaction conditions: 2-3-3a、2-3-3b or 4 (0.20 mmol), oxidation reagent (0.20 mmol), RMgX (0.40 mmol), and EtCN (1.0 mL) were used. <sup>b</sup>In the presence of BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.20 mmol).

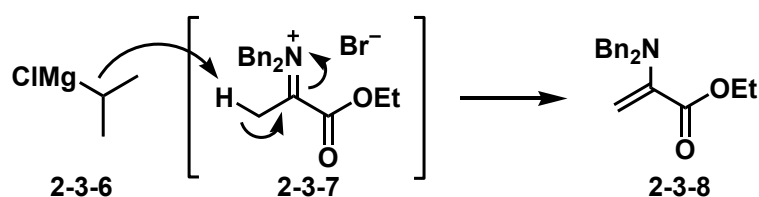


NXS, X = Cl, Br, I    DXDMH, X = Cl, Br, I

しかしながら、アミノケテンシリルアセタール 2-3-3a、2-3-3b を出発物質に用いたいずれの場合においても良好な収率で目的のアミノ

エステル誘導体を得ることはできなかった(Entries 1-7)。考えられる要因の一つとして、イミニウム塩形成後に、Grignard 試薬 2-3-6 が求核剤よりも塩基として働き、 $\alpha$ 位のプロトンを引き抜くことでエナミン 2-3-8 へと異性化したため、目的の付加反応が進行しなかったものと考えた(Scheme 2-3-11)。

Scheme 2-3-11 イミニウム塩 2-3-7 のエナミン 2-3-8 への異性化反応

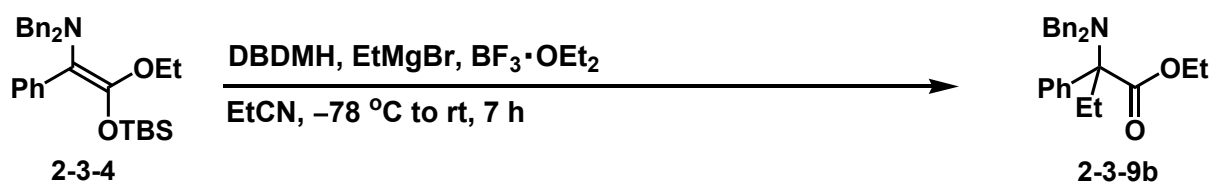


そこで仮説に従い、イミニウム塩のエナミンへの異性化を防ぐ手段として、 $\alpha$ 位に酸性プロトンを持たない基質へと変更すれば解決できるものと考え、これまでのメチル基( $R^2 = \text{Me}$ )からフェニル基( $R^2 = \text{Ph}$ )へと変更したアミノケテンシリルアセタール 2-3-4 を用い検討を行った(Entries 8-18)。求核剤に *i*-PrMgCl あるいは *i*-PrMgBr を用いて反応を行ったところ、反応は円滑に進行し、異性化などの副反応の影響を受けることなく望みの  $\alpha, \alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸誘導体 2-3-9d が得られた。次に求核剤に EtMgBr を用いて酸化剤の検討を行った(Entries 10-18)。

その結果、*N*-ブロモスクシンイミド(NBS)あるいは *N,N*-ジブロモジメチルヒダントイン(DBDMH)が最も良好な結果を与えた(Entries 10, 14)。更に添加剤として  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を加えたところ収率及び再現性の向上が観られた(Entry 15)。

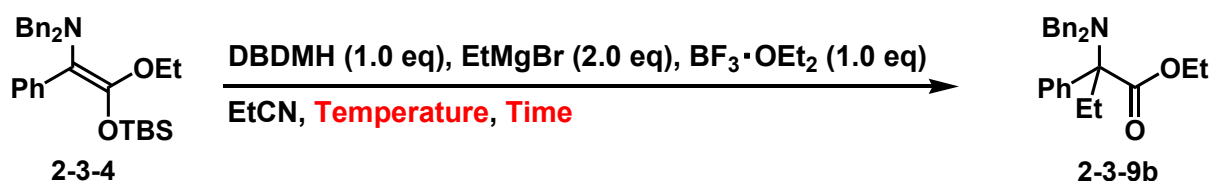
次に、アミノケテンシリルアセタール 2-3-4 を用い、試薬の当量および反応温度、時間の検討を行った(Table 2-3-2, 2-3-3)。

Table 2-3-2 各試薬の当量検討



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

Table 2-3-3 反応温度及び時間の検討

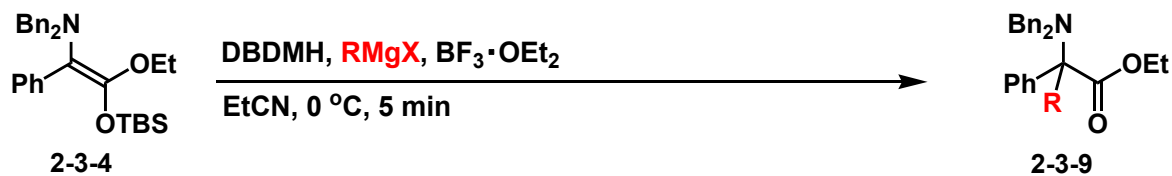


Entry	Temperature and Time	Yield (%)
1	-78 to -50 °C, 1 h	60
2	-78 °C, 5 min, then r.t., 10 min	71
3	-78 °C, 5 min, then r.t., 30 min	70
4	-78 °C, 5 min, then r.t., 1 h	76
5	0 °C, 5 min	78

当量、温度、反応時間の検討を行った結果、アミノケテンシリルアセタール 2-3-4 に酸化剤として DBDMH を 1.0 当量、求核剤である EtMgBr を 2.0 当量、添加剤として BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> を 1.0 当量用い、0 °C で 5 分間反応させる条件が最も良いことがわかった (Table 2-3-2, Entry 5)。

最適化した反応条件の下、アルキル、ビニル、アリール Grignard 試薬をそれぞれ用い、求核付加反応の検討を行った (Table 2-3-4)。

Table 2-3-4 様々な Grignard 試薬を用いた検討



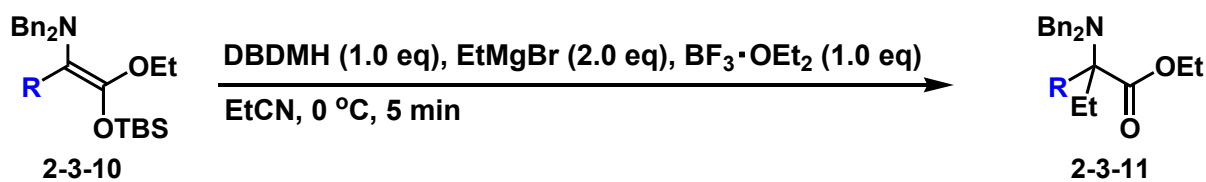
Entry	RMgX	Product	Yield (%)	Entry	RMgX	Product	Yield (%)
1	MeMgBr	2-3-9a	83	8	BnMgCl	2-3-9h	66
2	EtMgBr	2-3-9b	78	9	VinylMgBr	2-3-9i	80
3	<i>n</i> -PrMgBr	2-3-9c	80	10	PhMgBr	2-3-9j	65
4	<i>i</i> -PrMgBr	2-3-9d	74	11	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> MgBr	2-3-9k	52
5 <sup>a</sup>	<i>c</i> -PrMgBr	2-3-9e	84	12	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> MgBr	2-3-9l	56
6	<i>c</i> -HexMgBr	2-3-9f	66	13	2-ThienylMgBr	2-3-9m	88
7 <sup>b</sup>	<i>t</i> -BuMgCl	2-3-9g	18	14	EthynylMgBr	2-3-9n	82

<sup>a</sup>Reaction was performed at 0 °C for 30 min. <sup>b</sup>Reaction was performed at -78 °C for 30 min.

いずれの  $sp^3$ 、 $sp^2$ 、 $sp$  系 Grignard 試薬も利用可能であり、 $\alpha$ 位に第一級、第二級アルキル、ビニル、アリール基を有する  $\alpha,\alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸誘導体 2-3-9 を合成することができた。アルキル Grignard 反応剤を用いた場合、第三級 Grignard 反応剤である *tert*-BuMgBr では立体的な嵩高さの影響を受け、生成物の収率は低下したが (Entry 7)、第一級、第二級アルキル Grignard 試薬においてはともに生成物は良好な収率で得られた (Entries 1 to 6, 8)。芳香族、ヘテロ芳香族の Grignard 試薬を用いた場合でも求核付加反応が進行し、中程度から良好な収率で生成物を得ることができた (Entries 9 to 13)。また、この反応では、ビニル基、シクロプロピル基、エチニル基など、後に変換可能な官能基を有する Grignard 試薬においても良好な結果を示した (Entries 5, 9, 14)。

次にアミノケテンシリルアセタール側の置換基の検討を行った (Table 2-3-5)。

Table 2-3-5 アミノケテンシリルアセタールの置換基検討



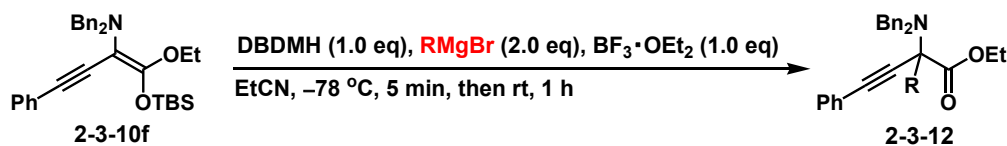
Entry	R	Product	Yield (%)
1	Ph (2-3-10a)	11a	78
2	4-MePh (2-3-10b)	11b	90
3	4-MeOPh (2-3-10c)	11c	81
4	4-ClPh (2-3-10d)	11d	95
5	1-Napht (2-3-10e)	11e	75
6 <sup>a</sup>	Ph—≡—ξ- (2-3-10f)	11f	57

<sup>a</sup>Reaction was performed at  $-78$  °C for 5 min and then at rt for 1 h.

芳香環上に電子供与基であるメチル基やメトキシ基あるいはハロゲンなどの電子求引基を有する場合でも置換基の影響を受けることなく円滑に反応が進行した。また、ナフチル基やアルキニル基を有する基質においても中程度から良好な収率で反応が進行することがわかった。

次に、出発物質としてアミノケテンシリルアセタール 2-3-10f を用い、様々な Grignard 試薬を用いて求核付加反応を行った (Table 2-3-6)。

Table 2-3-6 アミノケテンシリルアセタール 2-3-10f を出発物質に用いた求核付加反応



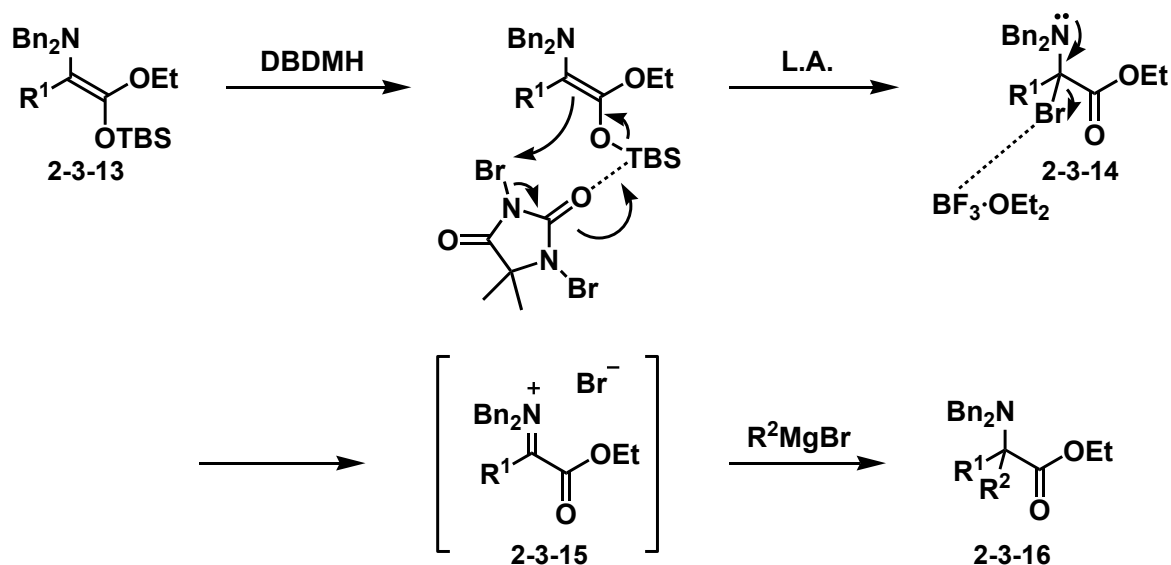
Entry	RMgBr	R in 2-3-12	Product	Yield (%)
1	MeMgBr	Me	2-3-12a	28
2	Et MgBr	Et	2-3-12b	57
3	VinylMgBr	Vinyl	2-3-12c	16
4	PhMgBr	Ph	2-3-12d	34

<sup>a</sup>DBDMH (1.7 equiv) was used.

その結果、アルキニル基を有する基質 **2-3-10f** では中程度の収率ではあるが目的の付加体 **2-3-12** を得ることができた。

考えられる反応機構を次に示した (Scheme 2-3-12)。

Scheme 2-3-12 反応機構



まず DBDMH によって、アミノケテンシリルアセタール **2-3-13** の酸化反応が進行することで  $\alpha$ -ブロモエステル **2-3-14** となる。そして、窒素原子上の非共有電子対の押し込みにより、臭化物イオンの脱離を伴ってイミニウムイオン **2-3-15** が形成される。この時 BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> は臭素原子に配位することで、臭化物イオンの脱離を促進していると考えられる。次に、イミニウムイオン **2-3-15** に対し、Grignard 試薬が求核付加反応を起こすことで目的の  $\alpha,\alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸エステル **2-3-16** が得られる。

以上述べたように、アミノケテンシリルアセタールの酸化によって調製したイミニウム塩の求電子性の高さを利用することで、求核性の強い Grignard 試薬のような有機金属反応剤を用いた場合でも、エステル部位を損なうことなく官能基選択的に反応を行うことが可能であり、基質適応範囲の広い  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成法の開発へとつなげ

ることができた。

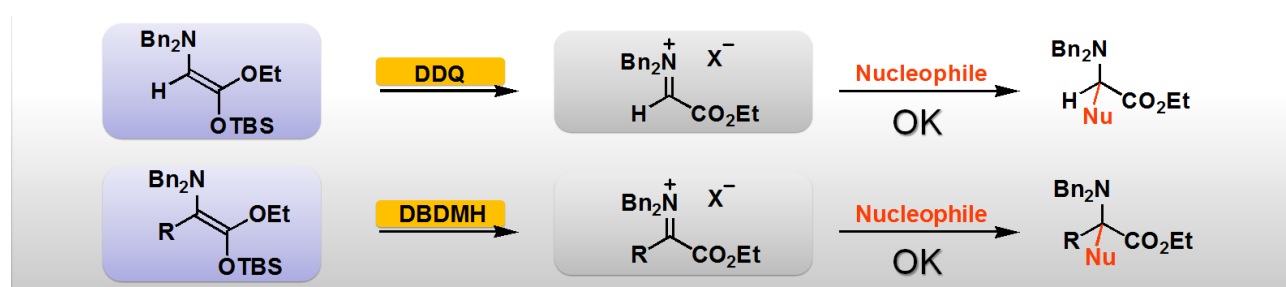


## アミノシリルエノールエーテルから 調製したイミニウム塩への求核付加反応

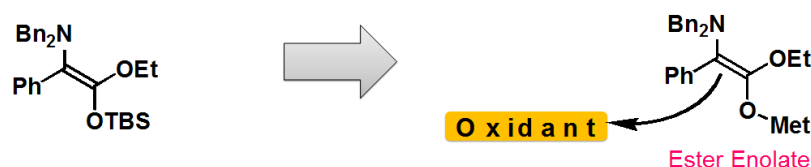
### ・エノラート誘導体からのイミニウム塩の調製

前節では、エステル由来のシリルエノラート誘導体であるアミノケテンシリルアセタールに対し、酸化剤を作用させることでアルコキシカルボニルイミニウム塩を調製可能であること及び求核付加反応が良好な収率で進行することを述べた。前述の反応はエノラート誘導体が酸化剤を求核攻撃することで進行し、イミニウム塩を形成する。そこで、その他のエノラート誘導体においても酸化剤を作用させることで対応するイミニウム塩が調製できるのではないかと考えた (Scheme 2-4-1)。

Scheme 2-4-1 アミノケテンシリルアセタールを出発物質に用いる  
アルコキシカルボニルイミニウム塩の調製



Amino Ketene Silyl Acetal is Good Precursor of  
the Alkoxy carbonyl Iminium Salts



Other Enolate Equivalent is OK?

NEXT

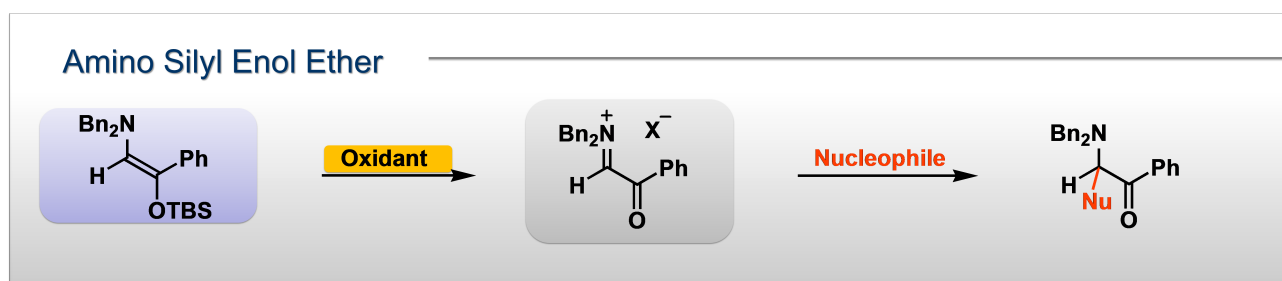
エステル由来のエノラートの場合、エノラートの求核性が高いことから、酸化剤に対する反応性はケトン由来のエノラートのものよりも高く、反応が進行し易い。そこで逆に、反応性のより劣るケトン由来のシリルエノラート誘導体を検討し、良好な収率で反応が進行することを明らかにすることができれば、シリルエノラートを酸化剤と反応させて発生させるこの新たなイミニウム塩調製法の基質適応範囲が拡大するのではないかと考えた。即ち、本章の第二節及び第三節で述べたアミノケテンシリルアセタールの酸化反応によるイミニウム塩の調製法を更に発展させようと考えた。

また、本章の第二節及び第三節で示したように、シリルエノラートを経由するイミニウム塩の調製法は特に、報告例の少ない *N*-アシルイミニウム塩以外のイミニウム塩を効果的に調製できる手法であるため、本手法を突き詰める研究は十分意義があると考えた。

まず、ケトン由来のシリルエノラート誘導体であるアミノシリルエノールエーテルに着目し、酸化剤を作用させることで対応するイミニウム塩を調製し、連続的に求核付加反応を行なうことで  $\alpha$ -一置換アミノケトンを得ようと考えた (Scheme 2-4-2)。

Scheme 2-4-2 アミノシリルエノールエーテルを出発物質に用いる

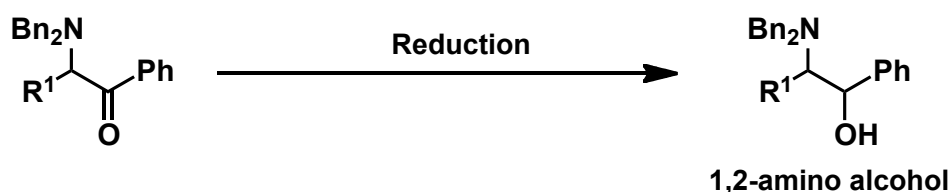
イミニウム塩の調製と求核付加反応



更に、生成物である  $\alpha$ -一置換アミノケトンのカルボニル部位を還元すると、合成中間体として有用な 1,2-アミノアルコールを合成できる

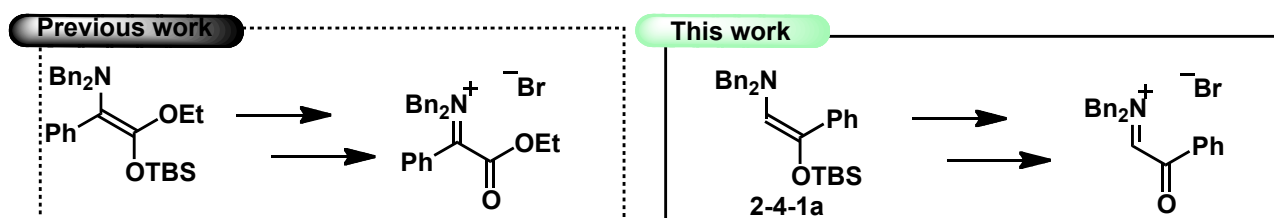
ため反応自体の有用性も高いのではないかと考えた (Scheme 2-4-3)。

Scheme 2-4-3 還元による 1,2-アミノアルコールの合成スキーム



### ・アミノシリルエノールエーテルの合成

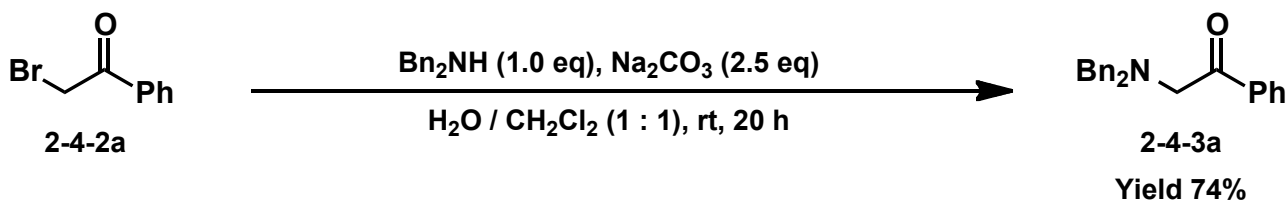
前節のアミノケテンシリルアセタールでの知見を踏まえ、ジベンジルアミノアセトフェノン由来のアミノシリルエノールエーテル **2-4-1a** を最適な出発物質と考え、検討することにした (Figure 2-4-1)。



これは以下の方法で合成した。

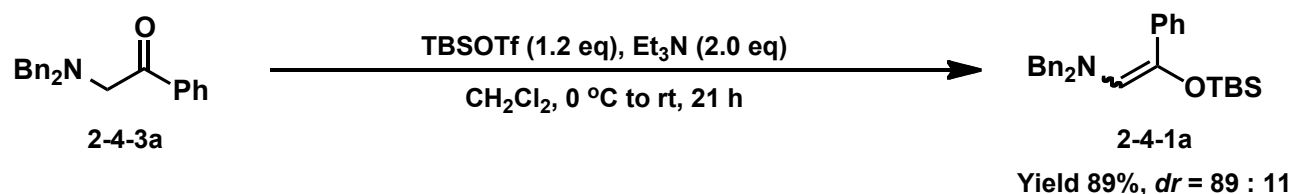
まず、市販のブロモアセトフェノン **2-4-2a** に対し、1.0 当量のジベンジルアミン、2.5 当量の炭酸ナトリウムを加え、水：ジクロロメタン = 1 : 1 の混合溶媒中、室温で 20 時間反応させることによって、ジベンジルアミノアセトフェノン **2-4-3a** を 74% で得た (Scheme 2-4-4)。

Scheme 2-4-4 ジベンジルアミノアセトフェノンの合成



次に、ジベンジルアミノアセトフェノンを原料に用いて、シリルエノラート誘導体であるジベンジルアミノシリルエノールエーテル **2-4-1a** の合成を行った (Scheme 2-4-5)。

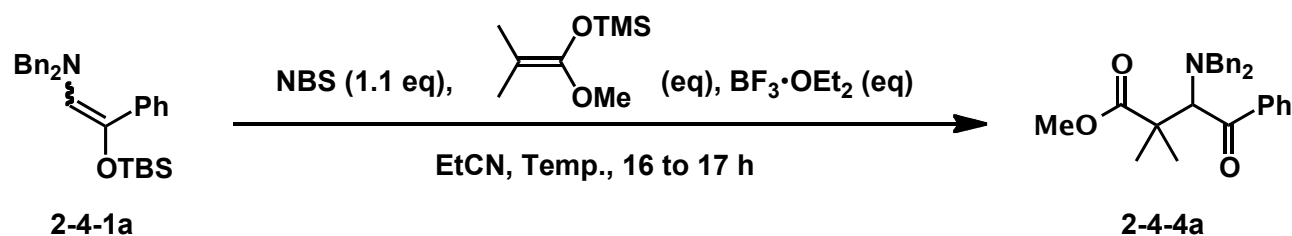
## Scheme 2-4-5 ジベンジルアミノシリルエノールエーテルの合成



ジベンジルアミノアセトフェノン **2-4-3a** に対し、2.0 当量のトリエチルアミン、1.2 当量の *tert*-ブチルジメチルシリルトリフラートを加え、ジクロロメタン溶媒中 0 °C から室温まで自然昇温させ、21 時間反応させることによって、出発物質のアミノシリルエノールエーテル **2-4-1a** を 89% で合成することに成功した。

アミノシリルエノールエーテル **2-4-1a** を出発物質にし、酸化剤に *N*-ブロモスクシンイミド (NBS) を用いて酸化反応を行うことで反応系内にてイミニウム塩を調製し、求核剤にケテンシリルアセタールを加えることで、求核付加反応の検討を行った (Table 2-4-1)。

Table 2-4-1 ケテンシリルアセタールを求核剤に用いた求核付加反応の検討

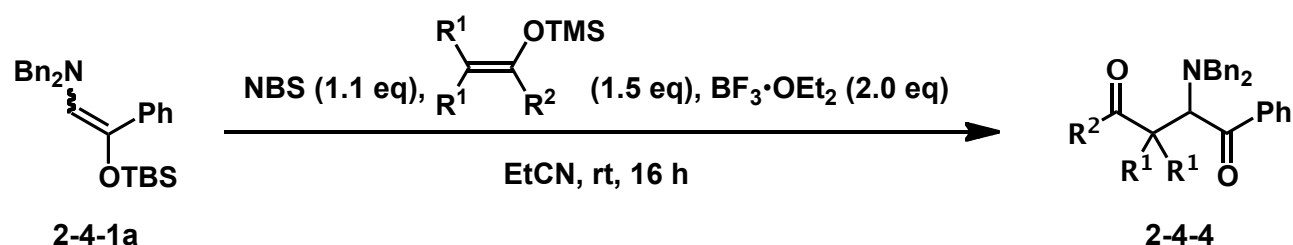


Entry	Nucleophile (eq)	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (eq)	Temp.	Yield (%)
1	1.0	-	rt	17
2	2.0	-	rt	27
3	2.0	2.0	rt	74
4	1.5	2.0	rt	80
5	1.5	2.0	0 °C to rt	77
6	1.5	2.0	50 °C	40
7	1.5	1.5	rt	69
8	1.5	1.2	rt	76
9	1.2	2.0	rt	53

しかしながら、1.0、2.0 当量と反応に用いる求核剤の量を変化させ検討を行ったが、いずれの場合も低収率でしか目的の生成物は得られなかった (Entries 1-2)。反応機構は後述するが、酸化反応進行後のイミニウム塩の形成が不十分であると考え、前節での知見を基に反応の活性化剤として、トリフルオロボランエーテル錯体 ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) を添加したところ、目論見通りに収率は大幅に向上し、収率 74% で生成物を得ることができた。続いて、求核剤及び  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  の当量、反応温度の検討を行った (Entries 4-9)。その結果、ケテンシリルアセタールを 1.5 当量、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を 2.0 当量用い、室温で反応させる条件が最も良いことがわかった (Entry 4)。

次に、求核剤に様々なケテンシリルアセタールとケテンシリルチオアセタールを用いて、求核付加反応の検討を行った (Table 2-4-2)。

Table 2-4-2 様々なケテンシリルアセタールとケテンシリルチオアセタールを用いた求核付加反応の検討



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Product	Yield (%)
1	Me	OMe	2-4-4a	80
2	Me	OEt	2-4-4b	82
3	Me	O <i>i</i> -Pr	2-4-4c	73
4 <sup>a</sup>	Me	O <i>t</i> -Bu	2-4-4d	57
5	MeO	OMe	2-4-4e	73
6	EtO	OEt	2-4-4f	70
7	H	S <i>t</i> -Bu	2-4-4g	63

<sup>a</sup>Reaction was carried out for 15 min.

