創薬を指向したエナミン誘導体の
新規α,β-二官能基化反応の開発

2016

薬品化学

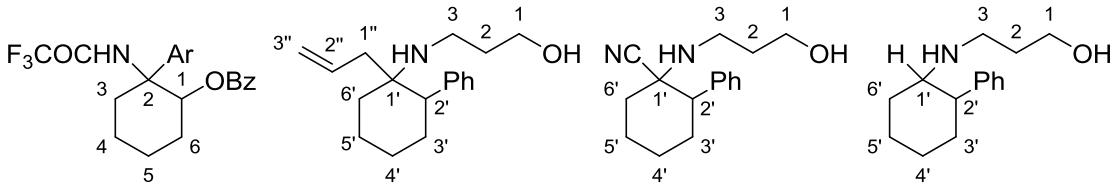
里　章平

略語表

Ac	acetyl
Ar	aryl
BACE	beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme
Bn	benzyl
br	broad
Bu	butyl
Bz	benzoyl
conc.	concentrated
d	doublet
DCB	1,2-dichlorobenzene
dd	doublet of doublets
ddd	doublet of doublets of doublets
ddt	doublet of doublets of triplets
dq	doublet of quartets
dr	diatereomeric ratio
dt	doublet of triplets
eq	equation
equiv	equivalent
E	electrophile
ESI	electoro-spray ionization
Et	ethyl
h	hour
HetAr	heteroaryl
hexane	*n*-hexane
HRMS	high resolution mass spectrum
i-Pr	isopropyl
IR	infrared
M	metal
m	multiplet
Me	methyl
mp	melting point
MS	mass spectrum
n	normal

ND	not detected
NMDA	*N*-methyl-D-aspartate
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser enhancement and exchange spectroscopy
Nu	nucleophile
Ph	phenyl
PTLC	preparative thin layer chromatography
q	quartet
quant	quantitative
quint	quintet
rt	room temperature
s	singlet
S1P	sphingosine 1-phosphate
SNRI	serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor
T	temperature
t	triplet
TCA	trichloroacetic acid
td	triplet of doublets
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TMS	trimethylsilyl

- 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。



目次

総論----------1

本論----------9

第 1 章　シグマトロピー転位を利用した *N*-ベンゾイルオキシエナミドの α,β-二官能基化反応の開発----------9

第 1 節　*N*-ベンゾイルオキシエナミドの[3,3]-シグマトロピー転位/求核的フェニル化反応----------13

第 2 節　アリールアルミニウム反応剤を用いたエナミドの転位反応/求核的アリール化反応----------19

第 3 節　ヘテロアリールアルミニウム反応剤を用いたエナミドの転位反応/求核的ヘテロアリール化反応----------22

第 4 節　Tiletamine 塩酸塩の合成----------30

第 2 章　極性転換反応を利用した *N*-アルコキシエナミンのα,β-二官能基化反応の開発----33

第 1 節　*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応----------38

第 2 節　*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応/求核付加反応----------47

結論----------58

謝辞----------59

実験

第 3 章　実験の部----------60

第 1 節　第 1 章第 1 節の実験----------61

第 2 節　第 1 章第 2 節の実験----------67

第 3 節　第 1 章第 3 節の実験----------70

第 4 節　第 1 章第 4 節の実験----------75

第 5 節　第 2 章第 1 節の実験----------77

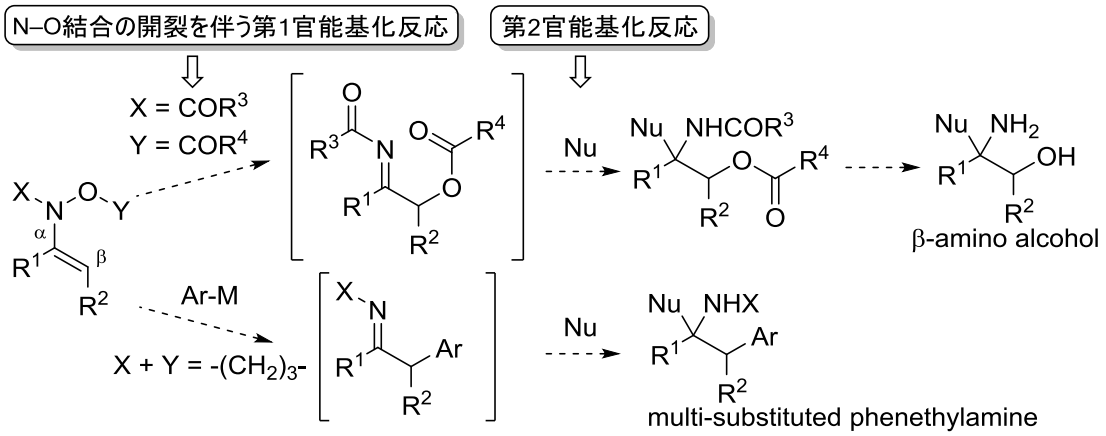
第 6 節　第 2 章第 2 節の実験----------80

文献----------93

総論

アミン類は多くの天然物や生物活性化合物に見られる普遍的な構造単位であり、その効率的合成法の開発は有機合成化学上重要な課題のひとつである。最近、エナミンおよびエナミド類のα,β-二官能基化反応が、多置換アミン誘導体の効率的合成法として注目を集めている。[1] 本手法は、エナミン誘導体のβ位で求電子剤と反応した後、生成するイミン中間体に求核剤が付加することが基本戦略である。[2-6] エナミン誘導体のβ-官能基化反応において、求電子剤以外を用いて置換基を導入できれば、従来法では合成困難であった多置換アミン誘導体の合成が期待できる。

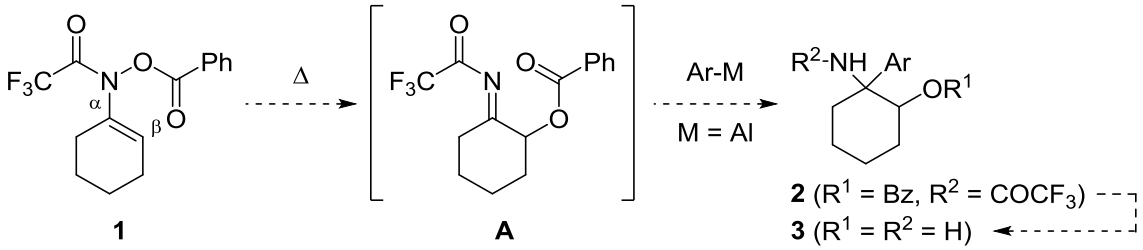
そこで著者は、多置換アミン誘導体の効率的合成法を開発する目的で、エナミン誘導体 (*N*-アシルオキシエナミドまたは *N*-アルコキシエナミン) の新規α,β-二官能基化反応の開発に着手した (Scheme 1)。本手法の特徴は、N−O 結合の開裂を利用したエナミン誘導体のβ-官能基化反応を一段階目の反応とし、続いて生成するイミン中間体への求核付加反応を二段階目の反応とすることによって、一挙に多置換アミン誘導体を合成できる点である。



Scheme 1. α,β-Difunctionalization of enamine derivatives.

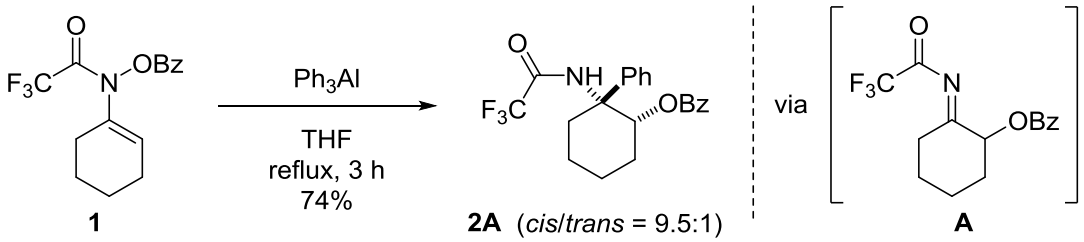
含窒素四置換炭素を有するβ-アリール-β-アミノアルコール構造は、多くの生物活性化合物等に含まれる重要な構成単位のひとつである。[7-9] まず、含窒素四置換炭素を有するβ-アリール-β-アミノアルコールの効率的合成法の開発を目的として、[3,3]-シグマトロピー転位を利用した *N*-ベンゾイルオキシエナミドのα,β-二官能基化反応の開発に着手した (Scheme 2) (第 1 章)。[10] すなわち、6 員環を有するエナミド **1** のβ位に N−O 結合の開裂を伴う[3,3]-シグマトロピー転位 [11] を利用してベンゾイルオキシ基を導入した後、系中で生成する *N*-トリフルオロアセチルケチミン中間体 **A** への求核的アリール化反応を連続的に進行させることを計画した。また、本連続反応により得られる **2**

のベンゾイル基およびトリフルオロアセチル基は加水分解により除去できるため、β-アリール-β-アミノアルコール **3** へと簡便に導くことができると考えられる。



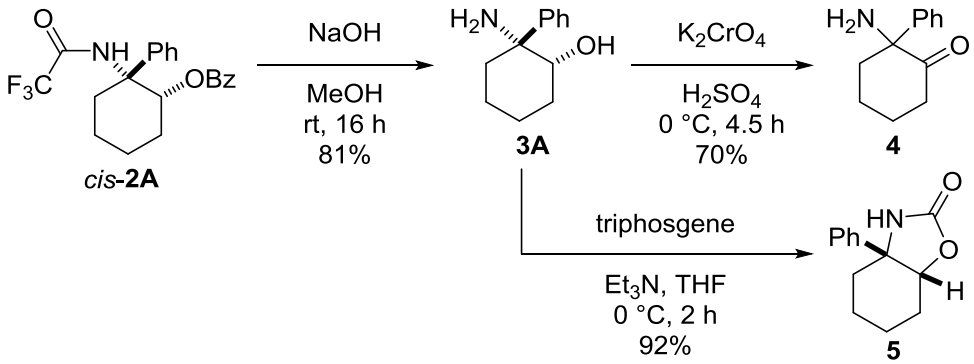
Scheme 2. α,β-Difunctionalization of *N*-benzoyloxyenamides.

まず、6 員環を有する *N*-ベンゾイルオキシエナミド **1** の[3,3]-シグマトロピー転位/求核的フェニル化反応を検討する目的で、有機アルミニウム反応剤を用いて本連続反応を検討した (Scheme 3)。すなわち、エナミド **1** の THF 溶液にトリフェニルアルミニウムを加え 3 時間還流した結果、エナミド **1** の[3,3]-シグマトロピー転位、および *N*-アシルケチミン中間体 **A** への求核的フェニル化反応が連続的に進行し、目的のβ-フェニル-β-アミノアルコール誘導体 **2A** が 74% (*cis*/*trans* = 9.5:1) の収率で得られた。



Scheme 3. Sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic phenylation.

次に、本連続反応により得られた *cis*-**2A** が創薬における有用なビルディングブロックになり得ると考え、以下に示す官能基変換を行った (Scheme 4)。すなわち、*cis*-**2A** を加水分解によりβ-フェニル-β-アミノアルコール **3A** へと変換した。この **3A** を足掛か



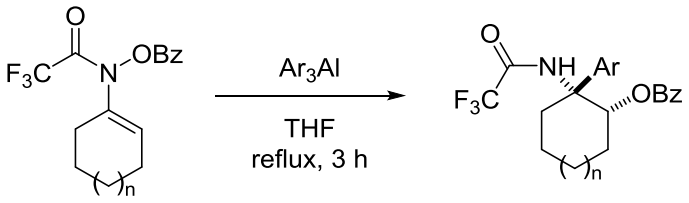
Scheme 4. Various transformations of *cis*-**2A**.

りにα-アミノケトン **4** の合成、および 2-オキサゾリジノン骨格の構築も行った (第 1 章第 1 節)。

次に、エナミドの[3,3]-シグマトロピー転位/求核的フェニル化反応の基質適用範囲を確認する目的で、環の大きさの異なるエナミドを用いて本連続反応を検討した (Table 1, entries 1 and 2)。その結果、本連続反応は 5 員環および 7 員環を有する *N*-ベンゾイルオキシエナミドにも適用できることが明らかとなった (第 1 章第 1 節)。

次に、様々なアリール基を導入する目的で、トリアリールアルミニウムを用いたエナミド **1** の[3,3]-シグマトロピー転位/求核的アリール化反応を検討した (Table 1)。その結果、パラ位に電子供与基であるメトキシ基およびメチル基を有するアリール基は効率的に導入でき、目的のβ-アリール-β-アミノアルコール誘導体 **2B, C** が中程度の収率かつ高いジアステレオ選択性で得られた (Table 1, entries 3 and 4)。一方、パラ位にフッ素を有するアリール基の導入を検討したが、目的の **2D** は低収率でしか得られなかった (Table 1, entry 5)。以上の結果から、トリアリールアルミニウムを用いた *N*-アシルケチミンへの求核的アリール化反応において、電子供与基を有するアルミニウム反応剤が良い結果を与えることが明らかとなった (第 1 章第 2 節)。

Table 1. Sequential reaction of several *N*-benzoyloxyenamides with Ar_3Al.



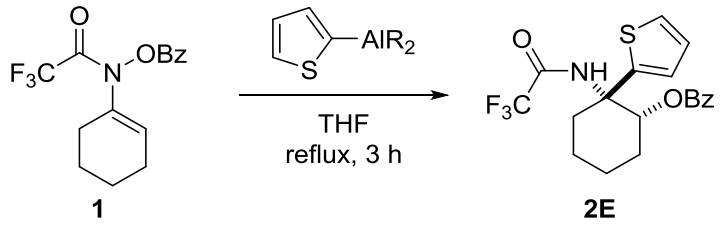
1, 6, 7 **2, 8, 9**

entry	substrate	aluminum reagent	product	yield (%)	*cis*/*trans*
1	**6** (n = 0)	Ph_3Al **10A**	**8A**[a]: Ar = Ph	41	>20:1
2	**7** (n = 2)	Ph_3Al **10A**	**9A**: Ar = Ph	50	2:1
3	**1** (n = 1)	$(4\text{-}MeOC_6H_4)_3Al$ **10B**	**2B**: Ar = $4\text{-}MeOC_6H_4$	69	17.5:1
4	**1** (n = 1)	$(4\text{-}MeC_6H_4)_3Al$ **10C**	**2C**: Ar = $4\text{-}MeC_6H_4$	54	10.5:1
5	**1** (n = 1)	$(4\text{-}FC_6H_4)_3Al$ **10D**	**2D**: Ar = $4\text{-}FC_6H_4$	13	>20:1

[a] Stereostructure of *cis* or *trans* isomer has not been established.

次に、創薬研究において有用なヘテロ芳香環を導入する目的で、チオフェンを有する様々なアルミニウム反応剤を用いて *N*-ベンゾイルオキシエナミド **1** の[3,3]-シグマトロピー転位/求核的ヘテロアリール化反応を検討した (Table 2)。その結果、ジメチル(2-チエニル)アルミニウム (**11E**) を用いた場合に本連続反応が最も効率良く進行し、目的の **2E** が 71% (*cis*/*trans* = >20:1) の収率で得られた (第 1 章第 3 節)。

Table 2. Sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic 2-thienylation.

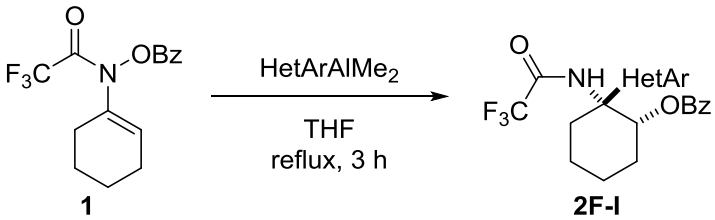


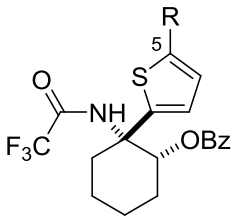
entry	aluminum reagent	yield (%)[a]
1	(2-thienyl)$_3$Al (R = 2-thienyl) **10E**	7
2	(2-thienyl)AlMe$_2$ (R = Me) **11E**	71
3	(2-thienyl)AlEt$_2$ (R = Et) **12E**	62

[a] *cis*/*trans* = >20:1

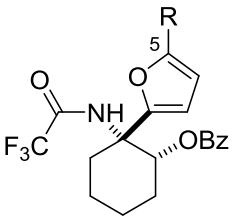
次に、様々なヘテロアリール基を導入する目的で、ジメチルヘテロアリールアルミニウムを用いたエナミド **1** の[3,3]-シグマトロピー転位/求核的ヘテロアリール化反応を検討した (Table 3)。その結果、5 位に様々な電子供与基を有するチオフェンおよびフランが導入でき、β-ヘテロアリール-β-アミノアルコール誘導体 **2F-I** が良好な収率かつ高い *cis* 選択性で得られた (第 1 章第 3 節)。

Table 3. Sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic heteroarylation.





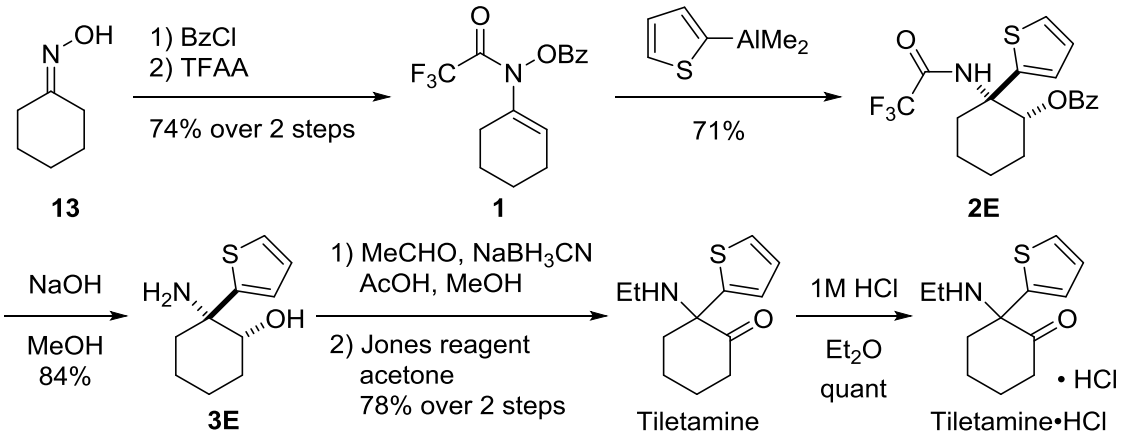
2F: R = Me (83%)[a]
2G: R = OMe (74%)[a]



2H: R = H (80%)[a]
2I: R = Me (71%)[a]

[a] *cis*/*trans* = >20:1

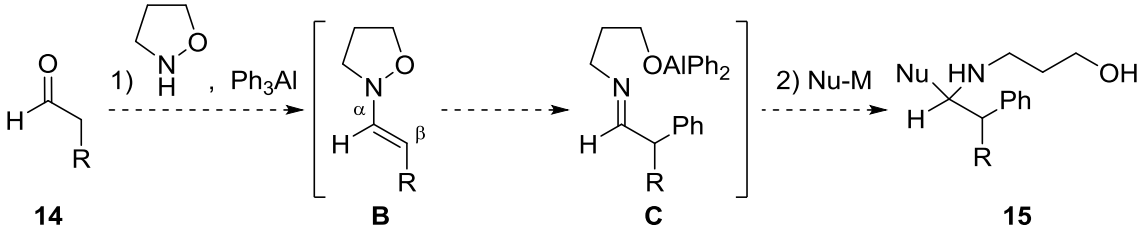
さらに、本連続反応を利用して NMDA 受容体遮断作用を有する Tiletamine 塩酸塩[12] の合成に着手した (Scheme 5)。まず、エナミド **1** の[3,3]-シグマトロピー転位/求核的 2-チエニル化反応により得られた **2E** を加水分解してβ-(2-チエニル)-β-アミノアルコール **3E** へと変換した。続いて、**3E** を常法に従って *N*-エチル化後、Jones 酸化により Tiletamine を合成し、Tiletamine 塩酸塩へと導くことに成功した (第 1 章第 4 節)。



Scheme 5. Synthesis of Tiletamine hydrochloride.

このように、[3,3]-シグマトロピー転位を利用した *N*-ベンゾイルオキシエナミドの新規α,β-二官能基化反応の開発に成功した。本連続反応は、*N*-アシルケチミン中間体に様々なアリール基を導入できるため、含窒素四置換炭素を有するβ-アリール-β-アミノアルコール誘導体を系統的に合成することができる。さらに本連続反応を利用して、哺乳動物用麻酔剤である Tiletamine 塩酸塩の合成にも成功した (第 1 章)。[10]

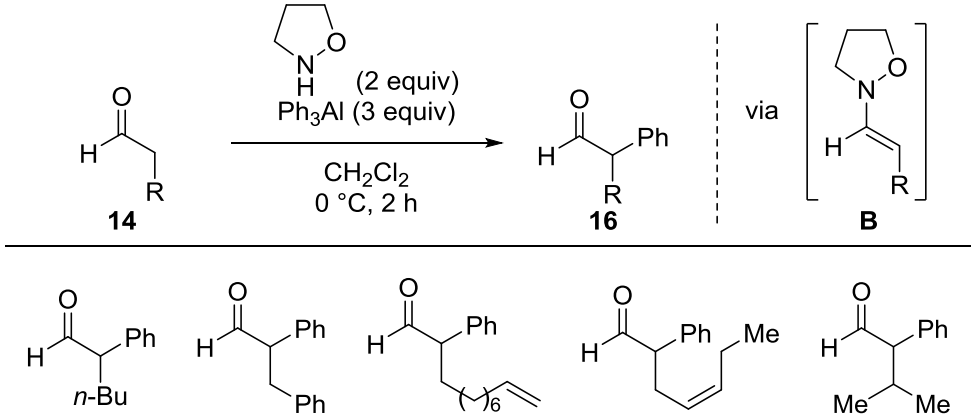
フェネチルアミン誘導体は多くの神経伝達物質や医薬品に含まれる重要な化合物群である。[13,14] 著者は、様々な置換基を有するフェネチルアミン誘導体の新規合成法を開発する目的で、極性転換反応 [15] を利用した *N*-アルコキシエナミンのα,β-二官能基化反応の開発に着手した。すなわち、アルデヒド **14** にイソキサゾリジンおよび有機アルミニウム反応剤を加えると、*N*-アルコキシエナミン **B** を経由した後、N−O 結合の開裂とともに求核的β-フェニル化反応が進行すると考えられる。続いて、系中で生成するイミン中間体 **C** に第二求核剤を加えると、イミンへの求核付加反応も連続的に行うことができ、**15** が得られると考えた (Scheme 6) (第 2 章)。[16] すなわち本連続反応は、*N*-アルコキシエナミン **B** のオレフィン部分に異なる求核種が位置選択的に導入される新規二重求核反応である。



Scheme 6. α,β-Difunctionalization of *N*-alkoxyenamines.

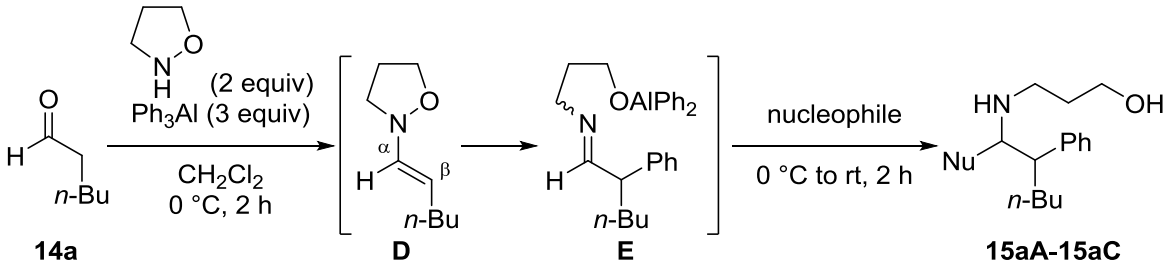
はじめに、アルデヒドから調製した *N*-アルコキシエナミンを用いる二重求核反応の開発の一環として、一段階目に相当するエナミン **B** の求核的β-フェニル化反応を検討した (Table 4)。なお、β-フェニル化反応後に生成するイミン中間体は不安定であるため、加水分解によりα-フェニルアルデヒド **16** として単離した。まず、*n*-ヘキサナールをイソキサゾリジン存在下、トリフェニルアルミニウムと 0 °C で反応させると、エナミンの求核的β-フェニル化反応が進行し、目的のα-フェニルヘキサナール (**16a**) が 82%の収率で得られた。次に、エナミン **B** の求核的β-フェニル化反応の基質一般性を確認する目的で、様々なアルデヒドを用いて本反応を検討した。その結果、β位にフェニル基を有するアルデヒド、末端または内部オレフィンを有するアルデヒド、およびβ位に分岐鎖を有するアルデヒドを用いた場合も、目的の反応が進行し、α-フェニルアルデヒド **16b-e** が中程度の収率で得られた。以上の結果から、本反応は、様々な置換基を有するアルデヒド由来の *N*-アルコキシエナミンに適用できることが明らかとなった (第 2 章第 1 節)。

Table 4. Umpolung β-phenylation of *N*-alkoxyenamines.



次に、*N*-アルコキシエナミンの二重求核反応を検討した。すなわち、*n*-ヘキサナール (**14a**) に由来するエナミン **D** の求核的β-フェニル化反応の後、第二求核剤として種々の有機金属反応剤を 0 °C で加えて、室温でさらに 2 時間撹拌した (Table 5)。その結果、第二求核剤としてアリルマグネシウムブロミドを用いるとアリル基が導入され、ホモアリルアミン **15aA** が 78% (dr = 3:1) の収率で得られた。また、第二求核剤としてトリブチルスズシアニドを用いるとシアノ基が導入された結果、アミノニトリル **15aB** が 53% (dr = 1.5:1) の収率で得られた。さらに水素化アルミニウムリチウムを用いるとヒドリドが導入された結果、フェネチルアミン誘導体 **15aC** が 82%の収率で得られることが明らかとなった (第 2 章第 2 節)。

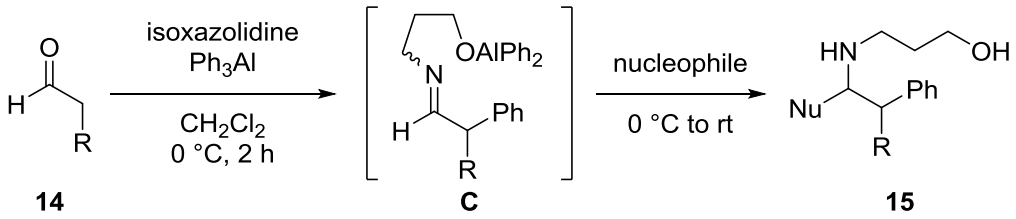
Table 5. Sequential umpolung phenylation/nucleophilic addition of *N*-alkoxyenamine.

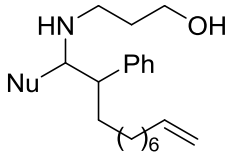
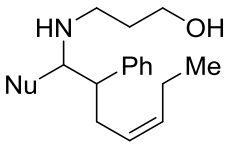
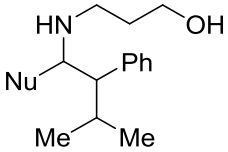
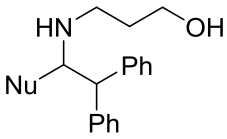


entry	nucleophile (equiv)	product	yield (%)	dr
1	AllylMgBr (3)	**15aA**: Nu = allyl	78	3:1
2	Bu_3SnCN (3)	**15aB**: Nu = CN	53	1.5:1
3	$LiAlH_4$ (1.5)	**15aC**: Nu = H	82	----

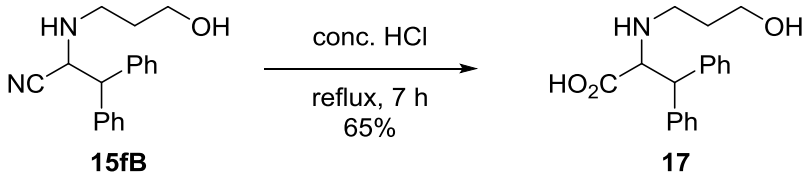
次に、*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応/求核付加反応の基質一般性を確認する目的で、様々なアルデヒドを用いて本連続反応を検討した (Table 6)。なお、第二求核剤として、アリル化反応にはアリルマグネシウムブロミドを、シアノ化反応にはトリブチルスズシアニドを用いた。その結果、末端または内部オレフィンを有するアルデヒド、およびβ-分岐アルデヒドを用いた場合、いずれも目的の連続反応が進行し、それぞれ対応するホモアリルアミン **15cA-eA** およびアミノニトリル **15cB-eB** が中程度から良好な収率で得られた。また、α位にフェニル基を有するアルデヒドを用いた場合も連続反応は進行し、目的の **15fA, fB** が得られた (第 2 章第 2 節)。

Table 6. Substrate scope for sequential umpolung phenylation/nucleophilic addition.



			
15cA: 62%, dr = 3:1 (Nu = allyl)	**15dA**: 72%, dr = 3.5:1 (Nu = allyl)	**15eA**: 72%, dr = 4:1 (Nu = allyl)	**15fA**: 71% (Nu = allyl)
15cB: 47%, dr = 1.5:1 (Nu = CN)	**15dB**: 56%, dr = 1.5:1 (Nu = CN)	**15eB**: 61%, dr = 3:1 (Nu = CN)	**15fB**: 61% (Nu = CN)

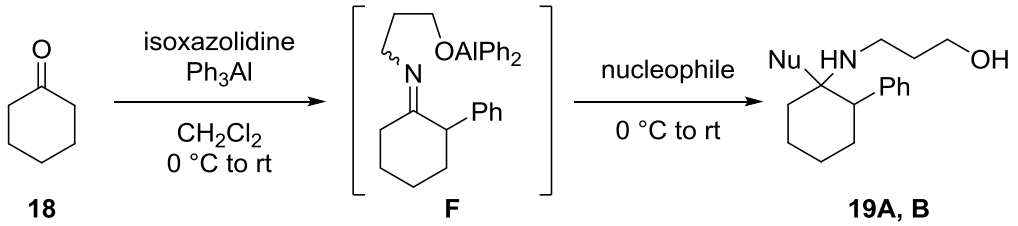
また、*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応/シアノ化反応により得られたα-アミノニトリル **15fB** を濃塩酸で加水分解すると、非天然型α-アミノ酸 **17** へと誘導することに成功した (Scheme 7)。



Scheme 7. Conversion of aminonitrile **15fB** to unnatural amino acid **17**.

さらに、四置換炭素を有するフェネチルアミン誘導体の合成を目的として、シクロヘキサノン (**18**) から調製した *N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応と続くケチミン中間体 **F** へのアリル化反応およびシアノ化反応を検討した (Table 7)。その結果、いずれの連続反応も効率的に進行し、目的のアミン類 **19A, B** が良好な収率で得られた (第 2 章第 2 節)。

Table 7. Sequential β-phenylation/nucleophilic addition of *N*-alkoxyenamine from **18**.



entry	nucleophile (equiv)	product	yield (%)	dr
1	AllylMgBr (6)	**19A**: Nu = allyl	65	1.5:1
2	Bu_3SnCN (3)	**19B**: Nu = CN	71	8:1

このように、*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応を利用した新規α,β-二官能基化反応の開発に成功した。本連続反応は、エナミンのβ位にフェニル基、α位にアリル基、シアノ基およびヒドリドを導入できるため、様々なフェネチルアミン誘導体が系統的に合成できる。また、本連続反応はシクロヘキサノン由来の *N*-アルコキシエナミンにも適用でき、四置換炭素を有するアミン類が合成できた (第 2 章)。[16]

以上のように、N−O 結合の開裂が関与するエナミン誘導体の新規α,β-二官能基化反応の開発に成功した。本連続反応により、従来法ではエナミン誘導体のβ位に導入が困難な酸素置換基やフェニル基が導入できる新規多置換アミン誘導体の簡便合成法を提供することができた。

本論

第 1 章　シグマトロピー転位を利用した *N*-ベンゾイルオキシエナミドのα,β-二官能基化反応の開発

近年、含窒素四置換炭素を有するβ-アリール-β-アミノアルコール構造を有する生物活性化合物に注目が集まっている。このような構造を有する医薬品候補化合物は、胃腸障害治療候補化合物である Fedotozine (κ_1-オピオイド受容体作動作用)、多発性硬化症治療候補化合物である GSK 1842799 ($S1P_1$ 受容体刺激作用)、および BACE1 阻害作用を有するアルツハイマー病治療候補化合物などが知られている (Figure 1)。[7-9] また、β-アリール-β-アミノアルコールから誘導できるα-アリール-α-アミノケトンも医薬品に含まれる重要な骨格であり、NMDA 受容体遮断作用を示す Ketamine (Ketalar®, 第一三共)、[17] および Tiletamine[11] などは、解離性麻酔剤として利用されている。これらの生物活性化合物は、いずれも四置換炭素を有するβ-アミノアルコール誘導体であることから、この構造は生物活性を示すための重要な構成単位のひとつである。

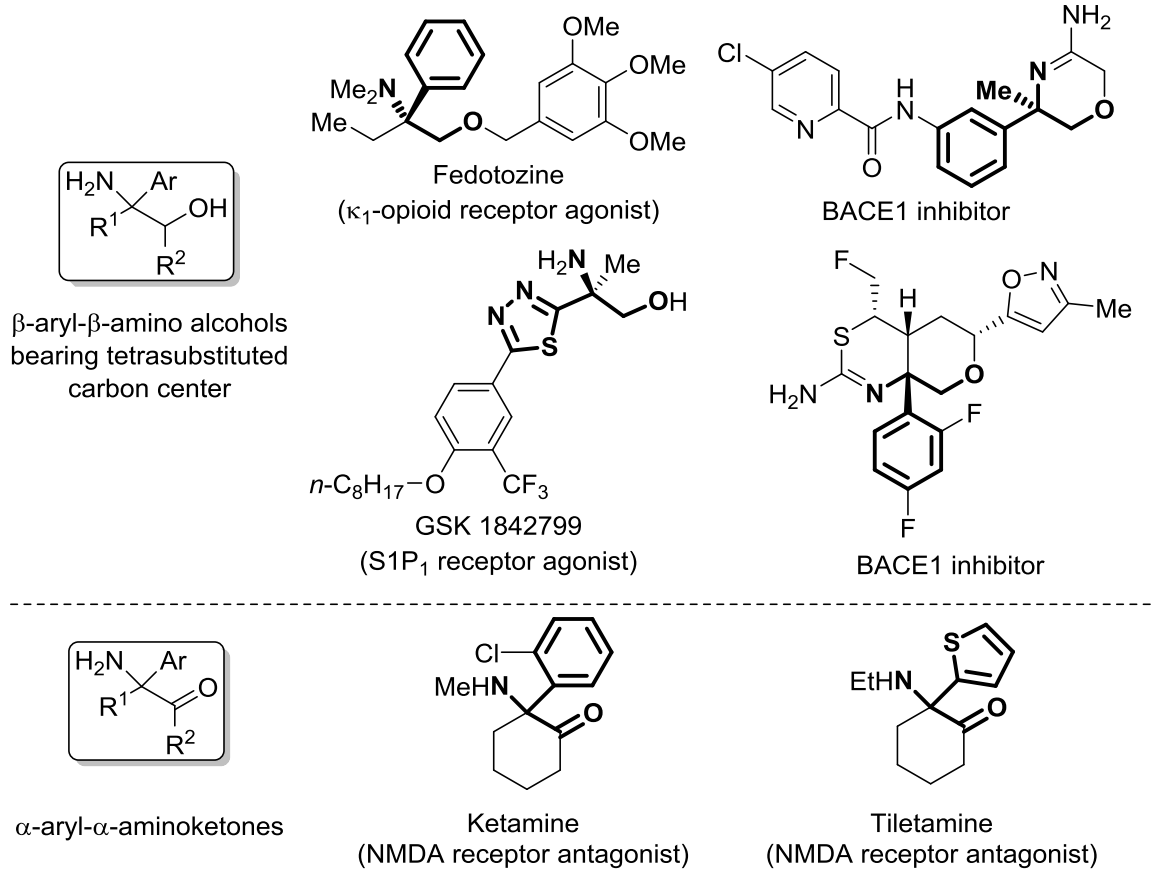
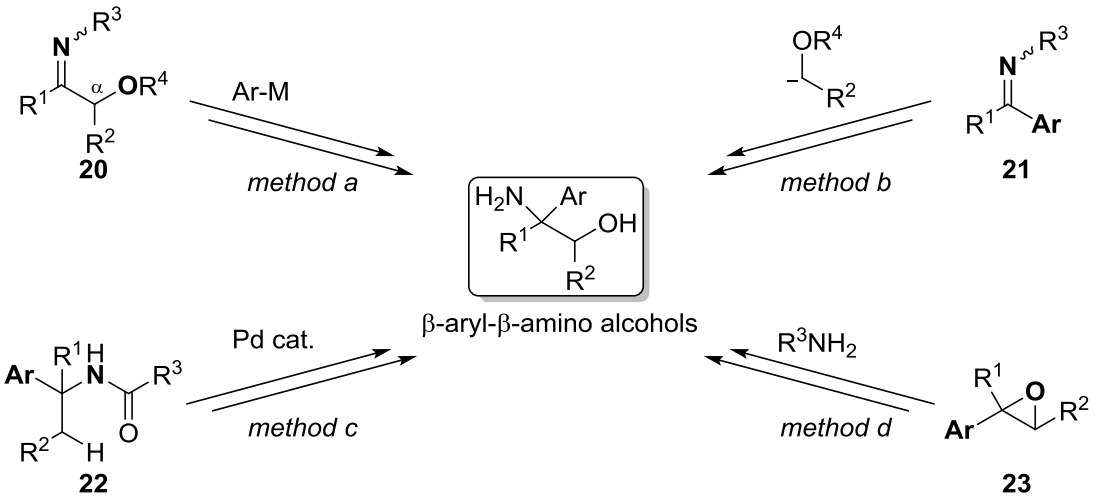


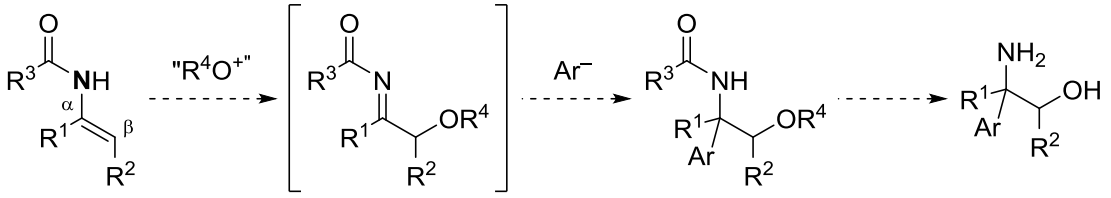
Figure 1. β-Aryl-β-amino alcohol and α-aminoketone motifs in bioactive compounds.

