窒素–酸素結合の開裂を駆動力とする
N,O-ケテンアセタールへの
求核的アリール化およびアルキル化反応の開発

2020

薬品化学

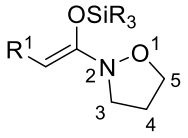
二木　恵里佳

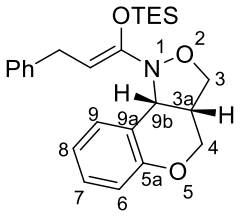
略語表

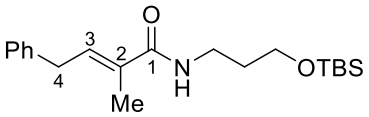
Ac	acetyl
ACE	angiotensin-converting enzyme
aq	aqueous
Ar	aromatic, aryl
AT	angiotensin
Bn	benzyl
Bu	butyl
c	concentration
Cbz	benzyloxycarbonyl
conc.	concentrated
d	doublet
DMF	*N*,*N*-dimethylformamide
DMAP	*N*,*N*-dimethyl-4-aminopyridine
dr	diastereomeric ratio
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
eq.	equivalent
HRMS	high resolution mass spectrum, high resolution mass spectrometry
HOBt	1-hydroxy-1*H*-benzotriazole
i-Bu	iso-butyl
i-Pr	iso-propyl
IR	infrared
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
L	ligand
LA	Lewis acid
LDA	lithium diisopropylamide
LG	leaving group
LiHMDS	lithium hexamethyldisilazide
lit	literature
MAC	masked acyl cyanide
Me	methyl
MRSA	methicillin-resistant Staphylococcus aureus

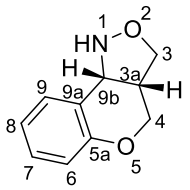
MS	mass spectrum
n	normal
ND	not detected
NMM	*N*-methylmorpholine
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser enhancement and exchange spectroscopy
NR	no reaction
Ph	phenyl
py	pyridine
quant	quantitative
TLC	thin-layer chromatograghy
Rf	relative to front
rt	room temperature
s	singlet
t	triplet
t-Bu	*tert*-butyl
TBAF	tetra-*n*-butylammonium fluoride
TBDPS	*tert*-butyldiphenylsilyl
TBS	*tert*-butyldimethylsilyl
TES	triethysilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TMP	2,2,6,6-tetramethylpiperidine
TMS	trimethylsilyl
V-70	2,2'-azobis(4-methoxy-2,4-dimethylvaleronitrile)

- 各化合物の命名は、原則として Chemical Abstracts の命名法に従ったが、スペクトルデータの記載や立体化学は、慣用的なものを使用した。
- 本論文中の化合物の Numbering は下記のように統一した。なお、本論文中ではベンゾピラノ[4,3-*c*]イソキサゾリジン **I** を光学活性なイソキサゾリジンもしくはイソキサゾリジンと略す。


OSiR3
R1
N
O
1
2
5
3
4


OTES
Ph
N
O
1
2
3
H
3a
H
9
9a
9b
8
4
5a
O
5
7
6


O
Ph
3
2
1
N
H
OTBS
4
Me


1
2
HN
O
3
H
3a
H
9
9a
9b
8
4
5a
O
5
7
6

I

目次

総論----------1

本論----------9

第 1 章　*N*-アルコキシアミドから調製した *N*,*O*-ケテンアセタールへの
求核的アリール化反応の開発----------9

第 1 節　最適条件の検討----------15

第 2 節　反応経路の考察----------19

第 3 節　基質一般性の検討----------26

第 4 節　ジアステレオ選択的求核的アリール化反応の開発----------29

第 1 項　最適条件の検討----------30

第 2 項　反応経路の考察----------34

第 3 項　求核種の検討----------39

第 2 章　α,β-不飽和 *N*-アルコキシアミドから調製したビニルケテン *N*,*O*-アセタールへの
求核的フェニル化およびアルキル化反応の開発----------41

第 1 節　最適条件の検討----------45

第 2 節　反応経路の考察----------50

第 3 節　置換基効果および求核種の検討----------55

結論----------59

謝辞----------60

実験

第 3 章　実験の部----------61

第 1 節　第 1 章第 1 節の実験----------62

第 2 節　第 1 章第 2 節の実験----------68

第 3 節　第 1 章第 3 節の実験----------71

第 4 節　第 1 章第 4 節第 1 項の実験----------78

第 5 節　第 1 章第 4 節第 3 項の実験----------83

第 6 節　第 2 章第 1 節の実験----------85

第 7 節　第 2 章第 2 節の実験----------91

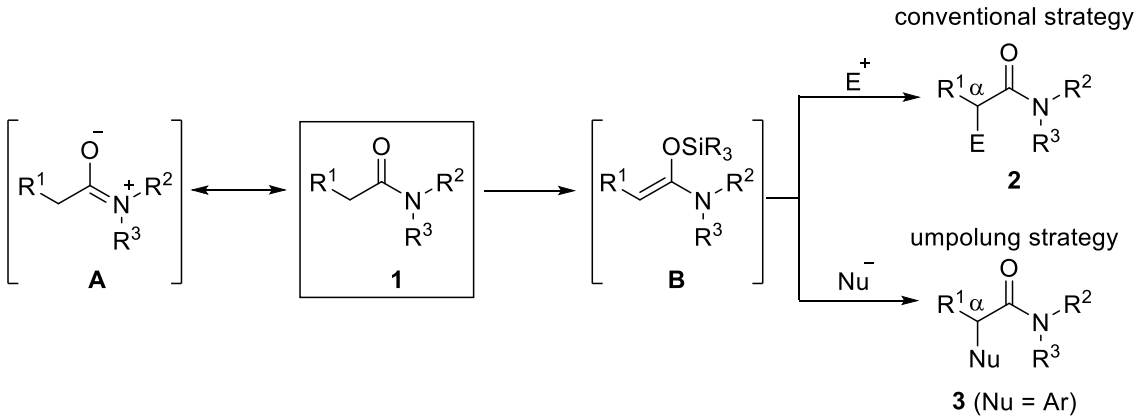
第 8 節　第 2 章第 3 節の実験----------93

文献----------107

総論

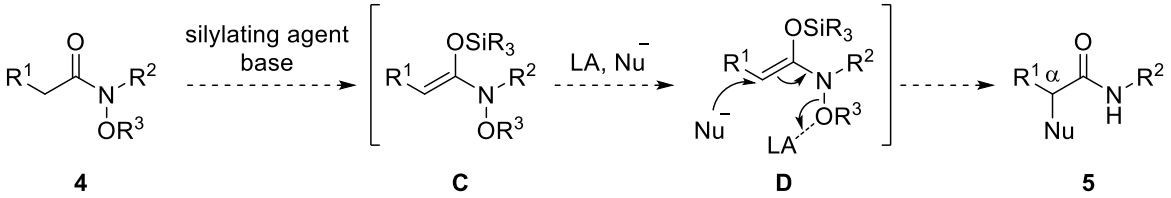
アミドは多くの医薬品や生物活性化合物に含まれているだけでなく、ペプチドの基本構造でもあるため、生命活動に関わる重要な構成単位の一つである。[1] 一方でアミドは共鳴安定化による高い化学安定性を有するため (**1**↔**A**)、有機合成化学の観点から考慮すると、その反応性が十分でない (Scheme 1)。そのため、アミドを利用した反応開発は積極的に行われておらず、未だ発展途上である。したがって、アミドを利用した新たな反応の開発は創薬研究だけでなく、有機合成化学の観点からも重要な課題である。

アミドを利用した代表的な反応の一つに、*N*,*O*-ケテンアセタールを利用した向山アルドール反応がある (Scheme 1, **B**→**2**)。[2] *N*,*O*-ケテンアセタール **B** はシリルエノールエーテルと同様に求核種として働き、様々な求電子剤と反応することで、アミドのα位で新たに炭素−炭素結合が形成できる有用な手法である。しかし、導入可能な置換基に制限があり、アリール基などの一般的に求核置換反応が進行しない置換基を導入するのは困難であった。そこで、*N*,*O*-ケテンアセタール **B** の極性を逆転させ、アリール基を求核的に導入することができれば、アミドのさらなる有用性の拡大につながると考えた（**B**→**3**）。



Scheme 1. Reactivity of *N*,*O*-ketene acetal.

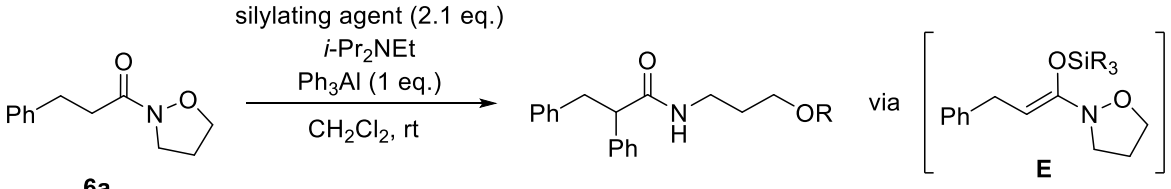
このような背景から、著者はアミドから調製可能な*N*,*O*-ケテンアセタールの新たな反応性の開拓を目的として、窒素原子上にアルコキシ基を有するアミドから生成する*N*,*O*-ケテンアセタールへの求核種導入反応の開発に着手した (Scheme 2)。本手法は、*N*-アルコキシアミド **4** から得られる*N*,*O*-ケテンアセタール **C** に対し、窒素−酸素結合の開裂を可能にするルイス酸存在下、適切な求核剤と反応させることで、窒素−酸素結合の開裂と求核攻撃が進行し、アミドのα位に対し求核種を導入することができる。なお、本反応において、ルイス酸性と求核性を併せ持つ有機アルミニウム試薬が最適な有機金属試薬であると考えた。[3]



Scheme 2. Umpolung α-arylation of *N*-alkoxyamides.

はじめに、*N*-アルコキシアミドから調製した*N,O*-ケテンアセタールへの求核的フェニル化反応を検討した (Table 1)。まず、*N*-アルコキシアミド**6a**を*i*-Pr_2NEt (*N,N*-Diisopropylethylamine: 以下*i*-Pr_2NEtと略す) (2当量) 存在下、TMSOTf (Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate: 以下TMSOTfと略す) (2.1当量) およびPh_3Al (1当量) との反応を室温で検討した。[4a] その結果、期待通り求核的フェニル化反応が進行し、α位にフェニル基が導入されたアミド**7aA**およびヒドロキシ基がTMS化された**8aA**がそれぞれ低収率ながら得られた (entry 1)。次に、他のシリル化剤および塩基の当量数について検討したところ、TBSOTf (*tert*-Butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate: 以下TBSOTfと略す)と4当量の*i*-Pr_2NEtを用いた場合に求核的フェニル化反応が最も効率よく進行し、アミド**7aA**が13%の収率で得られ、またTBS誘導体**10aA**が67%の収率で得られることが明らかとなった (entry 5) (第1章第1節)。[5]

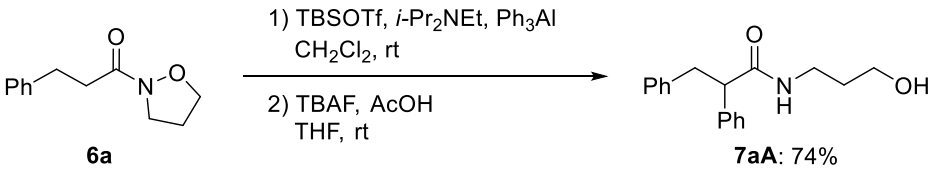
Table 1. Optimization of reaction conditions for the nucleophilic phenylation of *N,O*-ketene acetal generated *in situ* from **6a**.



7aA: R = H, **8aA**: R = TMS
9aA: R = TES, **10aA**: R = TBS, **11aA**: R = TIPS

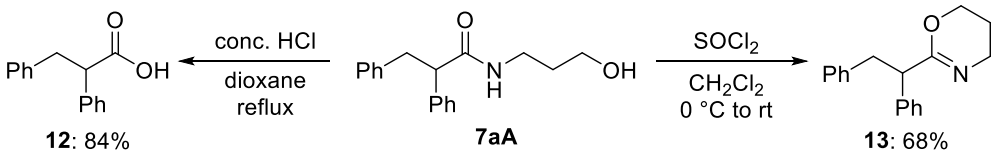
entry	silylating agent	*i*-Pr_2NEt (eq.)	product (yield, %)	
			7aA	**8aA-11aA**
1	TMSOTf	2	8	**8aA**: 11
2	TESOTf	2	18	**9aA**: 30
3	TBSOTf	2	10	**10aA**: 67
4	TIPSOTf	2	11	**11aA**: 58
5	TBSOTf	4	13	**10aA**: 68

なお、本求核的フェニル化反応で得られる**10aA**にはTLCにおいてRf値が同程度の化合物が不純物として存在し、精製が困難であった。そこで精製を容易にする目的で、反応終了後、TBAF (Tetra-*n*-butylammonium fluoride: 以下TBAFと略す) による脱シリル化反応を行うと、α-フェニルアミド**7aA**のみが74%の収率で得られた (Scheme 3) (第1章第1節)。[5]



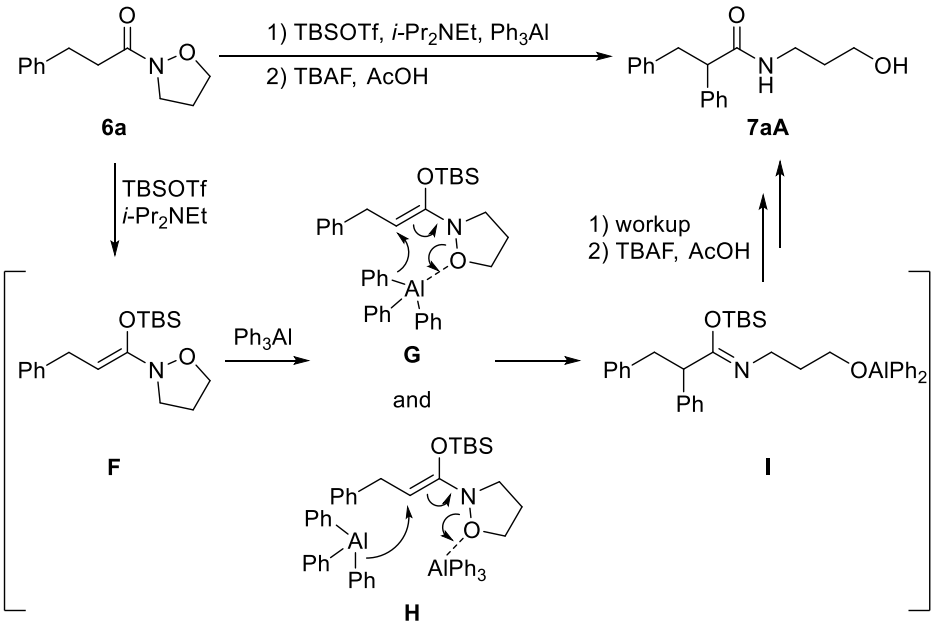
Scheme 3. Sequential nucleophilic phenylation and desilylation of **6a**.

また本反応で得られたα-フェニルアミド **7aA** の有用性を確認する目的で、**7aA** の官能基変換を行った (Scheme 4)。まず、**7aA** を酸加水分解することで、カルボン酸 **12** へと変換した。一方、**7aA** を $SOCl_2$ と反応させると、1,3-オキサジン環を有する **13** が得られた （第 1 章第 1 節）。[5)]



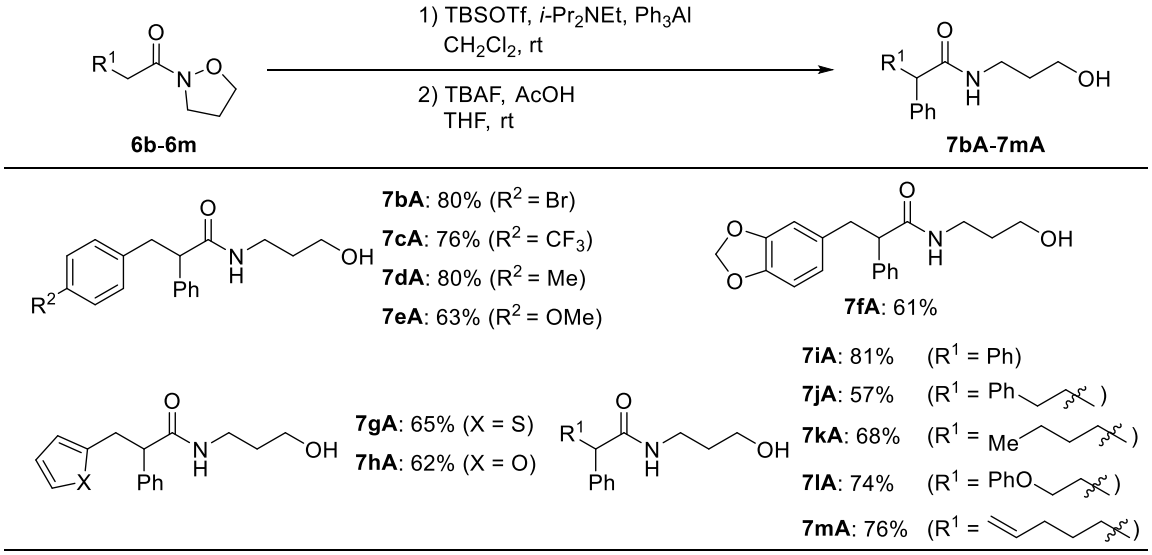
Scheme 4. Transformation of **7aA**.

本求核的フェニル化反応の反応経路は以下のように考えられる (Scheme 5)。まず、*N*-アルコキシアミド **6a** を TBSOTf および *i*-Pr_2NEt と反応させることで *N*,*O*-ケテンアセタール **F** が生成する。続いて **F** に対し 1 分子の Ph_3Al がルイス酸だけでなく求核種としても作用し、窒素−酸素結合の開裂およびフェニル基の求核攻撃が進行する (**F→G**)。その結果、α位にフェニル基が導入されたイミデート **I** が生成し、最後に後処理および TBAF による脱シリル化によってα-フェニルアミド **7aA** が得られる。しかし、後述のジアステレオ選択的な求核的フェニル化反応を考慮すると、2 分子の Ph_3Al が作用する経路 (**F→H**) も否定できない。そのため、現在のところ **F→G→I** および **F→H→I** の 2 つ経路で本反応が進行していると考えている (第 1 章第 2 節)。[5)]



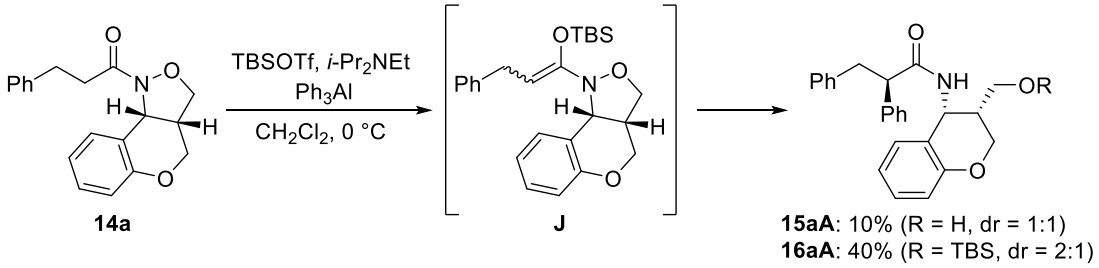
Scheme 5. Plausible reaction pathway.

続いて本反応における基質一般性を確認する目的で、様々な*N*-アルコキシアミドを用いて求核的フェニル化反応を検討した (Scheme 6)。その結果、いずれの場合においても、本反応は進行し、目的のα-フェニルアミド**7bA-7mA**が得られた (第1章第3節)。[5)]



Scheme 6. Nucleophilic phenylation of *N*,*O*-ketene acetals.

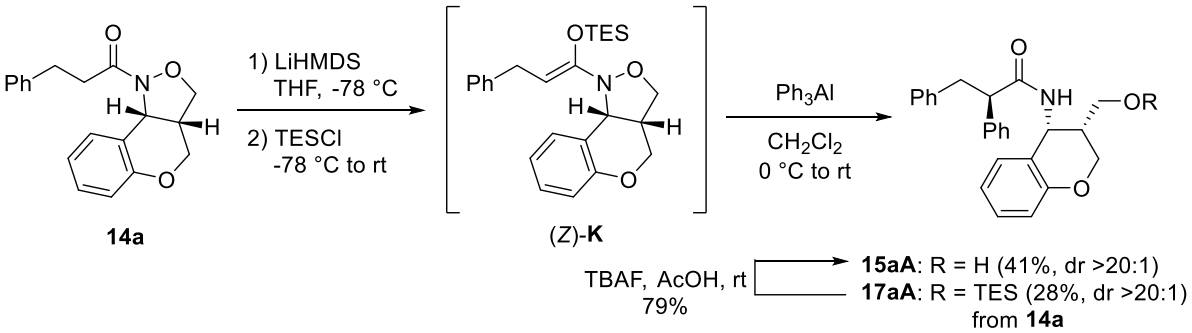
次に、本反応を立体選択的な極性転換反応に展開するため、光学活性なイソキサゾリジン[6)] を有する*N*-アルコキシアミド**14a**を用いてジアステレオ選択的フェニル化反応を検討した (Scheme 7)。まず、*N*-アルコキシアミド**14a**を*i*-Pr_2NEt存在下、TBSOTfおよびPh_3Alを用いて0 ℃で反応を行うと、期待通り求核的フェニル化反応は進行し、α-フェニルアミド**15aA**が10%の収率 (dr = 1:1)で得られ、同時にTBS誘導体**16aA**が40%の収率 (dr = 2:1) で得られた。しかし、どちらの生成物も立体選択性は低く、本反応条件においてジアステレオ選択性がほとんど発現しなかった。この原因として、*N*,*O*-ケテンアセタールの幾何異性が制御できていないことが考えられた (第1章第4節第1項)。[5)]



Scheme 7. Diastereoselective nucleophilic phenylation of *N*,*O*-ketene acetal **J** with Ph_3Al.

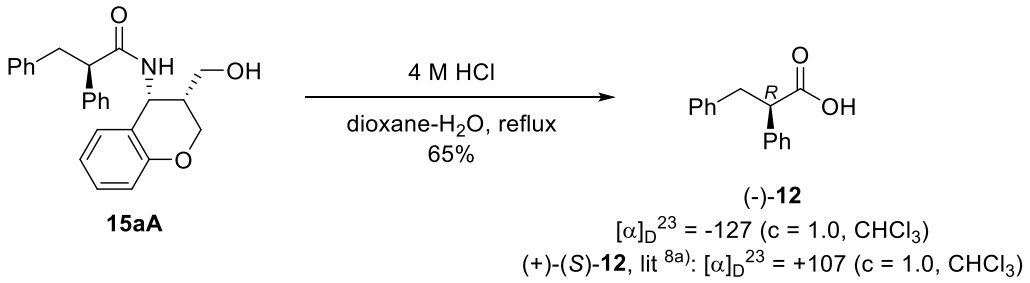
そこで*N*,*O*-ケテンアセタールの幾何異性を制御する目的で、強塩基とシリル化剤を用いた*N*,*O*-ケテンアセタール調製法[7)] に変更し、求核的フェニル化反応を検討した (Scheme 8)。まず、低温下*N*-アルコキシアミド**14a**をLiHMDS (Lithium hexamethyldisilazide: 以下LiHMDSと略す)で処理し、系内でエノラートを発生させた。次にTESCl (Triethylsilyl chloride: 以下TESClと略す)と反応させることで、(*Z*)- *N*,*O*-ケテンアセタール**K**を単一の幾何異性体として調製した。その後、(*Z*)-**K**をPh_3Alと反応させた結果、期待通り高立体選択的に求核的フェニ

ル化反応が進行し、α位にフェニル基が導入されたアミド**15aA**が41%の収率、TES誘導体**17aA**が28%の収率で、それぞれ単一のジアステレオマーとして得られた。なお、TES誘導体**17aA**はTBAFで処理することで、ヒドロキシ体**15aA**へと変換可能であった (第1章第4節第1項)。[5]なお、TBSCl (*t*-Butyldimethylsilyl chloride: 以下TBSClと略す)をシリル化剤として用いた時、*N,O*-ケテンアセタールの生成は確認できず、複雑な混合物を与えた。



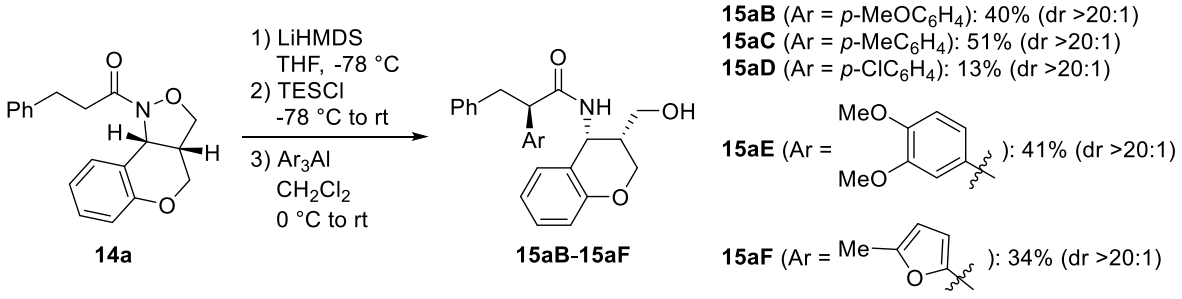
Scheme 8. Diastereoselective nucleophilic phenylation of *N,O*-ketene acetal **K** with Ph_3Al.

続いて新たに生成した不斉炭素の絶対配置を決定するため、**15aA** を酸加水分解 [8] により既知のカルボン酸へと誘導した (Scheme 9)。得られた **12** の比旋光度を文献記載 [9a] の (+)-**12** のそれと比較することにより、**12** の絶対配置は *R* 配置であると決定した (第 1 章第 4 節第 1 項)。[5]



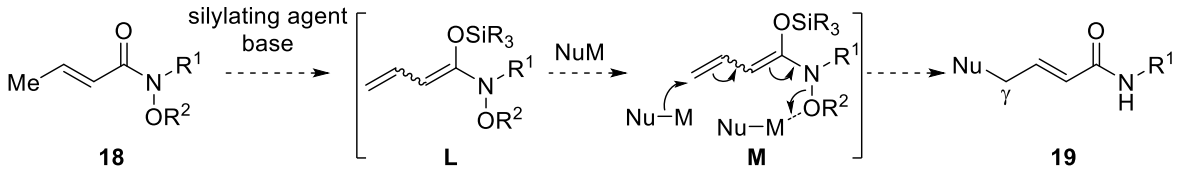
Scheme 9. Conversion of **15aA** into carboxylic acid **12**.

次に様々な有機アルミニウム試薬を用いてジアステレオ選択的アリール化反応を検討した (Scheme 10)。その結果、いずれの場合においても本反応は進行し、目的のα-アリールアミド **15aB-15aF** が得られた。なお生成物はいずれも単一のジアステレオマーとして得られている (第 1 章第 4 節第 3 項)。[5]



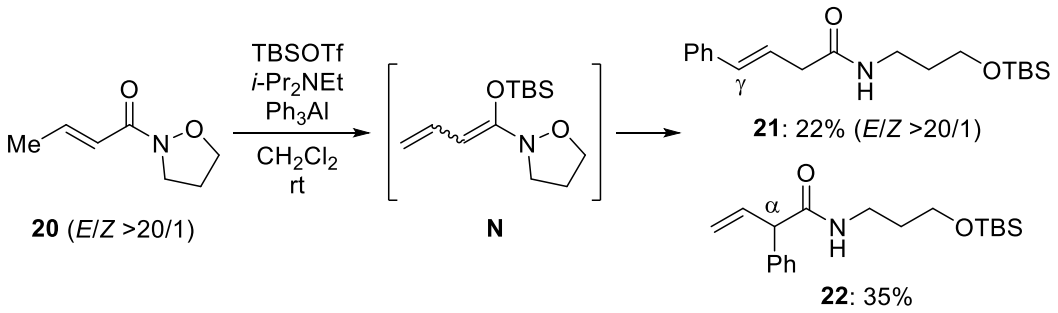
Scheme 10. Diastereoselective nucleophilic arylation of *N,O*-ketene acetal.

次に、α, β-不飽和*N*-アルコキシアミドから調製したビニルケテン*N,O*-アセタールへの求核種導入反応の開発に着手した (Scheme 11)。本手法は第1章と同様に、ビニルケテン*N,O*-アセタール**L**に対し、窒素−酸素結合の開裂と求核攻撃可能なルイス酸を反応させることで、アミドのγ位に対し求核種を導入することが可能になると考えた。



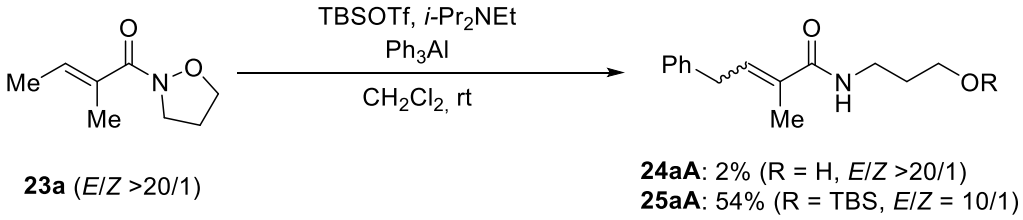
Scheme 11. Umpolung γ-arylation of α,β-unsaturated *N*-alkoxyamides.

まず、α,β-不飽和*N*-アルコキシアミド**20**を*i*-Pr_2NEt存在下、TBSOTfおよびPh_3Alとの反応を室温で検討した (Scheme 12)。その結果、γ位への求核的フェニル化、および異性化が進行した (*E*)-アミド**21**が22%の収率で得られたが、同時にα位にフェニル基が導入されたアミド**22**も35%の収率で得られた (第2章第1節)。



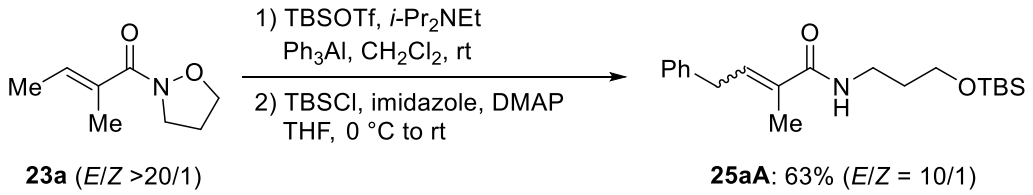
Scheme 12. Nucleophilic γ-phenylation of vinylketene *N,O*-acetal **N** generated *in situ* from **20**.

そこで、α位へのフェニル基の導入を抑制する目的で、α位に置換基を有するα, β-不飽和*N*-アルコキシアミド**23a**を用いて求核的フェニル化反応を行った (Scheme 13)。その結果、期待通りγ位への求核的フェニル化反応が選択的に進行し、γ-フェニルアミド**24aA**が2%の収率で得られ、同時にヒドロキシ基がTBS化されたアミド**25aA**が54%の収率で得られた (第2章第1節)。



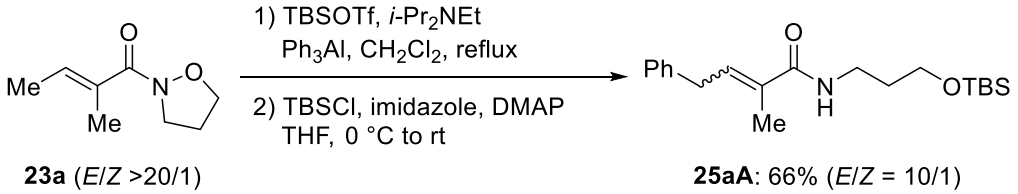
Scheme 13. Nucleophilic γ-phenylation of vinylketene *N,O*-acetal generated *in situ* from **23a**.

なお、本求核的フェニル化反応で得られる**24aA**にはTLCにおいてRf値が同程度の化合物が不純物として存在し、精製が困難であった。そこで精製を容易にする目的で、反応終了後、TBSClを用いてヒドロキシ基のシリル化反応を行った (Scheme 14)。その結果、γ-フェニルアミド**25aA**のみが63%の収率で得られ、収率も若干向上した (第2章第1節)。



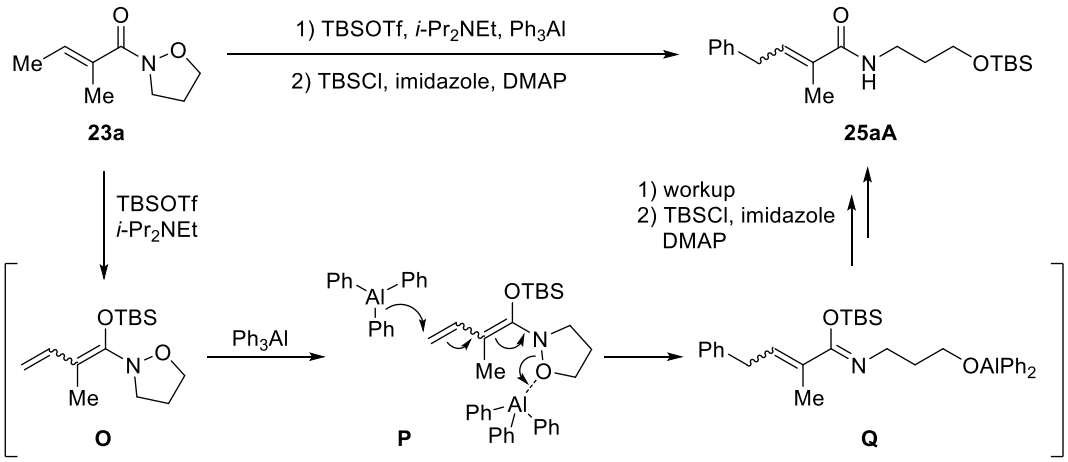
Scheme 14. Sequential nucleophilic phenylation and silylation of **23a**.

次に収率の更なる向上を期待して、CH_2Cl_2中加熱還流下で求核的フェニル化反応を行った (Scheme 15)。その結果、収率が66%に向上した (第2章第1節)。



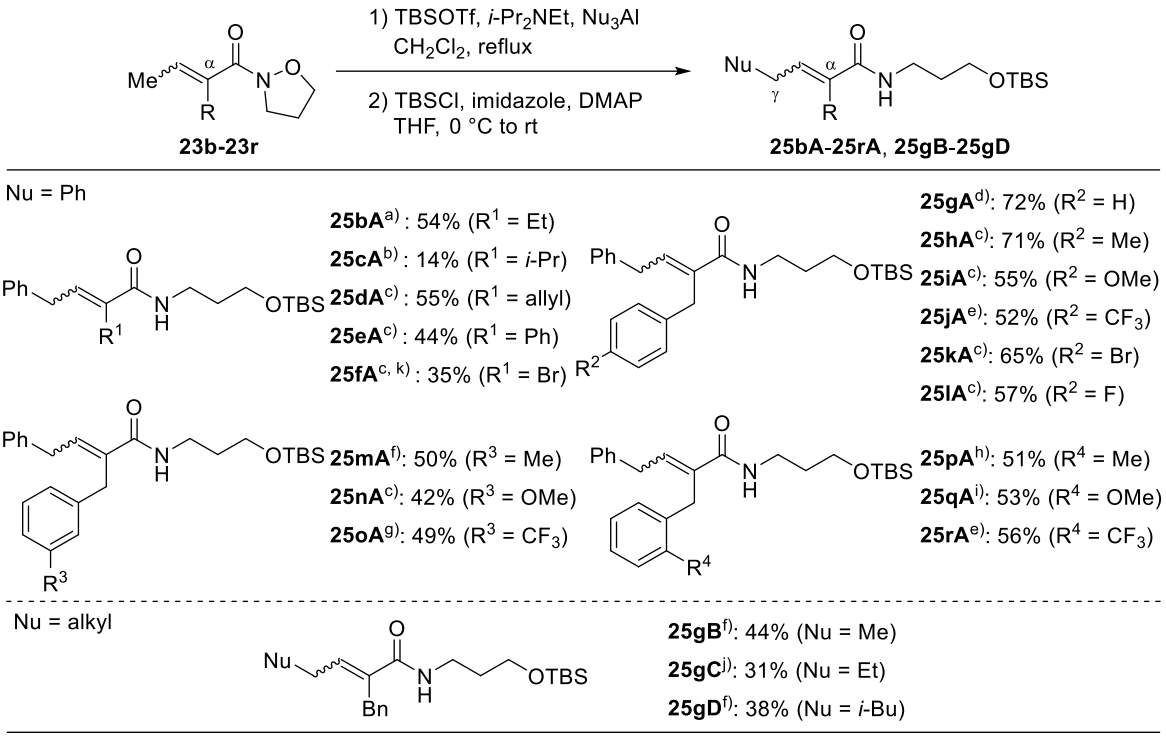
Scheme 15. Nucleophilic γ-phenylation of vinylketene *N*,*O*-acetal generated *in situ* from **23a**.

本求核的フェニル化反応の反応経路は以下のように考えている (Scheme 16)。まず、α,β-不飽和*N*-アルコキシアミド**23a**をTBSOTfおよび*i*-Pr_2NEtと反応させることで、ビニルケテン*N*,*O*-アセタール**O**が生成する。続いて得られた**O**に対し、1分子のPh_3Alがルイス酸として窒素−酸素結合の開裂に作用し、もう1分子のPh_3Alが求核種として作用する (**O→P**)。その結果、γ位にフェニル基が導入されたイミデート**Q**が生成し、最後に後処理およびヒドロキシ基のTBS化によってγ-フェニルアミド**25aA**が得られる (第2章第2節)。



Scheme 16. Plausible reaction pathway.

次に、α位に様々な置換基を有するα,β-不飽和*N*-アルコキシアミドを用いて、求核的フェニル化反応を検討した (Scheme 17)。その結果、いずれの場合においても、本反応は進行し、目的のγ-フェニルアミド**25bA-25rA**が得られた。またアルキル基を有する有機アルミニウム試薬を用いて検討したところ、いずれの場合も求核的アルキル化反応が進行し、低収率ではあるが、γ-アルキルアミド**25gB-25gD**が得られた (第2章第3節)。



a) *E*/*Z* = 3/1. b) *E*/*Z* = 1/1. c) Ratio of *E*/*Z*-isomer could not be calculated due to overlap the signals of olefinic proton or allylic protons with other signals. d) *E*/*Z* = 12/1. e) *E*/*Z* = 7/1. f) *E*/*Z* >20/1. g) *E*/*Z* = 10/1. h) *E*/*Z* = 17/1. i) *E*/*Z* = 16/1. j) *E*/*Z* = 13:1. k) The reaction was carried out at rt.

Scheme 17. Nucleophilic phenylation and alkylation of vinylketene *N*,*O*-acetals.

以上のように、*N*,*O*-ケテンアセタールの窒素−酸素結合の開裂を駆動力とする求核的フェニル化およびアルキル化反応の開発に成功した。本反応は、アミドのα位あるいはγ位に対し従来導入困難であった求核種を導入することが可能である。また、光学活性なイソキサゾリジンを利用することで、ジアステレオ選択的アリール化反応へと展開可能であり、光学活性なα-アリールアミドが得られることが明らかとなった。

本論

第１章　*N*-アルコキシアミドから調製した *N,O*-ケテンアセタールへの求核的アリール化反応の開発

アミドは数多くの医薬品に含まれる重要な基本構造の 1 つである。例えば、ACE 阻害薬であるエナラプリルマレイン酸塩や選択的 AT_1 受容体阻害薬であるバルサルタンなど、現在市場にある医薬品の約 25%にアミドが含まれている (Figure 1)。[1)]

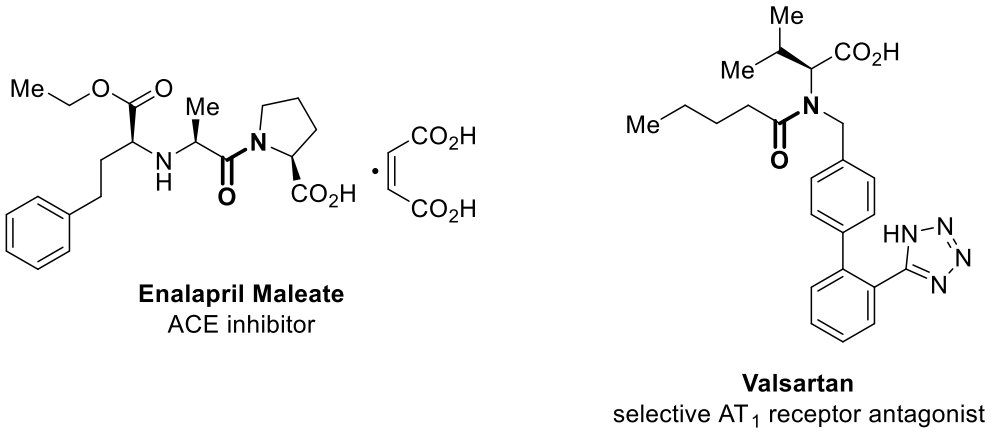
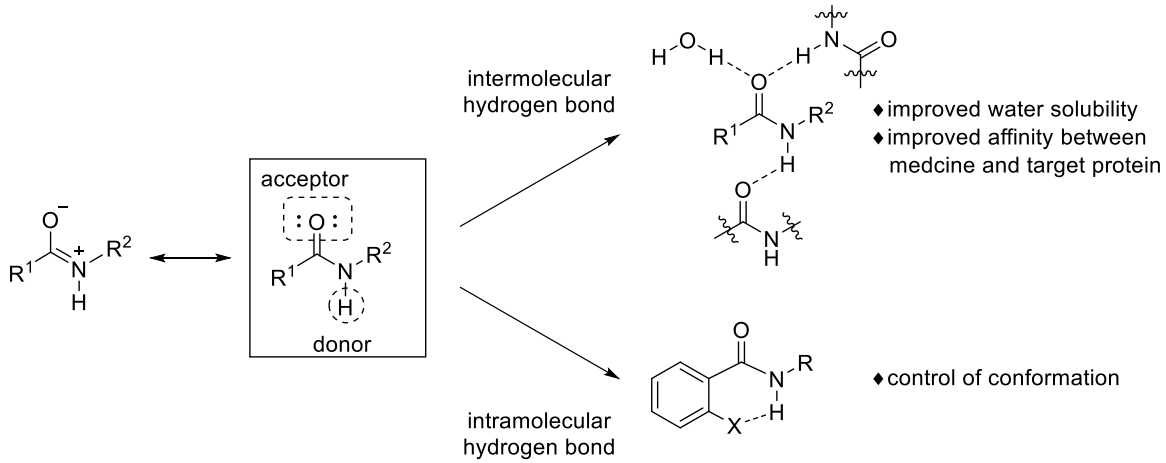


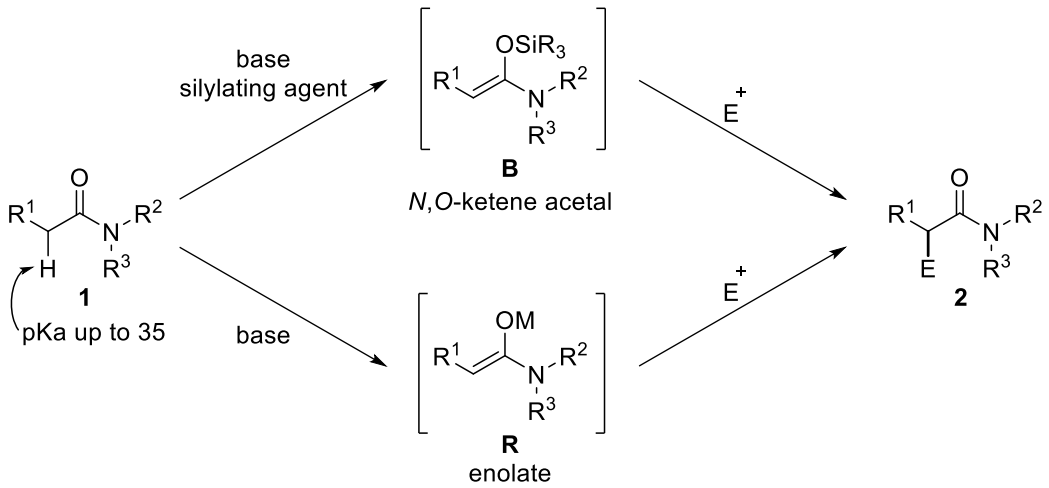
Figure 1. Medicines bearing amide moiety.

またアミドは、窒素原子上の非共有電子対とカルボニル基との共鳴による様々な効果が期待できるため、創薬研究において幅広く利用されている (Scheme 18)。例えば、アミド窒素上の非共有電子対は、非局在化することでアミド窒素の塩基性は弱くなり、窒素−水素結合の酸性度は強くなる。[10)] そのため、アミドは水素結合のアクセプターとして働くだけでなく、ドナーとしても働き、分子間で水素結合を形成する場合、水溶性の向上や標的タンパクとの親和性の向上などの効果が期待できる。[11)] また生物活性化合物のコンホメーションを制御する目的で、分子内水素結合が利用されることもある。[12)] さらに、アミドは窒素原子の強い電子供与能のため、カルボニル基の求電子性が低く、生体内においてもエステルなどのカルボニル化合物に比べ高い化学安定性を有する。[13)] そのため、アミド構造を生物活性化合物に導入することで、高い代謝安定性を示すことが期待される。以上のように、創薬研究においてアミドを用いることは、薬理活性や分子設計、代謝安定性の観点から非常に重要である。



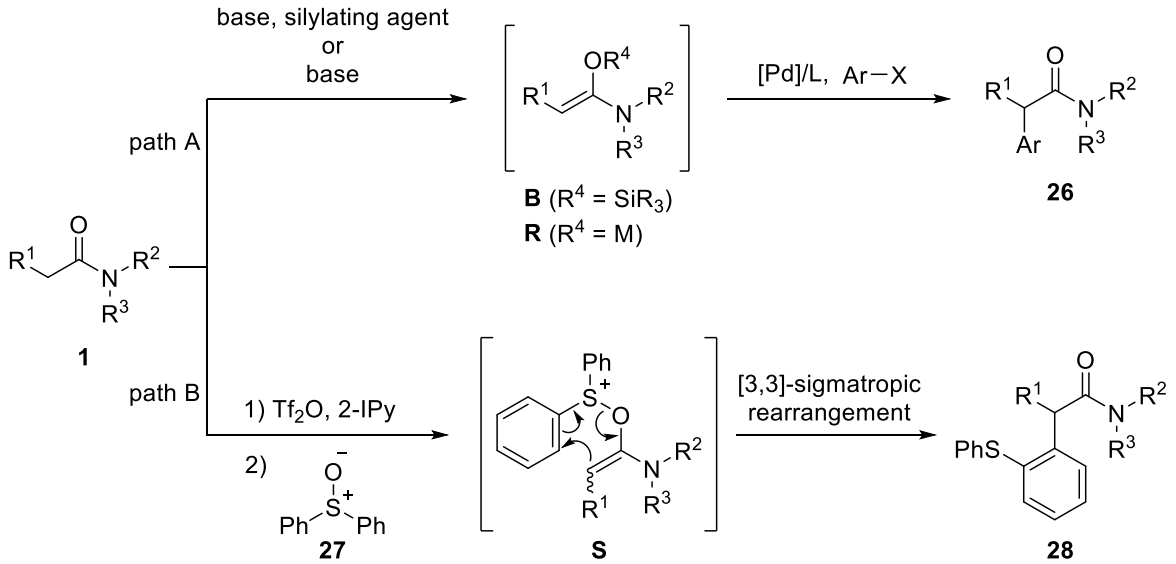
Scheme 18. Effects of intermolecular and intramolecular hydrogen bond.

