



Graduate School of Engineering,

Yokohama National University

## 新規窒素イリド活性種の創製とその反応性に関する研究

### Study on Novel Generation of Ammonium Ylides Species and their Reactivity

渋谷 寛政 Hiromasa Shibuya

国立大学法人 横浜国立大学大学院

工学府 機能発現工学専攻

本田研究室 (指導教員 本田 清)

修了年月 2008年3月

## 概要

### 第1章 序論

天然には窒素官能基を有する化合物が数多く存在する。それらの化合物を合成する手法として、窒素イリドの生成を経由する反応が知られている。一般的に、窒素イリドは三級アミンから誘導した四級アンモニウム塩と強塩基の反応によって生成される。しかし、四級塩は吸湿性を有するために取り扱いが難しい。また、使用する基質によっては四級塩を合成することは困難な場合がある。例えば、エチルブロモマロネート等の電子吸引基を二つ有するハライドを用いた時、四級塩を全く合成することができなかった。更に、強塩基を作用させるため、望むべき位置でプロトンが引き抜かれるとは限らず、ホフマン脱離などの副反応が進行する。そこで、本研究では、四級アンモニウム塩の単離を伴わず、かつ、強塩基を使用しない新しい手法によって窒素イリドを生成させることを目的とした。本論文は、窒素イリド生成のアプローチから得られた新規な知見と、二つの新規の手法によって見出した窒素イリドの合成とその反応性についてまとめたものである。

第2章では、アミノオキシドを利用した窒素イリド生成検討から得られた知見である、低温下で進行するアミノオキシドの[2,3]シグマトロピー転位反応について述べた。第3章では、銅試薬を用いたジアゾ化合物とアリルアミンの反応による触媒的な窒素イリドの生成と、立体選択的な[2,3]シグマトロピー転位反応について述べた。第4章では、同じく窒素イリドを経由する脱メチル化反

応として知られているシリコン Polonovski 反応に着目し、シリル基をアニオン等価体として使用することで、酸化反応による窒素イリドの生成と、連続的なシリコン Polonovski 反応について述べた。

本論文は、これらを含む全 5 章から構成されている。各章の概要は以下に示す。

## 第 2 章 アミノキシドを利用した窒素イリド生成検討および低温におけるアミノキシドの高立体選択的[2,3]シグマトロピー転位反応

本章では、電子吸引基を有する三級アミンから誘導したアミノキシドを用いた窒素イリドの生成検討について議論する。アミノキシドの  $\alpha$  水素は、電子吸引基の効果により酸性度が高いことが予測される。そのため、弱い塩基でも十分に  $\alpha$  位の水素を引き抜くことができ、それによって *N*-オキシドイリドが生成すると考えた。種々の検討により、*N*-オキシドイリドの生成は確認されなかったものの、塩基の作用によって通常低温下では進行しないとされるアミノキシドの[2,3]シグマトロピー転位が高立体選択的に進行することを見出した。

当研究室では、電子吸引基を有する三級アミンから誘導した四級アンモニウム塩を用いた場合、強塩基を使用しなくても弱い塩基の使用により窒素イリドを生成させる手法を報告した。一方、三級アミンから誘導したアミノキシドは、加熱によって[2,3]転位反応が進行する。そこで、四級アンモニウム塩の代わりにアミノキシドを利用すれば、弱い塩基でも酸性度の高い窒素の  $\alpha$  位水

素を十分に引き抜くことができ、それによって新規 *N*-オキシドイリドが生成すると考えた。

三級アミンを低温でアミノオキシドへ変換し、続いて種々の塩基を作用させたところ、低温にもかかわらずアミノオキシドの[2,3]転位反応生成物のアリルオキシアミンを高選択的 (>99%E) に得た。この場合、塩基にジメチルアミノピリジン(DMAP)を用いた時、最も良好な結果を与えた。尚、*N*-オキシドイリドによるイリドの転位生成物は検出されなかった。次に、 $\alpha$  位が重水素置換された基質を用いてドライビングフォースの検証実験を行ったところ、*N*-オキシドイリドの生成は確認できなかった。本反応機構は、恐らく系内でプロトン化されたアミノオキシドに塩基が作用し、低温にもかかわらずアミノオキシドが低温下で再生したことに起因すると考察した。

本章では、塩基を加えることにより、一般に熱をかけなければ進行しないとされる、アミノオキシドの[2,3]転位反応が低温で進行する知見を得た。しかも、反応を低温で行うことができるため、高トランス選択性が発現した。

### 第3章 銅カルベノイドを経由する窒素イリドの生成検討: 三置換オレフィンの立体選択的な合成

本章では、金属触媒下、三級アミンとジアゾ化合物から誘導した金属カルベノイドを経由した窒素イリドの生成を議論する。テルペン化合物から誘導したアリルアミンを用いて反応を行えば、触媒的窒素イリドの生成と、続く[2,3]シグマトロピー転位が進行すると考えた。種々の検討により、触媒的手法による

立体選択的なホモアリルアミンの合成を見出した。

Doyle らは、ロジウム触媒とジアゾ化合物から誘導した金属カルベノイドと三級アミンを分子間で反応させることによる窒素イリドの生成と、[2,3]転位反応を報告した。触媒的手法による転位反応は、これ以降は分子内による天然物合成について多く報告されており、分子間の例はあまりない。しかも、全ての生成物は末端オレフィンを含む化合物であり、三置換オレフィンの合成に用いた報告例は見当たらない。そこで、本章では、銅触媒と種々のジアゾ化合物及びアリルアミンを用いた新規窒素イリドを創製し、[2,3]転位反応によって三置換オレフィンを含むホモアリルアミンの立体選択的な合成検討を行った。

テルペン骨格を含む三級アミンを用いて検討を行ったところ期待通りに反応が進行し、三置換オレフィンを高トランス選択的に与えることを見出した。本反応は、フェニル基、エステル基、アセチル基を含むジアゾ化合物を用いても効率的に進行し、トランス型の多置換ホモアリルアミンを高収率で与えた。次に、窒素の2位の置換基効果を検討したところ、シアノ基を含む基質が、高収率で多置換ホモアリルアミンを与えることを見出した。

本反応により、銅触媒とジアゾ化合物の作用による銅カルベノイドと三級アミンの反応による窒素イリドの生成と、[2,3]シグマトロピー転位反応による多置換ホモアリルアミンの高立体選択的な合成を見出した。

第4章 にシリル基を含む三級アミンの酸化反応による窒素イリドの生成検討：タ  
ンデム Brook 転位反応 / シリコン Polonovski 反応 / 脱アルキル化反応

本章では、 $\alpha$  位にシリル基を有する三級アミンの合成法について述べ、酸化的窒素イリドの生成について議論する。アニオン等価体として知られるシリル基を有する三級アミンキシドの Brook 転位反応によって、位置選択的に窒素イリドが生成すると考えた。種々の検討により、 $\alpha$ -シリルアミンを酸化したところ、アミノキシド、窒素イリドを経由した連続的なシリコン Polonovski 反応が進行するという知見を得た。

窒素上のメチル基を脱アルキル化する有用な反応としては、Polonovski 反応が知られている。トロパンオキシドを用いた研究をはじめ、多くの研究報告例がある。Tokitoh らはシリル基と強塩基を用いたシリコン Polonovski 反応を報告した。この反応は、脱アルキル化による様々な三級アミンへの変換法として有用であるが、中間体である四級アンモニウム塩の合成と窒素イリド生成に使用する強塩基が大きなネックとなっていた。そこで本章では、アニオン等価体であるシリル基を有する新規な三級アミンを利用し、Brook 転位反応による窒素イリド生成を検討した。

$\alpha$  位にトリメチルシリル基を有する三級アミン、 $\alpha$  位にシリル基及び電子吸引基を有する三級アリルアミンの合成を行った。次に、酸化反応による窒素イリド生成について検討を行った。 $\alpha$  位にトリメチルシリルを有する三級アミンと過酸化剤を作用させ、無水酢酸を加えたところ、目的とするシリコン・ポロノブスキー反応生成物を得た。一方、窒素の  $\alpha$  位にシリル基とシアノ基を有する三級アミンの酸化反応は、一段階でホルムアミドを与えた。注目すべきことに、本条件では無水酢酸のような求電子剤を使用せずに脱アルキル化が進行したこと

である。本反応では、ターシャルブチルジメチルシリル(TBDMS)基を用いた時に良好な結果を与えた。

本章では、四級アンモニウム塩の単離と塩基の使用を必要としない、位置選択的な窒素イリドの生成を見出した。しかも、酸化反応のみによって、ブルック転位反応 / シリコン Polonovski 転位反応 / 脱アルキル化反応が一挙に進行し、アミドを与える知見を得た。生成する窒素イリドには、[2,3]転位反応とシリコン Polonovski 転位反応の両反応性が期待できるが、本反応では後者の転位反応が優先することはわかった。

## 第5章 総括

本論文により、新規窒素イリド活性種の創製を機軸とする、塩基によって促進されるアミンオキシドの転位反応、多官能基化されたホモアリルアミンの立体選択的な合成、タンデム Brook 転位反応 / シリコン Polonovski 反応 / 脱アルキル化反応を見出した。

平成 20 年 3 月

渋谷 寛政

## 目次

<b>1. 序論</b> .....	<b>1</b>
1.1. 窒素イリドを経由する反応 .....	1
1.2. シグマトロピー転位反応 .....	2
1.3. POLONOVSKI 反応 .....	8
1.4. 研究目的 .....	12
<b>2. アミノキシドを利用した窒素イリド生成検討および低温におけるアミノキシドの高立体選択的[2,3]シグマトロピー転位反応</b> .....	<b>13</b>
2.1. アミノキシドを利用する反応 .....	13
2.2. アミノキシドの[2,3]シグマトロピー転位反応 .....	14
2.3. アミノキシドを利用した窒素イリドの生成 .....	18
2.4. 研究目的 .....	21
2.5. 結果と考察 .....	22
2.6. 結論 .....	28
<b>3. 銅カルベノイドを経由する窒素イリド生成と三置換オレフィンの立体選択的な合成</b> .....	<b>29</b>
3.1. 分子間[2,3]シグマトロピー転位反応 .....	29
3.2. 分子内[2,3]シグマトロピー転位反応 .....	31
3.3. 研究目的 .....	33
3.4. 結果と考察 .....	34
3.5. 結論 .....	40
<b>4. 酸化反応による窒素イリドの生成と連続的シリコン POLONOVKI 反応</b> .....	<b>41</b>
4.1. シリル基を用いた転位反応 .....	41
4.2. シリコン POLNOVSKI 反応 .....	43
4.3. BROOK 転位反応 .....	45
4.4. 研究目的 .....	46
4.5. シリル基を有する新規三級アミンの合成 .....	47
4.6. 酸化反応による新規窒素イリドの生成とそのシリコン POLONOVKI 反応 .....	51
4.7. 新規タンデム窒素イリド生成反応 / シリコン POLONOVKI 反応 / 脱アルキル化反応 .....	54
4.8. 結論 .....	58



<b>5. 総括</b> .....	<b>59</b>
5.1. まとめ .....	59
<b>6. 実験項</b> .....	<b>62</b>
6.1. 実験項と化合物データ .....	62
6.2. 参考文献 .....	82
6.3. 業績 .....	89

## 1. 序論

### 1.1. 窒素イリドを経由する反応

天然には窒素官能基を有する化合物が数多く存在する。それらの化合物を合成する手法として、窒素イリドの生成を経由する反応が知られている。一般的に、窒素イリドは三級アミンから誘導した四級アンモニウム塩と強塩基の反応によって生成される。

しかし、四級塩は吸湿性を有するために取り扱いが難しい。また、使用する基質によっては四級塩を合成することは困難な場合がある。更に、強塩基を作用させるため、望むべき位置でプロトンが引き抜かれるとは限らず、ホフマン脱離などの副反応が進行することが報告されている。

そこで、本研究では、四級アンモニウム塩の単離を伴わず、かつ、強塩基を使用しない新しい手法による窒素イリド生成に焦点を当てた。本章では、従来の窒素イリドを経由する主な反応である、シグマトロピー転位反応と Polonovski 反応について、本研究で注目したところを中心に述べる。

## 1.2. シグマトロピー転位反応

シグマトロピー転位反応は、三置換オレフィン部位を高立体選択的に合成する手法の一つとして知られている。天然には三置換オレフィンを有する化合物が数多く存在している。例えば以下に示すテルペン化合物においては、その立体配置が生理活性や薬理活性と密接な関わりを持っている (図 1-1)。

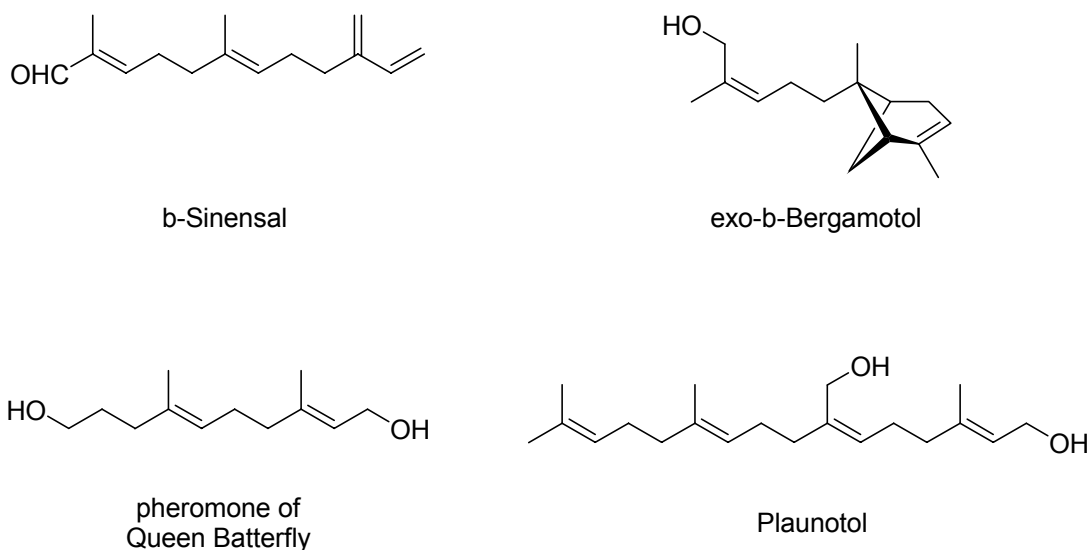


図 1-1 種々のテルペン化合物

シグマトロピー転位反応は、アニオン型転位、ローンペア型転位、イリド型転位、カルベン型転位の四種類の形式に分類される (図 1-2)。なお、窒素イリドを経由する転位反応はイリド型とカルベン型に分類される。本節では、それらを含め、いくつかの反応を紹介する。

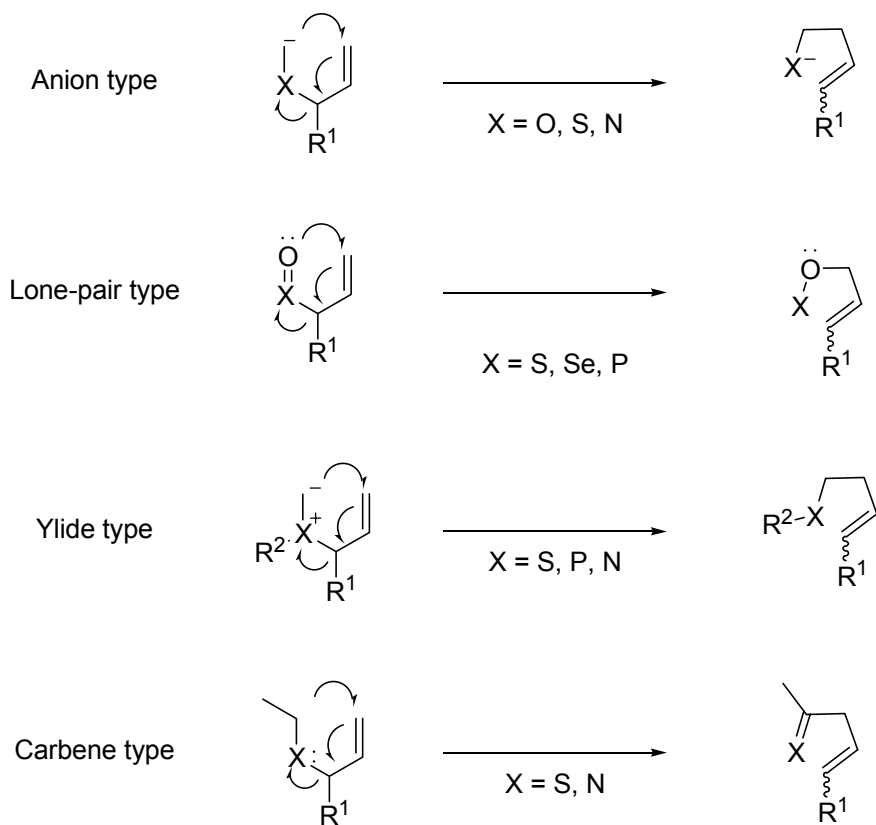


図 1-2 シグマトロピー転位反応の種類

アニオン型転位反応は、X に酸素、硫黄、窒素を有する基質の反応で、特に、Wittig 転位反応が代表的である。Rautenstrach は、Wittig 転位反応により(R = Ph) トランス型アリルアルコールが高立体選択的に得られることを報告した (図 1-3)。この転位は一般に高いトランス選択性を示す。<sup>101</sup>