β-アミノアルコール誘導体の合成法は既に様々な手法が報告されているが、そのなかでβ位に含窒素四置換炭素を有するβ-アリール-β-アミノアルコール誘導体の合成に適用可能な手法を Scheme 8 に示す。著者は、それらの手法を主要な 3 つの置換基である窒素置換基、酸素置換基、およびアリール基の導入法により以下の 4 つに分類した。一つ目は、分子内に酸素置換基を有するα-アルコキシケチミン **20** に、有機金属反応剤を用いてアリール基を導入する方法である (Scheme 8, method a)。[18] 本手法は、適用可能なイミンおよび求核剤の範囲も広いことから、最も利用されるβ-アリール-β-アミノアルコール誘導体合成法である。二つ目は、アリールイミン **21** に、外部求核剤を用いて酸素置換基を導入する方法である (Scheme 8, method b)。[19] なお本手法は、method a と同様にイミンへの求核付加反応により四置換炭素を構築している。三つ目は、分子内にアリール基を有するアミド **22** を用いて、分子内反応により酸素置換基を導入する方法である (Scheme 8, method c)。[20] 本手法は、他の合成法とは異なり、すでに四置換炭素を有する基質を使用している。四つ目は、アリール基を有するエポキシド **23** に、外部求核剤として置換アミンを用いて窒素置換基を導入する方法である (Scheme 8, method d)。[21] 本手法では、第 1 級アミンがエポキシド **23** へ位置選択的に求核攻撃することによって窒素置換基が導入され、β-アリール-β-アミノアルコールが合成されている。これらの手法は、いずれも分子内に 2 つの主要な置換基を有する基質を用いて、新たに 3 つ目の置換基を導入している。しかしながら、四置換炭素を有するβ-アリール-β-アミノアルコール誘導体は多くの生物活性に有用な部分構造であるため、上記の合成法に加え、より簡便かつ系統的な新規合成法の開発が望まれている。



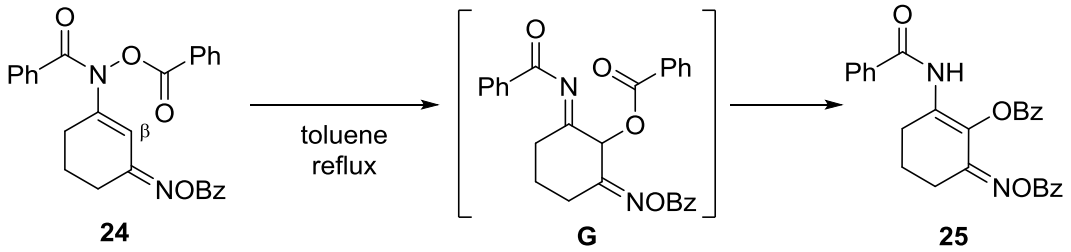
Scheme 8. Known synthetic methods for β-aryl-β-amino alcohols bearing tetrasubstituted carbon center.

そこで、より簡便かつ汎用性の高い含窒素四置換炭素を有するβ-アリール-β-アミノアルコール誘導体合成法の確立を目的として、窒素置換基を有する基質を用いて、酸素置換基の導入、アリール基の導入、および四置換炭素の構築を一挙に行う新規合成法の開発を目指した。すなわち、エナミドのα,β-二官能基化反応を利用すれば、エナミドのβ位に酸素置換基を導入した後、生成する *N*-アシルケチミン中間体にアリール基を導入して、β-アリール-β-アミノアルコール誘導体を簡便に合成できると考えた (Scheme 9)。本連続反応は、1 つのフラスコ内で 2 つの反応が進行する魅力的なワンポット反応であると考えられる。



Scheme 9. Synthesis of β-aryl-β-amino alcohols from enamides.

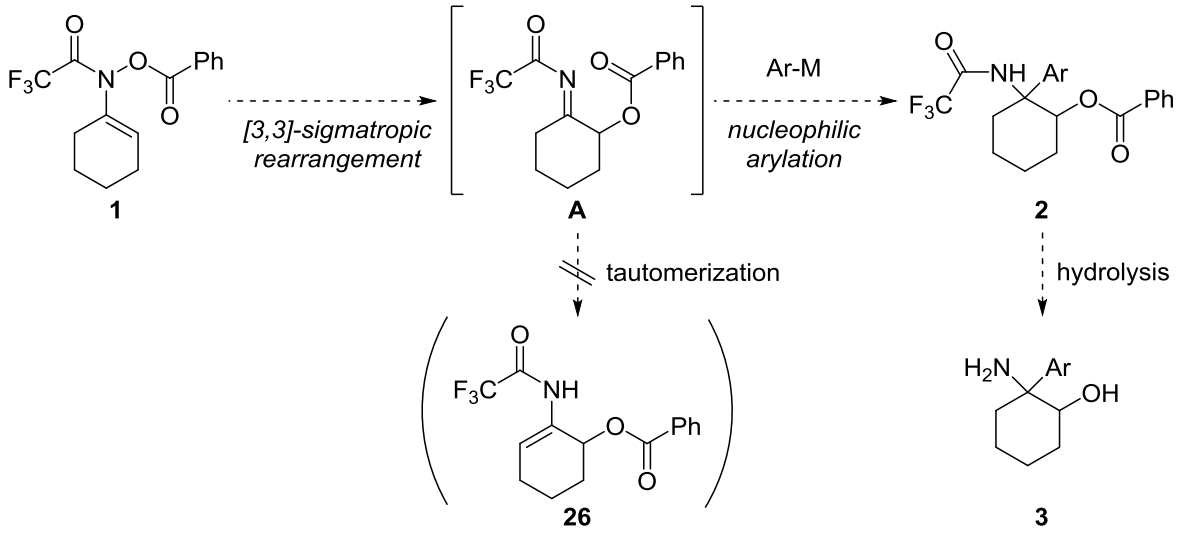
エナミドのβ位への酸素置換基導入反応のひとつに、N−O 結合を有するエナミド類の[3,3]-シグマトロピー転位が知られている。[22] Prabhakar および Lobo らは、N−O 結合を有する *N*-アシルオキシエナミド **24** からβ-アシルオキシエナミド **25** を合成している (Scheme 10)。[23] 本反応は、N−O 結合の開裂を利用した[3,3]-シグマトロピー転位によりエナミドのβ位にベンゾイルオキシ基が導入された後、*N*-アシルイミン中間体 **G** が生成する。続いて、互変異性化を経てエナミド **25** が得られている。このように、*N*-アシルオキシエナミドの[3,3]-シグマトロピー転位は、エナミドのβ位に酸素置換基を導入するための有力な手法である。



Scheme 10. [3,3]-Sigmatropic rearrangement of *N*-benzoyloxyenamide.

このような背景から、著者はβ位に含窒素四置換炭素を有するβ-アリール-β-アミノアルコールの新規合成法の開発を目的として、[3,3]-シグマトロピー転位を利用した *N*-ベンゾイルオキシエナミドの新規α,β-二官能基化反応の開発を計画した (Scheme 11)。

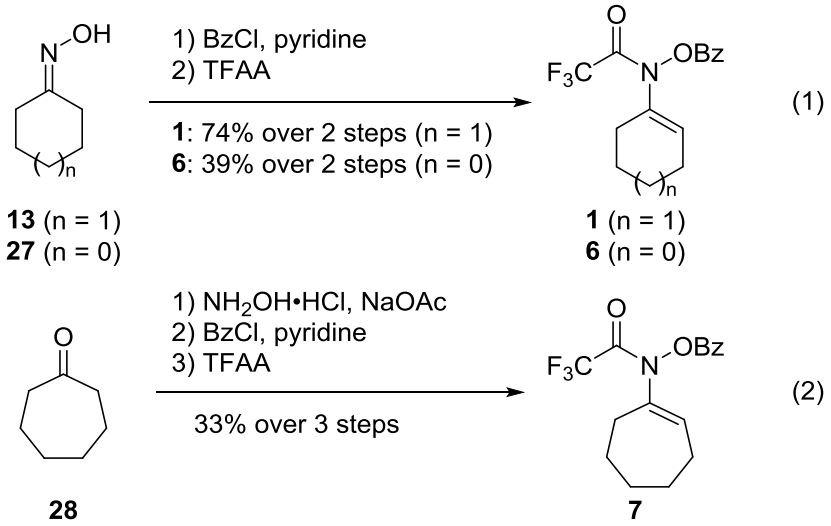
すなわち、外部求核剤存在下で *N*-ベンゾイルオキシエナミド **1** を加熱すれば、[3,3]-シグマトロピー転位、および *N*-アシルケチミン中間体 **A** への求核的アリール化反応が連続的に進行し、目的のβ-アリール-β-アミノアルコール誘導体 **2** が得られると考えた。また、窒素原子上に強い電子求引基を有するエナミド **1** を用いると、**A** におけるイミン炭素の求電子性が向上するため、エナミド **26** へと異性化するよりも速く、イミンへの求核付加反応が効率的に進行するものと期待した。そこで、電子求引性が強いアシル基としてトリフルオロアセチル基を選択した。トリフルオロアセチル基は加水分解により容易に除去可能であるため、連続反応後に生成した **2** からβ-アリール-β-アミノアルコール **3** へと導くうえでも有利と考えられる。



Scheme 11. Sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic arylation of *N*-benzoyloxyenamide.

第 1 節　*N*-ベンゾイルオキシエナミドの[3,3]-シグマトロピー転位/求核的フェニル化反応

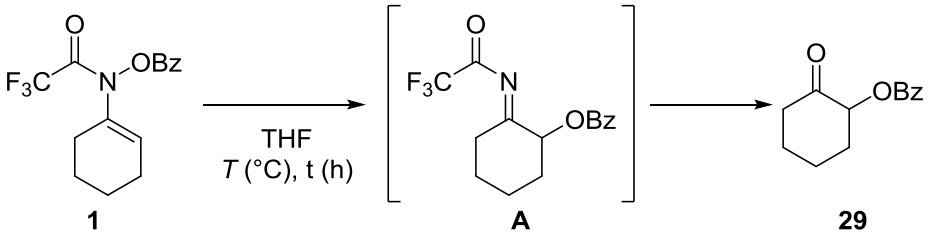
はじめに、文献の方法に従い環状構造を有する *N*-ベンゾイルオキシエナミドを合成した (Scheme 12)。6 員環および 5 員環を有するエナミド **1, 6** は、市販のオキシム **13, 27** を *O*-ベンゾイル化 [24] した後、TFAA で *N*-トリフルオロアセチル化 [25] することによって合成した (Scheme 12, eq 1)。また、7 員環を有するエナミド **7** は、市販のシクロヘプタノン **28** を文献 [24b] の方法に従ってオキシムへと変換した後、先程と同様に *O*-ベンゾイル化、*N*-トリフルオロアセチル化することによって合成した (Scheme 12, eq 2)。



Scheme 12. Preparation of *N*-benzoyloxyenamides.

次に、6 員環を有する *N*-ベンゾイルオキシエナミド **1** の[3,3]-シグマトロピー転位/求核的フェニル化反応を検討する目的で、本連続反応の一段階目であるエナミド **1** の[3,3]-シグマトロピー転位について検討した (Table 8)。まず、エナミド **1** の THF 溶液を室温で 48 時間撹拌したところ、目的のα-ベンゾイルオキシケトン **29**[26] は低収率でしか得られず、ほとんどが原料回収であった (Table 8, entry 1)。次に、THF 溶液中 3 時間還流すると、目的の転位体 **29** が 88%の収率で得られた (Table 8, entry 2)。これらの結果から、エナミド **1** の[3,3]-シグマトロピー転位は、THF 還流条件が必要であることが明らかとなった。

Table 8. [3,3]-Sigmatropic rearrangement of *N*-benzoyloxyenamide **1**.

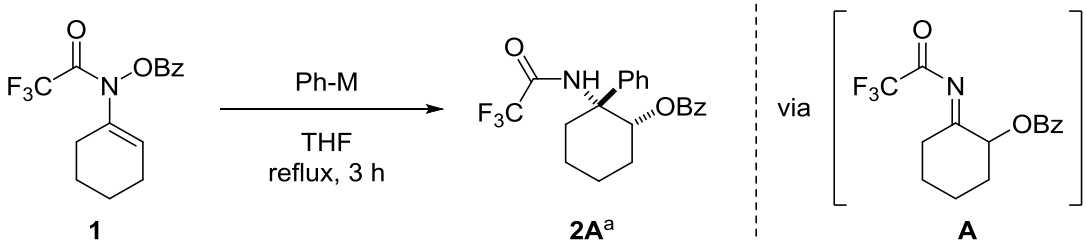


entry	*T* (°C)	t (h)	yield (%)
1	rt	48	19 (72)[a]
2	reflux	3	88

[a] Yield in parentheses is for the recovered starting material.

次に、*N*-ベンゾイルオキシエナミド **1** の[3,3]-シグマトロピー転位の後に反応系内で生成する *N*-トリフルオロアセチルケチミン中間体 **A** への求核的フェニル化反応を検討する目的で、様々な有機金属反応剤を用いて本連続反応を検討した (Table 9)。まず、以前当研究室で開発した *N*-ベンジルオキシエナミドのレトロ-エン反応/求核的アリール化反応 [26] において最適な有機金属反応剤であるトリフェニルアルミニウムを用いて、エナミド **1** の[3,3]-シグマトロピー転位/求核的フェニル化反応を検討した。すなわち、エナミド **1** の THF 溶液に市販のトリフェニルアルミニウムを加え 3 時間還流すると、期待通り[3,3]-シグマトロピー転位とイミン中間体への求核的フェニル化反応が連

Table 9. Optimization of the sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic phenylation.

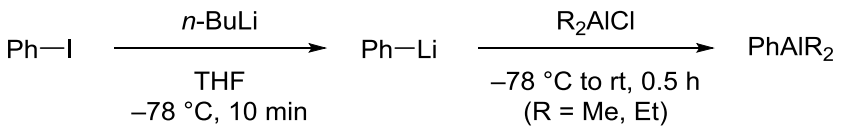


entry	Ph-M	yield (%)	*cis*/*trans*
1	Ph_3Al	74	9.5 : 1
2	$PhAlMe_2$	67	4.5 : 1
3	$PhAlEt_2$	65	7.5 : 1
4	PhLi	ND	----
5	PhMgBr	ND	----
6	PhZnI	ND	----

[a] The stereostructure of *cis*-**2A** (major isomer) is described.

続的に進行し、β-フェニル-β-アミノアルコール誘導体 **2A** が 74%の収率、*cis/trans* 比が 9.5:1 で得られた (Table 9, entry 1)。[注1] 次に、アルミニウム上の置換基が異なるジメチルフェニルアルミニウムとジエチルフェニルアルミニウムの THF 溶液を用いて本連続反応を検討した (Table 9, entries 2 and 3)。その結果、いずれの場合も本連続反応は進行するが、トリフェニルアルミニウムの場合に比べて **2A** の収率が低下した。また、アルミニウム上の置換基が立体的に嵩高いほど本連続反応におけるジアステレオ選択性が大きくなる傾向がみられた。なお、本連続反応の立体選択性に関する詳細は後述する(第 1 章第 2 節 21 ページ)。続いて、有機アルミニウム反応剤以外のフェニル化剤としてフェニルリチウム、フェニルマグネシウムブロミド、およびフェニル亜鉛ヨージドを用いて本連続反応を検討したが、いずれの場合も複雑な混合物が得られ目的の **2A** は得られなかった (Table 9, entries 4-6)。以上の結果から、*N*-ベンゾイルオキシエナミド **1** の[3,3]-シグマトロピー転位/求核的フェニル化反応においてトリフェニルアルミニウムが良い結果を与えることが判明した。

なお、Table 9, entry 2 および entry 3 で使用したアルミニウム反応剤は、文献[27] の方法を参考に次のように *in situ* で調製した。アルゴン気流下、フェニルヨージドの THF 溶液に *n*-ブチルリチウムを−78 °C で滴下した後、10 分間撹拌した。続いて、反応液に対応するジアルキルアルミニウムクロリドを滴下した後、室温で 30 分間撹拌することによって *in situ* で調製した (Scheme 13)。



Scheme 13. Preparation of aluminum reagents.

得られた **2A** の主生成物の立体構造は次のようにして確認した (Figure 2)。^{1}H NMR スペクトルにおいて、1 位の水素と 6 位の水素との結合定数が 10.5, 4.5 Hz であったことから、1 位の水素は axial 水素であると推定した。さらに NOESY スペクトルにおいて、1 位の水素と 3 位の axial 水素間にクロスピークが観測されたこと、および 1 位の水素とアミドの水素間にクロスピークが観測されなかったことにより、**2A** の主生成物は *cis* 体であると推定した。

[注1] 環状生成物 **2** における *cis, trans* 表記は、隣接する炭素原子上の優先順位の高い置換基である窒素置換基と酸素置換基が、環平面に対して同じ側であれば *cis* 体、異なる側であれば *trans* 体と命名した。なお、**2** の立体配置は特に断りがない限り *cis* 体で表記している。

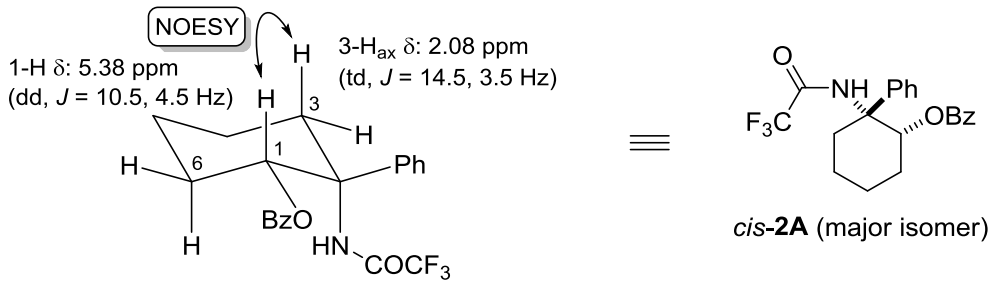


Figure 2. Stereochemistry of *cis*-**2A**.

また、**2A** の副生成物の立体構造は次のようにして確認した (Figure 3)。^{1}H NMR スペクトルにおいて、1 位の水素と 6 位の 2 つの水素との結合定数が 5.5, 3.0 Hz であったことから、1 位の水素は equatorial 水素であると推定した。さらに NOESY スペクトルにおいて、アミドの水素と 6 位の axial 水素間にクロスピークが観測されたことにより、**2A** の副生成物は *trans* 体であると推定した。

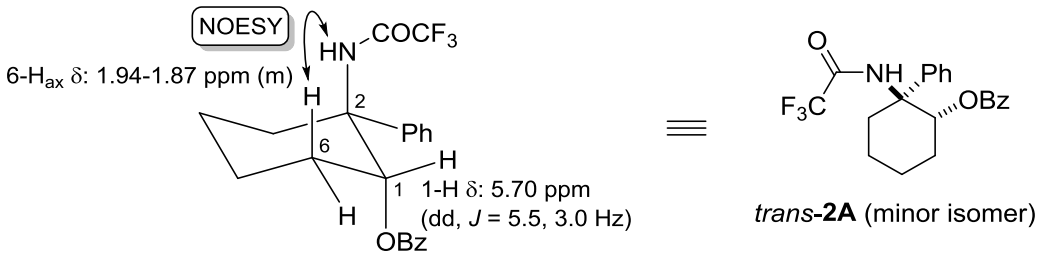
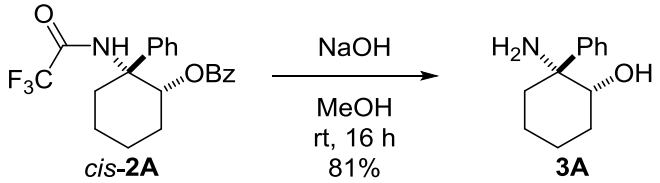


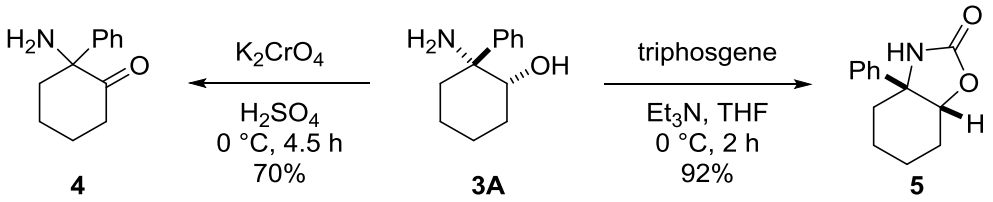
Figure 3. Stereochemistry of *trans*-**2A**.

次に、本連続反応によって得られた *cis*-**2A** を用いて、四置換炭素を有するβ-フェニル-β-アミノアルコール **3A** への誘導を検討した (Scheme 14)。すなわち、*cis*-**2A** をメタノール中水酸化ナトリウムで処理すると、ベンゾイル基およびトリフルオロアセチル基が一挙に除去され、目的のβ-フェニル-β-アミノアルコール **3A**[28] が 81%の収率で得られた。



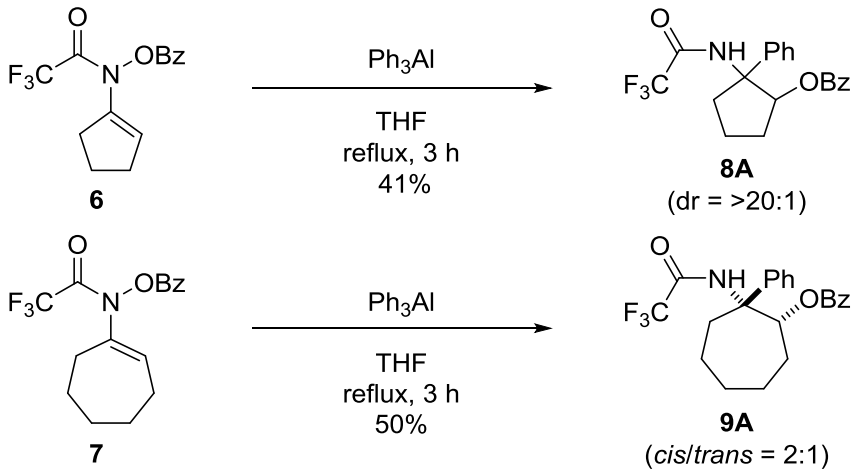
Scheme 14. Conversion to cyclic β-phenyl-β-amino alcohol.

さらに、本連続反応の有用性を明らかにするため、先程合成したβ-フェニル-β-アミノアルコール **3A** を足掛かりとした 2 種類の官能基変換を行った (Scheme 15)。すなわち、**3A** を Jones 酸化するとα-アミノケトン **4**[29] へ変換でき、また、**3A** をトリエチルアミン存在下トリホスゲンで処理すると 2-オキサゾリジノン **5**[30] へと変換することができた。



Scheme 15. Conversion of **3A** to α-aminoketone **4** and 2-oxazolidinone **5**.

次に、本連続反応の基質適用範囲を確認する目的で、環の大きさの異なるエナミドを用いて[3,3]-シグマトロピー転位/求核的フェニル化反応を検討した (Scheme 16)。5 員環を有するエナミド **6** を市販のトリフェニルアルミニウムと THF 中還流すると、**8A** が 41%の収率で単一のジアステレオマーとして得られた。また、7 員環を有するエナミド **7** を用いた場合、目的の **9A** が 50%の収率、*cis*/*trans* 比は 2:1 で得られた。以上の結果から、7 員環を有するエナミド **7** の場合、5 員環および 6 員環を有するエナミド **6** および **1** の連続反応に比べてジアステレオ選択性が大きく低下していることから、本連続反応において、環の大きさがジアステレオ選択性の発現に大きく影響していることが明らかとなった。



Scheme 16. Substrate scope for sequential rearrangement/nucleophilic phenylation.

なお、5 員環を有する **8A** の立体構造は ^{1}H NMR スペクトルから推定することが困難であったため、現在のところ不明である。

7 員環を有する **9A** の主生成物および副生成物の立体構造は次のようにして確認した (Figure 4)。NOESY スペクトルを測定した結果、**9A** の副生成物には 1 位の水素とアミドの水素間にクロスピークが観測されたが、**9A** の主生成物には確認されなかった。そのため、**9A** の副生成物は *trans* 体、**9A** の主生成物は *cis* 体と推定した。

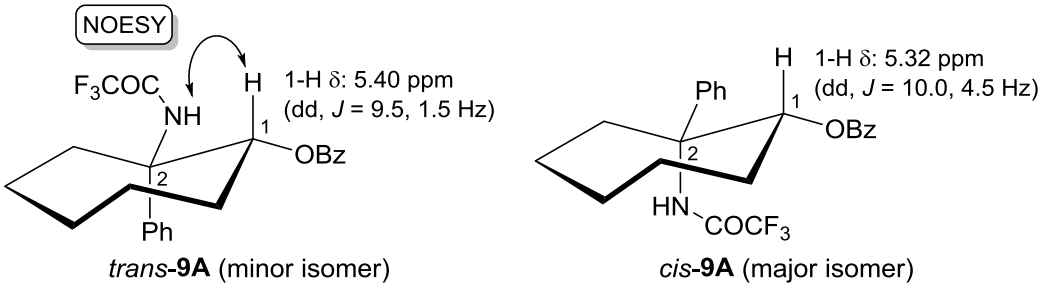
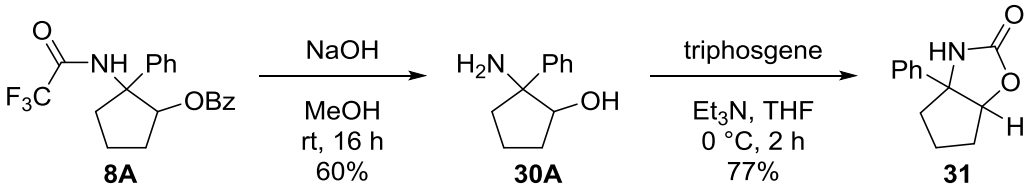


Figure 4. Stereochemistry of **9A**.

次に、5 員環を有するβ-フェニル-β-アミノアルコールへと誘導するために、**8A** をメタノール中水酸化ナトリウムで処理すると、β-フェニルβ-アミノアルコール **30A** が 60% の収率で得られた (Scheme 17)。さらに、得られた **30A** をトリホスゲンで処理して、オキサゾリジノン **31** へと変換した。



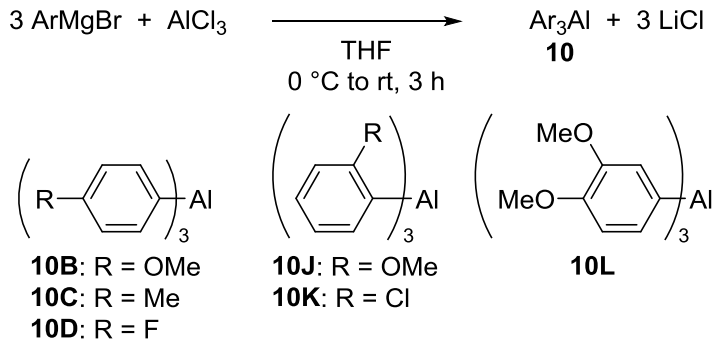
Scheme 17. Transformation of **8A**.

以上のように、著者は環状構造を有する *N*-ベンゾイルオキシエナミドの[3,3]-シグマトロピー転位/求核的フェニル化反応の開発に成功した。また、得られたβ-フェニル-β-アミノアルコール誘導体は、官能基変換が可能なβ-アミノアルコールへと容易に誘導することができた。[10]

第 2 節　アリールアルミニウム反応剤を用いたエナミドの転位反応/求核的アリール化反応

前節で、*N*-ベンゾイルオキシエナミドの[3,3]-シグマトロピー転位/求核的フェニル化反応の開発に成功した。次に、フェニル基以外のアリール基を導入する目的で、様々なトリアリールアルミニウムを用いた *N*-ベンゾイルオキシエナミドの[3,3]-シグマトロピー転位/求核的アリール化反応を検討した。

用いたトリアリールアルミニウムは文献 [15a] の方法を参考に、アルゴン気流下、塩化アルミニウムの THF 溶液に 3 当量のアリールマグネシウムブロミドを 0 °C で滴下した後、室温で 3 時間撹拌することによって *in situ* で調製した (Scheme 18)。

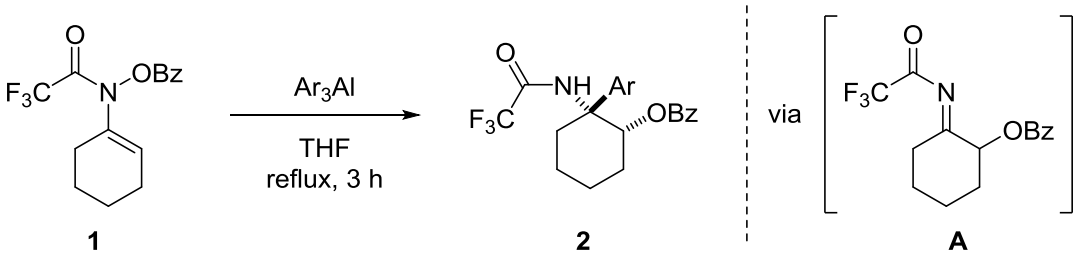


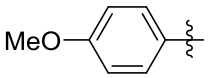
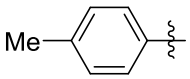
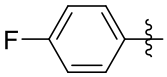
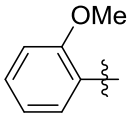
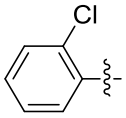
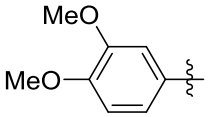
Scheme 18. Preparation of triarylaluminum.

最初に、パラ位に電子供与基であるメトキシ基を有するアリール基の導入を検討した。6 員環を有する *N*-ベンゾイルオキシエナミド **1** の THF 溶液に、*p*-メトキシフェニルマグネシウムブロミドから調製したトリアリールアルミニウム **10B** の THF 溶液を滴下した後、還流すると、予想通り[3,3]-シグマトロピー転位/求核的アリール化反応が進行し、目的のβ-アリール-β-アミノアルコール誘導体 **2B** が 69%の収率かつ *cis*/*trans* 比は 17.5:1 で得られた (Table 10, entry 1)。また、パラ位にメチル基を有する **10C** の THF 溶液を用いた場合でも、目的の生成物が中程度の収率で得られた (Table 10, entry 2)。これに対して、パラ位にフッ素を有する **10D** の THF 溶液を用いた場合では、目的の **2D** はほとんど得られなかった (Table 10, entry 3)。これらの結果から、二段階目のトリアリールアルミニウムを用いた *N*-トリフルオロアセチルケチミン **A** への求核付加反応において、電子供与基を有するアルミニウム反応剤が良い結果を与えることが明らかとなった。続いて、オルト位にメトキシ基を有するアリール基の導入を検討した (Table 10, entry 4)。その結果、*N*-アシルケチミン **A** への *o*-メトキシフェニル基の導入は効率良く進行し、**2J** が 70%の収率かつ *cis*/*trans* 比は 10.5:1 で得られた。一方、オルト位に

クロロ基を有する **10K** の THF 溶液を用いて本連続反応を検討したところ、目的の反応は進行せず、複雑な混合物を与えた (Table 10, entry 5)。さらに、2 つのメトキシ基を有するトリアリールアルミニウム **10L** の THF 溶液を用いた場合では、目的の **2L** が中程度の収率で得られた (Table 10, entry 6)。

Table 10. Sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic arylation.



entry	Ar	Ar_3Al	product	yield (%)	*cis*/*trans*
1		**10B**	**2B**	69	17.5:1
2		**10C**	**2C**	54	10.5:1
3		**10D**	**2D**	13	>20:1
4		**10J**	**2J**	70	10.5:1
5		**10K**	**2K**	ND	----
6		**10L**	**2L**	51	>20:1

なお、本連続反応により得られた **2** の主生成物の立体構造は、**2C** を例に次のようにして確認した (Figure 5)。^{1}H NMR スペクトルにおいて、1 位の水素と 6 位の水素との結合定数が 11.0, 4.5 Hz であったことから、1 位の水素は axial 水素であると推定した。さらに NOESY スペクトルにおいて、1 位の水素と 3 位の axial 水素間にクロスピークが観測されたことにより、**2C** の主生成物は *cis* 体であると推定した。また、*cis*-**2C** の ^{1}H NMR スペクトルは、前述の *cis*-**2A** の ^{1}H NMR スペクトルと類似していることから

も、*cis* 体であると推定した。他のβ-アリール-β-アミノアルコール誘導体 **2B**, **D**, **J**, **L** の主生成物の立体構造は、これらの ^{1}H NMR スペクトルが *cis*-**2A** および *cis*-**2C** の ^{1}H NMR スペクトルと同様に類似していることから、*cis* 体であると推定した。

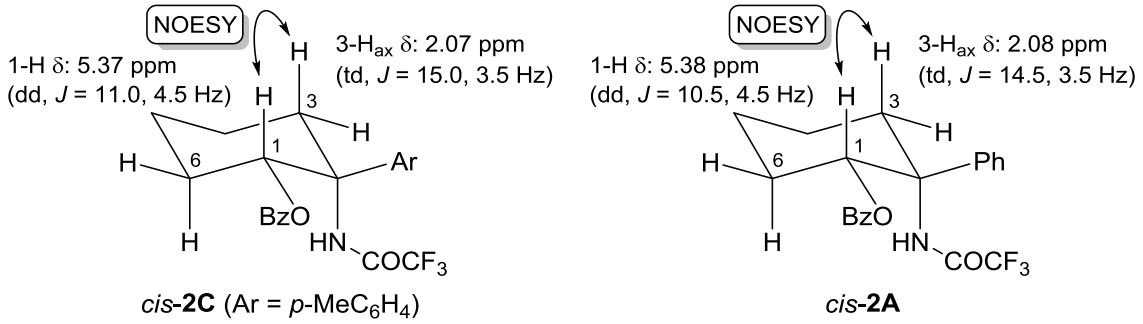
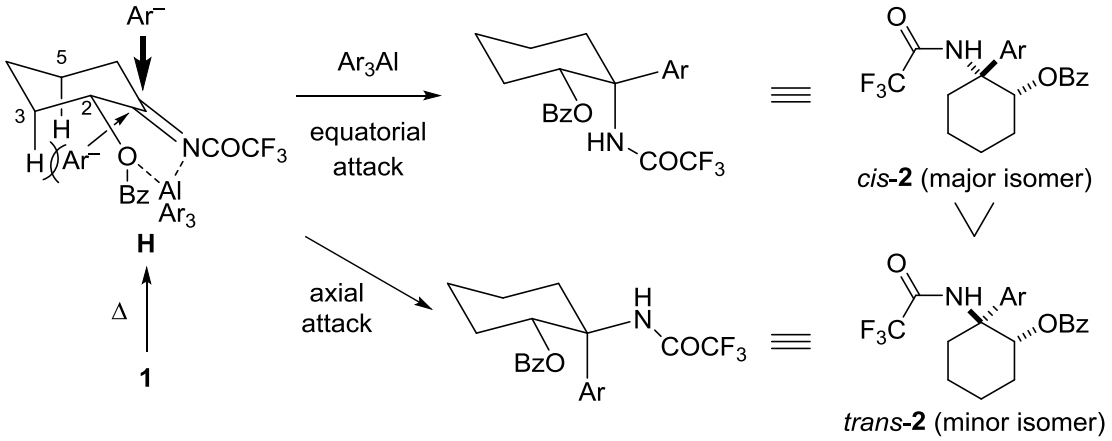


Figure 5. Stereochemistry of *cis*-**2C** and *cis*-**2A**.

次に、本連続反応において *cis* 体が主生成物として得られた理由ついて考察した (Scheme 19)。6 員環を有するエナミド **1** の[3,3]-シグマトロピー転位により生成する *N*-トリフルオロアセチルケチミン中間体 **A** において、トリアリールアルミニウムが *N*-アシルイミンの窒素原子とベンゾイルオキシ基のエステル酸素に配位し、**H** の配座をとると考えられる。続いて、立体的に嵩高いアルミニウム反応剤は、ケチミン中間体の 3 位と 5 位の axial 水素との立体障害を避けて equatorial 攻撃が優先するため、*cis*-**2** が主生成物として得られたと現在のところ考えている。



Scheme 19. Stereoselective feature in arylation to *N*-trifluoroacetylketimine.