有機合成化学の観点からアミドの化学について考察すると、最も重要な反応としてアミド形成反応が挙げられる。アミド形成反応の開発はこれまで精力的に行われ、現在では最も信頼できる有機合成反応として確立されている。一方で、アミドは上述のような共鳴安定化の効果により、ケトンやエステルなどに比べカルボニル基の求電子性が低く、高い化学安定性を示す。[14] そのため、これまでアミドを用いた分子変換反応や置換基導入反応の開発はあまり行われてこなかった。アミドを利用した代表的な反応の 1 つにアミドのα位への置換基導入法がある (Scheme 19)。この手法は、アミドから *N,O*-ケテンアセタール **B**[2] やエノラート **R**[15] などの求核種を調製し、求電子剤と反応させるものであり、アミドのα位で結合を形成できる有用な反応ではあるが、導入できる置換基が求電子種に限られるため、アリール基の導入は困難であった。またアミドのα水素の酸性度 (pKa ≦35)[16] は、非常に低く、強塩基を用いる必要があるなど過酷な反応条件が必要であった。



Scheme 19. Preparation of α-functionalized amide.

しかし近年、遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応の発展によって、これまでアミドのα位に導入するのが困難であったアリール基の導入が達成されている (Scheme 20, path A)。[17] すなわち、アミドから調製した *N,O*-ケテンアセタール **B**、もしくはエノラート **R** を Pd 触媒存在下ハロゲン化アリールと反応させることで、α-アリールアミド **26** が得られる。本手法は、アミドのα位に対し様々なアリール基が導入できる一方、基質適用範囲が狭く、また反応を進行させるために高温条件が必要であるなどの問題があった。また Maulide らは、遷移金属触媒を使用しないアミドのα-アリール化反応を開発している (path B)。[18a] すなわち、アミドの求電子的活性化とスルホキシド **27** から調製した *N,O*-ケテンアセタール **S** の[3,3]-シグマトロピー転位を利用することで、α-アリールアミド **28** が得られることを報告している。このように、近年アミドのα-アリール化反応は精力的に研究が行われているが、ケトン[19, 20] やアルデヒド[19, 21] などのカルボニル化合物に比べると未だ報告例が少なく、新たなアミドのα-アリール化反応の開発に注目が集まっている。



Scheme 20. Known synthetic methods for α-arylation of amide.

著者は、新たなアミドのα-アリール化反応を開発するにあたり、窒素原子上にアルコキシ基を有する *N,O*-ケテンアセタールに着目した。窒素−酸素結合を有する *N,O*-ケテンアセタールもしくはエノラートは、開裂可能な窒素−酸素結合を分子内に有するため、一般的な *N,O*-ケテンアセタールもしくはエノラートと異なる反応性を示すことが知られている (Figure 2)。[22] 例えば Somfai らは、窒素−酸素結合の開裂を巧みに利用し、求核的にアリール基を導入する極性転換反応の開発に成功している (Scheme 21)。[23] 本反応は、*N*-アルコキシアミド **29** に対し LDA (Lithium diisopropylamide: 以下 LDA と略す) を作用させることで、エノラート **T** が生成し、続いて窒素−酸素結合の開裂が進行し、イミニウム **U** が生成する。次に有機金属試薬で処理することで、求核付加

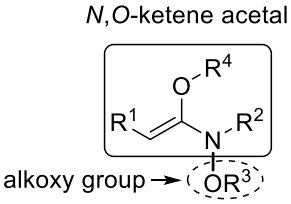
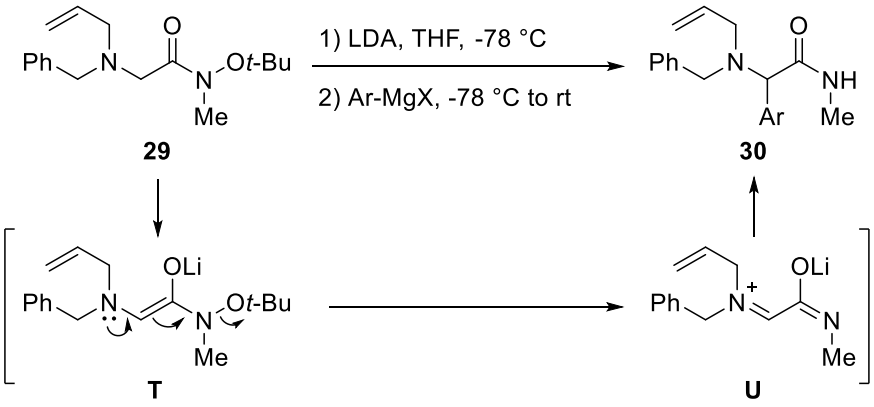


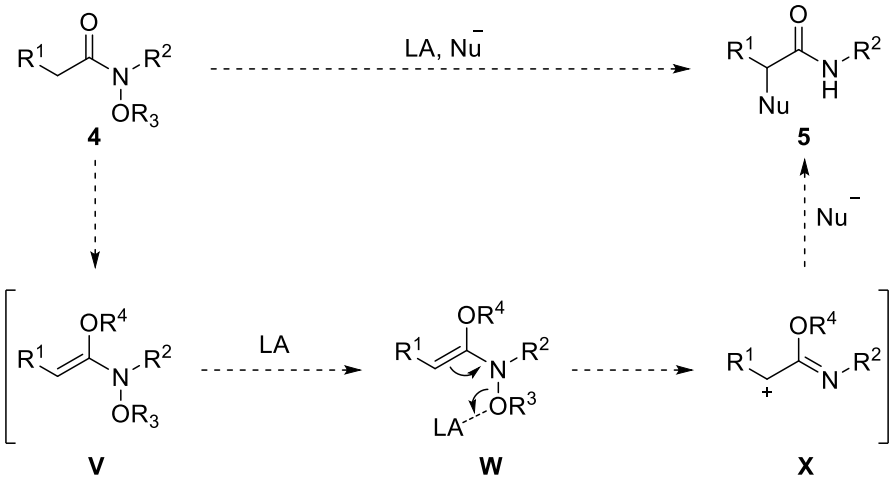
Figure 2.

反応が進行し、α-アリールアミド **30** が生成する。本手法は、アミドのα位に通常、求核的導入が困難なアリール基を求核的に導入できる反応である。しかし、アミドのα炭素原子上に窒素原子をもつことが必須であるため、基質一般性に欠ける。また、強塩基を用いるため、温度のコントロールが必要など、実験操作が煩雑であった。



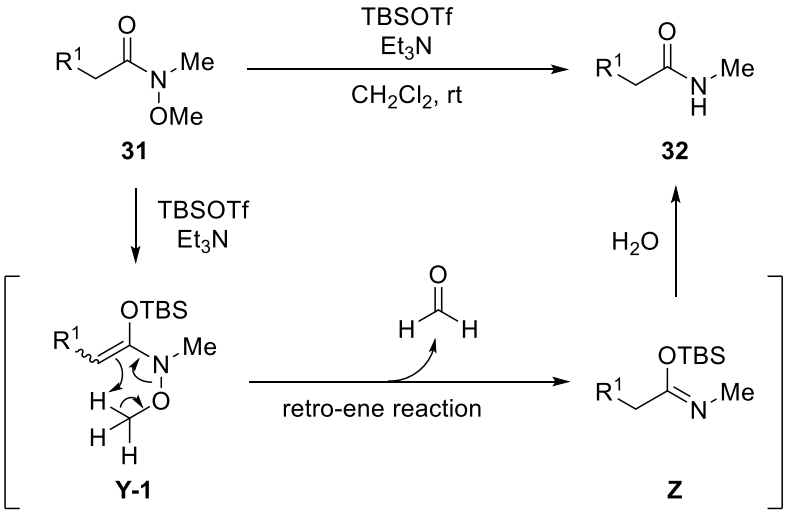
Scheme 21. Umpolung arylation of enolate **T**.

このような背景から著者は、*N*,*O*-ケテンアセタールの窒素−酸素結合の開裂を駆動力とする、簡便且つ基質適用範囲の広いアミドの求核的α-アリール化反応の開発を目指した (Scheme 22)。すなわち、*N*-アルコキシアミド **4** から *N*,*O*-ケテンアセタール **V** を調製後、窒素−酸素結合開裂可能なルイス酸を用いて、窒素−酸素結合を開裂させれば、形式的な求電子種 **X** が生成すると考えた。その後、求核種と反応させることで、アミドのα位に求核種が導入されれば、新たな極性転換反応が開発できると考えた。



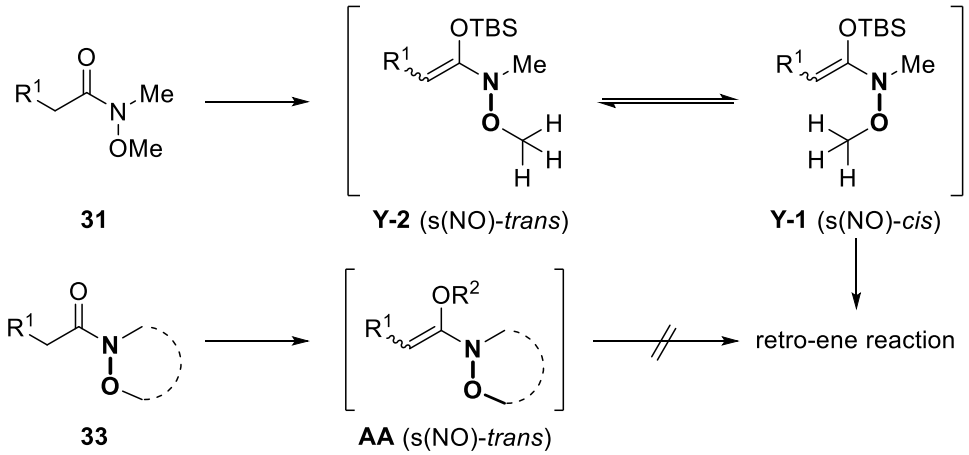
Scheme 22. Strategy for umpolung arylation of *N*,*O*-ketene acetal.

一方で、*N*-メトキシ-*N*-メチルアミド **31** から調製した *N*,*O*-ケテンアセタール **Y-1** は、retro-ene 反応が進行し、窒素−酸素結合が開裂することが知られており、著者が想定している極性転換反応に利用できないことが予想される (Scheme 23)。[24)]



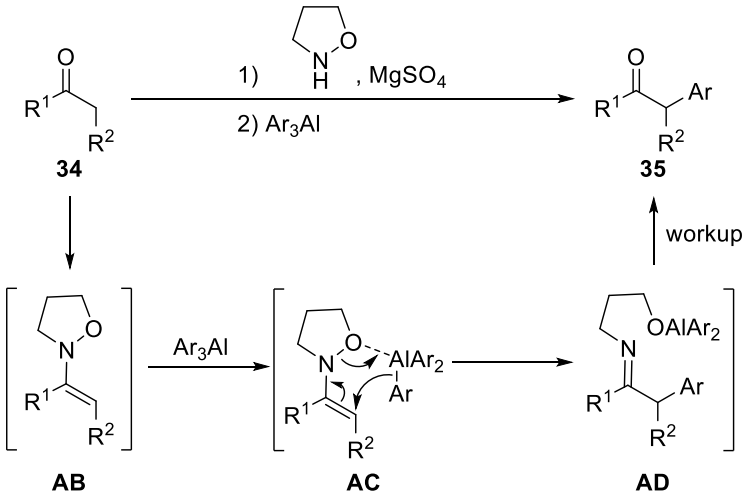
Scheme 23. Reaction of *N*,*O*-ketene acetal **Y-1** generated from *N*-alkoxyamide **31**.

著者は、目的の *N*,*O*-ケテンアセタールへの求核的アリール化反応を実現するためには、上述のような retro-ene 反応を抑える必要があると考えた。そこで上述の retro-ene 反応について詳細に考察した (Scheme 24)。*N*-メトキシ-*N*-メチルアミド **31** から生成する *N*,*O*-ケテンアセタールで retro-ene 反応が進行する要因として、窒素−酸素結合の自由回転が考えられる。すなわち、*N*-メトキシ-*N*-メチルアミド **31** から生成する *N*,*O*-ケテンアセタール **Y** は、窒素−酸素結合の自由回転により、**Y-2** (s(NO)-*trans*)や **Y-1** (s(NO)-*cis*)などのコンホメーションが存在している。そのため **Y-1** (s(NO)-*cis*)のようにメトキシ基のメチル部分がオレフィン部分に近づいた時に、上記のような retro-ene 反応が進行すると考えられる。この考察を基に、retro-ene 反応を抑えるためには、窒素−酸素結合の自由回転を抑える必要があると考え、窒素−酸素結合の自由回転を制限した環状アルコキシアミンを有する *N*-アルコキシアミド **33** を用いることを着想した。



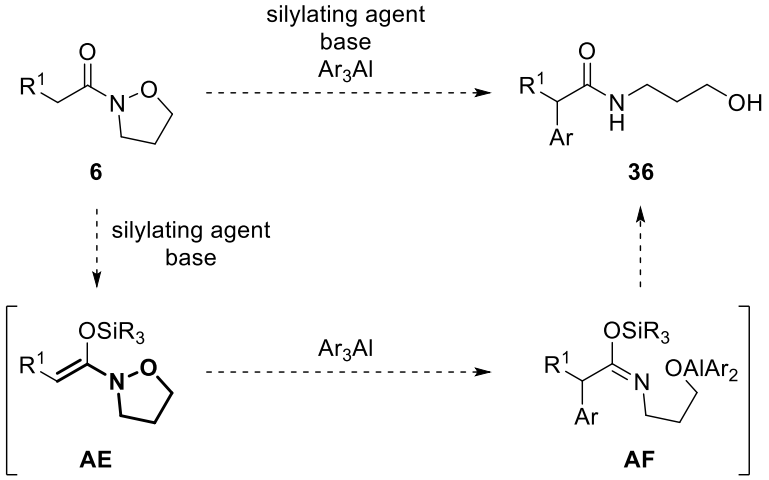
Scheme 24. Restricted rotation of N−O bond.

なお当研究室では、これまでにケトン由来の *N*-アルコキシエナミンへの求核的アリール化反応を開発している (Scheme 25)。[3a] 本反応ではまず、ケトン **34** とイソキサゾリジンから生成する *N*-アルコキシエナミン **AB** に有機アルミニウム試薬を作用させると、イソキサゾリジンの酸素原子にアルミニウムが配位し、続いて窒素–酸素結合の開裂とともに求核種がエナミンに導入され、ケチミン中間体 **AD** が生成する。最後に加水分解により、α-アリールケトン **35** が得られる。



Scheme 25. Umpolung arylation of ketone via *N*-alkoxyenamine.

そこで、著者はイソキサゾリジンを有する *N*-アルコキシアミド **6** から生成した *N*,*O*-ケテンアセタールへの求核的アリール化反応の開発を計画した (Scheme 26)。すなわち、*N*-アルコキシアミド **6** を塩基存在下、シリル化剤によって調製できる *N*,*O*-ケテンアセタール **AE** は、*N*-アルコキシエナミン部分を構造中に有しているため、前述のケトンの場合同様、ルイス酸性と求核性を併せ持つ有機アルミニウム試薬と反応させることで、retro-ene 反応を伴うことなく窒素–酸素結合の開裂と求核種の求核攻撃が進行し、α-アリールアミド **36** が得られると考えた。

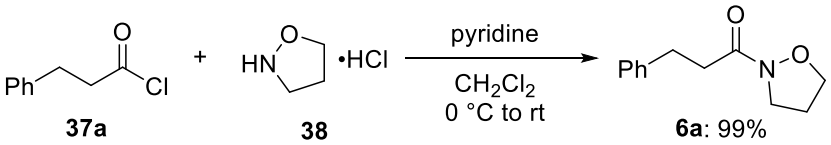


Scheme 26. Nucleophilic arylation of *N*,*O*-ketene acetal with Ar_3Al.

第１節　最適条件の検討

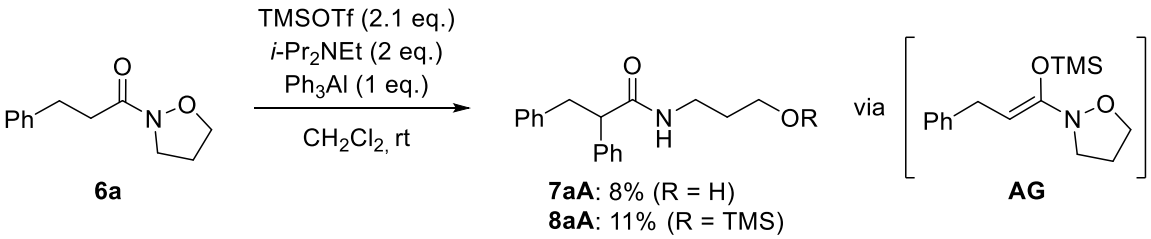
はじめに、最適条件を検討するための基質となる *N*-アルコキシアミド **6a** の合成を行った。

文献[25] の方法を参考に、pyridine 存在下、市販の 3-phenylpropionyl chloride (**37a**) とイソキサゾリジン塩酸塩 (**38**) [26] を反応させることで *N*-アルコキシアミド **6a** を 99%の収率で合成した (Scheme 27)。



Scheme 27. Preparation of *N*-alkoxyamide **6a**.

次に、*N*-アルコキシアミドから生成する *N*,*O*-ケテンアセタールへの求核的フェニル化反応について検討した (Scheme 28)。まず、*N*-アルコキシアミド **6a** を CH_2Cl_2 中 *i*-Pr_2NEt (2 当量) 存在下室温で、TMSOTf (2.1 当量) および Ph_3Al (1 当量) との反応を行った。[4a] その結果、系内で *N*,*O*-ケテンアセタール **AG** の生成と続く **AG** への求核的フェニル化反応が進行したと考えられるα-フェニルアミド **7aA** およびヒドロキシ基が TMS 化された **8aA** は得られたが、8%, 11%と低収率にとどまった。

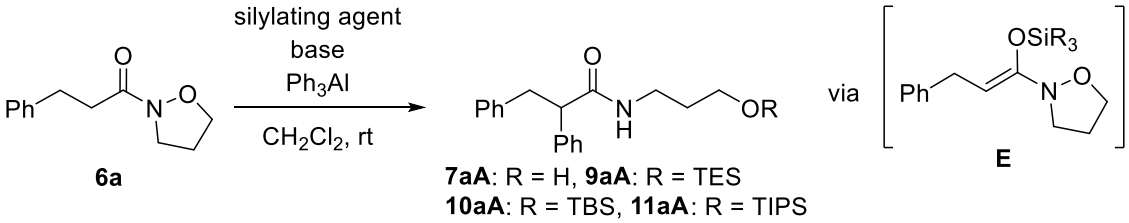


Scheme 28. Nucleophilic phenylation of *N*,*O*-ketene acetal **AG** with Ph_3Al.

そこで、α-フェニルアミドの収率の向上を目指し、最適条件を見出す検討を行った (Table 2)。はじめに、シリル化剤および塩基非存在下、Ph_3Al のみで反応を行うと、全く反応は進行しなかった (entry 10)。このことから、求核的フェニル化反応において *N*,*O*-ケテンアセタール **E** は重要な反応中間体であることが示唆された。次に *N*,*O*-ケテンアセタールの調製に必要なシリル化剤の検討を行った。まず、シリル化剤として TESOTf (Triethylsilyl trifluoromethanesulfonate: 以下 TESOTf と略す) を用いて本反応を検討した。その結果、α-フェニルアミド **7aA** が 18%の収率、また TES 誘導体 **9aA** が 30%の収率でそれぞれ得られ、収率の改善が確認できた (entry 1)。このことから、ケイ素原子上の置換基をかさ高くすると、*N*,*O*-ケテンアセタールの安定性が向上し、α-フェニルアミドの収率が向上することが推測された。そこで、よりかさ高いシリル化剤である TBSOTf および TIPSOTf

(Triisopropylsilyl trifluoromethanesulfonate: 以下 TIPSOTf と略す) を用いて検討したところ、TBSOTf を用いた場合に効率よく求核的フェニル化反応が進行し、α-フェニルアミド **7aA** が 10%の収率、TBS 誘導体 **10aA** が 67%の収率で得られた (entries 2 and 3)。次に、Ph_3Al の当量数を 1 当量から 2 当量に増量して検討したが、収率は向上しなかった (entry 4)。次に他の塩基で検討したところ、Et_3N では効率的に本反応が進行するのに対し、2,6-lutidine では大幅に収率が低下することが明らかになった (entries 5 and 6)。また 2,6-lutidine を用いた場合、原料である **6a** が回収されたことから、*N*,*O*-ケテンアセタール **E** が効率的に生成していないことが考えられる。さらに塩基の当量数について検討した結果、*i*-Pr_2NEt の当量数を 2 当量から 1 当量に減らした場合、α-フェニルアミドの収率が低下した (entry 7)。一方で *i*-Pr_2NEt を 4 当量まで増やした場合では、α-フェニルアミド **7aA** が 13%、TBS 誘導体 **10aA** が 68%の収率で得られ、若干ではあるが収率が向上した (entry 8)。次に TBSOTf の当量数を 3.1 当量に増量した場合、TBS 誘導体 **10aA** のみが 78%の収率で得られた (entry 9)。以上の結果より、本求核的フェニル化反応における最適条件は、α-フェニルアミド **7aA** および TBS 誘導体 **10aA** の合計収率が最も良かった entry 8 の 4 当量の *i*-Pr_2NEt 存在下、*N*-アルコキシアミドを 2.1 当量の TBSOTf および 1 当量の Ph_3Al と反応させた場合であることが明らかとなった。

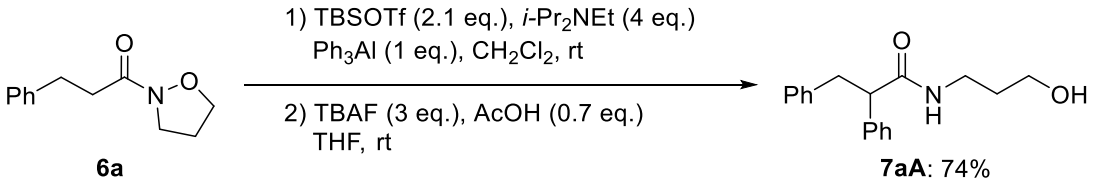
Table 2. Optimization of reaction conditions for nucleophilic phenylation.



entry	silylating agent (eq.)	base (eq.)	Ph_3Al (eq.)	product (yield, %)	
				7aA	**9aA-11aA**
1	TESOTf (2.1)	*i*-Pr_2NEt (2)	1	18	**9aA**: 30
2	TBSOTf (2.1)	*i*-Pr_2NEt (2)	1	10	**10aA**: 67
3	TIPSOTf (2.1)	*i*-Pr_2NEt (2)	1	11	**11aA**: 58
4	TBSOTf (2.1)	*i*-Pr_2NEt (2)	2	11	**10aA**: 59
5	TBSOTf (2.1)	Et_3N (2)	1	20	**10aA**: 48
6[a)]	TBSOTf (2.1)	2,6-lutidine (2)	1	ND	**10aA**: 19
7[b)]	TBSOTf (2.1)	*i*-Pr_2NEt (1)	1	8	**10aA**: 36
8	TBSOTf (2.1)	*i*-Pr_2NEt (4)	1	13	**10aA**: 68
9	TBSOTf (3.1)	*i*-Pr_2NEt (4)	1	ND	**10aA**: 78
10	none	none	1	NR	NR

a) **6a** was recovered in 47% yield. b) **6a** was recovered in 23%.

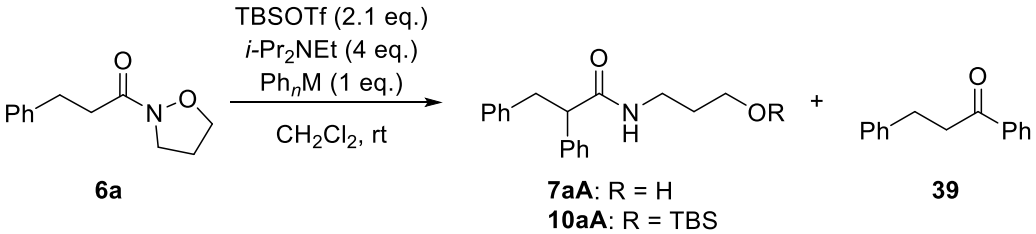
なお本求核的フェニル化反応で得られる **10aA** には TLC において Rf 値が同程度の化合物が不純物として存在し、精製が困難であった。そこで精製を容易にする目的で、本反応終了後、TBAF による脱シリル化反応を行った。その結果、α-フェニルアミド **7aA** のみが 74%の収率で得られた。



Scheme 29. Sequential nucleophilic phenylation and desilylation of **6a**.

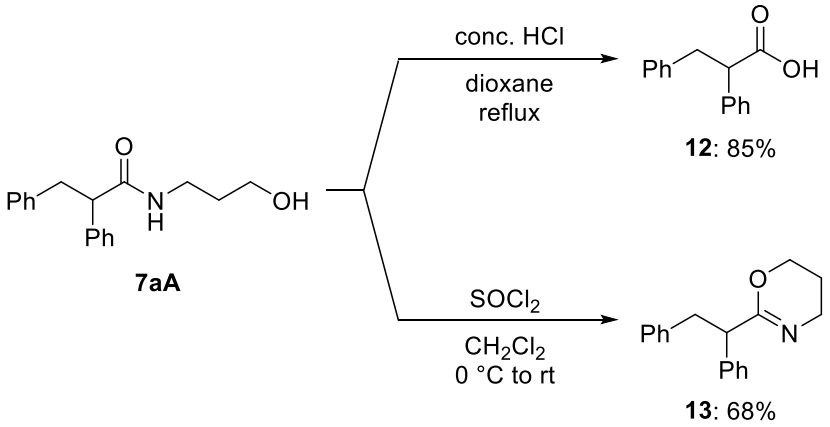
次に有機アルミニウム試薬以外の有機金属試薬を用いて求核的フェニル化反応を検討した (Table 3)。まず *N*-アルコキシアミド **6a** を CH_2Cl_2 中 *i*-Pr_2NEt 存在下室温で、TBSOTf および PhLi と反応を行った。その結果、目的のα-フェニルアミド **7aA** および TBS 誘導体 **10aA** は得られず、付加-脱離反応によってカルボニル炭素にフェニル基が導入されたケトン **39**[27] が 12%の収率で得られた (entry 2)。また PhMgBr を用いた場合もケトン **39**[27] が得られた (entry 3)。一方、PhZnI[28] や Ph_2Zn[29] を用いた場合では全く反応は進行しなかった (entries 4 and 5)。以上の結果から、本求核的フェニル化反応において、有機アルミニウム試薬が最適な有機金属試薬であることが明らかとなった。

Table 3. Nucleophilic phenylation of *N*,*O*-ketene acetal with various organometallic reagents.



entry	$Ph_nM(X)$	product (yield, %)			
		7aA	**10aA**	**39**	**6a**
1	Ph_3Al	13	68	ND	ND
2	PhLi	ND	ND	12	49
3	PhMgBr	ND	ND	39	42
4	PhZnI	ND	ND	ND	39
5	Ph_2Zn	ND	ND	ND	49

さらに本反応で得られたα-フェニルアミドの有用性を確認する目的で、**7aA** の官能基変換を行った (Scheme 30)。まず、**7aA** を酸加水分解することで、カルボン酸 **12** が 85%の収率で得られた。また、**7aA** を $SOCl_2$ と反応させると分子内縮合反応が進行し、1,3-オキサジン環が形成され、**13** が 68%の収率で得られた。

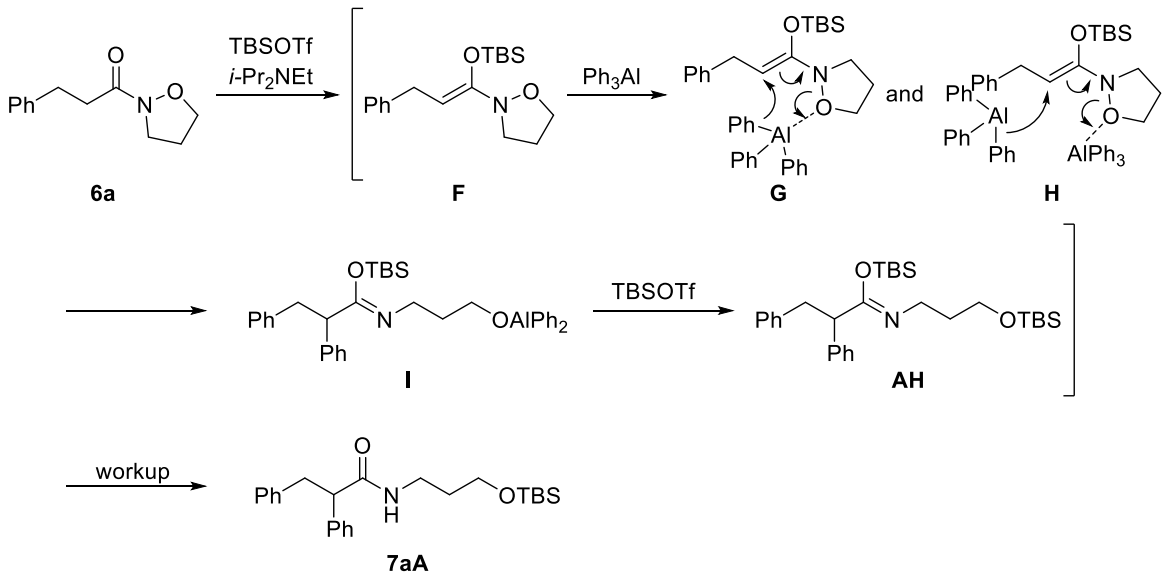


Scheme 30. Transformation of **7aA**.

以上のように、イソキサゾリジンを有する *N*-アルコキシアミドを *i*-Pr_2NEt 存在下、TBSOTf と Ph_3Al を順次加えると、求核的α-フェニル化反応が進行し、α-フェニルアミドが収率よく得られることが明らかとなった。

第２節　反応経路の考察

求核的フェニル化反応の推定される反応経路を Scheme 31 に示す。まず、*N*-アルコキシアミド **6a** が *i*-Pr_2NEt および TBSOTf によって脱プロトン化および TBS 化され *N*,*O*-ケテンアセタール **F** となる。次に **F** に対し Ph_3Al が作用すると、窒素−酸素結合の開裂とフェニル基の求核攻撃 (**G** and **H**) が進行し、イミデート **I** が生成する。続いて、過剰に存在する TBSOTf によってもう一方の酸素原子が TBS 化された後、後処理によってアミド **7aA** が得られたと考えている。



Scheme 31. Plausible reaction pathway.

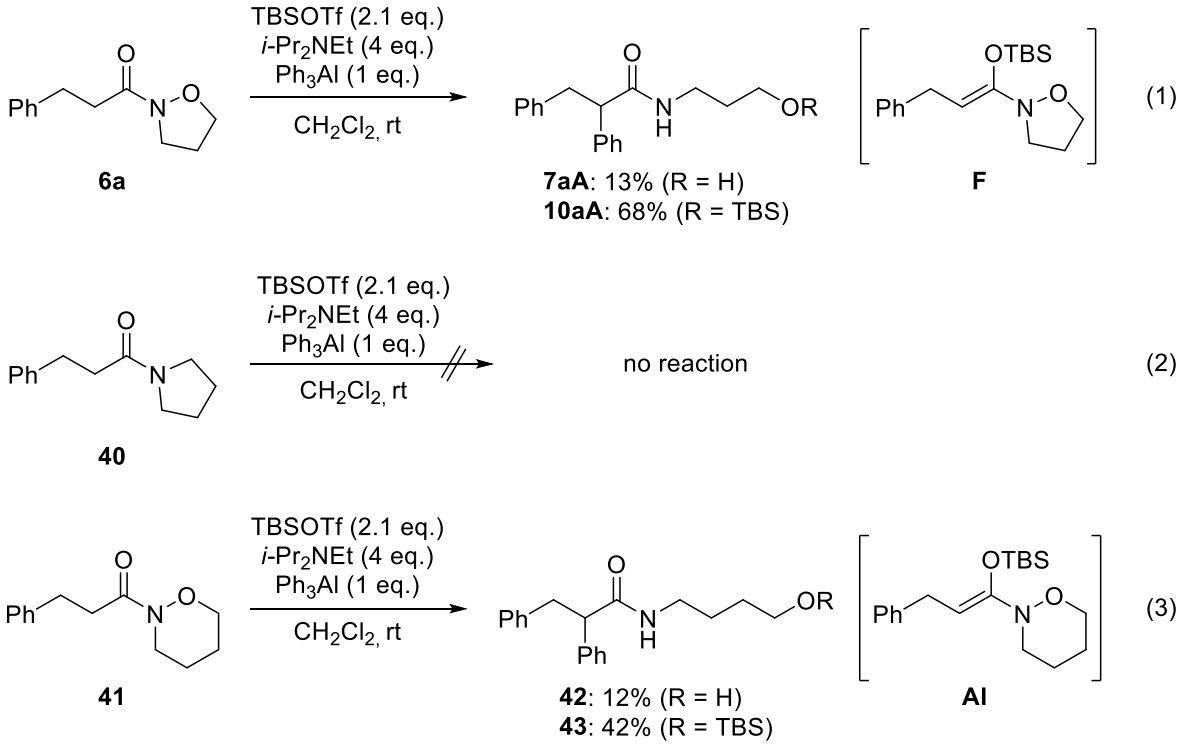
そこで、本反応を以下の段階に分けて詳しく解説する。

1. イソキサゾリジンの効果
2. *N*,*O*-ケテンアセタールの生成の確認と幾何異性の推定 (**F**)
3. 求核的フェニル化反応 (**F→I**)
4. アルコキシドの TBS 化反応 (**I→AH**)

1.　イソキサゾリジンの効果

N,*O*-ケテンアセタールへの求核的フェニル化反応におけるイソキサゾリジンの効果を確認するため、アミド **40** および **41** を用いて本反応を検討した (Scheme 32)。なお比較のため、第 1 章第 1 節のイソキサゾリジンを有する *N*-アルコキシアミド **6a** の求核的フェニル化反応の結果を示す (式 1)。まず、イソキサゾリジンの代わりにピロリジンを有するアミド **40**[30] を用いて求核的フェニル化反応を検討したところ、α-フェニルアミドは全く得られず、**40** が回収された (式 2)。本結果より、有機アルミニウム試薬を用いた求核的フェニル

化反応では、開裂可能な窒素−酸素結合の存在が必須であると考えられる。すなわち、ルイス酸性および求核性を併せ持つ有機アルミニウム試薬は、*N,O*-ケテンアセタールのイソキサゾリジン酸素原子に配位することで、窒素−酸素結合の開裂および求核種の導入を効率的に進行させると考えられる。次に、テトラヒドロ-1,2-オキサジン [31] を有するアミド **41** で求核的フェニル化反応をおこなったところ、目的のα-フェニルアミド **42** が 12%、またその TBS 誘導体 **43** が 42%の収率で得られたが、イソキサゾリジンを有する **6a** の求核的フェニル化反応の結果に比べ収率が低下した (式 3)。これより、*N,O*-ケテンアセタールへの求核的フェニル化反応は、環ひずみに起因する窒素−酸素結合の開裂の容易さが重要であることが考えられる。すなわち、イソキサゾリジンはテトラヒドロ-1,2-オキサジンに比べて環ひずみが大きく、窒素−酸素結合が開裂しやすいため、本反応が効率的に進行したと考えられる。

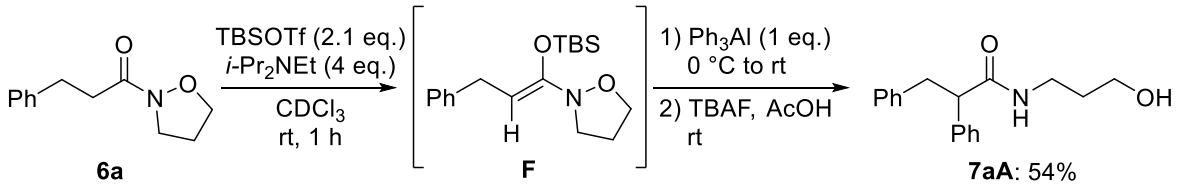


Scheme 32. Umpolung α-phenylation of various amides.

2. *N,O*-ケテンアセタールの生成の確認と幾何異性の推定 (**F**)

反応系内で生成していると考えられる *N,O*-ケテンアセタールの存在を確認するため、*N*-アルコキシアミド **6a** を $CDCl_3$ 中 *i*-Pr_2NEt 存在下、TBSOTf と反応させた (Scheme 33)。その結果、粗生成物の ^{1}H NMR スペクトルから *N,O*-ケテンアセタール **F** の存在を確認した。すなわち、オレフィン水素のシグナルがδ: 4.49 ppm (1H, t, J = 7.0 Hz) に観測されたことから確認した。しかし、粗生成物の ^{1}H NMR スペクトルは、試薬由来のシグナルが大きく、NOESY を測定したが、*N,O*-ケテンアセタールの幾何異性を推定することができなかった。

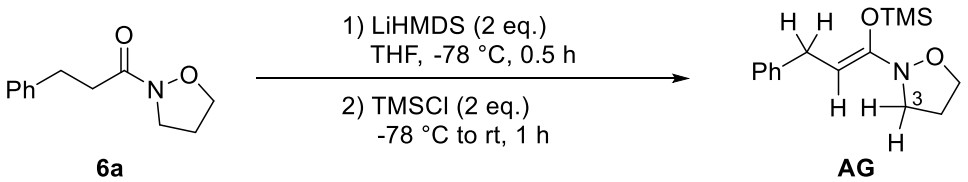
次に、本求核的フェニル化反応が *N*,*O*-ケテンアセタールを経由して進行していることを確認する目的で、その反応溶液に Ph_3Al を加え、その後 TBAF による脱シリル化反応を行った。その結果、目的のα-フェニルアミド **7aA** が 54%の収率で得られた。以上のことより、本反応は、*N*,*O*-ケテンアセタール **F** を経由して進行していると考えられた。



olefinic-H δ: 4.49 ppm (1H, t, *J* = 7.0 Hz)

Scheme 33. Formation of *O*-TBS *N*,*O*-ketene acetal **F** and nucleophilic phenylayion of **6a**.

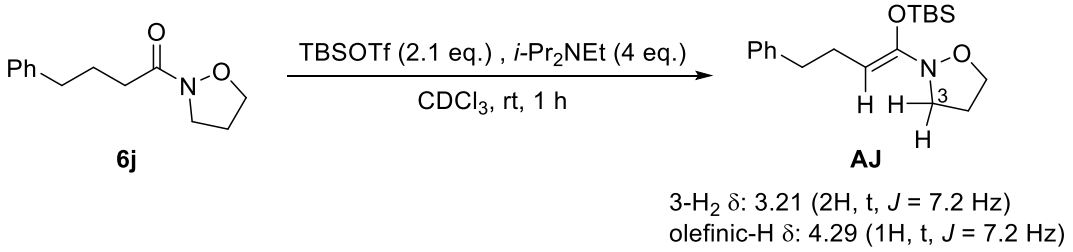
次に、*N*,*O*-ケテンアセタールの幾何異性を推定する目的で、別法にて *N*,*O*-ケテンアセタールを調製することにした (Scheme 34)。すなわち LiHMDS によって、*N*-アルコキシアミド **6a** からエノラートを調製後、TMSCl (Trimethylsilyl chloride: 以下 TMSCl と略す) と反応させ ^{1}H NMR を測定した。[7] その結果、粗生成物の ^{1}H NMR スペクトルから *N*,*O*-ケテンアセタール **AG** の存在を確認した。すなわち、オレフィン水素のシグナルがδ: 4.54 ppm (1H, t, *J* = 7.5 Hz) に観測されたことから確認した。次に、**AG** を用いて NOESY の測定を試みようとしたが、^{1}H NMR スペクトルにおいてベンジル位の水素に由来するシグナルとイソキサゾリジン 3 位の水素に由来するシグナルが重なっていたため、NOESY の測定は断念した。



3-H_2 δ: 3.30 ppm (2H, t, *J* = 7.0 Hz)
benzilic-H δ: 3.33 ppm (2H, d, *J* = 7.0 Hz)
olefinic-H δ: 4.54 ppm (1H, t, *J* = 7.5 Hz)

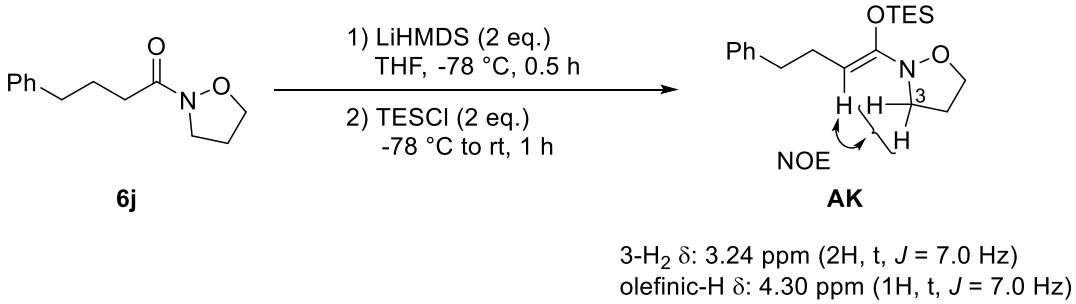
Scheme 34. Formation of *O*-TMS *N*,*O*-ketene acetal **AG**.

そこで次に、**6a** の側鎖を一炭素増炭した *N*-アルコキシアミド **6j** を用いて *N*,*O*-ケテンアセタールを調製することにした (Scheme 35)。まず Scheme 33 と同様に、*N*-アルコキシアミド **6j** を $CDCl_3$ 中 *i*-Pr_2NEt 存在下、TBSOTf と反応させた (Scheme 35)。その結果、オレフィン水素のシグナルがδ: 4.29 ppm (1H, t, *J* = 7.2 Hz) に観測されたことから、*N*,*O*-ケテンアセタール **AJ** の存在を確認した。しかし本手法では Scheme 33 と同様に、試薬由来のシグナルが大きく NOESY による幾何異性の推定が困難であることが予想された。



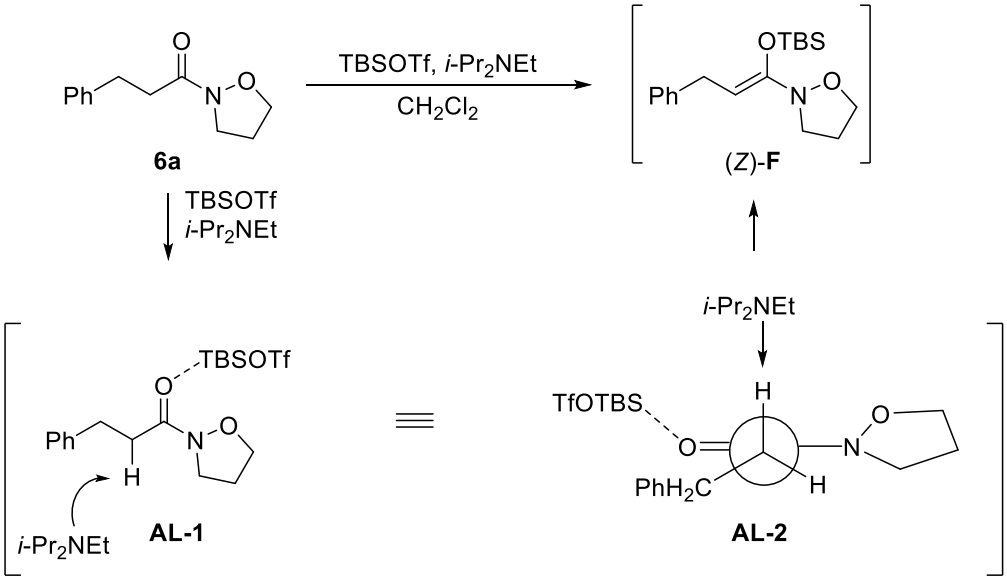
Scheme 35. Formation of *O*-TBS *N*,*O*-ketene acetal **AJ**.

そこで、Scheme 34 で用いた強塩基とシリル化剤から生成する *N*,*O*-ケテンアセタールと比較することで、**AJ** の幾何異性を推定することにした。なおシリル化剤は、*N*,*O*-ケテンアセタールの安定性を向上させるため、TMSCl よりもケイ素原子上の置換基がかさ高い TESCl を用いることにした。すなわち、LiHMDS によって *N*-アルコキシアミド **6j** からエノラートを調製後、TESCl と反応させ、粗生成物の ^{1}H NMR を測定した。その結果、オレフィン水素のシグナルがδ: 4.30 ppm (1H, t, *J* = 7.0 Hz) に観測されたことから、*N*,*O*-ケテンアセタールの存在を確認した。また、オレフィン水素の化学シフトおよびイソキサゾリジン 3 位の水素の化学シフトが、*N*,*O*-ケテンアセタール **AJ** とほぼ同じ値を示したことから、*N*,*O*-ケテンアセタール **AK** は、**AJ** と同じ立体配置の幾何異性体を有していると判断した。そこで次に、NOESY を測定した結果、オレフィンの水素とイソキサゾリジン 3 位の水素間にクロスピークが観測された。この結果より、**AK** の幾何異性を *Z* 体 [32] と推定した。以上の結果より、間接的ではあるが本求核的フェニル化反応は、(*Z*)-*N*,*O*-ケテンアセタールを経由して進行していると推定した。



Scheme 36. Formation of *O*-TES *N*,*O*-ketene acetal **AK**.