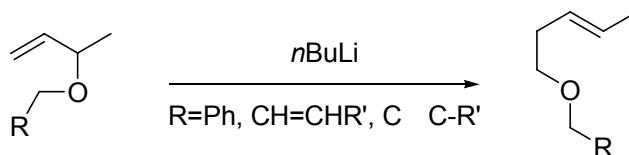


図 1-3 Wittig[2,3]転位反応

Still は、スズ-リチウム交換反応によって生成した不安定なオキシメチルリチウムの[2,3]転位反応によってシス型三置換ホモアリルアルコールを得ている ( 図 1-4 )<sup>102</sup>

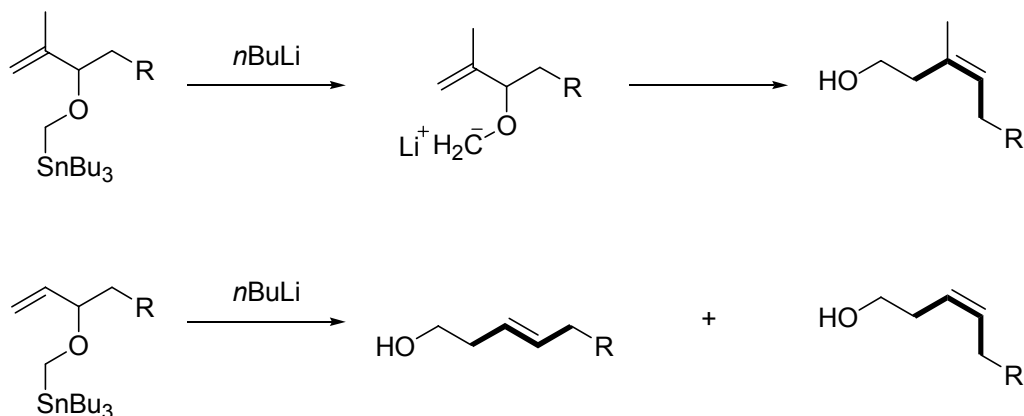


図 1-4 Still によるシス型オレフィンの合成

この系の場合、 $\beta$  位のメチル基の存在がシス選択性を高めていると考えられ、 $\beta$ -メチルを持たない系の転位ではシス選択性は 60~65%に低下する。遷移状態モデルとしては少なくとも以下の 3 つのモデルが提唱されているが、その遷移状態モデルに至る反応機構については解明されていない ( 図 1-5 )

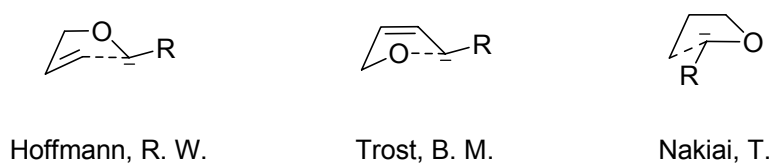


図 1-5 遷移状態モデル

イリド型転位反応は、X に硫黄、リン、窒素を有する基質の反応で、主に硫黄イリド及びリンイリドの[2,3]転位が知られており、特に硫黄は転位後容易に還

元脱硫できるので合成的利用度が大きい。トランス選択的な転位反応であり、Trostにより以下の様な遷移状態が提唱されている (図 1-6)。<sup>103</sup>

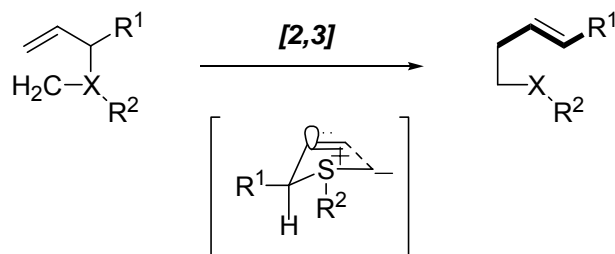


図 1-6 イリド型転位反応

カルベン型の転位反応は、Xに硫黄や窒素有する基質の反応である。Doyleらは、ロジウム触媒とジアゾ化合物から誘導した金属カルベノイドと三級アミンを分子間で反応させることによる窒素イリドの生成と、[2,3]転位反応を報告した (図 1-7)。<sup>104</sup> それ以降、分子内反応による環縮小・環拡大反応による天然物合成等へ用いられているが、三置換オレフィンの合成に用いた報告例はない。

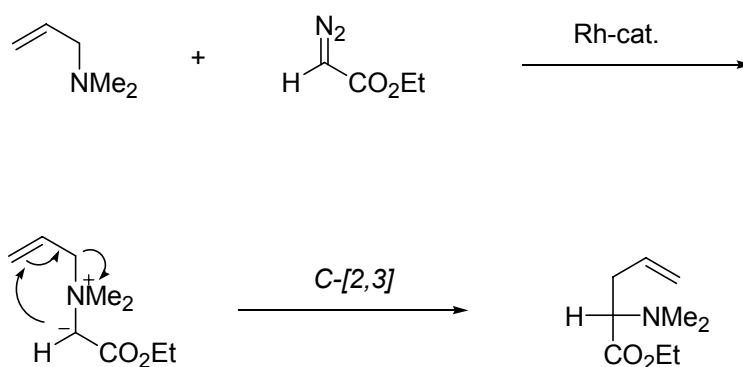


図 1-7 触媒的窒素イリドの転位反応

このように、一部の転位反応について述べたが、窒素原子を有する基質を利用した転位反応例はあまり多くはない。それは、窒素が d 軌道を持たないために中間体のイリドが不安定であるということが挙げられる。また、窒素イリドのシグマトロピー転位反応に関しては、中間体の四級アンモニウム塩の合成が一つのネックとなっている。すなわち、四級塩は吸湿性を有するために取り扱いが難しく、使用する基質によっては四級塩を合成することは困難な場合がある。また、窒素イリドを生成するにあたり使用する強塩基は、望むべき位置でプロトンを引き抜くとは限らず、ホフマン脱離などの副反応が進行する事が報告されている。これらの潜在的な欠点が、これまであまり研究されてこなかった理由であろう。実際、当研究室では、トリメチル四級アンモニウム塩に強塩基を作用させた時、望む位置でイリドが発生しないことを明らかにしている。

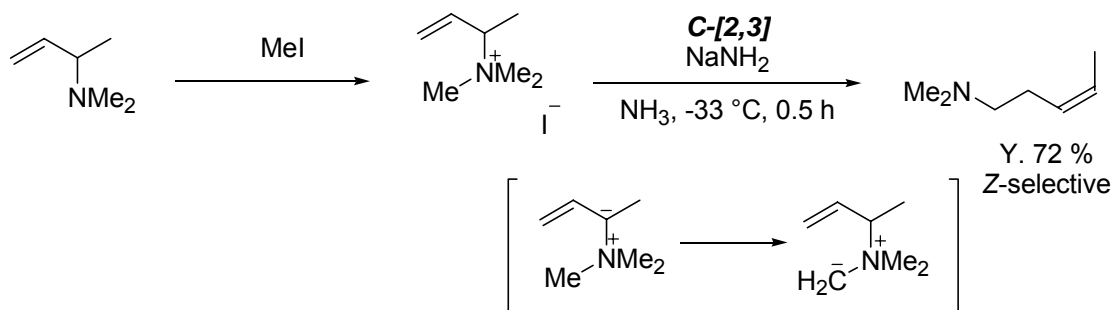


図 1-8 Ammonium ylides generation via the [1,3]hydride migration

最終的に水素移動によって望む位置に窒素イリドが発生するが、これは、四級アンモニウム塩に強塩基を作用させることの難しさを表している一つの事例である (図 1-8)。なお、この反応の詳細は後に述べるが、本反応は窒素イリドの生成法によって生成物の立体選択性を制御できるという大変興味深い反応

である。<sup>105</sup> 効率的に窒素イリドの反応を行うためには、より弱い塩基を使用する反応条件の構築や、マイルドな反応条件が求められる。そのような観点からは、Doyle らの触媒的窒素イリドの生成は優れた方法であるが、分子間反応に関する報告例はあまり見当たらないのが現状である。

このような背景から、本研究では新規手法による窒素イリドの生成に興味を持った。すなわち、4級塩の合成（単離）を経由せず、かつ、強塩基を使用しない新たな方法である。また、触媒的窒素イリド生成手法についても、様々なアリルアミンとジアゾ化合物を用いた新規多置換窒素イリドの生成とその転位反応性について興味深い。ここでの興味は、第2章のアミノオキシドと弱塩基による窒素イリド（*N*-オキシドイリド）の生成検討や、第3章の銅試薬を用いたジアゾ化合物とアリルアミンの反応による触媒的窒素イリドの生成検討へ繋がった。



### 1.3. Polonovski 反応

Polonovski 反応は、少なくとも一個のメチル基を含む三級アミンオキシドを無水酢酸と反応させて、*N,N*-ジ置換アセタミドとホルムアミドを生成する反応として知られている。<sup>106</sup> この反応は、1972 年にアルカロイドの脱アルキル化法として見出されたものであるが、その後は反応機構での研究が中心で合成化学的にはほとんど大きな展開をみなかった。しかし、最近になって Poiter らの研究を中心にその応用範囲が飛躍的に拡大し、特に vinblastine の合成を頂点とするインドールアルカロイドの合成や変換において一躍脚光を浴びることとなった。<sup>107</sup>

ここで Polonovski 反応の反応機構について簡単に触れておく。色々な考え方が提案されてきたが、その中 Huisgen によって提案された機構を以下に示す。この反応機構は完全に確立されたわけではないが、その後になってかなりの指示データを集めている (図 1-9)。

まず、*N*-オキシドが *O*-アシル化され、次にアセテートイオンが塩基となって  $\beta$ -脱離する。これにアセテートイオンが攻撃してアセトキシアミンを与える。ここまでの反応はスルホキシドの Pummerer 反応によく似ているが、アセトキシアミンは一般に不安定で反応条件下 *N*-アセチル体を経て *N,N*-ジ置換アセタミドとホルムアミドを与える。

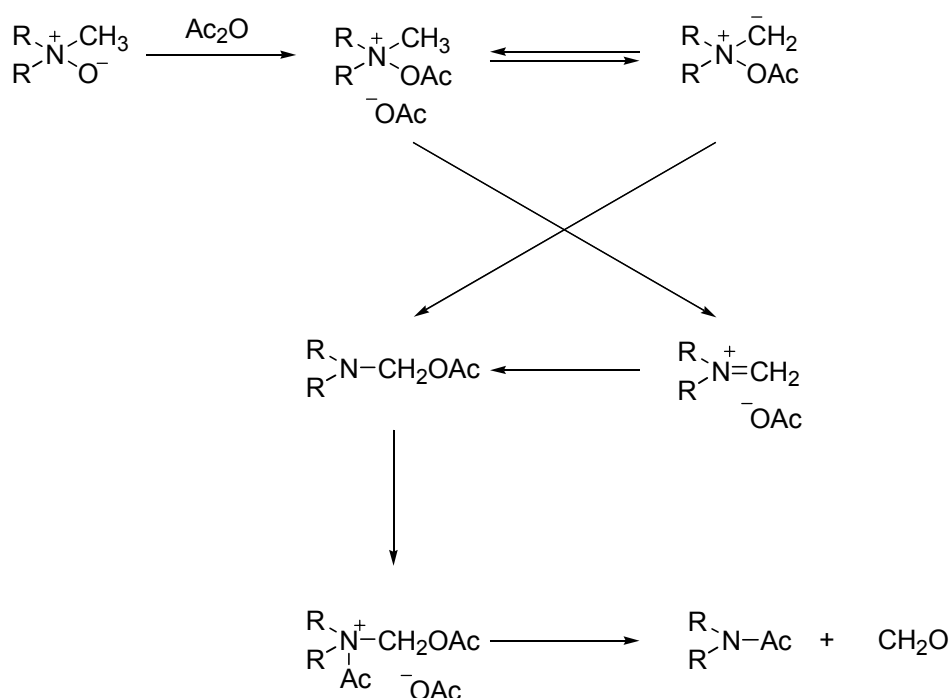


図 1-9 Polonovski 反応の反応機構

Polonovski 反応は、ある条件においては、無水酢酸の使用によってマンニッヒ試薬やエナミンの生成などの副反応が進行することも報告されているが、<sup>108</sup> cyanogens bromide (Von Braun)、<sup>109</sup> alkyl chloroformates、<sup>110</sup> azocarboxylic esters、<sup>111</sup> nitrous acid<sup>112</sup> のような劇的な条件を用いる方法や副反応が進行する従来の脱アルキルよりも効率的であるとされている。

Tokitoh らは、シリル基と強塩基を用いた Polonovski 反応の改良型であるシリコン Polonovski 反応を研究した。<sup>113</sup> 同様にシリコン Polonovski 反応の反応機構について簡単に触れておく (図 1-10)。まず、N-オキシドが O-シリル化され、次に塩基の攻撃によって β-脱離する。これにシロキシイオンが攻撃してシロキシアミンを与える。シロキシアミンは求電子剤との反応によって N-アセチル体

やアミド体などを与える。

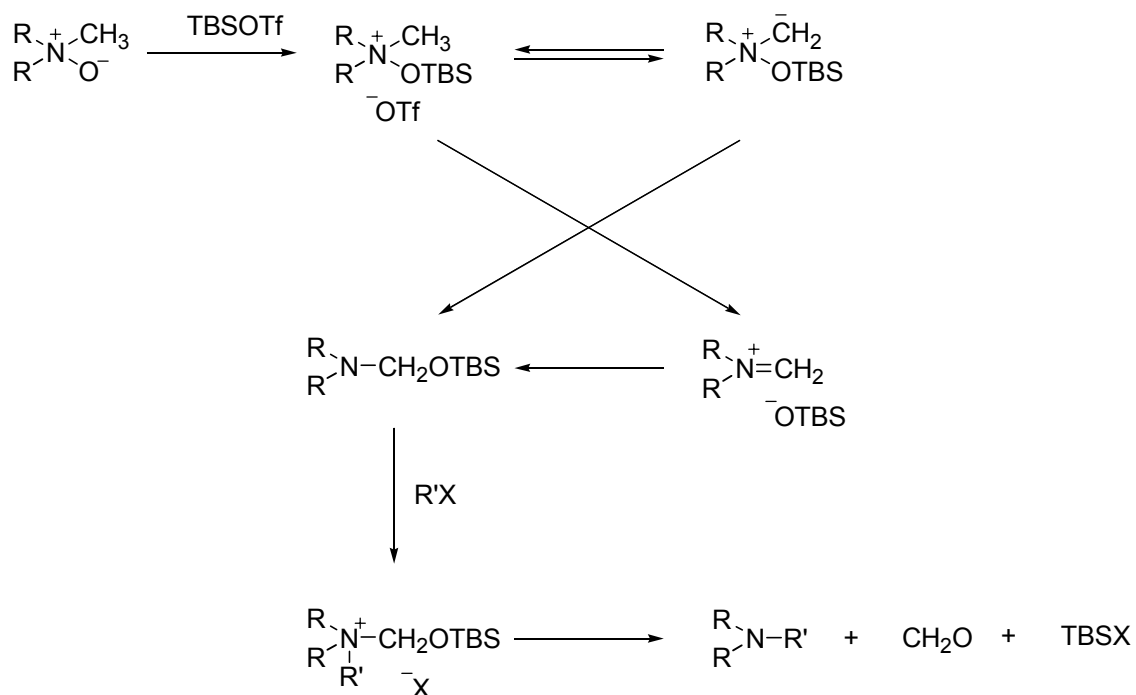


図 1-10 Silicon Polonovski reaction

この反応は、Polonovski 反応よりも様々なアミン誘導体を合成することができる特徴を持っているが、潜在的な欠点としては四級塩の合成と、窒素イリド生成のための強塩基使用という点において、[2,3]シグマトロピー転位反応と同様な問題点を抱えていることである。また、基質の多様性が少なく、対象性のアミン（環状アミン）を用いた検討例が多く、鎖状アミンへの応用例は報告されていない。強塩基の使用は目的とした位置のプロトンを引き抜くとは限らないため、副反応の進行が懸念される。また、鎖状アミンを用いない理由としては、中間体である鎖状アミンオキシドが不安定でアミンオキシドの[2,3]シグマトロピー転位反応が進行する可能性があるからであろう。

このような背景から、シリコン Polnovski 反応においても、反応の効率化とマイルドな反応条件が求められる。そこで、本研究では難しいとされる鎖状アミンの系へ適応できる新規窒素イリドの生成に興味を持った。反応に使用するシリル基の性質をうまく制御すれば、より効率的に反応を行えないだろうか。この興味は、第 4 章での  $\alpha$  位にシリル基を有する三級アミンの酸化反応による窒素イリドの生成検討に繋がった。