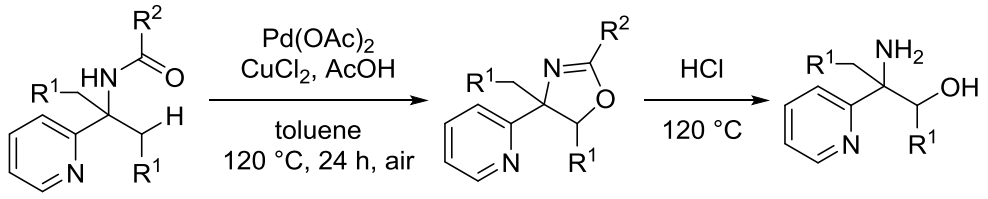
以上の結果から、*N*-ベンゾイルオキシエナミドにトリアリールアルミニウムを加えて加熱すると、[3,3]-シグマトロピー転位/求核的アリール化反応が進行することが明らかとなった。また、求核剤として電子供与基を有するアルミニウム反応剤を用いた場合に、本連続反応が効率的に進行することが明らかとなった。[10]

第 3 節　ヘテロアリールアルミニウム反応剤を用いたエナミドの転位反応/求核的ヘテロアリール化反応

ヘテロ芳香環は多くの天然物や医薬品に含まれる重要な構成単位である。[31] 創薬研究においては、ベンゼン環をヘテロ芳香環に置換すると標的分子と水素結合を形成し、生物活性の向上につながる例も多い。そのため、ヘテロ芳香環の導入は構造活性相関研究の常法となっている。[32] また、ヘテロ原子上の非共有電子対はルイス塩基として働くため、金属元素の配位子としても重要である。このように、ヘテロ芳香環の有用性は多岐にわたっており、その系統的な導入法の開発は有機合成化学上重要である。

以上の背景から、著者は前節までの求核的アリール化反応をヘテロアリール化反応に展開できれば、本連続反応によって生成するβ-ヘテロアリール-β-アミノアルコール誘導体の系統的な合成法になり得ると考えた。そこで、*N*-ベンゾイルオキシエナミドの[3,3]-シグマトロピー転位/求核的ヘテロアリール化反応の開発に着手した。

これまでに報告されているβ位に含窒素四置換炭素を有するβ-ヘテロアリール-β-アミノアルコール誘導体の合成例はほとんどなく、著者が知る限り前述の Scheme 8, method c で示した例のみである (第 1 章 10 ページ)。最近 Shi らは、パラジウム触媒存在下、2-ピリジニル基を有するアミドからオキサゾリン骨格を構築した後、β-(2-ピリジニル)-β-アミノアルコールを合成している (Scheme 20)。[20] 本反応は、C(sp^3)–H 活性化を利用してオキサゾリン環を構築しており、ピリジン部位は C–H 活性化のために重要な役割を果たしているため、ピリジン以外のヘテロアリール基を有するβ-アミノアルコール合成には適用が困難である。そのため、様々なヘテロアリール基が導入可能で、汎用性の高いβ-ヘテロアリール-β-アミノアルコール誘導体の合成法が望まれている。



Scheme 20. Known method for the preparation of β-heteroaryl-β-amino alcohols.

最初に、*N*-ベンゾイルオキシエナミド **1** の[3,3]-シグマトロピー転位/求核的ヘテロアリール化反応を用いてチオフェン環の導入を検討した。チオフェンは、代表的な芳香族ヘテロ五員環化合物であり、比較的ベンゼンに近い共鳴エネルギーを有していることから、芳香族性および物理的性質がベンゼンと類似している。そのため、ドラッグデザインにおいてベンゼン環をチオフェンに置換した化合物がしばしば合成されてい

る。さらに、チオフェン環を含む医薬品は数多く知られており、例えばセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を示すことで抗うつ薬として用いられている Duloxetine (Cymbalta®, Eli Lilly)、抗コリン作用を有することで気管支拡張薬として使用されている Tiotropium (Spiriva®, Boehringer-Ingelheim and Pfizer)、第 Xa 因子阻害作用により抗血栓薬として働く Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer) などが臨床で使用されている (Figure 6)。[33-35] そのため、チオフェン環の導入は有用であると考えた。

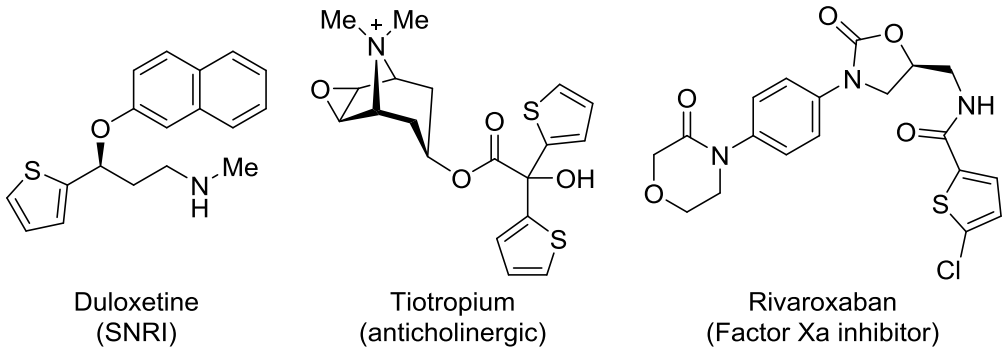
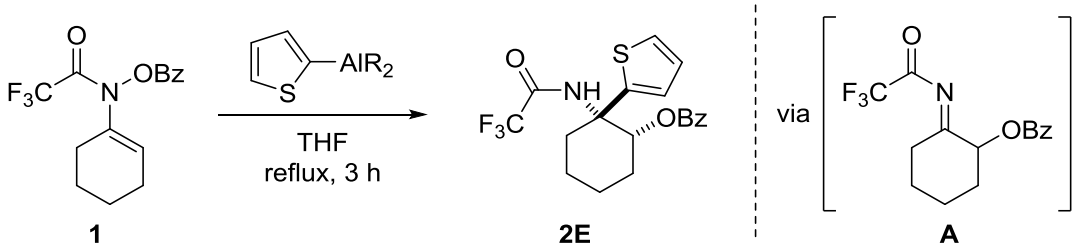
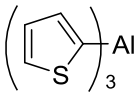
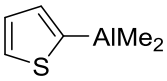
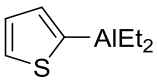


Figure 6. Medicines containing thiophene motif.

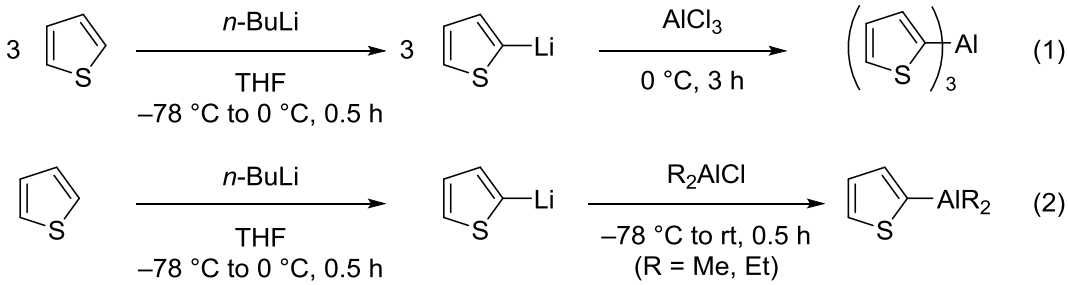
まず、前節で示したエナミドの[3,3]-シグマトロピー転位/求核的アリール化反応の最適条件に従い、エナミド **1** の THF 溶液にトリ(2-チエニル)アルミニウム (**10E**) の THF 溶液を加えて還流したところ、予想に反して、目的のβ-(2-チエニル)-β-アミノアルコール誘導体 **2E** は 7%の収率でしか得られなかった (Table 11, entry 1)。そこで、アルミニウム上の置換基が異なるアルミニウム反応剤を用いて、改めて本連続反応を検討した。まず、ジメチル(2-チエニル)アルミニウム (**11E**) の THF 溶液を用いて本連続反応を行うと、興味深いことに、目的の連続反応は効率良く進行し、**2E** が 71%の収率かつ *cis/trans* 比が>20:1 で得られた (Table 11, entry 2)。続いて、ジエチル(2-チエニル)アルミニウム (**12E**) の THF 溶液を用いて本連続反応を検討した結果、連続反応は同様に進行したが、**2E** の収率は少し低下した (Table 11, entry 3)。これらの結果から、*N*-トリフルオロアセチルケチミン中間体へのチオフェン環の導入はジメチルヘテロアリールアルミニウムが良い結果を与えることが明らかとなった。

Table 11. Optimization of the sequential rearrangement/nucleophilic thienylation.



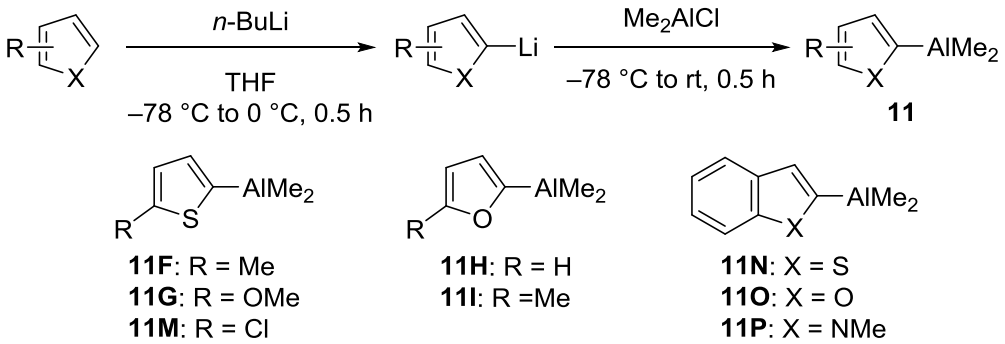
entry	aluminum reagent		yield (%)	*cis*/*trans*
1		**10E**	7	>20:1
2		**11E**	71	>20:1
3		**12E**	62	>20:1

なお、Table 11, entry 1 で使用したトリ(2-チエニル)アルミニウムは文献[15c] の方法に従って次のように *in situ* で調製した。アルゴン気流下、チオフェンの THF 溶液に *n*-ブチルリチウムを−78 °C で滴下した後、0 °C に昇温した。続いて、30 分間撹拌した後、反応液に塩化アルミニウムを加え、3 時間撹拌することによって *in situ* で調製した (Scheme 21, eq 1)。また、Table 11, entry 2 および entry 3 で使用したジアルキル(2-チエニル)アルミニウムは、文献[27] の方法を参考に次のように調製した (Scheme 21, eq 2)。−78 °C に冷却した 2-チエニルリチウムの THF 溶液に、対応するジアルキルアルミニウムクロリドを滴下した後、室温で 30 分間撹拌することによって *in situ* で調製した。



Scheme 21. Preparation of (2-thienyl)aluminum reagents.

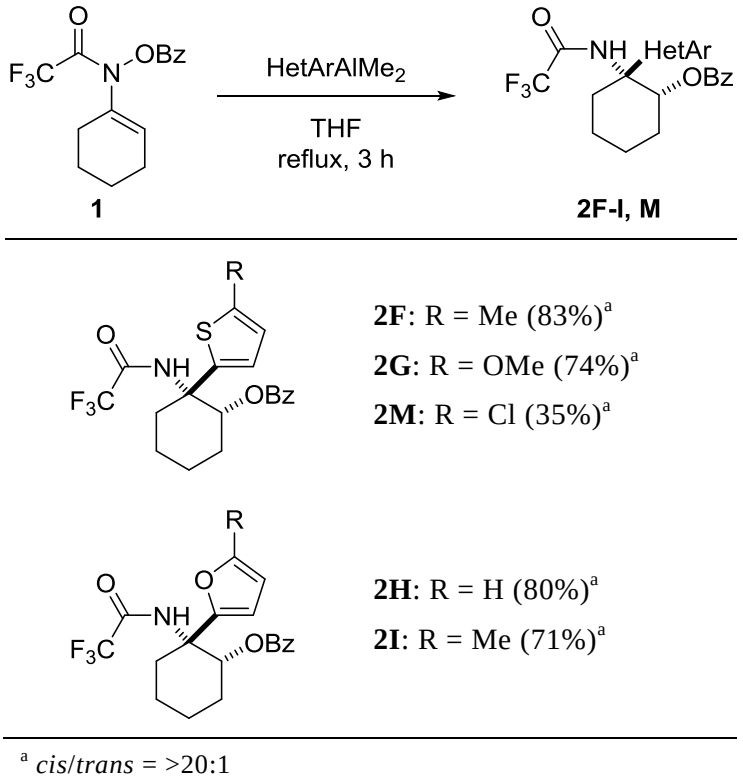
次に、様々なヘテロ芳香環を導入することを目的として、調製したジメチルヘテロアリールアルミニウムを用いて *N*-ベンゾイルオキシエナミドの[3,3]-シグマトロピー転位/求核的ヘテロアリール化反応を検討した。用いたジメチルヘテロアリールアルミニウムは、前述のジメチル(2-チエニル)アルミニウムと同様に、文献 [27] の方法を参考にして調製した (Scheme 22)。すなわち、アルゴン気流下、対応するヘテロアレーンの THF 溶液に *n*-ブチルリチウムを−78 °C で滴下した後、0 °C に昇温し 30 分間撹拌した。再び−78 °C に冷却した反応液に、ジメチルアルミニウムクロリドを滴下した後、室温で 30 分間撹拌して *in situ* で調製した。



Scheme 22. Preparation of dimethyl(heteroaryl)aluminum.

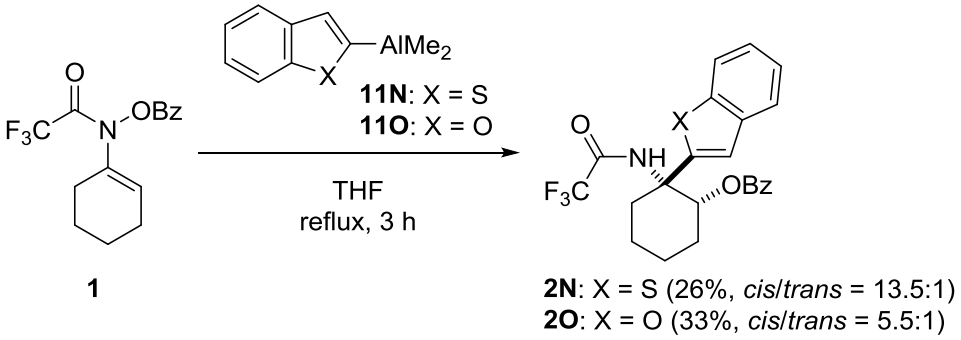
まず、5 位に置換基を有するチオフェンを導入する目的で、6 員環を有するエナミド **1** の THF 溶液に調製したジメチルヘテロアリールアルミニウムの THF 溶液を反応させた (Table 12)。その結果、メチル基やメトキシ基のような電子供与基を有する **11F** および **11G** の THF 溶液を用いた場合では、本連続反応が効率的に進行し、目的のβ-(2-チエニル)-β-アミノアルコール誘導体 **2F** および **2G** が収率良く得られた。しかしながら、クロロ基を有する **11M** の THF 溶液を用いた場合では、目的の **2M** は 35%の収率でしか得られなかった。これらの結果から、求核的アリール化反応と同様に、ヘテロ芳香環上に電子供与基を有するアルミニウム反応剤が良い結果を与えることが明らかとなった。これは、前述のトリアリールアルミニウムを用いたエナミドの[3,3]-シグマトロピー転位/求核的アリール化反応の場合と同じ傾向である (第 1 章第 2 節 20 ページ)。続いて、エナミド **1** へのフラン環の導入を検討した。ジメチル(2-フリル)アルミニウム (**11H**) およびメチル基を有するジメチル(5-メチル-2-フリル)アルミニウム (**11I**) の THF 溶液を用いたところ、いずれも目的の **2H** および **2I** が収率良く得られた。

Table 12. Sequential rearrangement/nucleophilic heteroarylation.



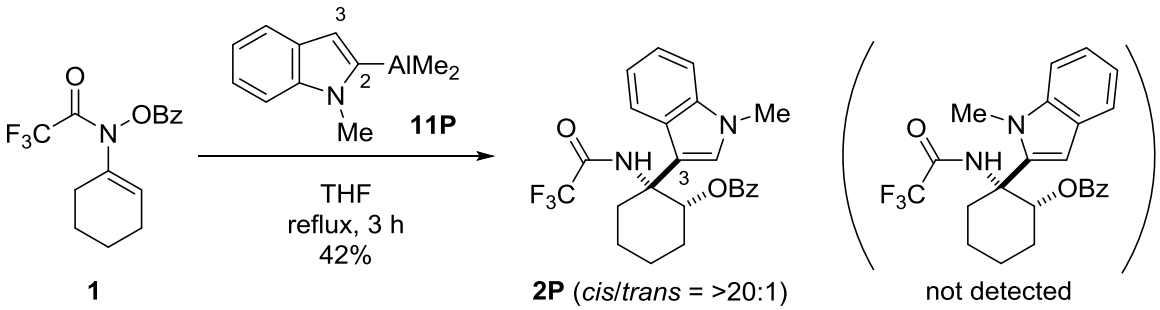
[a] *cis*/*trans* = >20:1

さらに、ベンゼン環が縮環したヘテロアリール基であるベンゾチオフェン、ベンゾフラン、および *N*-メチルインドールの導入を検討した。まず、ベンゾチオフェンおよびベンゾフランを有するジメチルヘテロアリールアルミニウム **11N** および **11O** の THF 溶液を文献[27] の方法を参考にして別途調製し、本連続反応を行った (Scheme 23)。その結果、いずれも目的の **2N** および **2O** が得られたが、前述のチオフェンやフランに比べて収率が大幅に低下した。



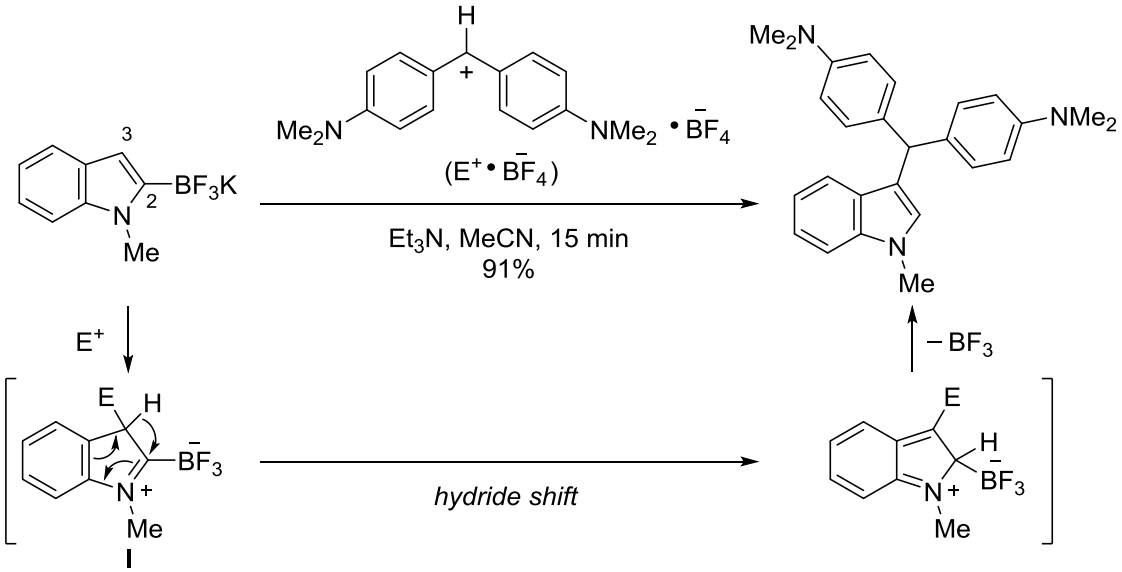
Scheme 23. Sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic 2-benzothienylation and 2-benzofulylation.

一方、*N*-メチルインドールの導入を検討したところ、予想に反してインドールの 3 位炭素と反応したβ-(3-インドリル)-β-アミノアルコール誘導体 **2P** が 42%の収率で得られた (Scheme 24)。これは、ベンゾチオフェンとベンゾフランの場合では、2 位炭素と反応した生成物 **2N** および **2O** が得られた結果とは異なる興味深い結果である。



Scheme 24. Sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic 3-indolylation.

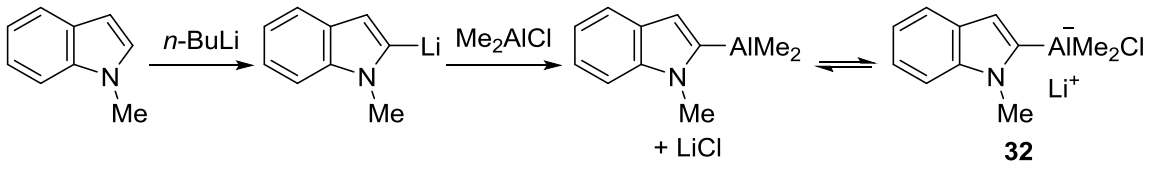
次に、3 位付加体 **2P** が位置選択的に得られた理由を考察した。最近 Mayr らは、2-インドリルトリフルオロボレートと求電子剤を反応させると、興味深いことにインドールの 3 位炭素に求電子種が位置選択的に導入されることを報告している (Scheme 25)。[36] 彼らは、*N*-メチルインドールの 2 位にトリフルオロボレートを有する場合、3 位炭素の求核性が高められるため、インドールの 3 位炭素と求電子剤が反応すると述べており、計算結果もこれを支持している。反応経路については次のように説明している。まず、トリフルオロボレートを有するインドールの 3 位炭素と求電子剤が反応



Scheme 25. Activating effects of the BF_3K group on vicinal position in indole.

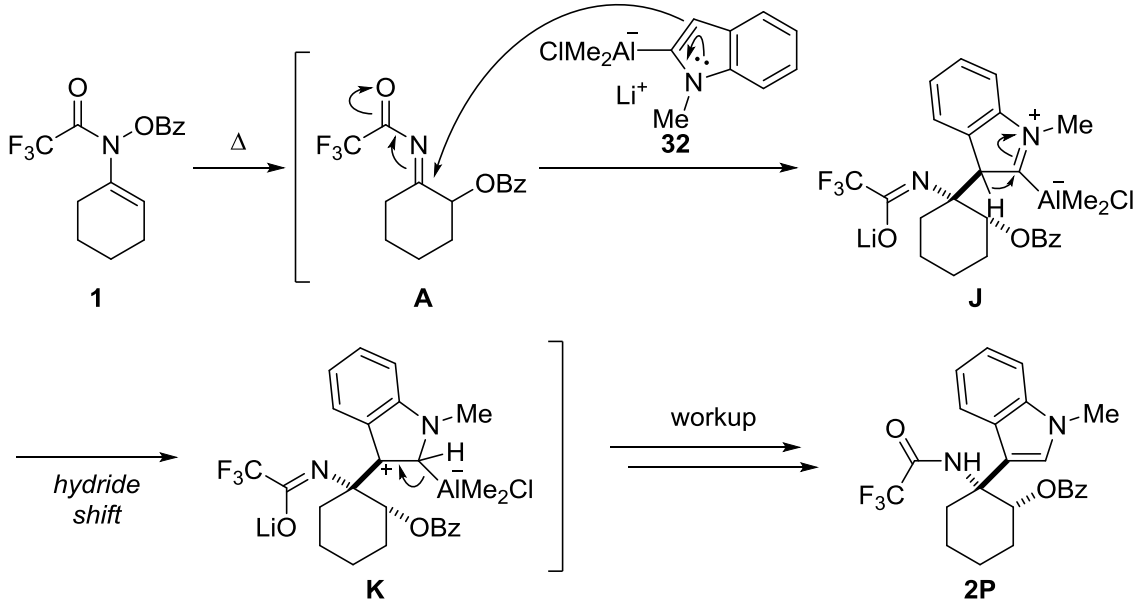
して Wheland 中間体 **I** が生成する。続いて、ヒドリドシフトとトリフルオロボランの脱離を経由して反応が進行すると述べている。

著者は、ホウ素と同族元素であるアルミニウムの場合も類似の性質を有すると考えたため、Mayr らの報告を参考に、アルミニウム反応剤調製時に 2-インドリルリチウムとジメチルアルミニウムクロリドからアルミニウムアート錯体 **32** が生成していると考えた (Scheme 26)。このアート錯体 **32** は、2-インドリルトリフルオロボレートと同様に、インドール 2 位炭素に比べて 3 位炭素の求核性が高められていると考えられる。



Scheme 26. Preparation of the aluminum ate complex **32**.

以上の考察をもとに、β-アミノアルコール誘導体 **2P** が生成する反応経路を考察した (Scheme 27)。まず、*N*-ベンゾイルオキシエナミド **1** の[3,3]-シグマトロピー転位によって生成した *N*-トリフルオロアセチルケチミン中間体 **A** が生成する。次に、別途調製したアート錯体 **32** の 3 位炭素が位置選択的にイミン炭素を求核攻撃して、Wheland 中間体 **J** を形成する。続いて、ヒドリドシフトを経て中間体 **K** が形成した後、アルミニウムの脱離に伴うインドールの再芳香化により、3 位付加体 **2P** が得られたと現在のところ考えている。



Scheme 27. Proposed reaction pathway of the nucleophilic 3-indolylation.

以上のように、著者は *N*-ベンゾイルオキシエナミドの[3,3]-シグマトロピー転位/求核的ヘテロアリール化反応の開発に成功した。[10] 本連続反応は、チオフェン、フラン、および縮合ヘテロ 5 員環などのπ電子過剰系ヘテロ芳香環を系統的に導入できる有用な手法である。また、2-インドリルアルミニウムを用いて本連続反応を行った場合、3 位付加体が得られる興味深い結果が得られた。

第 4 節　Tiletamine 塩酸塩の合成

前節までに開発した *N*-ベンゾイルオキシエナミドのα,β-二官能基化反応は、様々な含窒素四置換炭素を有するβ-アリール-β-アミノアルコール誘導体の一般合成法になることを明らかにした。次に、本連続反応を医薬品合成へと展開することにした。

含窒素四置換炭素を有する生物活性化合物として、アリールシクロヘキシルアミン系麻酔剤が知られている。著者は、この化合物群の中でも Ketamine に代表されるα-アリール-α-アミノケトン構造を有するアリールシクロヘキシルアミン系麻酔剤に注目した (Figure 7)。

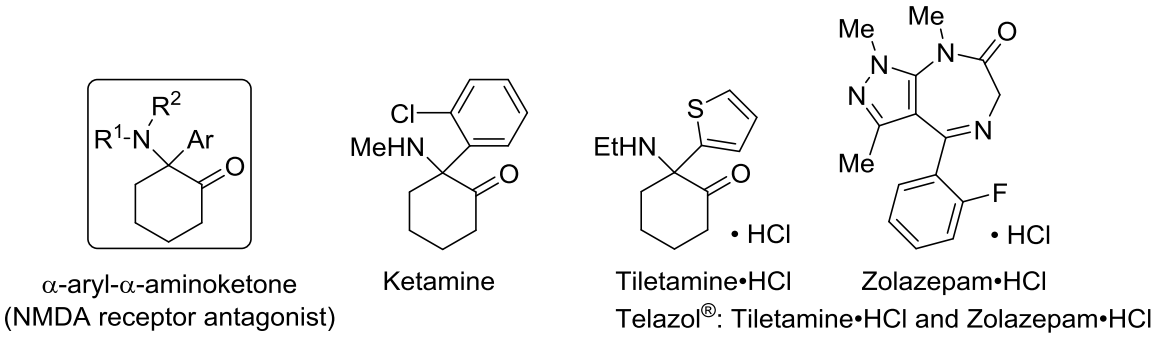
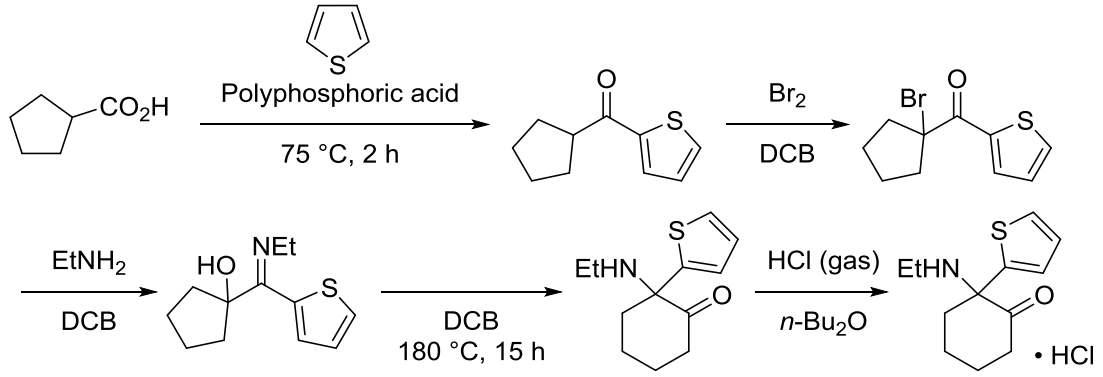


Figure 7. Arylcyclohexylamine dissociative anesthetic agents and Zolazepam.

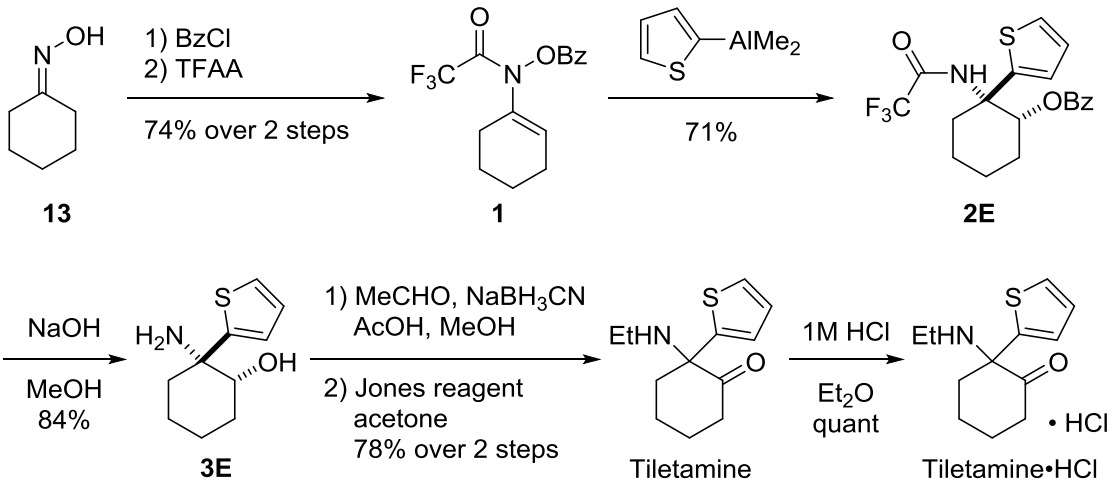
今回、合成ターゲットに選択したのは、NMDA 受容体遮断作用を有する解離性麻酔剤の Tiletamine 塩酸塩である (Figure 7)。日本国内では承認されていないが、米国では Zolazepam 塩酸塩 [37] との 1:1 の合剤である Telazol® として Zoetis 社から市販され、哺乳動物用の麻酔薬 [38] として利用されている。Tiletamine 塩酸塩は、1970 年代後半から臨床分野において研究されているにもかかわらず､その合成は特許として報告された 1 例のみである。[12] Great Lakes Chemical Corporation 社は、シクロペンタンカルボン酸から 5 工程、総収率 51%で Tiletamine 塩酸塩を合成している (Scheme 28)。Great Lake Chemical Corporation 社の合成法は、反応工程数が少ないうえ、その多くはテレスコーピング反応[注 2] であり、さらに目的の Tiletamine 塩酸塩を大量合成できる点でプロセス化学的に非常に優れている。しかしながら、毒性の強い臭素や 1,2-ジクロロベンゼンの使用、および環拡大反応において過酷な条件 (180 °C) が必要な工程が存在する。そのため、エナミドの [3,3]-シグマトロピー転位/求核的ヘテロアリール化反応を利用して、過酷な条件を必要としない Tiletamine 塩酸塩の新規合成法の開発に着手した。

[注 2] テレスコーピング反応とは、反応終了後、後処理のみを行い、反応生成物を単離することなく未精製の原料として次工程に用いる反応をいう。



Scheme 28. Known method for the synthesis of Tiletamine hydrochloride.

著者は、以下のようにして Tiletamine 塩酸塩を合成した (Scheme 29)。まず、*N*-ベンゾイルオキシエナミド **1** は、第 1 章第 1 節で述べたように市販のシクロヘキサノンオキシム (**13**) を *O*-ベンゾイル化した後、TFAA で *N*-トリフルオロアセチル化することによって合成した。次に、β-(2-チエニル)-β-アミノアルコール誘導体 **2E** は、第 1 章第 3 節で述べたようにエナミド **1** とジメチル(2-チエニル)アルミニウムの[3,3]-シグマトロピー転位/求核的 2-チエニル化反応によって合成した。続いて、**2E** をメタノール中水酸化ナトリウムで処理して、β-(2-チエニル)-β-アミノアルコール **3E** へと変換した。さらに、β-アミノアルコール **3E** を常法に従って *N*-エチル化した後、精製することなくそのまま Jones 酸化して Tiletamine を合成し、Tiletamine 塩酸塩へと導くことに成功した。なお、合成した Tiletamine 塩酸塩は、その ^{1}H NMR スペクトルが市販の Tiletamine 塩酸塩のそれと一致したことから確認した。

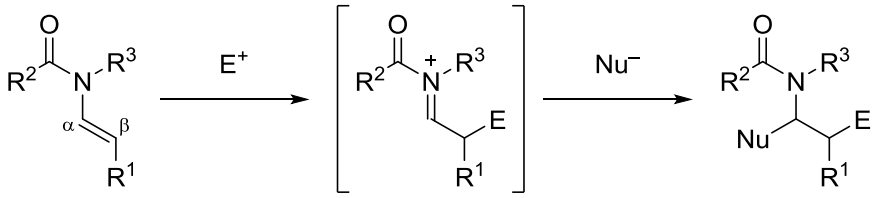


Scheme 29. Synthesis of Tiletamine hydrochloride.

以上のように、*N*-ベンゾイルオキシエナミドの[3,3]-シグマトロピー転位/求核的ヘテロアリール化反応を利用して、市販のシクロヘキサノンオキシム (**13**) から NMDA 受容体遮断薬である Tiletamine 塩酸塩を 7 工程、総収率 34%で合成することに成功した。本合成法は、既存の合成法に比べて緩和な条件で Tiletamine 塩酸塩を合成することができる。

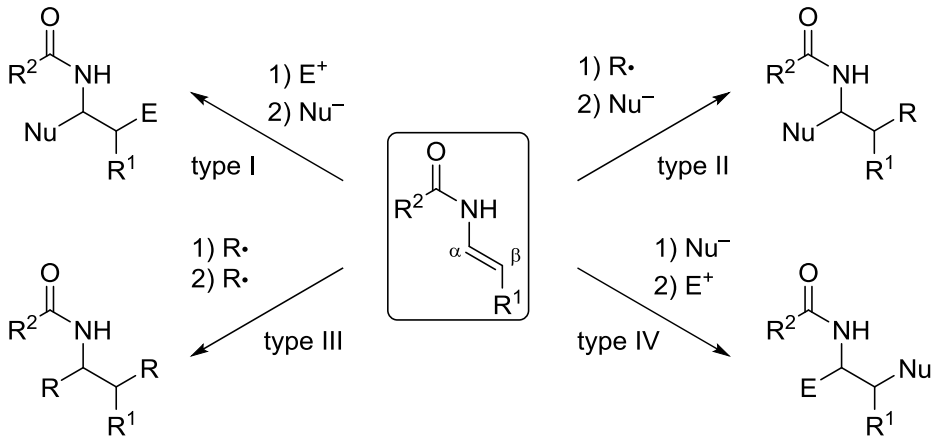
第 2 章　極性転換反応を利用した *N*-アルコキシエナミンの α,β-二官能基化反応の開発

2 つの炭素–炭素結合形成反応を用いたエナミン誘導体のα,β-二官能基化反応は、天然に多く存在する多置換アミン誘導体の骨格構築法として有用であり、その開発は有機合成化学において重要である。特に、エナミド類のα,β-二官能基化反応は、分子内反応および分子間反応を含めて多数報告されており、[1] その一般的な反応様式は、エナミドのβ位で求電子剤と反応した後、生成する *N*-アシルイミニウム (または *N*-アシルイミン) 中間体を求核剤が攻撃する反応である (Scheme 30)。[3,4]



Scheme 30. Traditional α,β-difunctionalization of enamides by two C−C bond formations.

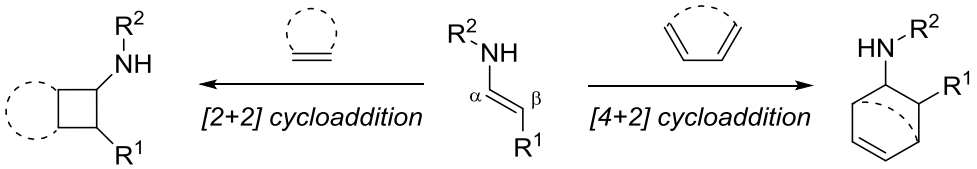
著者は、これまで報告されている 2 つの分子間炭素–炭素結合形成反応を用いたエナミド類のα,β-二官能基化反応を以下の 4 つに大別した (Scheme 31)。Type I は上述したβ位に求電子種、α位に求核種がそれぞれ導入される反応である。[3,4] この手法は、多種多様な求電子剤と求核剤が利用できるため、汎用性および実用性の高い優れた合成手法である。また最近、光触媒存在下、β位にラジカル種、α位に求核種を導入する反応も報告された (Scheme 31, type II)。[39] 他にも、α位およびβ位にそれぞれラジカル種を導入する反応や、β位に求核剤を導入した後、α位に求電子剤を導入する反応も知られ



Scheme 31. α,β-Difunctionalization of enamides by two C−C bond formations.