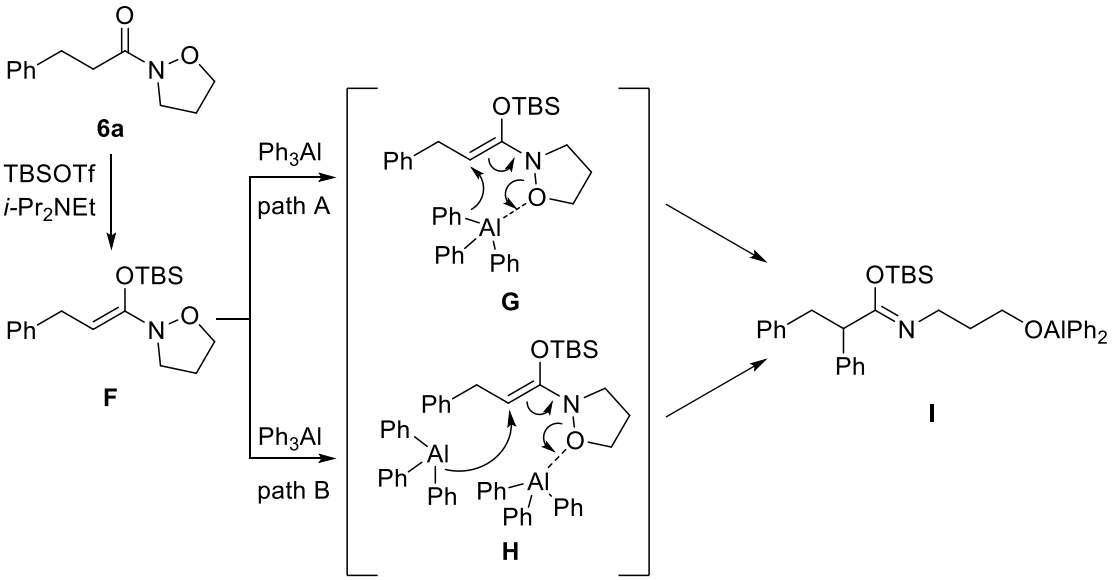
次に *Z* 体の *N*,*O*-ケテンアセタールが選択的に得られた理由について考察した (Scheme 37)。[33] まずイソキサゾリジンはフェネチル基に比べて小さい置換基であると考えられるので、TBSOTf がカルボニル酸素に配位する際には、TBSOTf とイソキサゾリジンが *syn* 配置となる複合体 **AL-1** が生成すると考えられる。次に *Z* 体が生成するコンホメーションとして **AL-2** を経由して脱プロトン化および TBS 化されることで、(*Z*)-*N*,*O*-ケテンアセタール **F** が得られたと考えている。



Scheme 37. Selectivity of geometrical isomerism.

3.　求核的フェニル化反応 (**F→I**)

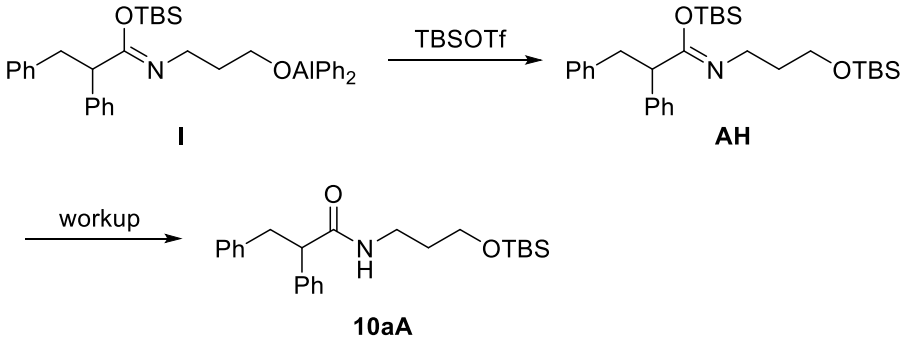
本反応は Scheme 38 に示すように、*N*,*O*-ケテンアセタール **F** に対し 1 分子および 2 分子の有機アルミニウム試薬が作用することで、求核的フェニル化反応が進行し、イミデート **I** が生成していると推測している。現在、詳細な反応機構は分かっていないが、本反応は、*N*-アルコキシアミドに対し 1 当量の Ph_3Al で反応が進行するため、**G** を経由して求核的フェニル化反応が進行していると考えられるが、後述するジアステレオ選択的な求核的フェニル化反応の反応機構 (第 1 章第 4 節第 2 項) を考慮すると、*N*,*O*-ケテンアセタールに対し 2 分子の有機アルミニウム試薬が作用する経路も否定できない。そのため本反応は、path A および path B の 2 種類の反応経路で進行していると現在のところ考えている。



Scheme 38. Plausible reaction pathway for nucleophilic phenylation of *N*,*O*-ketene acetal **F**.

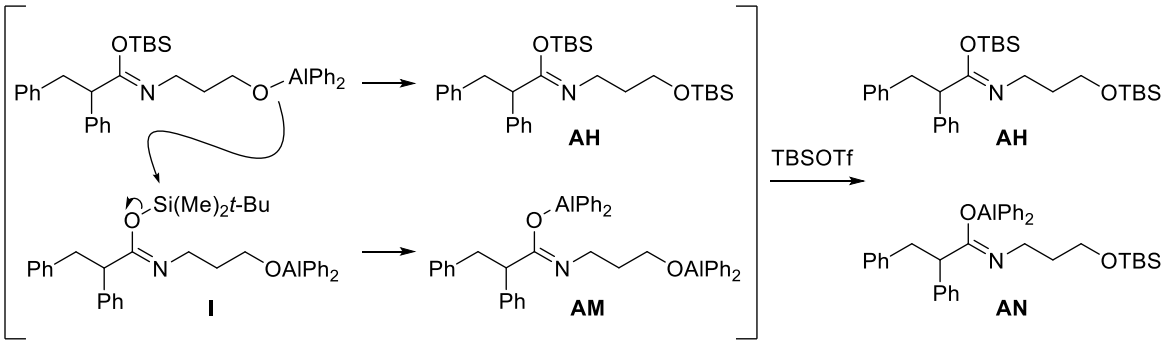
4. アルコキシドの TBS 化反応 (**I→AH**)

Scheme 39 に示すように、*N*,*O*-ケテンアセタールへの求核的フェニル化反応よって生成したイミデート **I** のアルコキシド部分が、過剰に存在する TBSOTf によって TBS 化され (**I→AH**)、**10aA** が得られたと現在のところ考えている。



Scheme 39. Plausible silylation of alkoxide **I**-1.

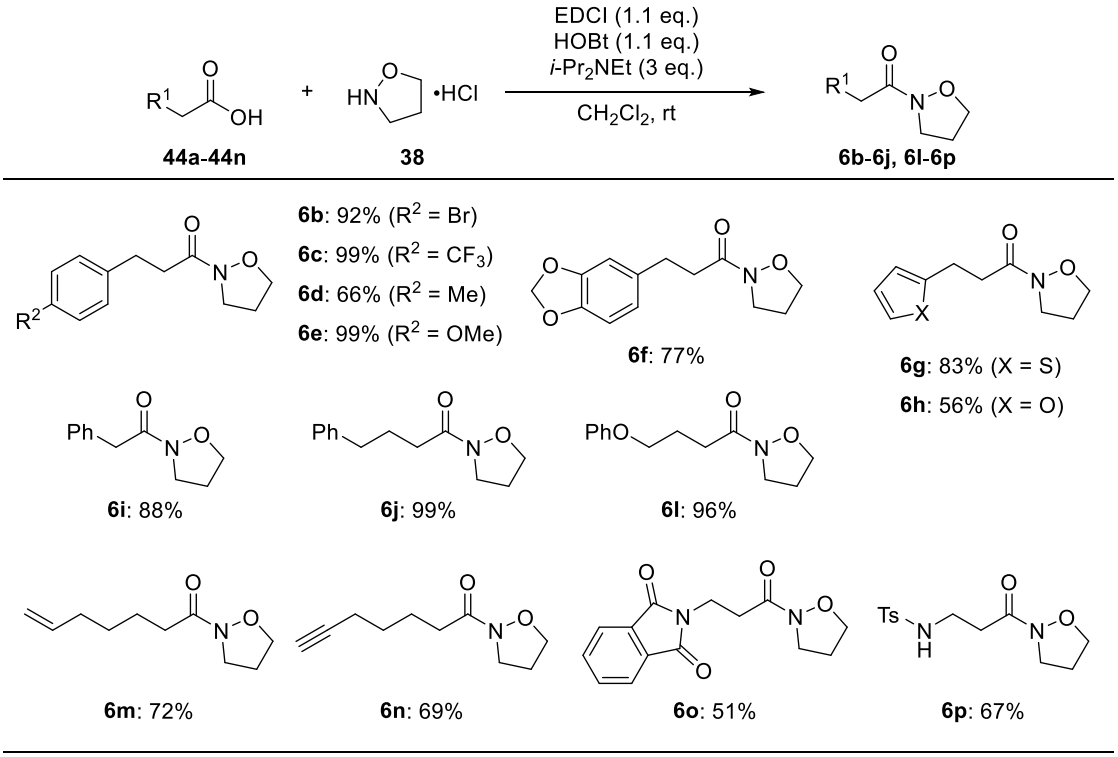
また別の可能性として、Scheme 40 に示す反応経路の可能性も考えられる。すなわち、イミデート **I** の生成後、2 分子のイミデートの間で TBS 基の受け渡しが起こり、TBS 誘導体 **AH** およびアルコキシド **AM** となった後、過剰に存在する TBSOTf によって TBS 化される反応経路である。しかし、現在のところどちらの反応経路で本反応が進行しているかは不明である。



Scheme 40. Plausible silylation of alkoxide **I**-2.

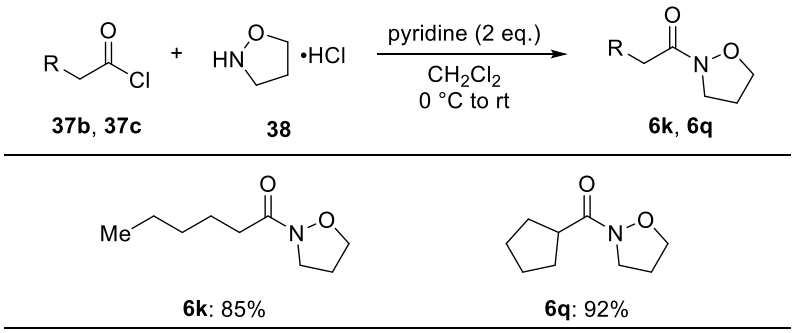
第３節　基質一般性の検討

N,*O*-ケテンアセタールへの求核的フェニル化反応における基質一般性を確認する目的で、様々な *N*-アルコキシアミド **6b-6q** の合成を行った (Schemes 41 and 42)。文献[34] の方法を参考に、様々なカルボン酸 **44a-44n** を *i*-Pr_2NEt 存在下、EDCI (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide: 以下 EDCI と略す) と HOBt (1-Hydroxy-1*H*-benzotriazole: 以下 HOBt と略す) を用いてイソキサゾリジン塩酸塩 (**38**)[26] と縮合させることで、目的の *N*-アルコキシアミド **6b-6j**, **6l-6p** を 51-99%の収率で合成した。



Scheme 41. Preparation of *N*-alkoxyamides-1.

また、*N*-アルコキシアミド **6k** および **6q** は、文献[25] の方法を参考し、ピリジン存在下、カルボン酸塩化物 **37b** および **37c** とイソキサゾリジン塩酸塩 (**38**)[26] を反応させることで合成した (Scheme 42)

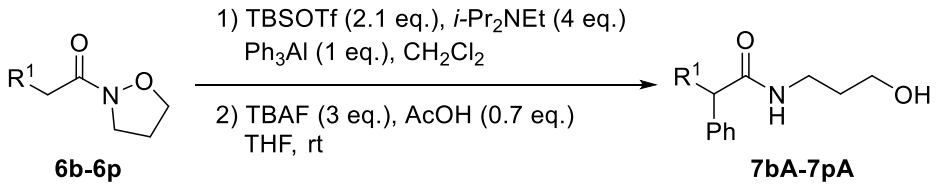


Scheme 42. Preparation of *N*-alkoxyamides-2.

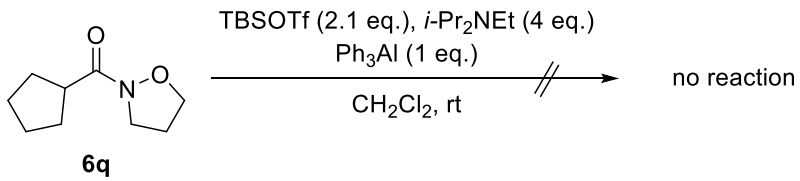
次に合成した *N*-アルコキシアミド **6b-6p** を用いて求核的フェニル化反応を検討した (Table 4)。はじめにベンゼン環のパラ位にブロモ基、トリフルオロメチル基、メチル基やメトキシ基を有する *N*-アルコキシアミド **6b-6e** を用いたところ、収率よく目的のα-フェニルアミド **7bA-7eA** が得られた。また、パラ、メタ位間にメチレンジオキシ基を有する *N*-アルコキシアミド **6f** を用いた場合では、α-フェニルアミド **7fA** は中程度の収率で得られた。次にヘテロ環であるチオフェンやフランを有する *N*-アルコキシアミド **6g** および **6h** を用いたところ、中程度の収率でα-フェニルアミド **7gA** および **7hA** が得られた。さらに *N*-アルコキシアミド **6a** に比べ側鎖が一炭素短い **6i** や一炭素長い **6j**、またベンゼン環をもたない **6k** を用いた場合、効率よく反応が進行しα-フェニルアミド **7iA-7kA** が得られた。次に末端にフェノキシ基やオレフィンを有する **6l** および **6m** を用いても求核的フェニル化反応が進行し、アミド **7lA** および **7mA** が得られた。一方、末端アルキンやフタルイミド、トシルアミドを有する *N*-アルコキシアミド **6n-6p** では、基質の消失は TLC にて確認したが、α-フェニルアミド **7nA-7pA** は低収率でしか得られなかった。このことより、*N*-アルコキシアミド **6n-6p** を用いた場合では、系内で基質あるいは生成物が分解していることが考えられる。またシクロペンタンカルボン酸の *N*-アルコキシアミド誘導体 **6q** の場合では、求核的フェニル化反応は全く進行せず、**6q** が回収された (Scheme 43)。この結果より、α,α-二置換アミドの場合では、*N*,*O*-ケテンアセタールの生成が困難であることが考えられる。

以上のように、著者は様々な *N*-アルコキシアミドから調製した *N*,*O*-ケテンアセタールへの求核的フェニル化反応の開発に成功した。本手法は基質適用範囲にある程度の制限はあるが、配位性官能基が存在しない基質においては有用性の高い手法であると言える。

Table 4. Scope of the nucleophilic phenylation of *N*,*O*-ketene acetals.

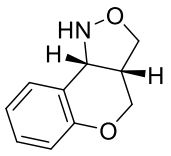


entry	R^1	substrate	product (yield, %)
1	R^2 = Br	**6b**	**7bA**: 80
2	R^2 = CF_3	**6c**	**7cA**: 76
3	R^2 = Me	**6d**	**7dA**: 80
4	R^2 = OMe	**6e**	**7eA**: 63
5		**6f**	**7fA**: 61
6	X = S	**6g**	**7gA**: 65
7	X = O	**6h**	**7hA**: 62
8	Ph	**6i**	**7iA**: 81
9	Ph	**6j**	**7jA**: 57
10	Me	**6k**	**7kA**: 68
11	PhO	**6l**	**7lA**: 74
12		**6m**	**7mA**: 76
13		**6n**	**7nA**: 39
14		**6o**	**7oA**: 17
15	Ts	**6p**	**7pA**: 19



Scheme 43. Umpolung reaction of *N*-alkoxyamide **6q**.

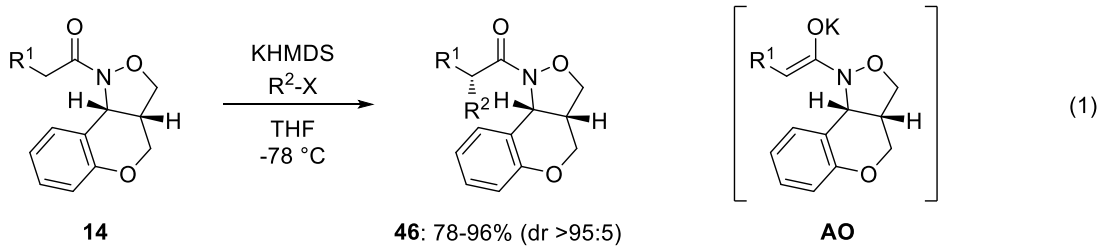
第４節　ジアステレオ選択的求核的アリール化反応の開発

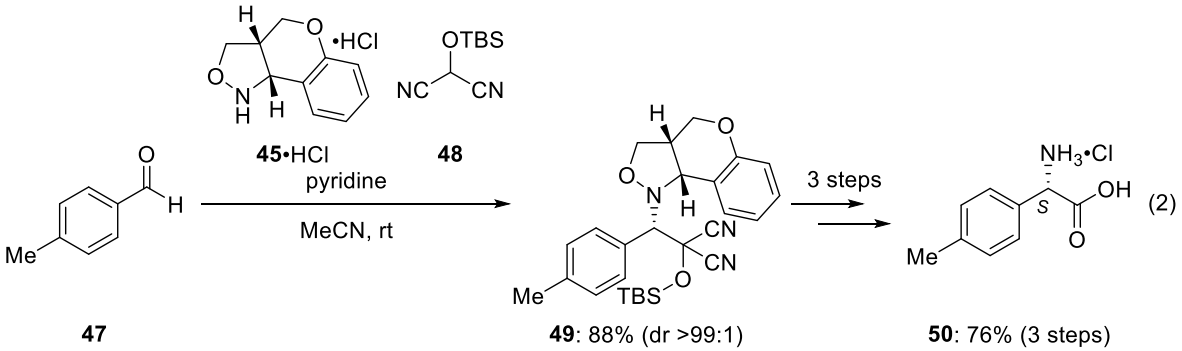


45

Figure 3.

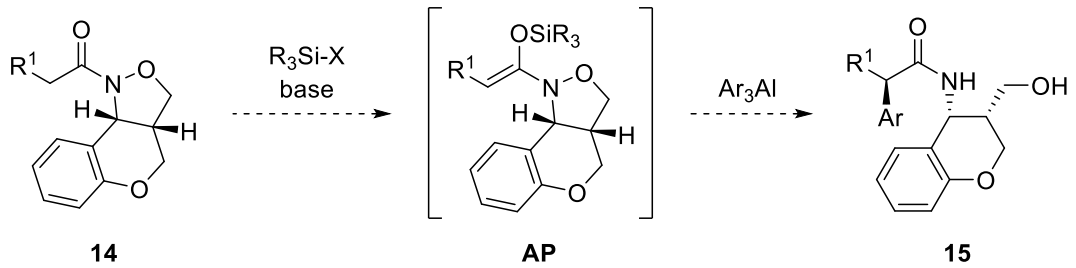
前節までで開発した *N,O*-ケテンアセタールへの求核的フェニル化反応のジアステレオ選択的な反応への展開に着手した。そこで本反応で用いる不斉源として、Abiko らが開発した光学活性なイソキサゾリジン **45**[6a] を利用することとした (Figure 3)。光学活性なイソキサゾリジンを利用した立体選択的な反応例を Scheme 44 に示す。Abiko らは、イソキサゾリジンを有する *N*-アルコキシアミド **14** から調製したエノラート **AO** とハロゲン化アルキルのような求電子剤を反応させることで、ジアステレオ選択的なアルキル化反応の開発を達成している (式 1)。[6b] また Nemoto らは、アルデヒド **47** とイソキサゾリジン **45**•HCl から生成するイミニウムへの MAC-TBS 試薬 (Masked acyl cyanide-TBS 試薬: 以下 MAC-TBS 試薬と略す) (**48**) の求核付加により、光学活性なアミノ酸前駆体 **49** を合成し、光学活性なアミノ酸への誘導に成功している (式 2)。[6c] このように、光学活性なイソキサゾリジンを用いると、いずれの反応においても高い立体選択性が発現されることが報告されている。





Scheme 44. Asymmetric reactions using a chiral benzopyranoisoxazolidine.

そこで、光学活性なイソキサゾリジンを有する *N*-アルコキシアミドを用いた立体選択的な求核的アリール化反応を計画した (Scheme 45)。すなわち、*N*-アルコキシアミド **14** から調製したキラルな *N,O*-ケテンアセタール **AP** の窒素−酸素結合の開裂とジアステレオ選択的な求核攻撃が進行することで、光学活性なアミド **15** が得られると考えた。

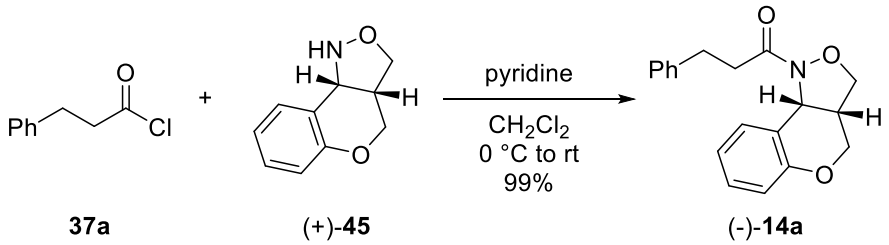


Scheme 45. Diastereoselective nucleophilic arylation of *N*,*O*-ketene acetal **AP**.

第１項　最適条件の検討

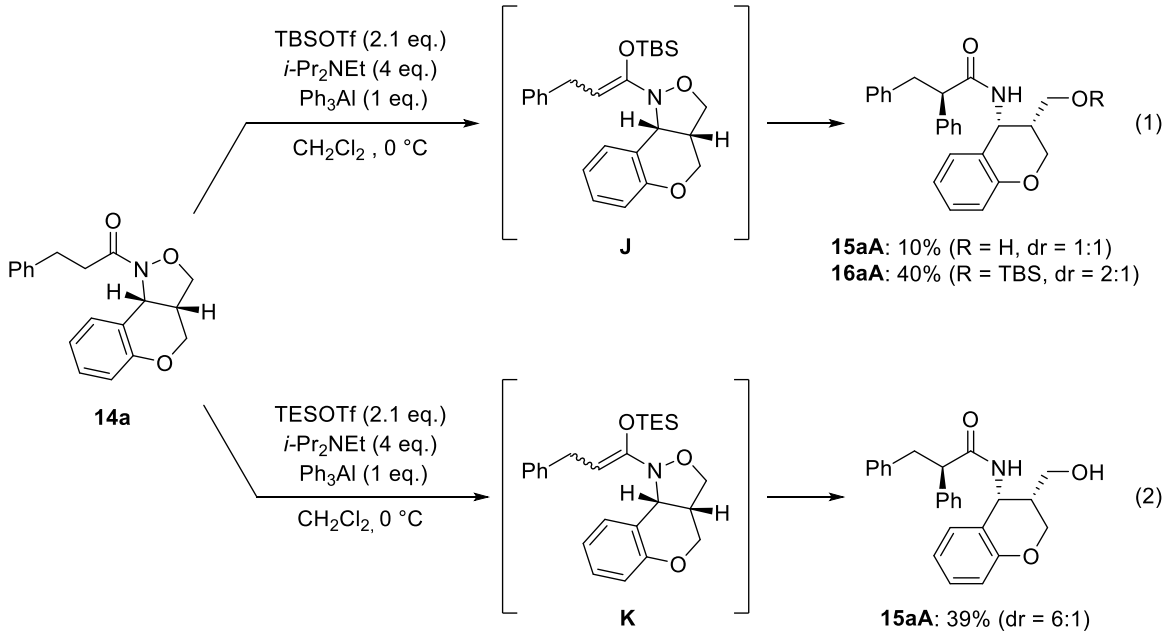
はじめに、基質となるキラルな *N*–アルコキシアミド **14a** の合成を行った。

ピリジン存在下、3-phenylpropionyl chloride (**37a**) と文献の方法に従って合成した(+)-ベンゾピラノイソキサゾリジン **45**[6a] を反応させることで、光学活性な *N*-アルコキシアミド **14a** を 99%の収率で合成した (Scheme 46)。



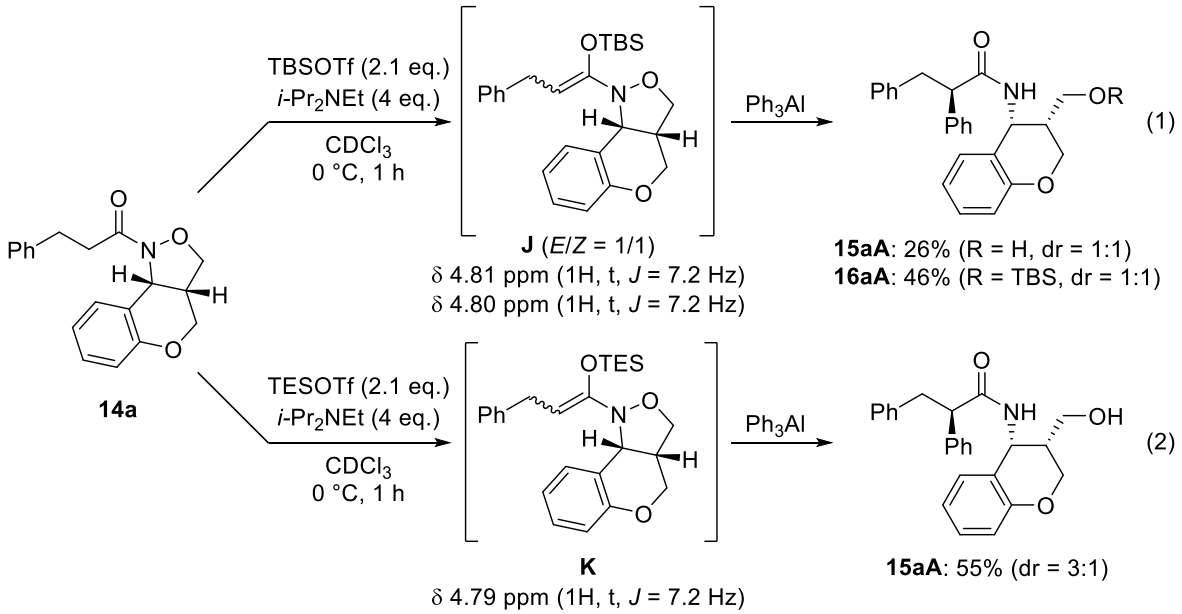
Scheme 46. Preparation of chiral *N*-alkoxyamide **14a**.

次に、*N*-アルコキシアミド **14a** を用いてジアステレオ選択的な求核的フェニル化反応を検討した (Scheme 47)。まず、*N*-アルコキシアミド **14a** を CH_2Cl_2 中 *i*-Pr_2NEt 存在下 0 ℃で、TBSOTf および Ph_3Al との反応を行った。その結果、目的のα-フェニルアミド **15aA** が 10%の収率、1:1 のジアステレオ選択性、およびヒドロキシ基が TBS 化された **16aA** が 40%の収率、2:1 のジアステレオ選択性でそれぞれ得られ、期待したジアステレオ選択性はほとんど発現しなかった (式 1)。立体選択性が発現しなかった理由としてケイ素原子上の置換基がかさ高すぎることが考えられたため、ケイ素原子上の置換基が TBSOTf より小さい TESOTf を用いて、本反応を検討した (式 2)。その結果、α-フェニルアミド **15aA** が 39%の収率、6:1 のジアステレオ選択性で得られ、期待通りジアステレオ選択性は向上したが、満足のいく結果ではなかった。本反応においてジアステレオ選択性が低かった原因として、*N*,*O*-ケテンアセタールの幾何異性が制御できていないことが考えられた。



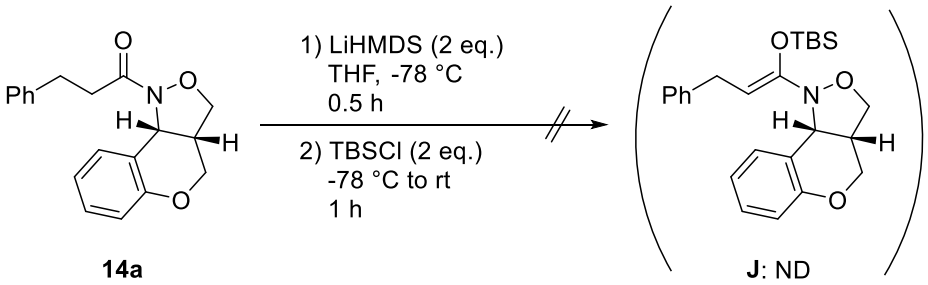
Scheme 47. Diasteroselective nucleophilic phenylation of *N*,*O*-ketene acetals with Ph_3Al.

そこで、*N*,*O*-ケテンアセタールの幾何異性を確認する目的で、*N*-アルコキシアミド **14a** を $CDCl_3$ 中 *i*-Pr_2NEt 存在下、TBSOTf と反応させ、粗生成物の ^{1}H NMR を測定した (Scheme 48)。その結果、粗生成物の ^{1}H NMR スペクトルにおいてオレフィン水素のシグナルが δ 4.81 ppm (1H, t, *J* = 7.2 Hz) および δ 4.80 ppm (1H, t, *J* = 7.2 Hz) に観測されたことから、*N*,*O*-ケテンアセタール **J** の生成が推定できた (式 1)。また、*E*/*Z* = 1/1 の割合で生成していることも明らかとなった。続いて得られた **J** に Ph_3Al を加えると、α位にフェニル基が導入されたアミド **15aA** が 1:1 のジアステレオ選択性で得られ、同時に TBS 誘導体 **16aA** が 1:1 のジアステレオ選択性で得られた。次にシリル化剤を TESOTf に変更し、同様の反応条件下で *N*,*O*-ケテンアセタールを調製し、粗生成物の ^{1}H NMR を測定した (式 2)。その結果、オレフィン水素のシグナルがδ 4.79 ppm (1H, t, *J* = 7.2 Hz)にわずかに観測されたことから *N*,*O*-ケテンアセタール **K** の存在を確認できたが、*N*,*O*-ケテンアセタール **K** の分解が進行し、*E*/*Z* の割合を算出することはできなかった。その後調製した **K** に Ph_3Al を加えると、α位にフェニル基が導入されたアミド **15aA** が 3:1 のジアステレオ選択性で得られた。この結果より、*N*,*O*-ケテンアセタール **K** は生成しているが、ケイ素原子上の置換基が TBS に比べ小さいため、**K** が不安定となり、サンプル調製時から ^{1}H NMR 測定時にかけて分解が進行したと考えている。また Scheme 48, 式 1 の結果からの考察にはなるが、*N*,*O*-ケテンアセタールの幾何異性とジアステレオ選択性には相関がみられ、トリアルキルシリルトリフラートと *i*-Pr_2NEt を用いた *N*,*O*-ケテンアセタール調製法では、(*Z*)-*N*,*O*-ケテンアセタールを選択的に調製することが困難であることが予測された。



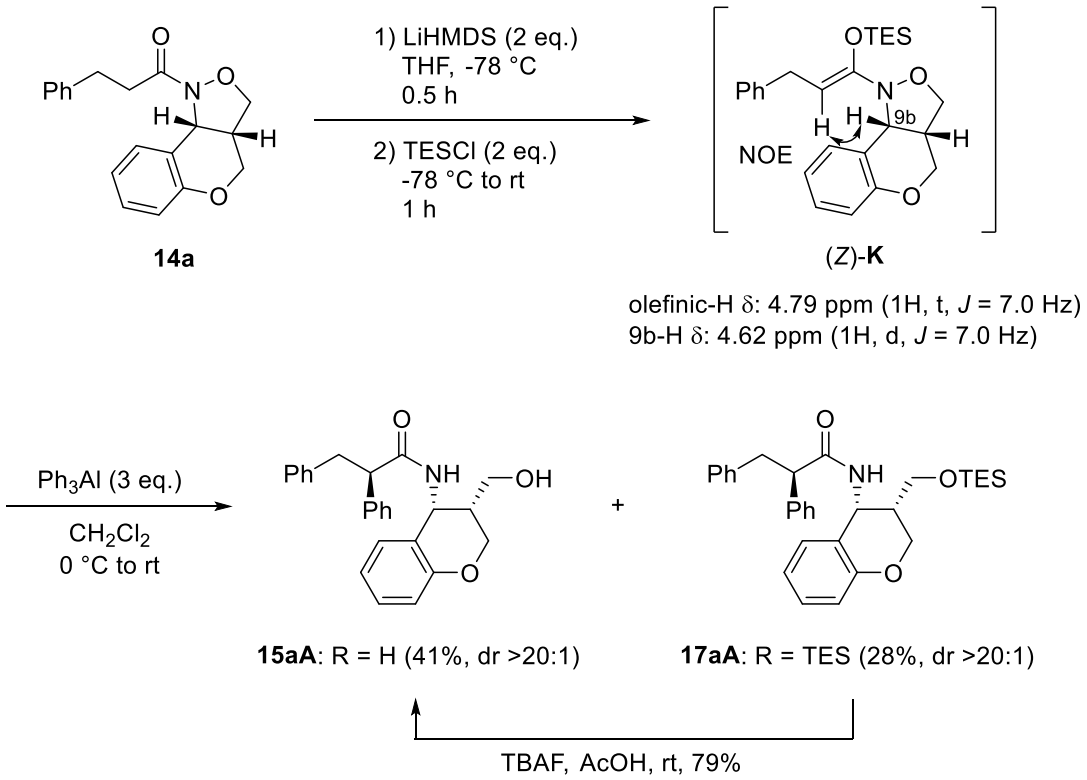
Scheme 48. Formation of *N*,*O*-ketene acetal **J** and **K**.

次に、幾何異性を制御した *N*,*O*-ケテンアセタールを合成するため、強塩基とトリアルキルシリルクロリドを用いて検討した (Scheme 49)。まず、LiHMDS によって、*N*-アルコキシアミド **14a** からエノラートを調製し、その後 TBSCl と反応させた粗生成物の ^{1}H NMR の測定を行ったが、*N*,*O*-ケテンアセタール **J** の生成は確認できず、複雑な混合物を与えた。



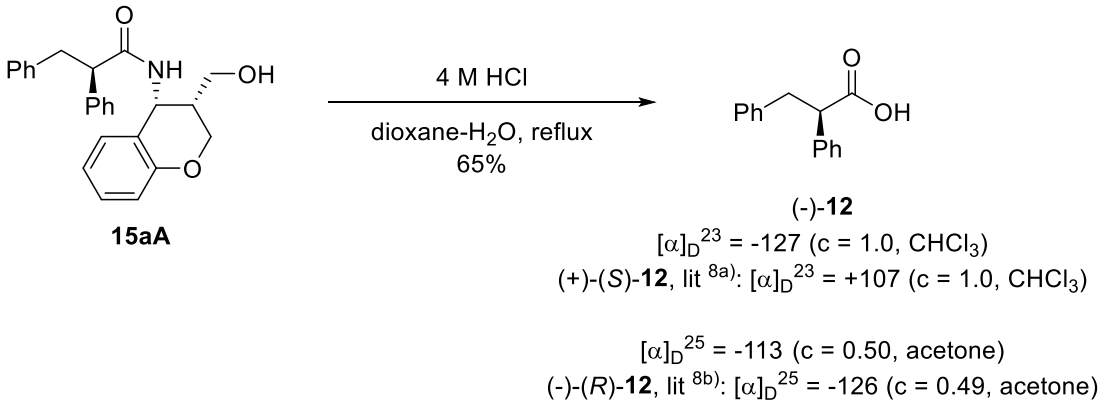
Scheme 49. Formation of *N*,*O*-ketene acetal **J**.

次にシリル化剤を TESCl に変更し、Scheme 49 と同様の反応条件下で *N*,*O*-ケテンアセタールの調製を検討した (Scheme 50)。その結果、粗生成物の ^{1}H NMR スペクトルにおいてオレフィン水素のシグナルがδ 4.79 ppm (1H, t, *J* = 7.0 Hz) のみに観測されたことから、*N*,*O*-ケテンアセタール **K** が単一の幾何異性体として生成していることが確認できた。続いて NOESY の測定を行った結果、オレフィン水素とイソキサゾリジン 9b 位の水素間にクロスピークが観測された。この結果より、*N*,*O*-ケテンアセタール **K** の幾何異性を *Z* 体と推定した。次に **K** を Ph_3Al と反応させると、期待通り立体選択的に求核的フェニル化反応が進行し、アミドのα位にフェニル基が導入されたアミド **15aA** が 41%の収率、また TES 誘導体 **17aA** が 28%の収率、それぞれ単一のジアステレオマーとして得られた。なお TES 誘導体 **17aA** は TBAF で処理することでヒドロキシ体 **15aA** へと容易に変換することができた。



Scheme 50. Diastereoselective nucleophilic phenylation of *N*,*O*-ketene acetal **K** with Ph_3Al.

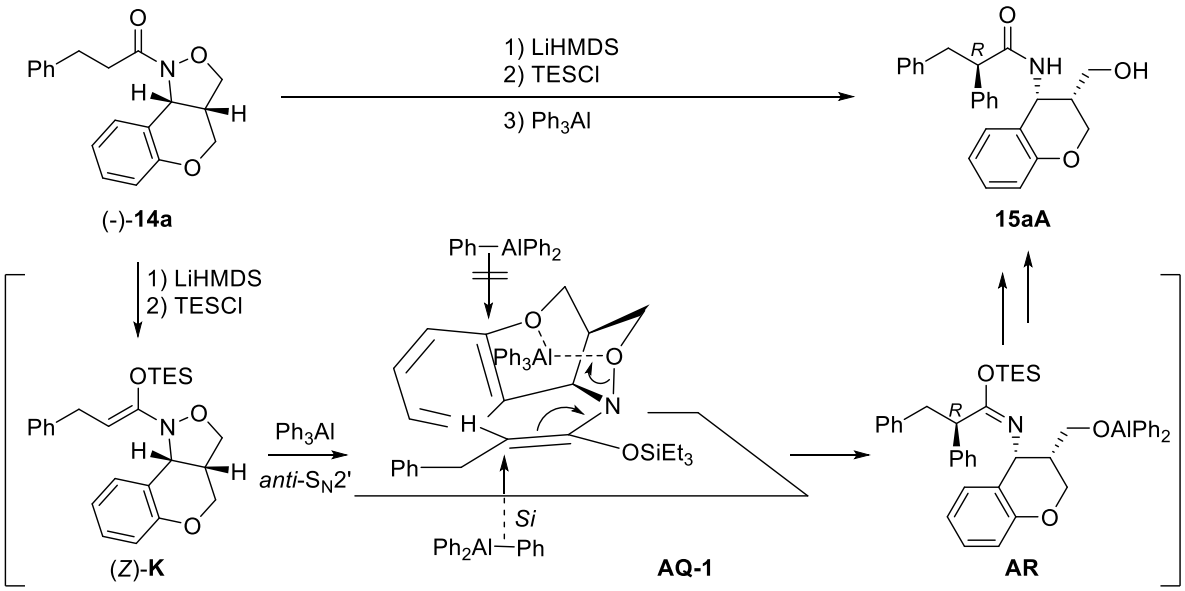
次に、新たに生成した不斉炭素の絶対配置を決定するために、求核的フェニル化反応で得られたα-フェニルアミド **15aA** を酸加水分解 [8] により既知のカルボン酸へと誘導した (Scheme 51)。得られた **12** の比旋光度の値に文献値とのズレがあったものの、符号が一致したことから、**12** の絶対配置は *R* 配置であると決定した。[9a]



Scheme 51. Conversion of **15aA** into (-)-**12**.

第２項　反応経路の考察

次に、立体選択的な求核的フェニル化反応の反応経路について考察した (Scheme 52)。本反応は第 1 章第 2 節と同様、*N,O*-ケテンアセタールを経由して反応が進行していると考えられる。すなわち、LiHMDS によって *N*-アルコキシアミド **14a** からエノラートを調製後、TESCl と反応させることで､(*Z*)-*N,O*-ケテンアセタール **K** が単一の幾何異性体で生成する。次に、1 分子の Ph_3Al がイソキサゾリジンのエーテル酸素原子に配位する (**K→AQ-1**)。その後、窒素−酸素結合の開裂とフェニル基の導入が、イソキサゾリジンの 2 つのエーテル酸素原子と配位した Ph_3Al との立体反発を避けるように、*Si* 面から *anti*-S_N2'型で進行し、イミデート **AR** が生成する (**AQ-1→AR**)。最後に **AR** の加水分解により、光学活性なα-フェニルアミド **15aA** が得られたと考えている。



Scheme 52. Plausible reaction pathway.

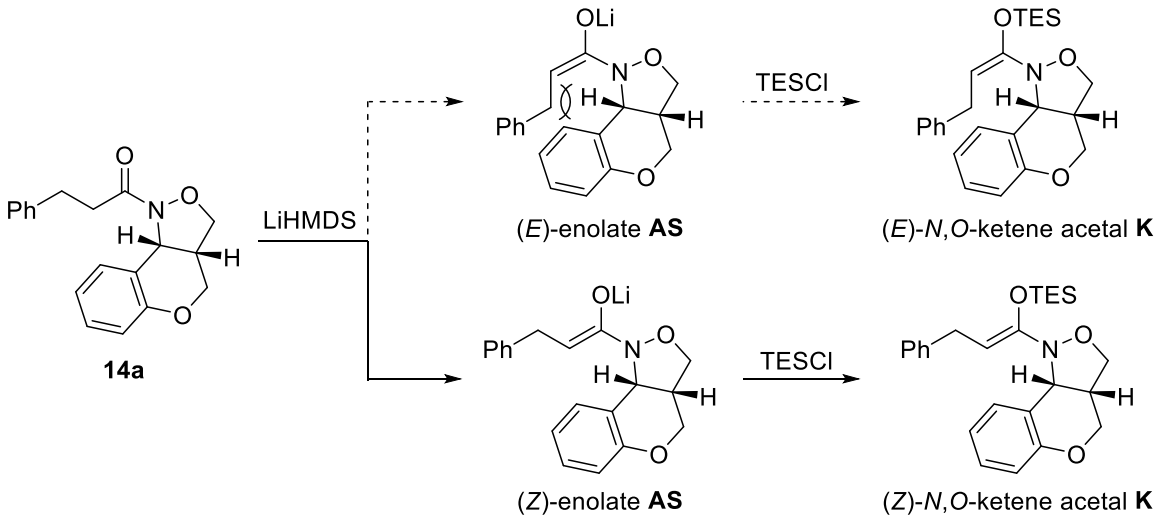
次に、本反応の立体選択性の発現について以下の 3 段階に分けて詳しく解説する。

1. *N,O*-ケテンアセタールの幾何異性の制御 (**K**)
2. *N,O*-ケテンアセタールのコンホメーションの推定 (**AQ-1**)
3. *N,O*-ケテンアセタールへの立体選択的フェニル化反応 (**AQ-1→AR**)

<u>1. *N,O*-ケテンアセタールの幾何異性の制御</u> (**K**)

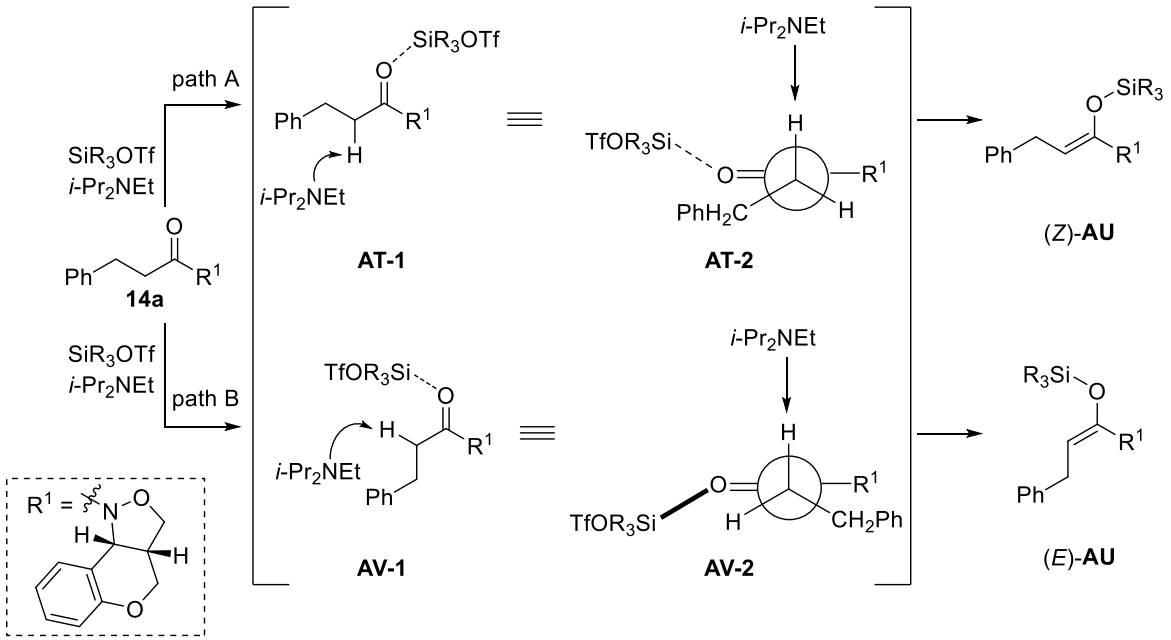
LiHMDS と TESCl から生成した *N,O*-ケテンアセタール **K** が *Z* 体選択的に得られた要因について文献を参考に考察した。[33] アミドと強塩基によって生成するエノラートの幾何異性は、光学活性なイソキサゾリジンとベンジル基との立体反発を避けるように (*Z*)-エノ

ラート **AS** が優先し、その後 TESCl と反応させエノラートを捕捉することで、エノラートに対応した (*Z*)-*N*,*O*-ケテンアセタール **K** が得られたと現在のところ考えている。



Scheme 53. Geometrical isomerism in *N*,*O*-ketene acetal-1.