#### 1.4. 研究目的

本研究では、このような課題を踏まえ、四級アンモニウム塩の単離を伴わず、かつ、強塩基を使用しない新しい手法によって窒素イリドを生成させることを目的とした。

第2章では、四級アンモニウム塩の代わりに、電子吸引基を有する3級アミンから誘導したアミノキシドを用いれば、単離することなく、弱い塩基によって酸性度の高い窒素の $\alpha$ 位の水素が引き抜かれ、窒素イリド(*N*-オキシドイリド活性種)が生成すると考え、検討を行った。

第3章では、銅触媒存在下、テルペン化合物から誘導したアリルアミンと種々のジアゾ化合物を反応させることで、新規な多置換窒素イリドが生成すると考えた。その[2,3]シグマトロピー転位反応による三置換オレフィンの立体選択的な合成検討を行った。

第4章では、アニオン等価体であるシリル基を有する新規な三級アミンを合成し、酸化することによる位置選択的な窒素イリド生成と、それによる連続的なシリコン Polonovski 反応を検討した。

## 2. アミンオキシドを利用した窒素イリド生成検討および低温におけるアミンオキシドの高立体選択的[2,3]シグマトロピー転位反応

### 2.1. アミンオキシドを利用する反応

アミンオキシドは種々の反応に用いられている (図 2-1)。

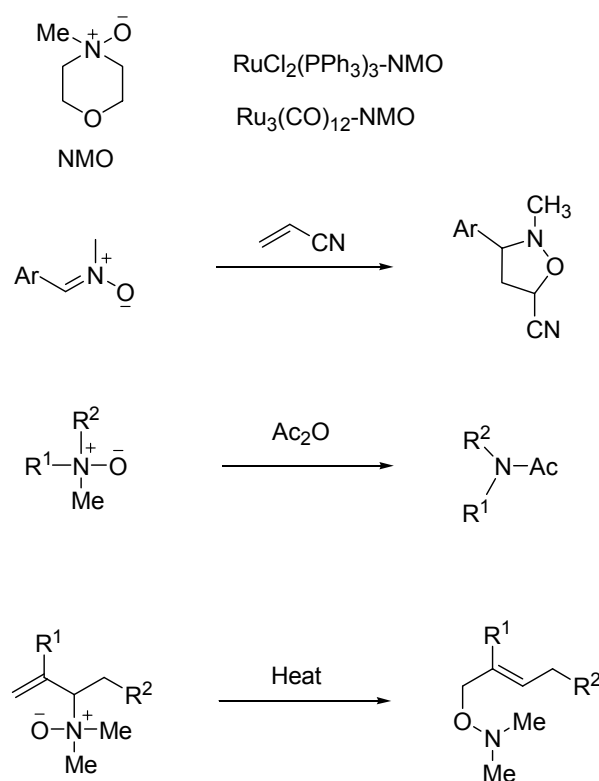


図 2-1 Several reactions employing N-oxides

例えば、再酸化剤、1,3 双極子付加環化反応、窒素上のメチル基の脱アルキル化反応としての Polonovski 転位反応、酸素官能基導入反応としてのアミンオキシドの[2,3]転位反応等に利用される。

## 2.2. アミンオキシドの[2,3]シグマトロピー転位反応

アミンオキシドの[2,3]転位反応は、酸素官能基導入法として有用な反応である。はじめに、天然物合成における酸素官能基の導入について述べる。

ジェミナルジメチルを末端に持つオレフィンのトランス位選択的酸化法は、天然物に数多く存在するトランス型不飽和アルコールまたは不飽和アルデヒドを合成する上で、また立体選択的に炭素鎖伸張する上で非常に重要である。(E)-8-ヒドロキシゲラニルアセタートは、トランス型ポリプレノールを合成する時の骨格構築剤として重要な役割をする化合物である。<sup>201</sup> また、(E)-8-オキシゲラニルアセタートはビタミンA合成の重要な中間体である(図 2-2)。<sup>202</sup>

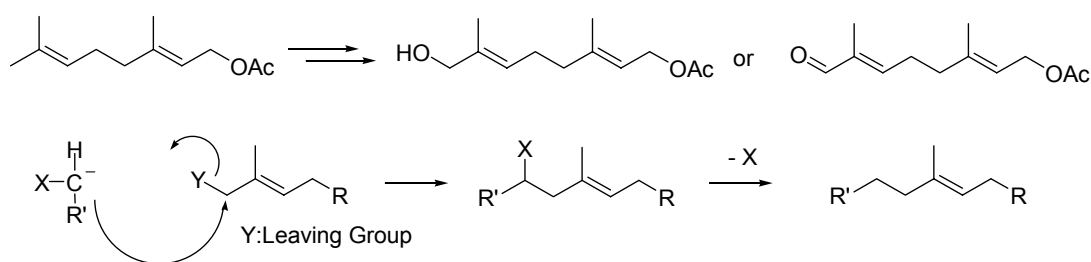


図 2-2 ビタミン A 中間体合成

また、心臓病治療薬として知られる補酵素 Q<sub>10</sub>、高溶血性ビタミンとして知られるビタミン K<sub>2</sub> などの一群はトランス型ポリプレノール類を側鎖に持つ化合物であり、従来末端ジメチル基のトランス位選択的酸化法により合成がなされている(図 2-3)。<sup>203</sup>

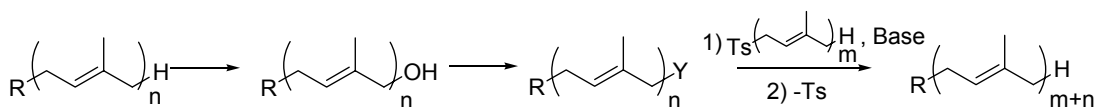
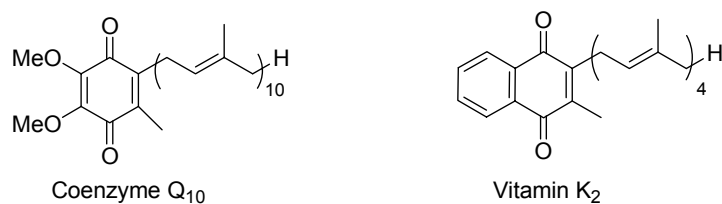


図 2-3 トランスポリプレノールを有する化合物

二官能性オレフィンの合成において従来知られている方法としては、二酸化セレンを化学量論量用いる方法<sup>204</sup>と、触媒量用いる方法<sup>205</sup>が知られている。しかし、反応自体のトランス選択性は高いものの、副生する有機セレン化合物の除去のために、頻雑な操作必要とするため収率はあまり高くない。また、触媒量用いる方法は、トランス型アリルアルコールとトランス型共役アルデヒドの2つの生成物が得られてくる(図 2-5)。

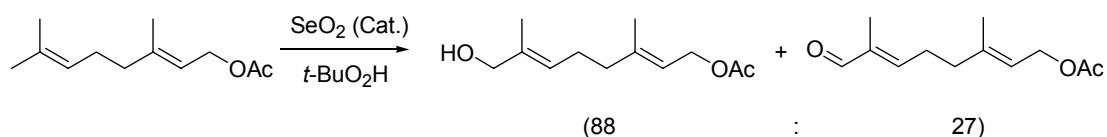


図 2-4 二酸化セレン法

なお、この二酸化セレンによるアリル位の酸化反応は、エン反応と[2,3]転位の連続した2段階反応である(図 2-6)。<sup>206</sup>



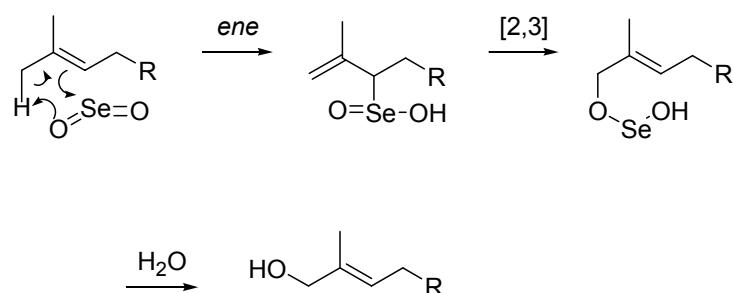


図 2-6 二酸化セレン法反応機構

また、トランス型アリルアルコールを生成する方法としてアリルスルホキシドのローンペア型[2,3]転位が知られている。<sup>207</sup>

このように、基質への酸素官能基導入は天然物合成において重要な役割を果たしている。上記紹介した反応をはじめ様々な反応が報告されているが、副生成物や立体選択性の問題もあり、よりよい手法が求められている。

そこで、本研究室では、アミンオキシドの[2,3]シグマトロピー転位反応を利用した酸素官能基導入法を報告した(図 2-7)。

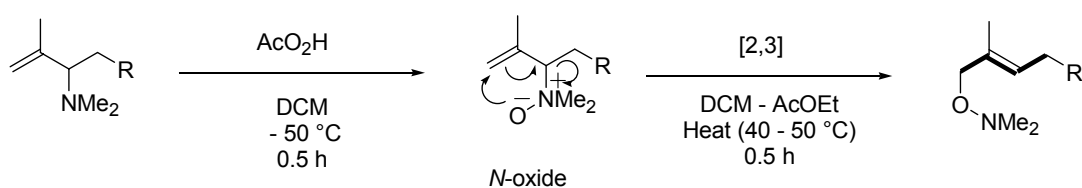


図 2-7 The [2,3]sigmatropic rearrangement of amine N-oxides

本反応は、低温における三級アミンの酸化反応とアミンオキシドの後処理後の加熱反応によって反応が進行し、しかも、高立体選択的に E 型のオレフィンを構築することができる。本研究室では、この知見に基づくいくつかの天然物

合成を達成している。<sup>208</sup> このように、アミノキシドの転位反応は、中間体のアリルアミノキシドは不安定で取り扱いは難しいものの、基質に酸素官能基を導入するうえで優れた方法である。

### 2.3. アミンオキシドを利用した窒素イリドの生成

当研究室では、同じタイプのジメチルアリルアミンから誘導される四級塩を用いた、窒素イリドの[2,3]シグマトロピー転位反応を報告している (図 2-8)。

<sup>209</sup> この反応は、アミンオキシドの転位反応に比べ、基質に炭素鎖を挿入することができる。しかし、この反応の潜在的な欠点は窒素イリドを生成するにあたり、基質によっては前駆体の四級アンモニウム塩を作るのが難しく、また、四級塩は不安定で吸湿性により取り扱いが難しいこと、強塩基を用いるために副反応が進行しやすいことが挙げられる。<sup>210</sup>

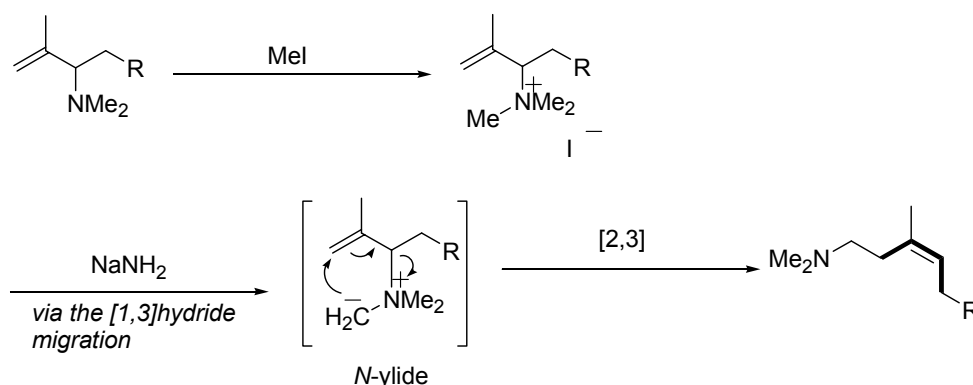


図 2-8 The [2,3]sigmatropic rearrangement of ammonium ylides

そこで本研究室では、窒素の  $\alpha$  位に電子吸引基を有する基質を用い、よりマイルドな条件で反応が進行することを見出した。<sup>211</sup> 電子吸引基によって望む位置でイリドを生成させることができ、反応はトランス選択的に進行する。更に、ビニログとの反応から得られる四級塩の窒素イリドの[2,3]転位反応は、シス型ホモアリルアミンを与える (図 2-9)。

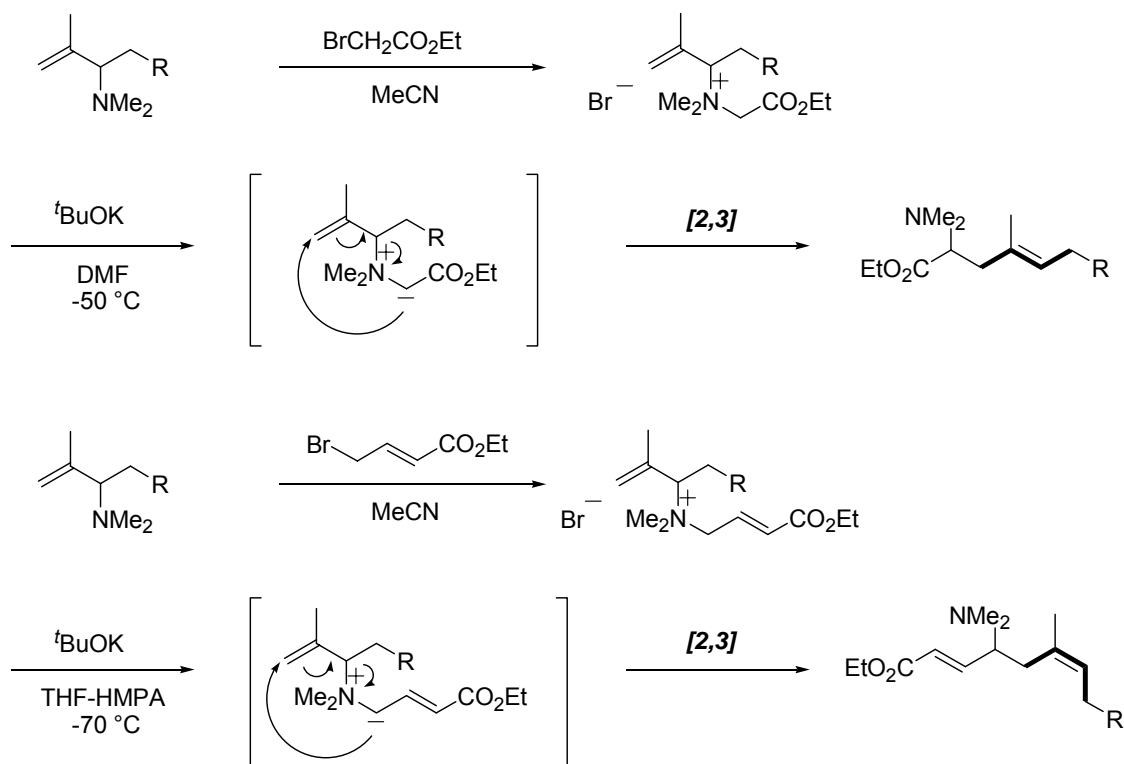


図 2-9 電子吸引基を有する基質を用いた転位反応

このように、電子吸引基の利用によって反応のバラエティーは増えた。

先に紹介したアミノオキシドの転位反応、アンモニウムイリドの転位反応をまとめると、酸素官能基挿入反応、炭素鎖伸長反応とそれぞれ反応性は違うものの、もともとの出発物質は同じような構造の3級アリルアミンである。そして、後者の電子吸引基を用いる反応が、本研究の一つのキーポイントとなった。この反応は、窒素イリドを生成させるために四級アンモニウム塩と塩基を用いなければならないという問題点はいまだ残っている(*path b*, 図 2-10)。一方、敢えて電子吸引基を持たせた3級アミンからアミノオキシドを誘導したとすれば、 $\alpha$ 位の水素は非常に酸性度が高いことが予測され、そのために弱い塩基でも十分

に窒素イリドを生成することができるのではないかと考えた(*path a*)