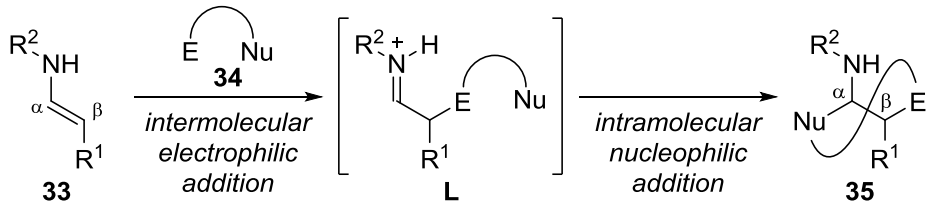
ている (Scheme 31, types III and IV)。[40,41] このように、エナミド類のα,β-二官能基化反応は、イオン種やラジカル種などの様々な活性種を効果的に利用して一挙に複雑なアミン類を構築できる有用な手法である。

さらに、付加環化反応 ([2+2],[42] [4+2],[43] [6+2][44]) を用いるエナミン類のα,β-二官能基化反応も、様々な環構造を有するアミン類を構築できる有用な手法である (Scheme 32)。



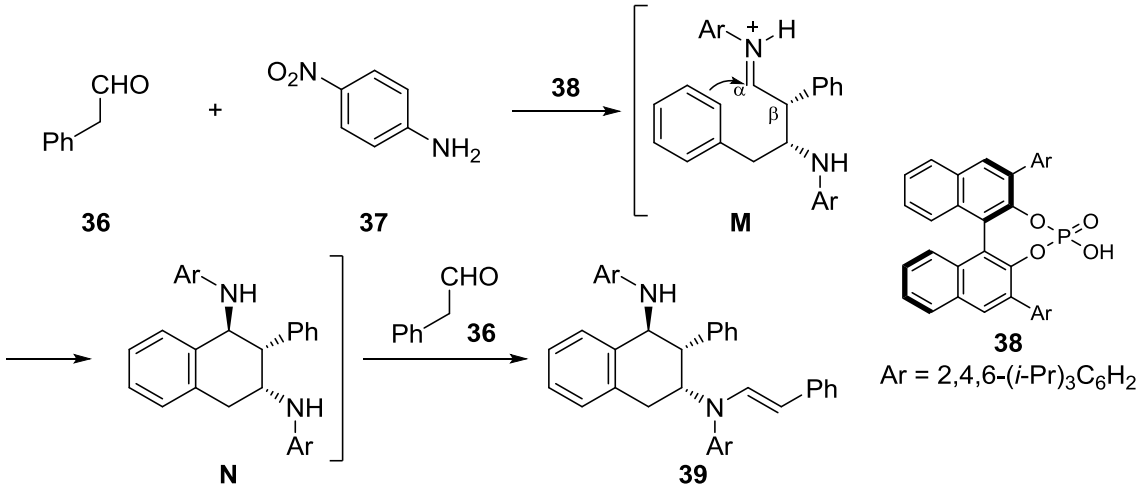
Scheme 32. Cycloaddition of enamines with alkenes.

また、求電子部位と求核部位を同一分子内に有する化合物 **34** を用いて、エナミン **33** のβ位では求電子部位と、α位では求核部位とそれぞれ炭素–炭素結合を形成するα,β-二官能基化反応もよく知られている (Scheme 33)。[5,6] 本連続反応では、エナミン **33** のβ-官能基化反応の後に生成する不安定なイミニウム中間体 **L** の生成と同時に求核剤が直ちに反応できるよう分子内に求核部位を併せ持つ **34** を用いている。



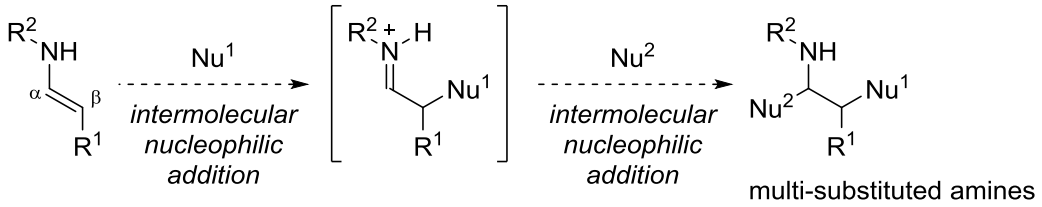
Scheme 33. Traditional α,β-difunctionalization of enamines.

Scheme 33 の反応様式で進行するエナミン類のα,β-二官能基化反応を利用して、最近 Masson らは、キラルなリン酸触媒 **38** 存在下、アルデヒド **36** およびアリールアミン **37** から 1,3-ジアミノテトラリン **39** を合成している (Scheme 34)。[6] 本反応では、それぞれ二分子の **36** および **37** が反応してテトラリン **N** を形成した後、もう一分子の **36** が反応して目的の **39** が得られている。このように、エナミン類のα,β-二官能基化反応は様々な環状化合物を合成できる有用な手法として利用されている。



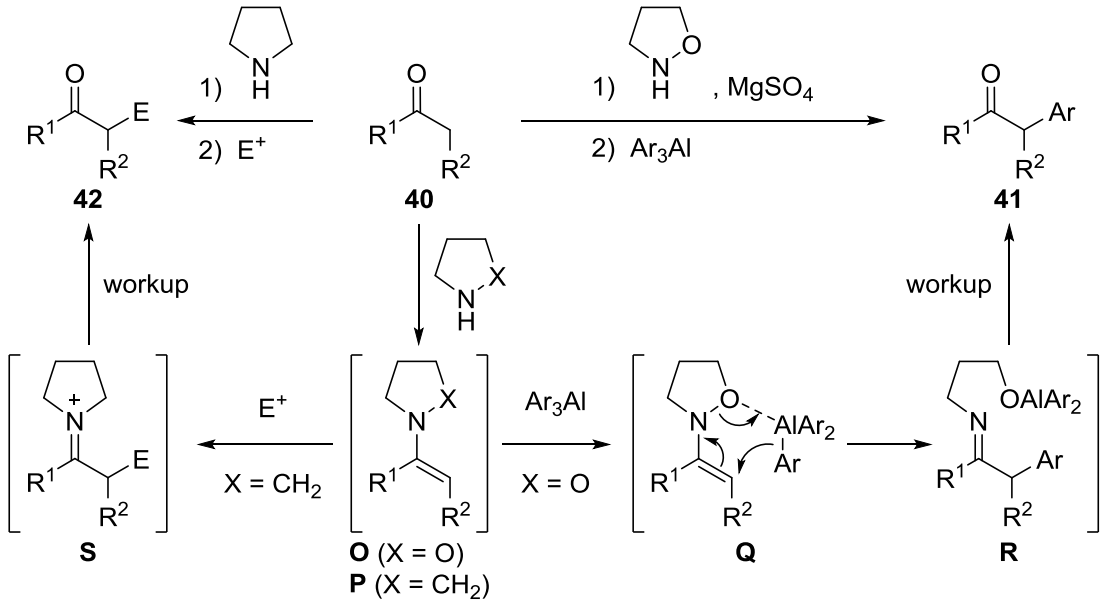
Scheme 34. Preparation of tetralin skeleton by using α,β-difunctionalization of enamines.

上述のように従来のエナミン類のα,β-二官能基化反応は、二段階目のイミンあるいはイミニウム中間体への求核付加反応において、分子内に存在する求核種が導入されるため、環状化合物が得られる例が多い。一方、二段階目のイミン中間体への求核付加反応において、分子間反応により求核種を導入できれば、非環状アミン類を系統的に合成できる有用な手法になり得る。また、一段階目のエナミンのβ-官能基化反応において求核種を導入することができれば、従来のエナミン類のα,β-二官能基化反応では合成困難な多置換アミン誘導体の合成が期待できる。そこで著者は、これまでに例のない 2 つの分子間炭素–炭素結合形成を伴うエナミン類のα,β-二重求核反応の開発に着手した (Scheme 35)。



Scheme 35. α,β-Difunctionalization of enamines by using two external carbon nucleophiles.

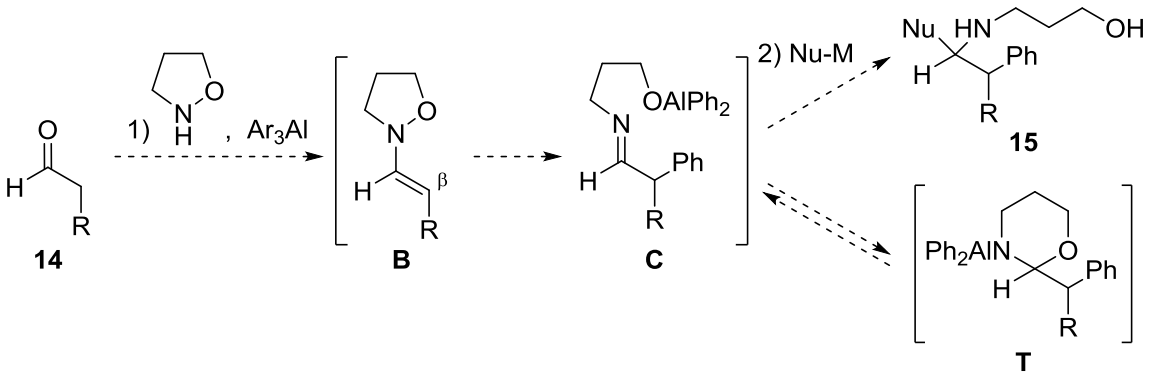
エナミンのβ位への求核種導入反応として、以前当研究室では、ケトン由来の *N*-アルコキシエナミンへの求核的β-アリール化反応を開発している (Scheme 36)。[15a] すなわち、ケトンとイソキサゾリジン [45] から生成する *N*-アルコキシエナミン **O** (X = O) にトリアリールアルミニウムを作用させると、イソキサゾリジンの酸素原子にアルミニウムが配位した錯体 **Q** を形成する。続いて、N–O 結合の開裂とともに求核種がエナミンのβ位に導入され、ケチミン中間体 **R** が生成する。最後に加水分解によりα-アリール



Scheme 36. Umpolung β-arylation to *N*-alkoxyenamines from ketones.

ケトン **41** が得られる。この **40** から **41** への一連の反応は、エナミンの極性転換反応に相当する。すなわち、ピロリジンを用いた通常のエナミン **P** (X = CH_2) では、β位に求電子剤が導入された後、**S** を経由して **42** が得られるが、イソキサゾリジンを用いた本反応ではβ位に求核種が導入されている。このように、*N*-アルコキシエナミンの求核的β-アリール化反応は、エナミンのβ位に求電子剤による導入が困難なアリール基等を導入することができる。さらに、系中で生成するイミン中間体に炭素求核種を導入することができれば、フェネチルアミン誘導体を合成できる新規連続反応の開発につながる。

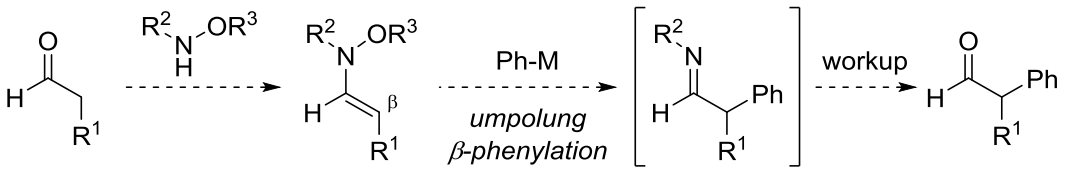
このような背景から、極性転換反応を利用して 2 つの分子間炭素–炭素結合形成反応を伴うアルデヒド由来の *N*-アルコキシエナミンのα,β-二重求核反応の開発を検討した (Scheme 37)。すなわち、前述のケトンより得られた *N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応をアルデヒド由来の *N*-アルコキシエナミン **B** に適用できれば、系中でアルジミン中間体 **C** が生成する。この **C** に第二求核剤を加えると、イミン中間体への求核付加反応が容易に進行すると考えた。また、不安定なイミン中間体 **C** が *N,O*-アセタール **T** として存在すれば、イミン中間体を一時的にマスクできるため、イミンが分解することなく効率的に第二求核種が導入できると考えた。



Scheme 37. α,β-Difunctionalization of *N*-alkoxyenamines.

第 1 節　*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応

本節では、α,β-二重求核反応の一段階目に相当する *N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応の開発について述べる。前述のように、著者は二重求核反応におけるイミン中間体への求核付加反応において、アルジミン中間体は容易に求核種が導入できると予想した。そのため、まずアルデヒド由来の *N*-アルコキシエナミンを用いた求核的β-フェニル化反応を検討した (Scheme 38)。なお、β-フェニル化反応後に生成するイミン中間体は不安定であるため、加水分解によりα-フェニルアルデヒドとして単離した。



Scheme 38. Umpolung β-phenylation of *N*-alkoxyenamines derived from aldehydes.

α-アリールアルデヒドは、α-アリールカルボン酸やエステルへと容易に変換できる合成素子として有用である。例えば、中枢神経刺激作用を有することで精神刺激薬として働く Methylphenidate (Ritalin®, Novartis etc.)、シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害作用により非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) として使用されている Naproxen、微小管重合阻害作用により抗悪性腫瘍剤として用いられている Vinblastine (Exal®, 日本化薬) などにはα-アリールカルボン酸構造が含まれている (Figure 8)。[46-48]

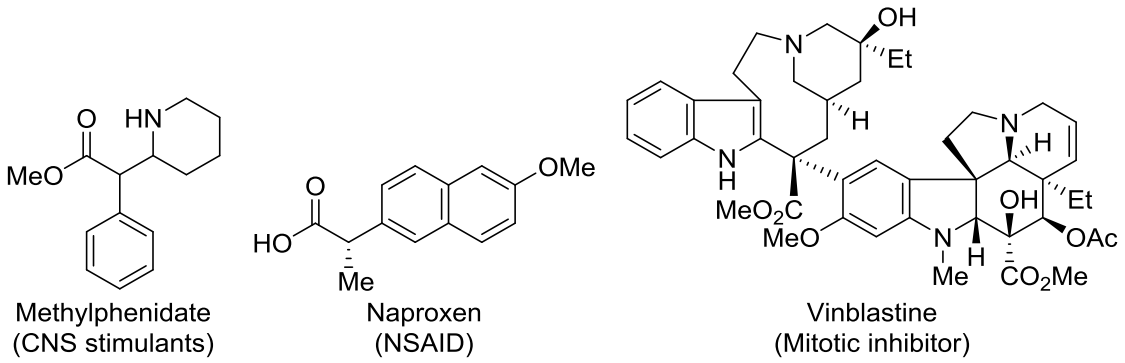
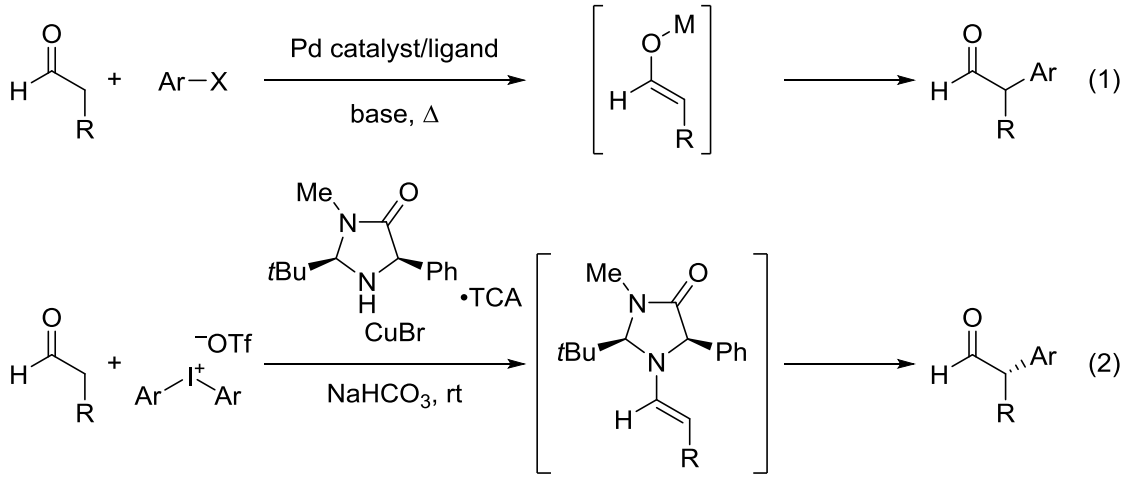


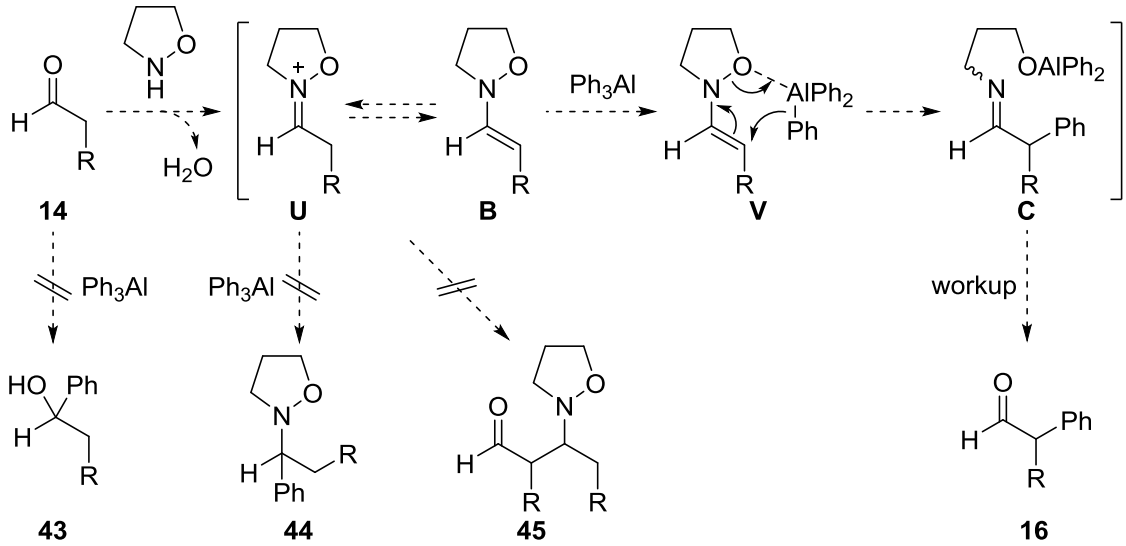
Figure 8. Medicines including α-aryl carboxylic acid derivatives.

これまでに報告されているα-アリールアルデヒド類の合成法は、パラジウム触媒を用いたカップリング反応が広く知られている。Miura ら、[49] Buchwald ら、[50] および Hartwig ら [51] は、塩基性条件下、アルデヒドとハロゲン化アリールのカップリング反応をそれぞれ報告している (Scheme 39, eq 1)。また MacMillan らは、ジアリールヨードニウム塩および独自に開発したイミダゾリジノン触媒を用いてα-アリールアルデヒドを合成している (Scheme 39, eq 2)。[52] これらの反応はいずれも高収率でα-アリールアルデヒドを合成できる優れた手法である。しかしながら、MacMillan らの例を除いて高価な遷移金属触媒および配位子存在下、加熱条件が必要であるため、より緩和な条件で進行するα-アリールアルデヒド合成法が望まれている。



Scheme 39. Known methods for the preparation of α-aryl aldehydes.

著者は、*N*-アルコキシエナミンの二重求核反応の開発の一環として、まず一段階目の反応に相当するアルデヒドから調製した *N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応を検討した。本反応の開発においては、すでに当研究室で開発しているケトン由来の *N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応 (第 2 章 35 ページ)[15a] を適用できると考えた。しかしながら、アルデヒドの高い反応性に起因するいくつかの副反応が進行することも考えられた (Scheme 40)。すなわち、アルデヒドの場合、ケトンに比べてカルボニル炭素やイミニウム炭素の立体障害が小さいために、外部求核種がそれらに直接求核付加反応する可能性が高くなり、アルコール **43** およびアミン **44** の生成が懸念された。また、エナミン **B** とイミニウム **U** が反応し、β-アミノアルデヒド **45** が生成する可能性も考えられた。



Scheme 40. Proposed side reactions of umpolung β-phenylation of *N*-alkoxyenamines.

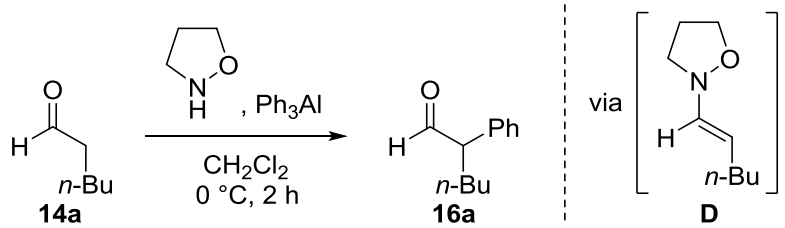
次に、**43** および **44** の生成を抑えるために、求核剤としてトリフェニルアルミニウムを用いることを計画した。すなわち、立体的に嵩高いトリフェニルアルミニウムは、系内にアルデヒド**14**やイミニウム中間体**U**が存在してもカルボニル炭素やイミニウム炭素に直接求核付加することなく、生成した *N*-アルコキシエナミン **B** に対して選択的にβ-フェニル化反応が進行し、目的のα-フェニルアルデヒド **16** が得られると考えた。

また、**45** の生成を抑えるために、エナミン **B** の生成と求核的β-フェニル化反応をワンポットで行うことを計画した。[15b] すなわち、ワンポット反応では、生成した *N*-アルコキシエナミン **B** はイミニウム中間体 **U** と反応するよりも、系内に存在する反応性の高いトリフェニルアルミニウムと反応すると考えられるため、目的のフェニル化反応のみが選択的に進行すると考えた。さらに、反応系内に過剰量のトリフェニルアルミニウムが存在すれば、アルデヒドとイソキサゾリジンの縮合により生成する水分子を捕捉できるため、脱水剤非存在下でも *N*-アルコキシエナミン **B** の生成が促進され、求核的β-フェニル化反応が効率的に進行すると考えた。

はじめに、*n*-ヘキサナール (**14a**) を用いて *N*-アルコキシエナミン **D** のワンポットβ-フェニル化反応を検討した (Table 13)。なお、以前開発したケトン由来の *N*-アルコキシエナミンのワンポットβ-フェニル化反応を参考に、*N*-アルコキシアミンとしてイソキサゾリジンを、有機金属反応剤として市販のトリフェニルアルミニウムをそれぞれ用いて本反応を検討した。まず、ケトン由来の *N*-アルコキシエナミンのワンポットβ-アリール化反応の反応条件に従って、イソキサゾリジンとトリフェニルアルミニウムをそれぞれ 2 当量用いて、0 °C で 2 時間撹拌したところ、予想通り *N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応が進行し、α-フェニルヘキサナール (**16a**)[53] が 66%の収

率で得られた (Table 13, entry 1)。次に、3 当量のトリフェニルアルミニウムを用いて本反応を検討したところ、目的のα-フェニルアルデヒド **16a** が 82%の収率で得られた (Table 13, entry 2)。なお、1 当量のイソキサゾリジンを用いて本反応を検討したが、目的のα-フェニルアルデヒド **16a** は 49%の収率でしか得られなかった (Table 13, entry 3)。以上の結果から、entry 2 の反応条件が *N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応において良い結果を与えることが明らかとなった。

Table 13. Optimization of umpolung β-phenylation of *N*-alkoxyenamine.

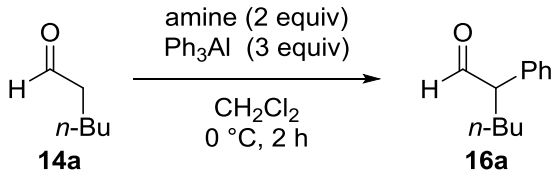


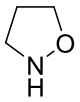
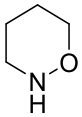
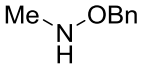
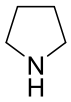
entry	isoxazolidine (equiv)	Ph_3Al (equiv)	yield (%)
1	2	2	66
2	2	3	82
3	1	3	49

次に、*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応におけるイソキサゾリジンの役割を確認するために、*n*-ヘキサナール(**14a**) と様々なアミンを用いて本反応を検討した (Table 14)。まず、イソキサゾリジンの代わりに N–O 結合を有する 6 員環のテトラヒドロ-1,2-オキサジン [54] を用いた場合、目的のα-フェニルヘキサナール (**16a**) が 52%の収率で得られた (Table 14, entry 2)。一方、鎖状の *N*-アルコキシアミンである *O*-ベンジル-*N*-メチルアミン [55] を用いて本反応を行うと、目的のα-フェニルアルデヒド **16a** は得られなかった (Table 14, entry 3)。次に、ピロリジンを用いて本反応を検討したところ、目的の反応は進行せず、複雑な混合物を与えた (Table 14, entry 4)。以上の結果から、本反応におけるイソキサゾリジンの役割について以下のように考察した。本反応は、Scheme 40 に示すように *N*-アルコキシエナミン **B** の求核的β-フェニル化反応によりイミン中間体 **C** を経由してα-フェニルアルデヒド **16** が得られると考えている。まず、6 員環の *N*-アルコキシアミンを用いた場合、エナミンの求核的β-フェニル化反応は進行したが、5 員環の *N*-アルコキシアミンの場合と比べて生成物の収率が低下したことから、本反応の進行には環ひずみに起因する N–O 結合の開裂の容易さが重要であることが示唆された。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 N–O 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。次に、ピロリジンを用いた場合では望みの反応が進行しなかったこと

から、有機アルミニウム反応剤を用いた本反応では、N–O 結合の存在が必須であると考えた。すなわち、Lewis 酸性および求核性を併せ持つアルミニウム反応剤は、*N*-アルコキシエナミンの酸素原子に配位することで、N–O 結合の開裂およびエナミンのβ位への求核種の導入を効率的に進行させると考えられる。以上の結果から、本反応においてイソキサゾリジンが最も良い *N*-アルコキシアミンであることが明らかとなった。

Table 14. Umpolung β-phenylation with various amines.

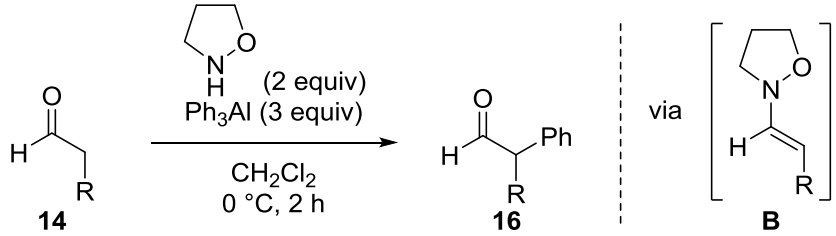


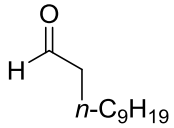
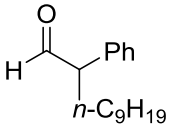
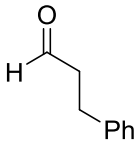
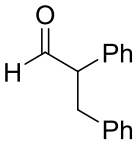
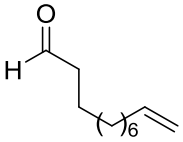
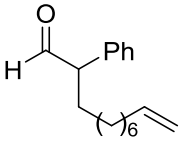
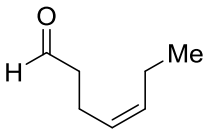
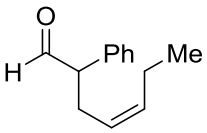
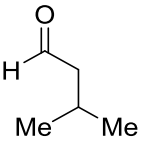
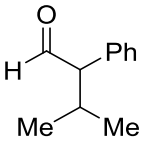
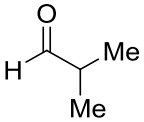
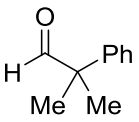
entry	amine	yield (%)
1		82
2		52
3		ND
4		ND

次に、*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応の基質一般性を確認する目的で、様々なアルデヒドを用いて本反応を検討した (Table 15)。長鎖アルキル基を有する *n*-ウンデカナール (**14g**) を、イソキサゾリジン存在下、トリフェニルアルミニウムと 0 °C で反応させると、*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応が進行し、目的のα-フェニルウンデカナール (**16g**) が良好な収率で得られた (Table 15, entry 1)。また、β位にフェニル基を有するアルデヒド **14b** や、末端または内部オレフィンを有するアルデヒド **14c, d** の場合も、同様に目的の反応が進行し、α-フェニルアルデヒド **16b**[56] (68%)、**16c** (70%)、**16d** (65%) がそれぞれ中程度の収率で得られた (Table 15, entries 2-4)。次に、分岐鎖を有するアルデヒドを用いて本反応を検討した。その結果、β位に分岐鎖を有するイソバレルアルデヒド (**14e**) を用いた場合は、本反応が効率的に進行し、目的のα-フェニルアルデヒド **16e**[57] が 57%の収率で得られた。また、α位に分岐鎖を有す

るイソブチルアルデヒド (**14h**) を用いた場合、0 °C では四級炭素を有するアルデヒド **16h**[59] は低収率でしか得られなかったが、本反応を室温で行うと、目的のアルデヒド **16h** が 46%の収率で得られた (Table 15, entries 6 and 7)。以上の結果から、本極性転換反応は、様々な置換基を有するアルデヒド由来の *N*-アルコキシエナミンに適用できることが明らかとなった。

Table 15. Umpolung β-phenylation of various *N*-alkoxyenamines.

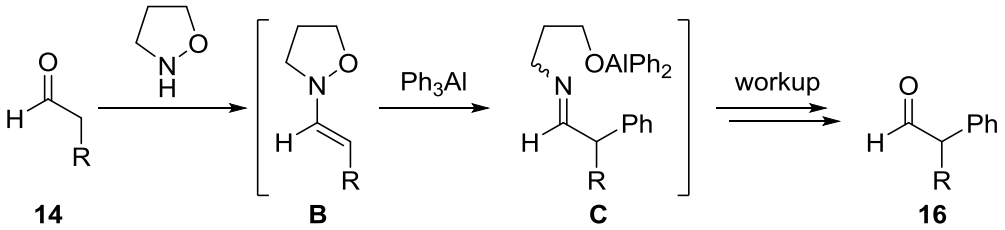


entry	substrate		product		yield (%)
1		**14g**		**16g**	83
2		**14b**		**16b**	68
3		**14c**		**16c**	70
4		**14d**		**16d**	65
5		**14e**		**16e**	57
6 7[a]		**14h**		**16h**	25 46

[a] The reaction was carried out at room temperature.

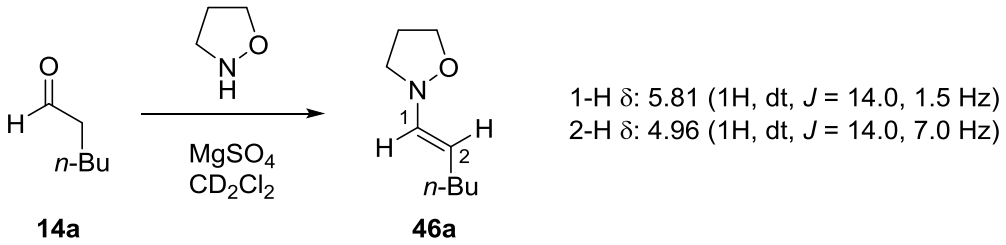
次に、*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応の反応経路を考察した。本反応は、アルデヒドとイソキサゾリジンから生成する *N*-アルコキシエナミン **B** に、ア

ルミニウム反応剤を作用させると、求核的β-フェニル化反応が進行してイミン中間体 **C** が生成していると予想される (Scheme 41)。著者は、本反応の反応経路の解明を目的として、*N*-アルコキシエナミン **B** およびイミン中間体 **C** の存在を確認するための実験を行った。



Scheme 41. Nucleophilic β-phenylation of *N*-alkoxyenamines.

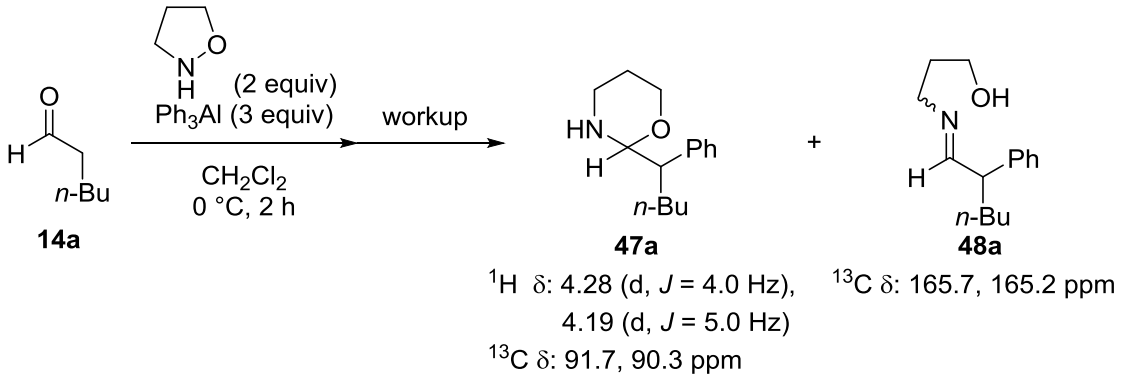
まず、反応系内で生成していると考えられる *N*-アルコキシエナミンの存在を確認することを目的として、硫酸マグネシウム存在下、*n*-ヘキサナール (**14a**) およびイソキサゾリジンを重ジクロロメタン溶媒中で脱水縮合し、*N*-アルコキシエナミンの単離精製を試みたが、不安定であるため単離することはできなかった。しかし、その粗生成物の ^{1}H NMR スペクトルから(*E*)-*N*-アルコキシエナミン **46a** が生成していることが確認できた。すなわち、オレフィン水素のシグナルが δ 5.81 (1H, dt, *J* = 14.0, 1.5 Hz) および δ 4.96 (1H, dt, *J* = 14.0, 7.0 Hz) に観測されたことから確認した (Scheme 42)。この結果から、本反応は(*E*)-*N*-アルコキシエナミン **46a** を経由して進行することが明らかとなった。



Scheme 42. Formation of (*E*)-*N*-alkoxyenamine.

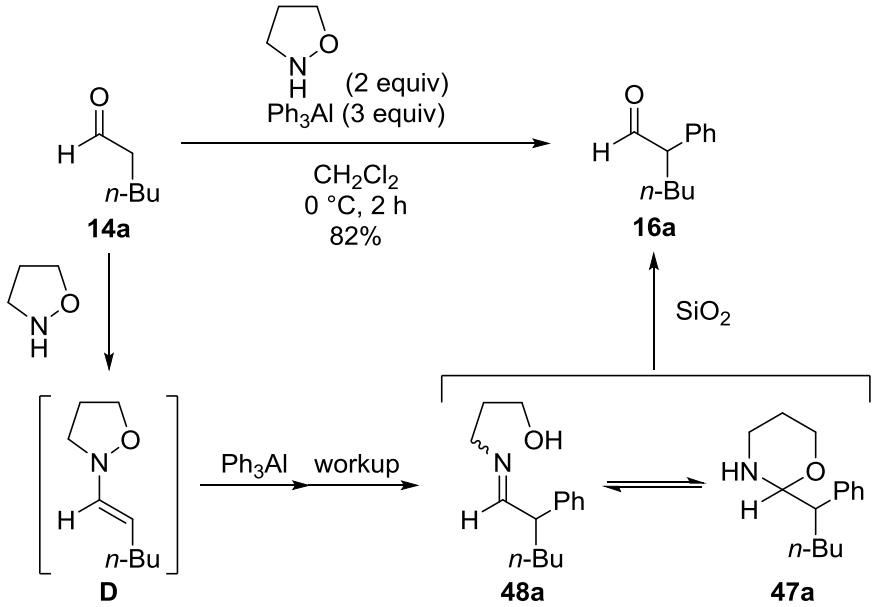
次に、*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応の進行により生成するイミン中間体の存在を確認するために、*n*-ヘキサナール (**14a**) をイソキサゾリジン存在下、トリフェニルアルミニウムと反応させ、得られた粗生成物の ^{1}H NMR を測定した (Scheme 43)。その結果、*N*,*O*-アセタール **47a** の存在を確認した。すなわち、^{1}H NMR スペクトルにおいて、δ 4.28 およびδ 4.19 にアセタール水素のシグナルを確認した。また、得られた粗生成物の ^{13}C NMR スペクトルにおいて、δ 91.7 およびδ 90.3 にアセター

ル炭素のシグナルを確認した。イミン **48a** の存在は、^{1}H NMR スペクトルにおいては、おそらく芳香環のシグナルと重なったため確認できなかったが、^{13}C NMR スペクトルにおいて、δ 165.7 およびδ 165.2 にシグナルが観測されたことから確認した。また興味深いことに、粗生成物の NMR 解析では、目的のα-フェニルアルデヒドのシグナルはほとんど確認されなかった。このことから、*N,O*-アセタール **47a** およびイミン **48a** は、反応後のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いる精製操作中に加水分解され、目的のα-フェニルアルデヒドへと変換されていると考えられる。



Scheme 43. Confirmation of *N,O*-acetal and imine.

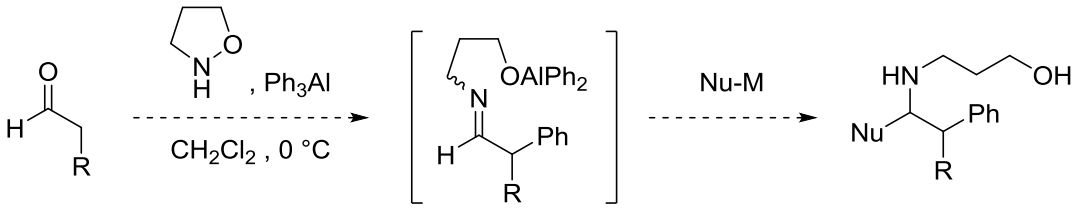
これらの結果から、*n*-ヘキサナール由来の *N*-アルコキシエナミン **D** の求核的β-フェニル化反応は次のように進行していると推定した (Scheme 44)。まず、*n*-ヘキサナール (**14a**) とイソキサゾリジンの脱水縮合により *N*-アルコキシエナミン **D** が生成する。続いて、エナミンのβ-フェニル化反応が進行した後、後処理によりイミン **48a** および *N,O*-



Scheme 44. Umpolung β-phenylation of *N*-alkoxyenamine.