次に、トリアルキルシリルトリフラートと *i*-Pr_2NEt を用いて *N*,*O*-ケテンアセタールを調製した際、幾何異性が制御できなかった原因についても考察した (Scheme 54)。[33] なお本考察では、フェネチル基の方がイソキサゾリジンよりもトリアルキルシリルトリフラートと立体反発が生じやすい置換基であると考えており、TBSOTf がカルボニルに配位する際には、TBSOTf がイソキサゾリジンと *syn* の関係になるようにカルボニル基に配位して脱プロトン化および TBS 化が進行する path A が優先すると考えられるが、イソキサゾリジンと TBSOTf との立体反発により *anti* 型の配位を経由する path B も進行する。なお path B の場合、ベンジル基部分と TBSOTf は立体反発を避けるようにコンホメーション **AV-2** を経由していると考えられる。このように path A および path B の 2 つの経路で反応が進行することで、*Z* 配置の *N*,*O*-ケテンアセタール **AU** だけでなく *E* 配置の **AU** が生成したため、その後の求核的フェニル化反応にジアステレオ選択性がほとんど発現しなかったと考えている。一方、トリアルキルシリルトリフラートを TESOTf に変更して求核的フェニル化反応を行った結果、立体選択性は若干向上した。これは TBSOTf に比べケイ素原子上の置換基が小さい TESOTf を用いることで、イソキサゾリジンとの立体反発が小さくなり、path A が優先した結果、(*Z*)-*N*,*O*-ケテンアセタール **AU** の割合が増加し、ジアステレオ選択性も向上したと現在のところ考えている。

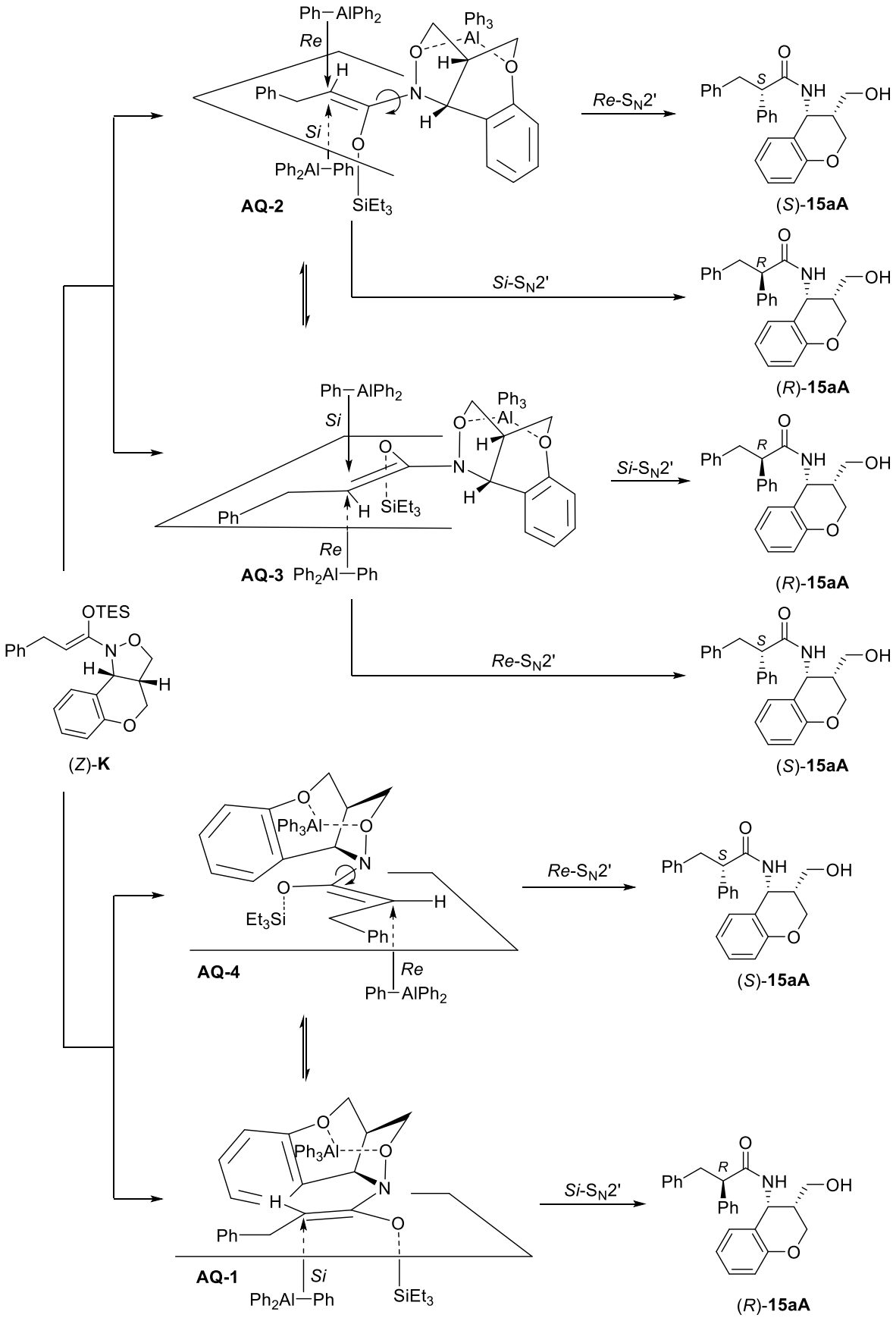


Scheme 54. Geometrical isomerism in *N*,*O*-ketene acetal-2.

2. *N*,*O*-ケテンアセタールのコンホメーションの推定 (**AQ-1**)

N-アルコキシアミド **14a** から生成した(*Z*)-*N*,*O*-ケテンアセタール **K** のコンホメーションは、Scheme 55 に示すように 4 種類考えられる。なおこれらのコンホメーションは全て、切断される窒素−酸素結合とエナミン部分の二重結合の π 電子が平行に配列している。また 1 分子の Ph_3Al がイソキサゾリジンの 2 つのエーテル酸素原子と配位しており、さらに Et_3Si 基は、イソキサゾリジン部分との立体障害を避けるコンホメーションをとっている。

現在のところ、いずれのコンホメーションで本反応が進行しているかは不明であるが、可能性の 1 つとして以下のように考察した。まず結果からの考察になるが、本反応において新たに生成した不斉炭素の絶対配置が *R* 配置であったことから、かさ高いイソキサゾリジンの立体障害のため *S* 体の生成が優先すると考えられるコンホメーション **AQ-4** は除外でき、コンホメーション **AQ-1**、**AQ-2** あるいは **AQ-3** を経由して求核的フェニル化反応が進行していると考えられる。次にコンホメーション **AQ-1**、**AQ-2** および **AQ-3** を比較した。コンホメーション **AQ-2** あるいは **AQ-3** の場合、求核攻撃する Ph_3Al とイソキサゾリジン部分あるいは Et_3Si 基との立体反発が少ないため、*Si* 面からだけでなく *Re* 面からも求核的フェニル化反応が進行する可能性がある。そのため、コンホメーション **AQ-2** あるいは **AQ-3** の場合では、求核的フェニル化反応における立体選択性の制御が困難であることが考えられる。一方、コンホメーション **AQ-1** の場合、光学活性なイソキサゾリジンの 2 つのエーテル酸素原子に配位した Ph_3Al との立体反発を避けるように、比較的立体反発の少ない *Si* 面からもう 1 分子の Ph_3Al が接近し、求核的フェニル化反応が進行することが予想される。このようにコンホメーション **AQ-1** を経由して本反応が進行していると現在のところ考えているが、詳細は不明である。



Scheme 55. Conformations of *N*,*O*-ketene acetal in diastereoselective nucleophilic α-phenylation.

3. *N,O*-ケテンアセタールへの立体選択的フェニル化反応 (**AQ-1→AR**)

N,O-ケテンアセタールへのフェニル基の導入は、Scheme 52, **AQ-1** のコンホメーションにおいて *syn*-S_N2'型と *anti*-S_N2'型の 2 通り考えられるが、現在のところは *Si* 面 から *anti*-S_N2'型で反応が進行していると考えている。*syn*-S_N2'型で求核的フェニル化反応が進行していない理由について以下に述べる。光学活性なイソキサゾリジンに配位した Ph_3Al は、三方両錐分子構造*[1] をとっていると考えており、アピコフィリシティー則よりイソキサゾリジン酸素原子がアピカル位に配向する **AW-1** あるいはピラン環上の酸素原子がアピカル位に配向する **AW-2** の 2 種類が考えられる (Figure 4)。[35] 一般的にアピカル結合はエクアトリアル結合よりも長い傾向にあるため、アピカル位の置換基はエクアトリアル位の置換基より求核性が高くなる。そのため、求核的フェニル化反応におけるフェニル基の導入も、アピカル位のフェニル基が関与していると現在のところ考えている。しかし Figure 4 に示した **AW-1** あるいは **AW-2** は、アピカル位のフェニル基と反応点である *N,O*-ケテンアセタールのオレフィン部分が大きく離れており、*syn*-S_N2'型での求核的フェニル化反応が進行しにくいことが考えられる。そのため、もう 1 分子の Ph_3Al が *Si* 面 から *anti*-S_N2'型で反応が進行したと考えているが、詳細は不明である。また、分子間での *syn*-S_N2'型求核的フェニル化反応は、イソキサゾリジンの 2 つのエーテル酸素原子と配位した Ph_3Al との立体障害のため進行していないと現在のところ考えている。

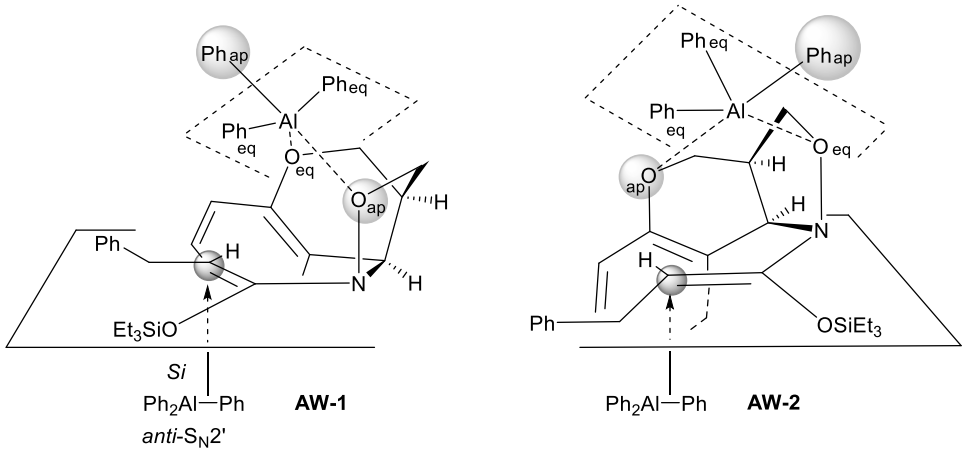
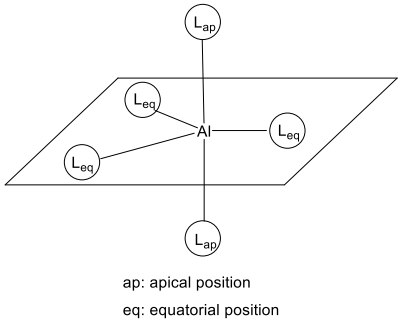


Figure 4. Stereochemical feature of diastereoselective α-phenylation.

---

*[1] 三方両錐分子構造には 2 つの異なる位置が定義されており、中心原子と同一平面上にあるエクアトリアル位と平面の上下に存在するアピカル位の二種類に分けられる。アピカル位原子と中心原子との結合長はエクアトリアル位原子と中心原子との結合長より長い傾向にあり、結合も開裂しやすい。また、①電気陰性度が大きく、②立体的に小さく、③π 電子供与性の低い置換基ほどアピカル位を占めやすい傾向にあり、このような性質をアピコフィリシティー則と呼ぶ。



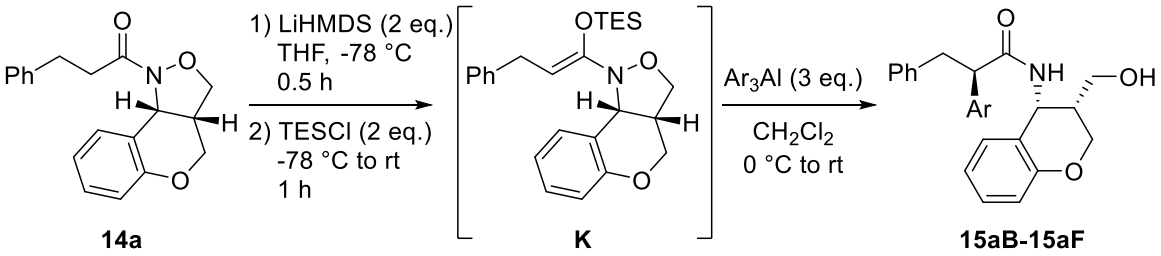
第３項　求核種の検討

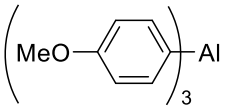
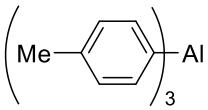
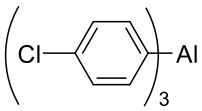
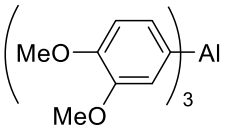
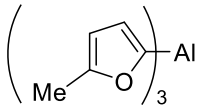
N,*O*-ケテンアセタールに対し、フェニル基以外のアリール基を立体選択的に導入する目的で、様々な有機アルミニウム試薬を用いて求核的フェニル化反応を検討した。(Table 5)。まず、ベンゼン環のパラ位にメトキシ基やメチル基を有する有機アルミニウム試薬を用い、本反応を検討した。その結果、いずれの場合においても高立体選択的に反応が進行し、目的のα-アリールアミド **15aB** および **15aC** が中程度の収率で得られた (entries 1 and 2)。一方で、パラ位にクロロ基を有する有機アルミニウム試薬の場合では、α-アリールアミド **15aD** は低収率でしか得られなかった (entry 3)。次に、ジメトキシ基を持つ有機アルミニウム試薬を用いて検討を行った結果、α-アリールアミド **15aE** は中程度の収率で得られた (entry 4)。さらにヘテロ環である 2-メチルフランを有する有機アルミニウム試薬を用いた場合においても、中程度の収率でα-アリールアミド **15aF** が得られた (entry 5)。なお生成物 **15aB**-**15aF** はいずれも単一のジアステレオマーとして得られている。また、Table 5 ではいずれの場合も TES 誘導体は得られていない。

以上のように、光学活性なイソキサゾリジンを有する *N*-アルコキシアミドから調製した *N*,*O*-ケテンアセタールへの立体選択的な求核的アリール化反応の開発に成功した。また酸加水分解により、光学活性なカルボン酸へと誘導可能であった。

最近、アミドを用いたα位での極性転換反応の開発は積極的に行われているが、求核的にアリール基を導入できる極性転換反応は報告例が極めて少なく、先進的な研究であると言える。

Table 5. Diastereoselective nucleophilic arylation of *N*,*O*-ketene acetal **K**.



entry	Ar_3Al	product	product (yield, %)
1		**15aB**	40 (dr >20:1)
2		**15aC**	51 (dr >20:1)
3		**15aD**	13 (dr >20:1)
4		**15aE**	41 (dr >20:1)
5		**15aF**	34 (dr >20:1)

第 2 章　α, β-不飽和 *N*-アルコキシアミドから調製したビニルケテン *N,O*-アセタールへの求核的フェニル化およびアルキル化反応の開発

γ-置換α,β-不飽和アミドは、生物活性を有する天然物や医薬品候補化合物など、様々な化合物に含まれている (Figure 5)。例えば、motualevic acid A は、*Siliquariaspongia* sp.から単離された化合物であり、黄色ブドウ球菌や MRSA に対する抗菌活性を有することが報告されている。[36] また BE-43547A$_1$ は、*Streptomyces* sp. から単離された環状デプシペプチドで、腫瘍内に存在する低酸素細胞に対して細胞毒性を示すことが知られている。[37] 次に、thalassospiramide B は、*Thalassospira* から単離された環状ペプチドであり、インターロイキン 5 の産生抑制により免疫抑制活性を示すことが報告されている。[38] さらに DNK333 はニューロキニン 1 および 2 阻害活性を有する喘息治療薬候補化合物として開発された化合物である。[39] 以上のように、γ-置換α,β-不飽和アミドは重要な構造単位であるので、その合成法の開発は、天然物の全合成研究から創薬研究まで幅広く利用できる利用価値の高い手法と言える。

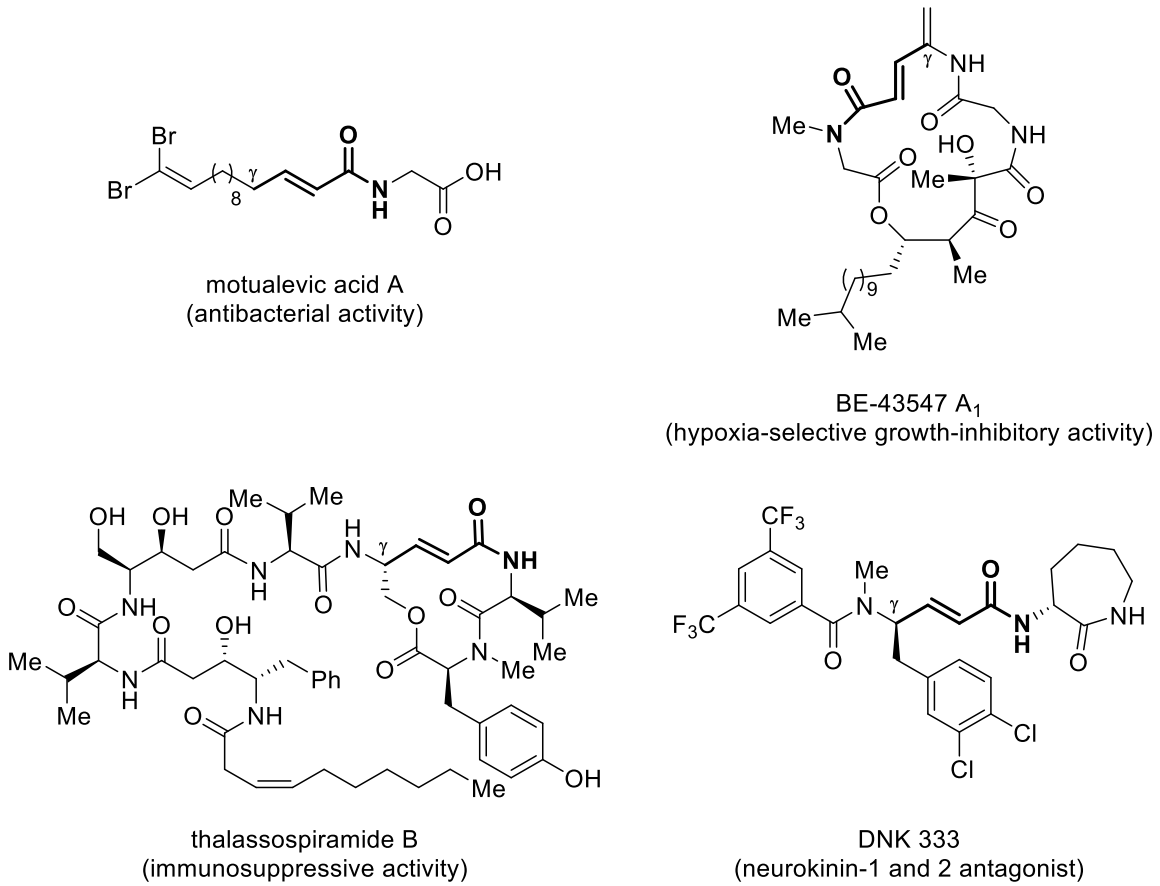
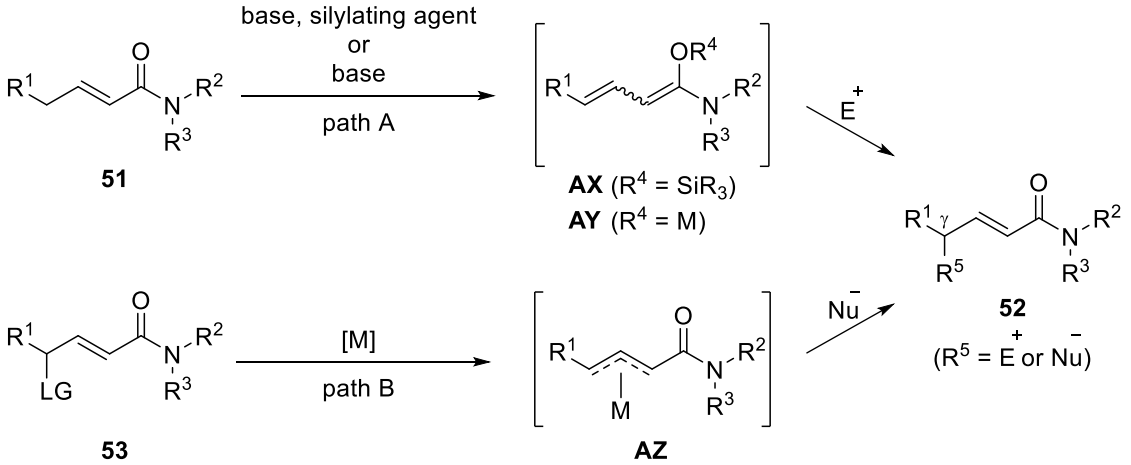


Figure 5. γ-Substituted α,β-unsaturated amide motifs in biologically active compounds.

近年、α,β-不飽和アミドのγ位への置換基導入反応を利用したγ-置換α,β-不飽和アミド合成法の開発研究が活発に行われており、その中でも直接的かつ簡便な手法として利用されているのが、α,β-不飽和アミド **51** から調製可能なビニルケテン*N,O*-アセタール **AX**[40] およびジエノラート **AY**[41] のような求核種と求電子剤との反応である (Scheme 56, path A)。本手法は、α,β-不飽和アミドのγ位で新たに炭素−炭素結合が形成できる有用な手法ではあるが、導入可能な置換基が求電子種に限られるため、その適用範囲に問題がある。またγ位に脱離基を有するα,β-不飽和アミド **53** と遷移金属触媒から π-アリル金属中間体 **AZ** を形成後、置換基を導入する手法も報告されているが、α,β-不飽和アミドのγ位にあらかじめ脱離基を導入しておく必要があった (path B)。[42]



Scheme 56. Preparation of γ-functionalized α,β-unsaturated amides.

著者は、新たなγ-置換α,β-不飽和アミド合成法を開発するにあたり、窒素原子上にアルコキシ基を有するα,β-不飽和 *N*-アルコキシアミドから調製可能なビニルケテン *N,O*-アセタールに着目した (Figure 6)。なお開裂可能な窒素−酸素結合を有するビニルケテン*N,O*-アセタールは、従来のビニルケテン *N,O*-アセタールの反応性と大きく異なることが知られている。

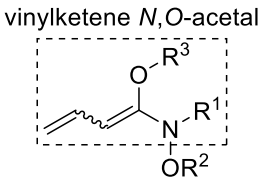
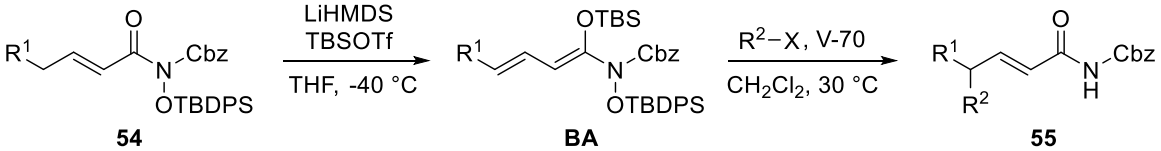


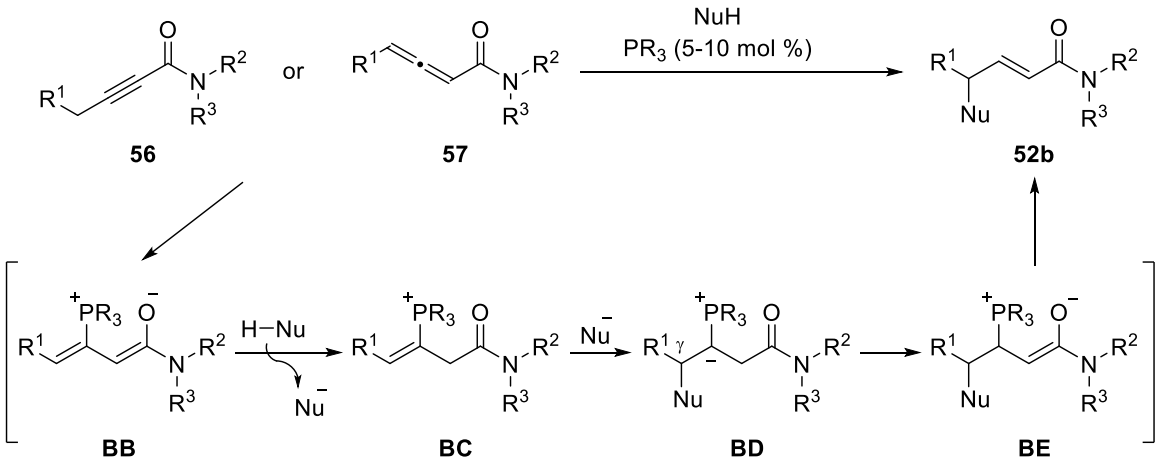
Figure 6.

例えば Kim らは、窒素原子上にシリルオキシ基を有するα,β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **54** から調製したビニルケテン *N,O*-アセタール **BA** のラジカル的な窒素−酸素結合の開裂を利用することで、α,β-不飽和アミドのγ位に対しアルキルラジカルを導入することに成功している (Scheme 57)。[43] 本手法の開発により、従来法とは異なるビニルケテン *N,O*-アセタールの反応性の開拓に成功したが、ビニルケテン *N,O*-アセタールを求電子種として利用する極性転換反応は開発されていない。



Scheme 57. Radical alkylation of vinylketene *N,O*-acetals **BA**.

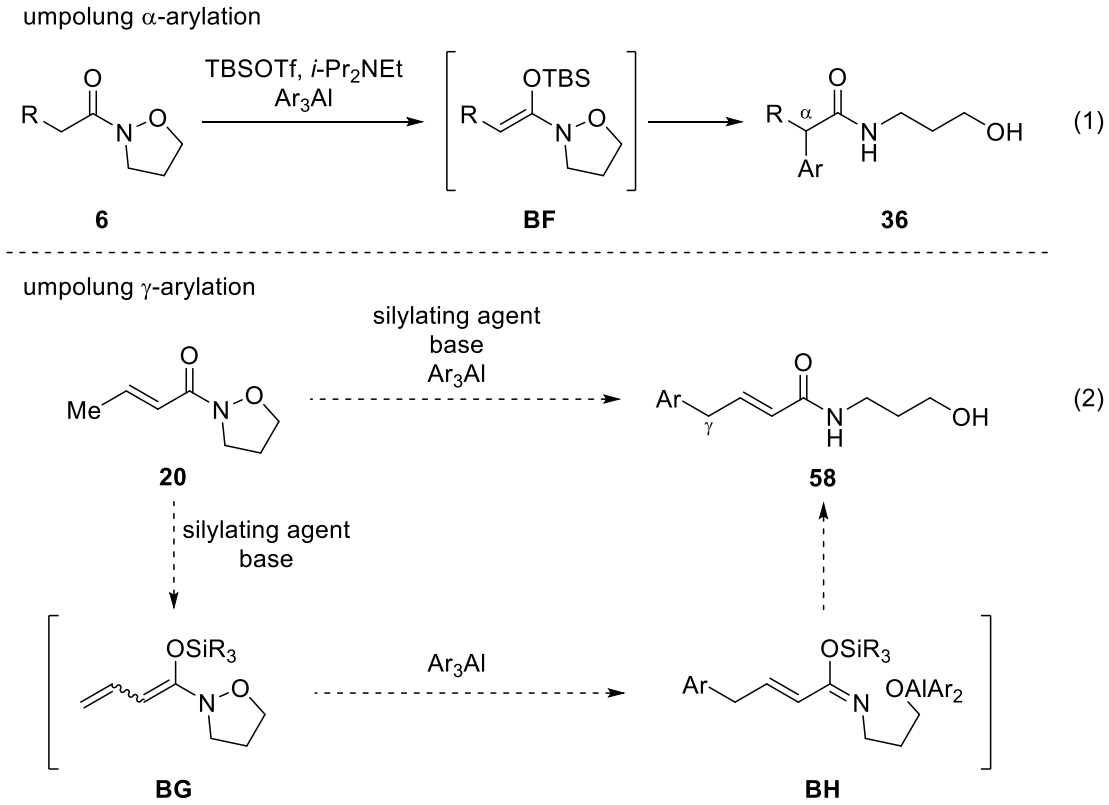
そこで著者は、ルイス酸により開裂可能な窒素−酸素結合を有するビニルケテン *N,O*-アセタールを利用した新たな極性転換反応の開発を目指した。なお、γ位に対し求核種が導入できる極性転換反応を利用したγ-置換α,β-不飽和アミド合成法が Fu らによって報告されている (Scheme 58)。[44, 45] 本反応は、まずアルキンやアレンを有するアミド (**56** or **57**) のβ位にホスフィン触媒が求核的に付加することで、双生イオンを有する中間体 **BB** が生成する。続いて、中間体 **BB** がプロトン化され **BC** となり、求核種が **BC** のγ位を求核攻撃することで、イリド **BD** となる。最後に[1,2]-プロトンシフトと続く互変異性によって双生イオン中間体 **BE** となった後、ホスフィン触媒の再生と同時にγ-置換α,β-不飽和アミド **52b** が生成する。



Scheme 58. Preparation of γ-functionalized α,β-unsaturated amides by umpolung reaction.

以上のように、Fu らはイリドの特性を巧みに利用した極性転換反応に開発に成功しており、ニトロメタンやマロン酸エステルの脱プロトン化によって生成するソフトな炭素求核種やアルコール酸素原子、アミド窒素原子などのヘテロ原子求核種の導入を達成している。しかし、アリール基の導入は未だ達成されていない。

このような背景から、著者はビニルケテン *N,O*-アセタールへの求核的アリール化反応の開発に着手した (Scheme 59)。なお第 1 章にてイソキサゾリジンを有する *N*-アルコキシアミド **6** から生成した *N,O*-ケテンアセタール **BF** に対し有機アルミニウム試薬を作用させることで、求核的アリール化反応が進行し、α-アリールアミドが得られることを見出している (式 1)。そこで、イソキサゾリジンを有するα,β-不飽和アミド **20** から調製可能なビニルケテン *N,O*-アセタール **BG** と有機アルミニウム試薬を反応させることで、窒素−酸素結合の開裂と求核的アリール化反応が進行し、γ-アリールα,β-不飽和アミド **58** が得られると考えた。

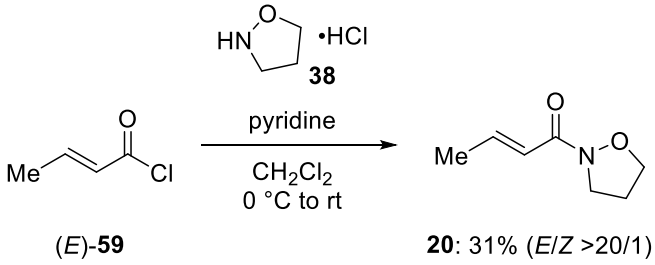


Scheme 59. Nucleophilic arylation of vinylketene *N*,*O*-acetal **BG** with Ar_3Al.

第１節　最適条件の検討

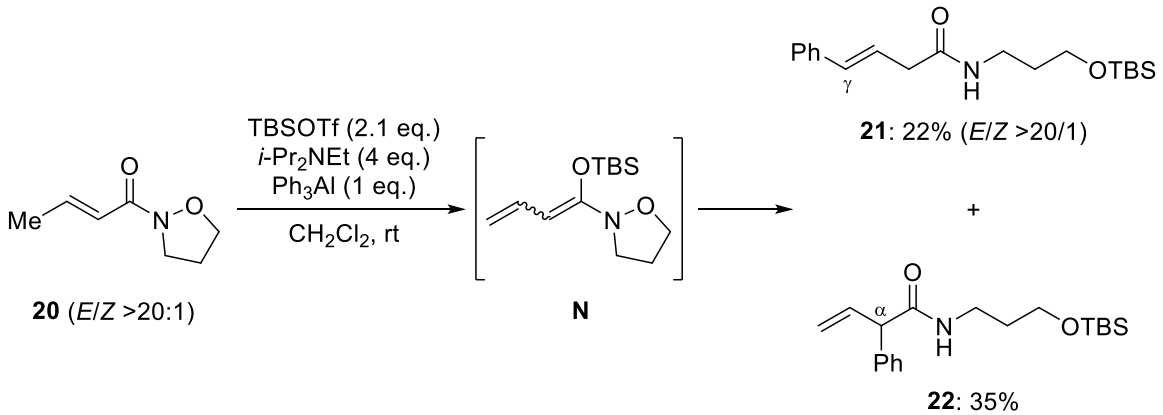
はじめに、最適条件を検討するための基質となるα, β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **20** の合成を行った。

文献[25] の方法を参考に、pyridine 存在下、(*E*)-2-butenoyl chloride (**59**) とイソキサゾリジン塩酸塩 (**38**)[26] を反応させることでα, β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **20** を 31%の収率で合成した (Scheme 60)。



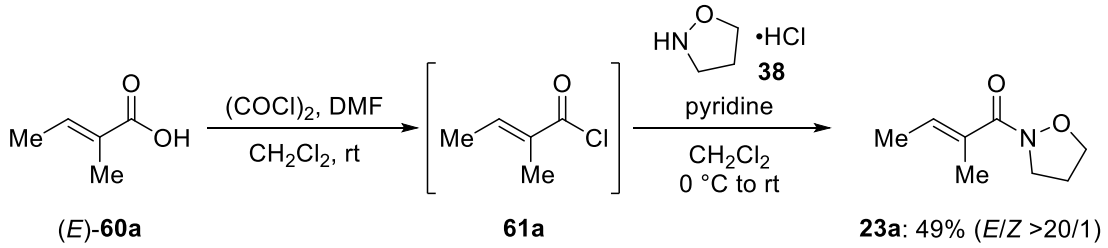
Scheme 60. Preparation of α,β-unsaturated *N*-alkoxyamide **20**.

次に、α, β-不飽和 *N*-アルコキシアミドから生成するビニルケテン *N*,*O*-アセタールへの求核的フェニル化反応について検討した (Scheme 61)。なおビニルケテン *N*,*O*-アセタール調製法は、第 1 章第 1 節で使用した方法を参考に行った。すなわち、α, β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **20** を CH_2Cl_2 中 *i*-Pr_2NEt (4 当量) 存在下室温で、TBSOTf (2.1 当量) および Ph_3Al (1 当量) との反応を行った。その結果、系内でビニルケテン *N*,*O*-アセタール **N** の生成と続くγ位への求核的フェニル化反応および異性化が進行したと考えられる (*E*)-γ-フェニルアミド **21** が 22%の収率で得られ、同時にα位への求核的フェニル化反応が進行したと考えられるα-フェニルアミド **22** が 35%の収率で得られた。



Scheme 61. Nucleophilic phenylation of vinylketene *N*,*O*-acetal **N** generated *in situ* from **20**.

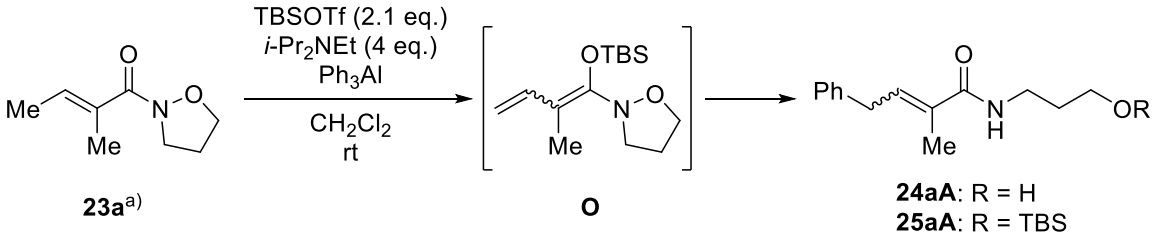
次に、α, β-不飽和 *N*-アルコキシアミドのα位への求核的フェニル化反応を防ぐ目的で、α位に置換基を有するα, β-不飽和 *N*-アルコキシアミドを用いて検討した。なお、必要なα, β-不飽和 *N*-アルコキシアミドは Scheme 62 に示す方法で調製した。[25, 46] すなわち、(*E*)-2-methyl-2-butenoic acid (**60a**) を$(COCl)_2$および DMF (*N*,*N*-Dimethylformamide: 以下 DMF と略す) によってカルボン酸塩化物 **61a** へと変換した後、イソキサゾリジン塩酸塩 (**38**) [26] および pyridine と反応させることで、α, β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **23a** を 49%の収率で得た。



Scheme 62. Preparation of α,β-unsaturated *N*-alkoxyamide **23a**.

まず、α, β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **23a** を CH_2Cl_2 中 *i*-Pr_2NEt 存在下室温で、TBSOTf および Ph_3Al (1 当量) を用いて本反応を検討した (Table 6, entry 1)。その結果、期待通り求核的γ-フェニル化反応のみが進行し、γ-フェニルアミド **24aA** が 2%の収率で得られ、同時にヒドロキシ基が TBS 化された **25aA** が 43%の収率で得られた。続いて収率の向上を目指し、Ph_3Al を3当量まで増やした結果、若干ではあるが収率の向上が認められた (entry 2)。

Table 6. Nucleophilic phenylation of vinylketene *N*,*O*-acetal **O** generated *in situ* from **23a**.



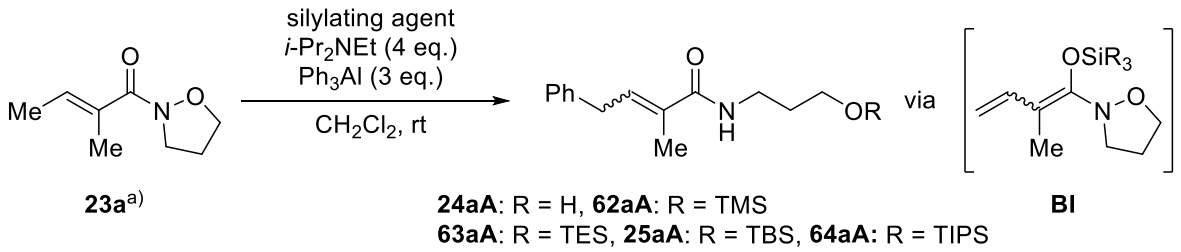
entry	Ph_3Al (eq.)	product (yield, %)	
		24aA	**25aA**
1	1	2[a]	43[b]
2	3	2[a]	54[b]

a) *E*/*Z* >20/1. b) *E*/*Z* = 10/1.

次にγ-フェニルアミドの収率の向上を目指し、ケイ素原子上の置換基が異なる様々なトリアルキルシリルトリフラートを用いて本反応を検討した (Table 7)。なお *N*,*O*-ケテンアセタールへの求核的フェニル化反応において、ケイ素原子上の置換基が収率に大きく影響を及ぼすことが第 1 章第 1 節の結果より示唆されている。はじめに、シリル化剤として

TMSOTf を用いて本反応を検討した (entry 1)。その結果、ヒドロキシ基が TMS 化されたγ-フェニルアミド **62aA** が 25%の収率で得られ、TBSOTf を用いた場合に比べ収率の大幅な低下が認められた。次に、ケイ素原子上の置換基が TMSOTf よりかさ高い TESOTf および TIPSOTf を用いてγ-フェニル化反応を検討した (entries 2 and 4)。その結果、TESOTf を用いた場合は、TBSOTf と同程度の収率でγ-フェニルアミド **24aA** および TES 誘導体 **63aA** が得られたのに対し、TIPSOTf を用いた場合では、収率が低下することが明らかとなった。また、TBSOTf の当量数を 2.1 当量から 3.1 当量に増加して検討したが、収率の向上は認められなかった。以上の結果より、第 1 章第 1 節と同様、ビニルケテン *N*,*O*-アセタールの安定性と収率の向上には相関が認められ、2.1 当量の TBSOTf を用いた場合にγ-フェニルアミドが最も収率よく得られた。

Table 7. Optimization of reaction conditions for the nucleophilic phenylation of vinylketene *N*,*O*-acetal with various silylating agents.

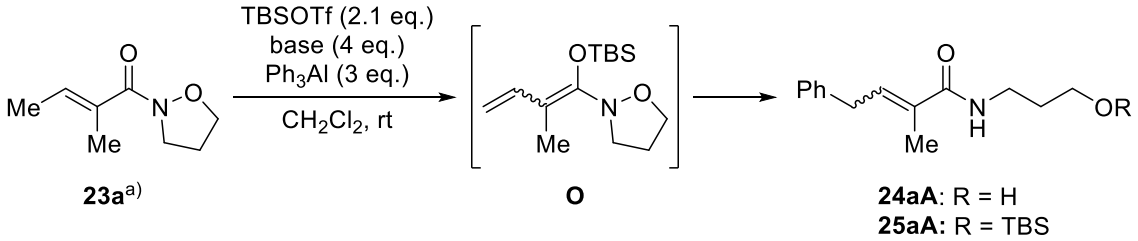


entry	silylating agent (eq.)	product (yield, %)	
		24aA	**25aA, 62aA-64aA**
1	TMSOTf (2.1)	ND	**62aA**: 25[a)]
2	TESOTf (2.1)	14[a)]	**63aA**: 39[a)]
3	TBSOTf (2.1)	2[a)]	**25aA**: 54[b)]
4	TIPSOTf (2.1)	ND	**64aA**: 40[c)]
5	TBSOTf (3.1)	ND	**25aA**: 55[b)]

a) *E*/*Z* >20/1. b) *E*/*Z* = 10/1. c) *E*/*Z* = 9/1.

次に、収率のさらなる向上を目指し塩基の検討を行った (Table 8)。まず、Et_3N を用いて、求核的フェニル化反応を検討したところ、γ-フェニルアミド **24aA** が 17%、TBS 誘導体 **25aA** が 41%の収率で得られ、*i*-Pr_2NEt を用いた場合と同程度の収率であった (entries 1 and 2)。次に、TMP (2,2,6,6-Tetramethylpiperidine: 以下 TMP と略す) を用いて本反応を検討したところ、γ-フェニルアミドの収率が低下した (entry 3)。また、2,6-lutidine を用いた場合には、求核的フェニル化反応は進行せず、複雑な混合物を与えた (entry 4)。以上の結果より、本反応において *i*-Pr_2NEt が最適な塩基であることがわかった。

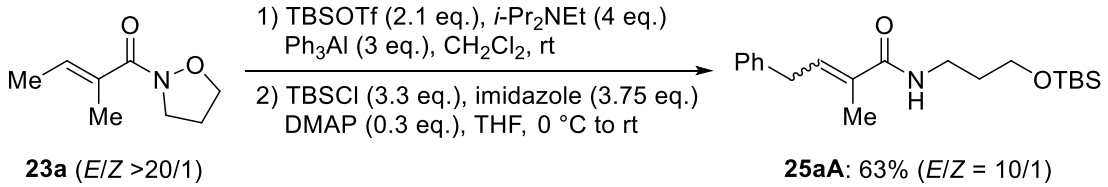
Table 8. Optimization of reaction conditions for the nucleophilic phenylation of vinylketene *N*,*O*-acetal **O** with various bases.



entry	base	product (yield, %)	
		24aA	**25aA**
1	*i*-Pr_2NEt	2[a)]	54[b)]
2	Et_3N	17[a)]	41[b)]
3	TMP	4[a)]	36[b)]
4	2,6-lutidine	ND	ND

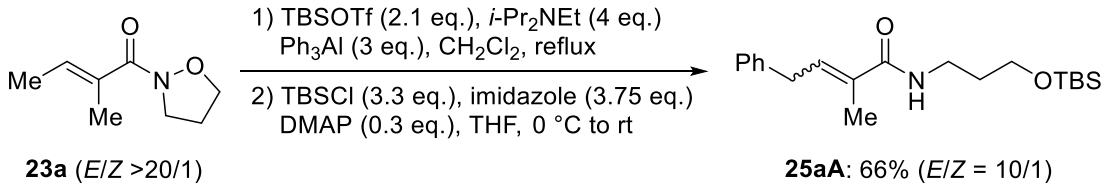
a) *E*/*Z* >20/1. b) *E*/*Z* = 10/1.

なお本求核的フェニル化反応で得られる **24aA** には TLC において Rf 値が同程度の化合物が不純物として存在し、精製が困難であった。そこで精製を容易にする目的で、本反応終了後、TBSCl を用いて TBS 化反応を行った (Scheme 63)。その結果、ヒドロキシ基が TBS 化されたγ-フェニルアミド **25aA** のみが、63%の収率で得られ、収率も若干向上した。



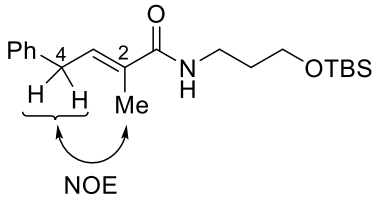
Scheme 63. Sequential nucleophilic phenylation and silylation of **23a**.

そこで、収率の更なる向上を期待して CH_2Cl_2 中加熱還流下で求核的フェニル化反応を行い、その後 TBS 化反応を行った (Scheme 64)。その結果、γ-フェニルアミド **25aA** が 66%の収率で得られ、若干ではあるが収率の向上が認められた。

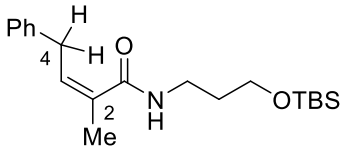


Scheme 64. Nucleophilic phenylation of vinylketene *N*,*O*-acetal generated *in situ* from **23a**.

なお、得られた **25aA** は *E*/*Z* = 10/1 の混合物であり、主生成物の幾何異性は NOESY の結果より確認した (Figure 7)。その結果、一方の異性体の 2 位のメチル基の水素と 4 位の水素間にクロスピークが観測されたのに対し、もう一方の異性体では、観測されなかった。以上の結果より、クロスピークが観測された主生成物のアミドの幾何異性を *E* 体と推測した。



(*E*)-**25aA**



(*Z*)-**25aA**

2-Me δ: 1.96 ppm (30/11H, s)
4-H δ: 3.48 ppm (20/11H, d, *J* = 7.2 Hz)

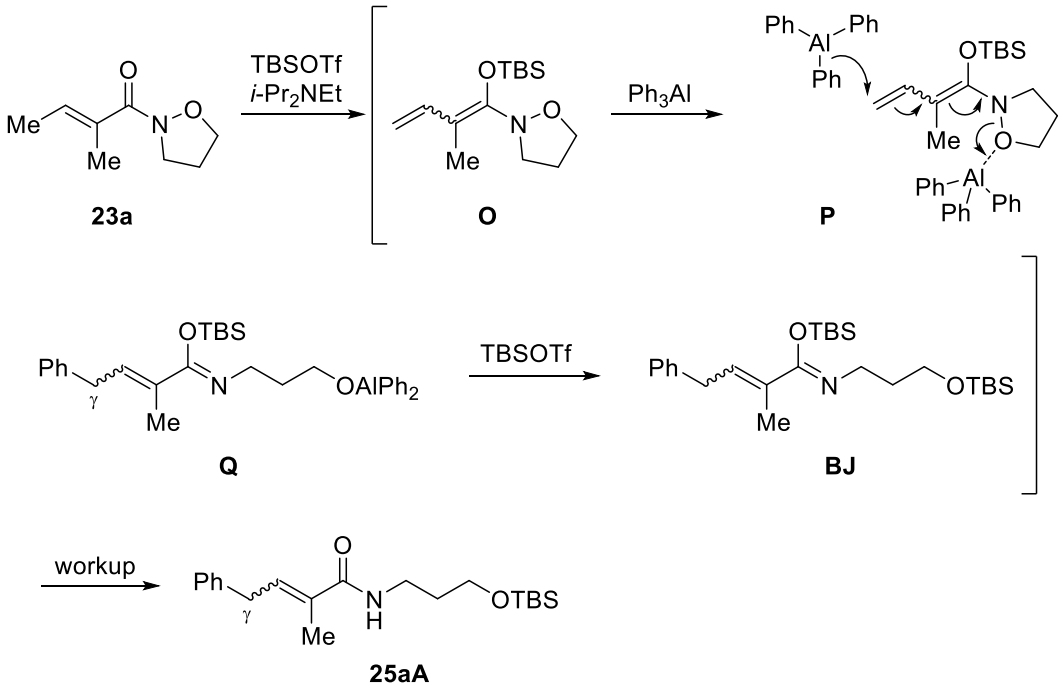
2-Me δ: 1.98 ppm (3/11H, s)
4-H δ: 3.52 ppm (2/11H, d, *J* = 6.0 Hz)

Figure 7. Geometry of γ-phenylamide **25aA**.