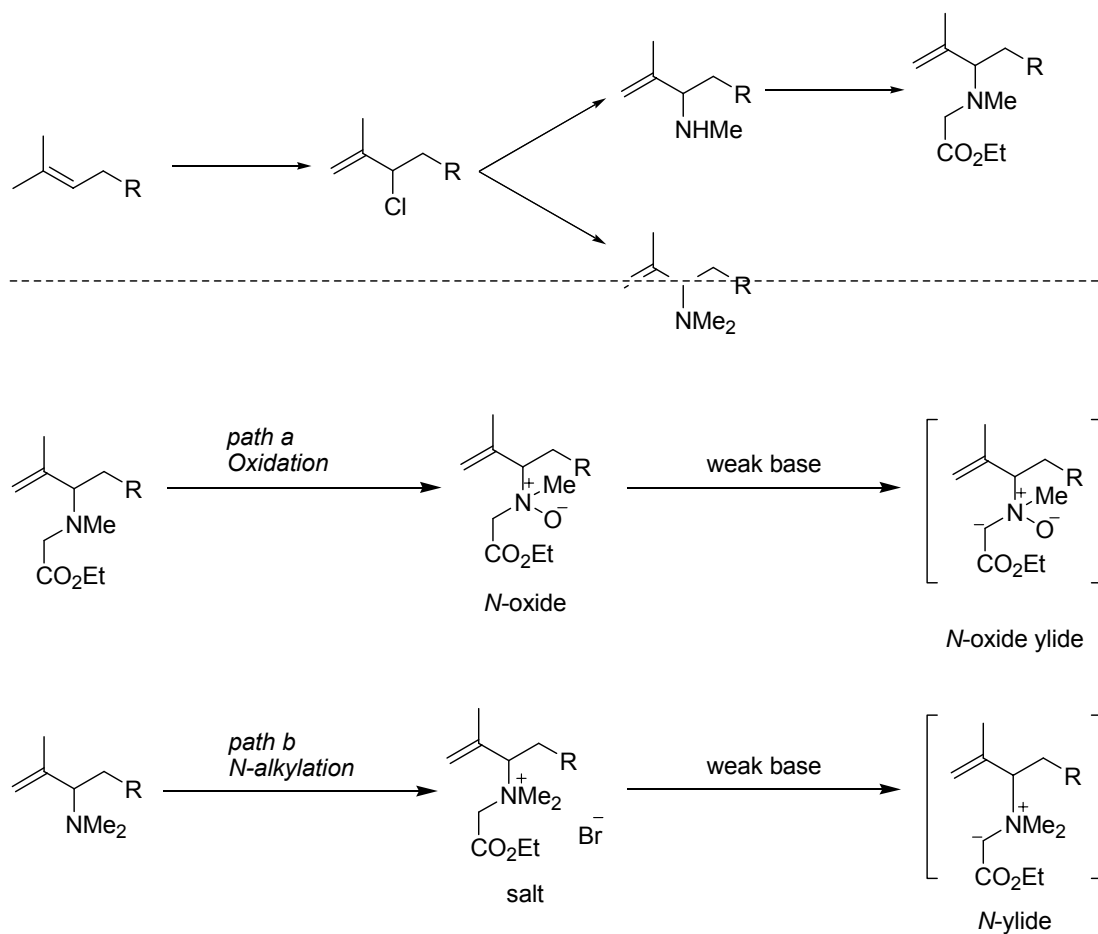
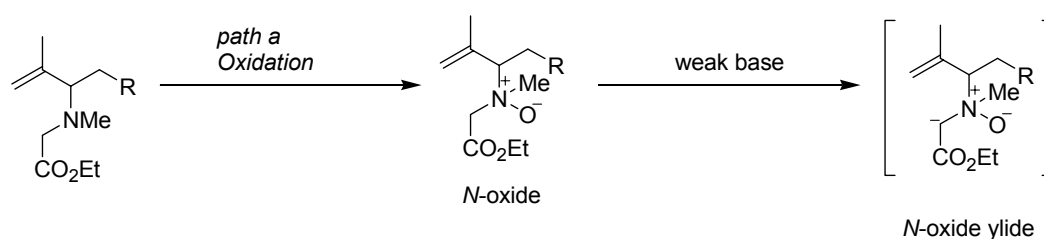


図 2-10 The N-oxide ylides generation (*parth a*) vs. *path b*

すなわち、懸念事項であった四級アンモニウム塩の合成(単離)を必要とせず、かつ、強塩基を用いずに弱い塩基で窒素イリドを生成することができるかもしれない。

## 2.4. 研究目的

そこで本章では、電子吸引基を有するアミンオキシドは、 $\alpha$  位の水素は非常に酸性度が高いために、弱い塩基でも十分に窒素イリドを生成するとの仮説のもとに、アミンオキシドの生成と塩基の作用による、*N*-オキシドイリド活性種（新規窒素イリド）の生成検討を行った（**図 2-11**）。



**図 2-11** The *N*-oxide ylides generation

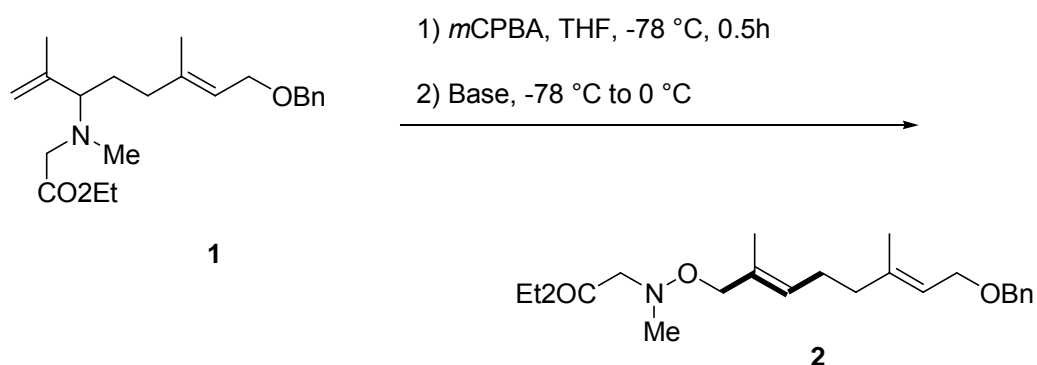
## 2.5. 結果と考察

ゲラニオールから誘導した電子吸引基を有するアミン<sup>213</sup>を用いて検討を行った。酸化剤にて-78 でアミンオキシドに誘導したのちに、弱塩基を加えた(表2-1)。

注目すべきことに、アミンオキシドの[2,3]シグマトロピー転位反応が-78 という低温下進行することがわかった。Imidazole, *s*-collidine, DMAPをはじめとする有機系塩基について当量を変えて検討したところ、DMAPを2当量用いた時に最も反応成績が良かった(エントリー4)。

通常、アミンオキシドの転位反応は熱をかけなければ進行しないとされる。この新たな反応のドライビングフォースとしては、系内で窒素イリド(*N*-oxide ylide)が生成したことによる作用、または、塩基の作用によるものという2つの仮説を立てた。

表 2-1 アミンオキシドと塩基の反応 (1)



Entry	Base (equiv.)	Time/h	Yield/% <sup>a</sup>
1	Imidazole (1.2)	8	60
2	<i>s</i> -Collidine (1.2)	9	52
3	DMAP (1.2)	6	79
4	DMAP (2.2)	5	84

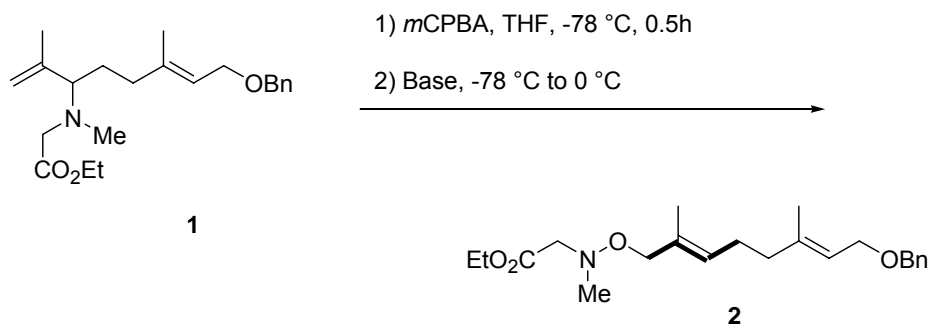
<sup>a</sup> The ratio of *E/Z* was >99:1 by <sup>1</sup>H NMR analysis.

まず、反応性は窒素イリドの生成に起因するものと仮定した。窒素イリドが生成しやすいように、比較的強い有機系アミンを用いた検討を行った(表 2-2)。しかし、当量を増やすと反応性が下がり、また、もっとも強い DSABCO を用いた場合、反応性が低下することがわかった(エントリー 6)。しかも、この場合、いったん生成したアミンオキシド塩基を加えることによってもとのアミンへ戻ってしまうことが確認された。すなわち、脱酸素反応が系内で進行している。このことから、反応に塩基が大きく関与していることが示唆された。次に、本来は弱い塩基を作用させて窒素イリドを生成することを目的としていたが、塩



基による反応性を追求するため、種々の強塩基を用いた検討を行った。

表 2-2 アミンオキシドと塩基の反応 (2)

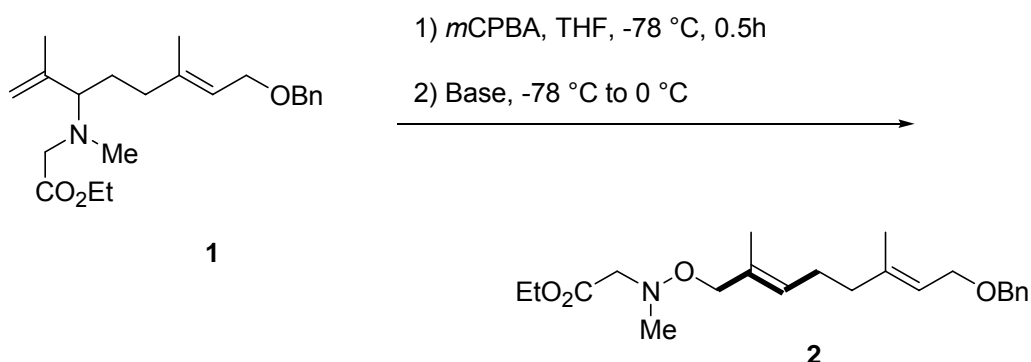


Entry	Base (equiv.)	Time/h	Yield/% <sup>a,b</sup>
1	DBU (1.2)	4	65
2 <sup>c</sup>	DBU (1.2)	4	71
3	DBU (2.2)	6	20
4	DBN (1.2)	4	58
5	DBN (2.2)	6	20
6	DABCO (1.2)	7	27

<sup>a</sup> The ration of *E/Z* was >99:1 by <sup>1</sup>H NMR analysis. <sup>b</sup> Starting material was recovered. <sup>c</sup> Reaction was carried out at -78 °C to RT.

金属系強塩基を用いた場合、嵩高い塩基は収率の低下は見られなかったものの、比較的分子の小さい金属塩を用いた場合、やはり、反応性が低下することがわかった (エントリー 1, 2、表 2-3)。

表 2-3 アミンオキシドと塩基の反応 (3)



Entry	Base (equiv.)	Time/h	Yield/% <sup>a,b</sup>
1	MeLi (1.2)	5	trace
2	<sup>t</sup> BuLi (1.2)	4	34
3	PhLi (1.2)	5	75
4	<sup>t</sup> BuOK (1.2)	4	64

<sup>a</sup> The ration of *E/Z* was >99:1 by <sup>1</sup>H NMR analysis. <sup>b</sup> Starting material was recovered.

以上反応をまとめると、塩基を作用させると低温で熱をかけなければならぬアミンオキシドの転位反応が進行し、塩基の種類によっては脱酸素反応が進行する。次に、反応のドライビングフォースを確かめるべく、先に挙げた仮説である「反応は系内で生成する *N*-oxide ylide (窒素イリド) によるもの」に対する検証実験を行った。

α 位が重水素置換された化合物<sup>212</sup>を用いた場合、塩基によって α 位が引きぬかれ、*N*-oxide ylide (窒素イリド) 生成後にアミンオキシドの転位反応が進行するならば、生じた *N*-oxide ylide (窒素イリド) は後処理によって水素置換され

るはずである。すなわち、この  $\alpha$  位置の水素を反応前後で確認することで反応機構を推察することができる。実際に検討を行ったところ、 $\alpha$  位に変化がないことがわかった (図 2-12)。

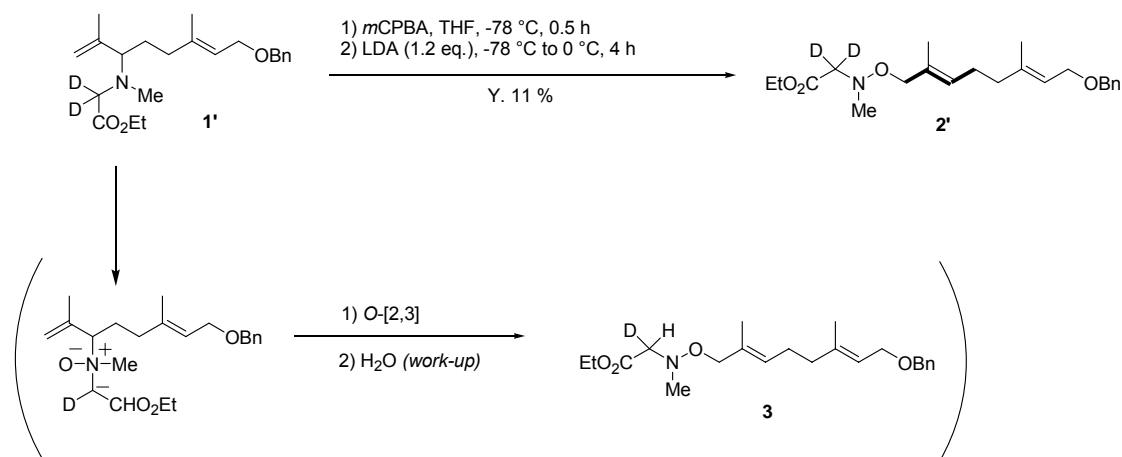


図 2-12 重水素を  $\alpha$  位置に有する三級アミンを用いた検討

従って、一連の反応のドライビングフォースは、系内で生じる *N*-oxide ylide (窒素イリド) ではなく、塩基による作用であることが示唆される。そこで、反応機構を以下のように考察した (図 2-13)。すなわち、酸化剤の作用によって生じたアミノオキシドは、酸化剤の反応生成物であるカルボン酸と反応し、プロトン化されることが予測される。塩基は、そのプロトンに作用することで低温下においてアミノオキシドが再生し、[2,3]転位反応が進行したと思われる。また、塩基によっては、プロトンではなく直接酸素に攻撃する場合がある。このような脱酸素反応が進行したとき、もとの三級アミンが生成する。

本反応は、低温での酸化と加熱による転位反応の二段階を必要とする通常の方法に比べ、より効率的である。しかも、低温で転位させることにより、高ト

ランズ選択性を示している。

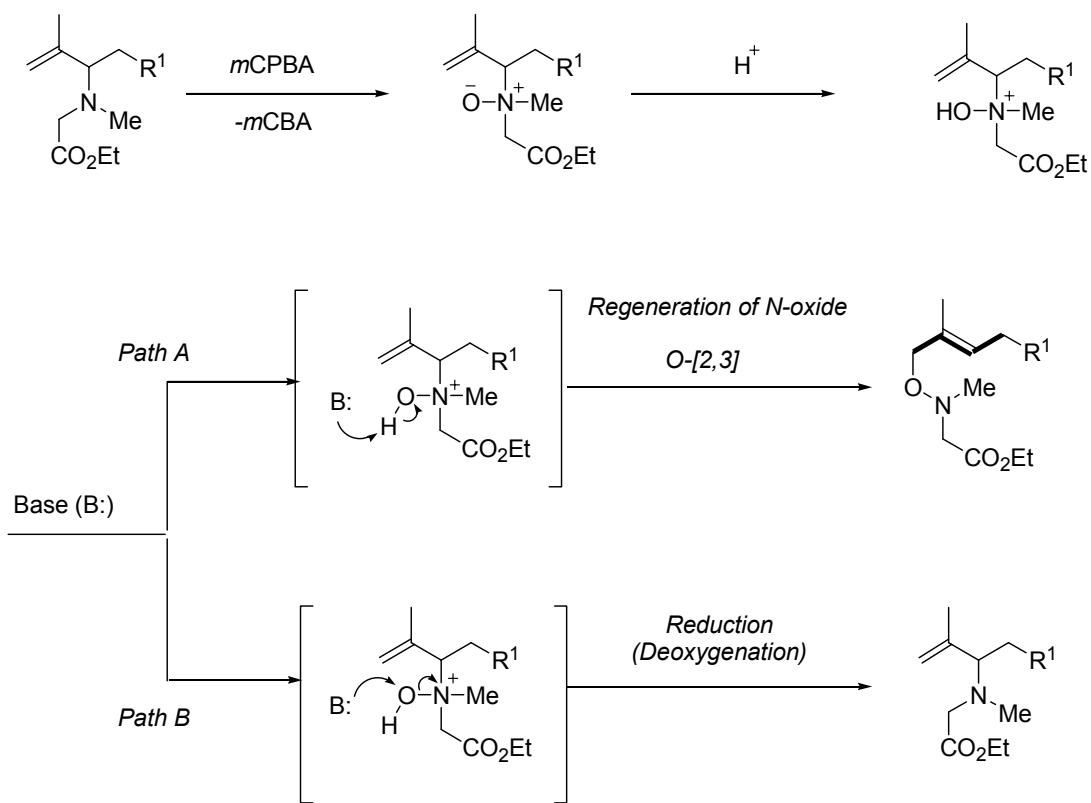


図 2-13 Putative reaction mechanism

塩基の作用による両本反応性はいずれも新規な知見であり、塩基の種類や当量により、これらの二つの反応が競合することがわかった。尚、脱酸素反応が進行するためには、塩基はプロトン化された電子不足の酸素に攻撃しなければならない。この反応が進行することから、反応中間体としてアミノオキシドがプロトン化されていることが示唆される。