アセタール **47a** が生成する。これらは平衡混合物として存在しており、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いる精製操作中に加水分解され、目的のα-フェニルヘキサナール (**16a**) が生成したと考えられる。なお、他のアルデヒド由来の *N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応も同様の反応機構で進行していると考えている。

以上のように、極性転換反応を利用したアルデヒド由来の *N*-アルコキシエナミンへの求核的β-フェニル化反応の開発に成功した。本反応は、緩和な条件下、様々な置換基を有する *N*-アルコキシエナミンに適用可能である。また、NMR 解析によりイミン中間体が存在していることが明らかとなった。[16] そのため著者は、*N*-アルコキシエナミンのβ-フェニル化反応の後に第二求核剤を加えると、イミン中間体への求核付加反応が連続的に進行し、*N*-アルコキシエナミンの位置選択的α,β-二重求核反応が開発できると期待した (Scheme 45)。



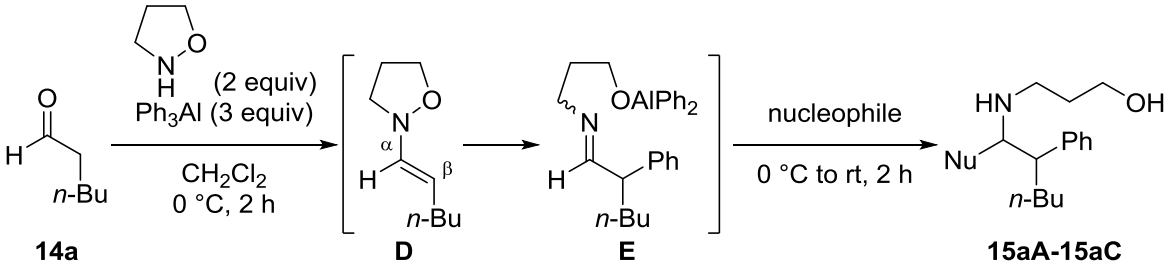
Scheme 45. Sequential umpolung β-phenylation/nucleophilic addition of *N*-alkoxyenamines.

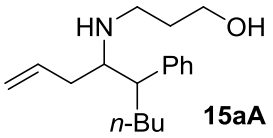
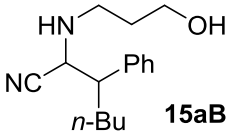
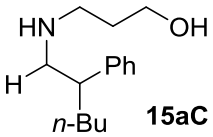
第 2 節　*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応/求核付加反応

前節で、アルデヒド由来の *N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応の開発に成功した。次に、*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応/求核付加反応を検討した。本連続反応はアルデヒド、イソキサゾリジン、トリフェニルアルミニウム(第一求核剤)、および第二求核剤の四成分連結反応である。

最初に、*n*-ヘキサナール (**14a**) を用いて、*N*-アルコキシエナミン **D** の求核的β-フェニル化反応/アリル化反応を検討した (Table 16)。イソキサゾリジン存在下、*n*-ヘキサナール (**14a**) のジクロロメタン溶液に、トリフェニルアルミニウムを 0 °C で加え 2 時間撹拌した後、第二求核剤としてアリルマグネシウムブロミドを 0 °C で加えて、室温でさらに 2 時間撹拌した。その結果、期待通りエナミン **D** のβ-フェニル化反応/アリル化反応が進行し、目的のホモアリルアミン **15aA** が 78%の収率、ジアステレオマー比は 3:1 で得られた (Table 16, entry 1)。一方、第二求核剤としてアリルトリメチルシランを用いた場合では、目的の反応は全く進行せず、一段階目のβ-フェニル化反応のみが進行したα-フェニルヘキサナール (**16a**) が 79%の収率で得られた (Table 16, entry 2)。

Table 16. Sequential umpolung phenylation/nucleophilic addition of *N*-alkoxyenamine.

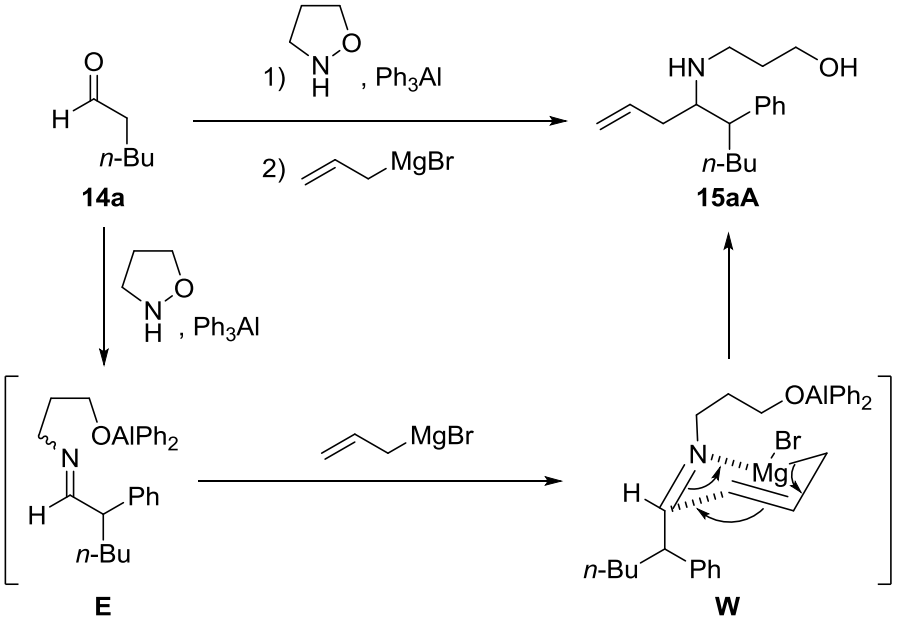


entry	nucleophile (equiv)	product	yield (%)	dr
1	AllylMgBr (3)		78	3:1
2	AllylTMS (3)		ND (79) [a]	----
3	Et_2AlCN (3)		56	1:1
4	Bu_3SnCN (3)		53	1.5:1
5	TMSCN (3)		33	1.5:1
6	$NaBH_4$ (13)		60 (8) [a]	----
7	$LiAlH_4$ (1.5)		82	----

[a] Yields in parentheses are for the obtained α-phenylhexanal (**16a**).

続いて、第二求核種としてシアノ基の導入を検討した。得られるアミノニトリル **15aB** は非天然型アミノ酸合成の前駆体となるため有用である。エナミン **D** の求核的β-フェニル化反応の後、ジエチルアルミニウムシアニドおよびトリブチルスズシアニドを用いて本連続反応を検討した結果、期待通り目的のβ-フェニル化反応/α-シアノ化反応が進行し、いずれもほぼ同程度の収率で目的のアミノニトリル **15aB** が得られた (Table 16, entries 3 and 4)。なお、より取扱いが容易なシアノ化剤であるトリメチルシリルシアニドを用いて本連続反応を検討したが、収率は向上しなかった (Table 16, entry 5)。さらに、還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを用いて、エナミンの求核的β-フェニル化反応と続くイミンの還元反応を検討した (Table 16, entry 6)。*N*-アルコキシエナミンのβ-フェニル化反応後の反応混合液に過剰量の水素化ホウ素ナトリウムのメタノール溶液を滴下すると、目的のフェネチルアミン **15aC** が 60%の収率で得られたと同時に、α-フェニルヘキサナールが 8%の収率で得られた。そこで、より強力な還元剤である水素化アルミニウムリチウムを用いて本連続反応を検討したところ、目的のフェネチルアミン **15aC** が 82%の収率で得られた (Table 16, entry 7)。これらの結果から、*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応/求核付加反応において、第二求核剤としてアリルマグネシウムブロミド、トリブチルスズシアニド、および水素化ホウ素ナトリウムを用いると、それぞれアリル基、シアノ基、およびヒドリドが導入できることが明らかとなった。

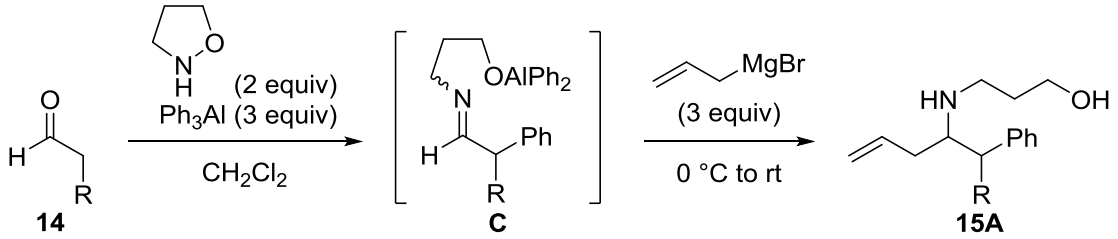
第二求核剤としてアリルマグネシウムブロミドを用いた場合に、目的の連続反応が効率良く進行した理由について次のように考察した (Scheme 46)。*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応により生成したイミン中間体 **E** は、アリルマグネシウム

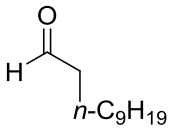
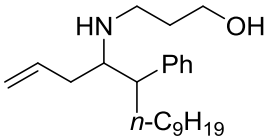
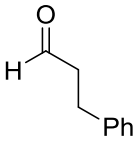
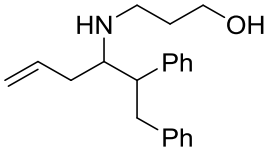
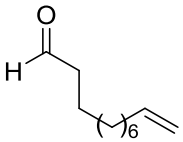
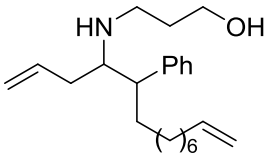
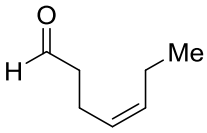
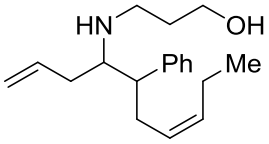
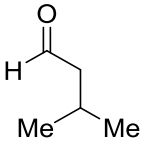
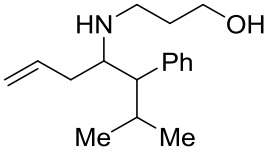
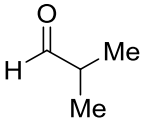
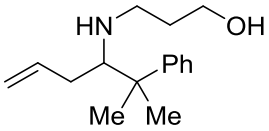
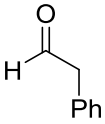
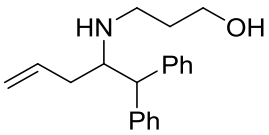


Scheme 46. Nucleophilic allylation to imine intermediate.

ブロミドとの相互作用により 6 員環遷移状態 **W** を経由することで、イミン炭素が活性化され求電子性が向上している。そのため、期待したアリル化反応が容易に進行し、目的のホモアリルアミン **15aA** が収率良く得られたと考えている。

Table 17. Sequential umpolung phenylation/nucleophilic allylation of *N*-alkoxyenamines.

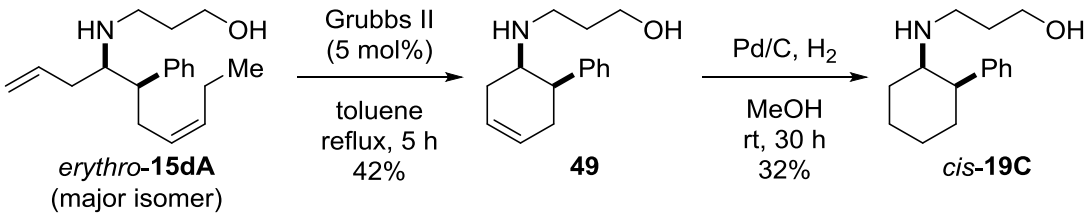


entry	substrate		product		yield (%)	dr
1		**14g**		**15gA**	78	3.5:1
2		**14b**		**15bA**	75	2:1
3		**14c**		**15cA**	62	3:1
4		**14d**		**15dA**	72	*erythro*/*threo* = 3.5:1
5		**14e**		**15eA**	72	4:1
6[a]		**14h**		**15hA**	42	----
7		**14f**		**15fA**	71	----

[a] The β-phenylation of *N*-alkoxyenamine was carried out at room temperature.

次に、*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応/アリル化反応の基質一般性を確認する目的で、様々なアルデヒドを用いて本連続反応を検討した (Table 17)。なお、第二求核剤はアリルマグネシウムブロミドを用いた。まず、長鎖アルキル基を有する *n*-ウンデカナール (**14g**) および3-フェニルプロピオンアルデヒド (**14b**) を用いて本連続反応を検討した。その結果、いずれの場合も目的の連続反応が進行し、ホモアリルアミン **15gA** および **15bA** が良好な収率で得られた (Table 17, entries 1 and 2)。次に、末端および内部オレフィンを有するアルデヒドを用いて本連続反応を検討したところ、目的のホモアリルアミン **15cA** および **15dA** がそれぞれ 62%および 72%の収率で得られた (Table 17, entries 3 and 4)。続いて、β位またはα位に分岐鎖を有する立体的に嵩高いアルデヒドを用いて本連続反応を検討した。その結果、β-分岐アルデヒドを用いた場合は比較的良好な収率で目的のホモアリルアミン **15eA** が得られたが、α-分岐アルデヒドの場合はホモアリルアミン **15hA** が 42%の収率で得られた (Table 17, entries 5 and 6)。さらに、α位にフェニル基を有するフェニルアセトアルデヒド (**14f**) を用いて本連続反応を検討した結果、ホモアリルアミン **15fA** が 71%の収率で得られた (Table 17, entry 7)。

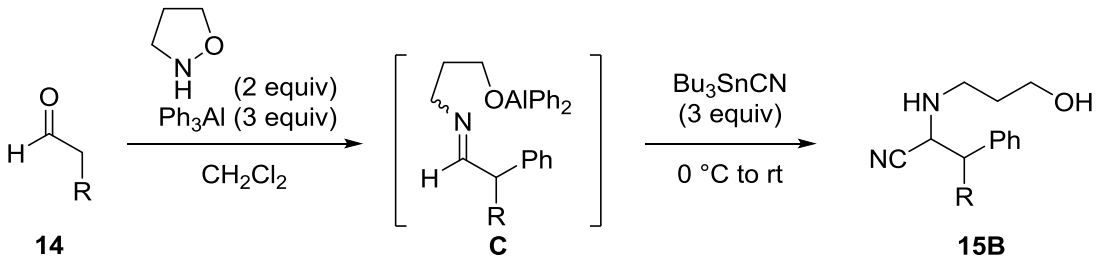
次に、アルデヒド **14d** 由来の *N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応/アリル化反応により得られたホモアリルアミン **15dA** の主生成物の立体構造を確認する目的で、**15dA** の主生成物を官能基変換により **19C** へと誘導した (Scheme 47)。すなわち、アミン **15dA** を第二世代 Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシスと、続く接触還元により **19C** へと変換し、その ^{1}H NMR を測定した。その結果、**15dA** からの官能基変換により得られた **19C** は、後述 (第 2 章第 2 節 53 ページ) のシクロヘキサノンより得られた *cis*-**19C** とスペクトルデータが一致したため、得られた **19C** は *cis* 体であると推定し、ホモアリルアミン **15dA** の主生成物は *erythro* 体であると推定した。なお、その他のホモアリルアミン **15A** の立体構造は現在のところ不明である。

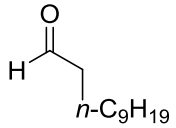
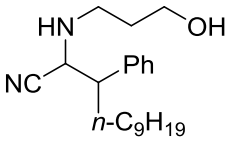
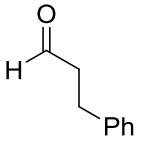
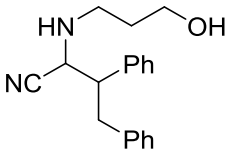
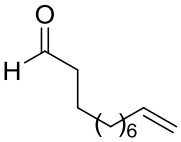
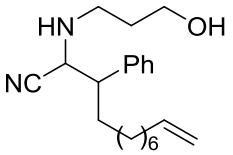
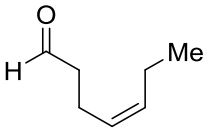
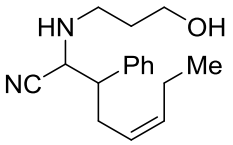
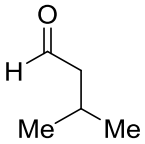
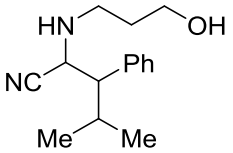
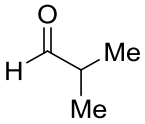
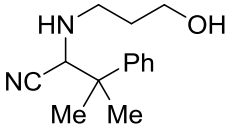
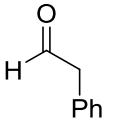
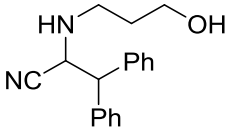


Scheme 47. Confirmation of relative stereochemistry for homoallylamine **15dA**.

次に、*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応/シアノ化反応の基質一般性を確認する目的で、第二求核剤としてトリブチルスズシアニドを用いて本連続反応を検討した (Table 18)。前述のアリル化反応と同じアルデヒド類を用いて検討したところ、いずれの場合もシアノ化反応は進行することが明らかとなった。

Table 18. Sequential umpolung phenylation/nucleophilic cyanation of *N*-alkoxyenamines.



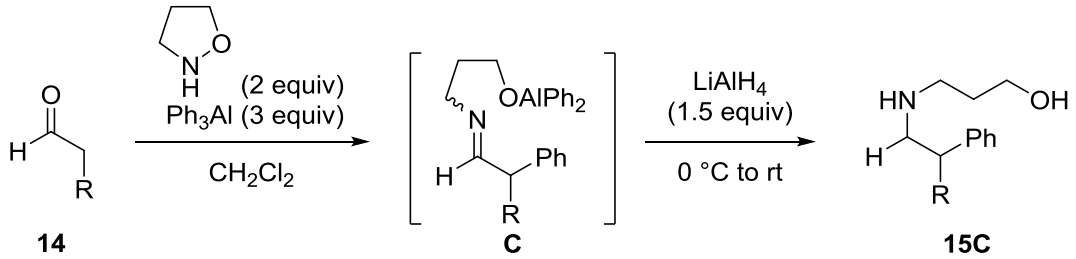
entry	substrate		product		yield (%)	dr
1		**14g**		**15gB**	74	1.5:1
2		**14b**		**15bB**	73	1.5:1
3		**14c**		**15cB**	47	1.5:1
4		**14d**		**15dB**	56	1.5:1
5		**14e**		**15eB**	61	3:1
6[a]		**14h**		**15hB**	26	----
7		**14f**		**15fB**	61	----

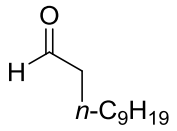
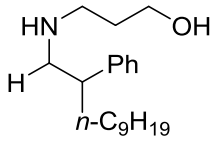
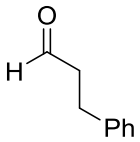
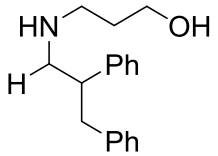
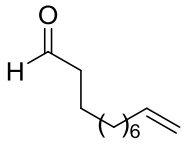
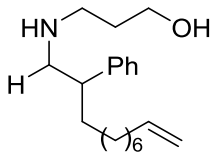
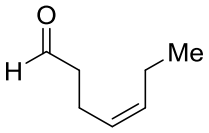
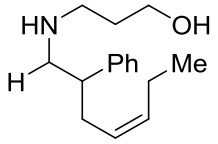
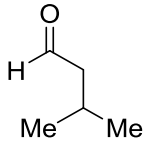
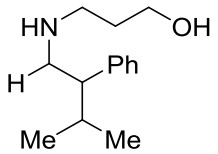
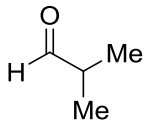
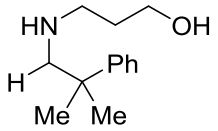
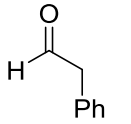
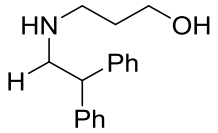
[a] The β-phenylation of *N*-alkoxyenamine was carried out at room temperature.

さらに、*N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応/還元反応の基質一般性を確認する目的で、第二求核剤として水素化アルミニウムリチウムを用いて本連続反応

を検討した (Table 19)。その結果、いずれのアルデヒドを用いた場合においても、目的の連続反応が進行し、中程度から良好な収率でフェネチルアミン誘導体が得られた。

Table 19. Sequential umpolung phenylation/reduction of *N*-alkoxyenamines.

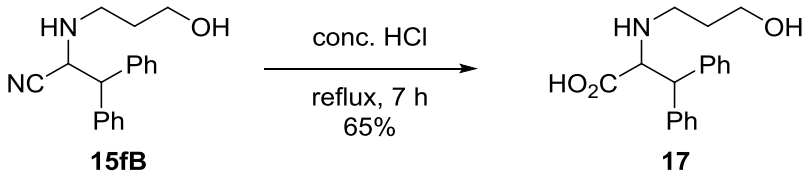


entry	substrate		product		yield (%)
1		**14g**		**15gC**	78
2		**14b**		**15bC**	72
3		**14c**		**15cC**	75
4		**14d**		**15dC**	65
5		**14e**		**15eC**	52
6[a]		**14h**		**15hC**	54
7		**14f**		**15fC**	77

[a] The β-phenylation of *N*-alkoxyenamine was carried out at room temperature.

以上のように、第二求核剤としてアリルマグネシウムブロミド、トリブチルスズシアニド、および水素化アルミニウムリチウムを用いてアルデヒド由来の *N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応/求核付加反応を行い、様々なホモアリルアミン、アミノニトリルおよびフェネチルアミンを合成することに成功した。

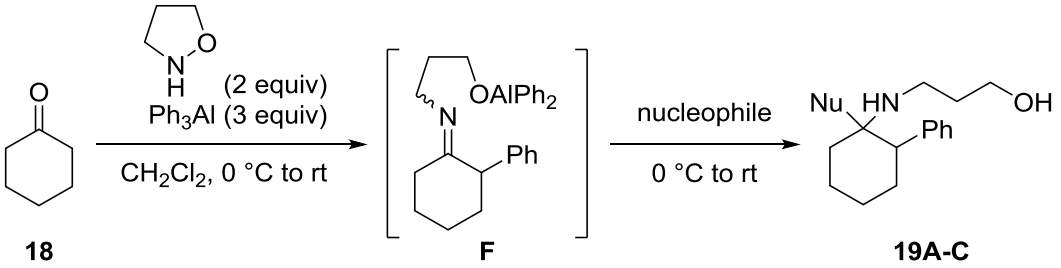
次に、前述の *N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応/シアノ化反応により得られたアミノニトリルを非天然型アミノ酸へ導くことを検討した (Scheme 48)。α-アミノニトリル **15fB** を濃塩酸で加水分解すると、目的のα-アミノ酸 **17** が 65%の収率で得られた。

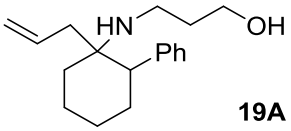
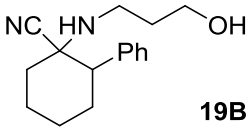
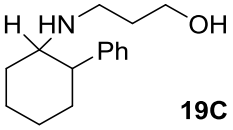


Scheme 48. Conversion of **15fB** to unnatural amino acid **17**.

次に、本連続反応の更なる基質適用範囲の拡大を目的として、ケトン由来の *N*-アルコキシエナミンの二重求核反応を検討した。本連続反応では、ケチミン中間体に炭素

Table 20. Sequential β-phenylation/nucleophilic addition of *N*-alkoxyenamine from **18**.



entry	nucleophile (equiv)	product	yield (%)	dr
1	AllylMgBr (6)	 **19A**	65	*cis*/*trans* = 1.5:1
2	Bu_3SnCN (3)	 **19B**	71	8:1
3	$LiAlH_4$ (4)	 **19C**	76	*cis*/*trans* = 2.5:1

求核種が導入されると四置換炭素を有するアミンを合成できるため有用である。シクロヘキサノン (**18**) から調製した *N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応と続くケチミン中間体 **F** へのアリル化反応、シアノ化反応、還元反応をそれぞれ検討した (Table 20)。その結果、いずれの反応においても望みのアミン類 **19A-C** が良好な収率で得られたが、アルデヒド由来の *N*-アルコキシエナミンへの二重求核反応に比べて過剰の第二求核剤が必要であった。

なお、**19A** の主生成物の立体構造は次のようにして確認した (Figure 9)。^{1}H NMR スペクトルにおいて、2'位の水素と 3'位の水素との結合定数が 13.0, 4.0 Hz であったことから、2'位の水素は axial 水素であると推定した。さらに NOESY スペクトルにおいて、2''位のオレフィン水素と 2'位の水素間にクロスピークが観測されたことにより、**19A** の主生成物は *cis* 体であると推定した。

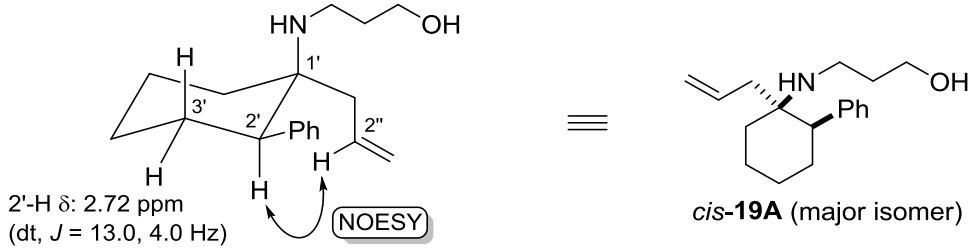


Figure 9. Stereochemistry of *cis*-**19A**.

また、**19A** の副生成物の立体構造は次のようにして確認した (Figure 10)。^{1}H NMR スペクトルにおいて、2'位の水素と 3'位の水素との結合定数が 12.5, 3.5 Hz であったことから、2'位の水素は axial 水素であると推定した。さらに NOESY スペクトルにおいて、アリル位水素と 3'位の axial 水素間、およびヒドロキシプロピル基の 3 位水素と 2'位の水素間にクロスピークが観測されたことにより、**19A** の副生成物は *trans* 体であると推定した。

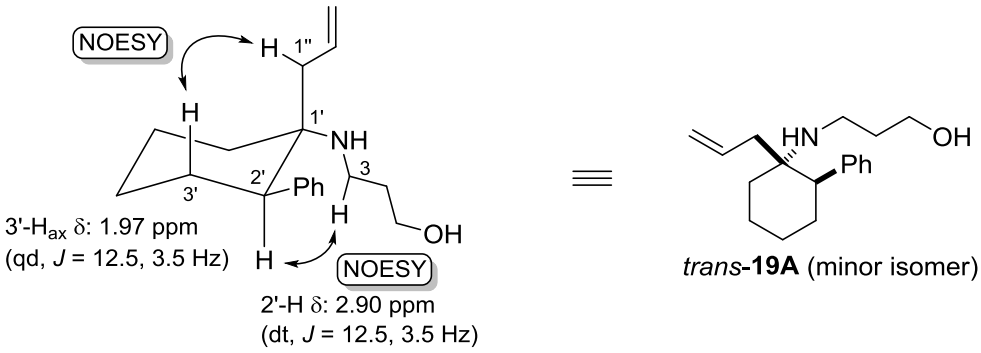


Figure 10. Stereochemistry of *trans*-**19A**.

19B の立体構造は、^{1}H NMR スペクトルから推定することが困難であったため、現在のところ不明である。

19C の主生成物の立体構造は次のようにして確認した (Figure 11)。^{1}H NMR スペクトルにおいて、2'位の水素と 3'位の水素との結合定数が 13.0, 3.5 Hz であったことから、2'位の水素は axial 水素であると推定した。さらに NOESY スペクトルにおいて、窒素原子上の水素と 3'位の axial 水素間にクロスピークが観測されたことにより、**19C** の主生成物は *cis* 体であると推定した。また、**19C** の副生成物の立体構造は、NOESY スペクトルにおいて決定的な相関は見られなかったが、HRMS の結果から分子式は $C_{15}H_{24}NO$ $[M+H]^+$ であること、および IR スペクトルにおいて 3298 cm^{-1} にアミノ基およびヒドロキシ基の吸収を示したことから、*cis*-**19C** の立体異性体、すなわち *trans* 体であると推定した。

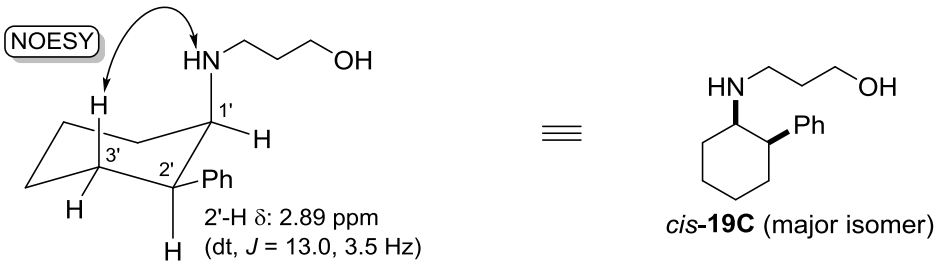
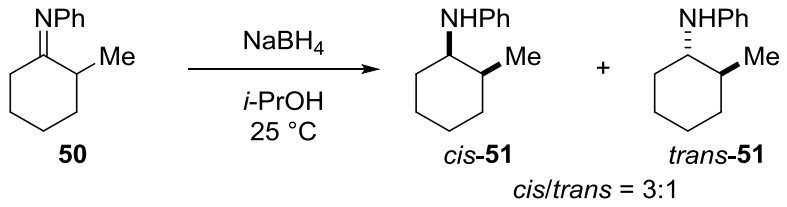


Figure 11. Stereochemistry of *cis*-**19C**.

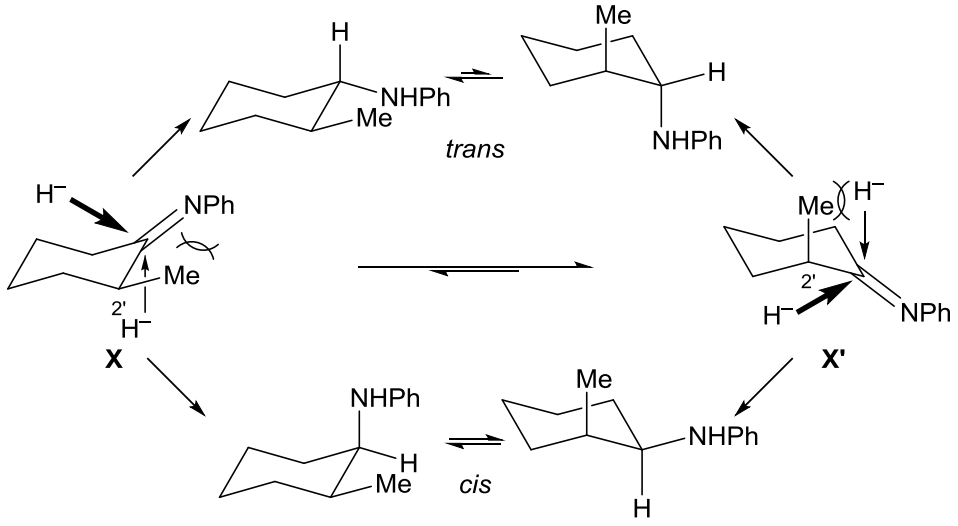
次に、シクロヘキサノン由来の *N*-アルコキシエナミンを用いた連続反応のうち、求核的β-フェニル化反応/還元反応の立体選択性について考察した。Hutchins らは、*N*-フェニル-2-メチルシクロヘキシルイミン (**50**) を水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元すると、アミン **51** が *cis*/*trans* = 3:1 で得られることを報告しており、我々の結果 (*cis*/*trans* = 2.5:1) と類似している (Scheme 49)。[59]



Scheme 49. Reduction of imine **50** with $NaBH_4$.

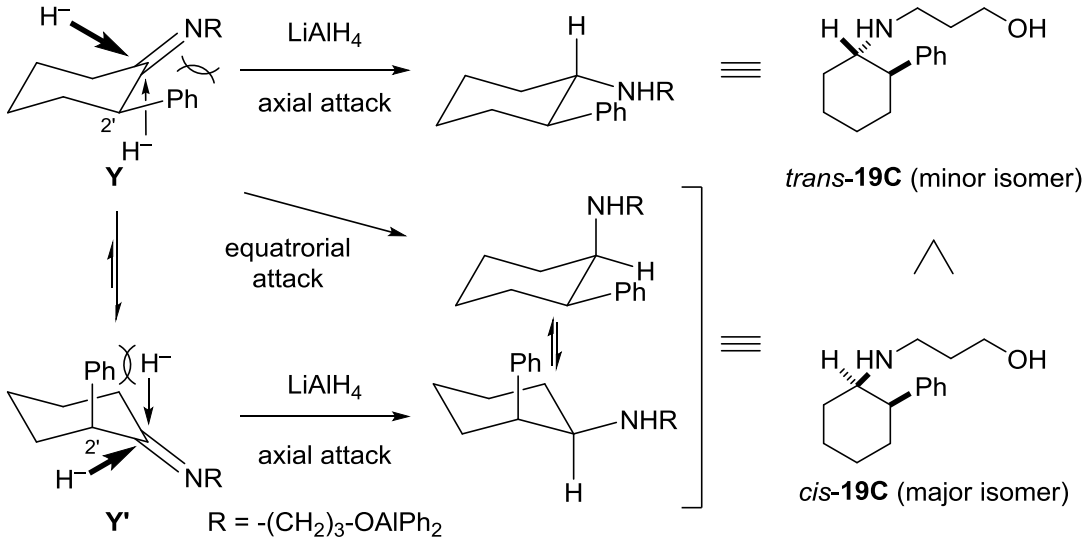
彼らはこの立体選択性について以下のように説明している (Scheme 50)。すなわち、イミン **50** には、2 位のメチル基が equatorial 位にある **X** と axial 位にある **X'**の 2 つの立体配座が存在する。メチル基が equatorial 位にある **X** の場合、窒素原子上の置換基と

の間に $A^{1,3}$-strain による立体反発が生じるため、イミン **50** の優位な立体配座は、メチル基が axial 位にある **X'**である。続いて、ヒドリドがメチル基との立体障害を避けてメチル基の反対側からの axial 攻撃が優先するため、*cis* 体が主生成物として得られると述べている。なお彼らは、副生成物である *trans* 体が生成する詳細は述べていない。



Scheme 50. Proposed stereoselectivity in the reduction of 2-methylcyclohexyl imine with $NaBH_4$.

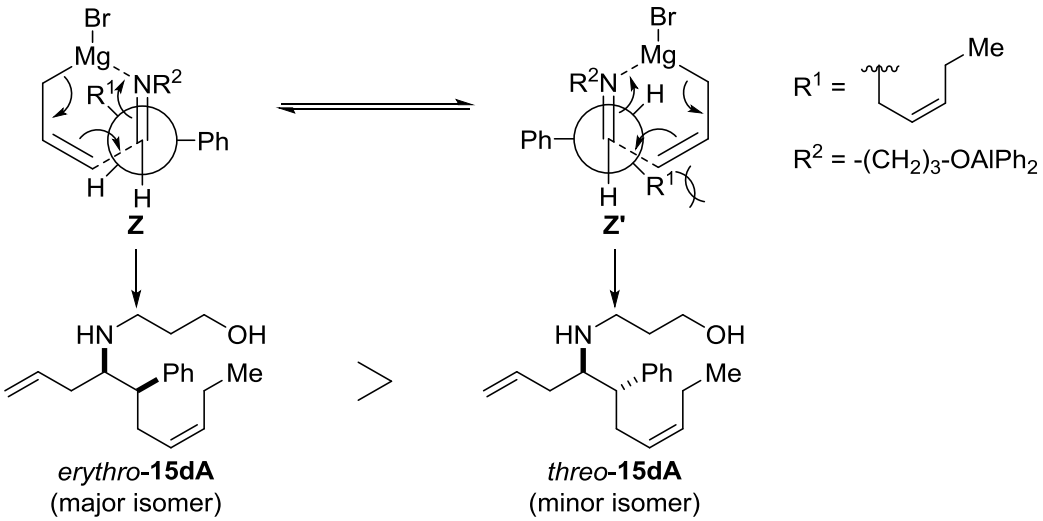
シクロヘキサノン由来の *N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応によって生成するイミン中間体 **F** は、Hutchins らが用いたイミンと類似の構造を有しており、同様の立体選択性で還元反応が進行した。そのため、彼らの報告を参考にイミン中間体 **F** への還元反応について考察した (Scheme 51)。すなわち、一段階目の求核的β-フェニル化反応が進行した後、2'位にフェニル基を有するイミン中間体が生成する。この



Scheme 51. Reduction of *N*-alkylketimine with $LiAlH_4$.

イミン中間体は、2'位のフェニル基が equatorial 位にある **Y** と axial 位にある **Y'**の 2 つの立体配座をとりうるが、2'位のフェニル基が axial 配置した **Y'**がより優位な立体配座で存在していると考えられる。したがって、水素化アルミニウムリチウムがイミンを還元する段階において、ヒドリドはフェニル基との立体障害を避けてフェニル基の反対側からの axial 攻撃が優先するため、*cis*-**19C** が主生成物として得られたと現在のところ考えている。

次に、Table 17, entry 4 で示した、アルデヒド **14d** 由来の *N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応/アリル化反応の立体選択性について以下のように考察した。すなわち、Felkin-Anh モデルに従った立体配座は **Z** および **Z'**が考えられるが、6 員環遷移状態を経由したアリル基の求核付加反応において、**Z'**は R^1 と立体障害が生じるため、アリル化反応が進行しにくいと考えられる。したがって本連続反応は、**Z** の立体配座においてイミンの LUMO の軌道の方向から攻撃した結果、*erythro*-**15dA** が主生成物として得られたと考えている (Scheme 52)。



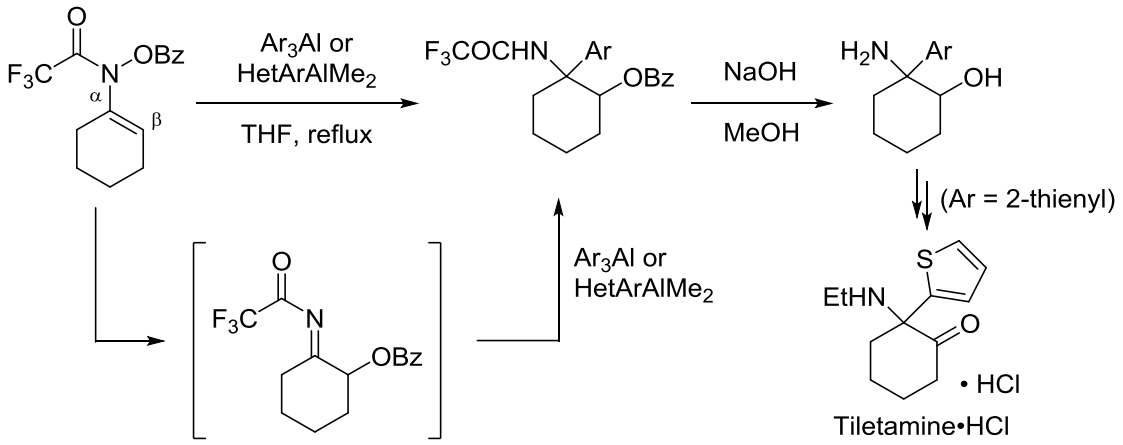
Scheme 52. Nucleophilic allylation to imine intermediate.