以上のように、イソキサゾリジンを有するα,β-不飽和 *N*-アルコキシアミドを *i*-Pr_2NEt 存在下、TBSOTf と Ph_3Al を順次加えると、求核的γ-フェニル化反応が進行し、γ-フェニルアミドが得られることが明らかとなった。

第２節　反応経路の考察

推定反応経路を Scheme 65 に示す。まず、α,β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **23a** が *i*-Pr_2NEt および TBSOTf によって脱プロトン化および TBS 化され、ビニルケテン *N,O*-アセタール **O** が生成する。次に **O** に対し Ph_3Al が作用すると、窒素−酸素結合の開裂とγ位への位置選択的なフェニル基の導入 (**O→P**) が進行し、イミデート **Q** が生成する。続いて、過剰に存在する TBSOTf によってもう一方の酸素原子が TBS 化された後、後処理によってアミド **25aA** が得られたと考えている。



Scheme 65. Plausible reaction pathway.

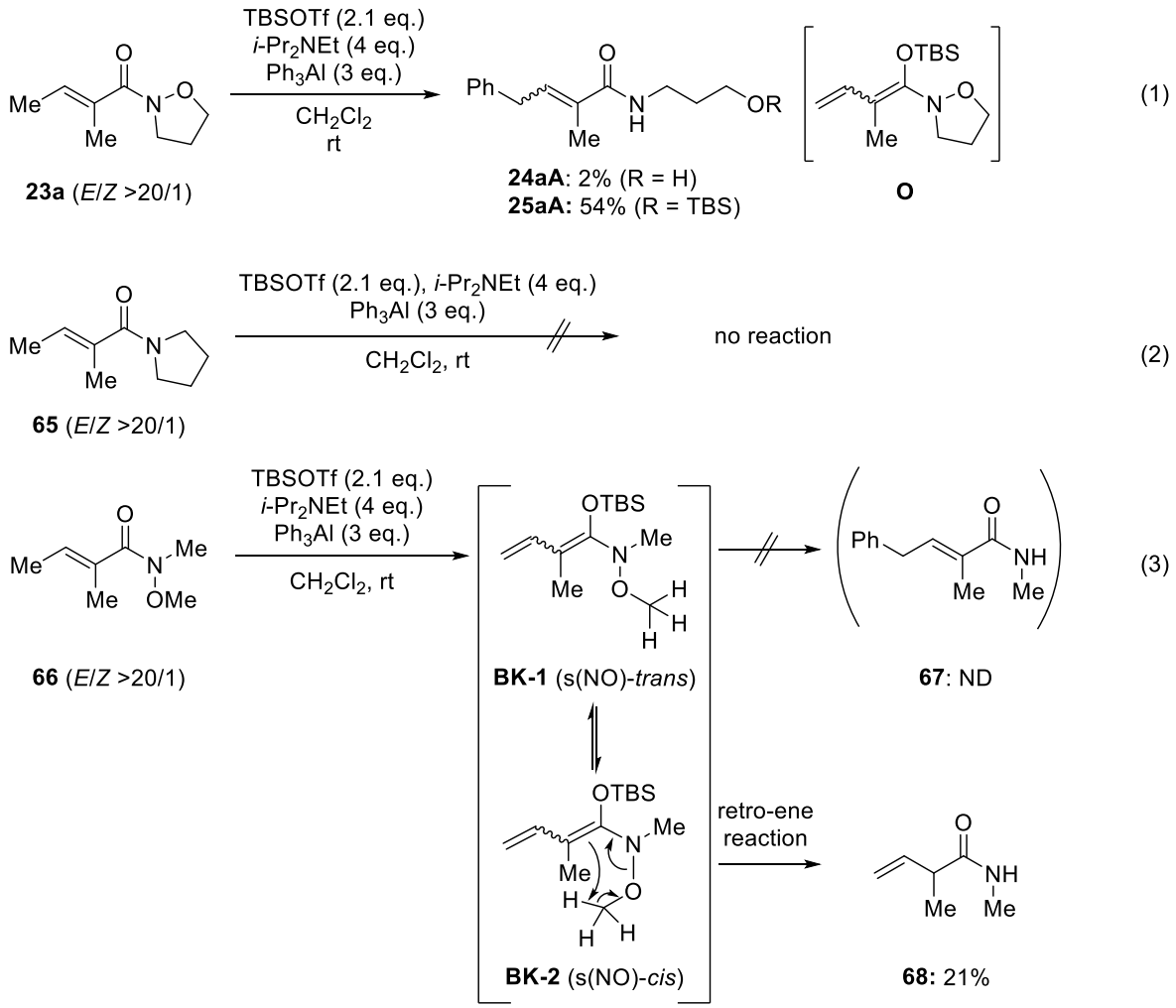
そこで、本反応を以下の段階に分けて詳しく解説する。

1. イソキサゾリジンの効果
2. ビニルケテン *N,O*-アセタールの生成の確認 (**O**)
3. 求核的フェニル化反応における位置選択性 (**O→P**)

<u>1. イソキサゾリジンの効果</u>

第 1 章第 2 節において、*N,O*-ケテンアセタールへの求核的フェニル化反応におけるイソキサゾリジンの効果を確認した。そこで、ビニルケテン *N,O*-アセタールへの求核的フェニル化反応におけるイソキサゾリジンの効果も検討することとした (Scheme 66)。なお比較のため、第 2 章第 1 節の **23a** への求核的フェニル化反応の結果を示す (式 1)。まず、イソキサゾリジンの代わりにピロリジンを有するアミド **65**[47] を用いて求核的フェニル化反応を

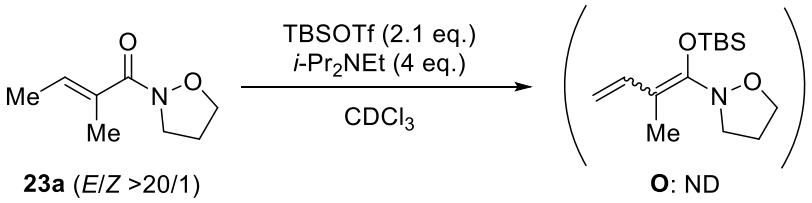
検討したところ、γ-フェニルアミドは全く得られず、**65** が回収された (式 2)。これに対し、*N*-メトキシ-*N*-メチルアミド **66**[48] を用いて求核的フェニル化反応を行ったところ、目的のγ-フェニルアミドは得られず、窒素−酸素結合が開裂したβ,γ-不飽和アミド **68** が得られた (式 3)。以上の結果から、本反応におけるイソキサゾリジンの効果について以下のように考察した。まず、ピロリジンを有するアミド **65** を用いた場合、**65** が回収されたことから、本反応の進行には、有機アルミニウム試薬によって開裂可能な窒素−酸素結合が必須であることが明らかとなった。次に *N*-メトキシ-*N*-メチルアミド **66** を用いた場合に retro-ene 反応 [24] が進行したと考えられるβ,γ-不飽和アミド **68** が得られたことから、*N*-メトキシ-*N*-メチルアミド **66** から生成するビニルケテン *N*,*O*-アセタール **BK** を用いた場合は、窒素−酸素結合の自由回転により求核的フェニル化反応の進行より retro-ene 反応 (**BK-2→68**) を優先して進行することが考えられる。そのため、求核的フェニル化反応を進行させるためには、窒素−酸素結合の自由回転を制限した環状アルコキシアミンを用いる必要があることが分かった。



Scheme 66. Umpolung γ-phenylation of various amides.

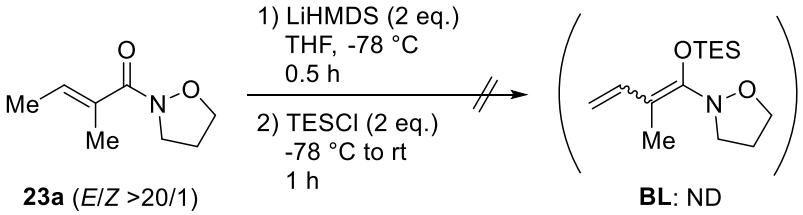
2. ビニルケテン *N*,*O*-アセタールの生成の確認 (**O**)

反応系内で生成していると考えられるビニルケテン *N*,*O*-アセタール **O** の存在を確認するため、α,β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **23a** を $CDCl_3$ 中 *i*-Pr_2NEt 存在下、TBSOTf と反応させた (Scheme 67)。反応開始 1 時間後と 2 時間後の 2 回に分けて ^{1}H NMR の測定を行ったが、ビニルケテン *N*,*O*-アセタール **O** の存在を確認することはできなかった。



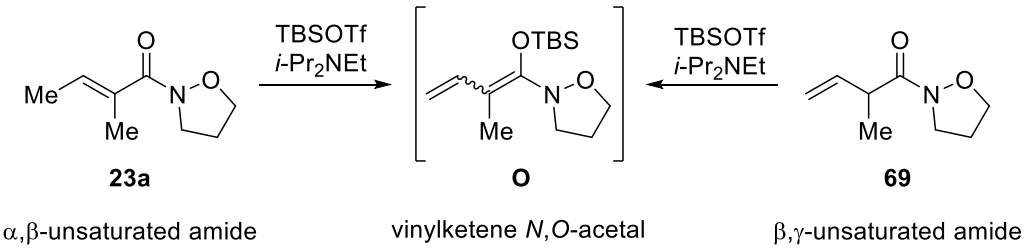
Scheme 67. Formation of vinylketene *N*,*O*-acetal **O**.

次に、第 1 章で *N*,*O*-ケテンアセタールを調製する際にも用いた、強塩基とトリアルキルシリルクロリドによるビニルケテン *N*,*O*-アセタール調製法を検討した (Scheme 68)。すなわち、LiHMDS によってα,β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **23a** からエノラートを調製後、TESCl と反応させ ^{1}H NMR を測定した。しかし、本手法においても、ビニルケテン *N*,*O*-アセタール **BL** の存在を確認することはできなかった。これらの結果より、ビニルケテン *N*,*O*-アセタールは、*N*,*O*-ケテンアセタールに比べ不安定 [40b] であることが予測され、^{1}H NMR スペクトルによる中間体の検出は断念した。



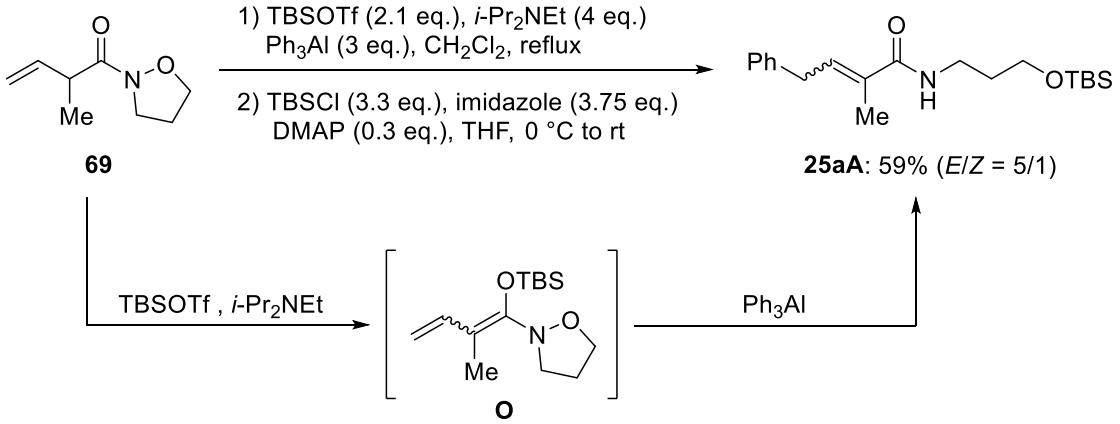
Scheme 68. Formation of vinylketene *N*,*O*-acetal **BL**.

次に、本反応がビニルケテン *N*,*O*-アセタールを経由していることを推測する目的で、β,γ-不飽和 *N*-アルコキシアミドを用いて求核的フェニル化反応を行った (Schemes 69 and Scheme 70)。反応中間体であるビニルケテン *N*,*O*-アセタール **O** は、α,β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **23a** からだけでなく、β,γ-不飽和 *N*-アルコキシアミド **69** からも調製可能であると考えられる (Scheme 69)。[49]



Scheme 69. Formation of vinylketene *N*,*O*-acetal **O**.

そこで、β,γ-不飽和 *N*-アルコキシアミド **69** を *i*-Pr_2NEt 存在下、TBSOTf および Ph_3Al との反応を行った (Scheme 70)。その結果、α,β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **23a** による求核的フェニル化反応同様、γ-フェニルアミド **25aA** が同程度の収率で得られた。この結果から、本反応の反応中間体はビニルケテン *N*,*O*-アセタール **O** であることが推測された。なお、β,γ-不飽和 *N*-アルコキシアミド **69** を用いて求核的フェニル化反応を行った場合、α,β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **23a** を用いた場合に比べ *E* 体の割合が低下したが、原因は不明である。

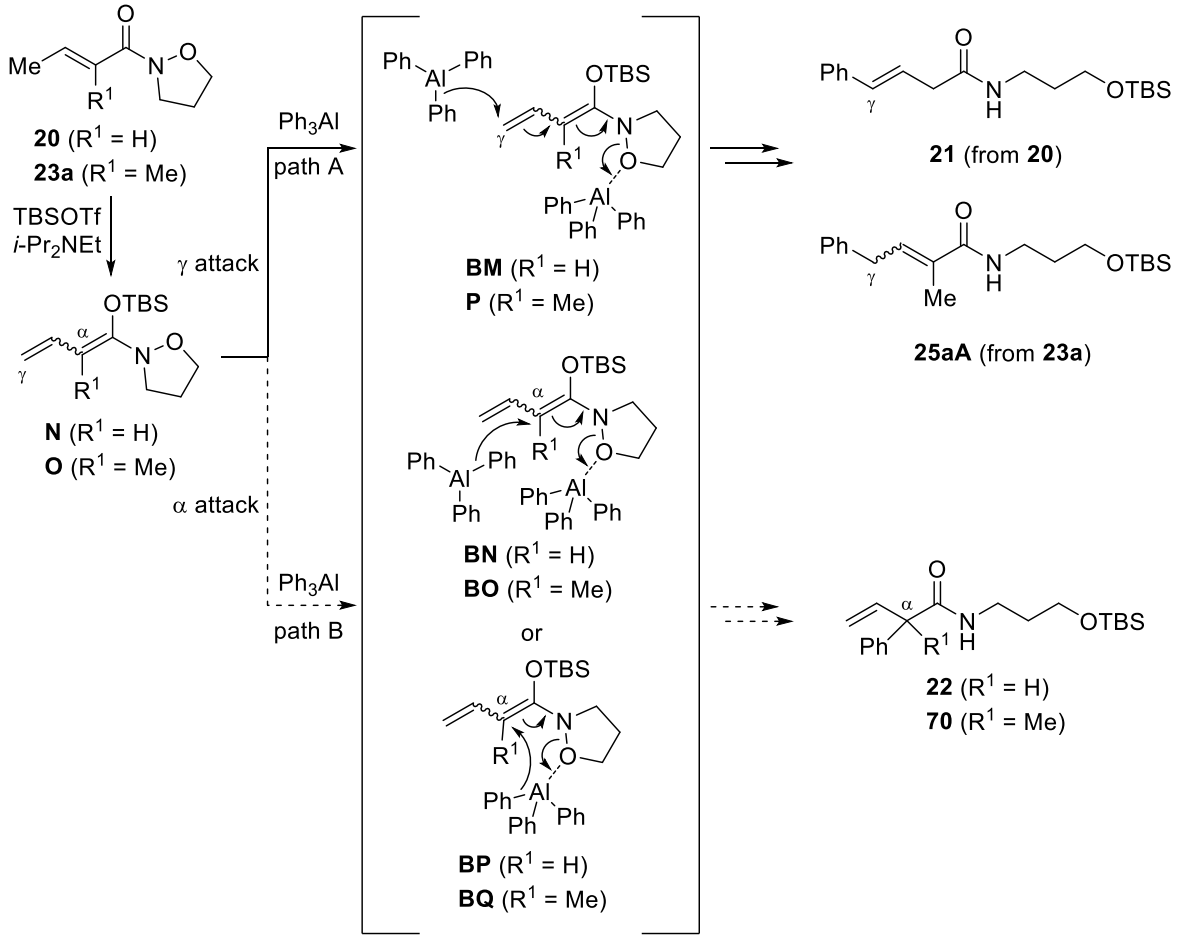


Scheme 70. Nucleophilic phenylation of vinylketene *N*,*O*-acetal **O** from β,γ-unsaturated *N*-alkoxyamide **69**.

3. 求核的フェニル化反応における位置選択性 (**O→P**)

ビニルケテン *N*,*O*-アセタール **O** のγ位選択的に求核的フェニル化反応が進行した理由について考察した (Scheme 71)。ビニルケテン *N*,*O*-アセタール **O** への求核的フェニル化反応は、path A および path B の 2 通り考えられ、ビニルケテン *N*,*O*-アセタール **O** のγ位において S_N2'' 反応[50] が進行すれば、γ-フェニルアミド **25aA** が得られ (path A)、α位において S_N2' 反応が進行すれば、α-フェニルアミド **70** が得られる (path B)。第 2 章第 1 節において、α-無置換のα,β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **20** を用いて求核的フェニル化反応を検討した際、目的のγ-フェニルアミド **21** だけでなく、α-フェニルアミド **22** も同時に得られた。これに対し、α位にメチル基を有するα,β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **23a** を用いて本反応を行う

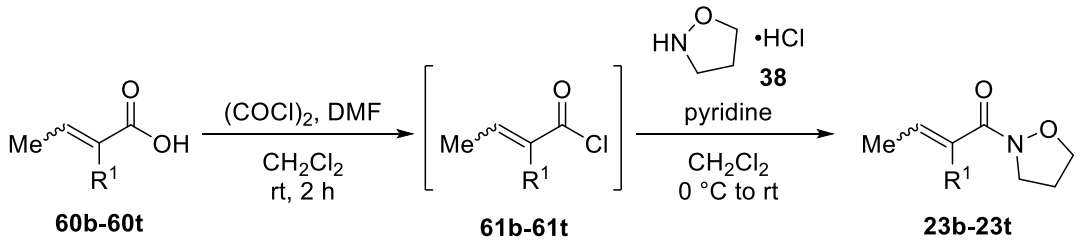
と、目的のγ-フェニルアミド **25aA** のみが得られ、α位への求核的フェニル化反応を抑制することができた。この結果から、α位に置換基を有するα,β-不飽和 *N*-アルコキシアミドを用いると、立体障害の効果によりα位への求核的フェニル化反応 (path B)を抑制することができ、path A が優先されたと現在のところ考えている。なお、本反応は Scheme 71 の path A に示すように、2 分子の Ph_3Al がビニルケテン *N*,*O*-アセタールに対して作用している可能性を考えており、イソキサゾリジン酸素原子への配位とビニルケテン *N*,*O*-アセタールへのフェニル基の導入が 1 分子ずつ作用することで、求核的フェニル化反応が進行していると考えている。

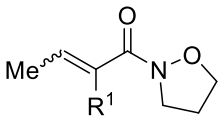


Scheme 71. Regioselectivity for nucleophilic phenylation of vinylketene *N*,*O*-acetal.

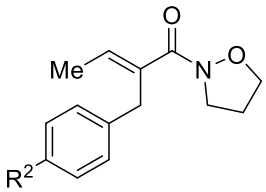
第３節　置換基効果および求核種の検討

ビニルケテン *N*,*O*-アセタールへの求核的フェニル化反応における置換基効果を確認する目的で、α位に様々な置換基を有するα,β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **23b-23t** の合成を行った (Scheme 72)。文献[25, 46] の方法を参考に、様々なカルボン酸 **60b-60t** を $(COCl)_2$ および DMF によってカルボン酸塩化物 **61b-61t** へと変換した後、イソキサゾリジン塩酸塩 (**38**) および pyridine と反応させることで、α, β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **23b-23t** を 36%-quant.の収率で合成した。

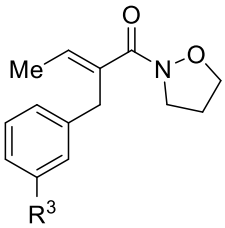




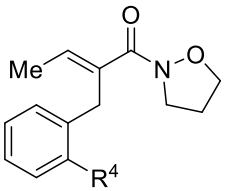
23b[a)]: 64% (R^1 = Et)
23c[b)]: 56% (R^1 = *i*-Pr)
23d[c)]: 36% (R^1 = allyl)
23e[c)]: quant. (R^1 = Ph)
23f[d)]: 47% (R^1 = Br)



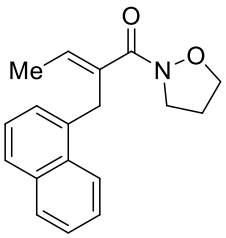
23g[c)]: 86% (R^2 = H)
23h[c)]: quant. (R^2 = Me)
23i[c)]: 98% (R^2 = OMe)
23j[c)]: 80% (R^2 = CF_3)
23k[c)]: 79% (R^2 = Br)
23l[c)]: 74% (R^2 = F)



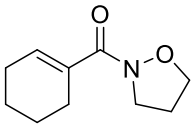
23m[c)]: 85% (R^3 = Me)
23n[c)]: 65% (R^3 = OMe)
23o[c)]: 75% (R^3 = CF_3)



23p[c)]: 76% (R^4 = Me)
23q[c)]: 93% (R^4 = OMe)
23r[c)]: 78% (R^4 = CF_3)



23s[c)]: 80%



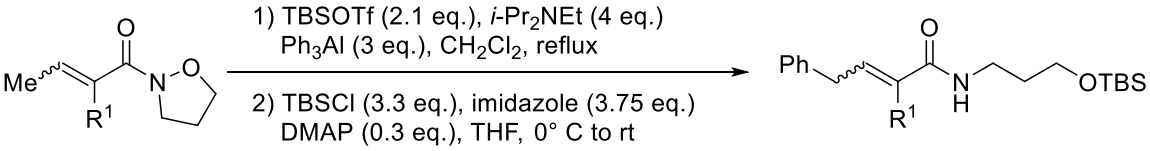
23t: 80%

a) *E*/*Z* = 10/1. b) *E*/*Z* = 9/1. c) *E*/*Z* >20/1. d) *E*/*Z* 1/>20.

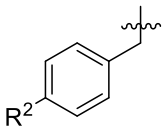
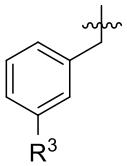
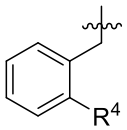
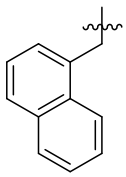
Scheme 72. Preparation of α,β-unsaturated *N*-alkoxyamides.

次に、合成したα,β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **23b-23t** を用いて求核的フェニル化反応を検討した (Table 9)。始めに、α位にエチル基を有するα,β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **23b** を用い、本反応を検討した。その結果、求核的フェニル化反応が進行し、γ-フェニルアミド **25bA** が得られたが、α位にメチル基を有するα,β-不飽和 *N*-アルコキシアミドを用いた場合に比べ収率は低下した (entry 1)。そこで、置換基のかさ高さの効果を確認するため、α位によりかさ高いイソプロピル基を有するアミド **23c** を用いて本反応を検討した。その結果、求核的フェニル化反応は進行したが、目的のγ-フェニルアミド **25cA** はわずか 14%しか得られなかった。このことより、α位にかさ高い置換基を有する場合、本反応が進行しにくいことが考えられる。次に、アリル基やフェニル基を有するα,β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **23d** および **23e** を用いたところ、目的のγ-フェニルアミド **25dA** および **25eA** が中程度の収率で得られた (entries 3 and 4)。また、α位にブロモ基を有する場合、室温条件下で本反応を行うと、低収率ではあるがγ-フェニルアミド **25fA** を得ることができた (entry 5)。次に、α位にベンジル基を有するα,β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **23g** を用いて求核的フェニル化反応を行った (entry 6)。その結果、本反応が効率的に進行し、目的のアミド **25gA** が収率よく得られた。そこで次に、ベンゼン環上の置換基効果を検討するため、ベンゼン環のパラ位、メタ位、オルト位に電子供与基、電子求引基、ハロゲンや 2 つのベンゼン環が縮環したナフチル基など様々なα,β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **23h-23s** を用いて求核的フェニル化反応を行った (entries 7-18)。その結果、収率に若干のばらつきはあるが、γ-フェニルアミド **25hA-25sA** が得られた。以上の結果より、本反応はベンゼン環上の置換基の影響をほとんど受けないことが明らかとなった。次に、シクロヘキセン環を有するα,β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **23t** を用いて本反応を検討したところ、基質の消失は TLC にて確認できたが、低収率でしかγ-フェニルアミド **25tA** が得られなかった。このことより、**23t** を用いた場合では、系内で基質あるいは生成物が分解していることが考えられる。

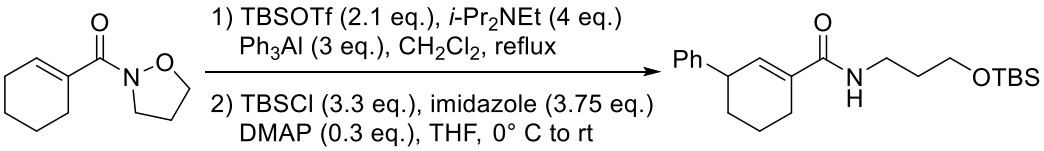
Table 9. Substituent effect of the nucleophilic phenylation of vinylketene *N*,*O*-acetals.



23b-23s **25bA-25sA**

entry	R^1		substrate	product (yield, %)	*E*/*Z*
1	Et		**23b**	54	3/1
2	*i*-Pr		**23c**	14	1/1
3	allyl		**23d**	55	----[b)]
4	Ph		**23e**	44	----[b)]
5[a]	Br		**23f**	35	----[b)]
6		R^2 = H	**23g**	72	12/1
7		R^2 = Me	**23h**	71	----[b)]
8		R^2 = OMe	**23i**	55	----[b)]
9		R^2 = CF_3	**23j**	52	7/1
10		R^2 = Br	**23k**	65	----[b)]
11		R^2 = F	**23l**	57	----[b)]
12		R^3 = Me	**23m**	50	>20/1
13		R^3 = OMe	**23n**	42	----[b)]
14		R^3 = CF_3	**23o**	49	10/1
15		R^4 = Me	**23p**	51	17/1
16		R^4 = OMe	**23q**	53	16/1
17		R^4 = CF_3	**23r**	56	7/1
18			**23s**	53	----[b)]

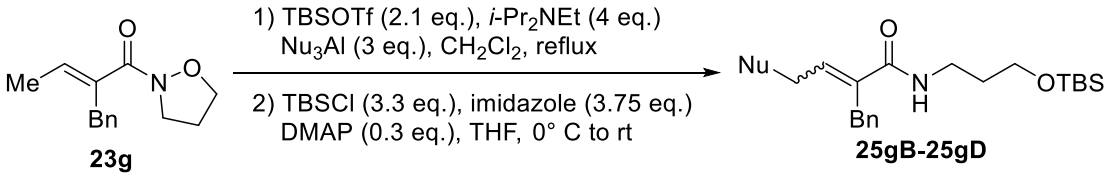
a) The reaction was carried out at rt.
b) Ratio of *E*/*Z*-isomer could not be calculated due to overlap the signals of olefinic proton or allylic protons with other signals.



23t **25tA**: 30%

最後にアルキル基の導入を検討した (Table 10)。なお基質としては、Table **9** で最も収率よくγ-フェニルアミドを与えた、α位にベンジル基を有するα,β-不飽和 *N*-アルコキシアミド **23g** を用いた。また使用した有機アルミニウム試薬は、容易に入手可能な Me_3Al、Et_3Al、および *i*-Bu_3Al を用いた。その結果、いずれの場合も求核的アルキル化反応が進行し、低収率ではあるが、γ-アルキルアミド **25gB-25gD** が得られた。

Table 10. Nucleophilic alkylation of vinylketene *N*,*O*-acetals.



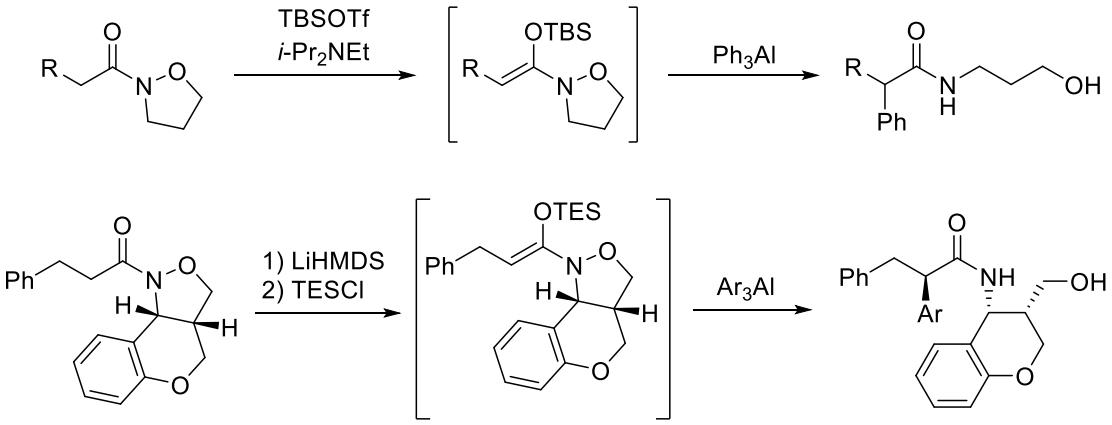
entry	Nu_3Al	product	product (yield, %)	*E*/*Z*
1	Me_3Al	**25gB**	44	>20/1
2	Et_3Al	**25gC**	31	13/1
3	*i*-Bu_3Al	**25gD**	38	>20/1

以上のように、著者は様々なα,β-不飽和 *N*-アルコキシアミドから調製したビニルケテン *N*,*O*-アセタールへの求核的フェニル化反応開発に成功した。また、アルキル基を有する有機アルミニウム試薬を用いることで、求核的アルキル化反応の開発にも成功した。α,β-不飽和アミドから生成するビニルケテン *N*,*O*-アセタールを求電子種として利用する極性転換反応は報告例がなく、先駆的な手法といえる。

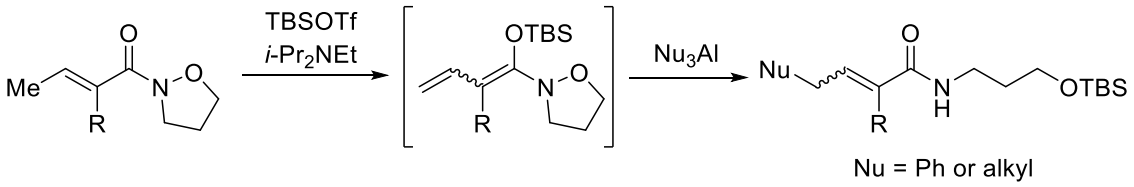
結論

著者は *N*,*O*-ケテンアセタールの窒素−酸素結合の開裂を駆動力とした求核的アリール化およびアルキル化反応の開発に成功した。

① イソキサゾリジンを有する *N*-アルコキシアミドから調製した *N*,*O*-ケテンアセタールに対し Ph_3Al を作用させると、求核的フェニル化反応が進行し、α-フェニルアミドが得られることを見出した。本反応は、アミドのα位に対し従来導入が困難であったフェニル基を求核的に導入することが可能である。また光学活性なイソキサゾリジンを有する *N*-アルコキシアミドを利用することで、ジアステレオ選択的な求核的アリール化反応へと展開することにも成功した。



② α,β-不飽和 *N*-アルコキシアミドから調製したビニルケテン *N*,*O*-アセタールへの求核的フェニル化およびアルキル化反応を開発した。本手法も上記に示した反応同様、ビニルケテン *N*,*O*-アセタールの極性を逆転させることが可能であり、ビニルケテン *N*,*O*-アセタールの新たな反応性の開拓に成功した。



謝辞

本研究に際して終始ご懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました恩師、上田昌史教授に衷心より感謝致します。また、研究者を目指すきっかけを与えてくださった宮田興子教授（現神戸薬科大学学長）に感謝致します。また，種々有益な御助言と御指導を直接頂きました武田紀彦講師に厚く深謝致します。実験に際し種々の御協力を頂きました安井基博助教に厚く深謝致します。

本研究の論文審査にあたり、有益な御助言と御指導を賜りました主査の和田昭盛教授、および副査の小林典裕教授、奥田健介教授に感謝致します。

さらに本研究に際し、多大な御協力を頂きました桑原明日香学士、小堀友規子学士、杉山蘭子学士、西川翔悟学士ならびに神戸薬科大学薬品化学研究室の諸氏に感謝致します。

NMR および MS を測定して下さいました中央分析室、竹内敦子准教授および都出千里講師に感謝致します。

末筆ながら、博士課程において経済的援助を賜りました独立行政法人日本学生支援機構および日本薬学会長井記念薬学研究奨励支援に感謝致します。

第３章　実験の部

^{1}H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Varian Mercury 300 MHz, a Varian VNS AS 500 MHz or a Varian VNS AS 600 MHz operating at 300 MHz/75 MHz, 500 MHz/125 MHz, or 600 MHz/150 MHz for ^{1}H and ^{13}C acquisitions, respectively. Chemical shifts are reported in ppm with the solvent resonance or TMS as the internal standard. Multiplicities are indicated by (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, sext = sextet, sept = septet, dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets, dq = doublet of quartets, td = triplet of doublets, qd = quartet of doublets, qt = quartet of triplets, qq = quartet of quartets, septd = septet of doublets, ddd = doublet of doublet of doublets, ddt = doublet of doublet of triplets, m = multiplet, br = broad). Infrared (IR) spectra were recorded on a Perkin-Elmer SpectrumOne A spectrometer. High-resolution mass spectra (HRMS) were obtained by ESI method on Thermo Fisher Scientific Exactive Instrument. Melting points (uncorrected) were determined on BÜCHI M-565 apparatus. Flash column chromatography were performed using Silicycle silica gel (SiliaFlash® F60, 40-63 μm) or performed on Biotage Automated Liquid Chromatography System Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges. Preparative thin-layer chromatography (preparative TLC) separations were carried out on 0.25 or 0.50 mm E. Merck silica gel plates (60 F_{254}). HPLC analyses were carried out on a SHIMADZU LC-20AT pump and SPD-20A UV/Vis detector or JASCO PU-4180 RHPLC pump and UV-4075 UV/Vis detector. Optical rotations were measured on a JASCO DIP-370 degital polarimeter. All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry solvents under anhydrous conditions, unless otherwise noted.

第１節　第１章第１節の実験

1-(2-Isoxazolidinyl)-3-phenyl-1-propanone (6a). To a solution of isoxazolidine hydrochloride[26)] (1.09 g, 10 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) were added 3-phenylpropionyl chloride (1.69 g, 10 mmol) and pyridine (1.62 mL, 20 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 3 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The mixture was washed with 1 M HCl, saturated $NaHCO_3$, H_2O, and saturated NaCl. The organic phase was dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to afford **6a** (2.03 g, 99%) as a colorless oil. IR (neat): 1651 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.31-7.16 (5H, m), 3.81 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.68 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 2.96 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.75 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.25 (2H, quint, *J* = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.5, 141.1, 128.4, 128.3, 126.0, 69.1, 42.9, 34.4, 30.7, 27.4; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{12}H_{16}O_2N$ $[M + H]^+$ 206.1176, found 206.1163.

Nucleophilic phenylation of *N*,*O*-ketene acetal with Ph_3Al [Scheme 28]. To a solution of *N*-alkoxyamide **6a** (51.3 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TMSOTf (95 μL, 0.525 mmol), *i*-Pr_2NEt (87 μL, 0.50 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.25 mL, 0.25 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 15 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1 to EtOAc) to give α-phenyl amide **7aA** (5.7 mg, 8%) and TMS-protected amide **8aA** (9.8 mg, 11%).

***N*-(3-Hydroxypropyl)-2,3-diphenylpropanamide (7aA).** White solid; IR ($CHCl_3$): 3299, 1648 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.32-7.12 (10H, m), 5.93 (1H, br s), 3.59 (1H, dd, *J* = 9.0, 6.5 Hz), 3.50 (1H, dd, *J* = 13.5, 9.0 Hz), 3.38-3.28 (3H, m), 3.26-3.19 (2H, m), 2.98 (1H, dd, *J* = 13.5, 6.5 Hz), 1.51-1.46 (2H, m); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.0, 139.5, 129.0, 128.7, 128.3, 127.8, 127.4, 126.2, 58.9, 55.6, 39.6, 36.2, 32.0; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{18}H_{21}O_2NNa$ $[M + Na]^+$ 306.1465, found 306.1468. One of aromatic carbons overlapped with other aromatic carbons in ^{13}C NMR spectrum.

***N*-[3-[(Trimethylsilyl)oxy]propyl]-2,3-diphenylpropanamide (8aA).** A colorless oil; IR (neat): 3296, 1648 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.26-7.05 (10H, m), 5.91 (1H, br s), 3.52-3.40 (4H, m), 3.30-3.13 (2H, m), 2.98-2.87 (1H, m), 1.57-1.48 (2H, m), 0.00 (9H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ: 172.2, 140.2, 139.9, 128.9, 128.5, 128.2, 127.9, 127.0, 126.1, 61.0, 55.5, 39.8, 37.8, 31.8, -0.7; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{21}H_{30}O_2NSi$ $[M + H]^+$ 356.2040, found 356.2042.

Nucleophilic phenylation of *N,O*-ketene acetal with Ph_3Al [Table 2, entry 1]. To a solution of *N*-alkoxyamide **6a** (51.3 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TESOTf (0.12 mL, 0.525 mmol), *i*-$PrNEt_2$ (87 μL, 0.50 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.25 mL, 0.25 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 12 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1 to EtOAc) to give α-phenyl amide **7aA** (12.9 mg, 18%) and TES-protected amide **9aA** (29.8 mg, 30%).

***N*-[3-[(Triethylsilyl)oxy]propyl]-2,3-diphenylpropanamide (9aA).** A colorless oil; IR (neat): 3296, 1646 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.30-7.09 (10H, m), 6.00 (1H, br s), 3.56-3.44 (4H, m), 3.38-3.19 (2H, m), 3.02-2.91 (1H, m), 1.59-1.54 (2H, m), 0.91 (9H, t, *J* = 7.5 Hz), 0.52 (6H, q, *J* = 7.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ: 172.3, 140.4, 140.1, 129.2, 128.7, 128.4, 128.2, 127.3, 126.3, 61.9, 55.9, 40.1, 38.4, 32.0, 7.0, 4.7; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{24}H_{36}O_2NSi$ $[M + H]^+$ 398.2510, found 398.2512.

Nucleophilic phenylation of *N,O*-ketene acetal with Ph_3Al [Table 2, entry 2]. To a solution of *N*-alkoxyamide **6a** (51.3 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.12 mL, 0.525 mmol), *i*-$PrNEt_2$ (87 μL, 0.50 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.25 mL, 0.25 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 4 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1 to EtOAc) to give α-phenyl amide **7aA** (7.1 mg, 10%) and TBS-protected amide **10aA** (66.6 mg, 67%).

***N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-2,3-diphenylpropanamide (10aA).** White solid; IR ($CHCl_3$): 3304, 1647 cm^{-1}; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.31-7.19 (7H, m), 7.15 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.10 (2H, br d, *J* = 7.5 Hz), 5.90 (1H, br s), 3.57-3.50 (3H, m), 3.47 (1H, dd, *J* = 8.5, 6.0 Hz), 3.34-3.29 (1H, m), 3.26-3.20 (1H, m), 2.97 (1H, dd, *J* = 13.0, 6.0 Hz), 1.59-1.50 (2H, m), 0.86 (9H, s), -0.01 (6H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.4, 139.9, 139.8, 129.0, 128.6, 128.2, 128.0, 127.2, 126.1, 62.0, 55.9, 40.0, 38.0, 31.4, 25.9, 18.2, -5.5; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{24}H_{36}O_2NSi$ $[M + H]^+$ 398.2510, found 398.2514.

Nucleophilic phenylation of *N,O*-ketene acetal with Ph_3Al [Table 2, entry 3]. To a solution of *N*-alkoxyamide **6a** (51.3 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TIPSOTf (0.14 mL, 0.525 mmol), *i*-$PrNEt_2$ (87 μL, 0.50 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.25 mL, 0.25 mmol) dropwise

at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 19 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1 to EtOAc) to give α-phenyl amide **7aA** (7.8 mg, 11%) and TIPS-protected amide **11aA** (63.8 mg, 58%).

***N*-[3-[[Tris(1-methylethyl)silyl]oxy]propyl]-2,3-diphenylpropanamide (11aA).** White solid; IR ($CHCl_3$): 3300, 1647 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.30-7.09 (10H, m), 6.06 (1H, br s), 3.63 (2H, br t, J = 7.5 Hz), 3.54-3.44 (2H, m), 3.38-3.23 (2H, m), 2.99-2.94 (1H, m), 1.62-1.53 (2H, m), 1.01-1.00 (21H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.4, 139.8, 139.7, 128.9, 128.5, 128.1, 127.8, 127.1, 126.1, 62.4, 55.7, 39.9, 38.2, 31.3, 17.9, 11.7; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{27}H_{42}O_2NSi$ $[M + H]^+$ 440.2979, found 440.2980.

[Table 2, entry 4]. To a solution of *N*-alkoxyamide **6a** (51.3 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.12 mL, 0.525 mmol), *i*-Pr_2NEt (87 μL, 0.50 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.50 mL, 0.50 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 4 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1 to EtOAc) to give α-phenyl amide **7aA** (7.8 mg, 11%) and TBS-protected amide **10aA** (58.7 mg, 59%).

[Table 2, entry 5]. To a solution of *N*-alkoxyamide **6a** (51.3 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.12 mL, 0.525 mmol), Et_3N (70 μL, 0.50 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.25 mL, 0.25 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 2 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1 to EtOAc) to give α-phenyl amide **7aA** (14.2 mg, 20%) and TBS-protected amide **10aA** (47.7 mg, 48%).

[Table 2, entry 6]. To a solution of *N*-alkoxyamide **6a** (51.3 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.12 mL, 0.525 mmol), 2,6-lutidine (58 μL, 0.50 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.25 mL, 0.25 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 24 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography

(Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1) to give TBS-protected α-phenyl amide **10aA** (18.9 mg, 19%) and recover **6a** (24.1 mg, 47%).

[Table 2, entry 7]. To a solution of *N*-alkoxyamide **6a** (51.3 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.12 mL, 0.525 mmol), *i*-Pr_2NEt (44 μL, 0.25 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.25 mL, 0.25 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 11.5 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1 to EtOAc) to give α-phenyl amide **7aA** (5.7 mg, 8%), TBS-protected amide **10aA** (35.8 mg, 36%) and recover **6a** (11.6 mg, 23%).

[Table 2, entry 8]. To a solution of *N*-alkoxyamide **6a** (51.3 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.12 mL, 0.525 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.17 mL, 1.0 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.25 mL, 0.25 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 3.5 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1 to EtOAc) to give α-phenyl amide **7aA** (9.2 mg, 13%) and TBS-protected amide **10aA** (67.5 mg, 68%).

[Table 2, entry 9]. To a solution of *N*-alkoxyamide **6a** (51.3 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.18 mL, 0.775 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.17 mL, 1.0 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.25 mL, 0.25 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 2.5 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1) to give TBS-protected α-phenyl amide **10aA** (77.3 mg, 78%).

Sequential reaction of 6a [Scheme 29]. To a solution of *N*-alkoxyamide **6a** (51.3 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.12 mL, 0.525 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.17 mL, 1.0 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.25 mL, 0.25 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 4 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. To a solution of crude product in THF (1.0 mL) were added AcOH (10 μL, 0.17 mmol) and TBAF (1.0 M in THF, 0.75 mL, 0.75 mmol)

dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 16 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The mixture was washed with saturated $NaHCO_3$, H_2O, and saturated NaCl. The organic phase was dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (EtOAc) to give α-phenyl amide **7aA** (52.4 mg, 74%).

Nucleophilic phenylation of *N*,*O*-ketene acetal with PhLi [Table 3, entry 2]. To a solution of *N*-alkoxyamide **6a** (51.3 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.12 mL, 0.525 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.17 mL, 1.0 mmol), and PhLi (1.6 M in *n*-Bu_2O, 0.16 mL, 0.25 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 4 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give ketone **39**[27)] (6.3 mg, 12%).

Nucleophilic phenylation of *N*,*O*-ketene acetal with PhMgBr [Table 3, entry 3]. To a solution of *N*-alkoxyamide **6a** (51.3 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.12 mL, 0.525 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.17 mL, 1.0 mmol), and PhMgBr (1.0 M in THF, 0.25 mL, 0.25 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 4 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give ketone **39**[27)] (20.5 mg, 39%).

2,3-Diphenylpropanoic acid (12)[9)] [Scheme 30]. To a solution of amide **7aA** (61.5 mg, 0.21 mmol) in dioxane (0.50 mL) was added conc. HCl (0.50 mL) at room temperature. After being stirred at reflux for 11 h, the reaction mixture was diluted with H_2O. The mixture was extracted with EtOAc. The organic phase was washed with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (EtOAc) to give carboxylic acid **12**[9)] (40.4 mg, 85%) as colorless solid.