## 2.6. 結論

本章では、アミノオキシドと塩基の作用による *N*-oxide ylide (窒素イリド) の生成検討を行った。重水素を用いた検証実験からは、塩基は  $\alpha$  水素の引き抜きに関与しないことがわかり、結果的に *N*-oxide ylide (窒素イリド) の生成は確認されなかった。注目すべきは、塩基はアミノオキシドの転位反応に作用するという新たな知見が得られた。すなわち、塩基は、系内でプロトン化されると思われるアミノオキシドに作用し、低温下においてアミノオキシドの再生に関与している。そのため、通常熱を必要とするアミノオキシドの転位反応が低温下において進行することがわかった。

本反応は、低温での酸化と加熱による転位反応の二段階を必要とする通常の方法に比べ、より効率的である。しかも、低温で転位させることにより、高トランス選択性を示した。

### 3. 銅カルベノイドを経由する窒素イリド生成と三置換オレフィンの立体選択的な合成

#### 3.1. 分子間[2,3]シグマトロピー転位反応

フィッシャー型カルベン錯体は、配位子の強い逆電子供与性によって金属が電子不足状態となるため、それに結合しているカルベン炭素も同様に電子不足となり求電子性を持つ。この性質に着目した反応が触媒的な窒素イリドの生成である。<sup>301</sup> 本手法は、一般に四級アンモニウム塩と塩基を使用する反応とは異なる。<sup>302, 303</sup> 金属カルベノイドを経由する窒素イリドの生成は、下図の触媒サイクルで示され、金属錯体の還元的脱離によって引き起こされる(図 3-1)。

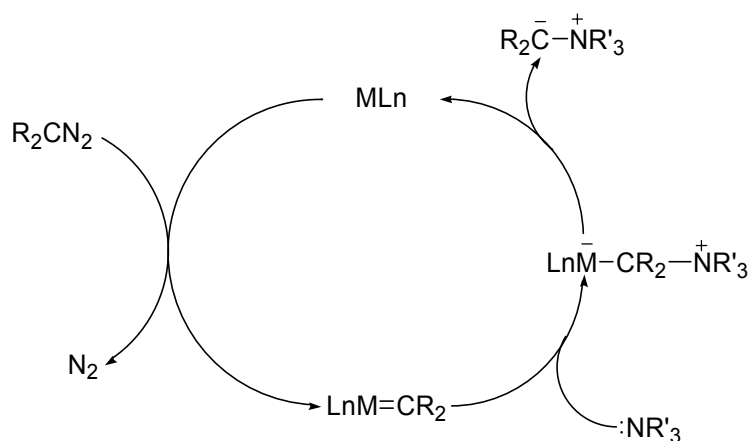


図 3-1 Catalytic cycle of the ammonium ylide generation

アミンやイミンは触媒的に活性な金属のための良い配位子である。そのため、ジアゾ分解をするには高い温度が必要である。しかし、ロジウム触媒を用いることで比較的温和な条件で金属カルベンを生成することができる。Doyle らは、ロジウム触媒とジアゾ化合物から誘導した金属カルベノイドと三級アミンを分子間で反応させることによる窒素イリドの生成と、[2,3]転位反応を報告した(図

3-2)。アリルアミンを用いた例は論文の中の一例ではあるが、触媒的転位反応に用いた初めての例である。<sup>304</sup>

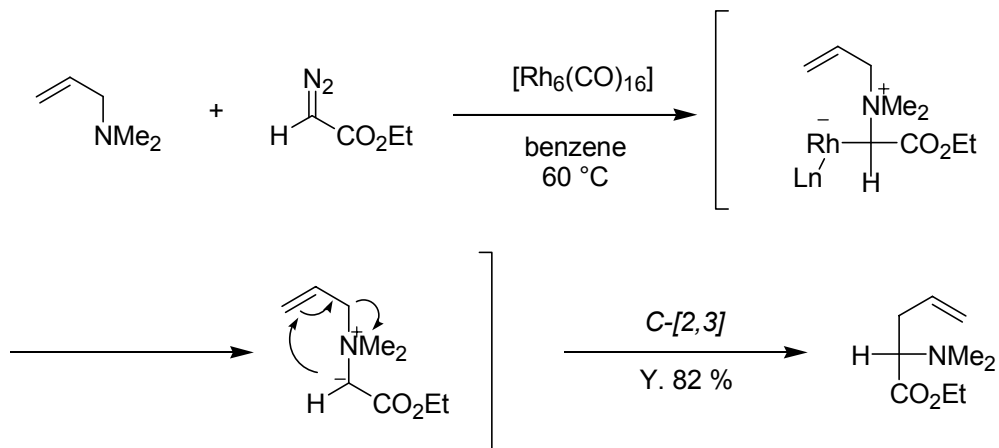


図 3-2 Catalytic [2,3]sigmatropic rearrangement

一般に塩基を使用する転位反応と比較して、触媒的反応はよりマイルドな反応条件で進行するため、非常に有用である。しかし、分子間反応は報告例が少なく、また、全ての生成物は末端オレフィンを含む化合物であり、三置換オレフィンの合成報告例は見当たらない。

### 3.2. 分子内[2,3]シグマトロピー転位反応

ジアゾ部位を有するアリルアミンを用いた分子内反応は、分子間反応に比べて盛んに行われており、一般的な環化反応として用いられている。

例えば、Hata や Watanabe は、1-benzylazetidide と EDA を  $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$  存在下反応すると、Stevens 転位反応を経由する環拡大反応が進行し、ピロリジンを与えることを報告した。<sup>305</sup> 一方、Burger らの研究では、 $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]$  存在下、1-benzylazetidide と EDA の代わりに methyl 3,3,3-trifluoro-2-diazopropanoate を用いると環拡大反応は進行せず、[1,2]benzyl 移動が進行して  $\alpha$ -(trifluorophenyl)alanine 誘導体を与えることを見出した。<sup>306</sup> また、最近では Sweeney らにより、環状アミンを用いたプロリン誘導体の合成が報告された(図 3-3)。<sup>307</sup>

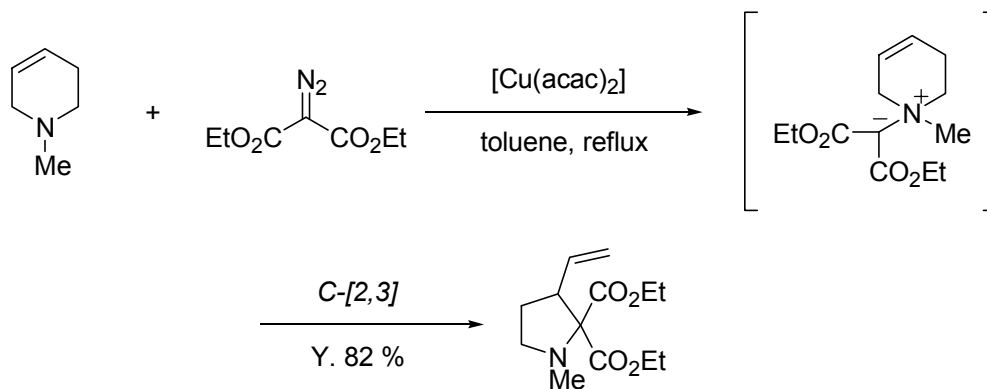


図 3-3 Catalytic ring-closer reaction

この反応では、従来のロジウム触媒よりも銅触媒も方が有用とされている。なお、同じ化合物を合成するのにあたり一般的な四級アンモニウム塩と塩基を用いる別法についての報告もあるが、触媒的反応の方が反応成績が良い。

また、Clark らにより、ジアゾ部位を分子内に有する三級アミンの分子内の窒



素イリド生成反応も報告された ( 図 3-4 )<sup>308</sup>

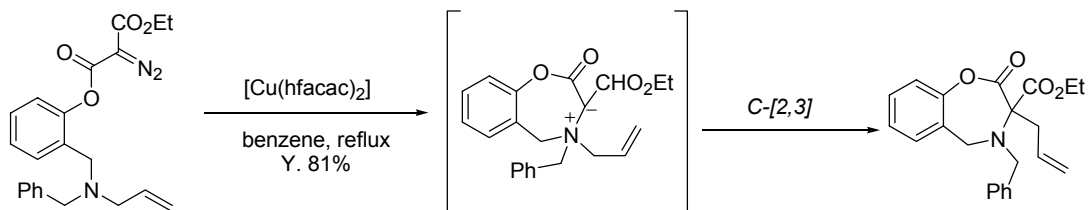


図 3-4 Catalytic cyclic reaction

これらの最近の論文では、ロジウム触媒よりも銅触媒の方が多く用いられており、収率も非常に良い。一般的には EDA を用いる反応が行われているが、種々のジアゾを用いることで多置換化合物へ誘導することが可能である。特に分子間反応では、使用されるアミンも限られていることもあり、まだまだ反応を開拓する余地はある。

### 3.3. 研究目的

触媒的転位反応は、一般的な方法に比べて非常にマイルドな反応条件であり、かつ、塩基を必要としない。そのため、多置換な化合物や複雑な化合物でも反応を行えるメリットがある。しかし、研究盛んな分子内反応に比べ、分子間反応はいまだ開拓の余地ある。すなわち、アリルアミンと種々のジアゾ化合物を反応は、窒素イリドの転位反応を経由した多置換ホモアリルアミンの合成に繋がる。また、転位反応によって様々な置換基を有する4級炭素を構築することができる。更に、種々のアリルアミンを用いることで立体選択的な転位反応ができるかもしれない(図 3-5)。そこで本章では、銅触媒と種々のジアゾ化合物及びアリルアミンを用いた新規窒素イリド生成と、[2,3]転位反応による三置換オレフィンに有するホモアリルアミンの立体選択的な合成検討を行った。

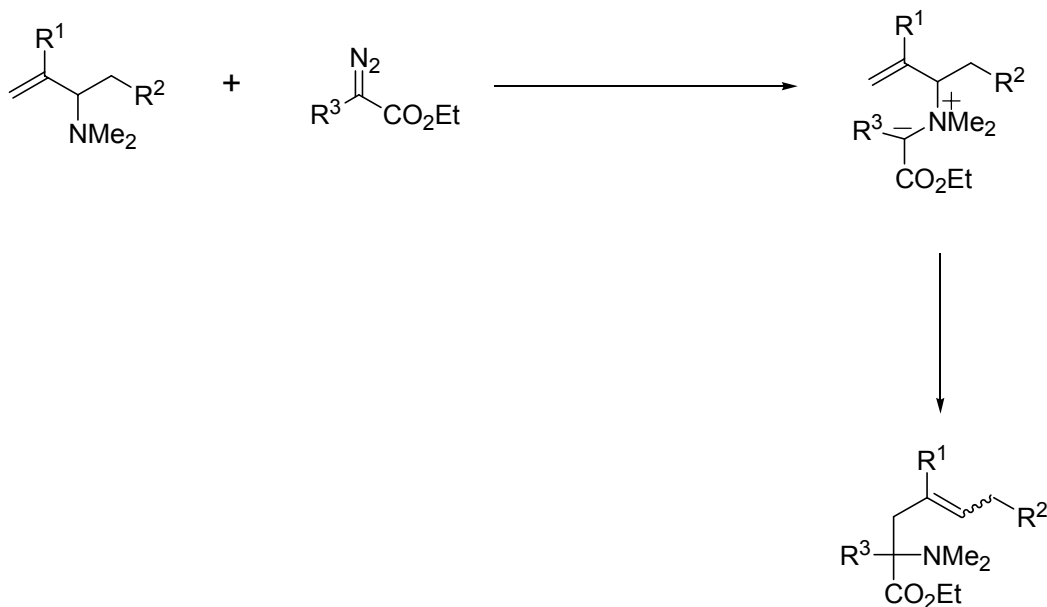


図 3-5 The present work

### 3.4. 結果と考察

はじめに、一般的な EDA とジメチルアリルアミンを用い、種々の銅触媒による検討を行った。[Cu(hfacac)<sub>2</sub>]を用いた時はシクロプロパンが得られたが、<sup>309</sup> [Cu(hfacac)<sub>2</sub>]及び[Cu(acac)<sub>2</sub>]を用いた場合は良好な結果を示した( エントリー 1 - 5、表 3-1)。シンプルなジアリルアミンを用いた場合、Doyle のロジウムの方が収率は良かった。しかし、より複雑な基質になるほど銅触媒の方が良好であるという傾向に従い、以後の検討でも、銅触媒で検討を行った。

表 3-1 Cu-catalyzed generation of ammonium ylides and its reactivity

Reaction scheme: Ethyl diazoacetate (4a) reacts with a dimethylallylamine derivative (5a-b) in the presence of 10% of Cu catalyst in benzene at 60 °C to form an ammonium ylide (6a-b).

Entry	Cu cat.	Product	R <sup>1</sup>	Yield/%
1	[CuBr]	<b>6a</b>	H	16
2	[Cu(OTf) <sub>2</sub> ]	<b>6a</b>	H	11
3	[Cu(OAc) <sub>2</sub> ]	<b>6a</b>	H	23
4	[Cu(hfacac) <sub>2</sub> ]	<b>6a</b>	H	31
5	[Cu(acac) <sub>2</sub> ]	<b>6a</b>	H	35
6	[Cu(OTf) <sub>2</sub> ]	<b>6b</b>	Me	15
7	[CuCl <sub>2</sub> ]	<b>6b</b>	Me	17
8	[Cu(hfacac) <sub>2</sub> ]	<b>6b</b>	Me	23
9	[Cu(acac) <sub>2</sub> ]	<b>6b</b>	Me	22

次に、三置換オレフィンの合成検討を行った。アリルアミンは、これまでの当研究室で転位実績のあるプレノールおよびゲラニオールから誘導したジメチ

ルアリルアミンを用いた。はじめに、それらの化合物には2位にメチル基を有していることから、2位にメチル基を有するジアリルアミンを用い、成績の良かった[Cu(hfacac)<sub>2</sub>]及び[Cu(acac)<sub>2</sub>]を試した(エントリー6-9)。

[Cu(hfacac)<sub>2</sub>]を用いて60 °Cで検討を行ったとき、ホモアリルアミンを23%で得た(エントリー8)。しかも、シクロプロパン誘導体も伴って得られた。[Cu(acac)<sub>2</sub>]を用いたときは22%で僅かながら低いものの、シクロプロパン誘導体は得られなかった(エントリー9)。

この結果から、今後の検討は主に[Cu(acac)<sub>2</sub>]を用いた検討を行った(表3-2)。

アリルアミンと一般的なEDAを用いた反応は、良い収率を与えなかった。しかし、電子吸引基を2つ有するジアゾ化合物を用いた場合、反応性は向上し、目的とする3置換オレフィンに有するホモアリルアミンを良好な収率で与えた。なお、その立体は*E*体であった(エントリー1-3)。本反応は、触媒的[2,3]シグマトロピー反応における初めて立体選択的な合成例である。注目すべきは、2つの電子吸引基、電子供与基(アミノ基)とアルキルを有する4級炭素を構築することができたことである。

アミンの種類による反応性に関しては、ゲラニオールの方がやや反応性が良かった(エントリー4-6)。リジットでベンジルオキシが近いプレノールに比べ、リンカーでその部位が離れているゲラニオールの方が反応にとっては良いのかしれない。

表 3-2 Synthesis of *E*-trisubstituted homoallylic amines (1)

Entry	R <sup>1</sup>	Amine	Cu cat.	Yield/% <sup>a)</sup>	Ratio of <i>E/Z</i> <sup>b)</sup>
1	H (4a)		[Cu(acac) <sub>2</sub> ]	20 (6c)	91/9
2	CO <sub>2</sub> Et (4b)		[Cu(hfacac) <sub>2</sub> ]	34 (6d)	94/6
3 <sup>c)</sup>	CO <sub>2</sub> Et	<b>5c</b>	[Cu(acac) <sub>2</sub> ]	64 (6d)	93/7
-----					
4	CO <sub>2</sub> Et		[Cu(hfacac) <sub>2</sub> ]	25 (6e)	90/10
5 <sup>d)</sup>	CO <sub>2</sub> Et		[Cu(acac) <sub>2</sub> ]	32 (6e)	94/6
6 <sup>e)</sup>	CO <sub>2</sub> Et	<b>5d</b>	[Cu(acac) <sub>2</sub> ]	65 (6e)	88/12

a) Based on the amount of the diazo compound. b) Analyzed by 1-H NMR spectroscopy. c) Yield was calculated on the basis of the recovery of the starting material. d) Reaction condition; Benzene, reflux, 3h. e) Reaction was carried out in the presence of MS4A.