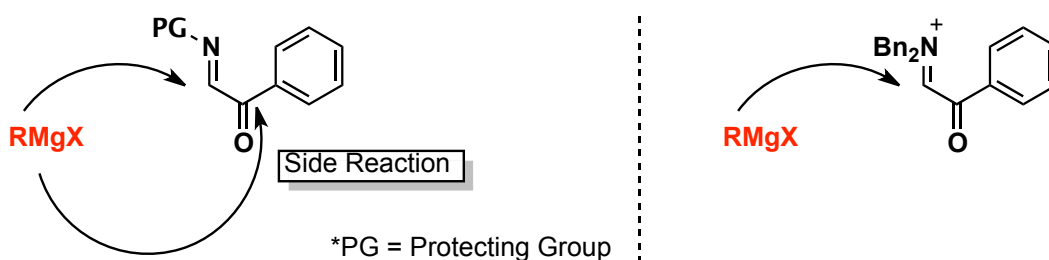
求核剤に四置換のケテンシリルアセタールを用いた場合、置換基  $R^2$  の立体的な影響をほとんど受けることなく中程度から良好な収率で反応が進行した (Entries 1-6)。特に、置換基  $R^1$  にヘテロ原子を有する場合でも反応は進行し、カルボニル基に変換可能なジアルキルアセタール部位を有する  $\beta$ -アミノ酸誘導体を良好な収率で得ることができた (Entries 5-6)。また、二置換のケテンシリルチオアセタールを用いた場合でも反応は円滑に進行した (Entry 7)。

ケテンシリルアセタールに対し、イミニウム塩を求電子剤に用いることで、官能基変換の手掛かりとして優れたエステル及びチオエステルを有する炭素骨格上に速やかにアミノ基を導入し、生理活性物質として有用な  $\beta$ -アミノ酸誘導体を良好な収率で合成することができた。

これまでの実験からイミニウム塩に対する求核付加反応は含窒素化合物の合成において、効果的な手法であるという実験結果を得ることができた。そこで、その他の求核剤を用いて検討を行うことで、アミノシリルエノールエーテルから調製したイミニウム塩のアミノ化剤としての反応性及び汎用性の高さが明らかになるのではないかと考えた。

更なる求核剤の検討に当たって、数ある候補の中から Grignard 試薬とインドール誘導体の二種類を選定した。その理由として、Grignard 試薬は有機リチウム試薬と並ぶ有機金属試薬の代表格であり、求核性が高い上に、様々な Grignard 試薬を容易に調製あるいは入手可能であるといった利点が挙げられるためである。また、Grignard 試薬のような求核性の高い有機金属試薬を用いた場合でも、イミニウム塩の反応性の高さを活かすことで、カルボニル骨格を残したまま官能基選択的に反応が進行するのではないかと期待したからである (Figure 2-4-2)。

Figure 2-4-2 Grignard 試薬に対する  $\alpha$ -イミノカルボニル化合物とイミニウム塩との反応性の比較及び官能基選択的求核付加反応の可能性

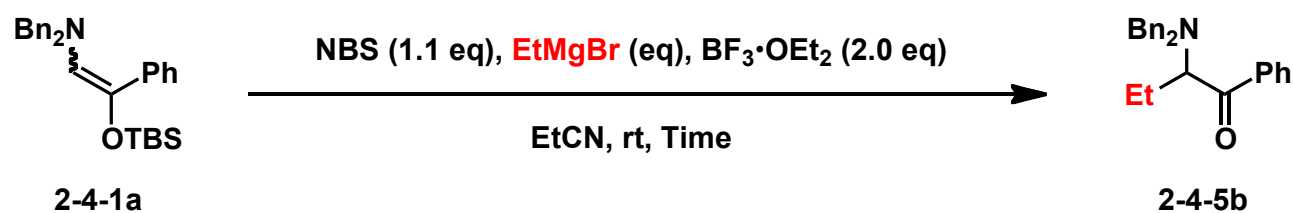


インドール化合物においては魅力的な生理活性化合物群であること及び Friedel-Crafts 反応を例に挙げれば、電氣的に負に帯電していない中性分子であるインドール化合物はアシリウムイオンなどの反応性の高い求電子剤が存在しないと求核剤として反応し難いことから、本手法で発生させたイミニウム塩の求電子性の高さを計る上で最適な求核剤であると考えたからである。

ケテンシリルアセタールを求核剤に用いた場合の最適な反応条件を参考にし、*N*-ブロモスクシンイミド(NBS)を酸化剤に、トリフルオロボランエーテル錯体( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ )を活性化剤に用い、Grignard 試薬を用いた求核付加反応の検討を行った。

Grignard 試薬には臭化エチルマグネシウムを用い、当量及び反応時間の検討を行った (Table 2-4-3)。

Table 2-4-3 EtMgBr を用いた求核付加反応の当量及び反応時間検討

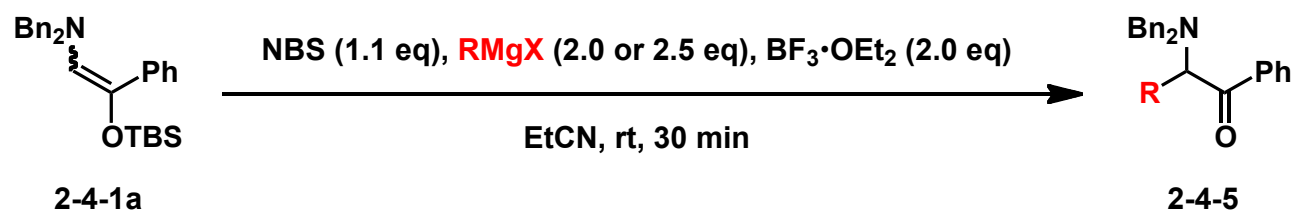


Entry	EtMgBr (eq)	Time	Yield (%)
1	3.0	1 h	60
2	2.5	1 h	72
3	2.0	1 h	70
4	2.0	30 min	74
5	2.0	10 min	71

その結果、いずれの場合においても良好な収率で生成物を得ることができた (Entries 1-5)。特に、臭化エチルマグネシウムを 2.0 当量用い、反応時間を 30 分に設定した反応条件が最も収率良く反応が進行し、生成物が収率 74% で得られることがわかった。

最適化した反応条件を基に、求核剤に様々な Grignard 試薬を用いて、求核付加反応の検討を行った (Table 2-4-4)。

Table 2-4-4 様々な Grignard 試薬を用いた求核付加反応の検討



Entry	RMgX	Product	Yield (%) <sup>a</sup>	Yield (%) <sup>b</sup>	Entry	RMgX	Product	Yield (%) <sup>a</sup>	Yield (%) <sup>b</sup>
1	MeMgBr	2-4-5a	46	56	7	BnMgCl	2-4-5g	30	43
2	EtMgBr	2-4-5b	74	--	8	PhMgBr	2-4-5h	0	0
3	<i>n</i> -PrMgBr	2-4-5c	71	62	9	<i>p</i> -TolylMgBr	2-4-5i	46	38
4	<i>i</i> -PrMgBr	2-4-5d	<63	63	10	<i>p</i> -MeOPhMgBr	2-4-5j	26	47
5	<i>c</i> -PrMgBr	2-4-5e	27	35	11	(2-Thienyl)MgBr	2-4-5k	64	45
6	<i>c</i> -HexMgBr	2-4-5f	58	60	12	EthynylMgBr	2-4-5l	0	0

<sup>a</sup>2.0 equivalent of Grignard reagent was used. <sup>b</sup>2.5 equivalent of Grignard reagent was used.

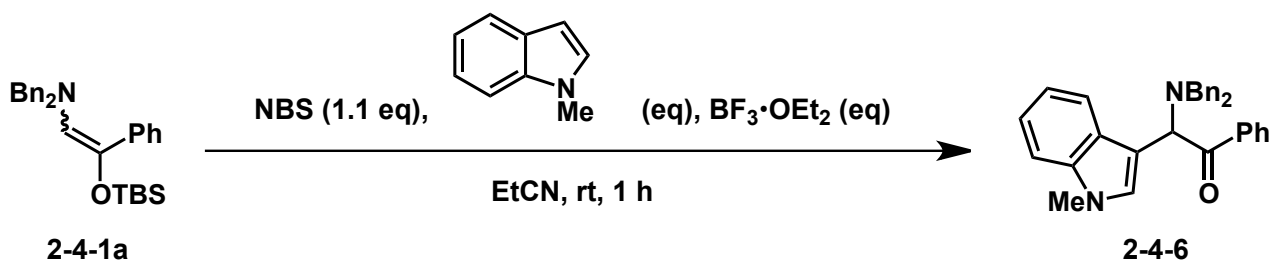


まず、求核性の高いアルキル Grignard 試薬を中心に検討した結果、BnMgCl を除く第一級アルキル Grignard 試薬、*c*-PrMgBr を除く第二級アルキル Grignard 試薬で反応は円滑に進行し、目的の  $\alpha$ -一置換アミノケトンの中程度から良好な収率で得ることができた (Entries 1-9)。芳香族 Grignard 試薬の場合、中程度以下の収率に留まる結果となった (Entries 8-10)。しかしながら、ヘテロ芳香族 Grignard 試薬である臭化チエニルマグネシウムでは収率の向上が観られた (Entry 11)。

全ての Grignard 試薬においてではないが、イミニウム塩の求電子性の高さを利用することで、求核性の高い Grignard 試薬のような有機金属試薬を用いた場合でもカルボニル部位を損なうことなく、反応が進行することを見出すことができた。

次に、インドール誘導体を求核剤に用いた Friedel-Crafts 反応の検討を行った。最初に求核剤として *N*-メチルインドールを用い、条件検討を行った。プロピオニトリル溶媒中、室温でアミノシリルエノールエーテル **2-4-1a** に対し、酸化剤として NBS を 1.1 当量、ルイス酸としてトリフルオロボランエーテル錯体、求核剤として *N*-メチルインドールを加えて反応の検討を行った (Table 2-4-5)。

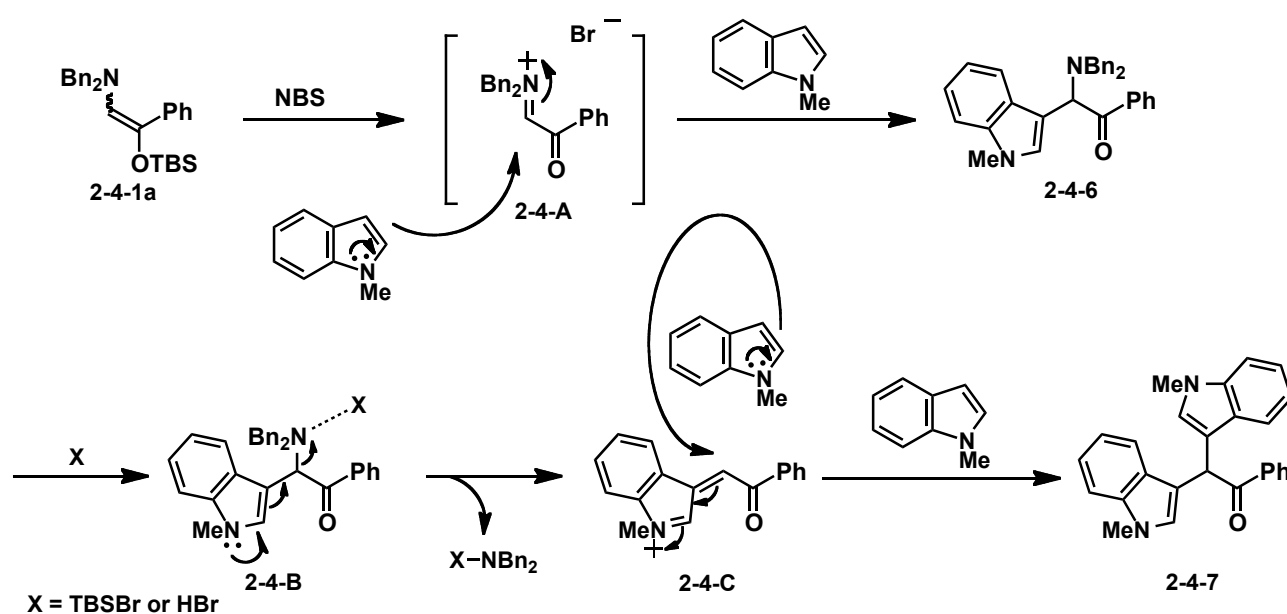
Table 2-4-5 *N*-メチルインドールを用いた求核付加反応の検討



Entry	Indole (eq)	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (eq)	Yield (%)
1	3.0	2.0	0
2	1.1	2.0	0
3	1.1	1.0	0

しかしながら、いずれの場合においても目的の生成物を得ることはできなかった。反応が複雑化したことから *N*-メチルインドールは反応性が高く、一度の求核付加で止まらず、二度の付加反応が起こっていると考えられる。詳細な反応機構は後程述べるためここでは簡略化して説明する (Scheme 2-4-6)。

Scheme 2-4-6 二量体化する反応機構



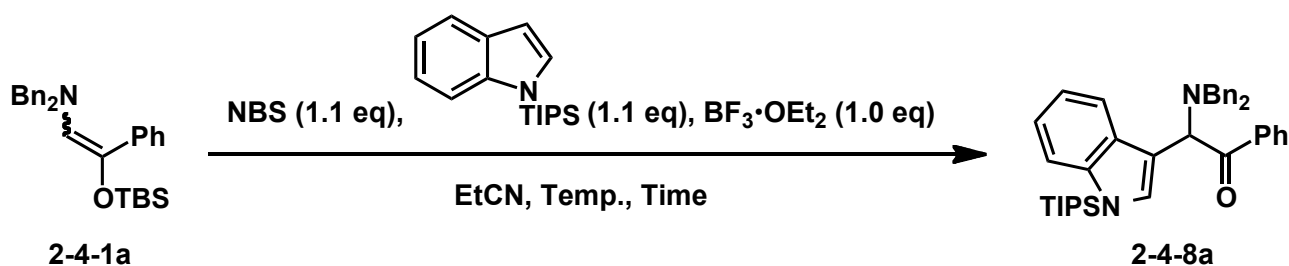
始めに酸化剤がアミノシリルエノールエーテルに作用することでイミニウム塩 **2-4-A** が形成し、その生成したイミニウム塩に *N*-メチルインドールが付加することで目的の付加体 **2-4-6** が得られる。しかしながら、反応系内で臭化水素または TBSBr が発生することで、それがルイス酸となり更なる反応が進行したと考えられる。付加体 **2-4-6** にルイス酸が作用すると同時に *N*-メチルインドールのメチル基がインドールの窒素上の非共有電子対の押し込みを援助して、ジベンジルアミノ基を脱離させ、再度イミニウム塩 **2-4-C** が形成される。これに対して、もう一分子の *N*-メチルインドールが付加することで二量体 **2-4-7** が生成する。

以上のことから *N*-メチルインドールでは窒素原子上のメチル基に

より反応性が高くなっていることから二量化体や副反応が生じたと考えられる。そこで、インドールの窒素原子上の置換基を再考した結果、トリイソプロピルシリル(TIPS)基に辿り着いた。弱い電子求引基であるトリイソプロピルシリル基はインドールに適度な反応性をもたらすとともに、窒素原子上が嵩高くなることからルイス酸が配位し難くなり、ルイス酸の配位による脱離などの副反応を抑制できると考えた。

また、トリイソプロピルシリル(TIPS)基はテトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)で容易に脱保護できる優れた保護基であるという利点も考慮した。そこで次に、トリイソプロピルシリル基を導入したインドールで改めて反応条件の検討を行なった(Table 2-4-6)。

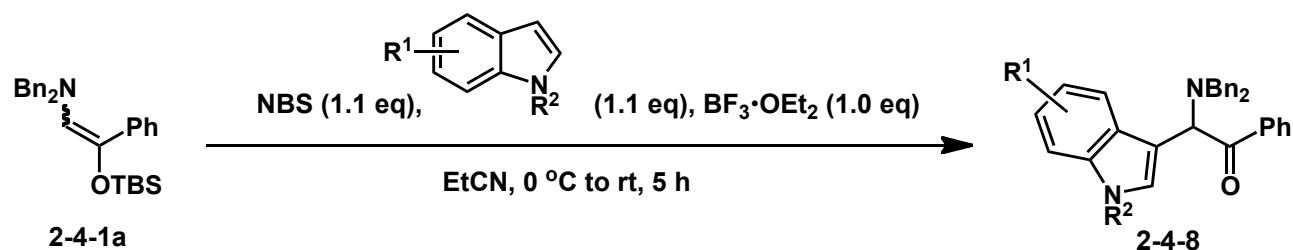
Table 2-4-6 N-トリイソプロピルシリルインドールを用いた求核付加反応の条件検討



Entry	Temp.	Time (h)	Yield (%)
1	rt	5	43
2	rt	10	44
3	0 °C to rt	5	77
4	0 °C	3	51
5	0 °C	5	70

その結果、反応温度を 0°C から室温まで昇温させ、反応時間を 5 時間で行ったとき最も良い収率で目的の化合物 **2-4-8a** を得ることができた(Entry 3)。これを最適条件として、様々なインドール誘導体を用いて反応を行った(Table 2-4-7)。

Table 2-4-7 *N*-トリイソプロピルシリルインドールを用いた求核付加反応の条件検討



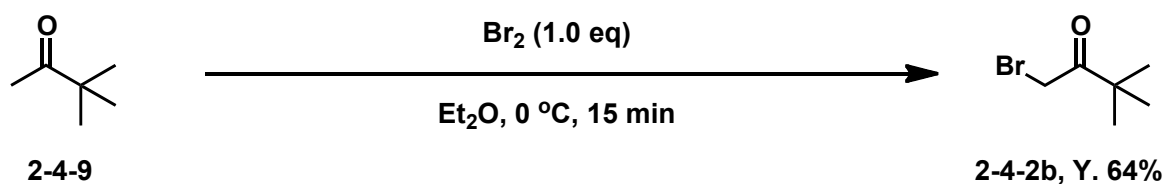
Entry	Indole	Product	Yield (%)	Entry	Indole	Product	Yield (%)
1		2-4-8b	0	5		2-4-8f	67
2		2-4-8c	0	6		2-4-8g	75
3		2-4-8d	0	7		2-4-8h	73
4		2-4-8e	13				

インドールの窒素原子上にトシル基 ( $R^2 = \text{Ts}$ ) や 5 位にニトロ基といった強い電子求引基をもつインドールは求核性が低くなるため、収率が低下してしまった (Entries 1, 4)。また窒素原子上に置換基をもたないインドールでは目的の付加体及びインドールの回収ができず、イミニウムの加水分解から生じるジベンジルアミンのみが回収できたことから、インドールの窒素原子上の非共有電子対にルイス酸が配位し、求核性が低下したため付加反応自体が進行しなかったと考えられる (Entries 2, 3)。一方、*N*-トリイソプロピルシリルインドールにおいては 5 位に電子供与基であるメトキシ基や 5 位あるいは 6 位に電子求引基と考えられるブロモ基を有する場合でも置換基の影響を受けことなく反応は円滑に進行し、生成物を良好な収率で得ることができた (Entries 5-7)。

次に出発物質であるシリルエノールエーテルの置換基をフェニル基から *tert*-ブチル基に変え、Friedel-Crafts 反応の基質検討を行った。まず、出発物質の合成法を以下に示す。

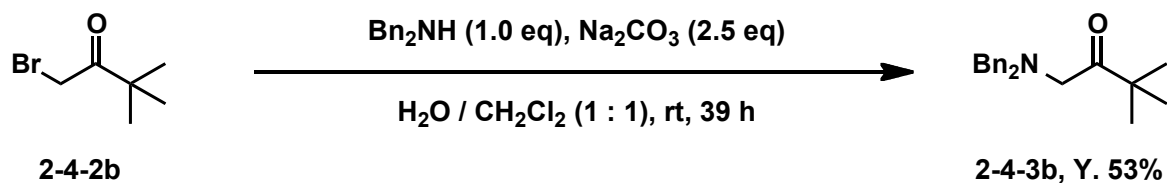
ジエチルエーテル溶媒中、0°C で市販の *tert*-ブチルメチルケトンに対し、1.0 当量の臭素を加え、15 分間反応させることによって、 $\alpha$ -ブロモケトン **2-4-2b** を 64% で得た (Scheme 2-4-7)。

Scheme 2-4-7  $\alpha$ -ブロモケトンの合成



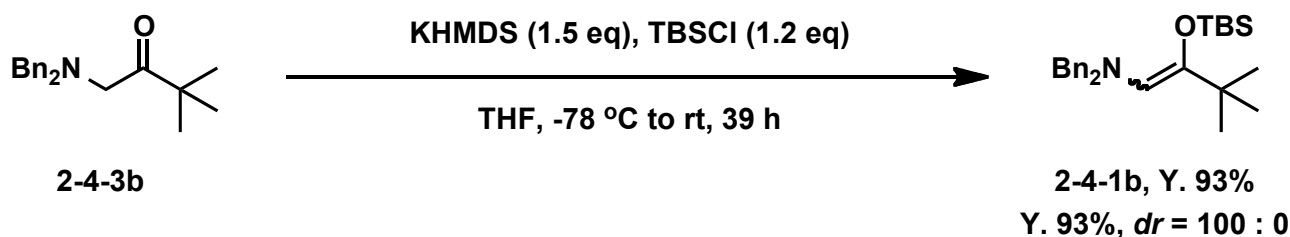
次に、得られたブロモケトン **2-4-2b** に対し、1.0 当量のジベンジルアミン、2.5 当量の炭酸ナトリウムを加え、水 : ジクロロメタン = 1 : 1 の混合溶媒中、室温で 39 時間反応させることによって、 $\alpha$ -ジベンジルアミノケトン **2-4-3b** を 53% で得た (Scheme 2-4-8)。

Scheme 2-4-8  $\alpha$ -ジベンジルアミノケトンの合成



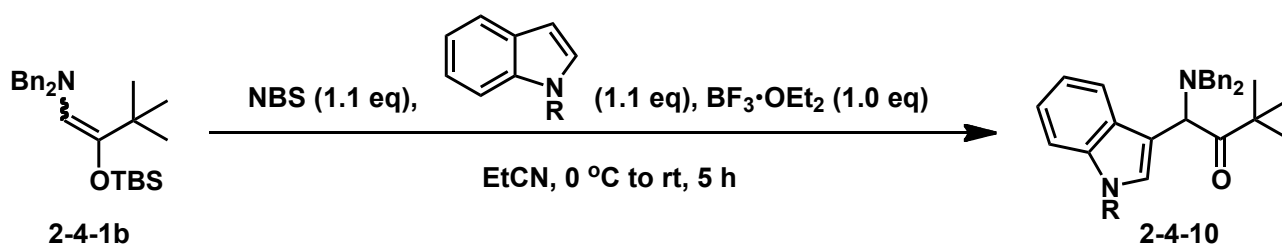
続いて、得られた  $\alpha$ -ジベンジルアミノケトン **2-4-2b** に対し、1.2 当量の *tert*-ブチルジメチルシリルクロライド及び 1.5 当量のポタシウムビストリメチルシリルアミド (KHMDs) を加え、THF 溶媒中 0°C から室温まで自然昇温させ、86 時間反応させることによって、出発物質のアミノシリルエノールエーテル **2-4-1b** を収率 93% で合成した (Scheme 2-4-9)。

## Scheme 2-4-9 アミノシリルエノールエーテルの合成



次に、プロピオニトリル溶媒中、室温でアミノシリルエノールエーテル **2-4-1b** に対し、酸化剤として NBS を 1.1 当量、ルイス酸としてトリフルオロボランエーテル錯体を 1.0 当量、求核剤として 1.1 当量の種々のインドールを用いて反応の検討を行った (Table 2-4-8)。

Table 2-4-8 種々のインドールを用いた求核付加反応の検討



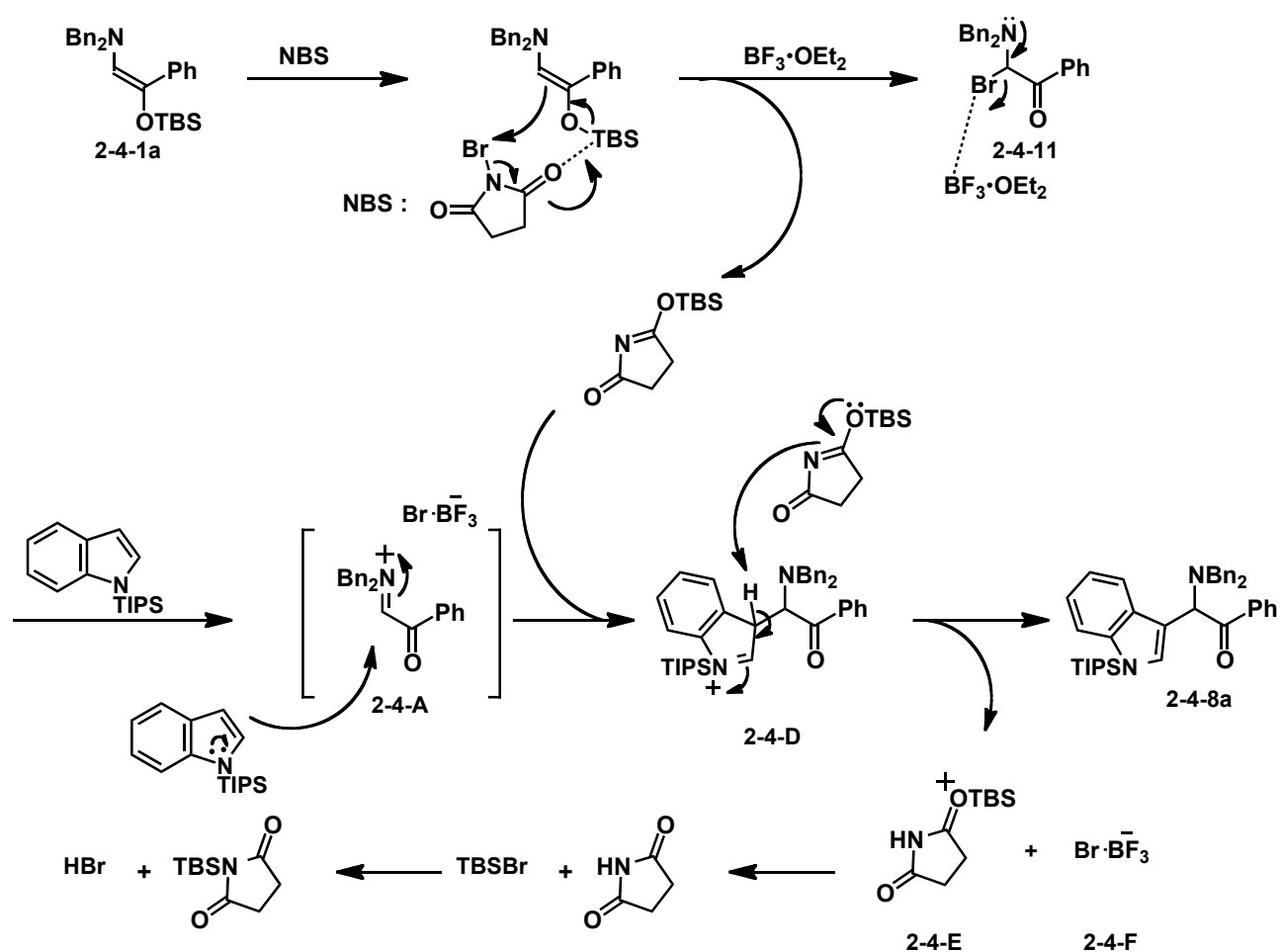
Entry	Indole	Product	Yield (%)	Entry	Indole	Product	Yield (%)
1		2-4-10a	92	3		2-4-10b	12
2 <sup>a</sup>		2-4-10a	45	4		2-4-10c	0

<sup>a</sup>In the absence of  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .

その結果、この基質を用いた場合も *N*-トリイソプロピルシリルインドールは円滑に反応が進行し、良好な結果を与えた (Entry 1)。また、トリフルオロボランエーテル錯体 ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) を加えない場合、収率が低下したことから、反応の進行に大きな役割を果たしていることがわかった (Entry 2)。

最後に、考えられる反応機構を次に示した (Scheme 2-4-10)。

Scheme 2-4-10 反応機構



まず NBS によって、アミノシリルエノールエーテル **2-4-1a** の酸化反応が進行することで  $\alpha$ -ブロモケトン **2-4-11** となる。そして、窒素原子上の非共有電子対の押し込みにより、臭化物イオンの脱離を伴ってイミニウムイオン **2-4-A** が形成される。この時  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  は臭素原子に配位することで、臭化物イオンの脱離を促進していると考えられる。次に、イミニウムイオン **2-4-A** に対し、インドール誘導体が求核付加反応を起こすことでカチオン種 **2-4-D** を形成し、最後に芳香族化を経ることにより目的の  $\alpha$ -置換アミノケトン **2-4-8a** が得られる。また、この時、脱離する **2-4-E** と **2-4-F** から TBSBr あるいは HBr が副生する。

以上述べたように、アミノシリルエノールエーテルの酸化によって調製したイミニウム塩と様々な求核剤との反応が中程度から良好な収率で進行することを見出した。

求核剤にケテンシリルアセタールを用いた場合には、イミニウム塩を求電子剤に用いることで、官能基変換の手掛かりとして優れたエステル及びチオエステルを有する炭素骨格上に速やかにアミノ基を導入し、生理活性物質として有用な $\beta$ -アミノ酸誘導体を良好な収率で合成することができた。また、求核性の強い Grignard 試薬のような有機金属反応剤を用いた場合でも、カルボニル部位を損なうことなく官能基選択的に反応を行うことができた。更に、有機金属反応剤に比べて反応性の低いインドール誘導体を求核剤に用いることで生理活性物質としての応用が期待できるインドール骨格にアミノ基を導入することも可能であることを見出した。

以上、ケトン由来のシリルエノラート誘導体においても酸化剤と反応させることで、イミニウム塩を調製可能であり、良好な収率で求核反応が進行することを明らかにすることができた。



## 実験項 Part 1

### Reductive Aldol Reaction of Azetidin-3-ones Promoted by Titanium Tetraiodide

#### Table of contents

1. General methods for part 1, 2, and 3:	112
2. Synthesis of azetin-3-ones:	113-114
3. Experimental Procedure:	115-126

## 1. General methods

<sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded with a JEOL EX-270, a JEOL ECX-400P, or a JEOL α-500 spectrometer using tetramethylsilane as an internal standard. Infrared spectra were determined on a JASCO FT/IR-460 spectrometer with the substance as a neat film on a NaCl plate or as a pellet of a mixture with KBr. Mass spectra were recorded on a JEOL JMS-700D (EI), JEOL AccuTOF JMS-T100GCV (FI) and, SHIMADZU GCMS-QP2010 Ultra (CI) spectrometers. All solvents were dried and distilled prior to use. Dichloromethane was distilled from calcium hydride. Propionitrile was distilled from calcium hydride and stored over Molecular Sieves 4A. Purification of products was performed by column chromatography on silica gel (Kanto Chemical Co. Inc., Silica Gel 60 N (spherical, neutral)) and/or preparative TLC on silica gel (Merck Kiesel Gel GF<sub>254</sub>). Various azetidin-3-ones were synthesized according to the previously reported literatures.<sup>1-5</sup> All reactions were carried out under an argon atmosphere. Titanium tetraiodide was purified by sublimation (180 °C/0.8 mmHg). All reactions were carried out under an argon atmosphere. KHMDS, Methyl Magnesium Bromide, Viny Magnesium Bromide and Ethynyl Magnesium Bromide were purchased from Aldrich<sup>®</sup> and used as received. Other Grignard reagents were prepared by the ordinary methods using appropriate alkyl (aryl) halides and magnesium. *n*-Butyl lithium was purchased from Kanto Chemical<sup>®</sup>.

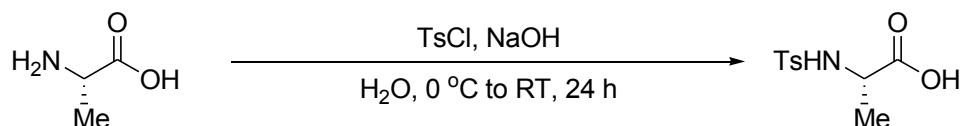
## 2. Experimental Procedure

### 1) Synthesis of Azetidin-3-ones from Various $\alpha$ -Amino Acids

#### A typical procedure for the synthesis of azetidin-3-ones from various $\alpha$ -amino acids

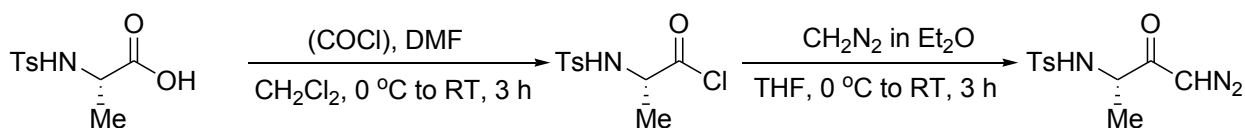
Various azetidin-3-ones were synthesized according to the previously reported literatures as below.<sup>1-5</sup>

#### 1. Preparation of *N*-Ts-protected amino acids



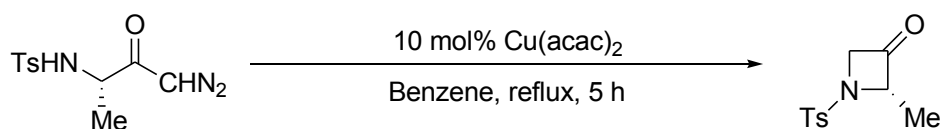
To a solution of L-alanine (10.0 g, 112 mmol) in 2M aq. NaOH (112 mL, 224 mmol) at 0 °C was added TsCl (21.4 g, 112 mmol) in one portion. After 30 min a further portion of 2M aq. NaOH (10 mL, 20 mmol) was added, and the reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 24 h. The whole mixture was washed twice with Et<sub>2</sub>O and the combined organic layer was extracted with 2M aq. NaOH (10 mL, 20 mmol). The combined basic aqueous layers were cooled to -10 °C and acidified (pH 1) by the addition of 12 N HCl. The precipitate was collected by filtration and washed brine, H<sub>2</sub>O and EtOH, and concentrated in vacuo to give *N*-Ts-protected L-alanine in 75% yield (20.47 g, 84.1 mmol).

#### 2. Preparation of *N*-Ts-protected $\alpha$ -diazocarbonyl derivatives



The *N*-Ts-protected L-alanine (6.08 g, 25 mmol) was dissolved in dry dichloromethane (100 mL). The solution was cooled and stirred under argon atmosphere. Oxalyl dichloride (2.7 mL, 30 mmol) was added, followed by the addition of few drops of DMF. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 3 h. Removal of the solvent gave the acyl chloride. The crude residue was used in the next step without any purification. The acyl chloride was dissolved in anhydrous THF (20 mL). The solution was added dropwise to a solution of diazomethane in diethylether at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 3 h and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography with *n*-hexane/ethylacetate (1:1) to give  $\alpha$ -diazocarbonyl compound in 52% yield (3.486 g, 13.0 mmol) over two steps.

#### 3. Preparation of *N*-Ts-2-alkylazetidin-3-one



The  $\alpha$ -diazocarbonyl compound (3.49 g, 13 mmol) was added to a solution of Cu(acac)<sub>2</sub> (341 mg, 1.3 mmol) in anhydrous benzene (100 mL). The reaction mixture was refluxed for 5 h under argon atmosphere. The solvent was removed by evaporation and the crude product was purified by column

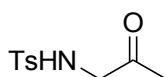
chromatography with *n*-hexane/dichloromethane/diethyl ether (15:3:2) to give *N*-Ts-2-alkylazetidin-3-one in 68% yield (2.13 g, 8.9 mmol).

**-References-**

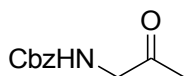
- (1) J. Wang, Y. Hou, P. Wu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2277.
- (2) J. Wang, Y. Hou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1919.
- (3) M. B. Berry, D. Craig, *Synlett* **1992**, 41.
- (4) S. Hanessian, J. Fu, *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1812.
- (5) M. P. Moyer, P. L. Feldman, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5223.

**-A typical experimental procedure-****Reductive ring-opening reaction (Table 1-5-1, entry 3)**

A solution of *N*-*p*-tosyl-azetidin-3-one **1-5-1** (22.5 mg, 0.10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) was added to a solution of titanium tetraiodide (166.6 mg, 0.30 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 15 h. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>. The whole mixture was diluted with AcOEt (5.0 mL), followed by the addition of 10% aq. NaHSO<sub>3</sub>. The mixture was filtered through a Celite pad. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (*n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O = 2/3/2) to give 1-(*p*-tosylamino)propan-2-one **1-5-3** (80%, 18.2 mg).



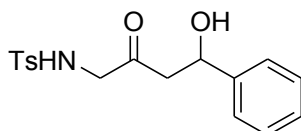
1-(*p*-tosylamino)propan-2-one **1-5-3**. white solid; mp 96-97 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2.11 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.85 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 5.31 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 21.5, 27.1, 52.1, 127.1, 129.8, 136.1, 143.8, 201.0. IR (neat) 3279, 3038, 2970, 1718, 1407, 1363, 1343, 1162, 1103, 1094, 816, 706, 546 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S (M)<sup>+</sup> 227.0616, found 227.0613.



Benzyl 2-oxopropylcarbamate **1-5-4**. colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2.19 (s, 3H), 4.11 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.46 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 5H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 27.1, 51.2, 67.0, 128.1, 128.2, 128.5, 136.2, 156.0, 202.7. IR (neat) 3305, 3083, 2949, 1716, 1689, 1557, 1293, 732 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (M)<sup>+</sup> 207.0895, found 207.0895.

**Reductive aldol reaction (Scheme 1-5-6)**

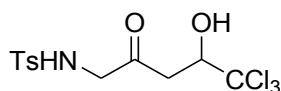
A solution of *N*-*p*-tosyl-azetidin-3-one **1-5-1** (22.5 mg, 0.10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) and a solution of benzaldehyde (15.9 mg, 0.15 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) were added to a mixture of titanium tetraiodide (83.3 mg, 0.15 mmol) and titanium tetrachloride (0.15 mL, 0.15 mmol, 0.1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 15 h. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>. The whole mixture was diluted with AcOEt (5.0 mL), followed by the addition of 10% aq. NaHSO<sub>3</sub>. The mixture was filtered through a Celite pad. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed once with *n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O = 3/3/2) to give 4-hydroxy-4-phenyl-1-(*p*-tosylamino)butan-2-one **1-5-5** (12%, 4.6 mg).



*4-hydroxy-4-phenyl-1-(p-tosylamino)butan-2-one* **1-5-5**. white solid; mp 96-97 °C; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2.43 (s, 3H), 2.61 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 3.4, 16.2 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 9.5, 16.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 4.9, 18.9 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 4.9, 18.9 Hz, 1H), 5.09 (ddd, *J* = 3.1, 3.4, 9.5 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 4.9, 4.9 Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 7H), 7.71-7.74 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 21.5, 48.9, 52.4, 70.1, 125.5, 127.2, 128.1, 128.7, 129.8, 136.1, 142.3, 143.9, 203.4. IR (neat) 3510, 3290, 3063, 3031, 2921, 1724, 1598, 1452, 1404, 1330, 1161, 1092, 815, 755, 702, 661, 551 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S (M)<sup>+</sup> 315.0929, found 315.0928.

### Reductive aldol reaction (Scheme 1-5-7)

A solution of *N-p*-tosyl-azetidin-3-one **1-5-1** (22.5 mg, 0.10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) and a solution of chloral (22.1 mg, 0.15 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) were added to a mixture of titanium tetraiodide (83.3 mg, 0.15 mmol) and titanium tetrachloride (0.15 mL, 0.15 mmol, 0.1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 15 h. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>. The whole mixture was diluted with AcOEt (5.0 mL), followed by the addition of 10% aq. NaHSO<sub>3</sub>. The mixture was filtered through a Celite pad. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed once with *n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O = 3/3/2) to give 5,5,5-trichloro-4-hydroxy-1-(*p*-tosylamino)pentan-2-one **1-5-6** (41%, 15.4 mg).

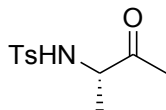


*5,5,5-trichloro-4-hydroxy-1-(p-tosylamino)pentan-2-one* **1-5-6**. white solid; mp 118-119 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2.43 (s, 3H), 2.90 (dd, *J* = 9.0, 16.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 2.5, 16.5 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.60 (ddd, *J* = 2.5, 4.8, 9.0 Hz, 1H), 5.46 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.73-7.76 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 21.5, 42.1, 52.5, 78.6, 102.1, 127.2, 129.9, 136.0, 144.0, 201.1. IR (neat) 3478, 3273, 3046, 2924, 2360, 1728, 1404, 1372, 1339, 1162, 1091, 1063, 811, 778, 668, 553 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S (M)<sup>+</sup> 372.9709, found 372.9710.

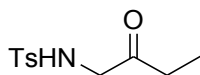
### Reductive ring-opening reaction (Table 1-5-2, entry 1)

A solution of *N-p*-tosyl-2-methylazetidin-3-one **1-5-1b** (23.9 mg, 0.10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) was added to a solution of titanium tetraiodide (111.1 mg, 0.20 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 15 h. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>. The whole mixture was diluted with AcOEt (5.0 mL), followed by the addition of 10% aq. NaHSO<sub>3</sub>. The mixture was filtered through a Celite pad. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over

anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed once with *n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O = 4/3/2) to give a mixture of 3-(*p*-tosylamino)butan-2-one **1-5-7b** and 1-(*p*-tosylamino)butan-2-one **1-5-8b** (89%, 21.5 mg, 95:5).



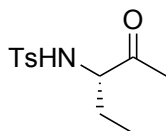
3-(*p*-tosylamino)butan-2-one **1-5-7b**. white solid; mp 71-72 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.93 (dq, *J* = 6.2, 7.3 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 18.8, 21.5, 26.2, 57.6, 127.1, 129.7, 136.9, 143.7, 205.5. IR (neat) 3276, 2984, 2928, 1717, 1598, 1424, 1335, 1163, 1127, 1092, 816, 667, 551 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>S (M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O)<sup>+</sup>198.0589, found 198.0592.



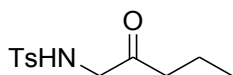
1-(*p*-tosylamino)butan-2-one **1-5-8b**. white solid; mp 83-84 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.37 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.83 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 5.29 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.5, 21.5, 33.4, 51.0, 127.2, 129.8, 136.1, 143.8, 204.0. IR (neat) 3280, 2973, 2922, 1717, 1411, 1328, 1163, 1094, 814, 547 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>S (M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O)<sup>+</sup>184.0432, found 184.0437.

### Reductive ring-opening reaction (Table 1-5-2, entry 2)

A solution of *N*-*p*-tosyl-2-ethylazetidin-3-one **1-5-1c** (23.9 mg, 0.10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) was added to a solution of titanium tetraiodide (83.3 mg, 0.15 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) at rt. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>. The whole mixture was diluted with AcOEt (5.0 mL), followed by the addition of 10% aq. NaHSO<sub>3</sub>. The mixture was filtered through a Celite pad. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed once with *n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O = 5/3/2) to give a mixture of 3-(*p*-tosylamino)pentan-2-one **1-5-7c** and 1-(*p*-tosylamino)pentan-2-one **1-5-8c** (66%, 16.9 mg, 83:17).



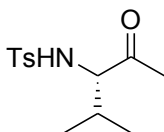
3-(*p*-tosylamino)pentan-2-one **1-5-7c**. white solid; mp 74-75 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.86 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 3H), 1.62 (ddq, *J* = 6.9, 7.3, 14.4 Hz, 1H), 1.87 (ddq, *J* = 4.8, 7.3, 14.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.89 (ddd, *J* = 4.8, 6.6, 6.9 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.69-7.72 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.7, 21.5, 25.3, 26.6, 62.8, 127.1, 129.7, 136.8, 143.6, 205.3. IR (neat) 3273, 2972, 2935, 2925, 1715, 1598, 1453, 1422, 1334, 1251, 1163, 1125, 1092, 816, 670 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>S (M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O)<sup>+</sup>212.0745, found 212.0752.



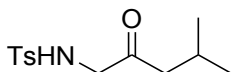
*1-(p-tosylamino)pentan-2-one* **1-5-8c**. white solid; mp 81-82 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.55 (tq, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 5.30 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.72-7.54 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 13.5, 17.1, 21.5, 41.9, 51.4, 127.2, 129.8, 136.1, 143.8, 203.6. IR (neat) 3277, 2956, 2918, 1717, 1597, 1445, 1407, 1321, 1159, 1163, 1088, 810, 668 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>S (M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O)<sup>+</sup>184.0432, found 184.0435.

### Reductive ring-opening reaction (Table 1-5-2, entry 3)

A solution of *N-p*-tosyl-2-isopropylazetid-3-one **1-5-1d** (26.7 mg, 0.10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) was added to a solution of titanium tetraiodide (166.6 mg, 0.30 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) at rt. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>. The whole mixture was diluted with AcOEt (5.0 mL), followed by the addition of 10% aq. NaHSO<sub>3</sub>. The mixture was filtered through a Celite pad. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed once with *n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O = 5/3/2) to give a mixture of 4-methyl-3-(*p*-tosylamino)pentan-2-one **1-5-7d** and 4-methyl-1-(*p*-tosylamino)pentan-2-one **1-5-8d** (76%, 21.6 mg, 77:23).



*4-methyl-3-(p-tosylamino)pentan-2-one* **1-5-7d**. white solid; mp 77-78 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.07 (dsept, *J* = 3.7, 6.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.81 (dd, *J* = 3.7, 8.7 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.67-7.70 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 16.1, 19.9, 21.5, 27.5, 30.1, 66.9, 127.2, 129.6, 136.7, 143.6, 205.7. IR (neat) 3276, 3055, 2967, 2925, 2870, 1719, 1599, 1451, 1408, 1330, 1251, 1161, 1128, 1093, 1039, 856, 812, 670, 546 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>S (M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O)<sup>+</sup> 226.0902, found 226.0893.

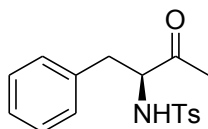


*4-methyl-1-(p-tosylamino)pentan-2-one* **1-5-8d**. white solid; mp 63-65 °C; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 2.03 (t septuplet, *J* = 6.7, 7.0 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.80 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 5.35 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 21.5, 22.3, 24.7, 48.9, 51.8, 127.2, 129.8, 136.0, 143.8, 203.3. IR (neat) 3275, 2956, 2925, 2869, 1716, 1600, 1322, 1161, 1038, 814, 688 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>S (M-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O)<sup>+</sup>184.0432, found 184.0434.

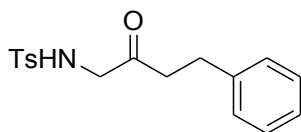


**Reductive ring-opening reaction (Table 1-5-2, entry 4)**

A solution of *N*-*p*-tosyl-2-benzylazetid-3-one **1-5-1e** (31.5 mg, 0.10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) was added to a solution of titanium tetraiodide (166.6 mg, 0.30 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) at rt. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>. The whole mixture was diluted with AcOEt (5.0 mL), followed by the addition of 10% aq. NaHSO<sub>3</sub>. The mixture was filtered through a Celite pad. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed once with *n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O = 5/3/2) to give a mixture of 4-phenyl-3-(*p*-tosylamino)butan-2-one **1-5-7e** and 4-phenyl-1-(*p*-tosylamino)butan-2-one **1-5-8e** (82%, 26.2 mg, 92:8).



4-phenyl-3-(*p*-tosylamino)butan-2-one **1-5-7e**. white solid; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2.02 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.91 (dd, *J* = 6.4, 14.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 6.4, 14.0 Hz, 1H), 4.10 (dt, *J* = 6.4, 7.3 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 5H), 7.56-7.59 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 14.5, 20.6, 31.3, 55.6, 120.1, 120.3, 121.8, 122.2, 122.7, 127.9, 129.6, 136.7, 198.8. IR (neat) 3279, 2922, 2852, 1717, 1559, 1453, 1404, 1319, 1159, 1072, 813, 665 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>S (M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O)<sup>+</sup> 274.0902, found 274.0913.

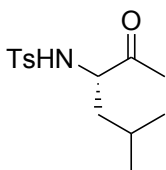


4-phenyl-1-(*p*-tosylamino)butan-2-one **1-5-8e**. white solid; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2.42 (s, 3H), 2.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 5.25 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.16-7.28 (m, 5H), 7.69-7.71 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 21.5, 29.4, 41.6, 51.6, 126.5, 127.1, 128.1, 128.6, 129.8, 134.1(?), 139.8, 143.8, 202.8. IR (neat) 3281, 3064, 3031, 2925, 2857, 1718, 1601, 1497, 1449, 1319, 1161, 1091, 815, 696 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S (M)<sup>+</sup> 317.1086, found 317.1078.

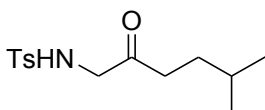
**Reductive ring-opening reaction (Table 1-5-2, entry 5)**

A solution of *N*-*p*-tosyl-2-isobutylazetid-3-one **1-5-1f** (26.7 mg, 0.10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) was added to a solution of titanium tetraiodide (166.6 mg, 0.30 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) at rt. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>. The whole mixture was diluted with AcOEt (5.0 mL), followed by the addition of 10% aq. NaHSO<sub>3</sub>. The mixture was filtered through a Celite pad. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed once with *n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O = 3/3/2) to give a mixture of

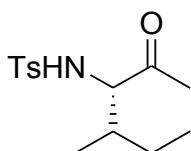
5-methyl-3-(*p*-tosylamino)hexan-2-one **1-5-7f** and 5-methyl-1-(*p*-tosylamino)hexan-2-one **1-5-8f** (97%, 27.6 mg, 63:37).



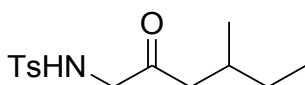
*5-methyl-3-(p-tosylamino)hexan-2-one* **1-5-7f**. white solid; mp 59-60 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.87 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 3H), 0.88 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 3H), 1.31 (ddd,  $J$  = 4.5, 9.7, 14.0 Hz, 1H), 1.42 (ddd,  $J$  = 4.0, 9.7, 14.0 Hz, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.90 (ddd,  $J$  = 4.0, 8.4, 9.7 Hz, 1H), 5.31 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.68-7.71 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 21.4, 23.3, 24.5, 26.8, 41.2, 60.7, 127.3, 129.8, 136.8, 143.8, 206.5. IR (neat) 3238, 2957, 2875, 1722, 1597, 1161, 1088, 1039, 821, 664  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$ ) $^+$  240.1058, found 240.1061.



*5-methyl-1-(p-tosylamino)hexan-2-one* **1-5-8f**. white solid; mp 82-83 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.83 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 6H), 1.34-1.49 (m, 3H), 2.33 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.83 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 2H), 5.39 (t,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 21.5, 22.1, 27.5, 32.2, 38.1, 51.2, 127.2, 129.7, 136.0, 143.7, 204.0 IR (neat) 3464, 2953, 2871, 1719, 1495, 1467, 1405, 1370, 1346, 1323, 1159, 1119, 1092, 1064, 1019, 849, 812, 674  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$  ( $\text{M}$ ) $^+$  283.1242, found 283.1246.



*(S)-4-methyl-3-(p-tosylamino)hexan-2-one* **1-5-7g**. white solid; mp °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.84 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.00 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H), 1.03 (m, 1H), 1.17 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.81 (dd,  $J$  = 3.9, 8.8 Hz, 1H), 5.30 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.67-7.69 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 11.6, 16.3, 21.4, 23.6, 27.6, 37.2, 66.7, 127.3, 129.6, 129.7, 136.6, 143.6, 205.9. IR (neat) 3290, 3022, 2929, 1717, 1425, 1339, 1216, 1162, 1093, 755, 671  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI) Calculated for

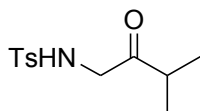


*4-methyl-1-(p-tosylamino)hexan-2-one* **1-5-8g**. white solid; mp 82-87 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0.77 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 3H), 0.81 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 2.11 (dd,  $J$  = 8.1, 15.7 Hz, 1H), 2.29 (dd,  $J$  = 6.0, 15.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.79 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 2H), 5.34 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 1H),

7.28-7.30 (m, 2H), 7.71-7.73 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 11.3, 19.23, 21.7, 29.4, 31.1, 47.1, 51.9, 127.3, 129.9, 136.1, 143.9, 203.6. IR (neat) 3278, 3072, 2959, 2877, 1719, 1600, 1369, 1163, 1121, 1092, 814, 688  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI) Calculated for

#### Reductive ring-opening reaction (Scheme 1-5-11, equation 1)

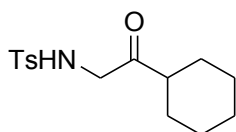
A solution of *N*-*p*-tosyl-2,2-dimethylazetididin-3-one **1-5-1i** (25.3 mg, 0.10 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) was added to a solution of titanium tetraiodide (83.3 mg, 0.15 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) at 0 °C. The reaction was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$ . The whole mixture was diluted with AcOEt (5.0 mL), followed by the addition of 10% aq.  $\text{NaHSO}_3$ . The mixture was filtered through a Celite pad. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed once with *n*-hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  = 3/3/2) to give 3-methyl-1-(*p*-tosylamino)butan-2-one **1-5-8i** (92%, 23.4 mg).



3-methyl-1-(*p*-tosylamino)butan-2-one **1-5-8i**. white solid; mp 75-76 °C;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.02 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.52 (septuplet,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 3.88 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 2H), 5.30 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.71-7.73 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 18.0, 21.5, 38.8, 49.4, 127.2, 129.7, 136.1, 143.8, 207.3. IR (neat) 3291, 3042, 2975, 2924, 2869, 1705, 1599, 1405, 1347, 1251, 1166, 1032, 808, 668  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$ ) $^+$  184.0432, found 184.0423.