2-(1,2-Diphenylethyl)-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine (13) [Scheme 30]. To a solution of amide **7aA** (85.0 mg, 0.30 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL) was added thionyl chloride (109 μL, 1.1 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 5 h, the reaction mixture was neutralized with 1 M NaOH. The resulting mixture was extracted with $CHCl_3$/MeOH (v/v = 10 : 1). The organic phase was dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC ($CHCl_3$: MeOH = 10 : 1) to give 5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine **13** (53.9 mg, 68%) as white solid. ^1H

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.27-7.07 (10H, m), 4.09-4.05 (2H, m), 3.62 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.37-3.30 (3H, m), 2.97 (1H, dd, *J* = 13.5, 7.5 Hz), 1.82-1.72 (2H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 160.1, 140.8, 139.8, 129.0, 128.2, 127.9, 127.8, 126.6, 125.8, 65.0, 53.7, 42.3, 39.8, 21.9; ESI-HRMS *m*/*z*: $[M + H]^+$ calcd for $C_{18}H_{20}ON$ 266.1539, found 266.1537.

第２節　第１章第２節の実験

3-Phenyl-1-(tetrahydro-2*H*-1,2-oxazin-2-yl)-1-propanone (41). To a solution of tetrahydro-2*H*-1, 2-oxazine hydrochloride[31)] (1.24 g, 10 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) were added 3-phenylpropionyl chloride (1.69 g, 10 mmol) and pyridine (1.62 mL, 20 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 3 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The mixture was washed with 1 M HCl, saturated $NaHCO_3$, H_2O, and saturated NaCl. The organic phase was dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to afford **41** (2.00 g, 92%) as a colorless oil; IR (neat): 1659 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.32-7.17 (5H, m), 3.83-3.76 (4H, m), 2.96 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.73 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 1.81-1.66 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.1, 141.4, 128.5, 128.4, 126.0, 73.2, 42.5, 33.9, 30.8, 24.3, 22.6; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{13}H_{17}O_2NNa$ $[M + Na]^+$ 242.1152, found 242.1139.

Nucleophilic phenylation of *N,O*-ketene acetal generated from *N*-alkoxyamide 41 [Scheme 32, (3)]. To a solution of *N*-alkoxyamide **41** (54.8 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.12 mL, 0.525 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.17 mL, 1.0 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.25 mL, 0.25 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 4 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1 to EtOAc) to give α-phenylated amide **42** (9.2 mg, 12%) and TBS-protected amide **43** (42.9 mg, 42%).

***N*-(4-Hydroxybutyl)-2,3-diphenylpropanamide (42).** Colorless solid; IR (KBr): 3304, 1647 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.28-7.08 (10H, m), 5.79 (1H, br s), 3.57-3.48 (4H, m), 3.23-3.06 (2H, m), 2.97 (1H, dd, *J* = 16.0, 10.0 Hz), 2.12 (1H, br s), 1.42-1.32 (4H, m); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.7, 139.6, 139.5, 128.8, 128.4, 128.0, 127.8, 127.0, 126.0, 61.9, 55.4, 39.6, 36.2, 29.5, 25.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{19}H_{23}O_2NNa$ $[M + Na]^+$ 320.1621, found 320.1616.

***N*-[4-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]butyl]-2,3-diphenylpropanamide (43).** Colorless solid; IR ($CHCl_3$): 3302, 1646 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.27-7.07 (10H, m), 5.52 (1H, br s), 3.56-3.46 (4H, m), 3.25-3.04 (2H, m), 3.00-2.90 (1H, m), 1.43-1.26 (4H, m), 0.86 (9H, s), 0.01 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.3, 139.7, 139.6, 128.8, 128.4, 128.0, 127.8, 127.0, 125.9, 62.5, 55.6, 39.8, 39.3, 29.8, 25.9, 18.3, -5.27; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{25}H_{38}O_2NSi$ $[M + H]^+$ 412.2666, found 412.2666. One of alkyl carbons overlapped with other alkyl carbons in ^{13}C NMR spectrum.

Formation of *O*-TBS *N,O*-ketene acetal F and sequential nucleophilic phenylation/desilylation of 6a [Scheme 33]. To a solution of *N*-alkoxyamide **6a** (51.3 mg, 0.25 mmol) in $CDCl_3$ (1.25 mL) were added TBSOTf (0.12 mL, 0.525 mmol) and *i*-Pr_2NEt (0.17 mL, 1.0 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture indicated that olefinic proton signal of **F** was observed in the ^{1}H NMR spectrum at δ = 4.49 (1H, t, *J* = 7.0 Hz). To a reaction mixture was added Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.25 mL, 0.25 mmol) dropwise at 0 °C. After being stirred at room temperature for 3 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. To a solution of crude product in THF (1.0 mL) were added AcOH (10 μL, 0.17 mmol) and TBAF (1.0 M in THF, 0.75 mL, 0.75 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 16 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The mixture was washed with saturated $NaHCO_3$, H_2O, and saturated NaCl. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give α-phenylated amide **7aA** (38.3 mg, 54%, from **6a**).

Formation of *O*-TMS *N,O*-ketene acetal AG [Scheme 34]. To a solution of LiHMDS (1.1 M in THF, 0.91 mL, 1.0 mmol) in THF (2.0 mL) was added *N*-alkoxyamide **6a** (102.6 mg, 0.50 mmol) in THF (2.5 mL) dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, TMSCl (0.13 mL, 1.0 mmol) was slowly added at -78 °C. The resulting solution was stirred at the same temperature for 30 min. The dry ice/acetone bath was then removed and the solution was allowed to warm up to room temperature. The solution was stirred at the same temperature for 30 min, the solution was then concentrated under reduced pressure. The residue was washed by *n*-hexane (5.0 mL), then the mixture was filtered under an argon atmosphere. The solvent was removed under reduced pressure to give desired *O*-trimethylsilyl *N*,*O*-ketene acetal **AG**.

2-[3-Phenyl-1-[(trimethylsilyl)oxy]-1-propen-1-yl]isoxazolidine (AG). A colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.30-7.14 (5H, m), 4.54 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.98 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.33 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 3.30 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.17 (2H, br quint, *J* = 7.0 Hz), 0.25 (9H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 151.2, 142.4, 128.20, 128.21, 128.4, 88.5, 66.4, 50.1, 31.1, 27.2, 0.33.

Formation of *O*-TBS *N,O*-ketene acetal AJ [Scheme 35]. To a solution of *N*-alkoxyamide **6j** (54.8 mg, 0.25 mmol) in $CDCl_3$ (1.25 mL) were added TBSOTf (0.12 mL, 0.525 mmol) and *i*-Pr_2NEt (0.17 mL, 1.0 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture indicated that olefinic proton signal and isoxazolidine 3-H_2 protons signal of **AJ** were observed in the ^{1}H NMR spectrum at ((olefinic H: δ = 4.29 (1H, t, *J* = 7.2 Hz)) and ((3-H_2: δ = 3.21 (2H, t, *J* = 7.2 Hz)).

Formation of *O*-TES *N,O*-ketene acetal AK [Scheme 36]. To a solution of LiHMDS (1.1 M in THF, 0.91 mL, 1.0 mmol) in THF (2.0 mL) was added *N*-alkoxyamide **6j** (109.6 mg, 0.50 mmol) in THF (2.5 mL) dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, TESCl (0.17 mL, 1.0 mmol) was slowly added at -78 °C. The resulting solution was stirred at the same temperature for 30 min. The dry ice/acetone bath was then removed and the solution was allowed to warm up to room temperature. The solution was stirred at the same temperature for 30 min, the solution was then concentrated under reduced pressure. The residue was washed by *n*-hexane (5.0 mL), then the mixture was filtered under an argon atmosphere. The solvent was removed under reduced pressure to give desired *O*-triethylsilyl *N*,*O*-ketene acetal **AK**.

2-[(1*Z*)-4-Phenyl-1-[(triethylsilyl)oxy]-1-buten-1-yl]-isoxazolidine (AK). A colorless oil. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.28 (2H, br d, *J* = 8.0 Hz), 7.22-7.16 (3H, m), 4.30 (1H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.94 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.24 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.65 (2H, br t, *J* = 8.0 Hz), 2.33 (2H, dt, *J* = 8.0, 7.0 Hz), 2.11 (2H, quint, *J* = 7.0 Hz), 1.01 (9H, t, *J* = 8.0 Hz), 0.74 (6H, q, *J* = 8.0 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 150.9, 142.5, 128.4, 128.1, 125.6, 88.8, 66.2, 50.1, 36.7, 27.0, 26.9, 6.7, 5.1; NOE correlation was observed between olefinic-*H* (δ: 4.30) and 3-H_2 (δ: 3.24) in NOESY.

第３節　第１章第３節の実験

General procedure for the preparation of *N*-alkoxyamides 6b-6j and 6l-6p [Scheme 41]. To a solution of carboxylic acid (10 mmol) and isoxazolidine hydrochloride[26)] (1.04 g, 9.5 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) were added EDCI (2.10 g, 11 mmol), HOBt (1.49 g, 11 mmol), and *i*-Pr_2NEt (5.2 mL, 30 mmol) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 16 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The mixture was washed with 1 M HCl, saturated $NaHCO_3$, H_2O, and saturated NaCl. The organic phase was dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to afford *N*-alkoxyamides **6b-6j** and **6l-6p** in the yields shown in Scheme 41.

3-(4-Bromophenyl)-1-(2-isoxazolidinyl)-1-propanone (6b). A colorless oil; IR (neat): 1651 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.39 (2H, br d, *J* = 8.0 Hz), 7.11 (2H, br d, *J* = 8.0 Hz), 3.86 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 3.69 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 2.92 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.72 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.27 (2H, quint, *J* = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.4, 139.8, 130.9, 129.8, 119.3, 68.8, 42.6, 33.6, 29.5, 27.1; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{12}H_{15}O_2N^{79}Br$ $[M + H]^+$ 284.0281, found 284.0280.

1-(2-Isoxazolidinyl)-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-propanone (6c). White solid; IR ($CHCl_3$): 1658 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.53 (2H, br d, *J* = 8.0 Hz), 7.35 (2H, br d, *J* = 8.0 Hz), 3.87 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 3.70 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 3.03 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.77 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.28 (2H, quint, *J* = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.7, 145.4, 128.8, 128.5 (q, *J* = 32.0 Hz), 125.3 (q, *J* = 4.0 Hz), 124.3 (q, *J* = 270.0 Hz), 69.2, 43.0, 34.0, 30.4, 27.5; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{13}H_{14}O_2NF_3Na$ $[M + Na]^+$ 296.0869, found 296.0869.

1-(2-Isoxazolidinyl)-3-(4-methylphenyl)-1-propanone (6d). White solid; IR ($CHCl_3$): 1655 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.14-7.07 (4H, m), 3.84 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 3.69 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 2.92 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.73 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.31 (3H, s), 2.26 (2H, br quint, *J* = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.4, 137.9, 135.3, 128.8, 128.1, 68.9, 42.8, 34.4, 30.1, 27.3, 20.8; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{13}H_{18}O_2N$ $[M + H]^+$ 220.1332, found 220.1333.

1-(2-Isoxazolidinyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1-propanone (6e). A colorless oil; IR (neat): 1655 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.13 (2H, br d, *J* = 8.0 Hz), 6.80 (2H, br d, *J* = 8.0 Hz), 3.80 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 3.75 (3H, s), 3.65 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 2.89 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.70 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.21 (2H, quint, *J* = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.1, 157.4, 132.7, 128.8, 113.3, 68.6, 54.6, 42.5, 34.2, 29.4, 27.0; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{13}H_{17}O_3NNa$ $[M + Na]^+$ 258.1101, found 258.1101.

3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-1-(2-isoxazolidinyl)-1-propanone (6f). A colorless oil; IR (neat): 1645 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.73-6.65 (3H, m), 5.90 (2H, s), 3.85 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 3.68 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 2.87 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.70 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.26 (2H, quint, *J* = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.0, 147.1, 145.3, 134.6, 120.7, 108.5, 107.7, 100.4, 68.7, 42.6, 34.2, 30.0, 27.1; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{13}H_{15}O_4NNa$ $[M + Na]^+$ 272.0893, found 272.0892.

1-(2-Isoxazolidinyl)-3-(2-thienyl)-1-propanone (6g). A pale yellow oil; IR (neat): 1648 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.98 (1H, br d, *J* = 5.0 Hz), 6.78 (1H, br dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz), 6.72 (1H, br d, *J* = 3.0 Hz), 3.73 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 3.56 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 3.06 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.69 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.12 (2H, quint, *J* = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.3, 143.2, 126.2, 124.0, 122.7, 68.6, 42.5, 33.9, 26.9, 24.2; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{10}H_{14}O_2NS$ $[M + H]^+$ 212.0740, found 212.0736.

3-(2-Furanyl)-1-(2-isoxazolidinyl)-1-propanone (6h). A pale yellow oil; IR (neat): 1656 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.28 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 6.25 (1H, dd, *J* = 3.0, 1.5 Hz), 6.02 (1H, br d, *J* = 3.0 Hz), 3.91 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 3.71 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 2.98 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.78 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.29 (2H, quint, *J* = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.3, 154.1, 140.4, 109.6, 104.5, 68.6, 42.5, 30.4, 26.9, 22.4; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{10}H_{13}O_3NNa$ $[M + Na]^+$ 218.0788, found 218.0788.

1-(2-Isoxazolidinyl)-2-phenylethanone (6i). A colorless oil; IR (neat):1651 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34-7.22 (5H, m), 3.84 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.77 (2H, s), 3.71 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 2.27 (2H, quint, *J* = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.9, 134.8, 129.2, 128.4, 126.7, 69.3, 43.1, 40.1, 27.5; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{11}H_{13}O_2NNa$ $[M + Na]^+$ 214.0839, found 214.0835.

1-(2-Isoxazolidinyl)-4-phenyl-1-butanone (6j). A colorless oil; IR (neat): 1654 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.29-7.14 (5H, m), 3.89 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 3.67 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 2.67 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.45 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.25 (2H, br quint, *J* = 7.0 Hz), 1.96 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.9, 141.6, 128.3, 128.1, 125.6, 68.9, 42.8, 35.1, 32.0, 27.3, 26.0; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{13}H_{17}O_2NNa$ $[M + Na]^+$ 242.1152, found 242.1151.

1-(2-Isoxazolidinyl)-4-phenoxy-1-butanone (6l). A colorless oil; IR (neat): 1652 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.30-7.25 (2H, m), 6.95-6.88 (3H, m), 4.03 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 3.94 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 3.72 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 2.65 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.30 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz), 2.13 (2H, quint, *J* = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.4, 158.7, 129.2, 120.4, 114.3, 69.0, 66.7, 42.9, 29.0, 27.4, 24.0; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{13}H_{17}O_3NNa$ $[M + Na]^+$ 258.1101, found 258.1101.

1-(2-Isoxazolidinyl)-6-hepten-1-one (6m). A colorless oil; IR (neat): 1657 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.80 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.0, 6.5 Hz), 5.04-4.92 (2H, m), 3.95 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 3.71 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 2.44 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.31 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz), 2.12-2.04 (2H, m), 1.66 (2H, quint, *J* = 7.0 Hz), 1.44 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.2, 138.4, 114.3, 69.0, 42.9, 33.3, 32.5, 28.4, 27.4, 24.0; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{10}H_{17}O_2NNa$ $[M + Na]^+$ 206.1151, found 206.1152.

1-(2-Isoxazolidinyl)-6-heptyn-1-one (6n). A colorless oil; IR (neat): 1652 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.95 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.71 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.46 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.31 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz), 2.23 (2H, td, *J* = 7.0, 2.5 Hz), 1.94 (1H, t, *J* = 2.5 Hz), 1.81-1.54 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.6, 83.8, 68.9, 68.2, 42.8, 31.9, 27.7, 27.3, 23.4, 17.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{10}H_{15}O_2NNa$ $[M + Na]^+$ 204.0995, found 204.0995.

2-[3-(2-Isoxazolidinyl)-3-oxopropyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (6o). White solid; IR ($CHCl_3$): 1772, 1713, 1649 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.87-7.81 (2H, m), 7.74-7.67 (2H, m), 4.02 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 3.98 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 3.69 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.85 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.32 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 169.7, 168.1, 133.8, 132.1, 123.2, 69.3, 43.0, 33.7, 31.7, 27.5; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{14}H_{14}O_4N_2Na$ $[M + Na]^+$ 297.0846, found 297.0839.

***N*-[3-(2-Isoxazolidinyl)-3-oxopropyl]-4-methyl-benzenesulfonamide (6p)[51].** White solid; IR ($CHCl_3$): 3227, 1622 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.75 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.30 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 5.47 (1H, br t, *J* = 5.5 Hz), 3.94 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 3.67 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 3.19 (2H, br dd, *J* = 12.0, 5.5 Hz), 2.65 (2H, br t, *J* = 5.5 Hz), 2.42 (3H, s), 2.31 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.4, 143.2, 137.0, 129.6, 126.9, 69.2, 42.9, 38.7, 32.2, 27.3, 21.4; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{13}H_{18}O_4N_2SNa$ $[M + Na]^+$ 321.0880, found 321.0873.

General procedure for the preparation of *N*-alkoxyamides 6k and 6q [Scheme 42]. To a solution of isoxazolidine hydrochloride[26] (1.09 g, 10 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) were added acid chloride (10 mmol) and pyridine (1.62 mL, 20 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 3 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The mixture was washed with 1 M HCl, saturated $NaHCO_3$, H_2O, and saturated NaCl. The organic phase was dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to afford *N*-alkoxyamide **6k** and **6q** in the yields shown in Scheme 42.

1-(2-Isoxazolidinyl)-1-hexanone (6k). A colorless oil; IR (neat): 1661 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.94 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 3.71 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 2.42 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.31 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz), 1.68-1.59 (2H, m), 1.37-1.29 (4H, m), 0.90 (3H, br t, *J* = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (75

MHz, $CDCl_3$) δ: 173.5, 68.9, 42.8, 32.6, 31.3, 27.4, 24.2, 22.2, 13.7; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_9H_{17}O_2NNa$ $[M + Na]^+$ 194.1152, found 194.1151.

Cyclopentyl-(2-isoxazolidinyl)methanone (6q). A colorless oil; IR (neat): 1655 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.94 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 3.71 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 3.09 (1H, br quint, *J* = 7.5 Hz), 2.30 (2H, br quint, *J* = 7.5 Hz), 1.91-1.52 (8H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 176.1, 68.9, 42.9, 41.1, 29.4, 27.3, 25.7; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_9H_{15}O_2NNa$ $[M + Na]^+$ 192.0996, found 192.0993.

General procedure for sequential nucleophilic phenylation/desilylation of *N,O*-ketene acetal generated from *N*-alkoxyamides 6b-6p [Table 4]. To a solution of *N*-alkoxyamide **6b-6p** (0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.12 mL, 0.525 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.17 mL, 1.0 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.25 mL, 0.25 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for several hours, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. To a solution of crude product in THF (1.0 mL) were added AcOH (10 μL, 0.17 mmol) and TBAF (1.0 M in THF, 0.75 mL, 0.75 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 16 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The mixture was washed with saturated $NaHCO_3$, H_2O, and saturated NaCl. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (EtOAc) to give α-phenyl amides **7bA-7pA** in the yields shown in Table 4.

3-(4-Bromophenyl)-*N*-(3-hydroxypropyl)-2-phenylpropanamide (7bA) [entry 1]. White solid; IR ($CHCl_3$): 3298, 1646 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.35-7.26 (7H, m), 6.98 (2H, br d, *J* = 8.0 Hz), 5.78 (1H, br s), 3.55-3.27 (6H, m), 3.04 (1H, br s), 2.93 (1H, dd, *J* = 12.0, 5.5 Hz), 1.52 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.7, 139.1, 138.4, 131.2, 130.7, 128.7, 127.7, 127.4, 120.0, 58.8, 55.0, 38.8, 36.1, 31.8; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{18}H_{21}O_2N^{79}Br$ $[M + H]^+$ 362.0750, found 362.0751.

***N*-(3-Hydroxypropyl)-2-phenyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]propanamide (7cA) [entry 2].** White solid; IR ($CHCl_3$): 3300, 1651 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.47 (2H, br d, *J* = 8.0 Hz), 7.32-7.26 (5H, m), 7.22 (2H, br d, *J* = 8.0 Hz), 5.82 (1H, br s), 3.63-3.55 (2H, m), 3.40-3.28 (4H, m), 3.04 (2H, m), 1.52 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.5, 143.7, 139.0, 129.4, 128.6 (q, *J* = 32.0 Hz), 128.1, 127.9, 127.7, 125.2 (q, *J* = 4.0 Hz), 124.3 (q, *J* = 270.0 Hz), 59.1, 55.3, 39.4, 36.4, 32.0; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{19}H_{21}O_2NF_3$ $[M + H]^+$ 352.1519, found 352.1519.

***N*-(3-Hydroxypropyl)-3-(4-methylphenyl)-2-phenylpropanamide (7dA) [entry 3].** White solid; IR ($CHCl_3$): 3299, 1647 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.32-7.26 (5H, m), 7.03-7.00 (4H, m), 5.82 (1H, br s), 3.56 (1H, dd, *J* = 8.5, 6.0 Hz), 3.47 (1H, dd, *J* = 13.0, 8.5 Hz), 3.37-3.22 (4H, m), 2.95 (1H, dd, *J* = 13.0, 6.0 Hz), 2.78 (1H, br s), 2.28 (3H, br s), 1.49 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.2, 139.6, 136.4, 135.7, 128.9, 128.8, 128.7, 127.8, 127.4, 58.8, 55.7, 39.2, 36.1, 32.0, 21.0; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{19}H_{24}O_2N$ $[M + H]^+$ 298.1802, found 298.1803.

***N*-(3-Hydroxypropyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-phenylpropanamide (7eA) [entry 4].** A colorless oil; IR (neat): 3293, 1647 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.32-7.24 (5H, m), 7.05 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 6.77 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 5.75 (1H, br s), 3.76 (3H, s), 3.55-3.20 (7H, m), 2.93 (1H, dd, *J* = 13.0, 6.0 Hz), 1.50 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.1, 157.9, 139.6, 131.5, 129.9, 128.6, 127.8, 127.2, 113.6, 58.7, 55.6, 55.1, 38.7, 36.0, 31.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{19}H_{24}O_3N$ $[M + H]^+$ 314.1751, found 314.1743.

3-(1,3-Benzodioxole-5-yl)-*N*-(3-hydroxypropyl)-2-phenylpropanamide (7fA) [entry 5]. A colorless oil; IR (neat): 3310, 1648 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.32-7.24 (5H, m), 6.67 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.62 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 6.58 (1H, br dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz), 5.89 (2H, s), 5.78 (1H, br s), 3.54-3.22 (6H, m), 2.90 (1H, dd, *J* = 13.0, 6.0 Hz), 1.53 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.0, 147.4, 145.9, 139.4, 133.3, 128.8, 127.9, 127.4, 122.0, 109.3, 108.1, 100.8, 58.8, 55.9, 39.3, 36.1, 32.1; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{19}H_{21}O_4NNa$ $[M + Na]^+$ 350.1363, found 350.1361.

***N*-(3-Hydroxypropyl)-2-phenyl-3-(2-thienyl)propanamide (7gA) [entry 6].** White solid; IR ($CHCl_3$): 3301, 1648 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34-7.26 (5H, m), 7.09 (1H, dd, *J* = 5.0, 1.0 Hz), 6.86 (1H, dd, *J* = 5.0, 3.5 Hz), 6.74 (1H, br dd, *J* = 3.5, 1.0 Hz), 5.78 (1H, br s), 3.76 (1H, dd, *J* = 14.5, 8.0 Hz), 3.61 (1H, dd, *J* = 8.0, 6.5 Hz), 3.43-3.27 (4H, m), 3.21 (1H, dd, *J* = 14.5, 6.5 Hz), 3.04 (1H, br m), 1.54 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.7, 141.7, 139.0, 128.9, 127.9, 127.6, 126.7, 125.8, 123.7, 58.9, 55.8, 36.2, 33.7, 32.1; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{16}H_{20}O_2NS$ $[M + H]^+$ 290.1209, found 290.1207.

3-(2-Furanyl)-*N*-(3-hydroxypropyl)-2-phenylpropanamide (7hA) [entry 7]. A pale yellow oil; IR (neat): 3301, 1652 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.31-7.24 (6H, m), 6.22 (1H, dd, *J* = 3.0, 2.0 Hz), 6.01 (1H, br s), 5.94 (1H, br d, *J* = 3.0 Hz), 3.77 (1H, dd, *J* = 8.0, 6.5 Hz), 3.52 (1H, dd, *J* = 14.5, 8.0 Hz), 3.45-3.22 (5H, m), 3.03 (1H, dd, *J* = 14.5, 6.5 Hz), 1.55 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.8, 153.1, 141.1, 139.1, 128.8, 127.7, 127.5, 110.2, 106.6, 58.8, 52.1, 36.1, 32.1, 31.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{16}H_{19}O_3NNa$ $[M + Na]^+$ 296.1257, found 296.1253.

2,2-Diphenyl-*N*-(3-hydroxypropyl)acetamide (7iA)[52] **[entry 8].** White solid; IR ($CHCl_3$): 3298, 1652 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34-7.24 (10H, m), 6.06 (1H, br s), 4.94 (1H, s), 3.58 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.46-3.40 (2H, q, *J* = 6.0 Hz), 3.10 (1H, br s), 1.64 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.3, 139.2, 128.7, 128.6, 127.2, 59.2, 58.8, 36.5, 31.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{17}H_{20}O_2N$ $[M + H]^+$ 270.1489, found 270.1491.

2,4-Diphenyl-*N*-(3-Hydroxypropyl)butanamide (7jA) [entry 9]. A colorless oil; IR (neat): 3309, 1647 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37-7.13 (10H, m), 5.90 (1H, br s), 3.55-3.30 (6H, m), 2.59-2.44 (3H, m), 2.15-2.05 (1H, m), 1.59-1.53 (2H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.8, 141.3, 139.5, 128.9, 128.4, 128.3, 127.9, 127.4, 125.9, 58.9, 52.3, 36.1, 34.4, 33.5, 32.2; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{19}H_{23}O_2NNa$ $[M + Na]^+$ 320.1621, found 320.1618.

***N*-(3-Hydroxypropyl)-2-pheylhexanamide (7kA) [entry 10].** A colorless oil; IR (neat): 3300, 1651 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37-7.24 (5H, m), 5.74 (1H, br s), 3.54-3.49 (2H, br m), 3.40-3.30 (3H, m), 3.17 (1H, br s), 2.22-2.05 (1H, m), 1.84-1.72 (1H, m), 1.64-1.55 (3H, m), 1.39-1.11 (3H, m), 0.86 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.2, 140.1, 128.7, 127.8, 127.1, 58.9, 53.3, 36.1, 32.8, 32.1, 29.8, 22.5, 13.8; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{15}H_{24}O_2N$ $[M + H]^+$ 250.1801, found 250.1799.

***N*-(3-Hydroxypropyl)-4-phenoxy-2-phenylbutanamide (7lA) [entry 11].** A colorless oil; IR (neat): 3301, 1652 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34-7.23 (7H, m), 6.93 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 6.85 (2H, br d, *J* = 7.5 Hz), 5.85 (1H, br s), 4.01-3.93 (1H, m), 3.88-3.81 (1H, m), 3.74 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 3.52-3.45 (2H, br m), 3.40-3.33 (2H, br m), 3.08 (1H, br s), 2.69-2.58 (1H, m), 2.25-2.14 (1H, m), 1.61-1.53 (2H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.3, 158.6, 139.2, 129.3, 128.8, 127.8, 127.3, 120.6, 114.3, 65.1, 59.0, 49.1, 36.2, 32.7, 31.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{19}H_{24}O_3N$ $[M + H]^+$ 314.1751, found 314.1751.

***N*-(3-Hydroxypropyl)-2-pheyl-6-heptenamide (7mA) [entry 12].** A colorless oil; IR (neat): 3301, 1646 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.35-7.26 (5H, m), 5.83 (1H, br s), 5.75 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.0, 7.0 Hz), 4.98 (1H, br d, *J* = 17.0 Hz), 4.93 (1H, br d, *J* = 10.0 Hz), 3.49 (2H, br m), 3.38-3.32 (3H, m), 2.22-1.99 (3H, m), 1.85-1.73 (1H, m), 1.62-1.54 (2H, m), 1.41-1.21 (2H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.0, 139.9, 138.3, 128.8, 127.8, 127.3, 114.7, 58.9, 53.3, 36.1, 33.5, 32.6, 32.2, 27.0; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{16}H_{24}O_2N$ $[M + H]^+$ 262.1802, found 262.1803.

***N*-(3-Hydroxypropyl)-2-pheyl-6-heptynamide (7nA) [entry 13].** A colorless oil; IR (neat): 3295, 1646 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37-7.24 (5H, m), 5.92 (1H, br s), 3.57-3.43 (2H, m), 3.39-3.24 (4H, m), 2.31-2.13 (3H, m), 1.94 (1H, t, *J* = 2.5 Hz), 1.93-1.85 (2H, m), 1.63-1.37 (3H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.7, 139.6, 128.9, 127.8, 127.4, 83.9, 68.6, 59.1, 52.8, 36.2, 32.1,

26.5, 18.2; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{16}H_{22}O_2N$ $[M + H]^+$ 260.1645, found 260.1644. One of alkyl carbons overlapped with other alkyl carbons in ^{13}C NMR spectrum.

1,3-Dihydro-*N*-(3-hydroxypropyl)-3-(2*H*-isoindole)-1,3-dioxo-2-phenylpropanamide (7oA) [entry 14]. White solid; IR ($CHCl_3$): 3328, 1773, 1712, 1642 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.77-7.73 (2H, m), 7.69-7.65 (2H, m), 7.36-7.23 (5H, m), 5.97 (1H, br s), 4.29-4.16 (3H, m), 3.49 (2H, br t, *J* = 5.5 Hz), 3.42-3.29 (2H, m), 2.92 (1H, br s), 1.62-1.54 (2H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.2, 168.0, 136.4, 133.9, 131.7, 128.9, 128.3, 128.1, 123.2, 59.3, 50.2, 40.5, 36.4, 32.0; ESI-HRMS *m*/*z* calcd for $C_{20}H_{21}O_4N_2$ $[M + H]^+$ 353.1496, found 353.1493.

***N*-(3-Hydroxypropyl)-3-[[(4-methylphenyl)sulfonyl]amino]-2-phenylpropanamide (7pA) [entry 15].** A colorless oil; IR (neat): 3369, 1655 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.71 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.32-7.20 (7H, m), 6.07 (1H, br m), 5.61 (1H, br t, *J* = 5.5 Hz), 3.76-3.70 (1H, m), 3.60-3.32 (6H, m), 3.23-3.14 (1H, m), 2.41 (3H, s), 1.62 (2H, quint, *J* = 5.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.1, 143.4, 136.9, 136.7, 129.8, 129.1, 128.1, 128.0, 127.0, 59.6, 52.9, 46.1, 36.6, 31.8, 21.5; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{19}H_{25}O_4N_2S$ $[M + H]^+$ 377.1530, found 377.1531.

第４節　第１章第４節第１項の実験

1-[(3a*S*,9b*R*)-3a,9b-Dihydro-3*H*-[1]benzopyrano[4,3-*c*]isoxazol-1(4*H*)-yl]-3-phenyl-1-propanone (14a). To a solution of (+)-benzopyranoisoxazolidine[6a)] (1.09 g, 10 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) were added 3-phenylpropionyl chloride (1.68 g, 10 mmol) and pyridine (1.62 mL, 20 mmol) at 0 °C. After being stirred at room temperature for 3 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The mixture was washed with 1 M HCl, saturated $NaHCO_3$, H_2O, and saturated NaCl. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to afford *N*-alkoxyamide **14a** (2.03 g, 99%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{24}$ = -214.0 (*c* = 1.00, MeOH); IR (neat): 1666 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.65 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.30-7.17 (6H, m), 6.99 (1H, td, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 6.87 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 5.45 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 4.26 (1H, dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz), 3.93 (1H, dd, *J* = 8.5, 3.0 Hz), 3.84 (1H, dd, *J* = 11.5, 8.5 Hz), 3.71 (1H, dd, *J* = 8.5, 6.5 Hz), 3.09-3.04 (1H, m), 3.04-2.95 (2H, m), 2.89-2.78 (2H, m); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 175.5, 155.0, 141.1, 131.5, 129.0, 128.49, 128.48, 126.2, 122.2, 121.6, 116.9, 71.4, 65.3, 52.2, 40.3, 34.5, 30.8; NOE correlation was observed between 3a-*H* (δ: 3.09-3.04) and 9b-*H* (δ: 5.45) in NOESY; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{19}H_{20}O_3N$ $[M + H]^+$ 310.1438, found 310.1437.

Diastereoselctive nucleophilic phenylation of *N,O*-ketene acetal with Ph_3Al [Scheme 47, (1)]. To a solution of *N*-alkoxyamide **14a** (154.7 mg, 0.50 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) were added TBSOTf (0.25 mL, 1.05 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.34 mL, 2.0 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.50 mL, 0.50 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 6 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1 to 1 :1) to give α-phenyl amide **15aA** (38.7 mg, 10%, dr = 1:1) and TBS-protected amide **16aA** (100.3 mg, 40%, dr = 2:1).

(2*R*/*S*)-*N*-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihydro-3-(hydroxymethyl)-2*H*-1-benzopyran-4-yl]-2,3-diphenylpropanamide (15aA). White solid; **15aA** was obtained as an inseparable diastereomeric mixture (dr = 1:1); $[\alpha]_D^{25}$ = -80.0 (*c* = 1.00, MeOH); IR ($CHCl_3$): 3254, 1643 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37-7.12 (12H, m), 6.83-6.76 (1H+1/2H, m), 6.61 (1/2H, br dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 5.75 (1/2H, br d, *J* = 7.5 Hz), 5.69 (1/2H, br d, *J* = 7.5 Hz), 5.00-4.98 (1/2H, m), 4.95-4.93 (1/2H, m), 4.34 (1H, br dm, *J* = 10.5 Hz), 3.90-3.82 (1H, m), 3.64 (1/2H, dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz), 3.61 (1/2H, dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz), 3.53-3.47 (1H, m), 3.36-3.19 (2H, m), 3.06-3.01 (1H, m), 2.93 (1/2H, td, *J* = 11.5, 4.5 Hz), 2.69 (1/2H, td, *J* = 11.5, 4.5 Hz), 2.33-2.21 (1H, m); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.2,

173.9, 154.5, 139.4, 139.2, 139.1, 138.9, 130.8, 130.6, 129.82, 129.77, 129.1, 129.00, 128.95, 128.9, 128.6, 127.68, 127.66, 127.59, 127.5, 126.6, 126.5, 121.0, 120.9, 120.5, 120.3, 117.1, 117.0, 63.1, 63.0, 59.1, 58.8, 55.9, 55.8, 45.4, 44.8, 40.6, 40.2, 40.0, 39.8; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{25}H_{26}O_3N$ $[M + H]^+$ 388.1907, found 388.1907. Two of aromatic carbons overlapped with other aromatic carbons in ^{13}C NMR spectrum.

(2*R*/*S*)-*N*-[(3*S*,4*R*)-3,4-Dihydro-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]-oxy]methyl]-2*H*-1-benzopyran-4-yl]-2,3-diphenylpropanamide (16aA). A colorless oil. **16aA** was obtained as an inseparable diastereomeric mixture (dr = 2:1). Stereostructures of diastereomers have not been established. $[\alpha]_D^{25}$ = -18.0 (*c* = 1.00, $CHCl_3$); IR (neat): 3312, 1646 cm^{-1}; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.38-7.05 (11H, m), 6.74-6.68 (8/3H, m), 6.56 (1/3H, br d, *J* = 8.0 Hz), 6.00 (2/3H, br d, *J* = 10.0 Hz), 5.93 (1/3H, br d, *J* = 10.0 Hz), 5.29 (2/3H, dd, *J* = 10.5, 6.5 Hz), 5.25 (1/3H, dd, *J* = 10.5, 6.0 Hz), 4.28-4.24 (1H, m), 3.89 (2/3H, dd, *J* = 13.5, 8.5 Hz), 3.79 (1/3H, dd, *J* = 13.5, 9.0 Hz), 3.72-3.68 (1H, m), 3.61-3.52 (2H, m), 3.35 (2/3H, dd, *J* = 12.5, 9.5 Hz), 3.23 (1/3H, dd, *J* = 12.5, 10.0 Hz), 3.05-3.00 (1H, m), 2.33-2.21 (1H, m), 0.86 (18/3H, s), 0.80 (9/3H, s), 0.01 (6/3H, s), -0.01 (each 6/3H, s), -0.085 (3/3H, s), -0.096 (3/3H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.5, 172.1, 154.4, 154.3, 139.54, 139.52, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.79, 128.5, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 127.4, 126.4, 126.3, 122.1, 121.8, 120.8, 116.49, 116.46, 66.1, 65.6, 61.3, 61.0, 56.2, 55.9, 46.0, 45.5, 40.0, 39.5, 38.8, 38.5, 25.9, 18.2, -5.46, -5.52, -5.6, -5.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{31}H_{40}O_3NSi$ $[M + H]^+$ 502.2772, found 502.2770. Six of aromatic carbons overlapped with other aromatic carbons in ^{13}C NMR spectrum.

Diastereoselctive nucleophilic phenylation of *N,O*-ketene acetal with Ph_3Al [Scheme 47, (2)]. To a solution of *N*-alkoxyamide **14a** (77.3 mg, 0.25 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TESOTf (0.12 mL, 0.525 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.17 mL, 1.0 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.25 mL, 0.25 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 3 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give α-phenyl amide **15aA** (37.7 mg, 39%, dr = 6:1).

Formation of *O*-TBS *N,O*-ketene acetal J and nucleophilic phenylation [Scheme 48, (1)]. To a solution of *N*-alkoxyamide **14a** (77.3 mg, 0.25 mmol) in $CDCl_3$ (1.25 mL) were added TBSOTf (0.12 mL, 0.525 mmol) and *i*-Pr_2NEt (0.17 mL, 1.0 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 1 h, the reaction mixture indicated that olefinic proton signal of **J** was observed in the ^1H NMR spectrum at δ = 4.81 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), δ = 4.80 (1H, t, *J* = 7.2 Hz). To a reaction mixture was added Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.25 mL, 0.25 mmol) dropwise at

0 °C. After being stirred at the same temperature for 8 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1 to 1 : 1) to give α-phenyl amide **15aA** (25.3 mg, 26%, dr = 1:1) and TBS-protected amide **16aA** (57.6 mg, 46%, dr = 1:1).

Formation of *O*-TES *N*,*O*-ketene acetal K and nucleophilic phenylation [Scheme 48, (2)]. To a solution of *N*-alkoxyamide **14a** (77.3 mg, 0.25 mmol) in $CDCl_3$ (1.25 mL) were added TESOTf (0.12 mL, 0.525 mmol) and *i*-Pr_2NEt (0.17 mL, 1.0 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 1 h, the reaction mixture indicated that olefinic proton signal of **K** was observed in the ^{1}H NMR spectrum at δ = 4.79 (1H, t, *J* = 7.2 Hz). To a reaction mixture was added Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.25 mL, 0.25 mmol) dropwise at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 7 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give α-phenyl amide **15aA** (52.9 mg, 55%, dr = 3:1).

Formation of (*Z*)-*N*,*O*-ketene acetal [Scheme 50, 14a→K]. To a solution of LiHMDS (1.1 M in THF, 0.91 mL, 1.0 mmol) in THF (2.0 mL) was added *N*-alkoxyamide **14a** (154.7 mg, 0.50 mmol) in THF (2.5 mL) dropwise at -78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 30 min, TESCl (0.17 mL, 1.0 mmol) was slowly added at -78 °C. The resulting solution was stirred at the same temperature for 30 min. The dry ice/acetone bath was then removed and the solution was allowed to warm up to room temperature. The solution was stirred at the same temperature for 30 min, the solution was then concentrated under reduced pressure. The residue was washed by *n*-hexane (5.0 mL), then the mixture was filtered under an argon atmosphere. The solvent was removed under reduced pressure to give desired *O*-triethylsilyl *N*,*O*-ketene acetal **K**. This structure was confirmed by ^{1}H NMR in which the olefinic proton signal was observed at 4.79 (1H, t, *J* = 7.0 Hz). The *N*,*O*-ketene acetal **K** was used to next reaction without further purification.

1-[(1*Z*)-3-Phenyl-1-[(triethylsilyl)oxy]-1-propen-1-yl]-(3a*S*,9b*R*)-3a,9b-dihydro-3*H*-[1] benzopyrano[4,3-*c*]isoxazole (K). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.31 (1H, br dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 7.29-7.14 (6H, m), 6.88 (1H, td, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 6.85 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 4.79 (1H, t, *J* = 7.0 Hz), 4.62 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.30 (1H, dd, *J* = 9.0, 8.0 Hz), 4.20 (1H, dd, *J* = 11.5, 3.5 Hz), 4.15 (1H, dd, *J* = 11.5, 6.0 Hz), 3.83 (1H, dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz), 3.44 (1H, dd, *J* = 15.5, 7.0 Hz), 3.40 (1H, dd, *J* = 15.5, 7.0 Hz), 3.09-3.01 (1H, m), 1.03 (9H, t, *J* = 7.5 Hz), 0.80 (6H, q, *J* = 7.5 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 155.6, 149.6, 141.6, 130.6, 128.8, 128.30, 128.28, 125.8, 121.1, 120.5, 116.7, 97.0,

67.4, 64.9, 57.6, 39.4, 31.5, 6.8, 5.5. NOE correlation was observed between olefinic-*H* (δ: 4.79) and 9b-*H* (δ: 4.62) in NOESY.

Diastereoselective nucleophilic phenylation of *N*,*O*-ketene acetal K [Scheme 50, K→15aA and 17aA] To a solution of *N*,*O*-ketene acetal **K** (0.50 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) was added Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 1.5 mL, 1.5 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 3 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1 to 1 : 1) to give α-phenyl amide **15aA** (79.4 mg, 41%, dr >20:1) and TBS-protected amide **17aA** (70.2 mg, 28%, dr >20:1).

(2*R*)-*N*-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihydro-3-(hydroxymethyl)-2*H*-1-benzopyran-4-yl]-2,3-diphenyl-propanamide (15aA). White solid; $[\alpha]_D^{24}$ = -40.0 (*c* = 1.00, MeOH); IR ($CHCl_3$): 3427, 1655 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37-7.14 (12H, m), 6.79 (1H, td, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 6.77 (1H, br d, *J* = 7.5 Hz), 6.61 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 5.69 (1H, br d, *J* = 7.5 Hz), 5.01-4.99 (1H, m), 4.33 (1H, dd, *J* = 11.5 , 4.5 Hz), 3.91-3.88 (1H, m), 3.61 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz), 3.51 (1H, dd, *J* = 13.5, 10.0 Hz), 3.34 (1H, t, *J* = 11.5 Hz), 3.32 (1H, td, *J* = 11.5, 4.5 Hz), 3.03 (1H, dd, *J* = 13.5, 5.5 Hz), 2.94 (1H, td, *J* = 11.5, 4.5 Hz), 2.35-2.28 (1H, m); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.2, 154.5, 139.4, 139.2, 130.8, 129.8, 129.01, 128.96, 128.6, 127.7, 127.5, 126.5, 120.9, 120.3, 117.0, 63.1, 59.1, 55.9, 44.8, 40.6, 40.0; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{25}H_{24}O_3N$ $[M - H]^+$ 386.1761, found 386.1767.

(2*R*)-*N*-[(3*S*,4*R*)-3,4-Dihydro-3-[[(triethylsilyl)oxy]methyl]-2*H*-1-benzopyran-4-yl]]-2,3-diphenyl-propanamide (17aA). White solid; $[\alpha]_D^{25}$ = -65.0 (*c* = 1.00, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$): 3431, 1668 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37-7.18 (10H, m), 7.07 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 6.72-6.68 (2H, m), 6.49 (1H, br d, *J* = 7.5 Hz), 6.10 (1H, br d, *J* = 8.5 Hz), 5.22 (1H, dd, *J* = 8.5, 4.5 Hz), 4.24 (1H, dd, *J* = 11.5, 3.0 Hz), 3.79 (1H, dd, *J* = 11.5, 7.5 Hz), 3.70 (1H, dd, *J* = 10.5, 6.5 Hz), 3.58-3.49 (2H, m), 3.25 (1H, dd, *J* = 10.5, 8.5 Hz), 2.99 (1H, m), 2.29-2.21 (1H, m), 0.84 (9H, t, *J* = 7.5 Hz), 0.46 (6H, q, *J* = 7.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.9, 154.2, 139.6, 139.4, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 128.3, 127.5, 127.3, 126.2, 121.7, 120.7, 116.4, 65.7, 60.8, 56.3, 45.7, 40.0, 38.8, 6.8, 4.3; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{31}H_{40}O_3NSi$ $[M + H]^+$ 502.2772, found 502.2756.

Desilylation of 17aA [Scheme 50]. To a solution of **17aA** (54.1 mg, 0.11 mmol) in THF (0.44 mL) were added AcOH (5 μL, 0.09 mmol) and TBAF (1.0 M in THF, 0.34 mL, 0.34 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 1.5 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The mixture was washed with saturated $NaHCO_3$, H_2O, and saturated NaCl. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure.

The residue was purified by preparative TLC ($CHCl_3$: MeOH = 100 : 1) to give α-phenylated amide **15aA** (33.7 mg, 79%, from **17aA**).

(*R*)-2,3-Diphenylpropanoic acid (12)[9)] **[Scheme 51].** Amide **15aA** (77.5 mg, 0.20 mmol) was dissolved in 4 M HCl in dioxane (1.0 mL) and H_2O (0.50 mL) at room temperature. After being stirred at reflux for 2 h, the reaction mixture was diluted with H_2O. The mixture was extracted with EtOAc. The organic phase was washed with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (EtOAc) to carboxylic acid (*R*)-**12** (29.4 mg, 65%, 95% ee) as colorless solid. $[\alpha]_D^{23}$ = -127 (*c* = 1.0, $CHCl_3$) {Lit[9a)] $[\alpha]_D^{23}$ = +107 (*c* = 1.0, $CHCl_3$) for (*S*)-**12** with 92% ee}. $[\alpha]_D^{25}$ = -113 (*c* = 0.50, acetone) {Lit[9b)] $[\alpha]_D^{25}$ = -126 (*c* = 0.49, acetone) for (*R*)-**12** with 95% ee}. The enantiomeric purity was determined by HPLC analysis [Chiracel IA (0.46 cm x 25 cm, from Daicel Chemical Ind., Ltd.) *n*-hexane/*i*-PrOH/TFA = 95/5/0.1, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254 nm, temperature: 25 °C, retention time: 12.1 min ((*R*)-**12**), 14.1 min ((*S*)-**12**)]. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.32-7.09 (10H, m), 3.85 (1H, dd, *J* = 8.5, 7.5 Hz), 3.40 (1H, dd, *J* = 13.5, 8.5 Hz), 3.03 (1H, dd, *J* = 13.5, 7.5 Hz).