次に、その他のジアゾ化合物を用いた例を示す (表 3-3)。

アセチルを用いた反応はあまり反応性が良くなかったものの、2つのエトキシカルボニルの代わりに、アセチル基を導入することができ、ユニークな4級炭素骨格を有するホモアリルアミンを合成することができた。また、フェニル基も導入することができた。この場合は*Z*体も得られた。基質は違うものの、1位にフェニル基を有するアリルスルホキシドの転位反応は*Z*体を優先して与えることが報告されている。すなわち、本反応においても、遷移状態における立体因子によって*Z*体も生成するという同様な傾向が見られた。<sup>310</sup>

表 3-3 Synthesis of *E*-trisubstituted homoallylic amines (2)

Entry	R <sup>1</sup>	Amine	Cu cat.	Yield/% <sup>a</sup>	Ratio of <i>E/Z</i> <sup>b</sup>
1	Ac ( <b>4c</b> )		[Cu(acac) <sub>2</sub> ]	23 ( <b>6f</b> )	94/6
2	Ph ( <b>4d</b> )		[Cu(acac) <sub>2</sub> ]	45 ( <b>6g</b> )	71/29
-----					
3	Ac		[Cu(acac) <sub>2</sub> ]	31 ( <b>6h</b> )	86/14
4	Ph		[Cu(acac) <sub>2</sub> ]	67 ( <b>6i</b> )	59/41

<sup>a</sup> Based on the amount of the diazo compound. <sup>b</sup> Analyzed by 1-H NMR spectroscopy.

次に、2位の置換基効果について調査を行った(表 3-4)。これまで使用してきた基質の置換基は、電子供与性のメチル基であるが、この2位の影響を調査することは転位反応の反応性を把握する上で非常に重要である。

メチル基は先ほど示した結果であり、クロロ基も含め、電子供与基は中程度の収率を示した(エントリー 1, 2)。一方、シアノを用いた場合は反応性が飛躍的に向上した(エントリー 4-5)。

そこで、種々のジアゾ化合物を用いて検討を行った。それにより、目的とする多置換ホモアリルアミンを高収率で得ることができた(エントリー 6-9)。次に、よりマイルドな反応条件を探索した。アミンの濃度を制御することにより低温下検討を行った。**4a**を1.2当量用いて室温で反応を行ったところ、**6l**を34%で得られることがわかった。更に、より活性の高いCu( )を用いて検討を

行ったところ、**6l** を短時間で 43% 得られた。なお、Cu( ) は [Cu(dpm)<sub>2</sub>] と phenylhydrazine から調整した。<sup>311</sup>

表 3-4 The substituent effect at 2-position of *N,N*-dimethylallylamine derivatives

Reaction scheme:  $\text{R}^1\text{C}(\text{N}_2)\text{CO}_2\text{Et} + \text{CH}_2=\text{C}(\text{R}^2)\text{NMe}_2 \xrightarrow[\text{Benzene, reflux}]{10\% \text{ of Cu(acac)}_2} \text{R}^1\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})(\text{NMe}_2)\text{CH}=\text{C}(\text{R}^2)$

Entry	Diazo compound	R <sup>1</sup>	Amine	R <sup>2</sup>	Time	Product	Yield (% <sup>a</sup> )
1	<b>4a</b>	H	<b>5b</b>	Me	3 h	<b>6b</b>	50
2	<b>4a</b>	H	<b>5e</b>	Cl	20 min	<b>6j</b>	56
3	<b>4a</b>	H	<b>5f</b>	CO <sub>2</sub> Et	1 h	<b>6k</b>	45
4	<b>4a</b>	H	<b>5g</b>	CN	20 min	<b>6l</b>	76
5 <sup>b</sup>	<b>4a</b>	H	<b>5g</b>	CN	20 min	<b>6l</b>	84
6 <sup>c</sup>	<b>4d</b>	Ph	<b>5g</b>	CN	2 h	<b>6m</b>	88
7	<b>4e</b>	CN	<b>5g</b>	CN	24 h	<b>6n</b>	30
8 <sup>c</sup>	<b>4c</b>	Ac	<b>5g</b>	CN	2 h	<b>6o</b>	63
9	<b>4b</b>	CO <sub>2</sub> Et	<b>5g</b>	CN	4 h	<b>6p</b>	87

(a) Amine (3 equiv) was used and the yield was based on the amount of the diazo compound. (b) Amine (6 equiv.) was used. (c) Toluene was used.

このように、触媒的転位反応においても低温で反応が進行することがわかった。

これらの触媒的[2,3]シグマトロピー転位反応の反応機構を示す(図 3-6)。ジアゾ化合物は銅触媒と反応して金属カルベノイドを与える。次にアリルアミンと反応して金属ヒドリド錯体を与え、その還元的脱離によってアンモニウムイリドが生成する。続く[2,3]シグマトロピー転位反応によってホモアリルアミンを与える。本反応はこの一連の反応でイリドの生成および転位反応を一段階で行うことができ、しかも、中性条件で行うことができる上で注目すべきである。

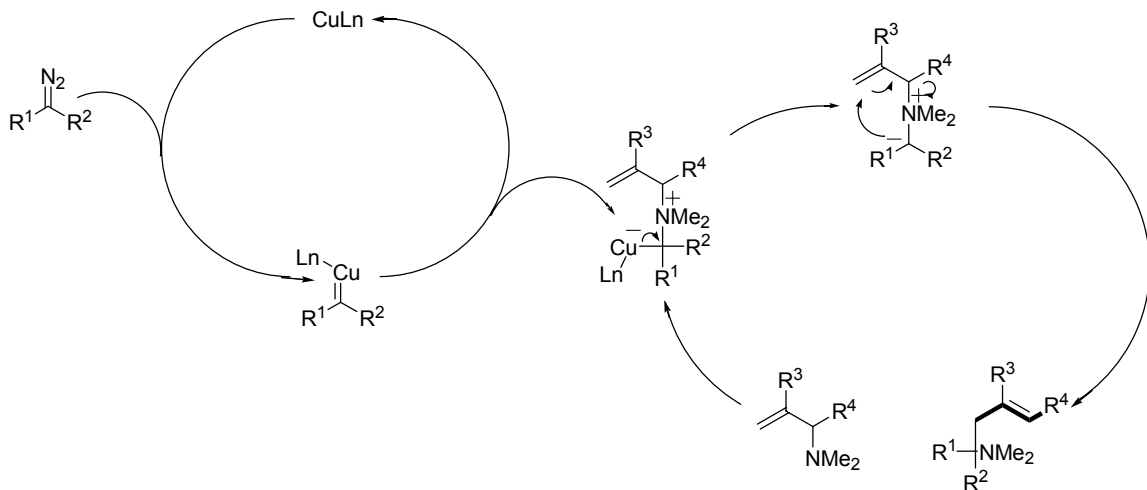


図 3-6 Putative reaction mechanism

次に、遷移状態を示す (図 3-7)。5員環遷移状態による立体因子によって立体が制御される。通常は、1,3-ジアキシャル相互作用および隣りあうアルキル基の立体反発によって、*E* 体が優先して得られる。<sup>312</sup>

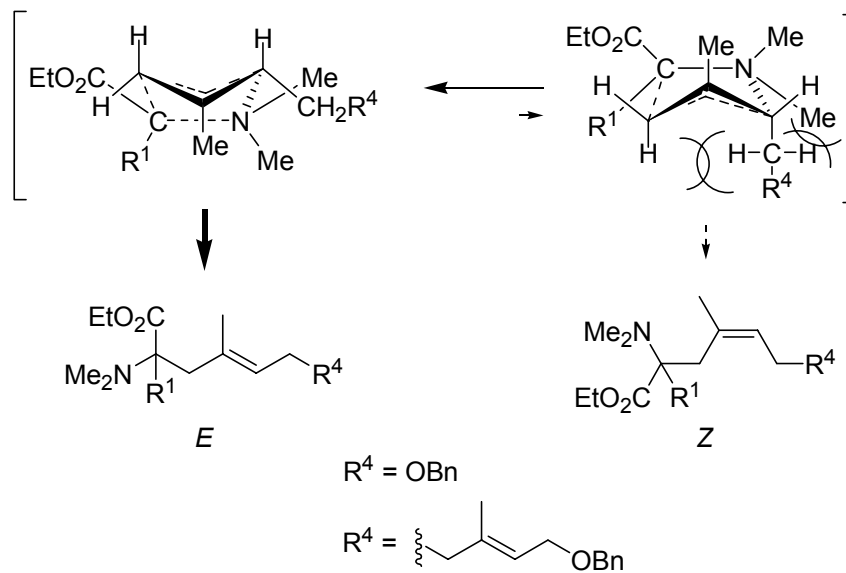


図 3-7 Transition state



### 3.5. 結論

本章において、銅触媒と種々のジアゾ化合物及びアリルアミンを用いた新規窒素イリドの生成と、[2,3]転位反応による三置換オレフィンをも有するホモアリルアミンの立体選択的な合成を達成した。

本反応は、四級塩を合成できない場合や強塩基によって副反応が進行する反応系においても、中性条件で窒素イリドを生成することができるため非常に有用である。また、様々な置換基をも有する四級炭素中心を窒素の  $\alpha$  位に有する多置換ホモアリルアミンが高トランス選択的に得られることは特筆すべきである。

更に、転位反応によって置換基をも有する 4 級炭素を構築できたこと、また、得られた生成物はアミノ酸誘導体でありことから、このような骨格を一段階で構築できたのは有意義である。

## 4. 酸化反応による窒素イリドの生成と連続的シリコン Polonovski 反応

### 4.1. シリル基を用いた転位反応

一般に、シリル基は、ヒドロキシ基の保護基として天然物合成などの数多くの反応に用いられる。また、脱シリル化剤を作用させることによって炭素—シリル結合は容易に切断され、アニオンが生じるため、シリル基はアニオン等価体としても利用される。

Satoh らは、 $\alpha$  位にトリメチルシリル基を有する三級アミンを合成し、脱シリル化剤であるフッ化セシウムを用いることにより窒素イリドを生成し、それぞれ、Stevens[1,2]転位反応及び、Sommelet-Hauser[2,3]転位反応が進行することを報告した(図 4-1)。<sup>401</sup>

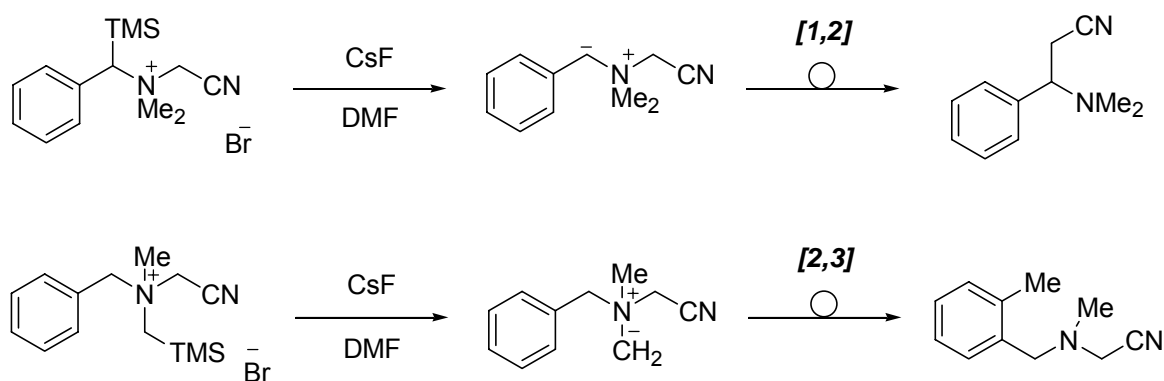


図 4-1 シリル基を有する化合物の転位反応

また、本研究室では、トリメチルシリルメチルトリフラートをを用いて三級アミンを四級塩とし、フッ化セシウムによって窒素イリドを生成し、[2,3]シグマトロピー転位反応によって、トランス体の転位生成物が得られることをすでに報告した。尚、本反応ではヨードメタンを用いて合成した四級塩に強塩基を作

用させると、メチンのプロトンが引き抜かれアリライドが生じ、1,3 水素移動による窒素イリド（メチライド）を経由した[2,3]転位反応ではシス体が得られる興味深い知見が得られた（図 4-2）。<sup>402</sup>

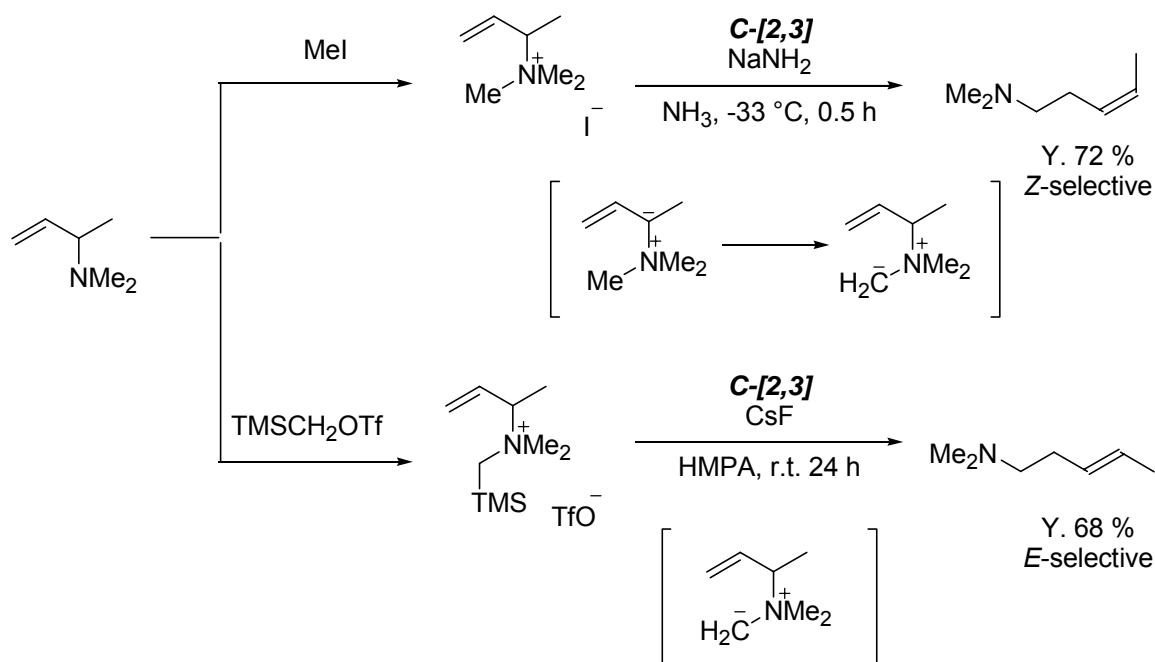


図 4-2 シリル基を有する化合物の[2,3]転位反応

このように、シリル基は、塩基を使用しなくてもアニオンを発生させることができる大変興味深い置換基である。しかし、前駆体はやはり四級塩であり、合成の難しさや取り扱いの難しさ等の問題点が挙げられる。

## 4.2. シリコン Polonovski 反応

序論でも記述した通り、Tokitoh らは、シリル基と強塩基を用いた改良型シリコン Polonovski 反応を報告した (図 4-3)。<sup>403</sup> この反応機構は、まず、*N*-オキシドが *O*-シリル化され、次に塩基の攻撃によって  $\beta$ -脱離する。これにシロキシオンが攻撃してシロキシアミンを与える。シロキシアミンは求電子剤との反応によって *N*-アセチル体やアミド体などを与える。

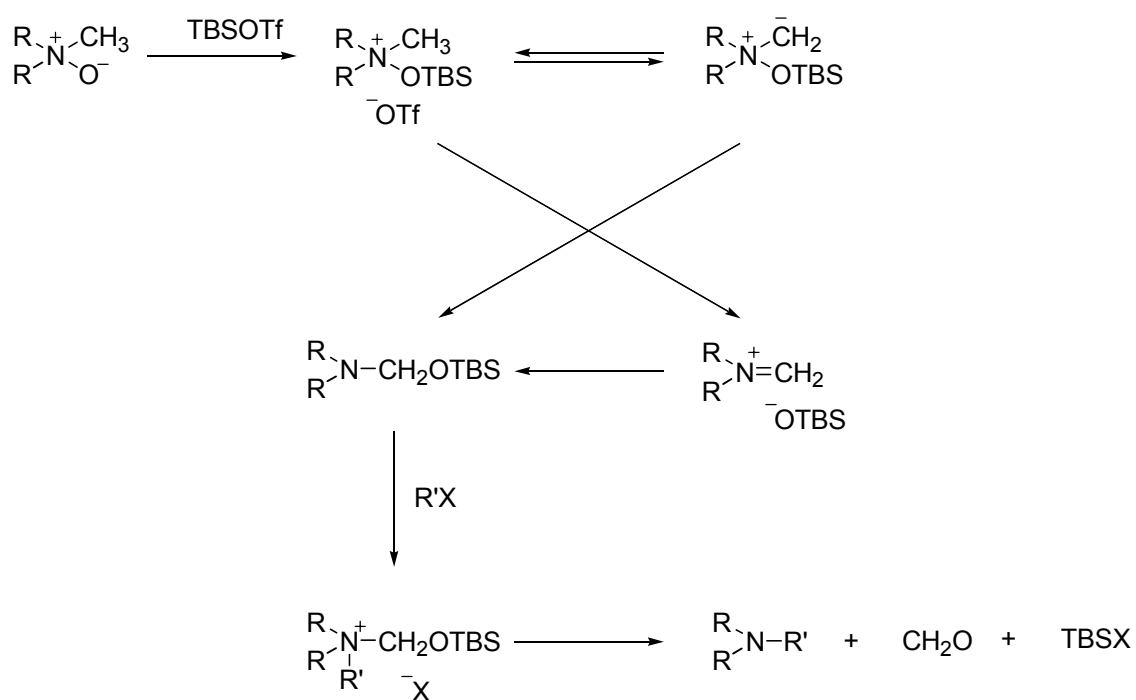


図 4-3 Silicon Polonovski reaction

この反応は、Polonovski 反応<sup>404</sup> よりも様々なアミン誘導体を合成することができる特徴を持っているが、基質の多様性が少なく、特に鎖状アミンへの応用例はない。鎖状アミンから誘導されるアミンオキシドは、不安定で取り扱いが難しい。そのため、シリルによる四級化も難しいことが予測され、更に、副