#### Reductive ring-opening reaction (Scheme 1-5-11, equation 2)

A solution of *N*-*p*-tosyl-spirohexylazetididin-3-one **1-5-1j** (29.3 mg, 0.10 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) was added to a solution of titanium tetraiodide (83.3 mg, 0.15 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 7 h. The reaction was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$ . The whole mixture was diluted with AcOEt (5.0 mL), followed by the addition of 10% aq.  $\text{NaHSO}_3$ . The mixture was filtered through a Celite pad. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed once with *n*-hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  = 5/3/2) to give 1-cyclohexyl-2-(*p*-tosylamino)ethanone **1-5-8j** (61%, 18.0 mg).

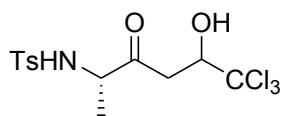


1-cyclohexyl-2-(*p*-tosylamino)ethanone **1-5-8j**. white solid; mp 85-86 °C;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.36 (m, 5H), 1.67 (m, 5H), 2.27 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.88 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 2H), 5.36 (t,  $J$  = 4.2 Hz, 1H),

7.25-7.35 (m, 2H), 7.68-7.77 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 21.5, 25.3, 28.1, 48.4, 49.6, 127.2, 129.7, 136.0, 143.7, 206.5. IR (neat) 3285, 3042, 2939, 2921, 1717, 1598, 1455, 1411, 1321, 1167, 817, 710,  $667\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Calculated for  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}-\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}$ ) $^+$ 184.0432, found 184.0432.

#### Reductive aldol reaction (Table 1-5-7, entry 4)

A solution of *N*-*p*-tosyl-2-methylazetid-3-one **1-5-1b** (47.8 mg, 0.20 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) and a solution of chloral (58.8 mg, 0.40 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) were added to a mixture of titanium tetraiodide (222.2 mg, 0.40 mmol) and indium trichloride (88.4 mg, 0.40 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred for 15 h. The reaction was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$ . The whole mixture was diluted with AcOEt (5.0 mL), followed by the addition of 10% aq.  $\text{NaHSO}_3$ . The mixture was filtered through a Celite pad. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed twice with *n*-hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  = 5/3/2 to once with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  only) to give 5,5,5-trichloro-4-hydroxy-1-(*p*-tosylamino)pentan-2-one **1-5-9b** (70%, 54.0 mg, *dr* = 68 : 32).



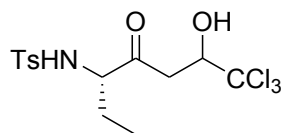
6,6,6-trichloro-5-hydroxy-2-(*p*-tosylamino)hexan-3-one **1-5-9b** -upper. white solid;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.35 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.90 (dd,  $J$  = 9.2, 16.7 Hz, 1H), 3.08 (ddd,  $J$  = 1.2, 2.2, 16.7 Hz, 1H), 3.21 (dd,  $J$  = 1.2, 4.6 Hz, 1H), 4.00 (dq,  $J$  = 6.9, 7.1 Hz, 1H), 4.52 (ddd,  $J$  = 2.2, 4.6, 9.2 Hz, 1H), 5.41 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 18.3, 21.6, 40.8, 58.0, 78.9, 102.1, 127.2, 129.9, 136.7, 144.0, 205.4. IR (neat) 3675, 3447, 3283, 2989, 2928, 1720, 1644, 1422, 1329, 1160, 1092, 1038, 810,  $712\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$  ( $\text{M}-\text{CCl}_3$ ) $^+$ 256.0644, found 256.0643.

6,6,6-trichloro-5-hydroxy-2-(*p*-tosylamino)hexan-3-one **1-5-9b** -downer. white solid;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.33 (d,  $J$  = 6.9, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.84 (dd,  $J$  = 2.3, 17.4 Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J$  = 9.1, 17.4 Hz, 1H), 3.24 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 4.03 (dq,  $J$  = 6.9, 7.3 Hz, 1H), 4.52 (ddd,  $J$  = 2.3, 4.2, 9.1 Hz, 1H), 5.38 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.71-7.75 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 18.2, 21.5, 40.8, 57.5, 78.4, 102.2, 127.2, 129.9, 136.7, 144.0, 205.0. IR (neat) 3519, 3320, 3046, 2971, 1916, 1715, 1598, 1349, 1164, 1038, 673,  $576\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Calculated for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$  ( $\text{M}-\text{CCl}_3$ ) $^+$ 256.0644, found 256.0643.

#### Reductive aldol reaction (Table 1-5-8, entry 7)

A solution of *N*-*p*-tosyl-2-ethylazetid-3-one **1-5-1c** (50.6 mg, 0.20 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) and a solution of chloral (58.8 mg, 0.40 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) were added to a mixture of titanium tetraiodide (222.2 mg, 0.40 mmol) and indium trichloride (88.4 mg, 0.40 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred for 15 h. The reaction was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$ . The whole mixture was diluted with AcOEt (5.0

mL), followed by the addition of 10% aq. NaHSO<sub>3</sub>. The mixture was filtered through a Celite pad. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed once with *n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O = 3/3/2) to give 5,5,5-trichloro-4-hydroxy-1-(*p*-tosylamino)heptan-2-one **1-5-9c** (80%, 64.2 mg, *dr* = 80 : 20).



*1,1,1*-trichloro-2-hydroxy-5-(*p*-tosylamino)heptan-4-one **1-5-9c** -upper. white solid; mp 111-112 °C;

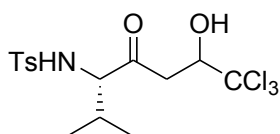
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.88 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 3H), 1.61 (ddq, *J* = 7.1, 7.3, 14.4 Hz, 1H), 1.88 (ddq, *J* = 5.1, 7.3, 14.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.80 (dd, *J* = 9.1, 16.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 1.3, 4.3 Hz, 1H), 3.02 (ddd, *J* = 1.3, 2.1, 16.5 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 5.1, 7.1, 7.3 Hz, 1H), 4.45 (ddd, *J* = 2.1, 4.4, 9.2 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.1, 21.5, 25.0, 42.2, 62.6, 78.3, 102.1, 127.3, 129.8, 136.7, 143.9, 204.8. IR (neat) 3519, 3320, 3046, 2971, 1916, 1715, 1598, 1349, 1164, 1038, 673, 576 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>S (M-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup>212.0745, found 212.0765.

*1,1,1*-trichloro-2-hydroxy-5-(*p*-tosylamino)heptan-4-one **1-5-9c** -downer. white solid; mp 111-112 °C;

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.90 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 3H), 1.58 (ddq, *J* = 6.9, 7.3, 14.6 Hz, 1H), 1.87 (ddq, *J* = 4.6, 7.3, 14.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.72 (ddd, *J* = 1.2, 2.3, 17.6 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 8.7, 17.6 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 1.2, 4.6 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 4.6, 6.9, 8.0 Hz, 1H), 4.47 (ddd, *J* = 2.3, 4.6, 8.7 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.1, 21.5, 25.0, 42.2, 62.6, 78.3, 102.1, 127.3, 129.8, 136.7, 143.9, 204.8. IR (neat) 3471, 3255, 2969, 2928, 2885, 1719, 1598, 1293, 1167, 1091, 808, 664 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>S (M-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup>212.0745, found 212.0765.

#### Reductive aldol reaction (Table 1-5-9, entry 5)

A solution of *N*-*p*-tosyl-2-isopropylazetid-3-one **1-5-1d** (53.5 mg, 0.20 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) and a solution of chloral (59.0 mg, 0.40 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) were added to a solution of titanium tetraiodide (222.2 mg, 0.40 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) at rt. The reaction mixture was stirred for 15 h. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>. The whole mixture was diluted with AcOEt (5.0 mL), followed by the addition of 10% aq. NaHSO<sub>3</sub>. The mixture was filtered through a Celite pad. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed twice with *n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O = 5/3/2) to give 1,1,1-trichloro-2-hydroxy-6-methyl-5-(*p*-tosylamino)heptan-4-one **1-5-9d** (43%, 36.0 mg, *dr* = 81:19).

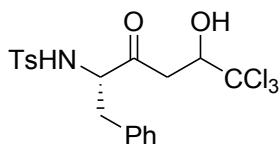


*1,1,1-trichloro-2-hydroxy-6-methyl-5-(p-tosylamino)heptan-4-one* **1-5-9d** -upper. white solid; mp 134-135 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.74 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.13 (dsept, *J* = 3.9, 6.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.71 (dd, *J* = 9.2, 16.5 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 1.2, 4.6 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 1.2, 1.8, 16.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 3.9, 8.7 Hz, 1H), 4.36 (ddd, *J* = 1.8, 4.6, 9.2 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 16.3, 19.8, 21.6, 29.7, 42.3, 67.3, 78.9, 102.1, 127.5, 129.7, 136.5, 143.9, 205.7. IR (neat) 3472, 3287, 3023, 2965, 2916, 2848, 1719, 1598, 1328, 1163, 1094, 1046, 816, 757, 671, 570 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>S (M-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 226.0902, found 226.0895.

*1,1,1-trichloro-2-hydroxy-6-methyl-5-(p-tosylamino)heptan-4-one* **1-5-9d** -downer. white solid; mp 133-134 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 0.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.14 (dsept, *J* = 3.7, 6.9 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.57 (dd, *J* = 1.8, 17.4 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 9.2, 17.4 Hz, 1H), 3.12 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 3.7, 9.4 Hz, 1H), 4.40 (ddd, *J* = 1.8, 3.9, 9.2 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.68-7.71 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 16.1, 19.9, 21.5, 29.8, 42.9, 66.4, 78.2, 102.1, 127.4, 129.7, 136.5, 143.9, 205.0. IR (neat) 3445, 3283, 3046, 2967, 2926, 1716, 1653, 1559, 1455, 1395, 1166, 1092, 1043, 810, 723, 664 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>S (M-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 226.0902, found 226.0895.

#### Reductive aldol reaction (Table 1-5-10, entry 7)

A solution of *N-p*-tosyl-2-benzylazetid-3-one **1-5-1e** (63.1 mg, 0.20 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) and a solution of chloral (59.0 mg, 0.40 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) were added to a solution of titanium tetraiodide (222.2 mg, 0.40 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) at 0°C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 15 h. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>. The whole mixture was diluted with AcOEt (5.0 mL), followed by the addition of 10% aq. NaHSO<sub>3</sub>. The mixture was filtered through a Celite pad. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed twice with *n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O = 5/3/2) to give 1,1,1-trichloro-2-hydroxy-6-methyl-5-(*p*-tosylamino)heptan-4-one **1-5-9e** (41%, 34.4 mg, *dr* = 63 : 37).



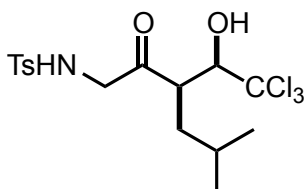
*6,6,6-trichloro-5-hydroxy-1-phenyl-2-(p-tosylamino)hexan-3-one* **1-5-9e** -upper. white solid; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2.42 (s, 3H), 2.85 (dd, *J* = 9.2, 17.0 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 7.5, 14.0 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 6.4, 14.0 Hz, 1H), 3.03 (ddd, *J* = 1.1, 1.8, 17.0 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 1.1, 4.6 Hz, 1H), 4.08 (ddd, *J* = 6.4, 6.9, 7.5 Hz, 1H), 4.45 (ddd, *J* = 1.8, 4.6, 9.2 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.99-7.01 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 5H), 7.53-7.56 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 21.6, 37.9, 42.1, 63.0, 78.7, 102.2, 127.2, 127.6, 129.0, 129.1, 129.8, 134.4, 135.9, 144.0, 206.1. IR (neat) 3484, 3285, 3061, 2923, 2853, 1722, 1599,

1333, 1159, 1091, 811, 664  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_4\text{Cl}_3\text{O}_2$ ) $^+$ 274.0902, found 274.0890.

*6,6,6-trichloro-5-hydroxy-1-phenyl-2-(p-tosylamino)hexan-3-one* **1-5-9e** –downer. white solid;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.40 (s, 3H), 2.81 (ddd,  $J$  = 0.9, 2.3, 17.7 Hz, 1H), 2.88-2.95 (m, 2H), 3.00 (dd,  $J$  = 6.4, 14.0 Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J$  = 0.9, 5.0 Hz, 1H), 4.16 (td,  $J$  = 6.4, 8.2 Hz, 1H), 4.48 (ddd,  $J$  = 2.3, 5.0, 8.9 Hz, 1H), 5.13 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 5H), 7.58-7.60 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 21.5, 37.9, 42.9, 62.3, 78.2, 102.2, 127.2, 127.5, 128.9, 129.4, 129.8, 134.4, 136.3, 143.9, 204.8. IR (neat) 3502, 3275, 3061, 2921, 1718, 1649, 1349, 1159, 1038, 809, 701, 664, 576  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_4\text{Cl}_3\text{O}_2$ ) $^+$ 274.0902, found 274.0890.

### Reductive aldol reaction (Scheme 1-5-17)

To a mixture of  $\text{TiI}_4$  (111 mg, 0.20 mmol),  $\text{TiCl}_4$  (0.02 mL, 0.2 mmol), and  $\text{Pd}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$  (33.2 mg, 0.10 mmol) was added  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) at room temperature. The mixture was cooled to 0  $^\circ\text{C}$  and to it was added successively a solution of *N-p*-tosyl-2-isobutylazetid-3-one **1-5-1f** (28.1 mg, 0.10 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) and that of chloral (29.4 mg, 0.20 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . The resulting mixture was gradually warmed up to room temperature during 15 h and sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$ , AcOEt (5.0 mL), and 10% aq.  $\text{NaHSO}_3$  were added successively to quench the reaction. The mixture was filtrated through a Celite pad. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (20 mL x 3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo to give a crude product. Purification on silica gel TLC (*n*-hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  = 2/3/2, twice) gave (*R* $^*$ )-3-((*R* $^*$ )-2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl)-5-methyl-1-(tosylamino)hexan-2-one **1-5-10f** (28.5 mg, 66%).

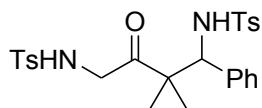


(*R* $^*$ )-3-((*R* $^*$ )-2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl)-5-methyl-1-(tosylamino)hexan-2-one **1-5-10f**. White solid; mp 99-100  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.88 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 0.92 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.31-1.37 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.58-1.65 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.31 (ddd,  $J$  = 1.7, 6.3, 8.0 Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J$  = 4.4, 20.0 Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J$  = 4.4, 20.0 Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J$  = 1.7, 9.0 Hz, 1H), 4.79 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 5.28 (t,  $J$  = 4.4, Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.5, 21.9, 22.5, 25.4, 40.0, 44.8, 52.8, 85.2, 102.4, 127.3, 129.8, 135.9, 144.1, 209.0. IR (KBr): 3478, 3278, 2933, 2870, 1703, 1321, 1166, 1096, 934, 809, 782, 662, 588  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{NO}_4\text{S}$  ( $\text{M}$ ) $^+$  429.0335, found 429.0346.

### Reductive Mannich-type reaction (Table 1-5-17, entry 5)

A solution of *N-p*-tosyl-2,2-dimethylazetid-3-one **1-5-1i** (25.3 mg, 0.10 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) and phenyl-*N*-tosylmethanimine (51.8 mg, 0.20 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) were added to a solution of titanium tetraiodide (83.3 mg, 0.15 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 15 h. The reaction was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$ . The whole

mixture was diluted with AcOEt (5.0 mL), followed by the addition of 10% aq. NaHSO<sub>3</sub>. The mixture was filtered through a Celite pad. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (20 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O = 1/3/2) to give 3,3-dimethyl-4-phenyl-1,4-bis(*p*-tosylamino)butan-2-one **1-5-11i** (48%, 24.7 mg).



*3,3-dimethyl-4-phenyl-1,4-bis(p-tosylamino)butan-2-one* **1-5-11i**. white solid; mp 76-77 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.03 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.67 (dd, *J* = 4.3, 19.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 4.8, 19.2 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 4.3, 4.8 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.73-6.75 (m, 2H), 6.92-6.99 (m, 2H), 7.03-7.07 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.69-7.71 (m, 4H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 20.7, 21.3, 21.5, 23.9, 49.1, 50.6, 64.5, 126.9, 127.1, 127.5, 127.9, 128.0, 129.0, 129.8, 136.1, 137.0, 142.9, 143.8, 208.8. IR (neat) 3283, 3019, 2978, 2926, 2876, 1716, 1599, 1456, 1403, 1328, 1215, 1162, 1092, 1032, 915, 813, 755, 704, 668 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>S (M)<sup>+</sup>184.0432, found 184.0434.



## 実験項 Part2

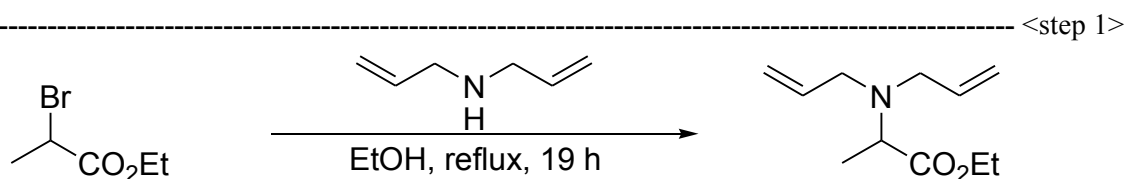
### Synthesis of $\alpha, \alpha$ -Disubstituted $\alpha$ -Amino Esters; Nucleophilic Addition to the Iminium Salt Generated from Amino Ketene Silyl Acetal

#### Table of contents

1. Synthesis of Amino Ketene Silyl Acetal Substrate:	128-139
2. Experimental Procedure:	140-153

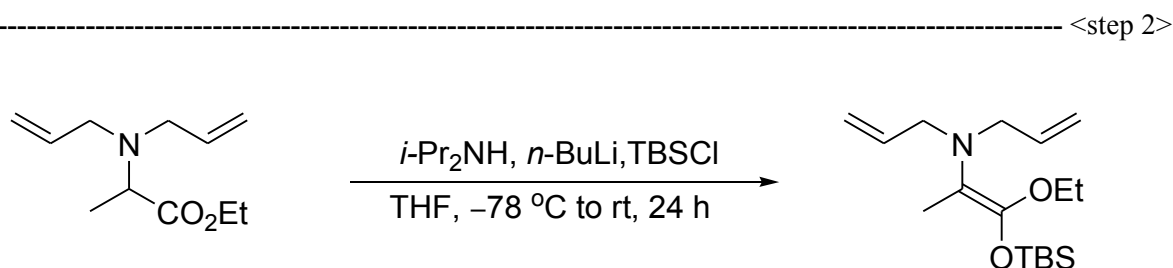
## 1) Synthesis of Amino Ketene Silyl Acetal Substrate

### Synthesis of tetra-substituted amino ketene silyl acetal **2-3-3a**.



Under an argon atmosphere, to a solution of ethyl 2-bromopropionate (20.9 g, 115 mmol) in EtOH (30.0 mL) was added diallylamine (15.6 mL, 127 mmol). The reaction mixture was refluxed for 19 h. After the reaction, the whole mixture was concentrated in vacuo, followed by the addition of 1 M aq. NaOH. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml x 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 10/1) to give ethyl 2-(diallylamino)propanoate **2-3-1a** (65%, 15.0 g).

*Ethyl 2-(diallylamino)propanoate 2-3-1a*.—Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 3.14 (dd, *J* = 6.9, 14.6 Hz, 2H), 3.28 (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), 5.76-7.86 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 14.3, 14.8, 53.5, 57.3, 60.0, 116.9, 136.5, 173.8. IR (neat) 3081, 2980, 2938, 2819, 1732, 1642, 1449, 1378, 1159, 993, 920 cm<sup>-1</sup>. MS (EI): Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 124.1126, found 124.1127.

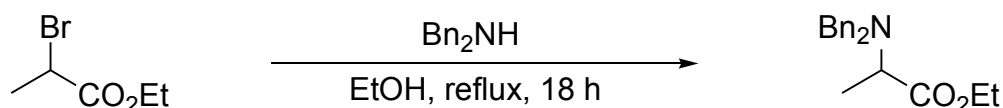


Under an argon atmosphere, to a solution of diisopropylamine (3.08 mL, 22 mmol) in THF (40.0 mL) was added *n*-butyl lithium (1.61 M in *n*-hexane, 13.7 mL, 22 mmol) at 0 °C. Solutions of ethyl 2-(diallylamino)propanoate (3.95 g, 20 mmol) in THF (20.0 mL) and *tert*-butyldimethylchlorosilane (3.32 g, 22 mmol) in THF (20.0 mL) were successively added to a solution of LDA at -78 °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 24 h. The whole mixture was concentrated in vacuo followed by filtration through a Celite pad with *n*-hexane. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) to give the amino ketene silyl acetal **2-3-3a** (50%, 3.15 g, *E/Z* = >99/<1). The stereochemistry of amino ketene silyl acetal **2-3-3a** was determined in an analogy to the amino ketene silyl acetal **2-3-10c**.

*N,N*-Diallyl-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-ethoxyprop-1-en-2-amine **2-3-3a**. *E/Z* = >99/<1; Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C-NMR (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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) 3076, 2932, 2859, 1734, 1686, 1468, 1362, 1201, 1127, 836, 782 cm<sup>-1</sup>. MS (FI): Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>Si (M<sup>+</sup>) 311.23, found 311.23.

### Synthesis of tetra-substituted amino ketene silyl acetal **2-3-3b**.

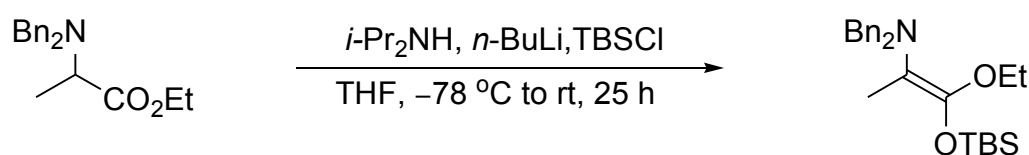
----- <step 1>



To a solution of ethyl 2-bromopropionate (20.9 g, 115 mmol) in EtOH (30.0 mL) was added dibenzylamine (15.3 mL, 127 mmol). The reaction mixture was refluxed for 18 h. After the reaction, the whole mixture was concentrated in vacuo, followed by the addition of 1 M aq. NaOH. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml x 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)propanoate **2-3-1b** (35%, 12.2 g).

*Ethyl 2-(dibenzylamino)propanoate 2-3-1b*.<sup>1</sup> Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.33-1.34 (m, 6H), 3.49 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.83 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 4.13-4.27 (m, 2H), 7.20-7.39 (m, 10H). <sup>13</sup>C-NMR (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 14.5, 15.0, 54.4, 56.1, 60.1, 126.9, 128.2, 128.6, 140.0, 173.8.

----- <step 2>

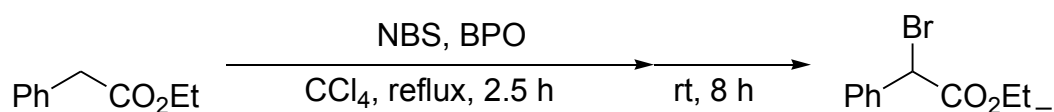


Under an argon atmosphere, to a solution of diisopropylamine (3.08 mL, 22 mmol) in THF (40.0 mL) was added *n*-butyl lithium (1.61 M in *n*-hex, 13.7 mL, 22 mmol) at 0 °C. A solution of ethyl 2-(dibenzylamino)propanoate (5.95 g, 20 mmol) in THF (20.0 mL) and that of *tert*-butyldimethylchlorosilane (3.32 g, 22 mmol) in THF (20.0 mL) were successively added to the preceding solution of LDA at -78 °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 25 h. After the reaction, the whole mixture was concentrated in vacuo, followed by the filtration through a Celite pad with *n*-hexane. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) to give tetra-substituted amino ketene silyl acetal **2-3-3b** (59%, 4.89 g, *E/Z* = >99/<1). The stereochemistry of amino ketene silyl acetal **2-3-3b** was determined in an analogy to the amino ketene silyl acetal **2-3-10c**.

*N,N*-Dibenzyl-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-ethoxyprop-1-en-2-amine **2-3-3b**. *E/Z* = >99/<1; Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -0.00 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.36 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 3.79 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 4H), 7.28-7.42 (m, 6H), 7.47-7.52 (m, 4H). <sup>13</sup>C-NMR (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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) 3062, 3029, 2932, 2858, 1733, 1681, 1495, 1453, 1361, 1254, 1191, 1145, 838, 698 cm<sup>-1</sup>. MS (CI): Calculated for C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>2</sub>Si (M<sup>+</sup>) 411.26, found 411.30.

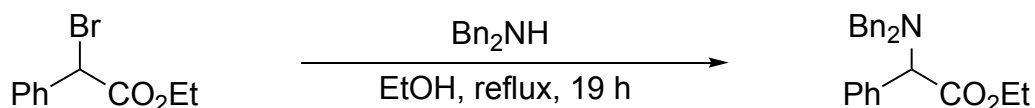
### Synthesis of tetra-substituted amino ketene silyl acetal **2-3-4** or **2-3-10a**.

----- <step 1>



To a solution of ethyl 2-phenylacetate (8.21 g, 50 mmol) in CCl<sub>4</sub> (50.0 mL) were added successively *N*-bromosuccinimide (10.7 g, 60.0 mmol) and benzoylperoxide (1.211 g, 5.0 mmol). The reaction mixture was refluxed for 2.5 h. After the stirring the whole mixture for 8 h at ambient temperature, it was filtered through a Celite pad with CCl<sub>4</sub>. The whole mixture was concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (n-hexane/AcOEt = 10/1) to give ethyl 2-bromo-2-phenylacetate (52%, 6.28 g).

----- <step 2>

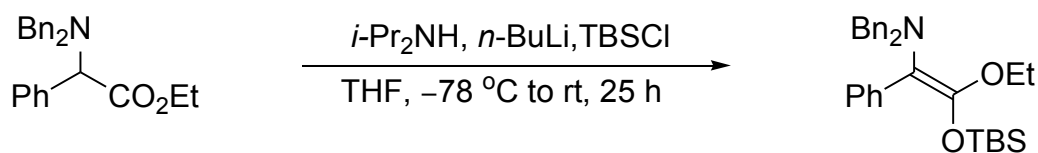


To a solution of ethyl 2-bromo-2-phenylacetate (4.03 g, 16.6 mmol) in EtOH (50.0 mL) was added dibenzylamine (3.50 mL, 18.2 mmol). The reaction mixture was refluxed for 19 h. After the reaction, the whole mixture was concentrated in vacuo, followed by the addition of 1 M aq.NaOH. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml x 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (n-hexane/AcOEt = 20/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2-phenylacetate **2-3-2a** (83%, 4.95 g).

*Ethyl 2-(dibenzylamino)-2-phenylacetate* **2-3-2a**. <sup>1</sup> Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.73 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 3.75 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 4.20-4.34 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 7.19-7.35 (m, 15H). <sup>13</sup>C-NMR (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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.

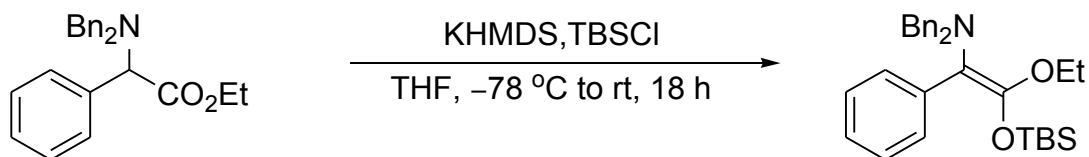
&lt;step 3&gt;

&lt;method A&gt;



To a solution of diisopropylamine (0.93 mL, 6.6 mmol) in THF (15.0 mL) was added *n*-Butyl lithium (1.38 M in *n*-hex, 5.2 mL, 7.2 mmol) at 0 °C. A solution of ethyl 2-(dibenzylamino)-2-phenylacetate (1.95 g, 5.4 mmol) in THF (8.0 mL) and a solution of *tert*-butyldimethylchlorosilane (1.180 g, 7.8 mmol) in THF (7.0 mL) were successively added to the preceding solution of LDA at -78 °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 24 h. After the reaction, the whole mixture was concentrated in vacuo, followed by the filtration through a Celite pad with *n*-hexane. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) to give **tetra-substituted amino ketene silyl acetal 2-3-4** (39%, 1.01 g, *E/Z* = 85/15). The stereochemistry of amino ketene silyl acetal **2-3-4** was determined by the analogy of amino ketene silyl acetal **2-3-10c**.