第５節　第１章第４節第３項の実験

General procedure for preparation of triarylaluminum reagents (0.20 M solution). To a solution of $AlCl_3$ (400 mg, 3.0 mmol) in THF (6.0 mL) was added corresponding ArMgBr (1.0 M) in THF solution (9.0 mL, 9.0 mmol) at 0 °C under an argon atmosphere. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h, and was used directly in the following reaction.

General procedure for preparation of tri(5-methylfuryl)aluminum reagent (0.30 M solution). To a solution of 2-methylfuran (0.82 mL, 9.0 mmol) in THF (6.6 mL) was added *n*-BuLi (2.67 M in *n*-hexane, 3.4 mL, 9.0 mmol) dropwise at -78 °C. After stirring at 0 °C for 30 min, $AlCl_3$ (400 mg, 3.0 mmol) was then added to the reaction mixture. The resulting solution was stirred at 0 °C for 3 h, and was used directly in the following reaction.

General procedure for diastereoselective nucleophilic arylation of *N*,*O*-ketene acetal K [Table 5]. To a solution of *N*,*O*-ketene acetal **K** (0.50 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) was added Ar_3Al (1.5 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 3 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give α-arylated amides **15aB-15aF** in the yields shown in Table 5.

(2*R*)-*N*-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihydro-3-(hydroxymethyl)-2*H*-1-benzopyran-4-yl]-2-(4-methoxyphenyl)-3-phenylpropanamide (15aB). White solid; $[\alpha]_D^{24}$ = -21.0 (*c* = 1.00, MeOH); IR (KBr): 3276, 1638 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.30-7.13 (8H, m), 6.87-6.76 (4H, m), 6.61 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 5.69 (1H, br d, *J* = 7.5 Hz), 5.01-4.97 (1H, m), 4.42-4.38 (1H, m), 3.92-3.89 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.56 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz), 3.46 (1H, dd, *J* = 13.0, 10.0 Hz), 3.38-3.31 (2H, m), 3.02-2.91 (2H, m), 2.37-2.27 (1H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.6, 158.9, 154.4, 139.2, 131.4, 130.9, 129.7, 129.0, 128.51, 128.48, 126.4, 120.8, 120.3, 116.9, 114.2, 63.0, 58.9, 55.2, 54.8, 44.6, 40.5, 40.0; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{26}H_{28}O_4N$ $[M + H]^+$ 418.2013, found 416.2016.

(2*R*)-*N*-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihydro-3-(hydroxymethyl)-2*H*-1-benzopyran-4-yl]-2-(4-methylphenyl)-3-phenylpropanamide (15aC). White solid; $[\alpha]_D^{24}$ = -13.0 (*c* = 1.00, MeOH); IR ($CHCl_3$): 3427, 1655 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.31-7.11 (10H, m), 6.81-6.75 (2H, m), 6.59 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 5.77 (1H, br d, *J* = 7.5 Hz), 4.99-4.95 (1H, m), 4.46-4.41 (1H, m), 3.90-3.84 (1H, m), 3.58 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz), 3.48 (1H, dd, *J* = 13.0, 10.0 Hz), 3.38-3.31 (2H, m), 3.04-2.89 (2H, m), 2.34-2.22 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.4, 154.4, 139.2, 137.3, 136.3, 130.9, 129.7,

129.6, 129.0, 128.5, 127.3, 126.4, 120.8, 120.3, 116.9, 63.0, 59.0, 55.4, 44.7, 40.6, 39.9, 21.1; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{26}H_{27}O_3NNa$ $[M + Na]^+$ 424.1883, found 424.1884.

(2*R*)-2-(4-Chlorophenyl)-*N*-[(3*R*,4*R*)-3,4-dihydro-3-(hydroxymethyl)-2*H*-1-benzopyran-4-yl]-3-phenylpropanamide (15aD). White solid; $[\alpha]_D^{24}$ = -30.0 (*c* = 0.31, MeOH); IR (KBr): 3265, 1640 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.33-7.13 (10H, m), 6.82-6.76 (2H, m), 6.56 (1H, br dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 5.69 (1H, br d, *J* = 7.5 Hz), 5.00-4.97 (1H, m), 4.30 (1H, dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz), 3.95-3.90 (1H, m), 3.57 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz), 3.45 (1H, dd, *J* = 13.0, 10.0 Hz), 3.41-3.31 (2H, m), 3.02-2.90 (2H, m), 2.39-2.28 (1H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.8, 154.4, 138.7, 137.7, 133.5, 130.8, 129.8, 129.1, 129.0, 128.8, 128.6, 126.7, 120.9, 120.1, 117.0, 63.1, 59.1, 55.3, 44.9, 40.5, 40.2; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{25}H_{24}O_3N^{35}ClNa$ $[M + Na]^+$ 444.1337, found 444.1340.

(2*R*)-*N*-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihydro-3-(hydroxymethyl)-2*H*-1-benzopyran-4-yl]-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-phenylpropanamide (15aE). White solid; $[\alpha]_D^{24}$ = -31.0 (*c* = 0.36, MeOH); IR (KBr): 3253, 1634 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.30-7.12 (6H, m), 6.92 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 6.85-6.76 (4H, m), 6.64 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 5.86 (1H, br d, *J* = 7.5 Hz), 5.01-4.98 (1H, m), 4.47-4.44 (1H, m), 3.90-3.85 (7H, m), 3.56 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz), 3.46 (1H, dd, *J* = 13.0, 10.0 Hz), 3.36-3.24 (2H, m), 3.03-2.91 (2H, m), 2.34-2.23 (1H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.5, 154.4, 149.1, 148.3, 139.1, 131.9, 130.8, 129.7, 128.9, 128.5, 126.4, 120.9, 120.2, 119.8, 117.0, 111.1, 110.2, 63.0, 59.0, 55.9, 55.8, 55.2, 44.6, 40.6, 40.1; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{27}H_{29}O_5NNa$ $[M + Na]^+$ 470.1938, found 470.1942.

(2*R*)-*N*-[(3*R*,4*R*)-3,4-Dihydro-3-(hydroxymethyl)-2*H*-1-benzopyran-4-yl]-2-(5-methyl-2-furanyl)-3-phenylpropanamide (15aF). White solid; $[\alpha]_D^{25}$ = -26.0 (*c* = 0.67, $CHCl_3$); IR (KBr): 3247, 1653 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.31-7.13 (6H, m), 6.81-6.77 (2H, m), 6.63 (1H, br d, *J* = 7.5 Hz), 6.08 (1H, d, *J* = 3.0 Hz), 5.89-5.87 (2H, br m), 5.01-4.98 (1H, m), 4.28-4.26 (1H, m), 4.00-3.96 (1H, m), 3.75 (1H, br dd, *J* = 8.5, 6.5 Hz), 3.53-3.32 (3H, m), 3.20-3.12 (2H, m), 2.39-2.31 (1H, m), 2.23 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.2, 154.4, 151.8, 150.0, 138.5, 130.8, 129.7, 128.9, 128.5, 126.6, 120.8, 120.2, 117.0, 108.1, 106.5, 63.0, 58.9, 49.1, 44.9, 40.6, 36.7, 13.5; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{24}H_{25}O_4NNa$ $[M + Na]^+$ 414.1675, found 414.1670.

第６節　第２章第１節の実験

(2*E*)-1-(2-Isoxazolidinyl)-2-buten-1-one (20). To a solution of the isoxazolidine hydrochloride[26)] (2.19g, 20 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) were added (*E*)-2-butenoyl chloride (2.09 g, 20 mmol) and pyridine (3.4 mL, 42 mmol) at 0 °C. After being stirred overnight at room temperature, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The mixture was washed with 1 M HCl, saturated $NaHCO_3$, and saturated NaCl. The organic phase was dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to afford **20** (888.8 mg, 31%, *E*/*Z* >20/1) as an orange oil. IR (neat): 1664, 1619 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.97 (1H, dq, *J* = 15.3, 6.9 Hz), 6.46 (1H, br d, *J* = 15.6 Hz), 3.95 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.77 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 2.31 (2H, quint, *J* = 6.9 Hz), 1.90 (3H, br d, *J* = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 165.6, 141.5, 120.4, 68.7, 42.7, 26.8, 17.5; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_7H_{11}O_2NNa$ $[M + Na]^+$ 164.0682, found 164.0681.

Nucleophilic phenylation of vinylketene *N*,*O*-acetal N in situ from 20 [Scheme 61]. To a solution of α,β-unsaturated *N*-alkoxyamide **20** (70.6 mg, 0.50 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.24 mL, 1.05 mmol), *i*-$PrNEt_2$ (0.35 mL, 2.0 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.50 mL, 0.50 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 20 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1 to 1 : 1) to give TBS-protected γ-phenyl amide **21** (18.7 mg, 22%, *E*/*Z* >20/1) and TBS-protected α-phenyl amide **22** (28.9 mg, 35%).

(3*E*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-4-phenyl-3-butenamide (21). A yellow oil; IR (neat): 3294, 1644 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.61-7.21 (5H, m), 6.51 (1H, d, *J* = 15.9 Hz), 6.30 (1H, dt, *J* = 15.9, 7.2 Hz), 6.18 (1H, br s), 3.71 (2H, t, *J* = 5.7 Hz), 3.39 (2H, q, *J* = 6.0 Hz), 3.12 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.72 (2H, quint, *J* = 5.7 Hz), 0.89 (9H, s), 0.04 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ: 170.5, 136.7, 134.1, 128.5, 127.6, 126.3, 122.7, 62.2, 41.1, 38.2, 31.6, 25.9, 18.2, -5.5; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{19}H_{32}O_2NSi$ $[M + H]^+$ 334.2197, found 334.2191.

***N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-2-phenyl-3-butenamide (22).** A pale yellow oil; IR (neat): 3299, 1650 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.36-7.24 (5H, m), 6.24 (1H, ddd, *J* = 17.2, 10.2, 7.5 Hz), 6.06 (1H, br s), 5.23 (1H, br d, *J* = 9.9 Hz), 5.12 (1H, br d, *J* = 17.4 Hz), 4.11 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 3.66 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.37 (2H, br q, *J* = 6.3 Hz), 1.69 (2H, quint, *J* = 6.3 Hz), 0.88 (9H, s), 0.03 (6H, br s); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ: 171.5, 138.9, 136.6, 128.7, 128.1, 127.2,

117.5, 61.9, 57.5, 38.0, 31.5, 25.9, 18.2, -5.5; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{19}H_{32}O_2NSi$ $[M + H]^+$ 334.2197, found 334.2187.

(2*E*)-1-(2-Isoxazolidinyl)-2-methyl-2-buten-1-one (23a). To a solution of (*E*)-2-methyl-2-butenoic acid (2.00 g, 20 mmol) in CH_2Cl_2 (7.0 mL) were added oxalyl chloride (2.1 mL, 24 mmol) and a few drops of DMF under an argon at room temperature. After being strirred for 2 h at room temperature, the solvent and excess of oxalyl chloride were removed under reduced pressure to give crude product (acyl chloride) which was used without further purification. Subsequently, to the solution of the acyl chloride in CH_2Cl_2 (44 mL) were added isoxazolidine hydrochloride[26)] (2.2 g, 42 mmol) and pyridine (3.4 mL, 42 mmol) at 0 °C. After being stirred overnight at room temperature, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The mixture was washed with 1 M HCl, saturated $NaHCO_3$, and saturated NaCl. The organic phase was dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to afford **23a** (1.52 g, 49%, *E*/*Z* >20/1) as a pale yellow oil. IR (neat): 1659, 1623 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.17 (1H, qq, *J* = 6.9, 1.5 Hz), 3.93 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.76-3.71 (2H, m), 2.28 (2H, br quint, *J* = 6.9 Hz), 1.87 (3H, br s), 1.75 (3H, dq, *J* = 6.9, 1.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 171,8, 131.1, 130.9, 68.8, 44.7, 27.3, 13.6, 13.5; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_8H_{13}O_2NNa$ $[M + Na]^+$ 178.0839, found 178.0840.

Nucleophilic phenylation of vinylketene *N*,*O*-acetal O *in situ* from 23a [Table 6, entry 1]. To a solution of **23a** (54.3 mg, 0.35 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.17 mL, 0.74 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.24 mL, 1.4 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.35 mL, 0.35 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 7 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1 to EtOAc) to give γ-phenyl α,β-unsaturated amide **24aA** (2.0 mg, 2%, *E*/*Z* >20/1) and TBS-protected amide **25aA** (52.0 mg, 43%, *E*/*Z* = 10/1).

(2*E*)-*N*-(3-Hydroxypropyl)-2-methyl-4-phenyl-2-butenamide (24aA). A pale yellow oil; IR (neat): 3331, 1659, 1615 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.33-7.17 (5H, m), 6.49 (1H, br t, *J* = 7.2 Hz), 6.18 (1H, br s), 3.63 (2H, br t, *J* = 5.4 Hz), 3.51-3.45 (4H, m), 3.33 (1H, br s), 1.97 (3H, s), 1.70 (2H, quint, *J* = 5.7 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.5, 139.2, 134.4, 131.4, 128.6, 128.4, 126.4, 59.3, 36.5, 34.5, 32.3, 12.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{14}H_{19}O_2NNa$ $[M + Na]^+$ 256.1308, found 256.1308.

(2*E*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-2-methyl-4-phenyl-2-butenamide (25aA). A yellow oil; An inseparable mixture of *E*/*Z* isomers. *E*/*Z* = 10/1; IR (neat): 3321, 1661, 1620 cm^{-1}; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.57-7.16 (5H, m), 6.41-6.38 (2H, m), 3.74 (20/11H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.61 (2/11H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.52 (2/11H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.48 (20/11H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.43 (20/11H, q, *J* = 6.0 Hz), 3.34 (2/11H, q, *J* = 6.0 Hz), 1.98 (3/11H, s), 1.96 (30/11H, s), 1.74 (20/11H, br quint, *J* = 6.0 Hz), 1.64 (2/11H, br quint, *J* = 6.0 Hz), 0.87 (9H, s), 0.03 (6H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 169.3, 169.1 (*Z*), 139.4, 139.3 (*Z*), 133.1, 133.0 (*Z*), 132.4 (*Z*), 132.3, 128.9 (*Z*), 128.7 (*Z*), 128.6, 128.5, 126.3, 126.2 (*Z*), 62.83 (*Z*), 62.78, 38.72 (*Z*), 38.67, 34.5, 34.1 (*Z*), 31.54 (*Z*), 31.48, 25.92, 25.88 (*Z*), 18.4, 13.04 (*Z*), 13.00, -5.4, -5.5 (*Z*); ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{20}H_{33}O_2NNaSi$ $[M + Na]^+$ 370.2173, found 370.2172.

[Table 6, entry 2]. To a solution of **23a** (54.3 mg, 0.35 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.17 mL, 0.74 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.24 mL, 1.4 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 1.05 mL, 1.05 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 20 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1 to EtOAc) to give γ-phenyl α,β-unsaturated amide **24aA** (2.0 mg, 2%, *E*/*Z* >20/1) and TBS-protected amide **25aA** (65.3 mg, 54%, *E*/*Z* = 10/1).

Nucleophilic phenylation of vinylketene *N*,*O*-acetal with various silylating agents [Table 7, entry 1]. To a solution of **23a** (54.3 mg, 0.35 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TMSOTf (0.13 mL, 0.74 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.24 mL, 1.4 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 1.05 mL, 1.05 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 7.5 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give TMS-protected γ-phenyl α,β-unsaturated amide **62aA** (27.2 mg, 25%, *E*/*Z* >20/1).

(2*E*)-2-Methyl-4-phenyl-*N*-[3-[(trimethylsilyl)oxy]propyl]-2-butenamide (62aA). A pale yellow oil; IR (neat): 3323, 1661, 1621 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 7.32-7.17 (5H, m), 6.49 (1H, br s), 6.40 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 3.70 (2H, t, *J* = 5.7 Hz), 3.48 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.37 (2H, q, *J* = 5.7 Hz), 1.93 (3H, s), 1.72 (2H, quint, *J* = 5.7 Hz), 0.08 (9H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ: 168.6, 139.8, 133.2, 132.0, 128.6, 128.5, 126.3, 62.1, 38.8, 34.5, 31.4, 12.7, -0.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{17}H_{27}O_2NNaSi$ $[M + Na]^+$ 328.1703, found 328.1697.

[Table 7, entry 2]. To a solution of **23a** (54.3 mg, 0.35 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TESOTf (0.17 mL, 0.74 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.24 mL, 1.4 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 1.05 mL, 1.05 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 24 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1 to EtOAc) to give γ-phenyl α,β-unsaturated amide **24aA** (9.6 mg, 14%, *E*/*Z* >20/1) and TES-protected amide **63aA** (40.9 mg, 39%, *E*/*Z* >20/1).

(2*E*)-2-Methyl-4-phenyl-*N*-[3-[(triethylsilyl)oxy]propyl]-2-butenamide (63aA). A pale yellow oil; IR (neat): 3322, 1661, 1620 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 7.33-7.17 (5H, m), 6.48 (1H, br s), 6.37 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 3.73 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 3.48 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.38 (2H, q, *J* = 5.4 Hz), 1.93 (3H, s), 1.73 (2H, quint, *J* = 5.7 Hz), 0.93 (9H, t, *J* = 7.8 Hz), 0.58 (6H, q, *J* = 7.8 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ: 168.8, 139.8, 133.0, 132.3, 128.6, 128.5, 126.2, 62.4, 38.8, 34.5, 31.6, 12.8, 6.6, 4.2; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{20}H_{33}O_2NNaSi$ $[M + Na]^+$ 370.2173, found 370.2166.

[Table 7, entry 4]. To a solution of **23a** (54.3 mg, 0.35 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TIPSOTf (0.20 mL, 0.74 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.24 mL, 1.4 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 1.05 mL, 1.05 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 6 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give TIPS-protected γ-phenyl α,β-unsaturated amide **64aA** (54.1 mg, 40%, *E*/*Z* = 9/1).

(2*E*)-2-Methyl-4-phenyl-*N*-[3-[[tris(1-methylethyl)silyl]oxy]propyl]-2-butenamide (64aA). A pale yellow oil; An inseparable mixture of *E*/*Z* isomers. *E*/*Z* = 9/1; IR (neat): 3323, 1660, 1620 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.32-7.15 (5H, m), 6.43 (1H, br s), 6.36 (1H, br t, *J* = 7.2 Hz), 3.82 (18/10H, t, *J* = 5.4 Hz), 3.70 (2/10H, t, *J* = 5.4 Hz), 3.48-3.43 (4H, m), 1.96 (3H, s), 1.77 (2H, br quint, *J* = 5.4 Hz), 1.08-1.02 (21H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 169.5, 139.4, 133.3, 132.5, 128.6, 128.4, 126.3, 63.0, 38.7, 34.5, 31.5, 17.9, 13.0, 11.8; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{23}H_{39}O_2NNaSi$ $[M + Na]^+$ 412.2642, found 412.2640.

[Table 7, entry 5]. To a solution of **23a** (54.3 mg, 0.35 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.25 mL, 1.09 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.24 mL, 1.4 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 1.05 mL, 1.05 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 4 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3

M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give TBS-protected γ-phenyl α,β-unsaturated amide **25aA** (67.1 mg, 55%, *E*/*Z* = 10/1).

Nucleophilic phenylation of vinylketene *N*,*O*-acetal with various bases [Table 8, entry 2]. To a solution of **23a** (54.3 mg, 0.35 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.17 mL, 0.74 mmol), Et_3N (0.20 mL, 1.4 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 1.05 mL, 1.05 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1 to EtOAc) to give γ-phenyl α,β-unsaturated amide **24aA** (14.0 mg, 17%, *E*/*Z* >20/1) and TBS-protected amide **25aA** (49.6 mg, 41%, *E*/*Z* = 10/1).

[Table 8, entry 3]. To a solution of **23a** (54.3 mg, 0.35 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.17 mL, 0.74 mmol), 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (TMP) (0.24 mL, 1.4 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 1.05 mL, 1.05 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 4 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1 to EtOAc) to give γ-phenyl α,β-unsaturated amide **24aA** (3.3 mg, 4%, *E*/*Z* >20/1) and TBS-protected amide **25aA** (43.8 mg, 36%, *E*/*Z* = 10/1).

Sequential nucleophilic phenylation/silylation of vinylketene *N*,*O*-acetal generated from α,β-unsaturated *N*-alkoxyamide 23a [Scheme 63]. To a solution of α,β-unsaturated *N*-alkoxyamide **23a** (54.3 mg, 0.35 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.17 mL, 0.74 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.24 mL, 1.4 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 1.05 mL, 1.05 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After the addition, the reaction mixture was stirred at rt for 13.5 h. Then this reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. To a solution of crude product in THF (2.5 mL) were added imidazole (88.5 mg, 1.3 mmol), DMAP (13.4 mg, 0.11 mmol), and TBSCl (180 mg, 1.2 mmol) at 0 °C. After being stirred overnight at room temperature, the reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$. The mixture was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, the residue was purified by flash column chromatography

(Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give TBS-protected γ-phenyl α,β-unsaturated amide **25aA** (77.1 mg, 63%, *E*/*Z* = 10/1).

Sequential nucleophilic phenylation/silylation of vinylketene *N*,*O*-acetal [Scheme 64].

To a solution of α,β-unsaturated *N*-alkoxyamide **23a** (54.3 mg, 0.35 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.17 mL, 0.74 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.24 mL, 1.4 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 1.05 mL, 1.05 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After the addition, the reaction mixture was stirred at 40 °C for 5.5 h. Then this reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. To a solution of crude product in THF (2.5 mL) were added imidazole (88.5 mg, 1.3 mmol), DMAP (13.4 mg, 0.11 mmol), and TBSCl (180 mg, 1.2 mmol) at 0 °C. After being stirred overnight at room temperature, the reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$. The mixture was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, the residue was purified by flash column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give TBS-protected γ-phenyl α,β-unsaturated amide **25aA** (80.5 mg, 66%, *E*/*Z* = 10/1).

第７節　第２章第２節の実験

[Scheme 66, (3)]. To a solution of **66**[48] (28.6 mg, 0.20 mmol) in CH_2Cl_2 (0.71 mL) were added TBSOTf (0.10 mL, 0.42 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.13 mL, 0.80 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.60 mL, 0.60 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 7.5 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC ($CHCl_3$: MeOH = 10 : 1) to give β,γ-unsaturated amide **68** (4.8 mg, 21%).

***N*,2-Dimethyl-3-butenamide (68).** A colorless oil; IR (neat): 3300, 1654, 1637 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.90 (1H, ddd, *J* = 17.4, 10.2, 7.8 Hz), 5.64 (1H, br s), 5.23-5.16 (2H, m), 2.99 (1H, quint, *J* = 7.2 Hz), 2.80 (3H, d, *J* = 5.1 Hz), 1.28 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.3, 138.4, 116.9, 45.4, 26.4, 16.8; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_6H_{11}ONNa$ $[M + Na]^+$ 136.0733, found 136.0732.

1-(2-Isoxazolidinyl)-2-methyl-3-buten-1-one (69). To a solution of 2-methyl-3-butenoic acid (200 mg, 2.0 mmol) in CH_2Cl_2 (6.0 mL) was added 4-methylmorpholine (0.44 mL, 4.0 mmol) at 0 °C. After 15 minutes, ethyl chloroformate (0.19 mL, 2.0 mmol) was added dropwise and stirring for 15 minutes at 0 °C. Subsequently, isoxazolidine hydrochloride[26] (219 mg, 2.0 mmol) was added at 0 °C and this solution was gradually warmed to room temperature. After being stirred overnight at room temperature, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The mixture was washed with 1 M HCl, saturated $NaHCO_3$, and saturated NaCl. The organic phase was dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give **69** (122 mg, 0.79 mmol, 40%) as a colorless oil; IR (neat): 1651, 1634 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.93 (1H, ddd, *J* = 17.4, 10.2, 7.7 Hz), 5.17-5.07 (2H, m), 3.96 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.79-3.61 (3H, m), 2.31 (2H, br quint, *J* = 6.9 Hz), 1.25 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.6, 137.8, 115.4, 69.3, 43.1, 40.8, 27.4, 16.6; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_8H_{13}O_2NNa$ $[M + Na]^+$ 178.0839, found 178.0840.

Nucleophilic phenylation of vinylketene *N*,*O*-acetal O generated from β,γ-unsaturated *N*-alkoxyamide 69 [Scheme 70]. To a solution of β,γ-unsaturated *N*-alkoxyamide (54.3 mg, 0.35 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.17 mL, 0.74 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.24 mL, 1.4 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 1.05 mL, 1.05 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After the addition, the reaction mixture was stirred at 40 °C for 4 h. Then this reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced

pressure. To a solution of crude product in THF (2.5 mL) were added imidazole (88.5 mg, 1.3 mmol), DMAP (13.4 mg, 0.11 mmol), and TBSCl (180 mg, 1.2 mmol) at 0 °C. After being stirred overnight at room temperature, the reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$. The mixture was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, the residue was purified by flash column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give TBS-protected γ-phenyl α,β-unsaturated amide **25aA** (72.0 mg, 59%, *E*/*Z* = 5/1).

第８節　第２章第３節の実験

General procedure for preparation of α,β-unsaturated carboxylic acid methyl ester[53a)]**.**
To a solution of 3-hydroxy-2-methylene-butanoic acid methyl ester (0.61 mL, 5.0 mmol) in MeOH (20 mL) were added arylboronic acid (20 mmol) and $[Rh(cod)Cl]_2$ (12.0 mg, 0.50 mol%) at room temperature. After being stirred at reflux overnight, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 10 : 1) to give α,β-unsaturated carboxylic acid methyl ester in the yields as described below.

(2*E*)-2-[(3-Methylphenyl)methyl]-2-butenoic acid methyl ester. 87% yield; A colorless oil; *E*/*Z* >20/1; IR ($CHCl_3$): 1717, 1650 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.17-6.97 (5H, m), 3.69 (3H, s), 3.66 (2H, s), 2.31 (3H, s), 1.89 (3H, d, *J* = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 168.0, 139.4, 138.8, 137.8, 131.9, 128.9, 128.1, 126.7, 125.1, 51.6, 31.8, 21.4, 14.6; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{13}H_{16}O_2Na$ $[M + Na]^+$ 227.1043, found 227.1040.

(2*E*)-2-[(2-Methoxyphenyl)methyl]-2-butenoic acid methyl ester. 88% yield; A pale yellow oil; *E*/*Z* >20/1; IR ($CHCl_3$): 1716, 1649 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.16 (1H, br t, *J* = 7.8 Hz), 7.08-7.01 (2H, m), 6.87-6.82 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.67 (2H, s), 1.82 (3H, d, *J* = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 168.3, 157.2, 139.3, 131.1, 128.7, 127.5, 127.0, 120.2, 109.9, 55.2, 51.6, 26.2, 14.5; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{13}H_{16}O_3Na$ $[M + Na]^+$ 243.0992, found 243.0987.

(2*E*)-2-[[2-(Trifluoromethyl)phenyl]methyl]-2-butenoic acid methyl ester. 68% yield; A colorless oil; *E*/*Z* >20/1; IR ($CHCl_3$): 1717, 1650 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.64 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.41 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.30-7.18 (2H, m), 7.11 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.90 (2H, s), 3.69 (3H, s), 1.80 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 167.9, 141.0, 137.9, 131.8, 130.3, 128.4 (q, *J* = 29.6 Hz), 128.2, 126.0, 125.9 (q, *J* = 5.9 Hz), 124.6 (q, *J* = 272.1 Hz), 51.8, 28.1, 14.5; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{13}H_{13}O_2F_3Na$ $[M + Na]^+$ 281.0760, found 281.0758.

General procedure for preparation of α,β-unsaturated carboxylic acid 60. To a solution of α,β-unsaturated ester (1.0 equiv) in $EtOH/H_2O$ (v/v = 4 : 3, 0.14 M) was added $LiOH{\cdot}H_2O$ (3.0 equiv) at room temperature. After being stirred at 100 °C for overnight, this reaction mixture was diluted with $CHCl_3$ and water. The water layer was washed with $CHCl_3$ three time. Subsequently, the water layer was acidified with an aq. solution of HCl (1 M) until pH = 1 and the resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 2) to give α,β-unsaturated carboxylic acid **60b**, **60g-60s** in the yields as described below. (**60c**[54, 55)], **60d**[56, 57, 58)], **60e**[59, 60, 61)], and **60f**[62, 63)] are already known compounds.)

(2*E*/*Z*)-2-Ethyl-2-butenoic acid (60b)[54]**.** Quantative yield; A pale yellow oil; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. *E/Z* = 4/1; IR (neat): 2972, 1687, 1642 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.98 (4/5 H, q, *J* = 7.2 Hz), 6.17 (1/5 H, br q, *J* = 7.2 Hz), 2.37-2.25 (2H, m), 2.04 (3/5 H, br d, *J* = 7.5 Hz), 1.84 (12/5 H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.06 (3/5 H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.03 (12/5 H, t, *J* = 7.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 174.0 (*Z*), 173.5, 139.6, 139.0 (Z), 134.3, 133.6 (Z), 27.3 (Z), 19.3, 16.0 (Z), 14.2, 13.7 (Z), 13.4; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_6H_9O_2$ $[M - H]^+$ 113.0608, found 113.0598.

(2*E*)-2-(Phenylmethyl)-2-butenoic acid (60g)[53]**.** 94% yield; White solid; *E/Z* >20/1; IR ($CHCl_3$): 3012, 1691, 1642 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.29-7.15 (6H, m), 3.69 (2H, s), 1.92 (3H, d, *J* = 7.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.4, 141.8, 139.3, 131.4, 128.3, 128.1, 126.0, 31.5, 14.9; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{11}H_{12}O_2Na$ $[M + Na]^+$ 199.0730, found 199.0726.

(2*E*)-2-[(4-Methylphenyl)methyl]-2-butenoic acid (60h)[53]**.** Quantative yield; White solid; *E/Z* >20/1; IR ($CHCl_3$): 3011, 1690, 1642 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.16 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 7.07 (4H, m), 3.64 (2H, s), 2.30 (3H, s), 1.91 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.9, 141.4, 136.2, 135.5, 131.6, 129.1, 128.1, 31.1, 21.0, 14.9; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{12}H_{14}O_2Na$ $[M + Na]^+$ 213.0886, found 213.0887.

(2*E*)-2-[(4-Methoxyphenyl)methyl]-2-butenoic acid (60i)[53]**.** 77% yield; White solid; *E/Z* >20/1; IR ($CHCl_3$): 3012, 1688, 1642 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.18-7.08 (3H, m), 6.80 (2H, br d, *J* = 8.7 Hz), 3.77 (3H, s), 3.62 (2H, s), 1.92 (3H, d, *J* = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.2, 157.8, 141.3, 131.8, 131.4, 129.1, 113.7, 55.1, 30.6, 14.8; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{12}H_{14}O_3Na$ $[M + Na]^+$ 229.0835, found 229.0836.

(2*E*)-2-[[4-(Trifluoromethyl)phenyl]methyl]-2-butenoic acid (60j)[53]**.** 84% yield; White solid; *E/Z* >20/1; IR ($CHCl_3$): 2944, 1687, 1643 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.51 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.31-7.20 (3H, m), 3.73 (2H, s), 1.92 (3H, d, *J* = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.4, 143.4, 142.5, 130.6, 128.47, 128.51 (q, *J* = 32.0 Hz), 125.3 (q, *J* = 3.8 Hz), 124.3 (q, *J* = 270.2 Hz), 31.5, 15.0; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{12}H_{10}O_2F_3$ $[M - H]^+$ 243.0638, found 243.0638.

(2*E*)-2-[(4-Bromophenyl)methyl]-2-butenoic acid (60k)[53]**.** 84% yield; White solid; *E/Z* >20/1; IR ($CHCl_3$): 3014, 1687, 1643 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.38 (2H, d, *J* =8.4 Hz), 7.18 (1H, q, *J* =7.5 Hz), 7.06 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 3.63 (2H, s), 1.91 (3H, d, *J* = 7.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.0, 142.1, 138.3, 131.4, 131.0, 129.9, 119.8, 31.0, 15.0; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{11}H_{10}O_2{}^{79}Br$ $[M - H]^+$ 252.9870, found 252.9872.

(2*E*)-2-[(4-Fluoropheny)methyl]-2-butenoic acid (60l)[53]**.** 92% yield; White solid; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. *E/Z* = 16/1; IR ($CHCl_3$): 2940, 1691, 1642 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ: 7.21-7.11 (3H, m), 6.98-6.90 (2H, m), 3.64 (32/17H, s), 3.55 (2/17H, s), 2.07 (3/17 H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.92 (48/17 H, d, *J* = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.6, 161.4 (d, *J* = 240.0 Hz), 142.3 (*Z*), 141.8, 134.9, 131.4, 131.2 (*Z*), 130.4 (*Z*) (d, *J* = 7.8 Hz), 129.6 (d, *J* = 7.8 Hz), 115.1 (d, *J* = 21 Hz), 39.2 (*Z*), 30.8, 16.1 (*Z*), 14.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{11}H_{10}O_2F$ $[M - H]^+$ 193.0670, found 193.0665.

(2*E*)-2-[(3-Methylphenyl)methyl]-2-butenoic acid (60m). 79% yield; White solid; *E*/*Z* >20/1; IR ($CHCl_3$): 3012, 1687, 1642 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.22-7.12 (2H, m), 6.99-6.98 (3H, m), 3.65 (2H, s), 2.31 (3H, s), 1.91 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.3, 141.7, 139.2, 137.9, 131.4, 128.9, 128.2, 126.8, 125.1, 31.4, 21.4, 14.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{12}H_{14}O_2Na$ $[M + Na]^+$ 213.0886, found 213.0886.

(2*E*)-2-[(3-Methoxyphenyl)methyl]-2-butenoic acid (60n)[53]. Quantative yield; White solid; *E*/*Z* >20/1; IR ($CHCl_3$): 3011, 1687, 1642 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.22-7.15 (2H, m), 6.79-6.70 (3H, m), 3.77 (3H, s), 3.66 (2H, s), 1.91 (3H, d, *J* = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.1, 159.6, 141.9, 140.9, 131.2, 129.3, 120.5, 114.1, 111.2, 55.1, 31.5, 14.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{12}H_{14}O_3Na$ $[M + Na]^+$ 229.0835, found 229.0835.

(2*E*)-2-[[3-(Trifluoromethyl)phenyl]methyl]-2-butenoic acid (60o)[53]. 98% yield; White solid; An inseparable mixture of *E*/*Z* isomers. *E*/*Z* = 17/1; IR ($CHCl_3$): 3032, 1688, 1644 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.46-7.36 (3H, m), 7.27-7.20 (2H, m), 3.74 (34/18H, s), 3.64 (2/18H, s), 2.10 (3/18H, d, *J* = 7.5 Hz), 1.94 (51/18H, d, *J* = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.6, 142.5, 140.3, 131.6, 130.8 (q, *J* = 31.8 Hz), 130.6, 128.8, 124.9 (q, *J* = 3.8 Hz), 124.1 (q, *J* = 270.3 Hz), 123.0 (q, *J* = 4.0 Hz), 31.4, 15.0; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{12}H_{10}O_2F_3$ $[M - H]^+$ 243.0638, found 243.0637.

(2*E*)-2-[(2-Methylphenyl)methyl]-2-butenoic acid (60p)[53]. 94% yield; White solid; *E*/*Z* >20/1; IR ($CHCl_3$): 3012, 1688, 1643 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.30-7.25 (1H, m), 7.17-7.08 (3H, m), 6.97-6.94 (1H, m), 3.62 (2H, s), 2.35 (3H, s), 1.84 (3H, d, *J* = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.9, 142.3, 136.9, 136.2, 130.7, 130.3, 126.6, 126.0, 125.9, 28.7, 19.8, 14.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{12}H_{13}O_2$ $[M - H]^+$ 189.0921, found 189.0918.

(2*E*)-2-[(2-Methoxyphenyl)methyl]-2-butenoic acid (60q). 94% yield; White solid; *E*/*Z* >20/1; IR ($CHCl_3$): 3011, 1691, 1642 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.22-7.14 (2H, m), 7.08 (1H, br d, *J* = 7.2 Hz), 6.87-6.82 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.65 (2H, s), 1.85 (3H, d, *J* = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.6, 157.2, 142.0, 130.7, 128.7, 127.2, 127.1, 120.3, 109.9, 55.1, 25.8, 14.7; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{12}H_{14}O_3Na$ $[M + Na]^+$ 229.0835, found 229.0832.

(2*E*)-2-[[2-(Trifluoromethyl)phenyl]methyl]-2-butenoic acid (60r). 86% yield; White solid; *E*/*Z* >20/1; IR ($CHCl_3$): 2990, 1691, 1645 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.64 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.44-7.26 (3H, m), 7.12 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.90 (2H, s), 1.80 (3H, d, *J* = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.8, 143.9, 137.6, 131.9, 129.8, 128.5 (q, *J* = 29.6 Hz), 128.1, 126.1, 126.0 (q, *J* = 6.2 Hz), 124.6 (q, *J* = 272.3 Hz), 27.7, 14.8; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{12}H_{10}O_2F_3$ $[M - H]^+$ 243.0638, found 243.0638.

(2*E*)-2-[(1-Naphthalenyl)methyl]-2-butenoic acid (60s)[53]. 93% yield; White solid; *E*/*Z* >20/1; IR ($CHCl_3$): 3012, 1687, 1643 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.11 (1H, br d, *J* = 8.1 Hz), 7.86 (1H, br d, *J* = 9.0 Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.56-7.47 (2H, m), 7.41-7.33 (2H, m), 7.12 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 4.13 (2H, s), 1.83 (3H, d, *J* = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 173.4, 143.2, 134.2, 133.7, 131.9, 130.3, 128.7, 126.7, 125.9, 125.50, 125.46, 123.6, 123.2, 28.2, 14.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{15}H_{13}O_2$ $[M - H]^+$ 225.0921, found 225.0918.

General procedure for preparation of α,β-unsaturated *N*-alkoxyamides (23) [Scheme 72]. To a solution of α,β-unsaturated carboxylic acid (2.0 mmol) in CH_2Cl_2 (0.70 mL) were added oxalyl chloride (0.20 mL, 2.4 mmol) and a few drops of DMF under an argon atmosphere at room temperature. After being strirred for 2 h at room temperature, the solvent and excess of oxalyl chloride were removed under reduced pressure to give crude product (acyl chloride) which was used without further purification. Subsequently, to the solution of the acyl chloride in CH_2Cl_2 (4.3 mL) were added isoxazolidine hydrochloride[26] (0.22 g, 2.0 mmol) and pyridine (0.34 mL, 4.2 mmol) at 0 °C. After being stirred overnight at room temperature, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The mixture was washed with 1 M HCl, saturated $NaHCO_3$, and saturated NaCl. The organic phase was dried over $MgSO_4$, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give α,β-unsaturated *N*-alkoxyamides **23b-23t** in the yields shown in Scheme 72.

(2*E*)-2-Ethyl-1-(2-isoxazolidinyl)-2-buten-1-one (23b). A yellow oil; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. *E*/*Z* = 10/1; IR (neat): 1660, 1630 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.04 (10/11H, qt, *J* = 6.9, 0.9 Hz), 5.55 (1/11H, qt, *J* = 6.9,1.5 Hz), 3.94 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.78-3.74 (2H, m), 2.38 (2H, br q, *J* = 7.5 Hz), 2.28 (2H, br quint, *J* = 6.9 Hz), 1.76 (30/11H, dt, *J* = 6.9, 0.6 Hz), 1.69 (3/11H, dt, *J* = 6.9, 1.5 Hz), 1.09-0.98 (3H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.0, 137.7 (*Z*), 137.5, 129.8, 68.8, 44.7, 27.2, 27.0 (*Z*), 20.6, 14.7 (*Z*), 13.2, 12.8, 12.1 (*Z*); ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_9H_{15}O_2NNa$ $[M + Na]^+$ 192.0995, found 192.0994.

(2*E*/*Z*)-1-(2-Isoxazolidinyl)-2-(1-methylethyl)-2-buten-1-one (23c). A pale yellow oil; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. *E*/*Z* = 9/1; IR (neat): 1661, 1634 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.72 (9/10H, qd, *J* = 7.2, 0.9 Hz), 5.52 (1/10H, qd, *J* = 6.9, 1.5 Hz), 3.95 (2H, t, *J* = 7.2

Hz), 3.77-3.72 (2H, m), 2.87 (9/10H, septd, *J* = 6.9, 0.9 Hz), 2.60 (1/10H, sept, *J* = 6.9 Hz), 2.40-2.24 (2H, m), 1.75 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.14 (54/10H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.07 (6/10H, d, *J* = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 178.3 (Z), 170.71, 142.3 (*Z*), 141.3, 126.8, 68.8, 44.5, 43.0 (*Z*), 27.7, 27.4, 21.1 (*Z*), 21.0, 14.8 (*Z*), 13.8 (*Z*), 13.0; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{10}H_{17}O_2NNa$ [M + Na]$^+$ 206.1152, found 206.1150.

(2*E*)-1-(2-Isoxazolidinyl)-2-(2-propen-1-yl)-4-butene-1-one (23d). A yellow oil; *E*/*Z* >20/1; IR (neat): 1661, 1635 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.23 (1H, qt, *J* = 7.2, 0.9 Hz), 5.80 (1H, ddt, *J* = 17.1, 9.9, 6.3 Hz), 5.11-4.98 (2H, m), 3.93 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.78-3.73 (2H, m), 3.13 (2H, br d, *J* = 6.3 Hz), 2.26 (2H, br quint, *J* = 6.9 Hz), 1.78 (3H, dt, *J* = 7.2, 0.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.9, 135.0, 133.5, 132.5, 115.5, 69.1, 44.7, 31.8, 27.4, 13.7; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{10}H_{15}O_2NNa$ [M + Na]$^+$ 204.0995, found 204.0997.

(2*E*)-1-(2-Isoxazolidinyl)-2-phenyl-2-buten-1-one (23e). White solid; *E*/*Z* >20/1; IR ($CHCl_3$): 1646, 1619 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37-7.24 (5H, m), 6.40 (1H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.72 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.63-3.58 (2H, m), 2.20 (2H, br quint, *J* = 6.9 Hz), 1.80 (3H, d, *J* = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 169.2, 137.0, 135.1, 131.8, 128.6, 127.7, 126.9, 68.6, 44.5, 27.5, 14.8; ESI-HRMS calcd for $C_{13}H_{15}O_2NNa$ [M + Na]$^+$ 240.0995, found 240.0994.

(2*Z*)-2-Bromo-1-(2-isoxazolidinyl)-2-buten-1-one (23f). A pale yellow oil; *E*/*Z* 1/>20; IR (neat): 1634 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.63 (1H, q, *J* = 6.6 Hz), 4.02 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.81-3.76 (2H, m), 2.36 (2H, br quint, *J* = 6.9 Hz), 1.90 (3H, d, *J* = 6.6 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 163.5, 134.4, 116.5, 69.4, 45.0, 27.4, 17.2; ESI-HRMS calcd for $C_7H_{10}O_2N^{79}BrNa$ [M + Na]$^+$ 241.9787, found 241.9788.

(2*E*)-1-(2-Isoxazolidinyl)-2-(phenylmethyl)-2-buten-1-one (23g). A pale yellow oil; *E*/*Z* >20/1; IR (neat): 1663, 1630 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.28-7.13 (5H, m), 6.20 (1H, br q, *J* = 6.9 Hz), 3.74 (2H, s), 3.66 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.58-3.53 (2H, m), 2.00 (2H, br quint, *J* = 6.9 Hz), 1.88 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.6, 138.8, 134.7, 130.9, 128.2, 128.0, 125.7, 68.8, 44.9, 33.4, 27.2, 14.1; ESI-HRMS calcd for $C_{14}H_{17}O_2NNa$ [M + Na]$^+$ 254.1152, found 254.1147.

(2*E*)-1-(2-Isoxazolidinyl)-2-[(4-methylphenyl)methyl]-2-buten-1-one (23h). A yellow oil; IR (neat): *E*/*Z* >20/1; 1662, 1633 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.10-7.04 (4H, m), 6.18 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.72-3.67 (4H, m), 3.58-3.53 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.01 (2H, br quint, *J* = 7.2 Hz), 1.86 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.9, 135.8, 135.2, 135.0, 130.8, 128.8, 128.1, 68.7, 44.7, 32.6, 27.0, 20.7, 13.7; ESI-HRMS calcd for $C_{15}H_{19}O_2NNa$ [M + Na]$^+$ 268.1308, found 268.1305.

(2*E*)-1-(2-Isoxazolidinyl)-2-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2-buten-1-one (23i). A pale yellow oil; *E*/*Z* >20/1; IR (neat): 1664, 1635 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.12 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.79 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.16 (1H, br q, *J* = 6.9 Hz), 3.77 (3H, s), 3.71-3.66 (4H, m), 3.58-3.53 (2H, m), 2.02 (2H, br quint, *J* = 7.2 Hz), 1.87 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.1, 157.8, 135.3, 131.1, 130.7, 129.4, 113.6, 68.9, 55.1, 44.8, 32.3, 27.1, 13.8; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{15}H_{19}O_3NNa$ $[M + Na]^+$ 284.1257, found 284.1254.

(2*E*)-1-(2-Isoxazolidinyl)-2-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-2-buten-1-one (23j). A colorless oil; *E*/*Z* >20/1; IR (neat): 1661, 1618 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.51 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.32 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.35 (1H, q, *J* = 6.9 Hz), 3.80 (2H, s), 3.73 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.65-3.60 (2H, m), 2.11 (2H, br quint, *J* = 7.2 Hz), 1.86 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ_c 171.3, 143.6, 133.8, 133.2, 128.7, 128.5 (q, *J* = 32.1 Hz), 125.3 (q, *J* = 3.7 Hz), 124.3 (q, *J* = 270.1 Hz), 69.2, 44.5, 33.2, 27.2, 14.1; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{15}H_{16}O_2NF_3Na$ $[M + Na]^+$ 322.1025, found 322.1023.