以上のように、著者は *N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応と続くイミン中間体への求核付加反応により、2 つの分子間炭素–炭素結合形成反応を伴う *N*-アルコキシエナミンの新規α,β-二官能基化反応の開発に成功した。[16] 本連続反応では、緩和な条件下、第一炭素求核種としてフェニル基を、第二炭素求核種としてアリル基およびシアノ基を導入することができる優れた手法である。そのため、本連続反応を利用すれば、様々な置換基を有するフェネチルアミン誘導体を系統的に合成することができる。

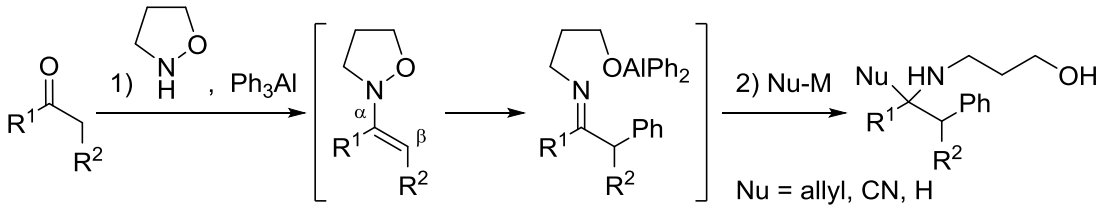
結論

著者は、N−O 結合の開裂が関与する連続反応を利用したエナミン誘導体の新規α,β-二官能基化反応の開発に成功した。

1. *N*-ベンゾイルオキシエナミドの[3,3]-シグマトロピー転位/求核的アリール化反応を利用した新規α,β-二官能基化反応の開発に成功した。本連続反応は、系中で生成する *N*-アシルケチミン中間体に様々なアリール基が導入できるため、含窒素四置換炭素を有するβ-アリール-β-アミノアルコール誘導体を系統的に合成することができる。さらに本連続反応を利用して、動物用麻酔剤である Tiletamine 塩酸塩の合成にも成功した。



2. *N*-アルコキシエナミンの求核的β-フェニル化反応/求核付加反応を利用した新規α,β-二官能基化反応の開発に成功した。本連続反応は、エナミンのβ位にフェニル基、α位にアリル基、シアノ基、およびヒドリドを位置選択的に導入できるため、様々なフェネチルアミン誘導体が系統的に合成することができる。また、シクロヘキサノン由来の *N*-アルコキシエナミンを用いて、四置換炭素を有するアミン類を合成した。



謝辞

本研究に際して終始ご懇篤なご指導、ご鞭撻を賜りました恩師、宮田興子教授に衷心より感謝致します。また、種々有益なご助言とご指導と、実験に際し種々のご便宜を頂きました上田昌史准教授、武田紀彦助教に衷心より感謝致します。

本研究の論文審査にあたり、有益なご助言とご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、士反伸和准教授に深謝致します。

NMR、MS および元素分析を測定して下さいました中央分析室、竹内敦子准教授、都出千里講師、ならびに京都大学分析センターの諸氏に感謝致します。

また、Tiletamine 塩酸塩のスペクトルデータを御恵与下さいました Toronto Research Chemicals Inc. に感謝致します。

第 3 章　実験の部

All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry solvents under anhydrous conditions, unless otherwise noted. Reagents were purchased at the highest commercial quality and used without further purification, unless otherwise stated. Silicycle silica gel (SiliaFlash® F60, 40-63 μm) was used for flash column chromatography. Preparative thin-layer chromatography (PTLC) separations were carried out on 0.25 or 0.50 mm E. Merck silica gel plates (60 F_{254}). ^{1}H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Varian Mercury 300 MHz, or a Varian VNS AS 500 MHz operating at 300 MHz/75 MHz or 500 MHz/125 MHz for ^{1}H and ^{13}C acquisitions, respectively. Chemical shifts are reported in ppm with the solvent resonance or tetramethylsilane as the internal standard. Multiplicities are indicated by s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quint (quintet), m (multiplet) and br (broad). Infrared (IR) spectra were recorded on a Perkin-Elmer SpectrumOne A spectrometer using NaCl plates. 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. The following reagents were purchased: Ph_3Al (1.0 M in *n*-Bu_2O; Aldrich), ArMgBr (Aldrich), Me_2AlCl (1.0 M in hexane; Aldrich), Et_2AlCl (1.0 M in hexane; Aldrich), *n*-BuLi (2.6 M in hexane; Kanto), AllylMgBr (1.0 M in Et_2O; Aldrich) and Grubbs 2nd generation catalyst (Aldrich). Isoxazolidine was prepared by the reported procedure.[45]

第 1 節　第 1 章第 1 節の実験

General Procedure for Preparation of *N*-Benzoyloxyenamides [Scheme 12]. To a solution of corresponding oxime (20 mmol) in hexane/CH_2Cl_2 (66 mL, 10/1) was added pyridine (1.62 mL, 20 mmol) and benzoyl chloride (2.32 mL, 20 mmol) dropwise at room temperature. After being stirred at the same temperature for 4 h, the reaction mixture was diluted with H_2O (40 mL). The organic layer was washed with H_2O (30 mL × 3), dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford corresponding *O*-benzoyloxime ether.[24] The *O*-benzoyloxime ether was used to next reaction without further purification. To the solution of *O*-benzoyloxime ether in CH_2Cl_2 (30 mL) was added TFAA (13.8 mL, 100 mmol) dropwise at 0 °C. After being stirred at room temperature overnight, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 50/1) to give *N*-benzoyloxyenamide.

***N*-Benzoyloxy-*N*-(cyclohexen-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (1) [Scheme 12, eq 1].** The title compound was prepared according to the general procedure from cyclohexanone oxime (2.26 g, 20 mmol). 74% yield (2 steps). A white solid; Mp: 34-36 °C; IR ($CHCl_3$): 1776, 1721 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (2.5:1 mixture of rotamers): δ = 8.08 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.66 (1H, br t, *J* = 7.0 Hz), 7.51 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 6.36 (5/7H, br m), 6.21 (2/7H, br m), 2.37-2.21 (4H, m), 1.79-1.71 (2H, m), 1.66-1.58 (2H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) (2.5:1 mixture of rotamers): δ = 163.4, 162.7, 152.4 (q, *J* = 36.0 Hz), 136.0, 135.2, 134.7, 134.4, 133.6, 130.1, 129.8, 128.8, 127.8, 126.4, 126.0, 116.1 (q, *J* = 286.0 Hz), 115.9 (q, *J* = 286.0 Hz), 26.4, 25.3, 25.0, 24.4, 22.1, 21.1, 21.0, 20.8; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{15}H_{15}NO_3F_3$ $[M+H]^+$ 314.0999, found 314.0998.

***N*-Benzoyloxy-*N*-(cyclopenten-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (6) [Scheme 12, eq 1].** The title compound was prepared according to the general procedure from cyclopentanone oxime (1.98 g, 20 mmol). 39% yield (2 steps). A pale yellow oil; IR (neat): 1782, 1724 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (4.5:1 mixture of rotamers): δ = 8.10 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.71 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.54 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.22 (2/11H, br m), 5.84 (9/11H, br m), 2.77 (2H, br m), 2.48-2.43 (2H, m), 1.99 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) (4.5:1 mixture of rotamers): δ = 163.3, 153.3 (q, *J* = 36.0 Hz), 138.3, 135.0, 130.2, 129.0, 125.4, 118.6, 115.7 (q, *J* = 286.5 Hz), 31.7, 30.4, 21.7; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{14}H_{13}NO_3F_3$ $[M+H]^+$ 300.0842, found 300.0846.

***N*-Benzoyloxy-*N*-(cyclohepten-1-yl)-2,2,2-trifluoroacetamide (7) [Scheme 12, eq 2].** The title compound was prepared according to the general procedure from cycloheptanone oxime[25] (2.54 g, 20 mmol). 33% yield (3 steps). A pale yellow oil; IR (neat): 1776, 1722 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) (1.5:1 mixture of rotamers): δ = 8.07 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.66 (1H, br t, *J* = 7.0 Hz), 7.51 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 6.46 (3/5H, br m), 6.33 (2/5H, br m), 2.50 (2H, br m), 2.24 (2H, br m), 1.79-1.61 (6H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) (1.5:1 mixture of rotamers): δ = 163.4, 162.6, 152.6 (q, *J* = 36.0 Hz), 141.7, 139.6, 139.3, 134.7, 134.4, 133.2, 130.1, 129.8, 128.9, 128.8, 126.5, 126.1, 116.1 (q, *J* = 286.5 Hz), 115.8 (q, *J* = 286.5 Hz), 31.6, 31.2, 30.6, 27.0, 26.1, 25.7, 25.6, 25.3; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{16}H_{17}NO_3F_3$ $[M+H]^+$ 328.1155, found 328.1153.

2-(Benzoyloxy)cyclohexanone (29)[26] [Table 8, entry 2]. After a boiling solution of *N*-benzoyloxyenamide **1** (31 mg, 0.10 mmol) in THF (2.5 mL) was stirred under an argon atmosphere for 3 h, the reaction mixture was quenched with water at room temperature. The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$ (20 mL × 3). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under the reduced pressure. The residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc = 10/1) to give α-benzoyloxyketone **29** (19 mg, 88%) as a white solid. IR ($CHCl_3$): 1718 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.10 (2H, br dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz), 7.58 (1H, tt, *J* = 7.5, 1.5 Hz), 7.45 (2H, br t, *J* = 8.5 Hz), 5.42 (1H, br dd, *J* = 12.0, 6.5 Hz), 2.62-2.40 (3H, m), 2.18-1.63 (5H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 204.3, 165.5, 133.1, 129.8, 129.6, 128.2, 76.9, 40.7, 33.1, 27.1, 23.7; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{13}H_{14}O_3Na$ $[M+Na]^+$ 241.0835, found 241.0835.

General Procedure for Sequential [3,3]-Sigmatropic Rearrangement/Nucleophilic Phenylation [Table 9, entry 1]. To a solution of *N*-benzoyloxyenamide **1** (63 mg, 0.20 mmol) in THF (3.0 mL) was added triphenylaluminum (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.40 mL, 0.40 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at reflux for 3 h, the reaction mixture was quenched with aqueous Rochelle's salt (1.3 M, 10 mL) at room temperature. The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$ (20 mL × 3). The combined organic layers were washed with H_2O (25 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under the reduced pressure. The residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc = 5/1) to give *cis*-**2A** (52 mg, 67%) and *trans*-**2A** (6.0 mg, 7%).

(1*R,2*R**)-2-Phenyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cyclohexanol 1-Benzoate (*cis*-2A).** White crystals; Mp: 114-116 °C (hexane-EtOAc); IR ($CHCl_3$): 3427, 1736 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.81 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.55 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.41 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.34 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.28 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.20 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 6.91 (1H, br

s), 5.38 (1H, dd, J = 10.5, 4.5 Hz), 3.13 (1H, br d, J = 14.5 Hz), 2.16 (1H, br dd, J = 13.5, 4.5 Hz), 2.08 (1H, td, J = 14.5, 3.5 Hz), 1.95-1.90 (1H, m), 1.79-1.71 (2H, m), 1.66-1.57 (1H, m), 1.52-1.43 (1H, m); NOE was observed between 1-H (δ 5.38) and 3-H_{ax} (δ 2.08) in NOESY spectroscopy; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.8, 156.3 (q, J = 36.0 Hz), 140.3, 133.4, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 127.8, 125.2, 115.9 (q, J = 288.5 Hz), 77.4, 63.8, 32.9, 28.0, 23.6, 21.2; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{21}H_{20}NO_3F_3Na$ $[M+Na]^+$ 414.1288, found 414.1289. *Anal*. calcd for $C_{21}H_{20}NO_3F_3$: C, 64.44; H, 5.15; N, 3.58. found: C, 64.34; H, 5.09; N, 3.58.

(1*R,2*S**)-2-Phenyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cyclohexanol 1-Benzoate (*trans*-2A).** White crystals; Mp: 113-116 °C (hexane-EtOAc); IR ($CHCl_3$): 3427, 1736 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.84 (2H, br d, J = 8.5 Hz), 7.55-7.49 (3H, m), 7.39 (2H, br t, J = 8.5 Hz), 7.28 (2H, br t, J = 7.5 Hz), 7.20 (1H, br t, J = 7.5 Hz), 6.81 (1H, br s), 5.70 (1H, dd, J = 5.5, 3.0 Hz), 2.69 (2H, br t, J = 5.5 Hz), 2.08-2.02 (1H, m), 1.94-1.87 (1H, m), 1.86-1.80 (1H, m), 1.76-1.60 (3H, m); NOE was observed between NH (δ 6.81) and 6-H_{ax} (δ 1.94-1.87) in NOESY spectroscopy; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 165.5, 155.5 (q, J = 36.0 Hz), 140.6, 133.3, 129.6, 129.5, 128.41, 128.38, 127.8, 126.4, 115.5 (q, J = 288.5 Hz), 73.9, 61.3, 29.3, 27.2, 21.3, 20.6; ESI-HRMS *m/z*: calcd for $C_{21}H_{20}NO_3F_3Na$ $[M+Na]^+$ 414.1288, found 414.1289.

General Procedure for Preparation of Dialkylphenylaluminum (0.30 M solution)[27] [Scheme 13]. To a solution of PhI (0.17 mL, 1.5 mmol) in THF (3.0 mL) was added *n*-BuLi (2.6 M in hexane, 0.60 ml, 1.5 mmol) dropwise at −78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 10 min, corresponding dialkylaluminum chloride solution (1.0 M in hexane, 1.5 mL, 1.5 mmol) was then added dropwise to the reaction mixture. The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and was used for the following reaction.

[Table 9, entry 2]. To a solution of *N*-benzoyloxyenamide **1** (63 mg, 0.20 mmol) in THF (3.0 mL) was added $PhAlMe_2$ (0.30 M in THF, 1.3 mL, 0.40 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at reflux for 3 h, the reaction mixture was quenched with aqueous Rochelle's salt (1.3 M, 10 mL) at room temperature. The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$ (20 mL × 3). The combined organic layers were washed with H_2O (25 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under the reduced pressure. The residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc = 5/1) to give *cis*-**2A** (43 mg, 55%) and *trans*-**2A** (9.5 mg, 12%).

[Table 9, entry 3]. To a solution of *N*-benzoyloxyenamide **1** (63 mg, 0.20 mmol) in THF (3.0 mL) was added $PhAlEt_2$ (0.30 M in THF, 1.3 mL, 0.40 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at reflux for 3 h, the reaction mixture was quenched with aqueous Rochelle's salt (1.3 M, 10 mL) at room temperature. The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$ (20 mL × 3). The combined organic layers were washed with H_2O (25 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under the reduced pressure. The residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc = 5/1) to give *cis*-**2A** (45 mg, 58%) and *trans*-**2A** (6.0 mg, 7%).

(1*R,2*R**)-2-Amino-2-phenylcyclohexanol (3A)**[28] **[Scheme 14].** β-Phenyl-β-amino alcohol derivatives *cis*-**2A** (39 mg, 0.10 mmol) was stirred in 5% methanolic NaOH solution (2.0 mL) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 16 h, the reaction mixture was concentrated. The residue was dissolved in $CHCl_3$ (15 mL) and washed with H_2O (10 mL × 2) and brine (10 mL). The organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc = 2/1) to give β-amino alcohol **3A** (15 mg, 81%) as white crystals. Mp: 115-116 °C (hexane-EtOAc); IR (KBr): 3187 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.55 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.37 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 7.28-7.22 (1H, m), 3.94 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz), 1.98 (3H, br s), 1.85-1.71 (4H, m), 1.68-1.51 (3H, m), 1.48-1.32 (1H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 146.9, 128.5, 126.7, 125.6, 74.2, 58.2, 38.2, 29.4, 23.8, 21.4; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{12}H_{18}NO$ $[M+H]^+$ 192.1383, found 192.1384.

2-Amino-2-phenylcyclohexanone (4)[29] **[Scheme 15].** To a solution of β-amino alcohol **3A** (57 mg, 0.30 mmol) in 30% aqueous H_2SO_4 (6.0 mL) was added K_2CrO_4 (117 mg, 0.60 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 4 h, the reaction mixture was filtered through a pad of celite with Et_2O (20 mL) and solvent was removed under reduced pressure. The residue was basified with 2.0 M NaOH and extracted with Et_2O (20 mL × 3). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC ($CHCl_3$/MeOH = 10/1) to give α-aminoketone **4** (15 mg, 70%) as a colorless oil. IR ($CHCl_3$): 3375, 3297, 1712 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.41-7.25 (5H, m), 2.92-2.86 (1H, m), 2.50-2.34 (2H, m), 2.14 (2H, br s), 2.02-1.95 (1H, m), 1.82-1.60 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 213.5, 141.7, 129.2, 127.7, 126.1, 66.5, 39.8, 39.3, 28.2, 22.6; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{12}H_{16}NO$ $[M+H]^+$ 190.1226, found 190.1224.

(3a*R,7a*R**)-Hexahydro-3a-phenyl-2(3*H*)-benzoxazolone (5)**[30] **[Scheme 15].** To a solution of β-amino alcohol **3A** (38 mg, 0.20 mmol) in THF (5.0 mL) was added triphosgene (59 mg, 0.20 mmol) and triethylamine (0.070 mL, 0.50 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc (15 mL). The organic layer was washed with 1.0 M HCl (15 mL), 1.0 M NaOH (15 mL) and brine (15 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC ($CHCl_3$/MeOH = 20/1) to give 2-oxazolidinone **5** (40 mg, 92%) as a colorless oil. IR ($CHCl_3$): 3440, 1748 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.46-7.27 (5H, m), 6.64 (1H, br s), 4.68 (1H, t, *J* = 4.0 Hz), 2.25-2.17 (1H, m), 2.10-2.03 (1H, m), 1.92-1.54 (6H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 159.6, 143.3, 128.7, 127.7, 125.3, 82.2, 61.9, 34.8, 25.7, 19.5, 17.7; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{13}H_{15}NO_2Na$ $[M+Na]^+$ 240.0995, found 240.0995.

2-Phenyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cyclopentanol 1-Benzoate (8A) [Scheme 16]. According to general procedure for sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic phenylation, *N*-benzoyloxyenamide **6** (60 mg, 0.20 mmol) was used as starting material. The residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc = 5/1) to give **8A** (31 mg, 41 %) as a colorless oil. IR ($CHCl_3$): 3429, 1730 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.02 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.63 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.55 (1H, br s), 7.50 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 7.47-7.44 (2H, m), 7.36 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.29 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 5.51 (1H, dd, *J* = 7.0, 5.5 Hz), 2.76 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.28-2.22 (1H, m), 2.12-2.02 (1H, m), 1.97-1.84 (2H, m); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.1, 156.1 (q, *J* = 36.0 Hz), 140.1, 133.8, 129.6, 129.3, 128.84, 128.77, 128.1, 125.7, 115.7 (q, *J* = 288.5 Hz), 82.5, 67.8, 32.9, 28.9, 20.4; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{20}H_{18}NO_3F_3Na$ $[M+Na]^+$ 400.1131, found 400.1130.

2-Phenyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cycloheptanol 1-Benzoate (9A) [Scheme 16]. According to general procedure for sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic phenylation, *N*-benzoyloxyenamide **7** (66 mg, 0.20 mmol) was used as starting material. The residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc = 5/1) to give *cis*-**9A** (27 mg, 33%) and *trans*-**9A** (14 mg, 17%).

(1*R,2*R**)-2-Phenyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cycloheptanol 1-Benzoate (*cis*-9A).** White crystals; Mp: 130-133 °C (hexane-EtOAc); IR ($CHCl_3$): 3430, 1736 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.81 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.55 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.42 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.30 (2H, br d, *J* = 7.5 Hz), 7.25 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.17 (1H, br t, *J* = 7.0 Hz), 7.16 (1H, br s), 5.32 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.5 Hz), 2.74-2.69 (1H, m), 2.59-2.53 (1H, m), 2.03-1.70 (6H, m), 1.67-1.58 (2H, m); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.5, 156.4 (q, *J* = 36.0 Hz), 140.2, 133.4, 129.4, 129.3, 128.6, 127.6, 125.1, 116.0 (q, *J* = 288.5 Hz), 81.4, 65.8, 34.0, 30.1, 26.8,

22.9, 21.4; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{22}H_{22}NO_3F_3Na$ $[M+Na]^+$ 428.1444, found 428.1443.

(1*R,2*S**)-2-Phenyl-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cycloheptanol 1-Benzoate (*trans*-9A).** A colorless oil; IR ($CHCl_3$): 3427, 1732 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.95 (1H, br s), 7.69 (2H, br d, *J* = 8.0 Hz), 7.53 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.36-7.23 (7H, m), 5.40 (1H, dd, *J* = 9.5, 1.5 Hz), 3.09 (1H, dd, *J* = 15.0, 8.5 Hz), 2.38 (1H, dd, *J* = 15.0, 9.5 Hz), 2.26-2.17 (1H, m), 1.99-1.84 (3H, m), 1.78-1.74 (1H, m), 1.70-1.51 (3H, m); NOE was observed between NH (δ 7.95) and 1-H (δ 5.40) in NOESY spectroscopy; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 167.1, 155.8 (q, *J* = 36.0 Hz), 138.9, 133.4, 129.6, 129.2, 128.4, 128.3, 127.6, 126.1, 115.7 (q, *J* = 288.5 Hz), 81.0, 67.5, 33.0, 30.4, 29.2, 26.1, 22.0; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{22}H_{22}NO_3F_3Na$ $[M+Na]^+$ 428.1444, found 428.1444.

2-Amino-2-phenylcyclopentanol (30A) [Scheme 17]. The trifluoroacetamide **8A** (94 mg, 0.25 mmol) was stirred in 5% methanolic NaOH solution (6.0 mL) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 16 h, the reaction mixture was concentrated. The residue was dissolved in $CHCl_3$ (15 mL) and washed with H_2O (10 mL × 2) and brine (10 mL). The organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC ($CHCl_3$/MeOH = 10/1) to give β-amino alcohol **30A** (27 mg, 60%) as a white solid. IR ($CHCl_3$): 3400 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.47 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.35 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.27-7.22 (1H, m), 4.17 (1H, t, *J* = 5.5 Hz), 2.51 (3H, br s), 2.23-2.12 (1H, m), 2.03-1.59 (5H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 146.5, 128.5, 126.8, 125.6, 78.4, 64.5, 37.8, 31.7, 20.0; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{11}H_{16}NO$ $[M+H]^+$ 178.1226, found 178.1227.

Hexahydro-3a-phenyl-2*H*-cyclopentoxazol-2-one (31) [Scheme 17]. To a solution of β-amino alcohol **30A** (18 mg, 0.10 mmol) in THF (2.5 mL) was added triphosgene (30 mg, 0.10 mmol) and triethylamine (0.035 mL, 0.25 mmol) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc (15 mL). The organic layer was washed with 1.0 M HCl (15 mL), 1.0 M NaOH (15 mL) and brine (15 mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The organic layer was purified by PTLC ($CHCl_3$/MeOH = 20/1) to give 2-oxazolidinone **31** (16 mg, 77%) as a colorless oil. IR ($CHCl_3$): 3456, 1748 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.43-7.28 (5H, m), 6.44 (1H, br s), 4.91 (1H, d, *J* = 5.5 Hz), 2.24-1.86 (6H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 159.3, 143.2, 128.9, 127.8, 124.9, 89.7, 70.5, 41.4, 34.8, 23.7; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{12}H_{14}NO_2$ $[M+H]^+$ 204.1019, found 204.1020.

第 2 節　第 1 章第 2 節の実験

General Procedure for Preparation of Triarylaluminum (0.20 M solution)[15a] **[Scheme 18].** To a solution of $AlCl_3$ (200 mg, 1.5 mmol) in THF (3.0 mL) was added corresponding ArMgBr in THF solution (4.5 mmol) at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at room temperature for 3 h, the resulting reaction mixture was used for the following reaction.

General Procedure for Sequential [3,3]-Sigmatropic Rearrangement/Nucleophilic Arylation [Table 10]. To a solution of *N*-benzoyloxyenamide **1** (0.20 mmol) in THF (3.0 mL) was added triarylaluminum **10** (0.20 M in THF, 2.0 mL, 0.40 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at reflux for 3 h, the reaction mixture was quenched with aqueous Rochelle's salt (1.3 M, 10 mL) at room temperature. The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$ (20 mL × 3). The combined organic layers were washed with H_2O (25 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under the reduced pressure. The residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc = 5/1) to give β-aryl-β-amino alcohol derivatives as shown in Table 10.

(1*R,2*R**)-2-(4-Methoxyphenyl)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cyclohexanol 1-Benzoate (2B) [Table 10, entry 1].** According to general procedure for sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic arylation, triarylaluminum **10B** which was prepared from 4-methoxyphenyl magnesium bromide (0.50 M in THF) was added. After purification, **2B** (58 mg, 69%, *cis*/*trans* = 17.5:1) was obtained as a pale yellow oil. Further isolation gave a single diastereomer reported here. IR (neat): 3430, 1725 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.84 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.56 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.42 (2H, br t, *J* = 8.5 Hz), 7.27 (2H, br d, *J* = 7.5 Hz), 6.91 (1H, br s), 6.80 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 5.35 (1H, dd, *J* = 10.5, 4.5 Hz), 3.72 (3H, s), 3.08 (1H, br d, *J* = 15.0 Hz), 2.15-2.02 (2H, m), 1.93-1.89 (1H, m), 1.80-1.40 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.7, 158.8, 156.1 (q, *J* = 36.0 Hz), 133.3, 132.2, 129.31, 129.27, 128.5, 126.4, 115.7 (q, *J* = 288.5 Hz), 113.9, 77.2, 63.1, 55.0, 32.7, 27.9, 23.4, 21.1; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{22}H_{22}NO_4F_3Na$ $[M+Na]^+$ 444.1393, found 444.1390.

(1*R,2*R**)-2-(4-Methylphenyl)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cyclohexanol 1-Benzoate (2C) [Table 10, entry 2].** According to general procedure for sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic arylation, triarylaluminum **10C** which was prepared from *p*-tolyl magnesium bromide (1.0 M in THF) was added. After purification, **2C** (47 mg, 54%, *cis*/*trans* = 10.5:1) was obtained as a white crystals. Further isolation gave a single diastereomer reported here. Mp: 118-122 °C (hexane-EtOAc); IR ($CHCl_3$): 3428, 1736 cm^{-1}; ^1H NMR (500

MHz, $CDCl_3$): δ = 7.83 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.56 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.42 (2H, br t, *J* = 8.5 Hz), 7.22 (2H, br d, *J* = 8.0 Hz), 7.08 (2H, br d, *J* = 8.0 Hz), 6.90 (1H, br s), 5.37 (1H, dd, *J* = 11.0, 4.5 Hz), 3.10 (1H, br d, *J* = 14.5 Hz), 2.25 (3H, s), 2.14 (1H, br dd, *J* = 13.0, 4.5 Hz), 2.07 (1H, td, *J* = 15.0, 3.5 Hz), 1.94-1.89 (1H, m), 1.78-1.70 (2H, m), 1.64-1.55 (1H, m), 1.51-1.42 (1H, m); NOE was observed between 1-H (δ 5.37) and 3-H_{ax} (δ 2.07) in NOESY spectroscopy; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.8, 156.2 (q, *J* = 36.0 Hz), 137.4, 137.3, 133.4, 129.5, 129.41, 129.36, 128.6, 125.1, 115.9 (q, *J* = 288.5 Hz), 77.3, 63.6, 32.9, 28.0, 23.5, 21.2, 20.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{22}H_{22}NO_3F_3Na$ $[M+Na]^+$ 428.1444, found 428.1445.

(1*R,2*R**)-2-(4-Fluorophenyl)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cyclohexanol 1-Benzoate (2D) [Table 10, entry 3].** According to general procedure for sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic arylation, triarylaluminum **10D** which was prepared from 4-fluorophenyl magnesium bromide (1.0 M in THF) was added. After purification, **2D** (11 mg, 13%) was obtained as a colorless oil. IR ($CHCl_3$): 3428, 1736 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.82 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.58 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.43 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.34-7.28 (2H, m), 6.97 (2H, br t, *J* = 8.5 Hz), 6.91 (1H, br s), 5.34 (1H, dd, *J* = 10.5, 4.5 Hz), 2.17-1.91 (4H, m), 1.81-1.40 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.7, 162.0 (d, *J* = 245.5 Hz), 156.2 (q, *J* = 36.0 Hz), 136.1, 133.5, 129.3, 129.2, 128.6, 127.1 (d, *J* = 8.0 Hz), 115.8 (q, *J* = 288.0 Hz), 115.6 (d, *J* = 21.5 Hz), 77.2, 63.3, 32.8, 28.0, 23.5, 21.1; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{21}H_{19}NO_3F_4Na$ $[M+Na]^+$ 432.1193, found: 432.1193.

(1*R,2*R**)-2-(2-Methoxyphenyl)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cyclohexanol 1-Benzoate (2J) [Table 10, entry 4].** According to general procedure for sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic arylation, triarylaluminum **10J** which was prepared from 2-methoxyphenyl magnesium bromide (1.0 M in THF) was added. After purification, **2J** (59 mg, 70%, *cis*/*trans* = 10.5:1) was obtained as a yellow oil. Further isolation gave a single diastereomer reported here. IR (neat): 3429, 1728 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.84 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.54 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.40 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.27-7.19 (2H, m), 7.11 (1H, br s), 6.93-6.86 (2H, m), 6.09 (1H, dd, *J* = 9.5, 4.5 Hz), 3.84 (3H, s), 2.88 (1H, br d, *J* = 14.5 Hz), 2.80-2.70 (1H, m), 2.00-1.46 (6H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 165.5, 156.8, 156.1 (q, *J* = 35.5 Hz), 133.2, 129.7, 129.4, 129.3, 128.4, 127.8, 126.5, 120.7, 115.9 (q, *J* = 288.5 Hz), 112.1, 74.4, 64.0, 55.2, 29.6, 27.8, 22.7, 21.4; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{22}H_{22}NO_4F_3Na$ $[M+Na]^+$ 444.1393, found 444.1392.

(1*R,2*R**)-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cyclohexanol 1-Benzoate (2L) [Table 10, entry 5].** According to general procedure for sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic arylation, triarylaluminum **10L** which was prepared from 3,4-dimethoxyphenyl magnesium bromide (0.50 M in THF) was added. After purification, **2L** (46 mg, 51%) was obtained as a pale yellow oil. IR ($CHCl_3$): 3426, 1733 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.85 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.57 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.43 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 6.92 (1H, br s), 6.91 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 6.77 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 5.37 (1H, dd, *J* = 10.5, 4.5 Hz), 3.80 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.12 (1H, br d, *J* = 14.5 Hz), 2.17-2.08 (1H, m), 2.04-1.99 (1H, m), 1.95-1.90 (1H, m), 1.82-1.41 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.6, 156.2 (q, *J* = 35.5 Hz), 148.7, 148.3, 133.5, 133.0, 129.3, 128.6, 127.6, 115.8 (q, *J* = 288.5 Hz), 111.0, 118.7, 77.1, 63.4, 55.7, 55.5, 32.9, 28.1, 23.5, 21.2; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{23}H_{24}NO_5F_3Na$ $[M+Na]^+$ 474.1499, found 474.1502.

第 3 節　第 1 章第 3 節の実験

Preparation of Tri(2-thienyl)aluminum (0.20 M solution)[15c] **[Scheme 21, eq 1].** To a solution of thiophene (0.24 mL, 3.0 mmol) in THF (3.7 mL) was added *n*-BuLi (2.6 M in hexane, 1.15 ml, 3.0 mmol) dropwise at −78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at 0 °C for 30 min, $AlCl_3$ (133.3 mL, 1.0 mmol) was then added to the reaction mixture. The resulting reaction mixture was stirred at the same temperature for 3 h and was used for the following reaction.

[Table 11, entry 1]. To a solution of *N*-benzoyloxyenamide **1** (63 mg, 0.20 mmol) in THF (3.0 mL) was added tri(2-thienyl)aluminum (0.20 M in THF, 2.0 mL, 0.40 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at reflux for 3 h, the reaction mixture was quenched with aqueous Rochelle's salt (1.3 M, 10 mL) at room temperature. The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$ (20 mL× 3). The combined organic layers were washed with H_2O (25 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under the reduced pressure. The residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc = 5/1) to give β-(2-thienyl)-β-amino alcohol derivatives **2E** (5.6 mg, 7%).

(1*R,2*S**)-2-(2-Thienyl)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cyclohexanol 1-Benzoate (2E).** White crystals. Mp: 94-97 °C (hexane-EtOAc); IR ($CHCl_3$): 3427, 1736 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.95 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.59 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.44 (2H, br t, *J* = 7.0 Hz), 7.13 (1H, dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz), 7.04 (1H, br s), 6.99 (1H, dd, *J* = 3.5, 1.5 Hz), 6.86 (1H, dd, *J* = 5.0, 3.5 Hz), 5.29 (1H, dd, *J* = 10.5, 4.0 Hz), 3.28 (1H, br d, *J* = 14.5 Hz), 2.16-2.04 (2H, m), 1.89-1.67 (3H, m), 1.62-1.39 (2H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.6, 155.9 (q, *J* = 36.0 Hz), 145.1, 133.4, 129.4, 129.2, 128.5, 126.6, 124.7, 124.4, 115.5 (q, *J* = 288.0 Hz), 77.6, 61.2, 33.4, 27.8, 23.0, 20.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{19}H_{18}NO_3F_3SNa$ $[M+Na]^+$ 420.0852, found 420.0852.

General Procedure for Preparation of Dimethyl(heteroaryl)aluminum (0.30 M solution) [27] **[Schemes 21, eq 2 and Scheme 22].** To a solution of heteroarene (1.5 mmol) in THF (3.0 mL) was added *n*-BuLi (2.6 M in hexane, 0.60 ml, 1.5 mmol) dropwise at −78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at 0 °C for 30 min, Me_2AlCl (1.0 M in hexane, 1.5 mL, 1.5 mmol) was then added to the reaction mixture at −78 °C. The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and was used for the following reaction.

General Procedure for Sequential [3,3]-Sigmatropic Rearrangement/Nucleophilic Heteroarylation [Table 11, entry 2, Table 12, Schemes 23 and 24]. To a solution of *N*-benzoyloxyenamide **1** (63 mg, 0.20 mmol) in THF (3.0 mL) was added dimethyl(heteroaryl)aluminum (0.30 M in THF, 1.3 mL, 0.40 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at reflux for 3 h, the reaction mixture was quenched with aqueous Rochelle's salt (1.3 M, 10 mL) at room temperature. The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$ (20 mL× 3). The combined organic layers were washed with H_2O (25 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under the reduced pressure. The residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc = 5/1) to give β-heteroaryl-β-amino alcohol derivatives **2E-I, M-P**.

[Table 11, entry 2]. According to general procedure for sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic heteroarylation, dimethyl(2-thienyl)aluminum (**11E**) which was prepared from thiophene was added. After purification, **2E** (56 mg, 71%) was obtained as white crystals.

Preparation of Diethyl(2-thienyl)aluminum (0.20 M solution). To a solution of thiophene (0.24 mL, 3.0 mmol) in THF (3.7 mL) was added *n*-BuLi (2.6 M in hexane, 1.15 ml, 3.0 mmol) dropwise at −78 °C under an argon atmosphere. After being stirred at 0 °C for 30 min, Et_2AlCl (1.0 M in hexane, 1.5 mL, 1.5 mmol) was then added to the reaction mixture at −78 °C. The resulting reaction mixture was stirred at the same temperature for 3 h and was used for the following reaction.

[Table 11, entry 3]. To a solution of *N*-benzoyloxyenamide **1** (63 mg, 0.20 mmol) in THF (3.0 mL) was added diethyl(2-thienyl)aluminum (0.30 M in THF, 1.3 mL, 0.40 mmol) dropwise at room temperature under an argon atmosphere. After being stirred at reflux for 3 h, the reaction mixture was quenched with aqueous Rochelle's salt (1.3 M, 10 mL) at room temperature. The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$ (20 mL× 3). The combined organic layers were washed with H_2O (25 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under the reduced pressure. The residue was purified by PTLC (hexane/EtOAc = 5/1) to give β-(2-thienyl)-β-amino alcohol derivatives **2E** (49 mg, 62%).