&lt;method B&gt;

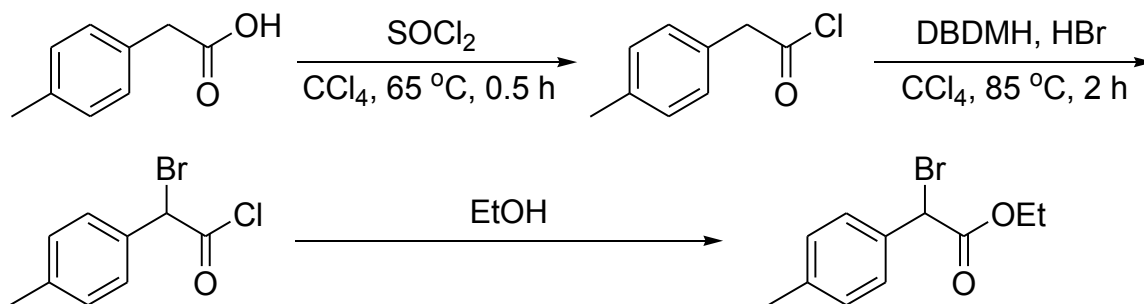


To a solution of KHMDS (0.50 M in toluene 35.4 mL, 17.7 mmol) was added *tert*-butyldimethylchlorosilane (2.67 g, 17.7 mmol) in THF (20.0 mL) at -78 °C. A solution of ethyl 2-(dibenzylamino)-2-phenylacetate (5.31 g, 14.7 mmol) in THF (20.0 mL) was successively added to the preceding solution at -78 °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 18 h. After the reaction, the whole mixture was concentrated in vacuo, followed by the filtration through a Celite pad with *n*-hexane. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/triethylamine = 10/1) to give **tetra-substituted amino ketene silyl acetal 2-3-4** (48%, 1.67 g, *E/Z* = 90/10). The stereochemistry of amino ketene silyl acetal **2-3-4** was determined in an analogy to the amino ketene silyl acetal **2-3-10c**.

*N,N*-Dibenzyl-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-ethoxy-1-phenylethenamine **2-3-4**. *E/Z* = 85/15 to 90/10; Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -0.38 (s, 6H), 0.71 (s, 9H), 1.06 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.44 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.94 (s, 4H), 7.17-7.35 (m, 13H), 7.50-7.54 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -5.3, 14.7, 17.8, 25.5, 55.1, 65.0, 114.0, 125.7, 126.6, 127.3, 127.9, 129.2, 130.4, 138.5, 139.9, 149.2. IR (neat) 3060, 3028, 2930, 2858, 1641, 1484, 1453, 1254, 1204, 1045, 838, 697 cm<sup>-1</sup>. MS (CI): Calculated for C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>2</sub>Si (M<sup>+</sup>) 473.28, found 473.30.

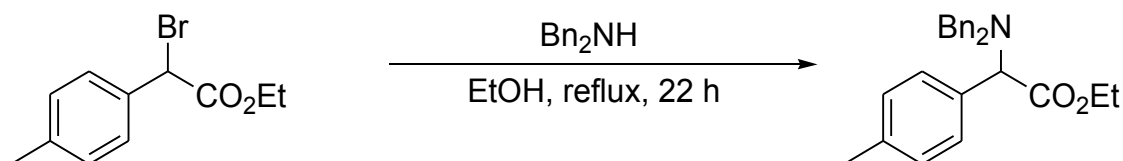
### Synthesis of tetra-substituted amino ketene silyl acetal 2-3-10b

&lt;step 1&gt;



To a solution of 2-*p*-tolylacetic acid (10.0 g, 66.6 mmol) in CCl<sub>4</sub> (10.0 mL) was added thionyl chloride (19.4 ml, 266 mmol). The reaction mixture was refluxed for 0.5 h. *N,N*-Dibromodimethylhydantoin (11.4 g, 79.9 mmol) and HBr (a few drops) and CCl<sub>4</sub> (50 mL) were added to the reaction mixture. The reaction mixture was heated at 85 °C for 2 h. After cooling, the whole mixture was concentrated in vacuo followed by the addition of EtOH (4.7 ml, 79.9 mmol). The reaction mixture was stirred for a few minutes and concentrated in vacuo. Filtration through a Celite pad with CCl<sub>4</sub> followed by concentration in vacuo gave the 2-bromoester. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) to give ethyl 2-bromo-2-*p*-tolylacetate (73%, 11.8 g).

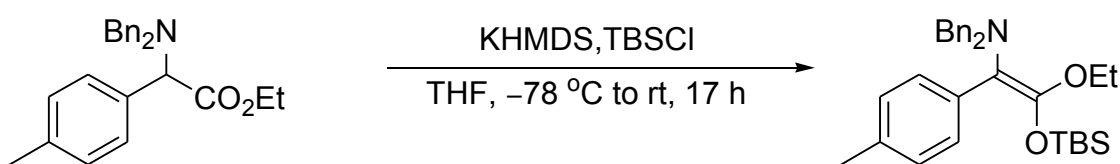
&lt;step 2&gt;



To a solution of ethyl 2-bromo-2-*p*-tolylacetate (11.8 g, 48.8 mmol) in EtOH (50.0 mL) was added dibenzylamine (10.3 mL, 53.6 mmol). The reaction mixture was refluxed for 22 h. After the reaction, the whole mixture was concentrated in vacuo followed by the addition of 1 M aq. NaOH. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2-*p*-tolylacetate **2-3-2b** (15%, 2.82 g).

*Ethyl 2-(dibenzylamino)-2-p-tolylacetate 2-3-2b*. <sup>1</sup>-Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 14.4, 21.1, 54.2, 60.3, 65.7, 126.9, 128.2, 128.7, 128.8, 129.0, 133.7, 137.4, 139.7, 172.3.

&lt;step 3&gt;

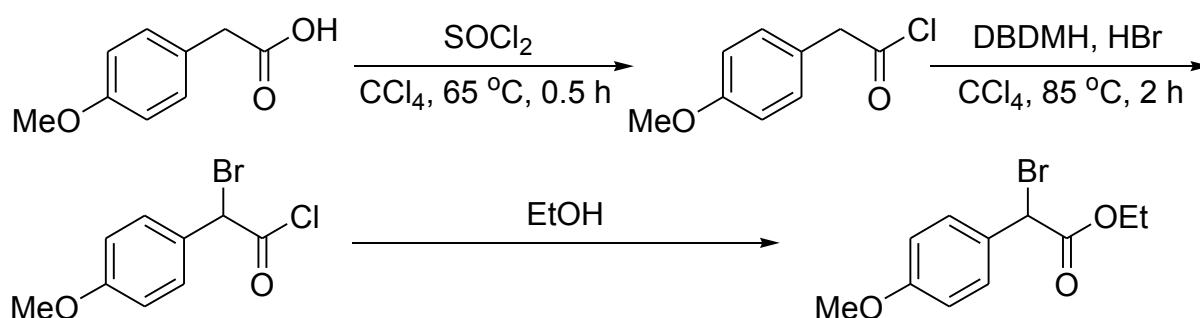


To a solution of KHMDS (0.50 M in toluene 18.0 mL, 9.00 mmol) was added *tert*-butyldimethylchlorosilane (1.36 g, 9.00 mmol) in THF (10.0 mL) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . A solution of ethyl 2-(dibenzylamino)-2-*p*-tolylacetate (2.82 g, 7.50 mmol) in THF (10.0 mL) was successively added to the preceding solution at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 17 h. After the reaction, the whole mixture was concentrated in vacuo, followed by the filtration through a Celite pad with *n*-hexane. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (eluent of *n*-hexane/Et<sub>2</sub>O = 100/1 and 10%v/v triethylamine) to give **tetra-substituted amino ketene silyl acetal 2-3-10b** (53%, 1.94 g, *E/Z* = 92/8). The stereochemistry of amino ketene silyl acetal **2-3-10b** was determined in an analogy to the amino ketene silyl acetal **2-3-10c**.

*N,N*-Dibenzyl-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-ethoxy-1-*p*-tolylethenamine **2-3-10b**. *E/Z* = 92/8; Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = -0.38 (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), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.17-7.44 (m, 12H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = -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) 3061, 3027, 2930, 2858, 1641, 1456, 1254, 1203, 1155, 1047, 839, 698 cm<sup>-1</sup>. MS (CI): Calculated for C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub>Si (M<sup>+</sup>) 487.29, found 487.30.

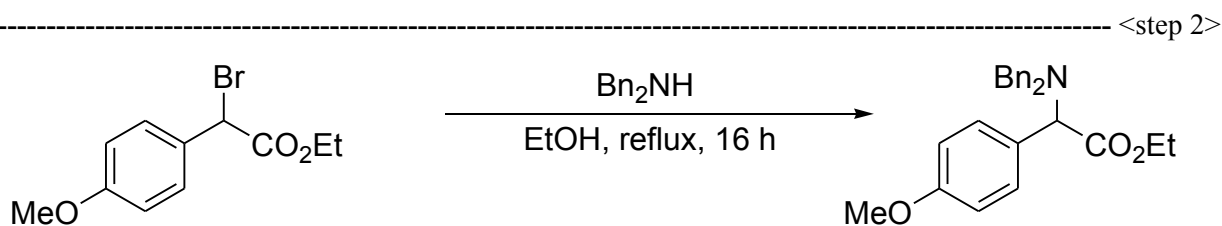
### Synthesis of tetra-substituted amino ketene silyl acetal-2-3-10c

&lt;step 1&gt;



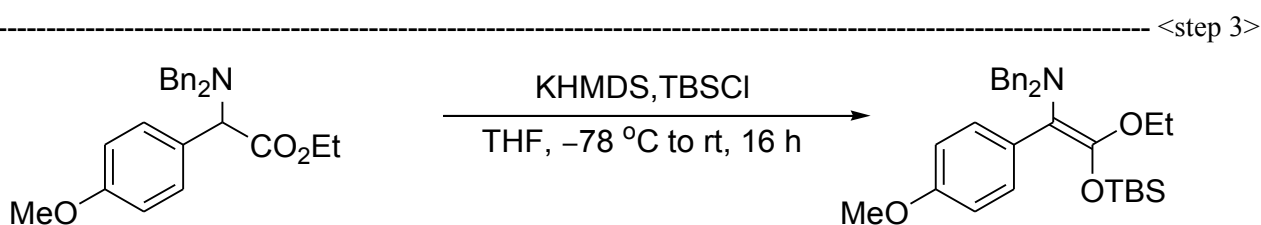
To a solution of 2-(4-methoxyphenyl)acetic acid (34.0 g, 205 mmol) in CCl<sub>4</sub> (60 mL) was added thionyl chloride (50.2 mL, 818 mmol). The reaction mixture was refluxed for 0.5 h. *N,N*-Dibromodimethylhydantoin (29.3 g, 102 mmol) and HBr (10 drops) and CCl<sub>4</sub> (50 mL) were added to the reaction mixture. The reaction mixture was heated at  $85\text{ }^\circ\text{C}$  for 2 h. After cooling, the whole mixture was concentrated in vacuo followed by the addition of EtOH (14.3 mL, 246 mmol). The reaction mixture was stirred for a few minutes and concentrated in vacuo. Filtration through a Celite pad with CCl<sub>4</sub> followed by concentration in vacuo gave the 2-bromoester. The crude product was purified by column chromatography

on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) to give the mixture of ethyl 2-bromo-2-(4-methoxyphenyl)acetate (6%, 3.52 g).



To a solution of ethyl 2-bromo-2-(4-methoxyphenyl)acetate (3.52 g, 15.4 mmol) in EtOH (40.0 mL) was added dibenzylamine (3.5 mL, 18.5 mmol). The reaction mixture was refluxed for 16 h. After the reaction, the whole mixture was concentrated in vacuo, followed by the addition of 1 M aq. NaOH. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 4/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2-(4-methoxyphenyl)acetate **2-3-2c** (62%, 3.70 g).

*Ethyl 2-(dibenzylamino)-2-(4-methoxyphenyl)acetate 2-3-2c.* <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.73 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.77 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 4.14-4.36 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 6.85-6.87 (m, 2H), 7.19-7.35 (m, 12H). <sup>13</sup>C-NMR (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 14.4, 54.1, 55.2, 60.3, 65.2, 113.7, 126.9, 128.2, 128.7, 128.7, 129.9, 139.6, 159.1, 172.3.



To a solution of KHMDS (0.50 M in toluene 15.2 mL, 7.60 mmol) was added *tert*-butyldimethylchlorosilane (1.14 g, 7.60 mmol) in THF (10.0 mL) at -78 °C. A solution of ethyl 2-(dibenzylamino)-2-(4-methoxyphenyl)acetate (2.45 g, 6.30 mmol) in THF (10.0 mL) was successively added to the preceding solution at -78 °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 16 h. After the reaction, the whole mixture was concentrated in vacuo, followed by the filtration through a Celite pad with *n*-hexane. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/Et<sub>2</sub>O = 10/1) to give **tetra-substituted amino ketene silyl acetal 2-3-10c** (94%, 2.99 g, *E/Z* = 95/5). The stereochemistry of amino ketene silyl acetal **2-3-10c** was determined by NOESY.

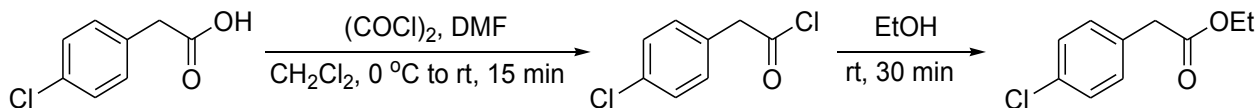
*N,N*-Dibenzyl-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-ethoxy-1-(4-methoxyphenyl)ethenamine **2-3-10c.** *E/Z* = 95/5; Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -0.38 (s, 6H), 0.72 (s, 9H), 1.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.41 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.92 (s, 4H), 6.80-6.83 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 8H),



7.43-7.45 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -5.3, 14.7, 17.8, 25.5, 55.2, 55.9, 65.1, 112.8, 113.5, 126.5, 127.9, 129.2, 130.8, 131.4, 140.0, 148.5, 157.7$ . IR (neat) 3062, 3029, 2930, 2857, 1644, 1508, 1244, 1202, 1151, 1040, 840, 699  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Calculated for  $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ) 503.2856, found 503.2857.

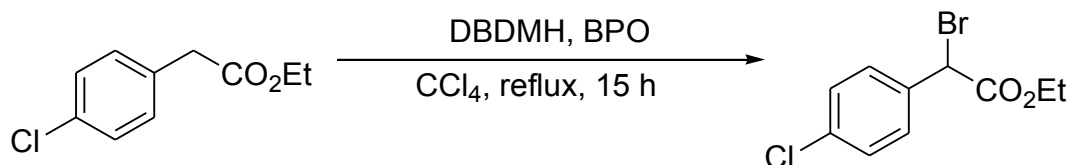
### Synthesis of tetra-substituted amino ketene silyl acetal-2-3-10d

----- <step 1>



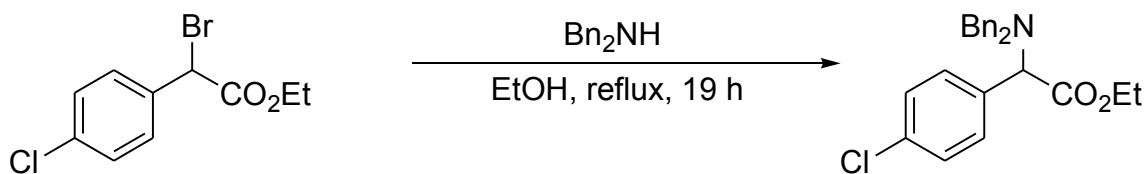
2-(4-chlorophenyl)acetic acid (6.36 g, 37.2 mmol) was dissolved in dry dichloromethane (40 mL). The solution was cooled and stirred under argon atmosphere. Oxalyl dichloride (3.8 mL, 44.7 mmol) was added, followed by the addition of few drops of DMF. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 15 min. The whole mixture was concentrated in vacuo, followed by the addition of EtOH (2.6 ml, 44.7 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 min and concentrated in vacuo. The crude product was used in the next step without further purification.

----- <step 2>



To a solution of ethyl 2-(4-chlorophenyl)acetate in  $\text{CCl}_4$  (30.0 mL) were added successively *N*, *N*-dibromodimethylhydantoin (6.38 g, 22.3 mmol), benzoylperoxide (896 mg, 3.7 mmol). After the stirring the reaction mixture for 15 h at reflux, followed by the filtration through a Celite pad with  $\text{CCl}_4$ . The whole mixture was concentrated in vacuo. The crude product (13.2 g) was used in the next step without further purification.

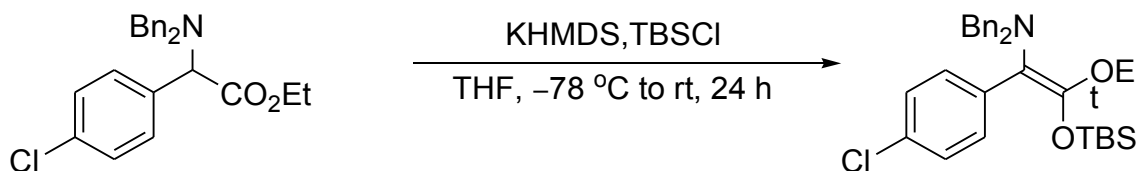
----- <step 3>



To a solution of ethyl 2-bromo-2-(4-chlorophenyl)acetate (13.2 g) in EtOH (30.0 mL) was added dibenzylamine (8.6 mL, 44.7 mmol). The reaction mixture was refluxed for 19 h. After the reaction, the whole mixture was concentrated in vacuo, followed by the addition of 1 M aq. NaOH. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 10/1) to give ethyl 2-(4-chlorophenyl)-2-(dibenzylamino)acetate **2-3-2d** (three steps: 44%, 6.52 g).

*Ethyl 2-(4-chlorophenyl)-2-(dibenzylamino)acetate 2-3-2d*. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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.

----- <step 4>

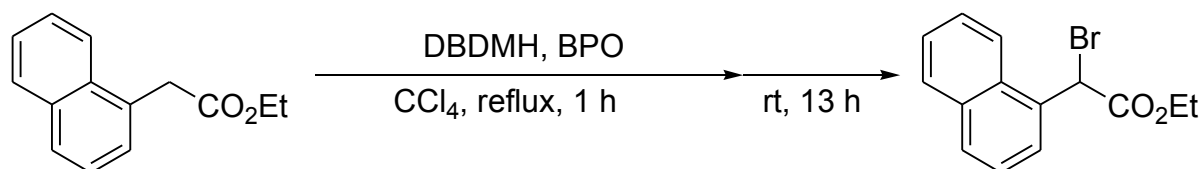


To a solution of KHMDS (0.50 M in toluene 19.2 mL, 9.60 mmol) was added *tert*-butyldimethylchlorosilane (1.45 g, 9.60 mmol) in THF (15.0 mL) at  $-78$  °C. A solution of ethyl 2-(4-chlorophenyl)-2-(dibenzylamino)acetate (3.15 g, 8.00 mmol) in THF (15.0 mL) was successively added to the preceding solution at  $-78$  °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 24 h. After the reaction, the whole mixture was concentrated in vacuo, followed by the filtration through a Celite pad with *n*-hexane. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (eluent of *n*-hexane/Et<sub>2</sub>O = 100/1 and 10%v/v triethylamine) to give **tetra-substituted amino ketene silyl acetal 2-3-10d** (31%, 1.27 g, *E/Z* = 88/12). The stereochemistry of amino ketene silyl acetal **2-3-10d** was determined in an analogy to the amino ketene silyl acetal **2-3-10c**.

*N,N*-Dibenzyl-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-ethoxy-1-(4-chlorophenyl)-2-ethoxyethenamine **2-3-10d**. *E/Z* = 88/12; Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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), 7.16-7.33 (m, 12H), 7.44-7.47 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ =  $-5.2$ , 14.7, 17.8, 25.5, 56.1, 65.0, 112.8, 126.7, 127.5, 127.9, 129.1, 129.2, 130.9, 131.4, 137.3, 139.7, 149.7. IR (neat) 3062, 3029, 2931, 2858, 1636, 1489, 1254, 1207, 1156, 1045, 839, 699 cm<sup>-1</sup>. MS (CI): Calculated for C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>ClNO<sub>2</sub>Si (M<sup>+</sup>) 507.24, found 507.25.

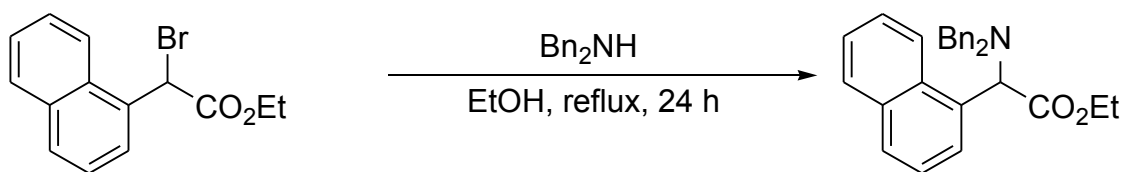
### Synthesis of tetra-substituted amino ketene silyl acetal 2-3-10e

----- <step 1>



To a solution of ethyl 2-(naphthalen-1-yl)acetate (10.8 g, 50 mmol) in CCl<sub>4</sub> (50.0 mL) were added *N,N*-dibromodimethylhydantoin (8.63 g, 30 mmol), benzoylperoxide (1.22 g, 5.0 mmol). The reaction mixture was refluxed for 1 h. After the stirring the whole mixture for 13 h at ambient temperature, followed by the filtration through a Celite pad with ethyl acetate. The whole mixture was concentrated in vacuo. The crude product was used in the next step without further purification (quant., 17.38 g).

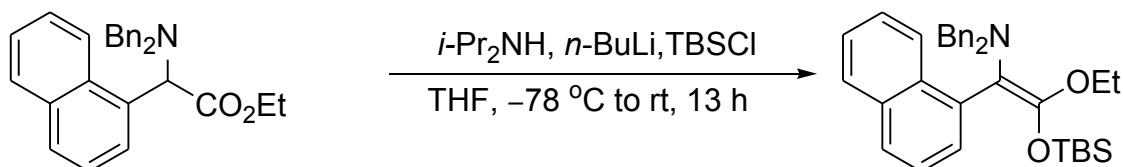
&lt;step 2&gt;



To a solution of ethyl 2-bromo-2-(naphthalen-1-yl)acetate (14.7 g, 50 mmol) in EtOH (100 mL) was added dibenzylamine (10.6 mL, 55 mmol). The reaction mixture was refluxed for 24 h. After the reaction, the whole mixture was concentrated in vacuo, followed by the addition of 1 M aq.NaOH. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (80 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2-(naphthalen-1-yl)acetate **2-3-2e** (two steps: 48%, 10.00 g).

*Ethyl 2-(dibenzylamino)-2-(naphthalen-1-yl)acetate 2-3-2e.*—Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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) 3058, 3028, 2980, 2900, 2845, 1734, 1190, 1026, 752, 699 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sup>+</sup> 336.1752, found 336.1760.

&lt;step 3&gt;



To a solution of diisopropylamine (1.54 ml, 11 mmol) in THF (20.0 mL) was added *n*-Butyl lithium (1.58 M in <sup>n</sup>Hex, 7.0 mL, 11 mmol) at -78 °C. A solution of ethyl 2-(dibenzylamino)-2-(naphthalen-1-yl)acetate (4.10 g, 10 mmol) in THF (10.0 mL) and a solution of *tert*-butyldimethylchlorosilane (1.50 g, 10 mmol) in THF (10.0 mL) were successively added to the preceding solution of LDA at -78 °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 13 h. After the reaction, the whole mixture was concentrated in vacuo, followed by the filtration through a Celite pad with *n*-hexane. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 20/1) followed by recrystallization from EtOH to give **tetra-substituted amino ketene silyl acetal 2-3-10e** (69%, 3.62 g). The stereochemistry of amino ketene silyl acetal **2-3-10e** was determined in an analogy to the amino ketene silyl acetal **2-3-10c**.

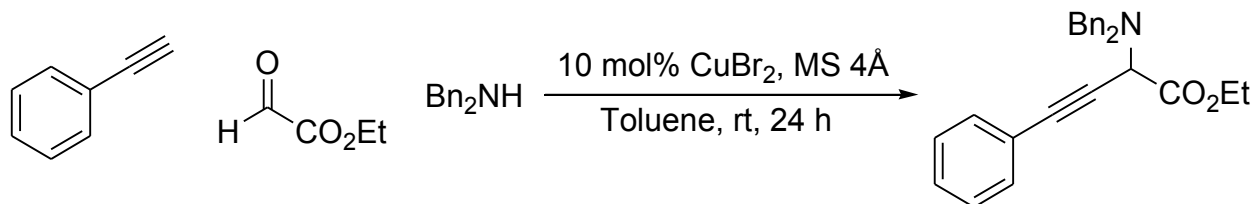
*N,N*-Dibenzyl-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-ethoxy-1-(naphthalen-1-yl)ethenamine **2-3-10e**. *E/Z* = >99/<1; Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -0.64 (s, 3H), -0.27 (s, 3H), 0.30 (s, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.99 (s, 4H), 7.17-7.49 (m, 12H), 7.69-7.87 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -5.8, -4.8, 15.0, 17.4, 24.9, 56.3, 65.5, 111.9, 124.8, 124.8, 124.9, 126.6, 127.0, 127.3, 127.8, 127.9, 128.6, 129.2, 132.7, 133.7, 135.6, 140.2, 149.0$ . IR (neat) 3060, 3031, 2930, 2857, 1652, 1455, 1254, 1216, 1154, 1031, 908, 839, 781, 737, 700  $\text{cm}^{-1}$ . MS (CI): Calculated for  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{NO}_2\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ) 523.29, found 523.30.

### Synthesis of tetra-substituted amino ketene silyl acetal-2-3-10f

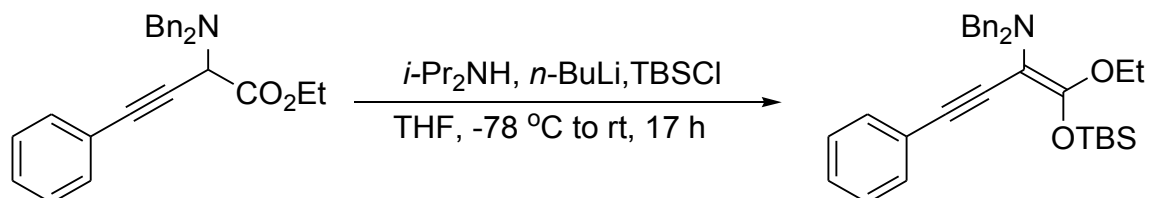
----- <step 1>

This 2-dibenzyl aminoester was synthesized according to the previously reported literatures as below.<sup>2</sup>



To a solution of  $\text{CuBr}_2$  (447 mg, 2.0 mmol) and Molecular Sieves 4 Å (10 g) in Toluene (50.0 mL) were added ethylglyoxylate (50% in Toluene, 4.0 mL, 20 mmol), phenylacetylene (2.2 mL, 20 mmol), dibenzylamine (10.3 mL, 53.6 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. After the reaction, the whole mixture was concentrated in vacuo, followed by the filtration through a Celite pad with *n*-hexane. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/ $\text{AcOEt} = 20/1$ ) followed by recrystallization from EtOH to give **ethyl 2-(dibenzylamino)-4-phenylbut-3-ynoate 2-3-2f** (21%, 1.66 g).