反応としてアミンオキシドの[2,3]シグマトロピー転位反応する可能性がある。

また、窒素イリド生成のために強い塩基を用いなければならない。強塩基の使用は、目的とした位置のプロトンを引き抜くとは限らないため、鎖状アミンを用いることは複雑な反応を引き起こす可能性を有している。

すなわち、この反応は、四級塩の合成と窒素イリド生成のための強塩基使用という点において、[2,3]シグマトロピー転位反応と潜在的に同様な問題点を抱えている。従って、反応の効率化、マイルドな反応条件が求められる。

### 4.3. Brook 転位反応

シリルを用いた反応として最も有名な反応が Brook 転位反応である。<sup>405</sup>

炭素原子から酸素原子へのシリル基のアニオニックな[1,2] 転位反応は、1950 年後半から 1960 年前半まで A. G. Brook によって盛んに調査された。現在では、このようなシリル基の[1,n]転位反応を、一般的には Brook 転位として認知されている (図 4-4)。

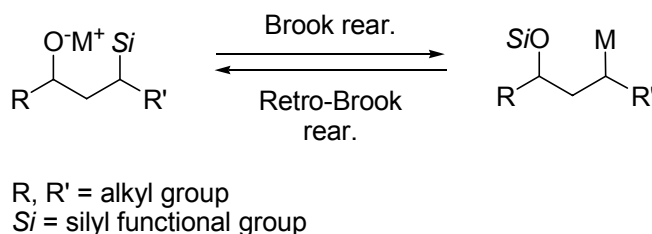
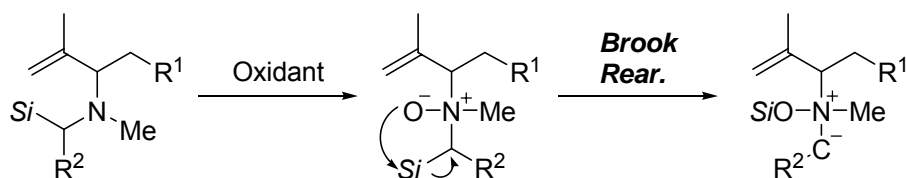


図 4-4 Brook 及び Retro-Brook 転位反応

尚、この反応の逆反応は、1952 年に Speier らによって報告されており、Retro-Brook 転位反応として認知されている。これらの Brook 及び Retro-Brook 転位反応は有機合成反応で盛んに用いられるようになり、環化反応や不斉合成反応などの様々な反応に用いられている。従って、このシリルの性質をうまく利用すれば、シリコン Polonovski 反応をうまく反応を制御することができるかもしれない。そこで、シリル基を用いた四級アンモニウム塩とフッ素アニオンによる当研究室の実績と Brook 転位をヒントに、四級アンモニウム塩を経由しないシリコン Polonovski 反応に焦点をあてた。

#### 4.4. 研究目的

本研究では、窒素の $\alpha$ 位にシリル基を有する基質を用いて酸化反応を行えば、生成するアミノオキシドによって Brook 転位が進行し、位置選択的に窒素イリドを生成させることができるのではないかと考えた。尚、現在までのところアミノオキシドへの Brook 転位反応の報告例は見当たらない。そこで、アニオン等価体であるシリル基を有する新規な三級アミンを合成し、Brook 転位を経由する新規窒素イリド生成と、そのシリコン Polonovski 反応について検討を行った。



R<sup>1</sup> = alkyl group

R<sup>2</sup> = H, functional group

Si = silyl functional group

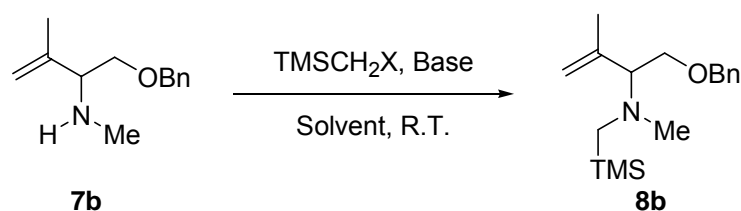
図 4-5 窒素の $\alpha$ 位置にシリル基(Si)を有する三級アミンの合成

#### 4.5. シリル基を有する新規三級アミンの合成

本節では、 $\alpha$  位にシリル基を有する新規な三級アミンの合成について検討を行った。

はじめに、二級アミンと種々のトリメチルシリルメチル化剤を用いた検討を行った (表 4-1)。 $\alpha$  位にトリメチルシリルメチル基を有する三級アミンの合成報告例はほとんど報告されていないため、いくつかの例を参照して反応を行った。<sup>406</sup>

表 4-1 シリル基を窒素の  $\alpha$  位に有する新規三級アミンの合成<sup>a)</sup>



Entry	Silyl group	Base	Solvent	Time/d	Yield/%
1	TMSCH <sub>2</sub> I	-	MeOH	3	NR
2	TMSCH <sub>2</sub> I	-	DMSO	3	NR
3	TMSCH <sub>2</sub> I	NaH	MeCN	2	Trace
4	TMSCH <sub>2</sub> OTf	-	MeCN	0.75	80 <sup>b)</sup>

(a) The reaction was performed with allylic amine (1 equiv.) and silyl reagent (1 equiv.) in solvent listed in the Table 4-1. (b) As the half amount of amine was used as a buffer, the yield was calculated on the basis of the amount of TMSCH<sub>2</sub>OTf.

トリメチルシリルメチルヨード、トリメチルシリルメチルクロリドを用いた場合は生成物が得られなかった。一方、トリメチルシリルトリフラートを用いたところ、短時間で収率良く合成することができた (エントリー 4)。尚、この場合、出発物質の約半分の量がバッファとして作用するため、実質的に約半



分のアミンが反応に関与していると考えられる。一般的なバッファーとしてはトリエチルアミンやピリジンなどの三級アミンが考えられるが、本反応で使用するシリル化剤は、一般的な三級アミンの四級化剤であることから使用はしなかった。そこで、収率は *N*-アルキル化剤を基準として計算した。尚、ゲラニオールから誘導した三級アリルアミンやその他の三級アリルアミンに関しても、本手法と同様に合成し、収率も同様に計算した ( 図 4-7 )。

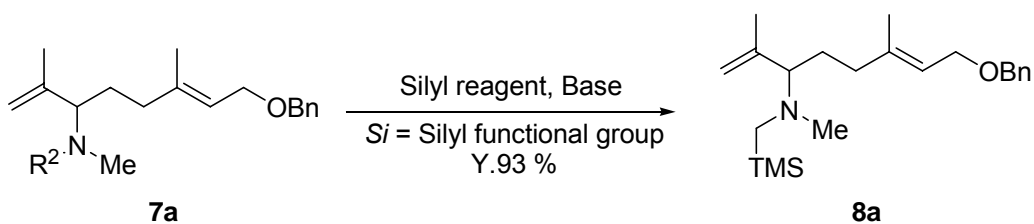


図 4-6 Synthesis of  $\alpha$ -silylallylic amines

次に、 $\alpha$  位にシリル基及び電子吸引基としてシアノ基を有する三級アミンの合成を行った。まず、一般的な手法により、塩基によってカルバニオンを発生させ、トリメチルシリル化剤を用いたシリル基の導入する検討を行った。しかし、この条件では目的とする生成物を満足する収率では得ることはできなかった ( 図 4-7 )。

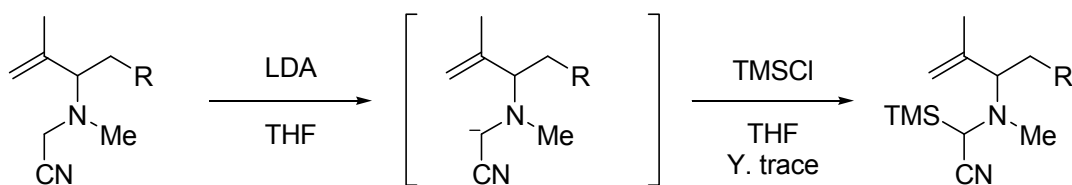


図 4-7 一般的手法による  $\alpha$  位へのシリル基の導入

そこで、前述の Brook 転位反応の Retro タイプに着目し、三級アミンとシリル化剤を反応させることで四級塩を調整し、塩基を作用させることによって窒素イリドを生成させ、それによるシリル基の転位を利用した導入反応を検討した(図 4-8)。<sup>407</sup>

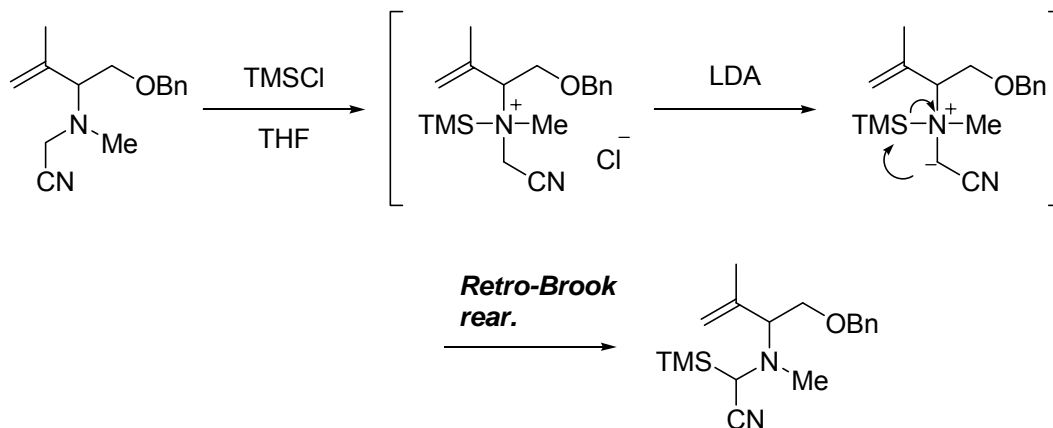


図 4-8 Retro-Brook 転位反応による  $\alpha$  位へのシリル基の導入

その結果を表に示す(表 4-2)。窒素の  $\alpha$  位にシアノ基を有する三級アミンを用い、種々のシリル基とその当量及び塩基の当量を検討した。それにより、ターシャルブチルジフェニルシリルのような分子の大きいシリル基を導入することができた。尚、本反応条件を最適化することにより、ゲラニオールをはじめとする種々のアリルアミンの  $\alpha$  位にシリル基を導入することができた(図 4-9)。

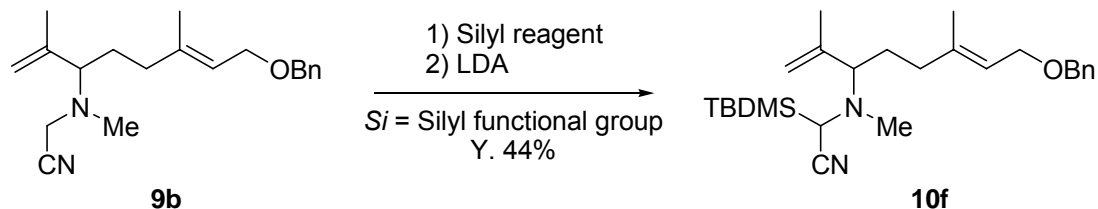
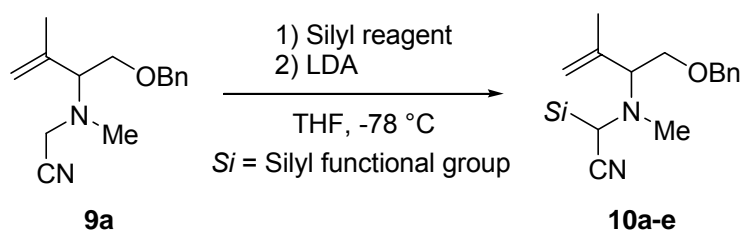


図 4-9 Retro-Brook 転移反応による  $\alpha$  位へのシリル基の導入

本節では、アニオン等価体であるシリル基を有する種々の新規な三級アリルアミンの合成について述べた。 $\alpha$ -トリメチルシリル三級アリルアミンは、二級アリルアミンとトリメチルシリルトリフラートをを用いた方法、 $\alpha$ -シアノ、シリル三級アリルアミンは、シリル化剤による四級塩の合成と、続くレトロ Brook 転位反応によって合成できることを見出した。

表 4-2 シリル基を窒素の  $\alpha$  位に有する新規三級アミンの合成



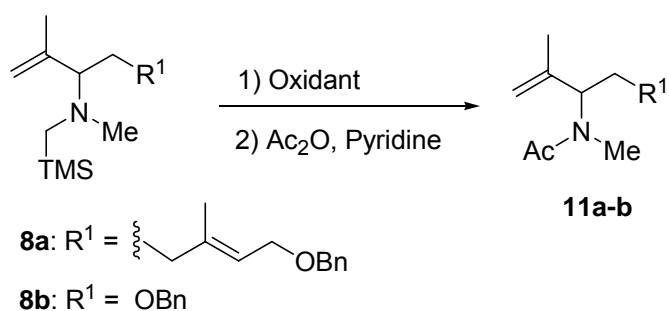
Entry	Silyl reagent	Product (Si)	Yield/%
1	TMSCl	<b>10a</b> (TMS)	67 <sup>a)</sup>
2	TESCl	<b>10b</b> (TES)	59
3	TBDMSCl	<b>10c</b> (TBDMS)	42
4	TIPSOTf	<b>10d</b> (TIPS)	50 <sup>a)</sup>
5	TBDPSCI	<b>10e</b> (TBDPS)	57

(a) The yield was calculated on the basis of the recovery of the starting material.

#### 4.6. 酸化反応による新規窒素イリドの生成とそのシリコン Polonovski 反応

$\alpha$  位にトリメチルシリル基を有する三級アミンと酸化剤を加え、ピリジン存在下で無水酢酸を作用させた (表 4-3)。ゲラニルアミンに酸化剤として *m*CPBA を用いた時、対応するアミド体を得られた(エントリー1)。プレニルアミンを用いた場合も反応が進行し、最高で 64%で生成物を得た(エントリー2 - 3)。注目すべきことに、反応を過酢酸で行った場合、高収率で得た(エントリー4)。

表 4-3 シリル基を窒素の  $\alpha$  位に有する新規三級アミンの合成 <sup>a)</sup>



Entry	Amine	Oxidant	Solvent	Time/h	Yield/%
1	<b>8a</b>	<i>m</i> CPBA	THF	9	64 ( <b>11a</b> )
2	<b>8b</b>	<i>m</i> CPBA	THF	10	58 ( <b>11b</b> )
3	<b>8b</b>	<i>m</i> CPBA	DMF	12	60 ( <b>11b</b> )
4	<b>8b</b>	$\text{AcO}_2\text{H}$	DCM	10	99 ( <b>11b</b> )

(a) The amines **8a-b** were treated with 1 molar equivalent of oxidant at  $-78^\circ\text{C}$  (entries 1-2 and 4) or  $-50^\circ\text{C}$  (entry 3). After the reaction mixture was stirred for 2-6h, the reaction mixture was warmed slowly to  $0^\circ\text{C}$  and stirred for 3h. Then  $\text{Ac}_2\text{O}$  and Pyridine were added. The reaction mixture was stirred for 3h at ambient temperature.