(1*R,2*S**)-2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cyclohexanol 1-Benzoate (2F) [Table 12].** According to general procedure for sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic heteroarylation, dimethyl(heteroaryl)aluminum **11F** which was prepared from 2-methylthiophene was added. After purification, **2F** (68 mg, 83%) was

obtained as white crystals. Mp: 90-93 °C (hexane-EtOAc); IR ($CHCl_3$): 3427, 1737 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.96 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.60 (1H, br t, *J* = 7.0 Hz), 7.47 (2H, br t, *J* = 8.0 Hz), 6.95 (1H, br s), 6.77 (1H, d, *J* = 3.5 Hz), 6.52 (1H, br d, *J* = 3.5 Hz), 5.27 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz), 3.24 (1H, br d, *J* = 14.5 Hz), 2.35 (3H, s), 2.17-2.01 (2H, m), 1.89-1.85 (1H, m), 1.78-1.39 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.8, 156.0 (q, *J* = 36.0 Hz), 142.4, 139.2, 133.4, 129.5, 129.4, 128.6, 124.8, 124.3, 115.6 (q, *J* = 288.0 Hz), 77.6, 61.2, 33.4, 27.9, 23.0, 21.0, 15.1; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{20}H_{20}NO_3F_3SNa$ $[M+Na]^+$ 434.1008, found 434.1009. *Anal*. calcd for $C_{20}H_{20}NO_3F_3S$: C, 58.39; H, 4.90; N, 3.40. found: C, 58.22; H, 4.89; N, 3.35.

(1*R,2*S**)-2-(5-Methoxy-2-thienyl)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cyclohexanol 1-Benzoate (2G) [Table 12].** According to general procedure for sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic heteroarylation, dimethyl(heteroaryl)aluminum **11G** which was prepared from 2-methoxythiophene was added. After purification, **2G** (63 mg, 74%) was obtained as a colorless oil. IR ($CHCl_3$): 3427, 1735 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.97 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.60 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.48 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 6.89 (1H, br s), 6.62 (1H, br d, *J* = 4.0 Hz), 5.95 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 5.24 (1H, dd, *J* = 10.5, 4.0 Hz), 3.77 (3H, s), 3.20 (1H, br d, *J* = 14.5 Hz), 2.16-2.09 (1H, m), 2.08-1.97 (1H, m), 1.89-1.84 (1H, m), 1.77-1.39 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 165.5, 164.8, 155.9 (q, *J* = 36.0 Hz), 133.5, 130.2, 129.5, 129.4, 128.6, 122.2, 115.6 (q, *J* = 288.0 Hz), 102.8, 77.4, 61.0, 59.9, 32.8, 27.9, 23.0, 21.0; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{20}H_{20}NO_4F_3SNa$ $[M+Na]^+$ 450.0957, found 450.0959.

(1*R,2*S**)-2-(5-Chloro-2-thienyl)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cyclohexanol 1-Benzoate (2M) [Table 12].** According to general procedure for sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic heteroarylation, dimethyl(heteroaryl)aluminum **11M** which was prepared from 2-chlorothiophene was added. After purification, **2M** (30 mg, 35%) was obtained as a colorless oil. IR ($CHCl_3$): 3427, 1736 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.96 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.62 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.49 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 6.93 (1H, br s), 6.77 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 6.70 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 5.23 (1H, dd, *J* = 10.5, 4.0 Hz), 3.26 (1H, br d, *J* = 14.5 Hz), 2.19-2.14 (1H, m), 2.04-1.87 (2H, m), 1.79-1.38 (4H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.7, 156.1 (q, *J* = 36.5 Hz), 143.5, 133.7, 129.5, 129.2, 128.7, 125.8, 124.0, 115.5 (q, *J* = 288.0 Hz), 77.4, 61.1, 33.1, 27.9, 23.1, 20.8; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{19}H_{17}NO_3F_3SClNa$ $[M+Na]^+$ 454.0462, found 454.0462.

(1*R,2*S**)-2-(2-Furanyl)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cyclohexanol 1-Benzoate (2H) [Table 12].** According to general procedure for sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic heteroarylation, dimethyl(heteroaryl)aluminum **11H** which was prepared from furan was added. After purification, **2H** (61 mg, 80%) was obtained as a yellow oil. IR ($CHCl_3$): 3428, 1736 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.96 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.60 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.47 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.28 (1H, dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz), 6.90 (1H, br s), 6.29-6.25 (2H, m), 5.47 (1H, dd, *J* = 9.5, 4.0 Hz), 2.96 (1H, br d, *J* = 14.5 Hz), 2.29-2.20 (1H, m), 2.04-1.96 (1H, m), 1.90-1.46 (5H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 165.1, 156.2 (q, *J* = 36.0 Hz), 152.5, 142.1, 133.5, 129.5, 128.6, 115.6 (q, *J* = 288.0 Hz), 110.4, 107.4, 75.1, 59.6, 30.3, 27.5, 22.5, 20.6; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{19}H_{18}NO_4F_3Na$ $[M+Na]^+$ 404.1080, found 404.1080.

(1*R,2*S**)-2-(5-Methyl-2-furanyl)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cyclohexanol 1-Benzoate (2I) [Table 12].** According to general procedure for sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic heteroarylation, dimethyl(heteroaryl)aluminum which was prepared from 2-methylfuran was added. After purification, **2I** (56 mg, 71%) was obtained as white crystals. Mp: 90-93 °C (hexane-EtOAc); IR ($CHCl_3$): 3428, 1735 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.98 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.60 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.47 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 6.88 (1H, br s), 6.14 (1H, d, *J* = 3.5 Hz), 5.85 (1H, br d, *J* = 3.5 Hz), 5.42 (1H, dd, *J* = 9.5, 4.0 Hz), 2.93 (1H, br d, *J* = 14.5 Hz), 2.27-2.18 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.02-1.96 (1H, m), 1.88-1.68 (3H, m), 1.60-1.45 (2H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.8, 156.0 (q, *J* = 36.0 Hz), 142.4, 139.2, 133.4, 129.5, 129.4, 128.6, 124.8, 124.3, 115.6 (q, *J* = 288.0 Hz), 77.6, 61.2, 33.4, 27.9, 23.0, 21.0, 15.1; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{20}H_{20}NO_4F_3Na$ $[M+Na]^+$ 418.1237, found 418.1235.

(1*R,2*S**)-2-(2-Benzo[*b*]thienyl)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cyclohexanol 1-Benzoate (2N) [Scheme 23]**. According to general procedure for sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic heteroarylation, dimethyl(heteroaryl)aluminum **11N** which was prepared from benzothiophene was added. After purification, **2N** (23 mg, 26%, *cis*/*trans* = 13.5:1) was obtained as a colorless oil. Further isolation gave a single diastereomer reported here. IR (neat): 3427, 1728 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.76 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.72-7.64 (2H, m), 7.59 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.46 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.32-7.22 (4H, m), 7.05 (1H, br s), 5.40 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz), 3.35 (1H, br d, *J* = 14.0 Hz), 2.22-2.14 (2H, m), 1.93-1.90 (1H, m), 1.83-1.45 (3H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.8, 156.2 (q, *J* = 36.0 Hz), 145.7, 139.1, 138.9, 135.5, 129.6, 129.3, 128.6, 124.5, 124.4, 123.7, 122.1, 121.4, 115.6 (q, *J* = 288.0 Hz), 77.2, 61.6, 33.5, 28.0, 23.1, 21.0; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for

$C_{23}H_{20}NO_3F_3SNa$ $[M+Na]^+$ 470.1008, found 470.1008.

(1*R,2*S**)-2-(2-Benzo[*b*]furanyl)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cyclohexanol 1-Benzoate (2O) [Scheme 23].** According to general procedure for sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic heteroarylation, dimethyl(heteroaryl)aluminum **11O** which was prepared from benzofuran was added. After purification, **2O** (29 mg, 33%, *cis*/*trans* = 5.5:1) was obtained as white crystals. Further isolation gave a single diastereomer reported here. Mp: 114-119 °C (hexane-EtOAc); IR ($CHCl_3$): 3427, 1738 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.95 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.60 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.50-7.43 (3H, m), 7.33-7.30 (1H, m), 7.25-7.14 (2H, m), 7.02 (1H, br s), 6.67 (1H, d, *J* = 1.0 Hz), 5.61 (1H, dd, *J* = 9.5, 4.0 Hz), 3.05 (1H, br d, *J* = 14.5 Hz), 2.42-2.32 (1H, m), 2.10-2.04 (1H, m), 1.93-1.75 (3H, m), 1.68-1.54 (2H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 165.2, 156.3 (q, *J* = 36.0 Hz), 155.1, 154.6, 133.5, 129.5, 129.4, 128.6, 127.7, 124.4, 122.9, 121.2, 115.5 (q, *J* = 288.0 Hz), 111.2, 104.5, 74.9, 60.0, 30.3, 27.6, 22.5, 20.6; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{23}H_{20}NO_4F_3Na$ $[M+Na]^+$ 454.1237, found 454.1235.

(1*R,2*S**)-2-(1-Methyl-1*H*-3-indolyl)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)cyclohexanol 1-Benzoate (2P) [Scheme 24].** According to general procedure for sequential [3,3]-sigmatropic rearrangement/nucleophilic heteroarylation, dimethyl(heteroaryl)aluminum **11P** which was prepared from *N*-methylindole was added. After purification, **2P** (37 mg, 42%) was obtained as a colorless oil. Further isolation gave a single diastereomer reported here. IR ($CHCl_3$): 3426, 1730 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.94 (2H, br d, *J* = 8.5 Hz), 7.77 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.57 (1H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.44 (2H, br t, *J* = 7.5 Hz), 7.25 (1H, br d, *J* = 8.0 Hz), 7.24 (1H, br s), 7.17 (1H, br t, *J* = 8.0 Hz), 7.04 (1H, br t, *J* = 8.0 Hz), 7.02 (1H, s), 5.82 (1H, dd, *J* = 8.5, 3.5 Hz), 3.72 (3H, s), 2.97-2.93 (1H, m), 2.59-2.56 (1H, m), 2.05-2.00 (1H, m), 1.94-1.88 (1H, m), 1.85-1.78 (2H, m), 1.69-1.58 (2H, m); NOE was observed between indole 2-H (δ 7.02) and indole NMe (δ 3.72), NH (δ 7.24) and 3-H_{ax} (δ 1.85-1.78) in NOESY spectroscopy; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.0, 155.8 (q, *J* = 36.0 Hz), 137.5, 133.4, 129.7, 129.6, 128.5, 127.4, 125.0, 121.7, 120.1, 119.5, 115.8 (q, *J* = 288.5 Hz), 114.0, 109.7, 76.1, 60.8, 32.9, 32.0, 27.7, 22.3, 21.6; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{24}H_{24}N_2O_3F_3$ $[M+H]^+$ 445.1734, found 445.1731.

第 4 節　第 1 章第 4 節の実験

(1*R,2*S**)-2-Amino-2-(2-thienyl)cyclohexanol (3E) [Scheme 29].** β-(2-Thienyl)-β-amino alcohol derivatives *cis*-**2E** (40 mg, 0.10 mmol) was stirred in 5% methanolic NaOH solution (2.0 mL) at room temperature. After being stirred at the same temperature for 16 h, the reaction mixture was concentrated. The residue was dissolved in $CHCl_3$ (15 mL) and washed with H_2O (10 mL × 3) and brine (10 mL). The organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC (EtOAc) to give β-amino alcohol **3E** (16 mg, 84%) as a white solid. IR ($CHCl_3$): 3392 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.21 (1H, br d, *J* = 5.0 Hz), 7.02-6.98 (2H, m), 3.88 (1H, dd, *J* = 9.5, 4.0 Hz), 2.33 (3H, br s), 2.00-1.92 (1H, m), 1.86-1.73 (2H, m), 1.70-1.32 (5H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 153.6, 127.0, 124.0, 122.5, 75.0, 57.8, 38.8, 29.0, 23.1, 21.5; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{10}H_{16}NOS$ $[M+H]^+$ 198.0947, found 198.0948.

2-Ethylamino-2-(2-thienyl)cyclohexanone (Tiletamine) [Scheme 29]. To a solution of β-amino alcohol **3E** (53 mg, 0.27 mmol) in MeOH (5.0 mL) was added acetaldehyde (0.018 ml, 0.32 mmol), AcOH (0.016 mL, 0.27 mmol) and $NaBH_3CN$ (26 mg, 0.41 mmol) successively at 0 °C. After being stirred at room temperature for 1.5 h, a saturated aqueous Na_2CO_3 (10 mL) was added. The mixture was extracted with Et_2O (15 mL × 3). The combined organic layers were then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to afford (1*R**,2*S**)-2-ethylamino-2-(2-thienyl)cyclohexanol. This structure was confirmed by ^1H NMR which the ethyl proton signals were observed at 2.44-2.33 ppm (2H, m) and 1.07 ppm (3H, t, *J* = 7.0 Hz). The above amino alcohol was used to next reaction without further purification. To the solution of amino alcohol (84 mg) in acetone (20 mL) was slowly added Jones reagent (2.3 M, 0.064 mL, 0.15 mmol) at room temperature and the reaction mixture stirred at the same temperature for 30 min. After completion of the reaction, the mixture was filtered through a pad of celite with Et_2O (10 mL) and solvent was removed under reduced pressure. The residue was basified with 2.0 M NaOH aq. and extracted with Et_2O (15 mL × 3). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by PTLC ($CHCl_3$/MeOH = 10/1) to give Tiletamine (61 mg, 78%) as a pale yellow oil. IR (neat): 3329, 1713 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.29 (1H, dd, *J* = 5.0, 1.0 Hz), 6.99 (1H, dd, *J* = 5.0, 3.5 Hz), 6.88 (1H, dd, *J* = 3.5, 1.0 Hz), 2.69 (1H, br d, *J* = 13.0 Hz), 2.48 (2H, dd, *J* = 9.0, 5.5 Hz), 2.38 (1H, dq, *J* = 10.5, 7.0 Hz), 2.25 (1H, dq, *J* = 10.5, 7.0 Hz), 2.06 (1H, br s), 2.03-1.84 (4H, m), 1.81-1.69 (1H, m), 1.04 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 209.6, 145.4, 126.9, 125.7, 125.2, 67.6, 39.0, 38.7, 36.8, 26.9, 22.3, 15.6; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{12}H_{18}NOS$ $[M+H]^+$ 224.1104, found 224.1099.

2-Ethylamino-2-(2-thienyl)cyclohexanone Hydrochloride (Tiletamine hydrochloride) [Scheme 29]. Tiletamine (15 mg, 0.065 mmol) was stirred in etheric HCl solution (1.0 M, 2.0 mL) at 0 °C. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give Tiletamine hydrochloride (17 mg, quant) as a white solid. The ^{1}H NMR spectrum of synthetic Tiletamine hydrochloride was found to be identical to that of commercially available Tiletamine hydrochloride by Toronto Research Chemicals Inc. Mp: 182-185 °C (dec.); IR ($CHCl_3$): 1725 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.97 (1H, br s), 9.30 (1H, br s), 7.84 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.21-7.18 (2H, m), 2.92 (1H, br d, J = 13.0 Hz), 2.68-2.64 (1H, m), 2.53-2.33 (4H, m), 1.98-1.94 (1H, m), 1.18 (1H, br d, J = 13.0 Hz), 1.73-1.57 (2H, m), 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6): δ = 204.1, 134.2, 130.5, 129.8, 128.1, 68.2, 38.5, 37.2, 34.7, 26.2, 21.4, 11.2; ESI-HRMS m/z: calcd for $C_{12}H_{18}NOS$ $[M-HCl]^+$ 224.1104, found 224.1102.

第 5 節　第 2 章第 1 節の実験

General Procedure for Umpolung β-Phenylation of *N*-Alkoxyenamines [Table 13, entry 2 and Table 15]. To a solution of aldehyde (0.50 mmol) and isoxazolidine (73 mg, 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added triphenylaluminum (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 the same temperature for 2 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M) at 0 °C. The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 50/1) to give α-phenylaldehyde **16**.

α-Butylbenzeneacetaldehyde (16a)[53] **[Table 13, entry 2].** According to general procedure for umpolung β-phenylation of *N*-alkoxyenamines, *n*-hexanal (50 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 50/1) to give α-phenylaldehyde **16a** (72 mg, 82%) as a pale yellow oil. IR (neat): 1724 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.67 (1H, br d, *J* = 2.0 Hz), 7.40-7.18 (5H, m), 3.48 (1H, ddd, *J* = 8.5, 6.5, 2.0 Hz), 2.13-2.01 (1H, m), 1.79-1.67 (1H, m), 1.40-1.18 (4H, m), 0.87 (3H, t, *J* = 6.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 201.1, 136.4, 129.0, 128.7, 127.5, 59.1, 29.3, 29.2, 22.5, 13.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{12}H_{16}ONa$ $[M+Na]^+$ 199.1093, found 199.1096.

[Table 14, entry 2]. To a solution of *n*-hexanal (28 mg, 0.28 mmol) and tetrahydro-2*H*-1,2-oxazine[54] (50 mg, 0.56 mmol) in CH_2Cl_2 (1.7 mL) was added triphenylaluminum (1.0 M in *n*-Bu_2O, 0.84 mL, 0.84 mmol) dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. After being stirred at the same temperature for 2 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M) at 0 °C. The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 50/1) to give α-phenylaldehyde **16a** (31 mg, 62%).

α-Nonylbenzeneacetaldehyde (16g) [Table 15, entry 1]. According to general procedure for umpolung β-phenylation of *N*-alkoxyenamines, *n*-undecanal (85 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 50/1) to give α-phenylaldehyde **16g** (102 mg, 83%) as a pale yellow oil. IR (neat): 1726 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.66 (1H, br d, *J* = 2.0 Hz), 7.41-7.19 (5H, m), 3.49 (1H, ddd, *J* = 8.5, 6.5, 2.0 Hz), 2.12-2.02 (1H, m), 1.78-1.67 (1H, m), 1.27-1.23 (14H,

m), 0.87 (3H, t, J = 6.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 201.1, 136.4, 129.0, 128.7, 127.4, 59.2, 31.8, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 27.0, 22.6, 14.1; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{17}H_{26}ONa$ $[M+Na]^+$ 269.1876, found 269.1875.

α-Phenylbenzenepropanal (16b)[56] **[Table 15, entry 2].** According to general procedure for umpolung β-phenylation of *N*-alkoxyenamines, benzenepropanal (67 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 50/1) to give α-phenylaldehyde **16b** (72 mg, 68%) as a pale yellow oil. IR (neat): 1724 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.74 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.37-7.03 (10H, m), 3.83 (1H, br ddd, J = 8.0, 6.5, 1.5 Hz), 3.47 (1H, dd, J = 14.0, 6.5 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 14.0, 8.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 199.9, 138.8, 135.7, 129.0, 128.3, 127.7, 126.3, 60.9, 36.1; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{15}H_{14}ONa$ $[M+Na]^+$ 233.0937, found 233.0936.

α-(8-Nonen-1-yl)benzeneacetaldehyde (16c) [Table 15, entry 3]. According to general procedure for umpolung β-phenylation of *N*-alkoxyenamines, 10-undecenal (84 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 50/1) to give α-phenylaldehyde **16c** (86 mg, 70%) as a pale yellow oil. IR (neat): 1725 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.40-7.18 (5H, m), 5.79 (1H, ddt, J = 17.0, 10.0, 6.5 Hz), 5.01-4.90 (2H, m), 3.48 (1H, ddd, J = 8.5, 6.5, 2.0 Hz), 2.12-1.98 (3H, m), 1.78-1.66 (1H, m), 1.34-1.26 (10H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 201.0, 139.1, 136.5, 129.0, 128.7, 127.5, 114.1, 59.2, 33.7, 29.6, 29.4, 29.2, 29.0, 28.8, 27.0; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{17}H_{24}ONa$ $[M+Na]^+$ 267.1719, found 267.1718.

α-(2*Z*)-(2-Penten-1-yl)benzeneacetaldehyde (16d) [Table 15, entry 4]. According to general procedure for umpolung β-phenylation of *N*-alkoxyenamines, (4*Z*)-4-heptenal (56 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 50/1) to give α-phenylaldehyde **16d** (61 mg, 65%) as a pale yellow oil. IR (neat): 1723 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.71 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.40-7.17 (5H, m), 5.45-5.36 (1H, m), 5.29-5.20 (1H, m), 3.54 (1H, br ddd, J = 8.5, 6.5, 2.0 Hz), 2.86-2.76 (1H, m), 2.54-2.43 (1H, m), 2.03-1.89 (2H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 200.5, 136.0, 134.1, 129.0, 128.9, 127.6, 124.7, 59.2, 27.6, 20.6, 14.0; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{13}H_{15}O$ $[M-H]^+$ 187.1128, found 187.1123.

α-(1-Methylethyl)benzeneacetaldehyde (16e)[57] **[Table 15, entry 5].** According to general procedure for umpolung β-phenylation of *N*-alkoxyenamines, 3-methylbutanal (43 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 50/1) to give α-phenylaldehyde **16e** (46 mg, 57%) as a pale yellow oil. IR (neat): 1725 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.70 (1H, d, *J* = 3.5 Hz), 7.39-7.16 (5H, m), 3.18 (1H, dd, *J* = 9.5, 3.5 Hz), 2.42 (1H, br dq, *J* = 9.5 , 7.0 Hz), 1.04 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.77 (3H, d, *J* = 7.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 201.1, 135.5, 129.3, 128.9, 127.5, 66.8, 28.8, 21.2, 20.1; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{11}H_{14}ONa$ $[M+Na]^+$ 185.0937, found 185.0935.

α,α-Dimethylbenzeneacetaldehyde (16h)[58] **[Table 15, entry 7].** To a solution of 2-methylpropanal (36 mg, 0.50 mmol) and isoxazolidine (73 mg, 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added triphenylaluminum (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 2 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M) at 0 °C. The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 50/1) to give α-phenylaldehyde **16h** (34 mg, 46%) as a pale yellow oil. IR (neat): 1723 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 9.50 (1H, s), 7.42-7.26 (5H, m), 1.47 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 202.3, 141.1, 128.8, 127.2, 126.7, 50.4, 22.4; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{10}H_{12}ONa$ $[M+Na]^+$ 171.0780, found 171.0785.

第 6 節　第 2 章第 2 節の実験

General Procedure for Sequential β-Phenylation/Nucleophilic Addition of *N*-Alkoxyenamine Prepared from *n*-Hexanal [Table 16]. To a solution of *n*-hexanal (50 mg, 0.50 mmol) and isoxazolidine (73 mg, 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added triphenylaluminum (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 the same temperature for 2 h, the second nucleophile (1.5 mmol) was added at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature, and stirred for 2 h. The reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M) or a saturated aqueous $NaHCO_3$ at 0 °C. The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give amine as shown in Table 16.

3-[[1-(1-Phenylpentyl)-3-buten-1-yl]amino]-1-propanol (15aA) [Table 16, entry 1]. According to general procedure for β-phenylation/nucleophilic addition sequence, allylmagnesium bromide (1.0 M in Et_2O, 1.5 mL, 1.5 mmol) was added as second nucleophile. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous $NaHCO_3$. After workup, purification of the residue by flash column chromatography gave an inseparable mixture of **15aA** (108 mg, 78%, dr = 3:1) as a pale yellow oil. IR (neat): 3324 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.33-7.13 (5H, m), 5.85-5.70 (1H, m), 5.14-4.97 (2H, m), 3.81 (6/4H, t, *J* = 5.5 Hz), 3.71-3.68 (2/4H, m), 2.93-2.86 (7/4H, m), 2.74-2.61 (9/4H, m), 2.31-2.19 (6/4H, m), 1.84-1.63 (4H, m), 1.58-1.53 (2/4H, m), 1.35-1.19 (2H, m), 1.13-1.04 (2H, m), 0.83 (9/4H, t, *J* = 7.5 Hz), 0.82 (3/4H, t, *J* = 7.5 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 142.3, 142.2, 135.6, 135.3, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 126.4, 126.3, 117.5, 117.4, 64.5, 64.4, 62.33, 62.30, 48.5, 48.3, 48.0, 47.8, 35.3, 35.1, 31.4, 31.3, 31.2, 31.0, 30.0, 29.9, 22.72, 22.66, 13.96, 13.94; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{18}H_{30}NO$ $[M+H]^+$ 276.2322, found 276.2319.

[Table 16, entry 3]. According to general procedure for β-phenylation/nucleophilic addition sequence, diethylaluminum cyanide (1.0 M in toluene, 1.5 mL, 1.5 mmol) was added as second nucleophile. The reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). After workup, purification of the residue by flash column chromatography gave an inseparable mixture of **15aB** (73 mg, 56%, dr = 1:1).

α-Butyl-β-[(3-hydroxypropyl)amino]benzenepropanenitrile (15aB). A pale yellow oil; IR (neat): 3322, 2227 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.40-7.20 (5H, m), 3.80 (3/5H, d, *J* = 6.0 Hz), 3.74 (6/5H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.68 (2/5H, br d, *J* = 7.0 Hz), 3.65 (4/5H, br t, *J* = 6.0 Hz), 3.14-3.03 (1H, m), 2.97-2.88 (1H, m), 2.80-2.67 (1H, m), 2.00 (2H, br s), 1.95-1.84 (2H, m), 1.36-1.11 (6H, m), 0.86 (6/5H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.85 (9/5H, t, *J* = 7.0Hz) ; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 138.8, 138.3, 128.9, 128.6, 128.1, 127.9, 127.7, 119.3, 118.5, 63.21, 63.16, 56.2, 55.6, 48.7, 48.1, 47.3, 47.2, 31.9, 31.5, 30.8, 30.7, 29.35, 29.28, 22.5, 22.4, 13.8; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{16}H_{25}N_2O$ $[M+H]^+$ 261.1961, found 261.1959.

[Table 16, entry 4]. According to general procedure for β-phenylation/nucleophilic addition sequence, tributyltin cyanide (474 mg, 1.5 mmol) was added as second nucleophile. The reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). After workup, purification of the residue by flash column chromatography gave an inseparable mixture of **15aB** (69 mg, 53%, dr = 1.5:1).

[Table 16, entry 5]. According to general procedure for β-phenylation/nucleophilic addition sequence, trimethylsilyl cyanide (149 mg, 1.5 mmol) was added as second nucleophile. The reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). After workup, purification of the residue by flash column chromatography gave an inseparable mixture of **15aB** (43 mg, 33%, dr = 1.5:1).

[Table 16, entry 6]. According to general procedure for β-phenylation/nucleophilic addition sequence, sodium borohydride (246 mg, 6.5 mmol) in MeOH (6.0 mL) was added as second nucleophile. The reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). After workup, purification of the residue by flash column chromatography gave **15aC** (71 mg, 60%) and α-phenylhexanal **16a** (7.1 mg, 8%).

3-[(2-Phenylhexyl)amino]-1-propanol (15aC). Pale yellow oil; IR (neat): 3301 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.35-7.16 (5H, m), 3.73 (2H, ddd, *J* = 6.5, 4.5, 2.0 Hz), 3.14 (2H, br s), 2.89 (1H, br d, *J* = 6.5 Hz), 2.81 (2H, br t, *J* = 5.5 Hz), 2.76-2.70 (2H, m), 1.68-1.53 (4H, m), 1.32-1.10 (4H, m), 0.83 (3H, t, *J* = 7.5 Hz) ; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 143.3, 128.6, 127.7, 126.5, 64.0, 55.5, 49.7, 45.7, 34.0, 30.1, 29.5, 22.6, 13.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{15}H_{26}NO$ $[M+H]^+$ 236.2009, found 236.2002.

[Table 16, entry 7]. According to general procedure for β-phenylation/nucleophilic addition sequence, lithium aluminum hydride (57 mg, 1.5 mmol) and THF (1.0 mL) were added. The reaction mixture was quenched with aqueous Rochelle's salt (1.3 M). After workup, purification of the residue by flash column chromatography gave **15aC** (97 mg, 82%).

General Procedure for Sequential β-Phenylation/Allylation of *N*-Alkoxyenamines [Table 17]. To a solution of aldehyde (0.50 mmol) and isoxazolidine (73 mg, 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added triphenylaluminum (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 the same temperature for 2 h, allylmagnesium bromide (1.0 M in Et_2O, 1.5 mL, 1.5 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to warm to room temperature, and stirred for 2 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous $NaHCO_3$ at 0 °C and filtered. The filtrate was extracted with $CHCl_3$. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give homoallylamine as shown in Table 17.

3-[[1-(1-Phenyldecyl)-3-buten-1-yl]amino]-1-propanol (15gA) [Table 17, entry 1]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/allylation of *N*-alkoxyenamines, *n*-undecanal (85 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15gA** (135 mg, 78%) as a pale yellow oil. An inseparable 3.5:1 mixture of diastereomers. IR (neat): 3332 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.33-7.12 (5H, m), 5.88-5.67 (1H, m), 5.15-4.97 (2H, m), 3.81 (14/9H, t, *J* = 5.5 Hz), 3.69 (4/9H, br ddd, *J* = 6.5, 4.5, 2.0 Hz), 2.92-2.88 (4H, br m), 2.77-2.60 (2H, m), 2.30-2.21 (1H, m), 1.85-1.53 (5H, m), 1.28-1.04 (14H, m), 0.86 (3H, br t, *J* = 6.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 142.13, 142.06, 135.4, 135.1, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 126.5, 126.4, 117.7, 117.6, 64.5, 64.4, 62.4, 62.3, 48.4,48.1, 48.0, 47.8, 35.2, 34.9, 31.9, 31.7, 31.3, 31.02, 30.98, 29.7, 29.6, 29.53, 29.50, 29.47, 29.3, 27.8, 22.7, 14.1; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{23}H_{40}NO$ $[M+H]^+$ 346.3104, found 346.3095.

3-[[1-(1,2-Diphenylethyl)-3-buten-1-yl]amino]-1-propanol (15bA) [Table 17, entry 2]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/allylation of *N*-alkoxyenamines, benzenepropanal (67 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15bA** (116 mg, 75%) as a pale yellow oil. An inseparable 2:1 mixture of diastereomers. IR (neat): 3293 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.28-6.98 (10H, m), 5.82-5.65 (1H, m), 5.14-4.97 (2H, m), 3.79 (4/3H, t, *J* = 5.0 Hz), 3.76 (2/3H, t, *J* = 5.0 Hz), 3.23-3.16 (1H, m), 3.09-2.73 (20/3H, m),

2.68-2.60 (1/3H, m), 2.35-2.18 (4/3H, m), 1.81 (2/3H, dt J = 14.0, 8.0 Hz), 1.69-1.55 (2H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 141.3, 140.9, 140.40, 140.35, 135.22, 135.15, 128.94, 128.86, 128.82, 128.6, 128.23, 128.18, 128.0, 126.6, 126.5, 125.7, 117.7, 117.6, 64.3, 64.2, 61.1, 60.8, 50.0, 49.8, 48.0, 47.5, 38.4, 37.7, 35.11, 35.06, 31.1, 29.6; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{21}H_{28}NO$ $[M+H]^+$ 310.2165, found 310.2161.

3-[(5-Phenyl-1,13-tetradecandien-4-yl)amino]-1-propanol (15cA) [Table 17, entry 3]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/allylation of *N*-alkoxyenamines, 10-undecenal (84 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15cA** (107 mg, 62%) as a pale yellow oil. An inseparable 3:1 mixture of diastereomers. IR (neat): 3331 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34-7.12 (5H, m), 5.85-5.66 (2H, m), 5.14-4.89 (4H, m), 3.80 (6/4H, t, J = 5.0 Hz), 3.68 (2/4H, m), 2.90 (2H, br t, J = 5.0 Hz), 2.76-2.59 (2H, m), 2.42 (2H, br s), 2.29-2.20 (1H, m), 2.03-1.96 (2H, m), 1.85-1.53 (5H, m), 1.32-1.04 (10H, m); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 142.2, 142.1, 139.2, 135.4, 135.2, 128.62, 128.55, 128.45, 128.3, 126.5, 126.4, 117.7, 117.6, 114.1, 64.5, 64.4, 62.42, 62.35, 48.5, 48.2, 48.1, 47.8, 35.2, 34.9, 33.8, 31.7, 31.3, 31.1, 29.63, 29.55, 29.33, 29.30, 29.1, 28.9, 27.8, 27.6; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{23}H_{38}NO$ $[M+H]^+$ 344.2948, found 344.2941.

3-[[5-Phenyl-(3*Z*)-1,7-decandien-4-yl]amino]-1-propanol (15dA) [Table 17, entry 4]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/allylation of *N*-alkoxyenamines, (4*Z*)-4-heptenal (56 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15dA** (104 mg, 72%) as a pale yellow oil. An inseparable 3.5:1 mixture of diastereomers. IR (neat): 3327 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.32-7.12 (5H, m), 5.88-5.66 (1H, m), 5.35-4.96 (4H, m), 3.80 (14/9H, t, J = 5.5 Hz), 3.71 (4/9H, t, J = 5.5 Hz), 2.94 (2H, br s), 2.90 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.83-2.75 (2H, m), 2.69-2.57 (1H, m), 2.44-2.35 (1H, m), 2.29-2.21 (1H, m), 2.02-1.94 (2H, m), 1.84-1.73 (1H, m), 1.72-1.54 (2H, m), 0.88 (6/9H, t, J = 7.5 Hz), 0.87 (21/9H, t, J = 7.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 141.8, 141.6, 135.3, 135.2, 132.8, 128.7, 128.62, 128.55, 128.3, 128.2, 126.8, 126.7, 126.5, 126.4, 117.6, 64.3, 61.5, 48.4, 48.1, 47.9, 47.8, 35.12, 35.08, 31.2, 29.4, 29.0, 20.6, 14.1; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{19}H_{30}NO$ $[M+H]^+$ 288.2322, found 288.2324.

(4*R,5*R**)-3-[[5-Phenyl-(3*Z*)-1,7-decandien-4-yl]amino]-1-propanol (*erythro*-15dA).** Major diastereomer. Pale yellow oil; IR (neat): 3308 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.33-7.13 (5H, m), 5.80-5.66 (1H, m), 5.35-5.26 (1H, m), 5.19-4.97 (3H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.0 Hz), 2.99 (2H, br s), 2.91 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.82-2.76 (2H, m), 2.65-2.56 (1H, m), 2.44-2.35 (1H,

m), 2.30-2.22 (1H, m), 2.05-1.91 (2H, m), 1.83-1.73 (1H, m), 1.71-1.56 (2H, m), 0.87 (3H, t, *J* = 7.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 141.7, 135.3, 132.8, 128.6, 128.2, 126.7, 126.4, 117.7, 64.5, 61.5, 48.0, 47.7, 35.0, 31.1, 29.4, 20.7, 14.2; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{19}H_{30}NO$ $[M+H]^+$ 288.2322, found 288.2327.

3-[[1-(2-Methyl-1-phenylpropyl)-3-buten-1-yl]amino]-1-propanol (15eA) [Table 17, entry 5]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/allylation of *N*-alkoxyenamines, 3-methylbutanal (43 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15eA** (94 mg, 72%) as a pale yellow oil. An inseparable 4:1 mixture of diastereomers. IR (neat): 3328 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.32-7.09 (5H, m), 5.88-5.70 (1H, m), 5.14-4.95 (2H, m), 3.80 (8/5H, t, *J* = 5.0 Hz), 3.74 (2/5H, t, *J* = 5.0 Hz), 3.17 (2H, br s), 3.11-3.00 (9/5H, m), 2.89-2.82 (4/5H, m), 2.68-2.54 (1H, m), 2.42-2.31 (4/5H, m), 2.27-1.98 (9/5H, m), 1.79-1.56 (14/5H, m), 0.93 (3H, br d, *J* = 6.5 Hz), 0.77 (12/5H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.72 (3/5H, d, *J* = 6.5 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 139.9, 139.8, 135.9, 135.4, 129.7, 129.6, 128.10, 128.06, 126.5, 117.4, 117.3, 64.6, 58.4, 58.3, 55.3, 54.4, 48.3, 47.7, 35.6, 34.7, 31.1, 30.9, 29.7, 28.4, 21.6, 21.3, 20.4, 20.0; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{17}H_{28}NO$ $[M+H]^+$ 262.2165, found 262.2165.

3-[[(1-Methyl-1-phenylethyl)-3-buten-1-yl]amino]-1-propanol (15hA) [Table 17, entry 6]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/allylation of *N*-alkoxyenamines, 2-methylpropanal (36 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15hA** (52 mg, 42%) as a pale yellow oil. IR (neat): 3328 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.40-7.18 (5H, m), 5.81-5.68 (1H, m), 5.07-5.00 (2H, m), 3.73-3.56 (2H, m), 2.92-2.85 (1H, m), 2.80 (2H, br s), 2.59 (1H, dd, *J* = 9.5, 3.5 Hz), 2.37-2.24 (2H, m), 1.93-1.82 (1H, m), 1.62-1.41 (2H, m), 1.35 (3H, s), 1.31 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 148.0, 136.8, 128.2, 126.2, 126.0, 117.0, 67.9, 64.2, 51.4, 42.4, 36.3, 31.2, 24.8, 24.6; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{16}H_{26}NO$ $[M+H]^+$ 248.2009, found 248.2002.

3-[(1-Diphenylmethyl-3-buten-1-yl)amino]-1-propanol (15fA) [Table 17, entry 7]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/allylation of *N*-alkoxyenamines, phenylacetaldehyde (60 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15fA** (105 mg, 71%) as a pale yellow oil. IR (neat): 3301 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.36-7.14 (10H, m), 5.84 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.0, 7.5 Hz), 5.10 (1H, br d, *J* = 10.0 Hz), 4.99 (1H, br d, *J* = 17.0

Hz), 3.86 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 3.68-3.55 (2H, m), 3.44 (1H, ddd, *J* = 14.5, 10.0, 5.5 Hz), 2.91 (1H, br ddd, *J* = 11.5, 7.0, 5.0 Hz), 2.64 (1H, br ddd, *J* = 11.5, 6.0, 5.0 Hz), 2.40-2.31 (1H, m), 2.12-2.03 (1H, m), 1.55-1.48 (2H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 142.6, 142.4, 134.2, 128.8, 128.6, 128.1, 128.0, 126.7, 126.5, 117.8, 64.1, 60.2, 56.0, 47.1, 34.9, 31.4; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{20}H_{26}NO$ $[M+H]^+$ 296.2009, found 296.2005.