----- <step 2>



To a solution of diisopropylamine (1.4 mL, 10 mmol) in THF (10.0 mL) was added *n*-Butyl lithium (1.67 M in *n*-Hex, 6.0 mL, 10 mmol) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . A solution of **ethyl 2-(dibenzylamino)-4-phenylbut-3-ynoate** (3.49 g, 9.1 mmol) in THF (10.0 mL) and a solution of *tert*-butyldimethylchlorosilane (1.37 g, 9.1 mmol) in THF (10.0 mL) were successively added to the preceding solution of LDA at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 17 h. After the reaction, the whole mixture was concentrated in vacuo, followed by the filtration through a Celite pad with *n*-hexane. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/ $\text{AcOEt} = 20/1$ ) to give **tetra-substituted amino ketene silyl acetal 2-3-10f** (7%, 330 mg). The stereochemistry of amino ketene silyl acetal **2-3-10f** was determined in an analogy to the amino ketene silyl acetal **2-3-10c**.

*N,N*-Dibenzyl-1-ethoxy-1-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-4-phenylbut-1-ene-3-yn-2-amine **2-3-10f**. *E/Z* = >99/<1; Colorless oil;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -0.08$  (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, 3H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta = -4.7, 15.1, 18.1, 25.5, 58.8, 65.2, 85.4, 95.0, 97.9, 124.8, 126.6, 127.0, 127.9, 128.2, 129.3, 130.8, 139.7, 158.8$ . IR (neat) 3061, 3029, 2931, 2858, 2188, 1720, 1633, 1595, 1495, 1453, 1252, 1167, 1106, 1028, 840, 755, 699  $\text{cm}^{-1}$ . MS (CI): Calculated for  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ) 497.28, found 497.30.

**-References-**

- (1) M. Shimizu, H. Itou, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3296.
- (2) Y. Yamamoto, H. Hayashi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10149.

### Preparation of $\alpha,\alpha$ -Disubstituted Amino Acid Ethyl Esters 2-3-5a, 2-3-5b. A Typical Procedure

**(Table 2-3-1, Entry 4):** Under an argon atmosphere, to *N*-bromosuccinimide (35.6 mg, 0.20 mmol) were successively added a solution of amino ketene silyl acetal **2-3-3a** (62.3 mg, 0.20 mmol) in EtCN (1.0 mL) and 0.93 M *i*-PrMgCl in THF (0.43 mL, 0.40 mmol) at  $-78$  °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 7 h. It was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed twice with *n*-hexane/AcOEt = 20/1) to give ethyl 2-(diallylamino)-2,3-dimethylbutanoate **2-3-5a** (22%, 11.1 mg).

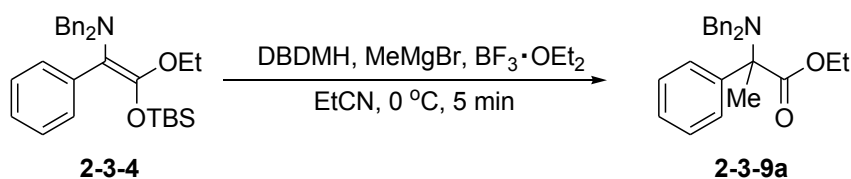
*Ethyl 2-(Diallylamino)-2,3-dimethylbutanoate 2-3-5a.* Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 0.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.37 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 6.5, 15.5 Hz, 2H), 3.39 (dd, *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). <sup>13</sup>C-NMR (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 14.4, 15.4, 16.0, 18.5, 31.0, 51.9, 59.9, 68.4, 115.3, 138.0, 174.9. IR (neat) 2974, 1721, 1236, 1094, 915 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sup>+</sup> 196.1338, found 196.1343.

*Ethyl 2-(Dibenzylamino)-2,3-dimethylbutanoate 2-3-5b.* Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.03 (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), 7.05-7.17 (m, 6H), 7.20-7.26 (m, 4H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 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) 2974, 1717, 1495, 1456, 1233, 1127, 1026, 744, 697 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> (M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sup>+</sup> 296.1651, found 296.1654.

### Preparation of $\alpha,\alpha$ -Disubstituted Amino Acid Ethyl Esters 2-3-9, 2-3-11. A Typical Procedure

**(Table 2-3-4, Entry 2):** Under an argon atmosphere, to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (57.2 mg, 0.20 mmol) were successively added a solution of amino ketene silyl acetal **2-3-4** (94.7 mg, 0.20 mmol) in EtCN (1.0 mL), BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.025 mL, 0.20 mmol), and 0.76 M EtMgBr in Et<sub>2</sub>O (0.52 mL, 0.40 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 5 min at 0 °C, and then for 1 h at room temperature, it was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed twice with *n*-hexane/AcOEt = 10/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2-phenylbutanoate **2-3-9b** (82%, 64.2 mg).

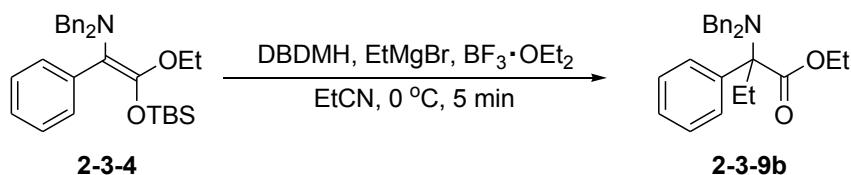
-A experimental procedure (Table 2-3-4, entry 1)-----



A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-4** (47.3 mg, 0.10 mmol, *E/Z* = 90/10) in EtCN (2.0 mL) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.013 mL, 0.10 mmol) and 0.97 M MeMgBr in THF (0.22 mL, 0.20 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (15.7 mg, 0.055 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 5 min at 0 °C. It was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/AcOEt = 15/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2-phenylpropanoate **2-3-9a** (83%, 31.0 mg).

*Ethyl 2-(Dibenzylamino)-2-phenylpropanoate 2-3-9a*. Colorless oil;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 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).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 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, 1724, 1493, 1451, 1237, 1137, 1027, 743, 696  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}$  ( $\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$ ) $^+$  300.1752, found 300.1750.

-A experimental procedure (Table 2-3-4, entry 2)-----

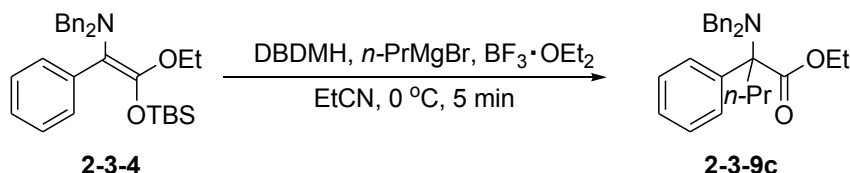


A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-4** (47.3 mg, 0.10 mmol, *E/Z* = 90/10) in EtCN (2.0 mL) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.013 mL, 0.10 mmol) and 0.93 M EtMgBr in  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.22 mL, 0.20 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (15.7 mg, 0.055 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 5 min at 0 °C. It was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/AcOEt = 15/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2-phenylbutanoate **2-3-9b** (78%, 30.5 mg).

*Ethyl 2-(Dibenzylamino)-2-phenylbutanoate 2-3-9b*. White solid; mp 55-56 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 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 (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 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) 3086, 3061, 3027, 2978, 2937, 1721, 1602, 1584, 1494, 1454, 1446, 1377, 1366, 1222, 1145, 1099, 1077, 1027, 911, 764, 730, 699  $\text{cm}^{-1}$ . 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.

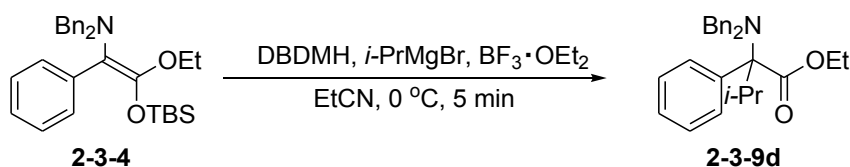
-A experimental procedure (Table 2-3-4, entry 3)-----



A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-4** (47.3 mg, 0.10 mmol,  $E/Z = 90/10$ ) in EtCN (2.0 mL) and  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (0.013 mL, 0.10 mmol) and 1.91 M  $n\text{-PrMgBr}$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.10 mL, 0.20 mmol) were successively added to  $N, N$ -dibromodimethylhydantoin (15.7 mg, 0.055 mmol) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . After the mixture was stirred for 5 min at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . It was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with  $n$ -hexane/ $\text{AcOEt} = 30/1$ ) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2-phenylpentanoate **2-3-9c** (80%, 32.3 mg).

*Ethyl 2-(Dibenzylamino)-2-phenylpentanoate 2-3-9c*. Colorless oil;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 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).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 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) 3086, 3027, 2963, 2871, 1721, 1494, 1454, 1217, 1028, 744, 699  $\text{cm}^{-1}$ . 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 328.2075.

-A experimental procedure (Table 2-3-4, entry 4)-----



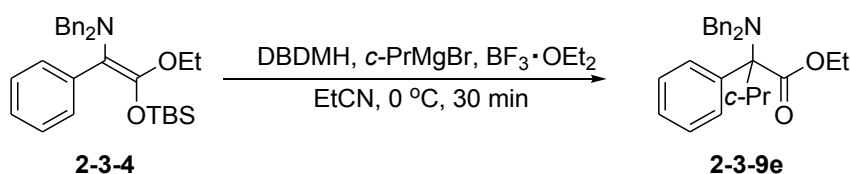
A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-4** (47.3 mg, 0.10 mmol,  $E/Z = 90/10$ ) in EtCN (2.0 mL) and  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (0.013 mL, 0.10 mmol) and 0.57 M  $i\text{-PrMgBr}$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.35 mL, 0.20 mmol) were successively added to  $N, N$ -dibromodimethylhydantoin (15.7 mg, 0.055 mmol) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . After the mixture was stirred for 5 min at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . It was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on



silica gel (developed with *n*-hexane/AcOEt = 15/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-3-methyl-2-phenylbutanoate **2-3-9d** (74%, 30.0 mg).

*Ethyl 2-(Dibenzylamino)-3-methyl-2-phenylbutanoate 2-3-9d*. White solid; mp 72-73 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, 11H), 7.50-7.52 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, 1602, 1493, 1452, 1384, 1364, 1212, 1140, 1094, 1067, 1030, 942, 911, 739, 699 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N (M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 328.2060, found 328.2054.

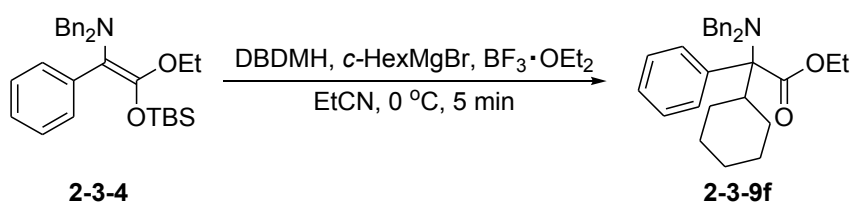
-A experimental procedure (Table 2-3-4, entry 5)-----



A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-4** (47.3 mg, 0.10 mmol, *E/Z* = 90/10) in EtCN (2.0 mL) and BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.013 mL, 0.10 mmol) and 0.98 M *c*-PrMgBr in THF (0.20 mL, 0.20 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (15.7 mg, 0.055 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 30 min at 0 °C. It was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/AcOEt = 10/1) to give ethyl 2-cyclopropyl-2-(dibenzylamino)-2-phenylacetate **2-3-9e** (84%, 33.8 mg).

*Ethyl 2-Cyclopropyl-2-(dibenzylamino)-2-phenylacetate 2-3-9e*. Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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) 3084, 3026, 2979, 2852, 1722, 1492, 1451, 1214, 1029, 746, 698 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N (M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 326.1903, found 326.1906.

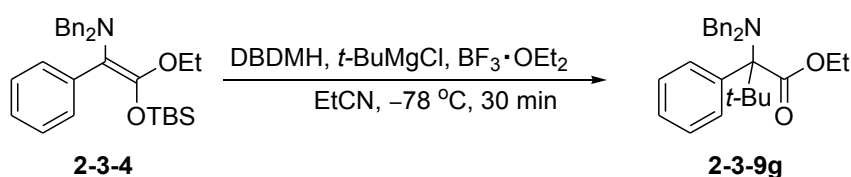
-A experimental procedure (Table 2-3-4, entry 6)-----



A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-4** (47.3 mg, 0.10 mmol, *E/Z* = 90/10) in EtCN (2.0 mL) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.013 mL, 0.10 mmol) and 0.75 M *c*-HexMgBr in  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.27 mL, 0.20 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (15.7 mg, 0.055 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 5 min at 0 °C. It was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/AcOEt = 10/1) to give ethyl 2-cyclohexyl-2-(dibenzylamino)-2-phenylacetate **2-3-9f** (66%, 29.4 mg).

*Ethyl 2-Cyclohexyl-2-(dibenzylamino)-2-phenylacetate 2-3-9f*. White solid; mp 103-104 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 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).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 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, 3028, 2929, 2853, 1719, 1495, 1451, 1215, 1026, 745, 698  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}$  ( $\text{M-C}_3\text{H}_5\text{O}_2$ )<sup>+</sup> 368.2373, found 368.2384.

-A experimental procedure (Table 2-3-4, entry 7)-----

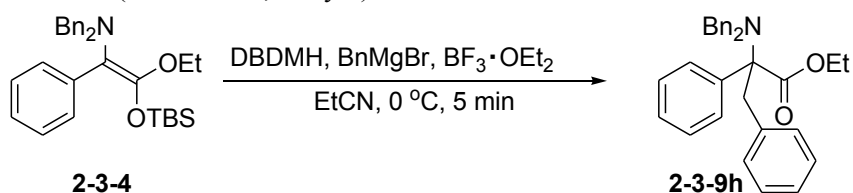


A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-4** (47.3 mg, 0.10 mmol, *E/Z* = 90/10) in EtCN (2.0 mL) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.013 mL, 0.10 mmol) and 0.10 M *t*-BuMgCl in THF (0.20 mL, 0.20 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (15.7 mg, 0.055 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 30 min at -78 °C. It was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/AcOEt = 10/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-3,3-dimethyl-2-phenylbutanoate **2-3-9g** (18%, 7.6 mg).

*Ethyl 2-(Dibenzylamino)-3,3-dimethyl-2-phenylbutanoate 2-3-9g*. Colorless oil;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 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 by doublet 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 by doublet 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).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 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) 2974, 1720, 1455, 1204, 1031, 748, 700  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}$  ( $\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$ )<sup>+</sup> 342.2216, found 342.2206.

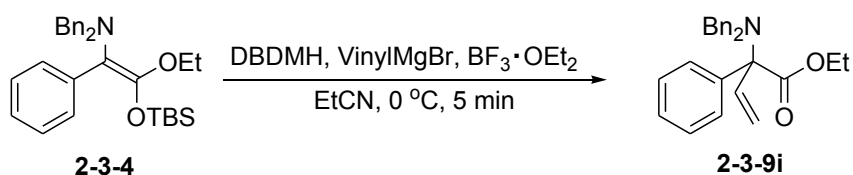
-A experimental procedure (Table 2-3-4, entry 8)-----



A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-4** (47.3 mg, 0.10 mmol, *E/Z* = 90/10) in EtCN (2.0 mL) and  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (0.013 mL, 0.10 mmol) and 0.71 M  $\text{BnMgCl}$  in THF (0.28 mL, 0.20 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (15.7 mg, 0.055 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 5 min at 0 °C. It was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/ $\text{AcOEt}$  = 10/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2,3-diphenylpropanoate **2-3-9h** (66%, 29.8 mg).

*Ethyl 2-(Dibenzylamino)-2,3-diphenylpropanoate 2-3-9h*. Colorless oil;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 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).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 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) 3086, 3028, 2979, 2845, 1718, 1493, 1452, 1214, 1028, 744, 699  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Calculated for  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}$  ( $\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$ )<sup>+</sup> 376.2060, found 376.2066.

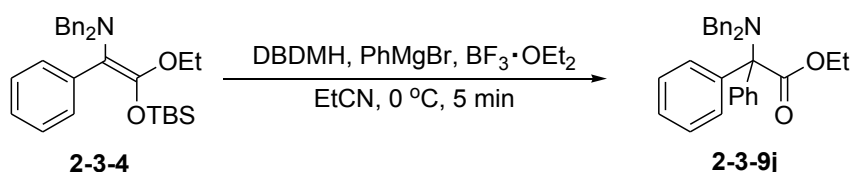
-A experimental procedure (Table 2-3-4, entry 9)-----



A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-4** (47.3 mg, 0.10 mmol, *E/Z* = 90/10) in EtCN (2.0 mL) and  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (0.013 mL, 0.10 mmol) and 1.0 M  $\text{VinylMgBr}$  in THF (0.20 mL, 0.20 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (15.7 mg, 0.055 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 5 min at 0 °C. It was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/ $\text{AcOEt}$  = 10/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2-phenylbut-3-enoate **2-3-9i** (80%, 31.2 mg).

*Ethyl 2-(Dibenzylamino)-2-phenylbut-3-enoate 2-3-9i*. Colorless oil;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 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).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 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, 1452, 1224, 1150, 1029, 928, 743, 695  $\text{cm}^{-1}$ . 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.

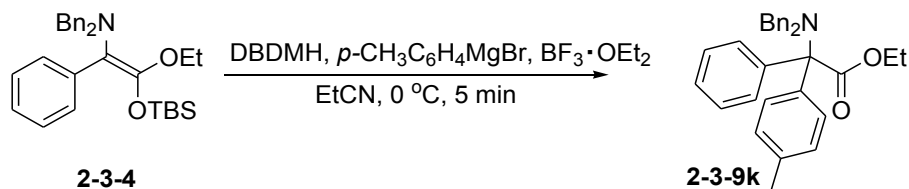
-A experimental procedure (Table 2-3-4, entry 10)-----



A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-4** (47.3 mg, 0.10 mmol,  $E/Z$  = 90/10) in EtCN (2.0 mL) and  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (0.013 mL, 0.10 mmol) and 0.91 M PhMgBr in  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.22 mL, 0.20 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (15.7 mg, 0.055 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 5 min at 0 °C. It was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/AcOEt = 15/1 and *n*-hexane/AcOEt = 30/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2,2-diphenylacetate **2-3-9j** (65%, 28.4 mg).

*Ethyl 2-(dibenzylamino)-2,2-diphenylacetate 2-3-9j*. Colorless oil;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 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).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 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, 696  $\text{cm}^{-1}$ . 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.

-A experimental procedure (Table 2-3-4, entry 11)-----

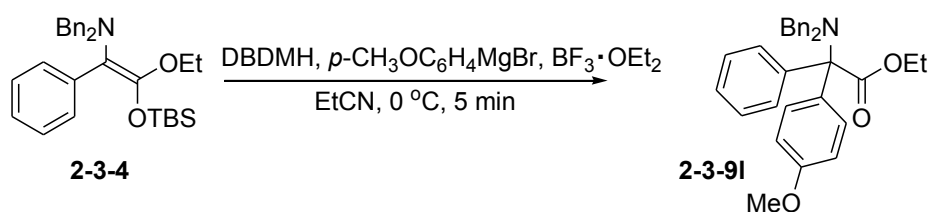


A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-4** (47.3 mg, 0.10 mmol,  $E/Z$  = 90/10) in EtCN (2.0 mL) and  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (0.013 mL, 0.10 mmol) and 0.93 M *p*- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{MgBr}$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.22 mL, 0.20 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (15.7 mg, 0.055 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 5 min at 0 °C. It was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with

brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/AcOEt = 10/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2-phenyl-2-*p*-tolylacetate **2-3-9k** (52%, 23.6 mg).

*Ethyl 2-(Dibenzylamino)-2-phenyl-2-p-tolylacetate 2-3-9k.* Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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) 3087, 3027, 2978, 2844, 1733, 1494, 1455, 1221, 1190, 1029, 741, 695 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N (M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 376.2060, found 376.2066.

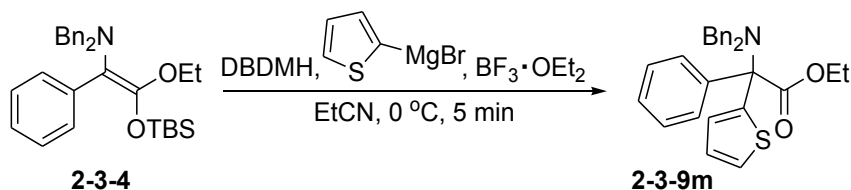
-A experimental procedure (Table 2-3-4, entry 12)-----



A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-4** (47.3 mg, 0.10 mmol, *E/Z* = 90/10) in EtCN (2.0 mL) and BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.013 mL, 0.10 mmol) and 0.71 M *p*-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>MgBr in THF (0.28 mL, 0.20 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (15.7 mg, 0.055 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 5 min at 0 °C. It was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/AcOEt = 10/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2-(4-methoxyphenyl)-2-phenylacetate **2-3-9I** (56%, 26.3 mg).

*Ethyl 2-(Dibenzylamino)-2-(4-methoxyphenyl)-2-phenylacetate 2-3-9I.* Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>NO (M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 392.2009, found 392.2010.

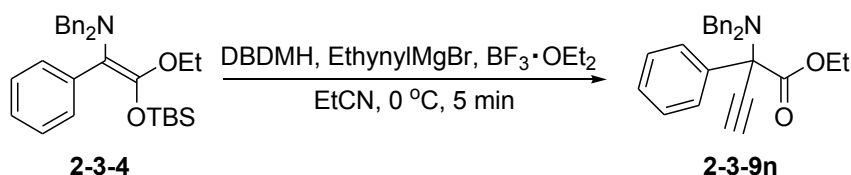
-A experimental procedure (Table 2-3-4, entry 13)-----



A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-4** (47.3 mg, 0.10 mmol, *E/Z* = 90/10) in EtCN (2.0 mL) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.013 mL, 0.10 mmol) and 0.98 M 2-ThienylMgBr in Et<sub>2</sub>O (0.20 mL, 0.20 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (15.7 mg, 0.055 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 5 min at 0 °C. It was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/AcOEt = 10/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2-phenyl-2-(thiophen-2-yl)acetate **2-3-9m** (88%, 39.3 mg).

*Ethyl 2-(Dibenzylamino)-2-phenyl-2-(thiophen-3-yl)acetate 2-3-9m*. Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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) 3083, 3027, 2979, 2843, 1728, 1492, 1451, 1221, 1026, 749, 698 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>NS (M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 368.1468, found 368.1481.

-A experimental procedure (Table 2-3-4, entry 14)-----



A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-4** (47.3 mg, 0.10 mmol, *E/Z* = 90/10) in EtCN (2.0 mL) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.013 mL, 0.10 mmol) and 0.50 M EthynylMgBr in THF (0.40 mL, 0.20 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (15.7 mg, 0.055 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 5 min at 0 °C. It was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/AcOEt = 10/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2-phenylbut-3-ynoate **2-3-9n** (82%, 31.6 mg).

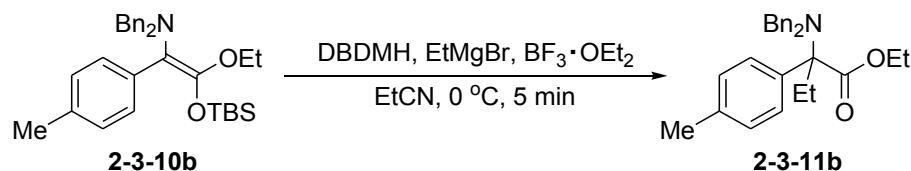
*Ethyl 2-(Dibenzylamino)-2-phenylbut-3-ynoate 2-3-9n*. Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.90 (s, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.76 (qd, *J* = 7.3, 14.0 Hz, 1H), 3.94 (qd, *J* = 7.3, 14.0 Hz, 1H), 7.01-7.09 (m, 6H), 7.16-7.31 (m, 7H), 7.99-8.02 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (125.8

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 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, 3086, 3028, 2980, 2845, 1740, 1494, 1453, 1227, 1029, 745, 696 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 383.1885, found 383.1885.

-A experimental procedure (Table 2-3-5, entry 1)-----

See a experimental procedure (Table 2-3-4, entry 2)

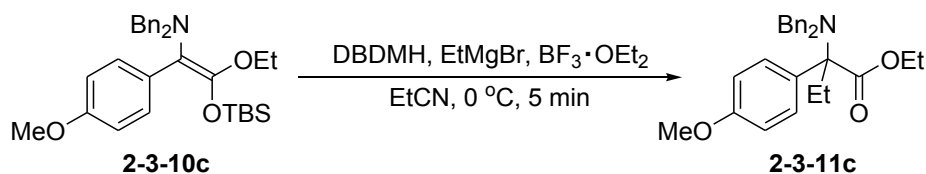
-A experimental procedure (Table 2-3-5, entry 2)-----



A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-10b** (48.8 mg, 0.10 mmol) in EtCN (2.0 mL) and BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.013 mL, 0.10 mmol) and 0.96 M EtMgBr in Et<sub>2</sub>O (0.21 mL, 0.20 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (15.7 mg, 0.055 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 5 min at 0 °C. It was quenched with sat. aq.NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/AcOEt = 10/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2-*p*-tolylbutanoate **2-3-11b** (90%, 36.5 mg).

*Ethyl 2-(Dibenzylamino)-2-p-tolylbutanoate 2-3-11b*. Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 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). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 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) 3085, 3027, 2978, 2854, 1721, 1494, 1453, 1222, 1097, 1026, 747, 698 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N (M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 328.2060, found 328.2056.

-A experimental procedure (Table 2-3-5, entry 3)-----

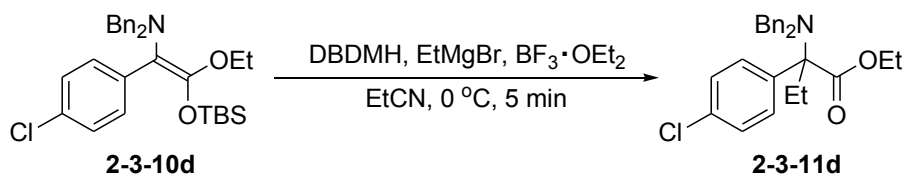


A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-10c** (50.4 mg, 0.10 mmol) in EtCN (2.0 mL) and BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.013 mL, 0.10 mmol) and 0.96 M EtMgBr in Et<sub>2</sub>O (0.21 mL, 0.20 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (15.7 mg, 0.055 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 5 min at 0 °C. It was quenched with sat. aq.NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was

extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/AcOEt = 10/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2-(4-methoxyphenyl)butanoate **2-3-11c** (94%, 39.4 mg).

*Ethyl 2-(Dibenzylamino)-2-(4-methoxyphenyl)butanoate 2-3-11c*. Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NO (M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 344.2014, found 344.2007.

-A experimental procedure (Table 2-3-5, entry 4)-----

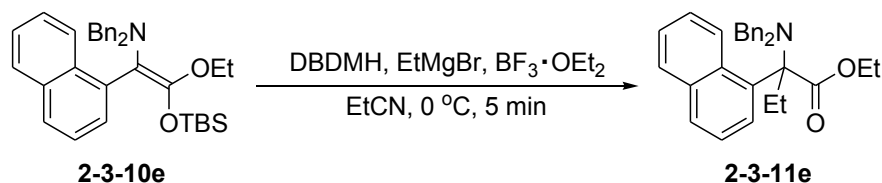


A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-10d** (50.8 mg, 0.10 mmol) in EtCN (2.0 mL) and BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.013 mL, 0.10 mmol) and 0.96 M EtMgBr in Et<sub>2</sub>O (0.21 mL, 0.20 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (15.7 mg, 0.055 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 5 min at 0 °C. It was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/AcOEt = 15/1 and *n*-hexane/AcOEt = 40/1) to give ethyl 2-(4-chlorophenyl)-2-(dibenzylamino)butanoate **2-3-11d** (95%, 40.2 mg).