(2*E*)-2-[(4-Bromophenyl)methyl]-1-(2-isoxazolidinyl)-2-buten-1-one (23k). A colorless oil; *E*/*Z* >20/1; IR (neat): 1661, 1622 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37 (2H, br d, *J* = 8.1 Hz), 7.08 (2H, br d, *J* = 8.1 Hz), 6.27 (1H, br q, *J* = 7.2 Hz), 3.72 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 3.68 (2H, s), 3.63-3.58 (2H, m), 2.10 (2H, br quint, *J* = 6.9 Hz), 1.85 (3H, d, *J* = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.4, 138.3, 134.2, 132.4, 131.3, 130.1, 119.7, 69.1, 44.5, 32.7, 27.2, 14.0; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{14}H_{16}O_2N^{79}BrNa$ $[M + Na]^+$ 332.0257, found 332.0259.

(2*E*)-2-[(4-Fluoropheny)methyl]-1-(2-isoxazolidinyl)-2-buten-1-one (23l). A colorless oil; *E*/*Z* >20/1; IR (neat): 1663, 1627 cm^{-1}; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.17-7.15 (2H, m), 6.95-6.92 (2H, m), 6.23 (1H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.71-3.69 (4H, m), 3.60-3.58 (2H, m), 2.07 (2H, br quint, *J* = 7.2 Hz), 1.86 (3H, d, *J* = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.8, 161.4 (d, *J* = 242.7 Hz), 134.9 (d, *J* = 3.2 Hz), 134.8, 131.8, 129.9 (d, *J* = 7.7 Hz), 115.1 (d, *J* = 21.0 Hz), 69.0, 44.6, 32.5, 27.2, 13.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{14}H_{16}O_2NFNa$ $[M + Na]^+$ 272.1057, found 272.1059.

(2*E*)-1-(2-Isoxazolidinyl)-2-[(3-methylphenyl)methyl]-2-buten-1-one (23m). A colorless oil; *E*/*Z* >20/1; IR (neat): 1662, 1634 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.14 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.01-6.96 (3H, m), 6.18 (1H, br q, *J* = 6.9 Hz), 3.70-3.65 (4H, m), 3.58-3.53 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.00 (2H, br quint, *J* = 6.9 Hz), 1.87 (3H, d, *J* = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.2, 139.1, 137.8, 135.0, 131.1, 129.2, 128.2, 126.7, 125.4, 68.9, 44.8, 33.2, 27.1, 21.3, 13.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{15}H_{19}O_2NNa$ $[M + Na]^+$ 268.1308, found 268.1307.

(2*E*)-1-(2-Isoxazolidinyl)-2-[(3-methoxyphenyl)methyl]-2-buten-1-one (23n). A yellow oil; *E*/*Z* >20/1; IR (neat): 1662, 1632 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.17 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.81-6.70

(3H, m), 6.21 (1H, br q, J = 6.9 Hz), 3.77 (3H, s), 3.73-3.69 (4H, m), 3.60-3.55 (2H, m), 2.04 (2H, br quint, J = 6.9 Hz), 1.87 (3H, d, J = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$,) δ: 172.0, 159.6, 140.8, 134.7, 131.6, 129.2, 120.8, 114.1, 111.4, 68.9, 55.0, 44.8, 33.3, 27.2, 13.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{15}H_{19}O_3NNa$ [M + Na]$^+$ 284.1257, found 284.1252.

(2*E*)-1-(2-Isoxazolidinyl)-2-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-2-buten-1-one (23o). A pale yellow oil; *E*/*Z* >20/1; IR (neat): 1662, 1627 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.49-7.36 (4H, m), 6.34 (1H, br q, J = 7.2 Hz), 3.80 (2H, s), 3.70 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.63-3.61 (2H, m), 2.09 (2H, br quint, J = 7.2 Hz), 1.87 (3H, d, J = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ_c 171.4, 140.4, 133.7, 133.2, 132.1, 130.6 (q, J = 31.9 Hz), 128.8, 124.9 (q, J = 3.8 Hz), 124.2 (q, J = 270.4 Hz), 122.9 (q, J = 3.8 Hz), 69.1, 44.5, 33.0, 27.2, 14.1; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{15}H_{16}O_2NF_3Na$ [M + Na]$^+$ 322.1025, found 322.1018.

(2*E*)-1-(2-Isoxazolidinyl)-2-[(2-methylphenyl)methyl]-2-buten-1-one (23p). A colorless oil; *E*/*Z* >20/1; IR (neat): 1663, 1635 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.18-7.07 (4H, m), 6.19 (1H, br q, J = 6.9 Hz), 3.69 (2H, s), 3.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.56-3.51 (2H, m), 2.33 (3H, s), 1.96 (2H, br quint, J = 7.2 Hz), 1.85 (3H, br d, J = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.9, 136.7, 136.2, 134.1, 130.8, 129.8, 128.6, 126.0, 125.7, 68.8, 44.3, 30.6, 27.0, 19.4, 13.7; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{15}H_{19}O_2NNa$ [M + Na]$^+$ 268.1308, found 268.1303.

(2*E*)-1-(2-Isoxazolidinyl)-2-[(2-methoxyphenyl)methyl]-2-buten-1-one (23q). A yellow oil; *E*/*Z* >20/1; IR (neat): 1664, 1630 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.19-7.13 (2H, m), 6.87-6.81 (2H, m), 6.13 (1H, br q, J = 6.9 Hz), 3.82 (3H, s), 3.71-3.66 (4H, m), 3.56-3.51 (2H, m), 1.96 (2H, br quint, J = 6.9 Hz), 1.84 (3H, d, J = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 172.4, 157.2, 134.3, 131.3, 129.8, 127.3, 127.2, 120.2, 109.9, 68.7, 55.1, 45.1, 27.8, 27.1, 13.7; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{15}H_{19}O_3NNa$ [M + Na]$^+$ 284.1257, found 284.1252.

(2*E*)-1-(2-Isoxazolidinyl)-2-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-2-buten-1-one (23r). A pale yellow oil; *E*/*Z* >20/1; IR (neat): 1661, 1624 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.62 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.44-7.39 (2H, m), 7.29-7.26 (1H, m), 6.44 (1H, q, J = 7.2 Hz), 3.95 (2H, s), 3.79 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.67-3.65 (2H, m), 2.14 (2H, br quint, J = 7.2 Hz), 1.76 (3H, d, J = 7.2 Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.0, 137.8, 134.6, 133.2, 131.8, 129.9, 128.4 (q, J = 29.7 Hz), 126.0, 125.8 (q, J = 5.8 Hz), 124.6 (q, J = 272.2 Hz), 69.2, 44.3, 29.7, 27.2, 14.0; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{15}H_{16}O_2NF_3Na$ [M + Na]$^+$ 322.1025, found 322.1021.

(2*E*)-1-(2-Isoxazolidinyl)-2-[(1-naphthalenyl)methyl]-2-buten-1-one (23s). A pale orange oil; *E*/*Z* >20/1; IR (neat): 1662, 1626 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.07 (1H, br d, J = 8.4 Hz), 7.85-7.82 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.55-7.34 (4H, m), 6.26 (1H, q, J = 6.9 Hz), 4.18 (2H,

s), 3.47 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.43-3.38 (2H, m), 1.92 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.77 (2H, br quint, J = 6.9 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.8, 134.7, 134.4, 133.6, 131.8, 131.7, 128.5, 126.8, 126.2, 125.8, 125.5, 125.4, 123.6, 68.8, 44.6, 30.4, 26.9, 14.0; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{18}H_{19}O_2NNa$ [M + Na]$^+$ 304.1308, found 304.1301.

1-Cyclohexene-1-yl-2-(isoxazolidinyl)methanone (23t). An orange oil; IR (neat): 1658, 1622 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.39 (1H, sept, J = 1.8 Hz), 3.95 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.79-3.74 (2H, m), 2.33-2.24 (4H, m), 2.20-2.14 (2H, m), 1.71-1.59 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 171.4, 134.2, 133.0, 69.0, 44.8, 27.3, 25.2 (2C), 22.1, 21.6; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{10}H_{15}O_2NNa$ [M + Na]$^+$ 204.0995, found 204.0995.

General procedure for preparation of γ-phenylated α,β-unsaturated amides 25 [Table 9]. To a solution of α,β-unsaturated *N*-alkoxyamide (0.35 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.17 mL, 0.74 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.24 mL, 1.4 mmol), and Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O, 1.05 mL, 1.05 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After the addition, the reaction mixture was stirred at 40 °C and monitored by TLC until the complete consumption of **23**. Then this reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. To a solution of crude product in THF (2.5 mL) were added imidazole (88.5 mg, 1.3 mmol), DMAP (13.4 mg, 0.11 mmol), and TBSCl (180 mg, 1.2 mmol) at 0 °C. After being stirred overnight at room temperature, the reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$. The mixture was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, the residue was purified by flash column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give γ-phenylated α,β-unsaturated amide **25bA-25tA** in the yields shown in Table 9.

(2*E*/*Z*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-2-ethyl-4-phenyl-2-butenamide (25bA). A pale yellow oil; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. *E*/*Z* = 3/1; IR (neat): 3317, 1658, 1620 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.58-7.16 (5H, m), 6.42-6.39 (1H, m), 6.23-6.17 (1H, m), 3.75-3.72 (2H, m), 3.52 (2/4H, d, J = 7.5 Hz), 3.47 (6/4H, d, J = 7.5 Hz), 3.44-3.41 (2H, m), 2.50-2.43 (6/4H, m), 2.32 (2/4H, br q, J = 7.5 Hz), 1.78-1.72 (2H, m), 1.09 (3/4H, t, J = 7.5 Hz), 1.06 (9/4H, t, J = 7.5 Hz), 0.90 (9/4H, s), 0.87 (27/4H, s), 0.07 (6/4H, s), 0.02 (18/4H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 169.4, 139.5, 139.4, 131.4, 131.2 (*Z*), 128.9 (*Z*), 128.7 (*Z*), 128.6, 128.4, 126.3, 62.7, 38.5, 38.4 (*Z*), 34.1, 31.5, 25.9, 20.6, 20.5 (*Z*), 18.3, 13.6, -5.4 (*Z*), -5.5; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{21}H_{35}O_2NNaSi$ [M + Na]$^+$ 384.2329, found 384.2334.

(2*E*/*Z*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-2-(1-methylethyl)-4-phenyl-2-butenamide (25cA). A pale yellow oil; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. *E*/*Z* = 1/1; IR (neat):

3301, 1655, 1627 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.64-7.16 (5H, m), 6.42-6.18 (1H, m), 5.83 (1/2H, t, *J* = 7.5 Hz), 5.52 (1/2H, td, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 3.72 (2H, q, *J* = 5.7 Hz), 3.52-3.34 (4H, m), 2.94 (1/2H, sept, *J* = 6.9 Hz), 2.60 (1/2H, br sept, *J* = 6.9 Hz), 1.80-1.67 (2H, m), 1.23 (6/2H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.08 (6/2H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.89 (9/2H, s), 0.86 (9/2H, s), 0.05 (6/2H, s), 0.01 (6/2H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 170.7, 170.2, 145.3, 144.8, 140.3, 139.7, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 126.2, 126.1, 124.8, 62.54, 62.46, 38.03, 38.00, 35.4, 33.6, 32.1, 31.7, 31.6, 28.1, 25.90, 25.87, 25.86, 21.4, 21.3, 18.2, -5.5; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{22}H_{37}O_2NNaSi$ $[M + Na]^+$ 398.2486, found 398.2483.

(2*E*/*Z*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-2-(2-propen-1-yl)-4-phenyl-2-butenamide (25dA). A colorless oil; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. Ratio of *E/Z* isomer could not be calculated due to overlap signals of (*E*)-allylic protons with (*Z*)-allylic protons; IR (neat): 3315, 1656, 1620 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.59-7.16 (5H, m), 6.42 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.34 (1H, br s), 5.94-5.80 (1H, m), 5.16-5.06 (2H, m), 3.71 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.54-3.47 (2H, m), 3.41 (2H, q, *J* = 6.0 Hz), 3.20 (2H, t, *J* = 5.7 Hz), 1.72 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz), 0.86 (9H, s), 0.02 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 168.9, 139.4, 139.1, 135.2, 134.5, 134.3, 129.0, 128.7, 128.6, 128.5, 126.4, 115.9, 62.3, 38.3, 34.3, 34.0, 31.6, 31.4, 25.9, 25.6, 18.3, -5.4; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{22}H_{35}O_2NNaSi$ $[M + Na]^+$ 396.2329, found 396.2324.

(2*E*/*Z*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-2,4-diphenyl-2-butenamide (25eA). A yellow oil; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. Ratio of *E/Z* isomer could not be calculated due to overlap signals of olefinic protons with Ph protons; IR (neat): 3313, 1662, 1626 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.57-7.03 (11H, m), 5.57 (1H, br s), 3.58 (2H, t, *J* = 6.3 Hz), 3.41-3.34 (2H, m), 3.32 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 1.72-1.64 (2H, m), 0.84 (9H, s), -0.02 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 166.6, 139.1, 138.4, 136.5, 135.6, 135.5, 129.79, 129.76, 129.0, 128.9, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 126.2, 60.8, 37.1, 35.3, 32.0, 25.9, 25.5, 18.3, -5.5; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{25}H_{35}O_2NNaSi$ $[M + Na]^+$ 432.2329, found 432.2333.

(2*E*/*Z*)-2-Bromo-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-4-phenyl-2-butenamide (25fA). A yellow oil; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. Ratio of *E/Z* isomer could not be calculated due to overlap signals of (*Z*)-allylic protons with (*E*)-allylic protons; IR (neat): 3333, 1656, 1625 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.56-7.18 (6H, m), 7.06 (1H, br s), 3.74 (2H, t, *J* = 5.7 Hz), 3.64 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.46 (2H, q, *J* = 5.7 Hz), 1.78 (2H, quint, *J* = 5.7 Hz), 0.91 (9H, s), 0.08 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 161.3, 139.5, 139.3, 137.2, 136.5, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 126.5, 118.6, 62.1, 39.1, 38.9, 38.2, 31.6, 29.9, 26.2, 18.7, -5.0; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{19}H_{30}O_2N^{79}BrNaSi$ $[M + Na]^+$ 434.1121, found 434.1121.

(2*E*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-4-phenyl-2-(phenylmethyl)-2-butenamide (25gA). A pale yellow oil; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. *E/Z* = 12/1; IR (neat): 3313, 1658, 1622 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.63-7.19 (10H, m), 6.51 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.26 (1H, br s), 3.90 (2/13H, s), 3.88 (24/13H, s), 3.65 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.61 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 3.40 (2H, q, *J* = 6.0 Hz), 1.68 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz), 0.89 (9H, s), 0.04 (6H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 169.0, 139.04, 139.00, 136.1, 134.0, 133.8 (*Z*), 128.62, 128.58, 128.53, 128.51 (*Z*), 128.3, 126.4, 126.3, 126.2 (*Z*), 62.14, 62.09, 38.20, 38.15, 34.6, 33.0, 31.5, 25.91, 25.88, 18.3, -5.5; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{26}H_{37}O_2NNaSi$ $[M + Na]^+$ 446.2486, found 446.2482.

(2*E/Z*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-2-[(4-methylphenyl)methyl]-4-phenyl-2-butenamide (25hA). A pale yellow oil; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. Ratio of *E/Z* isomer could not be calculated due to overlap signals of allylic protons with C*H*$_2$OTBS protons; IR (neat): 3319, 1658, 1622 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.58-7.07 (9H, m), 6.47 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.15 (1H, br s), 3.78 (2H, br s), 3.62-3.56 (4H, m), 3.35 (2H, q, *J* = 6.0 Hz), 2.33 (3H, s), 1.64 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz), 0.86 (9H, s), 0.00 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 168.6, 138.8, 135.9, 135.8, 135.5, 135.4, 133.7, 133.5, 129.0, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 127.8, 127.1, 126.7, 126.1, 61.9, 38.1, 34.6, 34.3, 32.6, 31.6, 26.0, 21.1, 18.4, -5.2; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{27}H_{39}O_2NNaSi$ $[M + Na]^+$ 460.2642, found 460.2637.

(2*E/Z*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-2-[(4-methoxyphenyl)methyl]-4-phenyl-2-butenamide (25iA). A pale yellow oil; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. Ratio of *E/Z* isomer could not be calculated due to overlap signals of allylic protons with C*H*$_2$OTBS protons; IR (neat): 3322, 1655, 1616 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.58-7.12 (7H, m), 6.82 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.45 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.19 (1H, br s), 3.78 (3H, s), 3.75 (2H, s), 3.62-3.55 (4H, m), 3.33 (2H, q, *J* = 5.4 Hz), 1.63 (2H, quint, *J* = 5.4 Hz), 0.84 (9H, s), -0.02 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 169.0, 158.1, 139.1, 136.4, 136.3, 133.8, 133.6, 130.9, 129.2, 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 126.4, 114.0, 62.0, 55.2, 38.1, 34.5, 34.2, 32.0, 31.5, 25.9, 18.2, -5.5; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{27}H_{39}O_3NNaSi$ $[M + Na]^+$ 476.2591, found 476.2582.

(2*E/Z*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-4-phenyl-2-[[4-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]-2-butenamide (25jA). A pale yellow oil; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. *E/Z* = 7/1; IR (neat): 3316, 1658, 1618 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.57-7.18 (7H, m), 7.12 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 6.42-6.36 (2H, m), 3.90 (2/8H, s), 3.88 (14/8H, s), 3.65 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 3.59 (2/8H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.54 (14/8H, q, *J* = 7.8 Hz), 3.37 (2H, q, *J* = 5.4 Hz), 1.67 (2H, quint, *J* = 5.4 Hz), 0.83 (9H, s), -0.02 (6H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$,) δ: 168.8, 143.5, 138.7, 136.2, 136.1, 133.7, 133.6, 128.8 (q, *J* = 30.8 Hz), 128.73, 128.67, 128.4, 125.4 (q, *J* = 3.7 Hz), 124.2 (q, *J* = 270.0 Hz), 126.6, 62.6, 38.74 (*Z*), 38.68, 34.7, 34.3 (*Z*), 32.9, 31.3, 25.9, 18.2, -5.5; ESI-HRMS calcd for $C_{27}H_{36}O_2NF_3NaSi$ $[M + Na]^+$ 514.2360, found 514.2357.

(2*E*/*Z*)-2-[(4-Bromophenyl)methyl]-*N*-[3-[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-4-phenyl-2-butenamide (25kA). A pale yellow oil; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. Ratio of *E/Z* isomer could not be calculated due to overlap signals of (*E*)-allylic protons with (*Z*)-allylic protons; IR (neat): 3316, 1656, 1620 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.58-7.09 (9H, m), 6.39-6.32 (2H, m), 3.78 (2H, br s), 3.65 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 3.54 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.37 (2H, q, *J* = 5.4 Hz), 1.67 (2H, quint, *J* = 5.4 Hz), 0.85 (9H, s), 0.01 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 168.4, 138.5, 137.9, 136.0, 135.9, 133.4, 131.3, 129.9, 128.5, 128.4, 128.2, 126.3, 119.8, 62.4, 38.6, 34.7, 32.5, 31.5, 26.0, 18.4, -5.2; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{26}H_{36}O_2N^{79}BrNaSi$ $[M + Na]^+$ 524.1591, found 524.1595.

(2*E*/*Z*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-2-[(4-fluorophenyl)methyl]-4-phenyl-2-butenamide (25lA). A pale yellow oil; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. Ratio of *E/Z* isomer could not be calculated due to overlap signals of olefinic protons with N*H* proton; IR (neat): 3317, 1654, 1622 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.69-7.01 (9H, m), 6.47 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 6.39 (1H, br s), 3.87 (2H, s), 3.71 (2H, t, *J* = 5.7 Hz), 3.63 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.44 (2H, q, *J* = 5.7 Hz), 1.73 (2H, quint, *J* = 5.7 Hz), 0.92 (9H, s), 0.07 (6H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ_c 168.93, 168.89, 161.5 (d, *J* = 242.6 Hz), 138.9, 136.5, 134.8 (d, *J* = 3.3 Hz), 133.6, 129.8 (d, *J* = 7.7 Hz), 128.7, 128.5, 126.5, 115.3 (d, *J* = 21.3 Hz), 62.4, 38.4, 34.6, 32.2, 31.4, 25.9, 18.3, -5.5; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{26}H_{36}O_2NFNaSi$ $[M + Na]^+$ 464.2392, found 464.2383.

(2*E*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-2-[(3-methylphenyl)methyl]-4-phenyl-2-butenamide (25mA). A colorless oil; *E*/*Z* >20/1; IR (neat): 3317, 1656, 1620 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.32-7.00 (9H, m), 6.49 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 6.19 (1H, br s), 3.78 (2H, s), 3.61-3.55 (4H, m), 3.34 (2H, q, *J* = 6.0 Hz), 2.30 (3H, s), 1.63 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz), 0.84 (9H, s), -0.02 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 169.0, 139.1, 138.8, 138.2, 135.9, 134.2, 129.0, 128.62, 128.55, 128.49, 127.1, 126.4, 125.2, 62.0, 38.1, 34.6, 32.9, 31.5, 25.9, 21.4, 18.3, -5.5; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{27}H_{39}O_2NNaSi$ $[M + Na]^+$ 460.2642, found 460.2637.

(2*E*/*Z*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-2-[(3-methoxyphenyl)methyl]-4-phenyl-2-butenamide (25nA). A pale yellow oil; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. Ratio of *E/Z* isomer could not be calculated due to overlap signals of (*E*)-allylic protons with (*Z*)-allylic protons; IR (neat): 3321, 1657, 1620 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.63-7.19 (6H, m), 6.87-6.79 (3H, m), 6.53 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.26 (1H, br s), 3.84 (2H, br s), 3.80 (3H, s), 3.67-3.60 (4H, m), 3.39 (2H, q, *J* = 5.7 Hz), 1.69 (2H, quint, *J* = 5.7 Hz), 0.89 (9H, s), 0.03 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 169.0, 159.8, 140.5, 139.0, 135.8, 134.3, 129.6, 128.6, 128.5, 126.4, 120.6, 113.8, 111.9, 62.0, 55.1, 38.1, 36.4, 33.0, 31.5, 25.9, 18.3, -5.5; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{27}H_{39}O_3NNaSi$ $[M + Na]^+$ 476.2591, found 476.2586.

(2*E*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-4-phenyl-2-[[3-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]-2-butenamide (25oA). A pale yellow oil; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. *E*/*Z* = 10/1; IR (neat): 3319, 1658, 1622 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.57-7.17 (8H, m), 7.13 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 6.41-6.36 (2H, m), 3.91 (2/11H, s), 3.88 (20/11H, s), 3.65 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 3.55 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.37 (2H, q, *J* = 5.4 Hz), 1.66 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz), 0.83 (9H, s), -0.03 (6H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$, TMS) δ: 168.8, 140.2, 138.7, 136.2, 136.1, 133.8, 133.6, 131.9, 130.8 (q, *J* = 31.9 Hz), 128.9, 128.7, 128.5, 126.6, 124.9 (q, *J* = 3.6 Hz), 124.1 (q, *J* = 270.7 Hz), 123.1 (q, *J* = 3.8 Hz), 62.6, 38.6, 34.7, 32.8, 31.3, 25.8, 18.2, -5.5; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{27}H_{36}O_2NF_3NaSi$ $[M + Na]^+$ 514.2360, found 514.2357.

(2*E*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-2-[(2-methylphenyl)methyl]-4-phenyl-2-butenamide (25pA). A pale yellow oil; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. *E*/*Z* = 17/1; IR (neat): 3315, 1655, 1620 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.56-7.11 (9H, m), 6.53 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 6.22 (1H, br s), 3.78-3.76 (2H, br s), 3.60 (2H, t, *J* = 5.7 Hz), 3.49 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.39 (2H, q, *J* = 6.0 Hz), 2.38-2.37 (3H, br s), 1.63 (2H, quint, *J* = 5.7 Hz), 0.85 (9H, s), -0.01 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 169.1, 139.0, 136.7, 136.3, 136.2 (*Z*), 135.5, 134.7, 130.3 (*Z*), 130.2, 128.72 (*Z*), 127.68 (*Z*), 128.61, 128.5, 127.5, 126.4, 126.3, 126.1, 62.1, 38.1, 34.6, 31.5, 30.2, 25.9, 25.6 (*Z*), 19.8, 18.3, -5.5; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{27}H_{39}O_2NNaSi$ $[M + Na]^+$ 460.2642, found 460.2637.

(2*E*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-2-[(2-methoxyphenyl)methyl]-4-phenyl-2-butenamide (25qA). A colorless oil; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. *E*/*Z* = 16/1; IR (neat): 3318, 1658, 1622 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.31-7.12 (7H, m), 6.91-6.81 (2H, m), 6.62 (16/17H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.34-6.31 (1H, m), 5.64 (1/17H, br t, *J* = 7.8 Hz), 3.85 (3H, br s), 3.78 (2H, s), 3.61-3.56 (4H, m), 3.31 (2H, q, *J* = 6.6 Hz), 1.64 (2H, quint, *J* = 6.6 Hz), 0.85 (9H, s), -0.01 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 168.7, 156.8, 139.3, 135.2, 134.9, 129.4, 128.51, 128.49, 128.4 (*Z*), 127.5, 127.0, 126.2, 120.7, 120.6 (*Z*), 110.10, 110.05, 61.6, 55.2, 37.7, 34.5, 31.7, 31.5 (*Z*), 26.4, 25.8, 18.2, -5.5; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{27}H_{39}O_3NNaSi$ $[M + Na]^+$ 476.2591, found 476.2588.

(2*E*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-4-phenyl-2-[[2-(trifluoromethyl)-phenyl]methyl]-2-butenamide (25rA). A pale yellow oil. An inseparable mixture of *E/Z* isomers. *E*/*Z* = 7/1; IR (neat): 3314, 1657, 1622 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.67-7.10 (9H, m), 6.64 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 6.24 (1H, br s), 4.03 (2/8H, s), 4.00 (14/8H, s), 3.61 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.49 (2/8 H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.45 (14/8H, d, *J* = 7.8 Hz), 3.36 (2H, q, *J* = 6.0 Hz), 1.64 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz), 0.85 (9H, s), -0.01 (6H, s); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ: 168.4, 138.7, 137.5, 136.4, 134.2, 132.0, 129.5, 128.9 (q, *J* = 30.6 Hz), 128.7, 128.5, 126.50 (*Z*), 126.46, 126.36, 126.0 (q, *J* = 5.6 Hz), 124.7

(q, J = 271.9 Hz), 62.14, 62.08 (Z), 38.31 (Z), 38.25, 34.7, 31.5, 29.1, 25.9, 18.3, -5.5; ESI-HRMS m/z: calcd for $C_{27}H_{36}O_2NF_3NaSi$ $[M + Na]^+$ 514.2360, found 514.2358.

(2*E*/*Z*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-2-[(1-naphthalenyl)methyl]-4-phenyl-2-butenamide (25sA). A pale yellow oil; An inseparable mixture of *E/Z* isomers. Ratio of *E/Z* isomer could not be calculated due to overlap signals of allylic protons with C*H*$_2$OTBS protons; IR (neat): 3314, 1655, 1619 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.15-8.11 (1H, m), 7.89-7.86 (1H, m), 7.76-7.73 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.58-7.13 (9H, m), 6.64 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.22 (1H, br s), 4.26 (2H, br s), 3.57-3.51 (4H, m), 3.33 (2H, q, J = 6.0 Hz), 1.63-1.55 (2H, m), 0.80 (9H, s), -0.07 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 169.1, 138.9, 135.5, 135.3, 135.2, 134.3, 133.8, 132.0, 128.8, 128.7, 128.62, 128.55, 127.1, 126.4, 126.1, 125.7, 125.5, 125.1, 123.4, 61.9, 38.1, 34.7, 31.5, 29.8, 25.8, 18.2, -5.5; ESI-HRMS m/z: calcd for $C_{30}H_{39}O_2NNaSi$ $[M + Na]^+$ 496.2642, found 496.2632.

***N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-3-phenyl-1-cyclohexene-1-carboxamide (25tA).** A colorless oil; IR (neat): 3315, 1655, 1619 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.33-7.16 (5H, m), 6.54 (1H, br d, J = 3.0 Hz), 6.42 (1H, br s), 3.75 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.52-3.42 (3H, m), 2.37-2.30 (2H, m), 2.06-1.97 (1H, m), 1.91-1.72 (3H, m), 1.69-1.50 (2H, m), 0.88 (9H, s), 0.04 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 168.5, 145.0, 134.72, 134.66, 128.5, 127.8, 126.4, 62.8, 42.1, 38.6, 31.50, 31.48, 25.9, 24.4, 21.0, 18.4, -5.4; ESI-HRMS m/z: calcd for $C_{22}H_{35}O_2NNaSi$ $[M + Na]^+$ 396.2329, found 396.2327.

General Procedure for Preparation of γ-alkylated α,β-unsaturated amides [Table 10]. To a solution of α,β-unsaturated *N*-alkoxyamide (0.35 mmol) in CH_2Cl_2 (1.25 mL) were added TBSOTf (0.17 mL, 0.74 mmol), *i*-Pr_2NEt (0.24 mL, 1.4 mmol), and Nu_3Al (1.05 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After the addition, the reaction mixture was stirred at 40 °C and monitored by TLC until the complete consumption of **23g**. Then this reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. To a solution of crude product in THF (2.5 mL) were added imidazole (88.5 mg, 1.3 mmol), DMAP (13.4 mg, 0.11 mmol), and TBSCl (180 mg, 1.2 mmol) at 0 °C. After being stirred overnight at room temperature, the reaction mixture was quenched with saturated $NaHCO_3$. The mixture was extracted with $CHCl_3$. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure, the residue was purified by flash column chromatography (Biotage Isorera One using Biotage SNAP KP-Sil 50g silica gel cartridges) (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give γ-substituted α,β-unsaturated amide **25gB-25gD** in the yields shown in Table 10.

(2*E*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-2-(phenylmethyl)-2-pentenamide (25gB). A pale yellow oil; *E*/*Z* >20/1; IR (neat): 3317, 1658, 1621 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ: 7.31-7.20 (5H, m), 6.37 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.20 (1H, br s), 3.71 (2H, s), 3.63 (2H, t, *J* = 5.7 Hz), 3.37 (2H, q, *J* = 5.7 Hz), 2.26 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz), 1.67 (2H, quint, *J* = 5.7 Hz), 1.07 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 0.89 (9H, s), 0.05 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 169.2, 139.2, 137.7, 134.6, 128.5, 128.2, 126.1, 62.1, 38.1, 32.8, 31.5, 25.9, 21.7, 18.3, 13.5, -5.4; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{21}H_{35}O_2NNaSi$ $[M + Na]^+$ 384.2329, found 384.2326.

(2*E*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-2-(phenylmethyl)-2-hexenamide (25gC). A colorless oil; An inseparable mixture of *E*/*Z* isomers. *E*/*Z* = 13/1; IR (neat): 3314, 1656, 1619 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.31-7.18 (5H, m), 6.40 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.17 (13/14H, br s), 5.47 (1/14H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.72 (2H, s), 3.62 (2H, t, *J* = 5.7 Hz), 3.36 (2H, q, *J* = 6.0 Hz), 2.22 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 1.65 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz), 1.49 (2H, sext, *J* = 7.2 Hz), 0.96 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 0.89 (9H, s), 0.04 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 169.1, 139.2, 136.3, 135.2, 128.5, 128.4, 128.2, 126.3, 126.2, 62.0, 38.0, 32.8, 31.6, 30.5, 25.9, 22.2, 18.3, 14.0, -5.4; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{22}H_{37}O_2NNaSi$ $[M + Na]^+$ 398.2486, found 398.2480.

(2*E*)-*N*-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propyl]-6-methyl-(2-phenylmethyl)-2-heptenamide (25gD). A yellow oil; *E*/*Z* >20/1; IR (neat): 3315, 1658, 1620 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.29-7.16 (5H, m), 6.36 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.14 (1H, br s), 3.69 (2H, s), 3.60 (2H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.33 (2H, q, *J* = 6.0 Hz), 2.21 (2H, q, *J* = 7.5 Hz), 1.67-1.53 (3H, m), 1.34-1.25 (2H, m), 0.89-0.86 (15H, m), 0.02 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 169.2, 139.2, 136.6, 134.9, 128.5, 128.1, 126.1, 62.0, 38.0, 32.8, 31.5, 27.7, 26.3, 25.9, 25.5, 22.4, 18.3, -5.4; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{24}H_{41}O_2NNaSi$ $[M + Na]^+$ 426.2799, found 426.2796.

文献

(1) (a) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10852. (b) de Figueiredo, R. M.; Suppo, J.-S.; Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12029-12122.

(2) (a) McGilvra, J. D.; Unni, A. K.; Modi, K.; Rawal, V. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6130-6133. (b) Gondi, V. B.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 776-779. (c) Borths, C. J.; Carrera, D. E.; MacMillan, D. W. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6746-6753. (d) Gondi, V. B.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 904-906. (e) Myers, A. G.; Widdowson, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9672-9674.

(3) (a) Miyoshi, T.; Miyakawa, T.; Ueda, M.; Miyata, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50,* 928-931. (b) Sato, S.; Takeda, N.; Miyoshi, T.; Ueda, M.; Miyata, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3899-3904. (c) Nandi, R. K.; Takeda, N.; Ueda, M.; Miyata, O. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2269-2272. (d) Takeda, N.; Furuishi, M.; Nishijima, Y.; Futaki, E.; Ueda, M.; Shinada, T.; Miyata, O. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8940-8943.

(4) (a) Downey, C. W.; Ingersoll, J. A.; Glist, H. M.; Dombrowski, C. M.; Barnett, A. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7287-7291. (b) Kobayashi, S.; Kiyohara, H.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 708-711.

(5) Takeda, N.; Futaki, E.; Kobori, Y.; Ueda, M.; Miyata, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16342-16346.

(6) (a) Abiko, A.; Davis, W. M.; Masamune, S. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 1295-1300. (b) Abiko, A.; Moriya, O.; Filla, S. A.; Masamune, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 793-795. (c) Nemoto, H.; Ma, R.; Kawamura, T.; Kamiya, M.; Shibuya, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6038-6043.

(7) Beddow, J. E.; Davies, S. G.; Ling, K. B.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2812-2825.

(8) (a) Zaponakis, G. S.; Katerinopoulos, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6393-6396. (b) Li, B.; Li, T.; Aliyu, M. A.; Li, Z. H.; Tang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 11355-11359.

(9) (a) Stivala, C. E.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11936-11939. (b) Yang, S.; Zhu, S.-F.; Zhang, C.-M.; Song, S.; Yu, Y.-B.; Li, S.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5172-5178. (c) Zhu, S.-F.; Yu, Y.-B.; Li, S.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *51*, 8872-8875. (d) Zhang, Y.; Han, Z.; Li, F.; Ding, K.; Zhang, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 156-158. (e) Li, S.; Zhu, S.-F.; Zhang, C.-M.; Song, S.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8584-8585.

(10) 柴崎正勝、赤池昭紀、橋本充、西出喜代治、佐々木茂貴、栄田敏之 “化学構造と薬理作用 第 2 版” (廣川書店), **2015**, 22.

(11) Waldschmidt, H. V.; Homan, K. T.; Cato, M. C.; Cruz-Rodríguez, O.; Cannavo, A.; Wilson, M. W.; Song, J.; Cheung, J. Y.; Koch, W. J.; Tesmer, J. J. G.; Larsen, S. D. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 3052-3069.

(12) (a) Li, C.; Ren, S.-F.; Hou, J.-L.; Yi, H.-P.; Zhu, S.-Z.; Jiang, X.-K.; Li, Z.-T. *Angew. Chem. Int.*

Ed. **2005**, *44*, 5725-5729. (b) Zhang, W.; McIver, A. L.; Stashko, M. A.; DeRyckere, D.; Branchford, B. R.; Hunter, D.; Kireev, D.; Miley, M. J.; Norris-Drouin, J.; Stewart, W. M.; Lee, M.; Sather, S.; Zhou, Y.; Di Paola, J. A.; Machius, M.; Janzen, W. P.; Earp, H. S.; Graham, D. K.; Frye, S. V.; Wang, X. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9693-9700. (c) Pinard, E.; Green, L.; Reutlinger, M.; Weetall, M.; Naryshkin, N. A.; Baird, J.; Chen, K. S.; Paushkin, S. V.; Metzger, F.; Ratni, H. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 4444-4457.

(13) Ye, X.-Y.; Chen, S. Y.; Wu, S.; Yoon, D. S.; Wang, H.; Hong, Z.; O'Connor, S. P.; Li, J.; Li, J. J.; Kennedy, L. J.; Walker, S. J.; Nayeem, A.; Sheriff, S.; Camac, D. M.; Ramamurthy, V.; Morin, P. E.; Zebo, R.; Taylor, J. R.; Morgan, N. N.; Ponticiello, R. P.; Harrity, T.; Apedo, A.; Golla, R.; Seethala, R.; Wang, M.; Harper, T. W.; Sleczka, B. G.; He, B.; Kirby, M.; Leahy, D. K.; Li, J.; Hanson, R. L.; Guo, Z.; Li, Y.-X.; DiMarco, J. D.; Scaringe, R.; Maxwell, B.; Moulin, F.; Barrish, J. C.; Gordon, D. A.; Robl, J. A. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 4932-4948.

(14) (a) Hie, L.; Nathel, N. F. F.; Shah, T. K.; Baker, E. L.; Hong, X.; Yang, Y.-F.; Liu, P. *Nature* **2015**, *524*, 79-83. (b) Kaiser, D.; Bauer, A.; Lemmerer, M.; Maulide, N. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7899-7925.

(15) (a) Tessier, A.; Pytkowicz, J.; Brigaud, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3677-3681. (b) Sini, G.; Tessier, A.; Pytkowicz, J.; Brigaund, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3363-3370.

(16) (a) Zheng, B.; Jia, T.; Walsh, P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 165-178. (b) Li, X.; Lin, F.; Huang, K.; Wei, J.; Li, X.; Wang, X.; Geng, X.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12307-12311.

(17) (a) Shaughnessy, K. H.; Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6546-6553. (b) Zheng, B.; Jia, T.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4190-4193. (c) He, Z.-T.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11749-11753.

(18) (a) Peng, B.; Geerdink, D.; Farès, C.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5462-5466. (b) Shaaban, S.; Tona, V.; Peng, B.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10938-10941. (c) Tayama, E.; Hirano, K. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 665-673.

(19) Johansson, C. C. C.; Colacot, T. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676-707.

(20) (a) Palucki, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108-11109. (b) Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382-12383. (c) Baran, P. S.; Richter, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7450-7451. (d) Baran, P. S.; Richter, J. M.; Lin, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 609-612. (e) Aggarwal, V. K.; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5516-5519. (f) Richter, J. M.; Whitefield, B. W.; Maimone, T. J.; Lin, D. W.; Castroviejo, M. P.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12857-12869. (g) Chen, T.; Li, Y.-F.; An, Y.; Zhang, F.-M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4754-4757.

(21) (a) Terao, Y.; Fukuoka, Y.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 101-104. (b) Martín, R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7236-7239. (c) Vo, G. D.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2127-2130. (d) Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4986-4987. (e) Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4260-4263. (f) Nareddy, P.; Mazet, C. *Chem. Asian. J.* **2013**, *8*, 2579-

2583.

(22) (a) Kaiser, D.; de le Torre, A.; Shaaban, S.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5921-5925. (b) Kaiser, D.; Teskey, C. J.; Adler, P.; Maulide, N, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16040-16043. (c) Adler, P.; Teskey, C. J.; Kaiser, D.; Holy, M.; Sitte, H. H.; Maulide, N. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 329-334. (d) Gonçalves, C. R.; Lemmerer, M.; Teskey, C. J.; Adler, P.; Kaiser, D.; Maryasin, B.; González, L.; Maulide, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18437-18443.

(23) (a) Hirner, S.; Panknin, O.; Edefuhr, M.; Somfai, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1907-1909. (b) Hirner, S.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7798-7803.

(24) (a) Keck, G. E.; McHardy, S. F.; Murry, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6215-6218. (b) Graham, S. L.; Scholz, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6269-6272.

(25) Rudzinski, D. M.; Kelly, C. B.; Leadbeater, N. E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9610-9612.

(26) Cupps, T. L.; Boutin, R. H.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3972-3979.

(27) Li, X.; Zou, G. *J. Organomet. Chem.* **2015**, 794, 136-145.

(28) Choi, J.; Martín-Gago, P.; Fu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 12161-12165.

(29) Kimura, M.; Tatsuyama, Y.; Kojima, K.; Tamaru, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1871-1873.

(30) (a) Bai, J.; Zambroń, B. K.; Vogel, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 604-607. (b) Tona, V.; de la Torre, A.; Padmanaban, M.; Ruider, S.; González, L.; Maulide, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8348-8351. (c) Kagawa, N.; Nibbs, A. E.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2363-2366.

(31) Jin, Q.; McCleland, B. W.; Palovich, M. R.; Widdowson, K. L. PCT Int. Appl. WO 2000035442, **2000**; *Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 58620.

(32) Kolonko, K. J.; Guzei, I. A.; Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6163-6172.

(33) 野依良治、柴崎正勝、鈴木啓介、玉尾皓平、中筋一弘、奈良坂紘一 “大学院講義有機化学 Ⅱ. 有機合成化学・生物有機化学” (講談社), **1998**, 43-46.

(34) Messik, F.; Oberthür, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5871-5875.

(35) (a) Kobayashi, J.; Kawashima, T. 有機合成化学協会誌 **2009**, *67*, 787-797. (b) Ruano, J. L. G.; Castro, A. M. M.; Rodríguez, J. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7235-7241.

(36) Keffer, J. L.; Plaza, A.; Bewley, C. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1087-1090.

(37) Villadsen, N. L.; Jacobsen, K. M.; Keiding, U. B.; Weibel, E. T.; Christiansen, B.; Vosegaard, T.; Bjerring, M.; Jensen, F.; Johannsen, M.; Tørring, M.; Poulsen, T. B. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 264-272.

(38) (a) Oh, D.-C.; Strangman, W. K.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1525-1528. (b) Ross, A. C.; Xu, Y.; Lu, L.; Kersten, R. D.; Shao, Z.; Al-Suwailem, A. M.; Dorrestein, P. C.; Qian, P.-Y.; Moore, B. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1155-1162.

(39) Reddy, K. H. v.; Bédier, M.; Bouzbouz, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1455-1459.

(40) (a) Denmark, S. E.; Heemstra, J. R., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1038-1039. (b) Denmark, S. E.; Heemstra, J. R., Jr. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5668-5688. (c) Giera, D. S.; Sickert, M.; Schneider, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4259-4262. (d) Frings, M.; Goedert, D.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5497-5499. (e) Basu, S.; Gupta, V.; Nickel, J.; Schneider, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 274-277.

(41) Zhong, F.; Yue, W.-J.; Zhang, H.-J.; Zhang, C.-Y.; Yin, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15170-15175.

(42) (a) Wu, H.-B.; Ma, X.-T.; Tian, S.-K. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 219-221. (b) Ohmatsu, K.; Hara, Y.; Kusano, Y.; Ooi, T. *Synlett* **2016**, *27*, 1047-1050. (c) Hutchings-Goetz, L.; Yang, C.; Snaddon, T. N. *ACS catal.* **2018**, *8*, 10537-10544.

(43) Kim, S.; Lim, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5378-5380.

(44) (a) Smith, S. W.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14231-14233. (b) Sinisi, R.; Sun, J.; Fu, G. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, *107*, 20652-20654. (c) Lundgren, R. J.; Wilsily, A.; Marion, N.; Ma, C.; Chung, Y. K.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2525-2528. (d) Ziegler, D. T.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12069-12072.

(45) (a) Trost, B. M.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3167-3168. (b) Xia, Y.; Liang, Y.; Chen, Y.; Wang, M.; Jiao, L.; Huang, F.; Liu, S.; Li, Y.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3470-3471. (c) Tian, J.; He, Z. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2058-2060.

(46) Kilaru, P.; Acharya, S. P.; Zhao, P. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 924-927.

(47) Kim, M.; Sharma, S.; Mishra, N. K.; Han, S.; Park, J.; Kim, M.; Shin, Y.; Kwak, J. H.; Han, S. H.; Kim, I. S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11303-11306.

(48) Munday, R. H.; Denton, R. M.; Anderson, J. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8033-8038.

(49) (a) Zhang, H.-J.; Shi, C.-Y.; Zhong, F.; Yin, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2196-2199. (b) Zhang, H.-J.; Schuppe, A. W.; Pan, S.-T.; Chen, J.-X.; Wang, B.-R.; Newhouse, T. R.; Yin, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5300-5310.

(50) Nguyen, Q. H.; Nguyen, N. H.; Kim, H.; Shin, S. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 8799-8805.

(51) (a) Hill, R. R.; Moore, S. A.; Roberts, D. R. *Photochem. and Photobio.* **2005**, *81*, 1439-1446. (b) Liu, W.; Wang, D.; Zhao, Y.; Yi, F.; Chen, J. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1968-1974.

(52) Hampton, S. E.; Schipani, A.; Bosch-Navarrete, C.; Recio, E.; Kaiser, M.; Kahnberg, P.; González-Pacanowska, D.; Johansson, N. G.; Gilbert, I. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5876-5885.

(53) (a) Navarre, L.; Darses, S.; Gent, J.-P. *Chem. Commun.* **2004**, 1108-1109. (b) Gendrineau, T.; Demoulin, N.; Navarre, L.; Genet, J.-P.; Darses, S. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4710-4715.

(54) Senter, T. J.; Fadeyi, O. O.; Lindsley, C. W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1869-1871.

(55) Zargarian, D.; Alper, H. *Organometallics* **1993**, *12*, 712-724.

(56) Janecki, T.; Błaszczyk, E.; Studzian, K.; Różalski, M.; Krajewska, U.; Janecka, A. *J. Med. Chem*. **2002**, *45*, 1142-1145.

(57) te Grotenhuis, C.; van den Heuvel, N.; van der Vlugt, J. I.; de Bruin, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 140-145.

(58) Li, Y.; Goeke, A.; Wang, R.; Wang, Q.; Fráter, G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9605-9613.

(59) Nakatsuji, H.; Nishikado, H.; Ueno, K.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4258-4261.

(60) Nishikado, H.; Nakatsuji, H.; Ueno, K.; Nagase, R.; Tanabe, Y. *Synlett* **2010**, *14*, 2087-2092.

(61) Palmer, F. N.; Lach, F.; Poriel, C.; Pepper, A. G.; Bagley, M. C.; Slawin, A. M. Z.; Moody, C. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3805-3811.

(62) Brenna, E.; Gatti, F. G.; Manfredi, A.; Monti, D.; Parmeggiani, F. *Org*. *Process*. *Res*. *Dev*. **2012**, *16*, 262-268.
(63) Holstein, P. M.; Dailler, D.; Vantourout, J.; Shaya, J.; Millet, A.; Baudoin, O. *Angew*. *Chem*. *Int*. *Ed*. **2016**, *55*, 2805-2809.