(1*R,6*R**)-3-[(6-Phenyl-3-cyclohexen-1-yl)amino]-1-propanol (49) [Scheme 47].** To a solution of major isomer **15dA** (29 mg, 0.10 mmol) in toluene (5.0 mL) was added a solution of Grubbs 2nd generation catalyst (4.3 mg, 0.0050 mmol) in toluene (2.5 mL) under an argon atmosphere and the solution was heated at reflux. After being stirred at the same temperature for 5 h, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by PTLC ($CHCl_3$/MeOH = 10/1) to give **49** (10 mg, 42%) as a pale yellow oil. IR (neat): 3299 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.36-7.23 (5H, m), 5.89-5.85 (1H, m), 5.73-5.70 (1H, m), 3.74 (2H, t, *J* = 5.0 Hz), 3.26-3.21 (1H, m), 3.12-3.07 (1H, m), 3.02 (2H, br s), 2.98-2.90 (1H, m), 2.85-2.78 (1H, m), 2.50-2.48 (2H, m), 2.37-2.31 (1H, m), 2.01-1.93 (1H, m), 1.64 (2H, br quint, *J* = 5.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 142.0, 128.4, 128.1, 126.9, 126.7, 124.7, 64.6, 56.0, 47.6, 41.5, 30.4, 28.63, 28.56; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{15}H_{22}NO$ $[M+H]^+$ 232.1696, found 232.1694.

Conversion of 49 to *cis*-19C. To a solution of **49** (19 mg, 0.080 mmol) in MeOH was added a 10% Pd/C (26 mg, 0.24 mmol) under a hydrogen atmosphere at room temperature. After being stirred at the same temperature for 30 h, the reaction mixture was filtered through a silica gel and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by PTLC ($CHCl_3$/MeOH = 10/1) to give amine **19C** (*cis*-**19C**, 6.0 mg, 32%). The spectral data of amine **19C** were identical with *cis*-**19C** which was synthesized by sequential β-phenylation/reduction of *N*-alkoxyenamine prepared from cyclohexanone (**18**) and isoxazolidine.

General Procedure for Sequential β-Phenylation/Cyanation of *N*-Alkoxyenamines [Table 18]. To a solution of aldehyde (0.50 mmol) and isoxazolidine (73 mg, 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added triphenylaluminum (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 the same temperature for 2 h, tributyltin cyanide (474 mg, 1.5 mmol) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature, and stirred for 2 h. The reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M) at 0 °C. The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to

give α-aminonitrile as shown in Table 18.

α-[(3-Hydroxypropyl)amino]-β-nonylbenzenepropanenitrile (15gB) [Table 18, entry 1]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/cyanation of *N*-alkoxyenamines, *n*-undecanal (85 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15gB** (122 mg, 74%) as a pale yellow oil. An inseparable 1.5:1 mixture of diastereomers. IR (neat): 3323, 2226 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.39-7.20 (5H, m), 3.79 (3/5H, d, *J* = 5.0 Hz), 3.73 (6/5H, t, *J* = 5.5 Hz), 3.67 (2/5H, br d, *J* = 7.0 Hz), 3.66 (4/5H, br t, *J* = 5.5 Hz), 3.12-3.02 (1H, m), 2.97-2.88 (1H, m), 2.79-2.66 (1H, m), 1.98-1.78 (2H, m), 1.75-1.57 (2H, m), 1.22 (14H, s), 0.87 (3H, br t, *J* = 6.0 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 138.8, 138.3, 128.8, 128.5, 128.0, 127.8, 127.6, 119.3, 118.5, 62.9, 56.2, 55.6, 48.6, 48.0, 47.2, 47.0, 32.1, 31.8, 31.7, 30.9, 30.7, 29.4, 29.30, 29.27, 29.2, 27.12, 27.07, 22.6, 14.0; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{21}H_{35}N_2O$ $[M+H]^+$ 331.2744, found 331.2740.

α-[(3-Hydroxypropyl)amino]-β-phenylbenzenebutanenitrile (15bB) [Table 18, entry 2]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/cyanation of *N*-alkoxyenamines, benzenepropanal (67 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15bB** (108 mg, 73%) as a pale yellow oil. An inseparable 1.5:1 mixture of diastereomers. IR (neat): 3321, 2227 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.38-7.14 (10H, m), 3.72 (4/5H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.70 (2/5H, d, *J* = 5.5 Hz), 3.68 (6/5H, t, *J* = 4.5 Hz), 3.65 (3/5H, d, *J* = 4.5 Hz), 3.37-3.13 (2H, m), 3.09-2.92 (2H, m), 2.67-2.59 (1H, m), 2.49 (2H, br s), 1.72-1.52 (2H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 138.5, 138.2, 138.0, 137.9, 129.1, 128.92, 128.90, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 127.8, 126.7, 126.6, 119.3, 118.3, 62.8, 54.2, 53.9, 50.1, 49.7, 47.0, 46.9, 38.8, 37.5, 31.1, 30.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{19}H_{23}N_2O$ $[M+H]^+$ 295.1805, found 295.1804.

α-[(3-Hydroxypropyl)amino]-β-(8-nonen-1-yl)benzenepropanenitrile (15cB) [Table 18, entry 3]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/cyanation of *N*-alkoxyenamines, 10-undecenal (84 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15cB** (77 mg, 47%) as a pale yellow oil. An inseparable 1.5:1 mixture of diastereomers. IR (neat): 3323, 2226 cm^{-1}; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.39-7.20 (5H, m), 5.86-5.71 (1H, m), 5.01-4.89 (2H, m), 3.80 (3/5H, d, *J* = 5.0 Hz), 3.75 (6/5H, t, *J* = 5.5 Hz), 3.68 (2/5H, br d, *J* = 7.0 Hz), 3.65 (4/5H, br t, *J* = 5.5 Hz), 3.13-3.03 (1H, m), 2.99-2.88 (1H, m), 2.79-2.66 (1H, m), 2.49 (2H, br s), 2.04-1.97 (2H, m), 1.95-1.76 (2H, m), 1.76-1.57 (2H, m), 1.31-1.24 (10H, br m);

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 139.1, 138.8, 138.2, 128.9, 128.5, 128.0, 127.9, 127.6, 119.3, 118.5, 114.1, 63.1, 56.2, 55.6, 48.6, 48.0, 47.2, 47.1, 33.7, 32.1, 31.7, 30.9, 30.7, 29.3, 29.2, 29.1, 28.9, 28.75, 28.73, 27.12, 27.06; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{21}H_{33}N_2O$ $[M+H]^+$ 329.2587, found 329.2585.

α-[(3-Hydroxypropyl)amino]-β-[(2*Z*)-2-penten-1-yl]benzenepropanenitrile (15dB) [Table 18, entry 4]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/cyanation of *N*-alkoxyenamines, (4*Z*)-4-heptenal (56 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15dB** (76 mg, 56%) as a pale yellow oil. An inseparable 1.5:1 mixture of diastereomers. IR (neat): 3320, 2227 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.40-7.23 (5H, m), 5.52-5.38 (1H, m), 5.27-5.15 (1H, m), 3.86 (3/5H, d, *J* = 5.5 Hz), 3.75-3.73 (8/5H, m), 3.67 (4/5H, t, *J* = 6.0 Hz), 3.11-2.95 (2H, m), 2.85-2.64 (2H, m), 2.52 (1H, m), 2.17-1.97 (3H, m), 1.76-1.59 (3H, m), 0.94 (9/5H, t, *J* = 7.5 Hz), 0.91 (6/5H, t, *J* = 7.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 138.4, 138.1, 134.9, 134.6, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 128.0, 127.8, 124.9, 124.7, 119.3, 118.4, 63.1, 63.0, 54.9, 54.7, 48.5, 48.2, 47.24, 47.15, 31.1, 30.8, 30.1, 29.3, 20.8, 20.7, 14.12, 14.08; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{17}H_{25}N_2O$ $[M+H]^+$ 273.1961, found 273.1961.

α-[(3-Hydroxypropyl)amino]-β-(1-methylethyl)benzenepropanenitrile (15eB) [Table 18, entry 5]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/cyanation of *N*-alkoxyenamines, 3-methylbutanal (43 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15eB** (75 mg, 61%) as a pale yellow oil. An inseparable 3:1 mixture of diastereomers. IR (neat): 3326, 2226 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.39-7.18 (5H, m), 4.00 (3/4H, d, *J* = 5.5 Hz), 3.99 (1/4H, d, *J* = 6.5 Hz), 3.73 (6/4H, t, *J* = 5.5 Hz), 3.69 (2/4H, t, *J* = 5.5 Hz), 3.14-3.03 (1H, m), 2,80-2.66 (1H, m), 2.55 (1H, dd, *J* = 11.0, 5.5 Hz), 2.44-2.24 (1H, m), 1.76-1.53 (2H, m), 1.14 (9/4H, d, *J* = 6.5 Hz), 1.01 (3/4H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.81 (3/4H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.74 (9/4H, d, *J* = 6.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 137.9, 136.9, 129.1, 128.9, 128.8, 128.6, 127.8, 127.6, 119.4, 118.5, 62.99, 62.95, 55.5, 55.1, 52.9, 47.2, 47.1, 31.0, 30.7, 29.9, 28.5, 21.3, 21.1, 20.8, 19.7; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{15}H_{23}N_2O$ $[M+H]^+$ 247.1805, found 247.1805.

α-[(3-Hydroxypropyl)amino]-β,β-dimethylbenzenepropanenitrile (15hB) [Table 18, entry 6]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/cyanation of *N*-alkoxyenamines, 2-methylpropanal (36 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15hB** (30 mg, 26%) as a pale yellow oil. IR (neat): 3327, 2225 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ:

7.44-7.26 (5H, m), 3.69-3.61 (2H, m), 3.58 (1H, s), 3.11 (1H, br ddd, *J* = 11.5, 6.0, 5.0 Hz), 2.65 (1H, br ddd, *J* = 11.5, 7.5, 5.0 Hz), 1.69-1.60 (2H, m), 1.55 (3H, s), 1.52 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 143.0, 128.6, 127.2, 126.3, 118.8, 63.0, 62.0, 47.8, 40.8, 30.8, 26.1, 24.8; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{14}H_{21}N_2O$ $[M+H]^+$ 233.1648, found 233.1650.

β-[(3-Hydroxypropyl)amino]-α-phenylbenzenepropanenitrile (15fB) [Table 18, entry 7]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/cyanation of *N*-alkoxyenamines, phenylacetaldehyde (60 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15fB** (86 mg, 61%) as a pale yellow oil. IR (neat): 3318, 2228 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.42-7.25 (10H, m), 4.31 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 4.26 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 3.67 (2H, t, *J* = 5.5 Hz), 3.13 (1H, br dt, *J* = 12.0, 5.5 Hz), 2.81 (1H, br ddd, *J* = 12.0, 7.0, 5.5 Hz), 2.04 (2H, br s), 1.75-1.60 (2H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 139.0, 138.8, 128.9, 128.8, 128.5, 128.0, 127.8, 127.5, 118.9, 62.7, 54.8, 53.7, 46.8, 31.0; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{18}H_{21}N_2O$ $[M+H]^+$ 281.1648, found 281.1642.

General Procedure for Sequential β-Phenylation/Reduction of *N*-Alkoxyenamines [Table 19]. To a solution of aldehyde (0.50 mmol) and isoxazolidine (73 mg, 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added triphenylaluminum (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 the same temperature for 2 h, lithium aluminum hydride (57 mg, 1.5 mmol) and THF (1.0 mL) were added. The mixture was allowed to warm to room temperature, and stirred for 2 h. The reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M) at 0 °C. The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give phenethylamine as shown in Table 19.

3-[(2-Phenylundecyl)amino]-1-propanol (15gC) [Table 19, entry 1]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/reduction of *N*-alkoxyenamines, *n*-undecanal (85 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15gC** (119 mg, 78%) as a pale yellow oil.. IR (neat): 3304 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34-7.15 (5H, m), 3.74 (2H, t, *J* = 5.5 Hz), 3.36 (2H, br s), 2.90-2.69 (5H, m), 1.69-1.51 (4H, m), 1.29-1.14 (14H, m), 0.87 (3H, t, *J* = 7.0 Hz) ; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 143.1, 128.6, 127.7, 126.6, 64.0, 53.4, 49.8, 45.6, 34.2, 31.8, 29.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 27.3, 22.6, 14.1; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{20}H_{36}NO$ $[M+H]^+$ 306.2791, found 306.2793.

3-[(2,3-Diphenylpropyl)amino]-1-propanol (15bC) [Table 19, entry 2]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/reduction of *N*-alkoxyenamines, benzenepropanal (67 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15bC** (97 mg, 72%) as a pale yellow oil. IR (neat): 3303 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.32-7.04 (5H, m), 3.70 (2H, t, *J* = 5.0 Hz), 3.11-3.00 (1H, m), 2.93-2.74 (6H, m), 2.76 (2H, t, *J* = 5.0 Hz) 1.66-1.50 (2H, m) ; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 142.4, 139.7, 129.0, 128.6, 128.2, 127.7, 126.8, 126.0, 64.0, 54.2, 49.7, 47.4, 41.0, 30.1; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{18}H_{24}NO$ $[M+H]^+$ 270.1852, found 270.1844.

3-[(2-Phenyl-1-undecen-1-yl)amino]-1-propanol (15cC) [Table 19, entry 3]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/reduction of *N*-alkoxyenamines, 10-undecenal (84 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15cC** (114 mg, 75%) as a pale yellow oil. IR (neat): 3302 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.33-7.15 (5H, m), 5.79 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.0, 6.5 Hz), 5.01-4.89 (2H, m), 3.72 (2H, t, *J* = 5.5 Hz), 3.18 (2H, br s), 2.90-2.72 (5H, m), 2.04-1.97 (2H, m), 1.71-1.57 (4H, m), 1.33-1.22 (10H, m) ; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 143.3, 139.1, 128.6, 127.7, 126.5, 114.0, 64.2, 55.5, 49.8, 45.8, 34.2, 33.7, 30.2, 29.5, 29.2, 29.0, 28.8, 27.3; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{20}H_{34}NO$ $[M+H]^+$ 304.2635, found 304.2627.

3-[(2-Phenyl-(4*Z*)-hepten-1-yl)amino]-1-propanol (15dC) [Table 19, entry 4]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/reduction of *N*-alkoxyenamines, (4*Z*)-4-heptenal (56 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15dC** (80 mg, 65%) as a pale yellow oil. IR (neat): 3300 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34-7.16 (5H, m), 5.41-5.18 (2H, m), 3.73 (2H, t, *J* = 5.5 Hz), 3.03 (2H, br s), 2.98-2.89 (1H, m), 2.82-2.76 (4H, m), 2.43-2.24 (2H, m), 2.01-1.89 (2H, m), 1.68-1.53 (2H, m), 0.87 (3H, t, *J* = 7.5 Hz) ; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 143.0, 133.1, 128.6, 127.7, 126.6, 126.3, 64.3, 54.8, 49.9, 46.0, 32.1, 30.3, 20.6, 14.1; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{16}H_{26}NO$ $[M+H]^+$ 248.2009, found 248.2002.

3-[(3-Methyl-2-phenylbutyl)amino]-1-propanol (15eC) [Table 19, entry 5]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/reduction of *N*-alkoxyenamines, 3-methylbutanal (43 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15eC** (58 mg, 52%) as a pale yellow oil. IR (neat): 3302 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34-7.19 (3H, m), 7.14

(2H, br d, J = 7.5 Hz), 3.71 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.08 (2H, br s), 3.05 (1H, br dd, J = 12.0, 4.0 Hz), 2.84-2.77 (3H, m), 2.53-2.45 (1H, m), 1.91-1.79 (1H, m), 1.69-1.52 (2H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.72 (3H, d, J = 6.5 Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 142.2, 128.4, 128.3, 126.5, 64.0, 52.9, 52.5, 49.7, 31.7, 30.2, 21.0, 20.8; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{14}H_{24}NO$ $[M+H]^+$ 222.1852, found 222.1843.

3-[(2-Methyl-2-phenylpropyl)amino]-1-propanol (15hC) [Table 19, entry 6]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/reduction of *N*-alkoxyenamines, 2-methylpropanal (36 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15hC** (56 mg, 54%) as a pale yellow oil. IR (neat): 3318 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.37-7.19 (5H, m), 3.74 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.05 (2H, br s), 2.81 (2H, t, J = 5.0 Hz), 2.78 (2H, s), 1.66-1.59 (2H, m), 1.37 (6H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 146.8, 128.5, 126.2, 125.9, 64.6, 62.2, 50.9, 38.3, 29.8, 27.2; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{13}H_{22}NO$ $[M+H]^+$ 208.1696, found 208.1696.

3-[(2,2-Diphenylethyl)amino]-1-propanol (15fC) [Table 19, entry 7]. According to general procedure for umpolung β-phenylation/reduction of *N*-alkoxyenamines, phenylacetaldehyde (60 mg, 0.50 mmol) was used as substrate. After workup, the residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give **15fC** (98 mg, 77%) as a pale yellow oil. IR (neat): 3297 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.32-7.17 (10H, m), 4.14 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.73 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 2.98 (2H, br s), 2.88 (2H, t, J = 5.5 Hz), 1.67-1.59 (2H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 142.4, 128.6, 127.9, 126.6, 63.9, 54.2, 50.9, 49.6, 30.4; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{17}H_{22}NO$ $[M+H]^+$ 256.1696, found 256.1693.

***N*-(3-Hydroxypropyl)-β-phenylphenylalanine (17) [Scheme 48].** α-Aminonitrile **15fB** (31 mg, 0.13 mmol) was dissolved in conc. HCl (2.6 mL). The reaction mixture was stirred at reflux for 7 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was washed with Et_2O. The aqueous layer was concentrated under the reduced pressure. The residue was purified through a DOWEX column (50W ×8, 50-100 mesh, H^+), first eluting with water and then with an aqueous ammonia solution (1.4 M) to collect α-amino acid **17** (26 mg, 65%) as white solid. IR (neat): 3326, 1631 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: 7.46-7.17 (10H, m), 4.42 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.33 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.64-3.59 (2H, m), 3,31-3.22 (1H, m), 3.12-3.04 (1H, m), 1.84-1.79 (2H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$ = 1/1) δ: 176.2, 140.7, 140.3, 128.7, 128.4, 128.2, 128.0, 126.9, 126.8, 66.5, 61.6, 54.9, 46.5, 31.1; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{18}H_{20}NO_3$ $[M-H]^+$ 298.1449, found 298.1456.

General Procedure for Sequential β-Phenylation/Nucleophilic Addition of *N*-Alkoxyenamine from Cyclohexanone [Table 20]. To a solution of cyclohexanone (49 mg, 0.50 mmol) and isoxazolidine (73 mg, 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added triphenylaluminum (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 the same temperature for 2 h, the second nucleophile was added. The mixture was allowed to warm to room temperature, and stirred for several hours. The reaction mixture was quenched with aqueous Rochelle's salt (1.3 M) or saturated aqueous $NaHCO_3$ at 0 °C. The resulting suspension was extracted with $CHCl_3$. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under the reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3/1) to give amine as shown in Table 20.

3-[[2-Phenyl-1-(2-propen-1-yl)cyclohexyl]amino]-1-propanol (19A) [Table 20, entry 1]. According to general procedure for β-phenylation/nucleophilic addition sequence, allylmagnesium bromide (1.0 M in Et_2O, 3.0 mL, 3.0 mmol) was added as second nucleophile. After being stirred at room temperature for 3.5 h, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous $NaHCO_3$. After workup, purification of the residue by flash column chromatography gave *cis*-**19A** (53 mg, 39%) and *trans*-**19A** (35 mg, 26%).

(1*S,2*R**)-3-[[2-Phenyl-1-(2-propen-1-yl)cyclohexyl]amino]-1-propanol (*cis*-19A).** A pale yellow oil; IR (neat): 3301 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.32-7.21 (5H, m), 5.74 (1H, ddt, *J* = 16.5, 9.5, 7.5 Hz), 5.06-4.99 (2H, m), 3.87-3.79 (2H, m), 3.12 (2H, br s), 2.84-2.80 (1H, m), 2.72 (1H, dd, *J* = 13.0, 4.0 Hz), 2.68-2.63 (1H, m), 2.21 (1H, dd, *J* = 14.0, 7.5 Hz), 2.12-2.03 (1H, m), 1.90 (1H, dd, *J* = 14.0, 7.5 Hz), 1.87-1.82 (2H, m), 1.73-1.57 (5H, m), 1.46-1.40 (1H, m), 1.37-1.28 (1H, m); NOE was observed between 2''-H (δ 5.74) and 2'-H (δ 2.72) in NOESY spectroscopy; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 142.2, 134.6, 129.3, 128.2, 126.6, 117.9, 64.8, 56.9, 50.9, 42.5, 41.5, 32.4, 31.3, 28.4, 26.4, 21.2; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{18}H_{28}NO$ $[M+H]^+$ 274.2165, found 274.2163.

(1*R,2*R**)-3-[[2-Phenyl-1-(2-propen-1-yl)cyclohexyl]amino]-1-propanol (*trans*-19A).** White solid; IR ($CHCl_3$): 3280 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.32-7.18 (5H, m), 5.71 (1H, ddt, *J* = 17.0, 9.5, 7.5 Hz), 5.06-4.97 (2H, m), 3.76 (2H, dd, *J* = 7.0, 4.5 Hz), 3.11-3.07 (1H, m), 2.90 (1H, dd, *J* = 12.5, 3.5 Hz), 2.83-2.78 (1H, m), 2.60 (1H, dd, *J* = 14.5, 7.5 Hz), 2.01-1.92 (1H, m), 1.87-1.45 (9H, m), 1.40-1.32 (1H, m); NOE was observed between 3-H (δ 3.11-3.07) and 2'-H (δ 2.90), 1''-H (δ 2.60) and 3'-H_{ax} (δ 1.97) in NOESY spectroscopy; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 141.7, 134.1, 129.1, 128.1, 126.7, 117.8, 64.6, 58.1, 49.6, 41.8, 36.8, 33.0, 31.4, 29.3, 26.3, 22.3; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{18}H_{28}NO$ $[M+H]^+$ 274.2165, found 274.2162.

1-[(3-Hydroxypropyl)amino]-2-phenylcyclohexanecarbonitrile (19B) [Table 20, entry 2]. According to general procedure for β-phenylation/nucleophilic addition sequence, tributyltin cyanide (474 mg, 1.5 mmol) was added as second nucleophile. After being stirred at room temperature for 4.5 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). After workup, purification of the residue by flash column chromatography gave an inseparable mixture of **19B** (92 mg, 71%, dr = 8:1) as white solid. IR ($CHCl_3$): 3320, 2220 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.39-7.32 (5H, m), 3.76 (2/9H, dd, *J* = 6.5, 4.5 Hz), 3.69 (16/9H, dd, *J* = 6.5, 4.5 Hz), 2.84-2.76 (2H, m), 2.62 (1H, dd, *J* = 13.0, 3.5 Hz), 2.43-2.38 (1H, m), 2.23-2.06 (1H, m), 1.94-1.89 (2H, m), 1.89-1.84 (1H, m), 1.79-1.75 (1H, m), 1.66-1.57 (2H, m), 1.52-1.39 (2H, m); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) major isomer δ: 138.9, 128.9, 128.8, 128.1, 119.9, 63.2, 61.7, 52.7, 43.0, 36.1, 31.5, 29.9, 25.6, 22.9; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{16}H_{23}N_2O$ $[M+H]^+$ 258.1805, found 258.1803.

3-[(2-Phenylcyclohexyl)amino]-1-propanol (19C) [Table 20, entry 3]. According to general procedure for β-phenylation/nucleophilic addition sequence, lithium aluminum hydride (76 mg, 2.0 mmol) and THF (1.0 mL) were added. After being stirred at room temperature for 13 h, the reaction mixture was quenched with an aqueous Rochelle's salt (1.3 M). After workup, purification of the residue by flash column chromatography gave *cis*-**19C** (64 mg, 55%) and *trans*-**19C** (25 mg, 21%).

(1*R,2*R**)-3-[(2-Phenylcyclohexyl)amino]-1-propanol (*cis*-19C).** A pale yellow oil; IR (neat): 3316 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.35-7.32 (2H, m), 7.25-7.22 (3H, m), 3.71 (1H, ddd, *J* = 11.0, 8.5, 3.0 Hz), 3.65-3.61 (1H, m), 3.37 (2H, br s), 2.95-2.93 (1H, m), 2.89 (1H, dt, *J* = 13.0, 3.5 Hz), 2.75 (1H, ddd, *J* = 11.5, 9.0, 3.0 Hz), 2.43-2.39 (1H, m), 2.06-2.04 (1H, m), 2.00-1.88 (2H, m), 1.72-1.68 (1H, m), 1.63-1.38 (6H, m); NOE was observed between NH (δ 3.37) and 3'-H_{ax} (δ 2.00-1.92) in NOESY spectroscopy; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 143.6, 128.5, 127.5, 126.4, 64.4, 59.0, 48.3, 46.7, 30.7, 29.4, 26.1, 24.6, 19.7; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{15}H_{24}NO$ $[M+H]^+$ 234.1852, found 234.1855.

(1*R,2*S**)-3-[(2-Phenylcyclohexyl)amino]-1-propanol (*trans*-19C).** A pale yellow oil; IR (neat): 3298 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.33 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 7.26-7.23 (3H, m), 3.66 (1H, ddd, *J* = 10.5, 7.5, 3.5 Hz), 3.58 (1H, ddd, *J* = 10.5, 7.5, 3.5 Hz), 2.94 (1H, ddd, *J* = 11.5, 8.0, 3.5 Hz), 2.88 (2H, br s), 2.70-2.65 (1H, m), 2.59 (1H, ddd, *J* = 11.5, 8.0, 3.5 Hz), 2.54-2.49 (1H, m), 2.23-2.21 (1H, m), 1.89-1.86 (2H, m), 1.80-1.78 (1H, m), 1.66-1.59 (1H, m), 1.57-1.49 (2H, m), 1.42-1.35 (3H, m); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 143.2, 128.9, 127.7, 127.0, 63.8, 61.9, 50.3, 46.6, 34.4, 31.3, 30.3, 26.1, 25.2; ESI-HRMS *m*/*z*: calcd for $C_{15}H_{24}NO$ $[M+H]^+$ 234.1852, found 234.1854.

文献

(1) (a) Bernadat, G.; Masson, G. *Synlett* **2014**, *25*, 2842-2867. (b) Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7548-7564. (c) Courant, T.; Dagousset, G.; Masson, G. *Synthesis* **2015**, *47*, 1799-1826.

(2) (a) Harrison, T. J.; Patrick, B. O.; Dake, G. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 367-370. (b) Deng, H.; Yang, X.; Tong, Z.; Li, Z.; Zhai, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1791-1793. (c) Kozak, J. A.; Dodd, J. M.; Harrison, T. J.; Jardine, K. J.; Patrick, B. O.; Dake, G. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6929-6935. (d) Kozak, J. A.; Patrick, B. O.; Dake, G. R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8585-8590. (e) Hashimoto, T.; Nakatsu, H.; Takiguchi, Y.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16010-16013. (f) He, L.; Zhao, L.; Wang, D.-X.; Wang, M.-X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5972-5975.

(3) (a) Suga, S.; Nishida, T.; Yamada, D.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14338-14339. (b) Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10336-10337. (c) Gigant, N.; Gillaizeau, I. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4622-4625.

(4) (a) Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. G.; Tao, Y.; Jacobsen, E. N. *Science* **2010**, *327*, 986-990. (b) Dagousset, G.; Zhu, J.; Masson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14804-14813. (c) Min, C.; Sanchawala, A.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2756-2759.

(5) (a) Talukdar, S.; Chen, C.-T.; Fang, J. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3148-3153. (b) Rong, Z.; Li, Q.; Lin, W.; Jia, Y. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4432-4434.

(6) Dagousset, G.; Erb, W.; Zhu, J.; Masson, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2554-2557.

(7) Aubard, G. G.; Calvet, A. P.; Grouhel, A.; Jacobelli, H.; Junien, J.-L.; Pascaud, X. B. L.; Roman, F. J. A.; Eur. Patent 384088, **1990**; *Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 184974.

(8) Deng, H.; Bernier, S. G.; Doyle, E.; Lorusso, J.; Morgan, B. A.; Westlin, W. F.; Evindar, G. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 942-947.

(9) (a) Delgado, O.; Monteagudo, A.; Van Gool, M.; Trabanco, A. A.; Fustero, S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6758-6766. (b) Huestis, M. P.; Liu, W.; Volgraf, M.; Purkey, H. E.; Yu, C.; Wang, W.; Smith, D.; Vigers, G.; Dutcher, D.; Hunt, K. W.; Siu, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5802-5807. (c) Brodney, M. A.; Beck, E. M.; Butler, C. R.; Barreiro, G.; Johnson, E. F.; Riddell, D.; Parris, K.; Nolan, C. E.; Fan, Y.; Atchison, K.; Gonzales, C.; Robshaw, A. E.; Doran, S. D.; Bundesmann, M. W.; Buzon, L.; Dutra, J.; Henegar, K.; LaChapelle, E.; Hou, X.; Rogers, B. N.; Pandit, J.; Lira, R.; Martinez-Alsina, L.; Mikochik, P.; Murray, J. C.; Ogilvie, K.; Price, L.; Sakya, S. M.; Yu, A.; Zhang, Y.; O'Neill, B. T. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3223-3252. (d) Rombouts, F. J. R.; Tresadern, G.; Delgado, O.; Martínez-Lamenca, C.; Van Gool, M.; García-Molina, A.; Alonso de Diego,

S. A.; Oehlrich, D.; Prokopcova, H.; Alonso, J. M.; Austin, N.; Borghys, H.; Van Brandt, S.; Surkyn, M.; De Cleyn, M.; Vos, A.; Alexander, R.; Macdonald, G.; Moechars, D.; Gijsen, H.; Trabanco, A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8216-8235.

(10) Sato, S.; Takeda, N.; Ueda, M.; Miyata, O. *Synthesis* **2016**, *48*, 882-892.

(11) Tabolin, A. A.; Ioffe, S. L. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5426-5476.

(12) Lapin, Y. A.; Sanchez, I. H. U.S. Patent 6147226, **2000**; *Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 350130.

(13) 柴崎正勝、赤池昭紀、橋田充、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**, 87-95.

(14) Broadley, K, J. *Pharmacol. Ther.* **2010**, *125*, 363-375.

(15) (a) Miyoshi, T.; Miyakawa, T.; Ueda, M.; Miyata, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 928-931. (b) Miyoshi, T.; Sato, S.; Tanaka, H.; Hasegawa, C.; Ueda, M.; Miyata, O. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4188-4191. (c) Miyoshi, T.; Takeda, N.; Fukami, M.; Sato, S.; Ueda, M.; Miyata, O. *Chem. Pharm. Bull.* **2014**, *62*, 927-932.

(16) Sato, S.; Takeda, N.; Miyoshi, T.; Ueda, M.; Miyata, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3899-3904.

(17) (a) Stevens, C. L. U.S. Patent 3254124, **1968**; *Chem. Abstr.* **1968**, *65*, 5414. (b) Yokoyama, R.; Matsumoto, S.; Nomura, S.; Higaki, T.; Yokoyama, T.; Kiyooka, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5181-5191. (c) Yokoyama, T.; Yokoyama, R.; Nomura, S.; Matsumoto, S.; Fujiyama, R.; Kiyooka, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 1528-1532.

(18) (a) Steinig, A. G.; Spero, D. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2406-2410. (b) Tang, T. P.; Volkman, S. K.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8772-8778. (c) Chang, S.; Lee, E. E. *Synthesis* **2010**, *14*, 2361-2366. (d) Chen, Y.-J.; Chen, Y.-H.; Feng, C.-G.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3400-3403.

(19) (a) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Parra, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13048-13054. (b) Chemla, F.; Ferreira, F.; Gaucher, X.; Palais, L. *Synthesis* **2007**, 1235-1241. (c) Jiang, J.-L.; Yao, M.; Lu, C.-D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 318-321.

(20) Li, B.; Wang, S.-Q.; Liu, B.; Shi, B.-F. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1200-1203.

(21) (a) Wang, C.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6888-6891. (b) Wang, C.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4308-4311.

(22) Bhatt, M. V.; Rao, C. G.; Rengaraju, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 103a-103a.

(23) Figueira, V. B. C.; Esqué, A. G.; Varala, R.; González-Bello, C.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2029-2031.

(24) (a) Dikusar, E. A.; Zhukovskaya, N. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1389-1391. (b) Zhukovskaya, N. A.; Dikusar, E. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 180-185.

(25) Miyoshi, M.; Matsuya, S.; Tsugawa, M.; Sato, S.; Ueda, M.; Miyata, O. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3374-3377.

(26) Kamijo, S.; Amaoka, Y.; Inoue, M. *Synthesis* **2010**, 2475-2489.

(27) Merino, E.; Melo, R. P. A.; Ortega-Guerra, M.; Ribagorda, M.; Carreño, M. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2824-2831.

(28) Delgado, A.; Granados, R.; Mauleon, D.; Soucheiron, I.; Feliz, M. *Can. J. Org. Chem.* **1984**, *63*, 3186-3194.

(29) Parcell, R. F.; Sanchez, J. P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5229-5231.

(30) Hassner, A.; Lorber, M. E.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 540-549.

(31) (a) d'Ischia, M.; Napolitano, A.; Pezzella, A. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry III; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier Press: Oxford, **2008**, 353-388. (b) Keay, B. A.; Hopkins, J. M.; Dibble, P. W. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry III; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier Press: Oxford, **2008**, 571-623. (c) Schatz, J.; Brendgen, T.; Schühle, D. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry III; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier Press: Oxford, **2008**, 931-974.

(32) 佐野武弘、内藤猛章、堀口よし江 "パートナー 医薬品化学 改訂第 2 版" (南江堂), **2012**, 132-136.

(33) (a) Träff, A.; Lihammar, R.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3917-3921. (b) Suzuki, Y.; Iwata, M.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4496-4500. (c) Motloch, P.; Valterová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 199-204. (d) Calow, A. D. J.; Fernández, E.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6121-6127.

(34) Banholzer, R.; Bauer, R.; Reichl, R. Eur. Pat. Appl. EP 418716, **1991**; *Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 20937.

(35) Roehrig, S.; Straub, A.; Pohlmann, J.; Lampe, T.; Pernerstorfer, J.; Schlemmer, K.-H.; Reinemer, P.; Perzborn, E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5900-5908.

(36) Berionni, G.; Morozova, V.; Heininger, M.; Mayer, P.; Knochel, P.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6317-6324.

(37) De Wald, H. A.; Butler, D. A.; Arbor, A. U.S. Patent 3558605, **1971**; *Chem. Abstr.* **1971**, *74*, 100119.

(38) Lin, H. C.; Thurmon, J. C.; Benson, G. J.; Tranquilli, W. J. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **1993**, *16*, 383-418.

(39) Carboni, A.; Dagousset, G.; Magnier, E. Masson, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1240-1243.

(40) (a) Taniguchi, T.; Iwasaki, K.; Uchiyama, M.; Tamura, O.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4389-4390. (b) Taniguchi, T.; Tanabe, G.; Muraoka, O.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 197-199. (c) Taniguchi, T.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4129-4131. (d) Poittevin, C.; Liautard, V.; Beniazza, R.; Robert, F.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2814-2817.

(41) (a) Clayden, J.; Donnard, M.; Lefranc, J.; Minassi, A.; Tetlow, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6624-6625. (b) Tait, M.; Donnard, M.; Minassi, A.; Lafranc, J.; Bechi, B.; Carbone, G.; O'Brien, P.; Clayden, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 34-37.

(42) (a) Brannock, K. C.; Bell, A.; Burpitt, R. D.; Kelly, C. A. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 801-812. (b) Johnson, C. R.; De Jong, R. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 594-599. (c) Sheldrake, H. M.; Wallace, T. W.; Wilson, C. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4233-4236.

(43) (a) Boger, D. L.; Panek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5745-5754. (b) Lorion, M.; Guillaumet, G.; Briére, J.-F.; Suzenet, F. *Org. Lett.* **2014**, *17*, 3154-3157.

(44) (a) Wu, T. C.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5308-5309. (b) Wang, Y.; Mukherjee, D.; Birney, D.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4504-4506. (c) Coşkun, N.; Ma, J.; Azimi, S.; Gärtner, C.; Erden, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5952-5955.

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

(46) (a) Panizzon, L. *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1748-1756. (b) Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Hopper, D. W.; Panaro, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6509-6510. (c) Axten, J. M.; Ivy, R.; Krim, L.; Winkler, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6511-6512.

(47) Harringto, P.; Lodewijk, E. *Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1*, 72-76.

(48) (a) Yokoshima, S.; Ueda, T.; Kobayashi, S.; Sato, A.; Kuboyama, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2137-2139. (b) Ishikawa, H.; Colby, D. A.; Seto, S.; Va, P.; Tam, A.; Kakei, H.; Rayl, T. J.; Hwang, I.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4904-4916.

(49) Terao, Y.; Fukuoka, Y.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 101-104.

(50) (a) Marín, R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7236-7239. (b) Marín, R.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4561-4564.

(51) Vo, G. D.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2127-2130.

(52) Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4260-4263.

(53) Goering, H. L.; Tseng, C. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5250-5252.

(54) Grigg, R.; Rankovic, Z.; Thoroughgood, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8025-8032.

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

(56) Attia, M. E. M.; Gelas-Mialhe, Y.; Vessiere, R. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 2126-2132.

(57) Vyas, D. J.; Larionov, E.; Besnard, C.; Guénée, L.; Mazet, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6177-6183.

(58) Jean, M.; Renault, J.; van de Weghe, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6546.

(59) Hutchins, R. O.; Su, W.-Y.; Sivakumar, R.; Cistone, F.; Stercho, Y. P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3412-3422.