*Ethyl 2-(4-Chlorophenyl)-2-(dibenzylamino)butanoate 2-3-11d*. Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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) 3085, 3028, 2979, 2853, 1721, 1492, 1454, 1224, 1098, 1014, 830, 746, 698 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClN (M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 348.1514, found 348.1503.



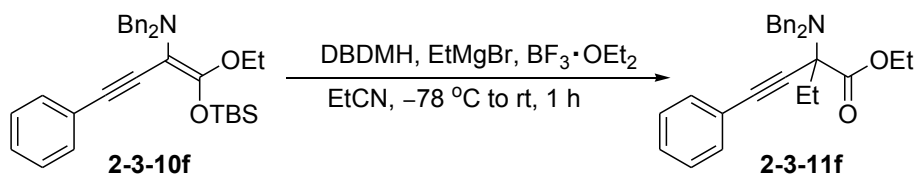
-A experimental procedure (Table 2-3-5, entry 5)-----



A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-10e** (52.4 mg, 0.10 mmol) in EtCN (2.0 mL) and  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (0.013 mL, 0.10 mmol) and 0.96 M EtMgBr in  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.21 mL, 0.20 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (15.7 mg, 0.055 mmol) at 0 °C. After the mixture was stirred for 5 min at 0 °C. It was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/AcOEt = 15/1 and *n*-hexane/AcOEt = 40/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2-(naphthalen-1-yl)butanoate **2-3-11e** (75%, 33.1mg).

*Ethyl 2-(Dibenzylamino)-2-(naphthalen-1-yl)butanoate 2-3-11e*. White solid; mp 113-114 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 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).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 10.5, 14.5, 30.4, 56.6, 60.4, 77.2, 73.3, 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, 1377, 1218, 1107, 1028, 967, 779, 748, 698  $\text{cm}^{-1}$ . 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.

-A experimental procedure (Table 2-3-5, entry 6)-----

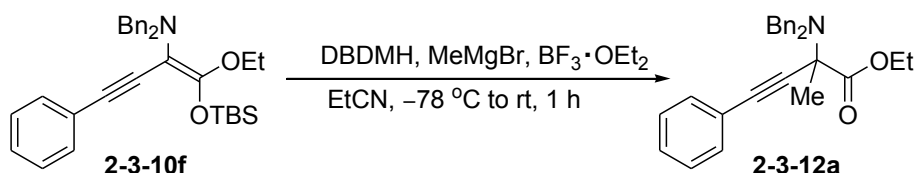


A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-10f** (108 mg, 0.22 mmol) in EtCN (1.0 mL) and  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (0.028 mL, 0.22 mmol) and 0.76 M EtMgBr in  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.58 mL, 0.44 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (63.0 mg, 0.22 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 1 h. It was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/AcOEt = 15/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2-ethyl-4-phenylbut-3-ynoate **2-3-11f** (57%, 52.3mg).

*Ethyl 2-(Dibenzylamino)-2-ethyl-4-phenylbut-3-ynoate 2-3-11f*. Colorless oil;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 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 (d,  $J = 14.9$  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 (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9.5, 14.2, 32.1, 55.9, 61.4, 71.5, 86.7, 86.8, 123.0, 126.5, 127.8, 128.2, 128.2, 128.6, 131.9, 140.5, 171.2$ . IR (neat) 3028, 1734, 1600, 1491, 1455, 1299, 1227, 1131, 1071, 1028, 970, 757, 698  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): Calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}$  ( $\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$ ) $^+$  338.1903, found 338.1898.

-A experimental procedure (Table 2-3-6, entry 1)-----



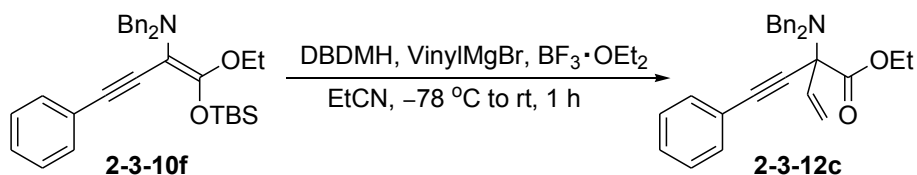
A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-10f** (90.9 mg, 0.18 mmol) in EtCN (1.0 mL) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.023 mL, 0.18 mmol) and 0.97 M MeMgBr in THF (0.38 mL, 0.37 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (60.3 mg, 0.32 mmol) at  $-78$  °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 1 h. It was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/AcOEt = 15/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2-methyl-4-phenylbut-3-ynoate **2-3-12a** (28%, 20.9 mg).

*Ethyl 2-(Dibenzylamino)-2-methyl-4-phenylbut-3-ynoate 2-3-12a*. Colorless oil;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1.31$  (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 (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 14.1, 26.9, 55.9, 61.7, 65.8, 85.8, 87.6, 122.9, 126.6, 127.9, 128.2, 128.2, 128.6, 131.9, 140.6, 172.1$ . IR (neat) 3063, 3025, 2984, 2937, 1739, 1599, 1493, 1455, 1373, 1234, 1118, 1027, 951, 859, 756, 697  $\text{cm}^{-1}$ . 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.

-A experimental procedure (Table 2-3-6, entry 2)-----

See a experimental procedure (Table 2-3-5, entry 6)

-A experimental procedure (Table 2-3-6, entry 3)-----

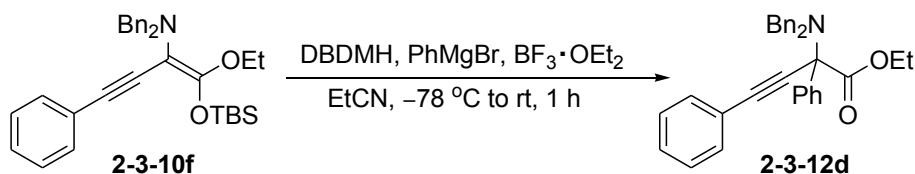


A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-10f** (95.2 mg, 0.19 mmol) in EtCN (1.0 mL) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.024 mL, 0.19 mmol) and 1.0 M VinylMgBr in THF (0.38 mL, 0.38 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (54.7 mg, 0.19 mmol) at  $-78$  °C. The reaction mixture was allowed to warm

to ambient temperature with stirring for 1 h. It was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/AcOEt = 15/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2-(2-phenylethynyl)but-3-enoate **2-3-12c** (16%, 12.4 mg).

*Ethyl 2-(Dibenzylamino)-2-(2-phenylethynyl)but-3-enoate 2-3-12c*. Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, 1443, 1225, 1124, 1070, 1029, 990, 935, 757, 744, 696 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N (M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 336.1747, found 336.1756.

-A experimental procedure (Table 2-3-6, entry 4)-----



A solution of amino ketene silyl acetal **2-3-10f** (107.6 mg, 0.22 mmol) in EtCN (1.0 mL) and BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.028 mL, 0.22 mmol) and 0.66 M PhMgBr in Et<sub>2</sub>O (0.67 mL, 0.44 mmol) were successively added to *N,N*-dibromodimethylhydantoin (62.9 mg, 0.22 mmol) at -78 °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 1 h. It was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed with *n*-hexane/AcOEt = 15/1) to give ethyl 2-(dibenzylamino)-2,4-diphenylbut-3-ynoate **2-3-12d** (16%, 12.4 mg).

*Ethyl 2-(Dibenzylamino)-2,4-diphenylbut-3-ynoate 2-3-12d*. Colorless oil; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). <sup>13</sup>C-NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, 128.5, 129.2, 132.1, 138.4, 139.3, 170.2. IR (neat) 3061, 3028, 1740, 1598, 1490, 1449, 1369, 1220, 1116, 1068, 1048, 1029, 981, 794, 756, 695 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): Calculated for C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N (M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 386.1903, found 386.1903.

## 実験項 Part 3

### Synthesis of $\alpha$ -Substituted $\alpha$ -Amino Ketones; Nucleophilic Addition to the Iminium Salt Generated from Amino Silyl Enol Ether

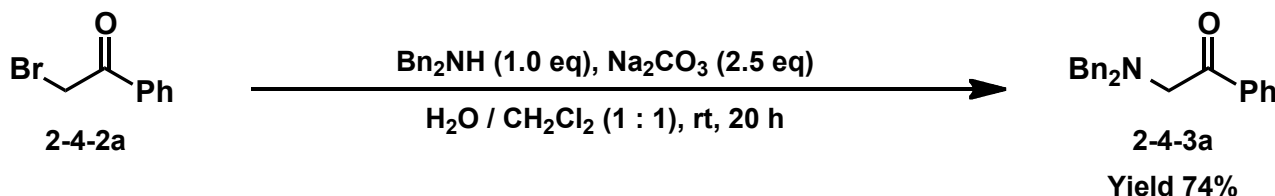
#### Table of contents

1. Synthesis of Amino Silyl Enol Ether Substrate:	155-157
2. Experimental Procedure:	158-162

## 1) Synthesis of Amino Silyl Enol Ether Substrate

## Synthesis of tri-substituted amino silyl enol ether 2-4-1a.

&lt;step 1&gt;



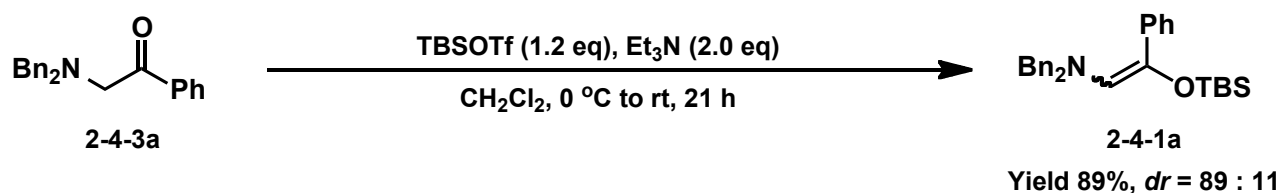
To a solution of 2-bromo-1-phenylethanone (9.00 g, 45.4 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45 mL) were successively added dibenzylamine (8.7 mL, 45.4 mmol) and  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (12.0 g, 114 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (45 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 20 h. After the reaction, the layers were separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 ml x 3). The combined extracts were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by recrystallization (MeOH) to give 2-(dibenzylamino)-1-phenylethanone **2-4-3a** (74%, 10.5 g).

2-(dibenzylamino)-1-phenylethanone **2-4-3a**.—White solid; m.p. = 73-74 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.77 (s, 4H), 3.84 (s, 2H), 7.22-7.40 (m, 12H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 58.3, 59.2, 127.2, 128.3, 128.3, 129.1, 133.0, 136.1, 138.8, 198.9. IR (neat) 3085, 3025, 2937, 2888, 2809, 1689, 1597, 1448, 1372, 1214, 1074, 961, 754, 920  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (CI): Calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  316, found 316.

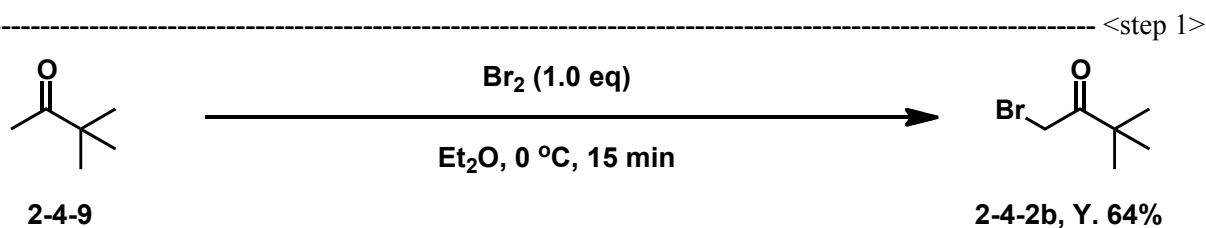
&lt;step 2&gt;



Under an argon atmosphere, to a solution of 2-(dibenzylamino)-1-phenylethanone **2-4-3a** (4.00 g, 12.7 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (19.0 mL) were successively added triethylamine (3.54 mL, 25.4 mmol) and  $\text{TBSOTf}$  (3.50 mL, 15.2 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 21 h. It was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel ( $n$ -hexane/ $\text{AcOEt}/\text{Et}_3\text{N}$  = 20/1/1.1) to give the amino silyl enol ether **2-4-1a** (89%, 4.84 g,  $dr$  = 89/11).

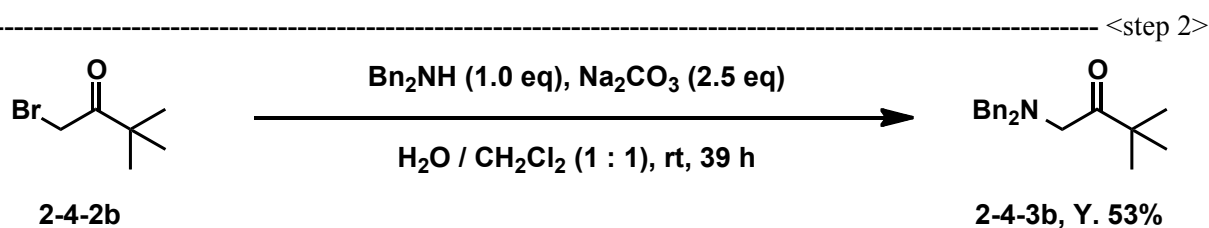
*N,N*-dibenzyl-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-phenylethanamine **2-4-1a**. *dr* = 89/11; Yellow solid; m.p. = 55–56 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.15 (s, 6H), 1.11 (s, 9H), 4.33 (s, 4H), 5.82 (s, 1H), 7.32–7.45 (m, 15H). <sup>13</sup>C NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -3.9, 18.3, 26.0, 55.8, 123.4, 124.5, 125.5, 126.9, 127.9, 128.2, 128.7, 133.1, 139.0, 140.4. IR (neat): 3059, 3031, 2926, 2854, 1649, 1453, 1349, 1257, 1162, 1058, 1024, 923, 749, 703 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): calcd for C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>NOSi<sup>+</sup> M<sup>+</sup> 429.2488, found 429.2500.

#### Synthesis of tri-substituted amino silyl enol ether **2-4-1b**.



To a solution of 3,3-dimethylbutan-2-one (5.0 mL, 39.9 mmol) in Et<sub>2</sub>O (30 mL) was added bromine (2.0 mL, 39.9 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 15 min. After the reaction, sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) was added. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (70 ml x 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by distillation (3.0 KPa, 80 °C) to give 1-bromo-3,3-dimethylbutan-2-one **2-4-2b** (64%, 4.54 g).

*1-Bromo-3,3-dimethylbutan-2-one* **2-4-2b**. <sup>1</sup> Colorless oil; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.24 (s, 9H), 4.20 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 26.6, 31.7, 44.1, 205.9. IR (neat): 2968, 2928, 2873, 1717, 1479, 1457, 1396, 1367, 1226, 1152, 1057, 685 cm<sup>-1</sup>.



Under an argon atmosphere, to a solution of 1-bromo-3,3-dimethylbutan-2-one **2-4-2b** (3.58 g, 20.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) were successively added dibenzylamine (3.8 mL, 20.0 mmol) and Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.92 g, 50.0 mmol) in H<sub>2</sub>O (20 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 39 h.

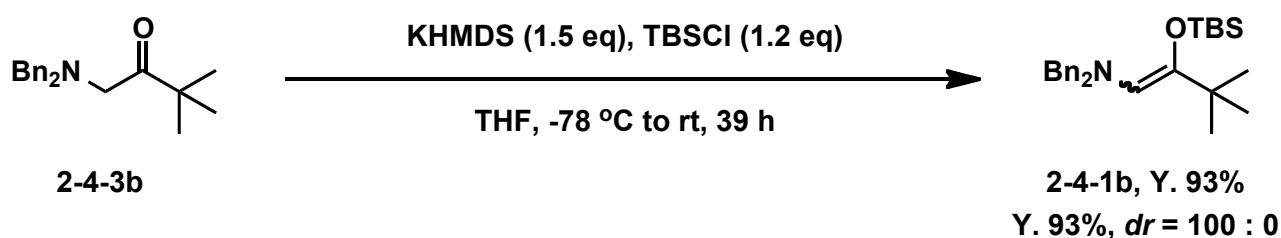
After the reaction, the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml x 3). The combined extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by recrystallization (MeOH) to give 1-(dibenzylamino)-3,3-dimethylbutan-2-one **2-4-3b** (53%, 3.13 g).

*1-(dibenzylamino)-3,3-dimethylbutan-2-one* **2-4-3b**.—White solid; m.p. =208–210 °C,

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.02 (s, 9H), 3.47 (s, 2H), 3.80 (s, 4H), 7.21–7.24 (m, 2H), 7.28–7.32 (m, 4H), 7.37–7.39 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 26.3, 43.5, 55.7, 57.7, 127.0, 128.2, 128.8, 139.4, 214.6. IR (neat): 3061, 3029, 2969, 2928, 1706, 1453, 1364, 1062, 969, 745, 701 cm<sup>-1</sup>.

MS (CI): Calculated for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO (M+H)<sup>+</sup> 296, found 296.

----- <step 3>



Under an argon atmosphere, to a solution of 1-(dibenzylamino)-3,3-dimethylbutan-2-one **2-4-3b** (1.91 g, 6.46 mmol) in THF (20 mL) were successively added KHMDS (0.50 M in Toluene, 19.4 mL, 9.69 mmol) and TBSCl (1.17 g, 7.75 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 39 h. The whole mixture was concentrated in vacuo followed by filtration through a Celite pad with *n*-hexane. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-hexane/AcOEt = 15/1) to give the amino silyl enol ether **2-4-1b** (93%, 2.47 g, *dr* = 100/0).

*N,N*-dibenzyl-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3,3-dimethylbut-1-en-1-amine **2-4-1b**. *dr* = 100/0; Yellow Oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.19 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 3.71 (s, 4H), 4.72 (s, 1H), 7.21–7.29 (m, 10H). <sup>13</sup>C NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -4.0, 19.3, 26.7, 28.6, 35.8, 57.8, 117.0, 126.8, 127.8, 129.6, 138.2, 149.3. IR (neat): 3027, 2956, 2931, 2858, 1663, 1495, 1457, 1341, 1250, 1157, 1076, 948, 750, 698 cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI): calcd for C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>NOSi<sup>+</sup> M<sup>+</sup> 409.2801, found 409.2793.

**Preparation of  $\alpha$ -Substituted  $\alpha$ -Amino Ketones 2-4-4. A Typical Procedure (Table 2-4-2, Entry 1):**

Under an argon atmosphere, to *N*-bromosuccinimide (19.6 mg, 0.11 mmol) were successively added a solution of amino silyl enol ether **2-4-1a** (42.9 mg, 0.10 mmol) in EtCN (1.0 mL) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.025 mL, 0.20 mmol), and ((1-methoxy-2-methylprop-1-en-1-yl)oxy)trimethylsilane (26.1 mg, 0.10 mmol) in EtCN (1.0 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 16 h. It was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 mL x 3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed twice with *n*-hexane/AcOEt = 6/1) to give methyl 3-(dibenzylamino)-2,2-dimethyl-4-oxo-4-phenylbutanoate **2-4-4a** (80%, 33.4 mg).

*Methyl 3-(dibenzylamino)-2,2-dimethyl-4-oxo-4-phenylbutanoate 2-4-4a.* White solid. m.p. = 73–74 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.11 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 3.26 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 4.01 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 7.23–7.37 (m, 10H), 7.52–7.57 (m, 2H), 7.60–7.65 (m, 1H), 7.87–7.90 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.6, 25.6, 46.6, 51.8, 56.9, 64.4, 127.2, 128.2, 128.3, 128.7, 129.0, 132.8, 139.4, 141.2, 177.7, 202.1. IR (neat): 2949, 1729, 1678, 1451, 1268, 1145, 970, 745, 700  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_2^+$  (M- $\text{CH}_3\text{O}$ ) $^+$  384.1958, found 384.1961.

*Ethyl 3-(dibenzylamino)-2,2-dimethyl-4-oxo-4-phenylbutanoate 2-4-4b.* White solid. m.p. = 65–67 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.06 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 3.26 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 2H), 3.90 (dq,  $J$  = 7.3, 10.5 Hz, 1H), 3.97–4.05 (m, 3H, including doublet at 4.01 ppm  $J$  = 14.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 7.22–7.35 (m, 10H), 7.52–7.56 (m, 2H), 7.59–7.64 (m, 1H), 7.88–7.90 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.9, 21.3, 25.9, 46.5, 56.8, 60.5, 64.4, 127.2, 128.2, 128.4, 128.6, 129.0, 132.8, 139.4, 141.3, 177.3, 202.2. IR (neat): 3061, 3028, 2980, 2842, 1735, 1675, 1455, 1274, 1152, 968, 748, 699  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_2^+$  (M- $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ) $^+$  384.1958, found 384.1957.

*Isopropyl 3-(dibenzylamino)-2,2-dimethyl-4-oxo-4-phenylbutanoate 2-4-4c.* White solid. m.p. = 112–113 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.01 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.08 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 3.26 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 2H), 4.00 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.84 (sept,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 7.22–7.36 (m, 10H), 7.52–7.56 (m, 2H), 7.60–7.64 (m, 1H), 7.88–7.91 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.7, 21.3, 21.6, 26.5, 46.4, 56.8, 64.5, 67.8, 127.2, 128.2, 128.4, 128.6, 129.0, 132.7, 139.4, 141.4, 176.9, 202.3. IR (neat): 3063, 3030, 2981, 2855, 1711, 1676, 1455, 1281, 1165, 1107, 970, 749, 694  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_2^+$  (M- $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$ ) $^+$  384.1958, found 384.1957.

*tert-Butyl 3-(dibenzylamino)-2,2-dimethyl-4-oxo-4-phenylbutanoate 2-4-4d.* White solid. m.p. = 115–117 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.98 (s, 3H), 1.27 (s, 9H), 1.47 (s, 3H), 3.28 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 2H), 3.98 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 2H), 4.62 (s, 1H), 7.22–7.37 (m, 10H), 7.51–7.56 (m, 2H), 7.59–7.63 (m, 1H), 7.88–7.90 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.6, 26.8, 27.8, 46.9, 56.7, 64.6, 80.5, 127.2, 128.2, 128.5, 128.6,



129.0, 132.6, 139.4, 141.5, 176.6, 202.4. IR (neat): 2976, 1678, 1456, 1247, 1146, 968, 848, 698  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_3$  ( $\text{M}$ )<sup>+</sup> 457.2617, found 457.2607.

*Methyl 3-(dibenzylamino)-2,2-dimethoxy-4-oxo-4-phenylbutanoate 2-4-4e*. Colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.17 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.65 (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.26 (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H), 4.92 (s, 1H), 7.17–7.28 (m, 10H), 7.39–7.43 (m, 2H), 7.53–7.57 (m, 1H), 7.76–7.79 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  51.0, 51.2, 52.5, 55.5, 63.4, 103.8, 127.0, 128.0, 128.2, 128.8, 129.4, 132.9, 139.1, 139.6, 168.4, 200.9. IR (neat): 2950, 2821, 1757, 1681, 1547, 1214, 1073, 749, 696  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_5$  ( $\text{M}$ )<sup>+</sup> 447.2046, found 447.2047.

*Ethyl 3-(dibenzylamino)-2,2-diethoxy-4-oxo-4-phenylbutanoate 2-4-4f*. White solid. m.p. = 84–85  $^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.06 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.20 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 3.30–3.40 (m, 2H), 3.48 (dq,  $J = 6.9, 9.1$  Hz, 1H), 3.61 (dq,  $J = 6.9, 9.1$  Hz, 1H), 3.72 (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H), 4.05 (dq,  $J = 7.3, 10.5$  Hz, 1H), 4.23–4.32 (m, 3H, including doublet at 4.27 ppm  $J = 13.7$  Hz, 2H), 4.89 (s, 1H), 7.20–7.27 (m, 10H), 7.35–7.39 (m, 2H), 7.49–7.53 (m, 1H), 7.72–7.74 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.9, 14.8, 15.1, 55.5, 58.9, 59.2, 61.5, 64.7, 103.0, 126.8, 127.8, 127.9, 128.8, 129.5, 132.4, 139.5, 139.9, 168.2, 201.5. IR (neat): 2979, 1750, 1682, 1559, 1452, 1249, 1122, 1062, 748, 696  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ <sup>+</sup> ( $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ )<sup>+</sup> 444.2169, found 444.2170.

*S-tert-Butyl 3-(dibenzylamino)-4-oxo-4-phenylbutanethioate 2-4-4g*. Colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 2.97 (dd,  $J = 3.6, 15.5$  Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J = 8.7, 15.5$  Hz, 1H), 3.46 (d,  $J = 13.3$  Hz, 2H), 3.66 (d,  $J = 13.3$  Hz, 2H), 4.83 (dd,  $J = 3.6, 8.7$  Hz, 1H), 7.10–7.13 (m, 4H), 7.23–7.32 (m, 8H), 7.47–7.50 (m, 1H), 7.51–7.56 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  29.8, 38.3, 48.2, 54.5, 59.0, 127.3, 128.1, 128.2, 129.0, 129.3, 132.7, 136.4, 138.5, 198.6, 198.9. xIR (neat): 3061, 3028, 2980, 2842, 1735, 1675, 1455, 1274, 1152, 968, 748, 699  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{S}$  ( $\text{M}$ )<sup>+</sup> 445.2076, found 445.2077.

**Preparation of  $\alpha$ -Substituted  $\alpha$ -Amino Ketones 2-4-5. A Typical Procedure (Table 2-4-4, Entry 2):**

Under an argon atmosphere, to a solution of *N*-bromosuccinimide (19.6 mg, 0.11 mmol) in EtCN (1.0 mL) were successively added a solution of amino silyl enol ether **2-4-1a** (42.9 mg, 0.10 mmol) in EtCN (1.0 mL) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.025 mL, 0.20 mmol), and 0.93 M EtMgBr in  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.22 mL, 0.20 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 30 min. It was quenched with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed twice with *n*-hexane/AcOEt = 15/1) to give 2-(dibenzylamino)-1-phenylbutan-1-one **2-4-5b** (74%, 25.5 mg).

*2-(Dibenzylamino)-1-phenylpropan-1-one 2-4-5a.* Colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.34 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 3.54 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H), 3.68 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H), 4.34 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.15–7.34 (m, 12H), 7.48–7.52 (m, 1H), 7.58–7.61 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.4, 54.3, 57.2, 127.1, 128.0, 128.2, 128.8, 129.2, 132.5, 136.9, 139.3, 202.0. IR (neat): 3062, 3026, 2978, 2936, 2835, 1684, 1494, 1448, 1378, 1225, 1143, 936, 749, 732, 695  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}$  ( $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5$ ) $^+$  224.1434, found 224.1438.

*2-(Dibenzylamino)-1-phenylbutan-1-one 2-4-5b.* Colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.93 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.80–1.89 (m, 1H), 1.93–2.02 (m, 1H), 3.69 (s, 4H), 4.14 (dd,  $J = 4.9, 8.5$  Hz, 1H), 7.20–7.34 (m, 12H), 7.48–7.52 (m, 1H), 7.56–7.58 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.5, 17.8, 54.3, 62.6, 127.0, 128.2, 128.2, 128.5, 129.1, 132.6, 137.7, 139.6, 201.4. xIR (neat): 3062, 3026, 2978, 2936, 2835, 1684, 1494, 1448, 1378, 1225, 1143, 936, 749, 732, 695  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$  ( $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5$ ) $^+$  238.1590, found 238.1589.

*2-(Dibenzylamino)-1-phenylpentan-1-one 2-4-5c.* Colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.29–1.39 (m, 2H), 1.74–1.82 (m, 1H), 1.88–1.97 (m, 1H), 3.70 (s, 4H), 4.24 (dd,  $J = 5.5, 8.7$  Hz, 1H), 7.21–7.34 (m, 12H), 7.48–7.58 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.2, 20.1, 27.0, 54.3, 60.5, 127.0, 128.2, 128.2, 128.5, 129.1, 132.6, 137.5, 139.7, 201.7. IR (neat): 3061, 3028, 2957, 2832, 1684, 1494, 1447, 1373, 1245, 1209, 1072, 947, 751, 695  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}$  ( $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5$ ) $^+$  252.1747, found 252.1753.

*2-(Dibenzylamino)-3-methyl-1-phenylbutan-1-one 2-4-5d.* Colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.75 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.24 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 2.35–2.46 (m, 1H), 3.34 (d,  $J = 14.7$  Hz, 2H), 4.02 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 4.04 (d,  $J = 14.7$  Hz, 2H), 7.21–7.29 (m, 10H), 7.37–7.40 (m, 2H), 7.54–7.57 (m, 1H), 7.65–7.67 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  20.3, 20.4, 27.8, 54.3, 65.4, 126.9, 128.1, 128.2, 128.5, 128.6, 133.0, 139.6, 139.9, 203.1. IR (neat): 3059, 3032, 2979, 2950, 2840, 1668, 1494, 1444, 1218, 1093, 976, 839, 737, 730, 699  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}$  ( $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5$ ) $^+$  252.1747, found 252.1741.

*2-Cyclopropyl-2-(dibenzylamino)-1-phenylethanone 2-4-5e*. Colorless oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -0.02–0.04 (m, 1H), 0.51–0.58 (m, 2H), 0.75–0.84 (m, 1H), 1.28–1.37 (m, 1H), 3.45 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.79 (d,  $J = 13.8$  Hz, 2H), 3.94 (d,  $J = 13.8$  Hz, 2H), 7.20–7.36 (m, 12H), 7.50–7.61 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.9, 5.3, 8.5, 54.7, 66.7, 127.0, 128.1, 128.2, 128.6, 129.0, 132.7, 137.5, 139.8, 201.7. IR (neat): 3081, 3027, 2927, 2840, 1681, 1597, 1495, 1450, 1220, 744, 696  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}$  ( $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5$ ) $^+$  250.1590, found 250.1591.

*2-Cyclohexyl-2-(dibenzylamino)-1-phenylethanone 2-4-5f*. Colorless solid. m.p. = 88–89  $^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.76–0.84 (m, 1H), 1.04–1.37 (m, 5H), 1.54–1.56 (m, 1H), 1.63–1.66 (m, 1H), 1.79–1.83 (m, 1H), 2.09–2.17 (m, 1H), 2.42–2.45 (m, 1H), 3.36 (d,  $J = 14.7$  Hz, 2H), 4.05 (d,  $J = 14.7$  Hz, 2H), 4.16 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.22–7.39 (m, 12H), 7.52–7.55 (m, 1H), 7.63–7.65 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26.0, 26.1, 26.6, 30.4, 31.0, 37.4, 54.3, 64.2, 126.8, 128.1, 128.2, 128.5, 128.6, 133.0, 139.6, 139.9, 203.4. IR (neat): 3061, 3028, 2926, 2850, 1675, 1494, 1446, 1234, 1201, 907, 844, 735, 698  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}$  ( $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5$ ) $^+$  292.2060, found 292.2056.

*2-(Dibenzylamino)-1,3-diphenylpropan-1-one 2-4-5g*. White solid. m.p. = 84–85  $^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.12 (dd,  $J = 4.3, 13.4$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 9.2, 13.4$  Hz, 1H), 3.71 (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H), 3.78 (d,  $J = 13.4$  Hz, 2H), 4.54 (dd,  $J = 4.3, 9.2$  Hz, 1H), 7.12–7.14 (m, 5H), 7.18–7.27 (m, 12H), 7.43–7.47 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  30.2, 54.3, 62.9, 126.0, 127.2, 128.1, 128.2, 128.3, 128.6, 129.2, 129.5, 132.6, 137.3, 139.1, 139.2, 199.7. IR (neat): 3060, 3025, 2931, 2815, 1688, 1600, 1494, 1455, 1233, 1116, 1072, 1027, 957, 750, 700  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}$  ( $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5$ ) $^+$  300.1747, found 300.1761.

*2-(Dibenzylamino)-1-phenyl-2-p-tolyloethanone 2-4-5i*. Yellow solid. m.p. = 112–113  $^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.30 (s, 3H), 3.75 (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H), 3.96 (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 7.11–7.31 (m, 16H), 7.42–7.44 (m, 1H), 7.67–7.69 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.1, 54.4, 66.5, 126.9, 128.2, 128.3, 128.4, 128.9, 129.2, 129.9, 132.8, 133.3, 136.9, 137.5, 140.1, 201.7. IR (neat): 3059, 3026, 2922, 2844, 1689, 1595, 1494, 1447, 1226, 1138, 961, 804, 747, 700  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}$  ( $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5$ ) $^+$  300.1747, found 300.1744.

*2-(Dibenzylamino)-1-phenyl-2-(thiophen-2-yl)ethanone 2-4-5k*. Colorless solid. m.p. = 108–109  $^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.67 (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H), 3.91 (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H), 5.69 (s, 1H), 6.90–6.92 (m, 1H), 6.96–6.99 (m, 1H), 7.23–7.37 (m, 13H), 7.48–7.52 (m, 1H), 7.67–7.69 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  54.5, 61.3, 126.3, 126.5, 127.1, 128.3, 128.4, 128.6, 129.0, 133.1, 136.5, 137.5, 139.4, 198.9. IR (neat): 3061, 3027, 2928, 2840, 1685, 1595, 1494, 1447, 1214, 957, 750, 699  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NOS}$  ( $\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5$ ) $^+$  292.1154, found 292.1140.

**Preparation of  $\alpha$ -Substituted  $\alpha$ -Amino Ketones 2-4-8. A Typical Procedure (Table 2-4-6, Entry 3):**

Under an argon atmosphere, to a solution of *N*-bromosuccinimide (39.2 mg, 0.22 mmol) in EtCN (1.0 mL) were successively added a solution of amino silyl enol ether **2-4-1a** (85.9 mg, 0.20 mmol) in EtCN (1.0 mL) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.025 mL, 0.20 mmol), and 1-(triisopropylsilyl)-1*H*-indole (43.1 mg, 0.22 mmol) in EtCN at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature with stirring for 5 h. The reaction mixture was stirred for 5 h. It was quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30 ml x 3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC on silica gel (developed twice with *n*-hexane/AcOEt = 6/1) to give 2-(dibenzylamino)-1-phenyl-2-(1-(triisopropylsilyl)-1*H*-indol-3-yl)ethanone **2-4-8a** (77%, 90.7 mg).

*2-(Dibenzylamino)-1-phenyl-2-(1-(triisopropylsilyl)-1*H*-indol-3-yl)ethanone 2-4-8a.* Yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.95 (d,  $J = 7.3$  Hz, 9H), 0.99 (d,  $J = 7.3$  Hz, 9H), 1.55 (sept,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 3.94 (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H), 4.02 (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.16–7.30 (m, 14H), 7.34–7.37 (m, 1H), 7.44–7.46 (m, 1H), 7.65–7.68 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.6, 17.8, 17.9, 54.8, 59.8, 113.0, 113.9, 119.5, 119.9, 121.9, 126.7, 128.0, 128.1, 128.2, 129.1, 130.6, 132.5, 137.0, 140.6, 141.4, 201.7. IR (neat): 3060, 3026, 2948, 2868, 1685, 1494, 1449, 1165, 1144, 1074, 967, 882, 746, 696, 664  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{OSi}$  (M) $^+$  586.3380, found 586.3379.

*2-(Dibenzylamino)-2-(5-methoxy-1-(triisopropylsilyl)-1*H*-indol-3-yl)-1-phenylethanone 2-4-8f.* Yellow oil.

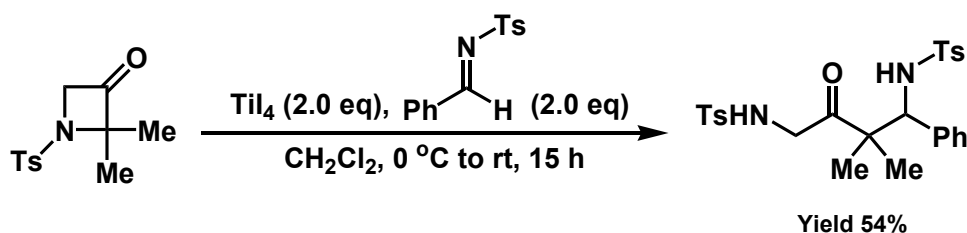
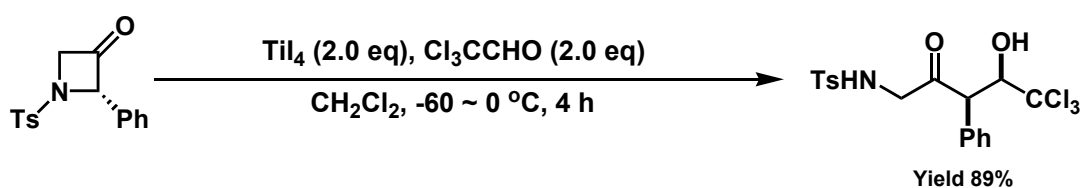
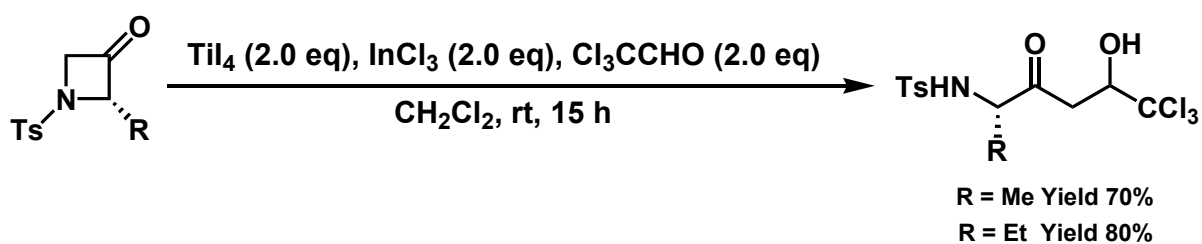
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.92 (d,  $J = 7.6$  Hz, 9H), 0.96 (d,  $J = 7.6$  Hz, 9H), 1.50 (sept,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.99 (s, 4H), 5.73 (s, 1H), 6.80–6.83 (m, 2H), 7.05–7.07 (m, 1H), 7.18–7.33 (m, 13H), 7.38–7.40 (m, 1H), 7.68–7.70 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.5, 17.8, 17.9, 54.7, 55.7, 60.0, 99.9, 100.9, 112.3, 113.1, 114.7, 126.8, 128.1, 128.3, 129.3, 131.1, 132.5, 133.0, 136.2, 137.1, 140.9, 154.2, 202.0. IR (neat): 3061, 3027, 2950, 2867, 1674, 1618, 1485, 1447, 1216, 1038, 1019, 884, 794, 744, 693, 660, 583  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI): calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$  (M) $^+$  616.3485, found 616.3482.

## 総括

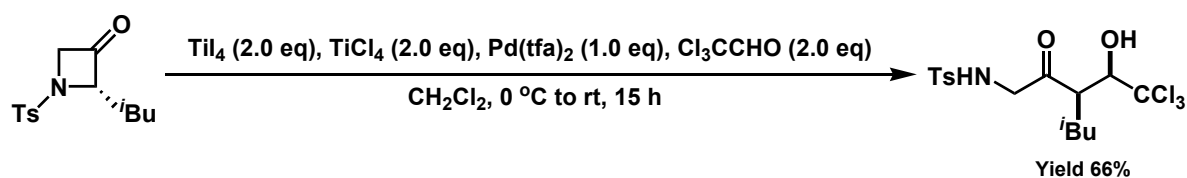
本研究は、「アゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応およびイミニウム塩への求核付加反応に関する研究」と題し、(1)アゼチジンの環歪みと、四ヨウ化チタンのルイス酸性および還元能力に注目することで、効率よくチタンエノラートを調製し、炭素-炭素結合形成反応へと応用する研究と(2)イミニウム塩に対する求核付加反応を活用する $\alpha,\alpha$ -二置換 $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成について述べたもので、全二章九節より成る。

第一章においては、アゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応と題し、第一節では従来知られている、小、中員環の含酸素及び含窒素ヘテロ環の開環を利用した反応について種々述べた。第二節ではヘテロ環の中でも窒素原子を一つ含んだ四員環構造のアゼチジンの従来知られている開環を利用した反応について種々述べた。第三節では従来の還元的アルドール反応について述べ、第四節では当研究室において以前から行われている四ヨウ化チタンを用いた $\alpha$ -ハロケトン類の還元的アルドール反応等、四ヨウ化チタンにより促進される還元的アルドール反応について述べた。そして第五節においては、四ヨウ化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オンの還元的アルドール及び Mannich 型反応と題し、第四節で述べた従来の還元的アルドール反応を応用し、2-アルキル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オンの還元的開環反応及び環元的アルドール及び Mannich 型反応を行い、2位にメチル基やエチル基を有する場合には少置換側で選択的に開環が進行し、 $\text{InCl}_3$ のような活性化剤とともに求電子剤としてクロラールを用いると良好な収率で付加反応が進行することを見出した。また、2位の置換基がフェニル基やジメチル基の場合では多置換側で選択的に開環が進行し、アルデヒ

ド及びイミンとの付加反応が進行することを見出した。



また、開環反応の条件に四塩化チタンを加えることで、四ヨウ化チタンのみでは少置換側で選択的に開環が進行していたアゼチジンの開環の位置選択性が多置換側へと逆転することを見出し、さらに求電子剤としてクロラールを加えると良好な収率で付加反応が進行することを見出した。



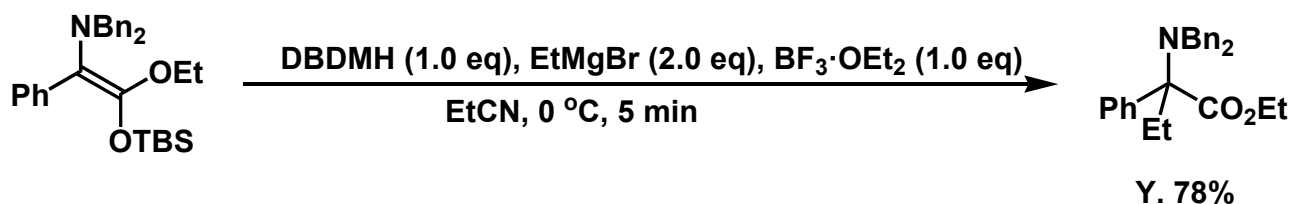
第一章のまとめとして、四ヨウ化チタン単体、もしくは四ヨウ化チタンと四塩化チタンを同時に用いる 2-アルキル-アゼチジン-3-オンの位置選択的還元的開環によりアミノアセトンシントンのエノラートを選

択的に形成し、求電子剤を用いることで炭素-炭素結合形成へと応用可能であることを示した。

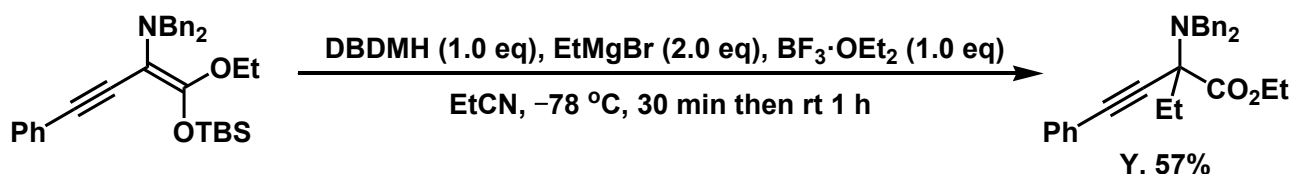
これらの反応で得られる、1,4-アミノアルコールや 1,4-ジアミン誘導体は合成中間体として非常に有用な化合物であり、有機合成に広く用いられることが期待される。

第二章においてはイミニウム塩への求核付加反応と題し、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、BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> 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、 $\alpha$ -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。第二節では従来の  $\alpha$ -アルコキシカルボニルイミニウム塩に対する求核付加反応について述べた。三置換アミノケテンシリルアセタールが  $\alpha$ -アルコキシカルボニルイミニウム塩の前駆体として優れており、有機スズを始めとする求核剤と良好な収率で反応することを述べた。そして第三節では、これらのことを踏まえ、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  $\alpha,\alpha$ -二置換  $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成の検討を行った。

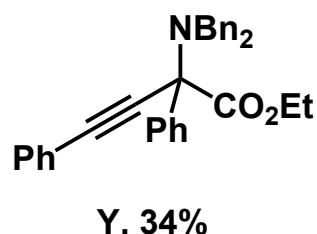
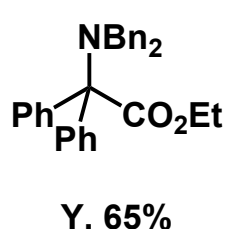
反応は、アミノケテンシリルアセタールに対し、酸化剤として DBDMH を 1.0 当量、求核剤として EtMgBr を 2.0 当量、ルイス酸として BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> を 1.0 当量、溶媒として EtCN を用い、0 °C で 5 分間行った。その結果、 $\alpha,\alpha$ -二置換- $\alpha$ -アミノ酸誘導体が収率 78% で得られることを見出した。



また、その他の Grignard 試薬として第二級アルキルである  $^i\text{PrMgBr}$ 、アリアル Grignard 反応剤である  $\text{PhMgBr}$  でも反応を行った結果、良好な収率で目的の付加体を得ることができた。置換基を Ph 基からアルキニル基に変え反応を行ったところ、わずかに収率の低下が見られたが、目的の付加体を得ることができた。



さらに、本手法を用いることで、一般的な  $\alpha$ -アミノ酸合成法の一つであるエステルエノラートのアルキル化では合成できない  $\alpha$ -アミノ酸誘導体を中程度の収率ではあるが、合成することができた。



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 Grignard 試薬を求核付加させることにより、 $\alpha,\alpha$ -二置換- $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成が可能であることを見出した。

$\alpha,\alpha$ -二置換- $\alpha$ -アミノ酸は生体内の蛋白質の二次構造の安定化に寄与することから、効率的に合成可能な本手法はプロテオミクスといった生化学の領域の更なる発展・応用につながるものと考えられる。



## 参考文献

### 第一章

- 1) John McMurry, マクマリー有機化学.
- 2) H. Hart, L. E. Craine, D. J. Hart, ハート基礎有機化学, 三訂版, 培風館, 2002.
- 3) 國枝武久, 永松朝文, 日比野俐, 前波勇, 村上秦興, ヘテロ環の化学—医薬品の基礎—, 化学同人, 2002.
- 4) D. W. Kwon, Y. H. Kim, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9488.
- 5) P. Davoli, I. Moretti, F. Prati, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 518.
- 6) M. T. Hancock, A. R. Pinhas, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7125.
- 7) B. Mudryk, T. Cohen, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5657.
- 8) K. T. Mead, H. L. Yang, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2991.
- 9) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Commun.* **2000**, 757.
- 10) T. Inagaki, Y. Nakamura, M. Sawaguchi, N. Yoneda, S. Ayuba, S. Hara, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4117.
- 11) D. M. Hodgson, T. J. Miles, J. Witherington, *Synlett* **2002**, 310.
- 12) M. Barberis, P. G. Losada, S. Pleite, J. R. Rodriguez, J. F. Soriano, J. Mendiola, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4847.
- 13) A. K. Ghosh, S. Kulkarni, C. Xu, P. E. Fanwick, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4509.
- 14) T. Fujiwara, Y. Tsuruta, T. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8435.
- 15) M. K. Ghorai, K. Das, A. Kumar, A. Das, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5393.
- 16) V. K. Yadav, V. Sriramurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16366.
- 17) P. K. Mandel, L. A. Cabell, J. S. McMurray, *Tetrahedron Lett.* **2005**,

- 46, 3715.
- 18) L. A. Cabell, L. W. Hedrich, J. S. McMurray, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8409.
- 19) R. H. Higgins, W. J. Faircloth, R. G. Baughman, Q. L. Eaton, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2172.
- 20) A. B. Jeziorna, J. Helinski, B. Krawiecka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1086.
- 21) J. O. Baeg, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3092.
- 22) B. Alcaide, N. R. Salgado, M. A. Sierra, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 467.
- 23) J. Almena, F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 5775.
- 24) S. Baktharaman, S. Selvakumar, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4335.
- 25) S. Dwived, S. Gandhi, N. Rastogi, V. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5375.
- 26) W. V. Brabandt, Y. Dejaegher, R. V. Landeghem, N. D. Kimpe, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1101.
- 27) W. V. Brabandt, R. V. Landeghem, N. D. Kimpe, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1105.
- 28) S. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1210.
- 29) R. L. Shriner, *Org. React.* **1942**, 1, 1.
- 30) M. Garudemar, *Organomet. Chem. Rev. A.* **1972**, 8, 183.
- 31) S. Fukuzawa, H. Matsuzaka, S. Yoshimitsu, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1702.
- 32) G. A. Molander, G. A. Brown, I. S. Gracia, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3495.

- 33) T. Harada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 161.
- 34) T. Harada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 467.
- 35) T. Tsuritani, S. Ito, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5066.
- 36) K. Maeda, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4558.
- 37) H. N. Borah, R. C. Boruah, J. S. Sandhu, *Chem. Commun.* **1991**, 154.
- 38) S. Fukuzawa, T. Tsuruta, T. Fujinami, S. Sakai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 1473.
- 39) Y. Aoki, K. Oshima, K. Utimoto, *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 436.
- 40) I. Ojima, S. Inaba, K. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3643.
- 41) R. Hayakawa, T. Sahara, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7939.
- 42) M. Shimizu, T. Sahara, R. Hayakawa, *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 792.
- 43) M. Shimizu, F. Kobayashi, R. Hayakawa, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9591.
- 44) M. Shimizu, T. Toyoda, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2891.
- 45) 豊田 忠宏 氏, 卒業論文
- 46) M. Shimizu, K. Kume, T. Fujisawa, *Chem Lett.* **1996**, *25*, 545.
- 47) R. Hayakawa, M. Shimizu, *Chem Lett.* **1999**, *28*, 591.
- 48) R. Hayakawa, M. Shimizu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4079.
- 49) R. Hayakawa, H. Makino, M. Shimizu, *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 756.
- 50) M. Shimizu, S. Itohara, *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 648.
- 51) M. Shimizu, Y. Takeuchi, T. Sahara, *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 1196.
- 52) M. Shimizu, K. Inayoshi, T. Sahara, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2237.

- 53) M. Shimizu, H. Kurokawa, S. Nishiura, I. Hachiya, *Heterocycles* **2006**, *70*, 57.
- 54) M. Shimizu, S. Nishiura, I. Hachiya, *Heterocycles* **2007**, *74*, 177.
- 55) J. Wang, Y. Hou, P. Wu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2277.
- 56) J. Wang, Y. Hou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1919.
- 57) M. B. Berry, D. Craig, *Synlett* **1992**, 41.
- 58) S. Hanessian, J. Fu, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1812.
- 59) M. P. Moyer, P. L. Feldman, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5223.
- 60) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.

## 実験の部

- 1) J. Wang, Y. Hou, P. Wu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2277.
- 2) J. Wang, Y. Hou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1919.
- 3) M. B. Berry, D. Craig, *Synlett* **1992**, 41.
- 4) S. Hanessian, J. Fu, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1812.
- 5) M. P. Moyer, P. L. Feldman, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5223.

## 参考文献

### 第二章

- 1) A. K. Bose, G. Spiegelman, M. S. Manhas, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 3167.
- 2) S. O. Nortey, D. F. McComsey, B. E. Maryanoff, *Heterocycles* **1993**, 35, 1075.
- 3) M. G. M. D'Oca, L. A. Moraes, R. A. Pilli, M. N. Eberlin, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3854.
- 4) T. Sasaki, S. Eguchi, T. Okano, N. Nakamura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 1963.
- 5) B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1431.
- 6) S. Yamada, M. Konda, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 2215.
- 7) E. J. Corey, R. D. Balanson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6516.
- 8) J. Dijkink, H. E. Shoemaker, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4043.
- 9) J. Dijkink, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4047.
- 10) P. Bharathi, M. Periasamy, *Org. Lett.* **1999**, 1, 857.
- 11) T. Ooi, A. Saito, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3220.
- 12) J. Yoshida, S. Suga, S. Suzuki, N. Kinomura, A. Yamamoto, K. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9546.
- 13) S. Kobayashi, M. Sugiura, *Org. Lett.* **2001**, 3, 477.
- 14) 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.
- 15) J. J. Fleming, K. W. Fiori, J. D. Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2028.
- 16) M. Sugimoto, L. Uehlin, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13196.
- 17) M. Shimizu, H. Itou, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3296.
- 18) M. Tanaka, *YAKUGAKU ZASSHI* **2006**, 126, 931.
- 19) T. Ooi, M. Takeuchi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5228.

- 20) S. Lee, N. A. Beare, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8410.
- 21) O. Gaertzen, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 465.
- 22) L. C. Wieland, E. M. Vieira, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 570.
- 23) N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997** , 119, 445.
- 24) T. Koolmeister, M. Södergren, M. Scobie, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5969.
- 25) T. J. Southwood, M. C. Curry, C. A. Hutton, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 236.
- 26) S. Lou, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 6922.

### 実験の部

- 1) M. Shimizu, H. Itou, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3296.
- 2) Y. Yamamoto, H. Hayashi, *Tetrahedron* **2007**, 63, 10149.

## 謝辞

月日が流れるのは早いもので、本研究室に配属が決まってから、六年が経とうとしています。研究室での生活を振り返ってみれば、非常に多くのことを学び、より成長することが出来た非常に有意義な日々であったと思います。私が本博士論文を無事完成させることが出来たのは、研究室の皆様の御指導、御協力があったからこそと深く感謝しております。

本研究室の教授であられる清水先生には、実験や研究、就職など様々な面で御尽力いただき真に感謝しております。また、私の至らなさ故に多大な御迷惑を掛けました。それでも御指導して頂いたことに対して、頭が上がらない気持ちで一杯です。本当にありがとうございました。

准教授の八谷先生には様々なことで御世話になりました。また不遜かもしれませんが、先生は私にとって身近な目標でもありました。

実験、雑誌会、研究会、プロポーザル、授業、学会・論文、雑用、ありとあらゆるものを必ず期日までに仕上げる計画性や慎重さ、丁寧さに関して、どれ程まで近付くことができるかを目標にしていました。また、体育会系出身特有の親近感があり、実験的な相談にもたくさん乗って頂きましたし、下らない話を聞いて頂いたりもしました。今考えると思い出深いものがあります。本当にありがとうございました。

事務の森川さんには様々な雑用をして頂きありがとうございました。

また、今の私がこうしてられるのも研究室に在籍する先輩、後輩のお陰です。数多くの場面で支えていただき、ありがとうございました。特に後輩の前田君には様々な面でサポートしてもらいました。本当にありがとうございます。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。

平成 24 年 3 月 吉日

波多 慎吾