興味深いことに、無水酢酸を使用せずにチオ硫酸ナトリウム半飽和溶液を作用させた時、対応する二級アミン体を得られた (図 4-10)。

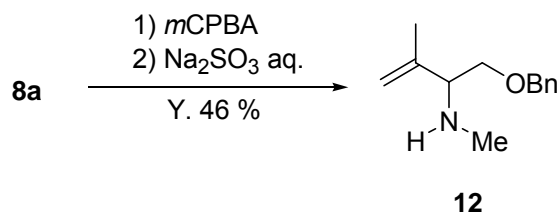


図 4-10 酸化反応と続くシリコン Polonovski 反応

これらの結果から、反応機構を次のように考察した (図 4-11)。

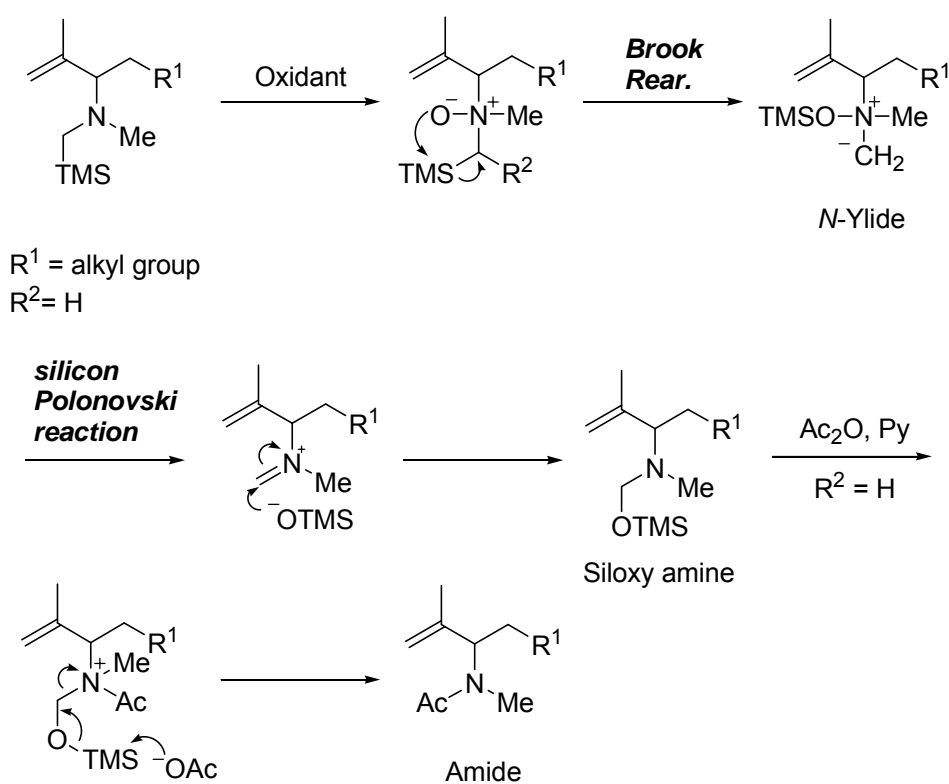


図 4-11 Plausible reaction mechanism

三級アミンは、酸化反応によってアミンオキシドへ変換され、続く Brook 転位反応によって窒素イリドが生成する。続くシリコン Polonovski 反応が進行し、

シロキシアミンを与える。無水酢酸の後処理によって シロキシ部位のフラグメンテーションが起こり、結果として対応するアミドを与える。注目す

べきは、生じる窒素イリドにはシリコン Polonovski 転位反応および[2,3]転位反応の両反応性が考えられるが、実際には前者の転位反応が優先することがわかった。

すなわち、塩基を用いず、酸化剤によってブルック転位反応/シリコン Polonovski 反応の一連の反応が一挙に進行し、続くフラグメンテーションによりアミドを与える新しいタンデム型反応を見出した。

#### 4.7. 新規タンデム窒素イリド生成反応 / シリコン Polonovski 反応 / 脱アルキル化反応

本節では、 $\alpha$  位にシリル基またはシリル基とシアノ基を有する三級アミン酸化する検討を行った。すなわち、生じるアミノキシドが電子吸引基によって安定化される、それによってよりスムーズに反応が進行すると考えた(図 4-12)。

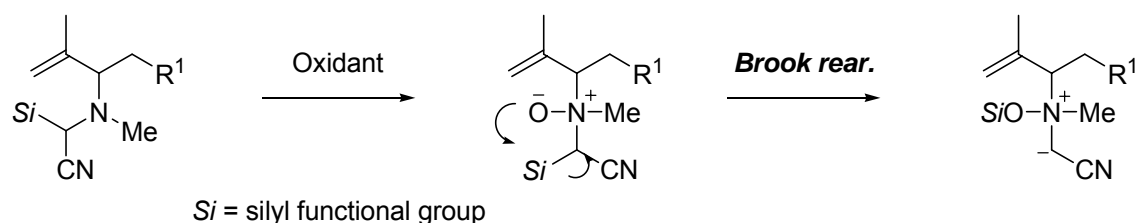
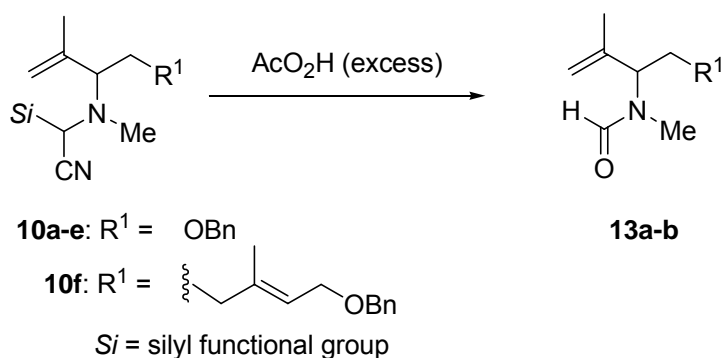


図 4-12 Generation of ammonium ylides

プレノールおよびゲラニオールから誘導したアリルアミンを用いた種々のシリル基による反応性について検討した(表 4-4)。注目すべきことに、シアノ基を有するアリルアミンを用いた場合、無水酢酸のような求電子試薬を必要とせず、フラグメンテーションが進行し、ホルムアミドを一段階で与えた。すなわち、酸化剤の投入のみによって、Brook 転位、シリコン Polonovski 反応、フラグメンテーションの3つの反応が一挙に進行する新たな知見を見出した。シリル基の反応性に関しては、比較的分子が小さいトリメチルシリル基やトリエチルシリル基を有する場合、アミノキシドの[2,3]シグマトロピー転位反応が進行してアリルオキシアミンが伴って得られた(エントリー 1 - 2)。これは、過酸化剤が求核試薬として作用することによりシリル基が攻撃されてアミノキシドが再生したと由来する。一報、嵩高いシリル基を有する場合、アリルオキシア

ミンは得られず、ホルムアミド体を得られた(エントリー 3 - 4)。嵩高いシリル基はアルキル基によってシリル分子が保護されており、それによって過酸化剤の影響を受けにくい。すなわち、シリル基とシアノ基を同時に有するアリルアミンを用いた場合、酸化剤の投入によって Tandem Brook rearrangement/silicon Polonovski reaction/Fragmentation が進行する新たな知見を見出した。

表 4-4 シリル基とシアノ基を窒素の  $\alpha$  位に有する新規三級アミンの合成 <sup>a)</sup>



Entry	Allylamine	Silyl group	Product	Yield/%
1	<b>7a</b>	TMS	<b>13a</b>	25
2	<b>7b</b>	TES	<b>13a</b>	37
3	<b>7c</b>	TBDMS	<b>13a</b>	44
4	<b>7d</b>	TIPS	<b>13a</b>	61
5	<b>7e</b>	TBDMS	<b>13b</b>	50

a) The amines **10a-f** was treated with excess amount of peracetic acid in DCM at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . After the reaction mixture was stirred for 12h, the reaction mixture was warmed slowly to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and stirred for 12 h.

なお、この反応は他の基質でも行っており、同様にホルムアミドが得られることを確認している。ただし、生成物の沸点の低さに対応した単離法を確立していなかったため、蒸発により結果として収率は低いものになった (図 4-13)。



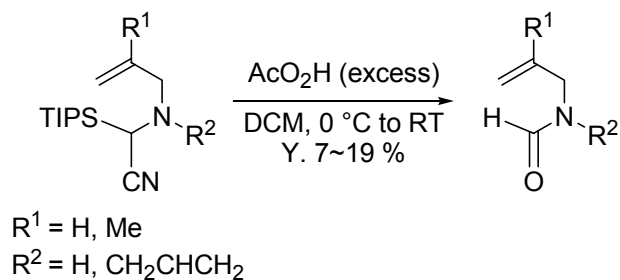


図 4-13 様々な基質による反応

また、過酢酸以外の酸化剤として、非プロトン系酸化剤であるジメチルジオキシラン(DMDO)を用いて検討を行った場合は、ホルムアミド体は得られず、オレフィンが酸化された化合物が得られた (図 4-14)。

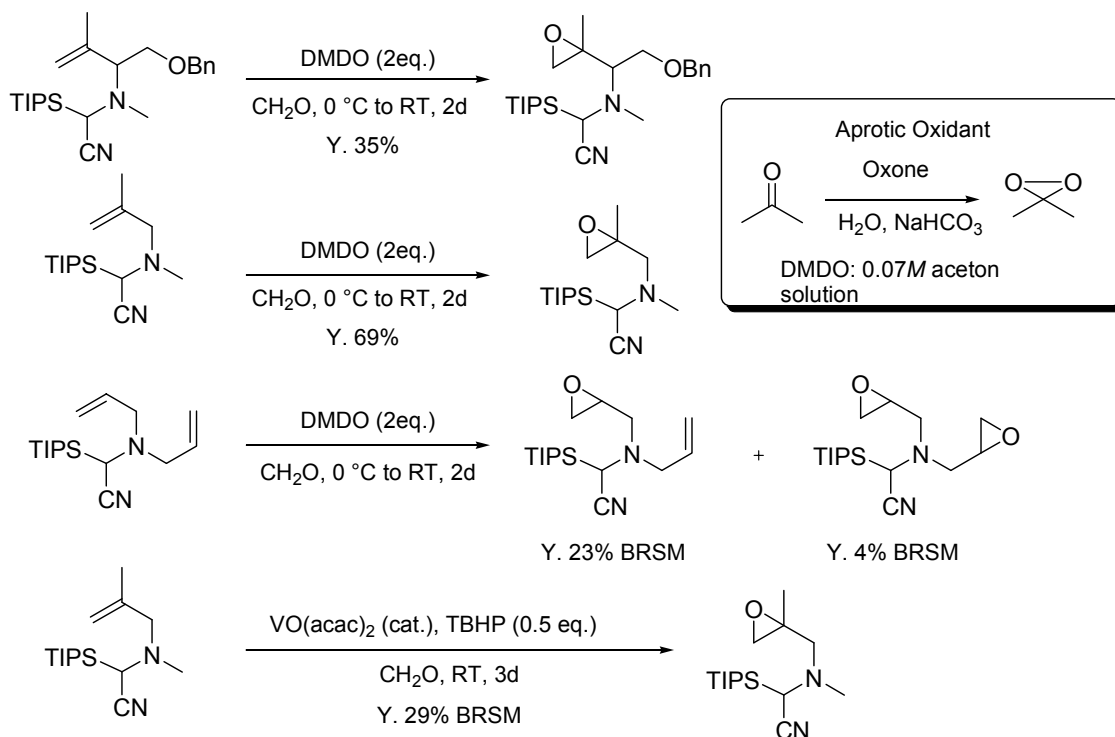


図 4-14 DMDO による酸化反応

一般的に、シリル基を有する化合物の酸化反応は、シリル基の脱シリル化を

招くなどの副反応が進行しやすいにもかかわらず、エポキシ体が得られたことは興味深い。ホルムアミドは得られなかったものの、この骨格は中間体としての利用価値がありそうだ。

以上、反応をまとめると、三級アミンは酸化反応によってアミノオキシドへ変換され、続く Brook 転位反応によって窒素イリドが生成する。本反応では、シリル基が脱離基となることにより、一段階で反応が進行し、ホルムアミドを与えた。また、生じたシアノアニオンがシロキシアミンのシリル基に攻撃し、シアノアニオンの脱離を伴うデグラデーションによってホルムアミドが得られる反応機構も考えられる。

すなわち、塩基を用いず、酸化剤によって、ブルック転位反応 / シリコン Polonovski 反応 / 分解反応の一連の反応が一挙に進行し、 $\alpha$  位のシリル基と電子吸引基を有するアルキル基が脱アルキル化され、ホルムアミドを与える新しいタンデム型反応を見出した(図 4-15)。

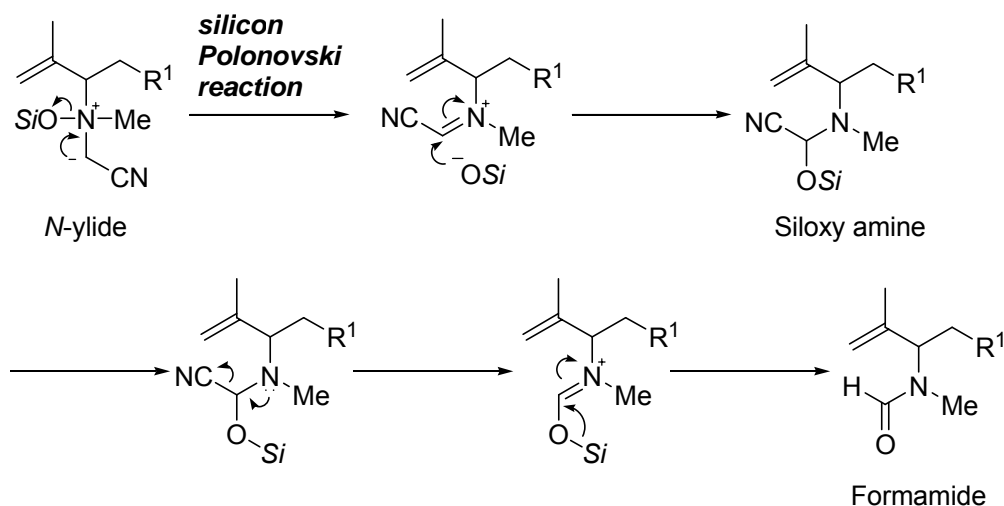


図 4-15 Putative reaction mechanism

#### 4.8. 結論

本章では、アリル基を有する鎖状非対称の3級アミンを用いた窒素イリド生成とその反応性を調査した。β位にシリル基を有する非対称の鎖状アミンを酸化することで、アミノキシドを生成させると同時に Brook 転位が進行し、窒素イリドの発生およびシリコン Polonovski 反応が連続的に進行することを見出した。

通常、アリル基を有する三級アミンが誘導したアミノキシドは Meisenheimer 転位<sup>408</sup> 反応が知られている。また、窒素イリドからは[2,3]シグマトロピー転位反応が進行することが知られている。<sup>409</sup> 本反応の場合には、中間体としてアミノキシドと窒素イリドを経由すると考えられるが、いずれの反応も起こらなかったことは特筆すべき点である。

また、窒素の β位にシリル基とシアノ基を有する三級アミンを本反応に用いると、Brook 転位、シリコン Polonovski 反応に続き、フラグメンテーション(脱アルキル化反応)が進行し、ホルムアミドが得られた。この反応は酸化剤のみ求核剤を加えなくても連続的に進行する点で大いに興味深い。更に、一般的な Polonovski 反応は脱メチル化が進行することで知られているが、本反応のように官能基化されたアルキル基が脱アルキル化される反応は新規な反応性である。

## 5. 総括

### 5.1. まとめ

四級アンモニウム塩の単離を伴わず、かつ、強塩基を使用しない新しい手法による窒素イリドの生成とその反応性の調査を目的として、3つの新反応に着手した。

#### 第2章 「アミノキシドを利用した窒素イリド生成検討」

仮説 四級アンモニウム塩の代わりにアミノキシドを利用すれば、弱塩基でも酸性度の高い窒素の水素を十分に引き抜くことができ、それによって窒素イリドが生成する。

結果と考察 窒素イリドの生成は確認されなかったものの、塩基の作用によって、通常低温では進行しないとされるアミノキシドの[2,3]シグマトロピー転位が高立体選択的に進行することを見出した。

結論 塩基は 位の水素ではなく、恐らく系内でプロトン化されていると思われるアミノキシド部位に作用する。そのため、窒素イリドは生成しない。しかし、塩基によってアミノキシドの[2,3]シグマトロピー転位反応が低温下で促進され、高トランス選択的に転位が進行したことは特筆すべきである。

#### 第3章 「種々のアリルアミンとジアゾ化合物を用いた触媒的窒素イリドの生成検討」

仮説 テルペン化合物から誘導した種々のアリルアミンとジアゾ化合物を用いて反応を行えば、新規窒素イリドが触媒的に生成し、続く[2,3]シグマトロピー転位によって立体選択的にホモアリルアミンを合成できる。

結果と考察 種々のアリルアミンやジアゾ化合物を用いても窒素イリドを生成することができ、かつ、続く[2,3]シグマトロピー転位によってホモアリルアミンが得られた。テルペン骨格を有する三級アミンを用いた場合、三置換オレフィンを高トランス選択的に得られることを見出した。

結論 触媒的手法は、四級塩の合成や塩基を必要としないため、温和な中性条件で反応が進行する。一般的な手法で合成できなかったホモアリルアミンも、本手法によって効率的に合成することができた。また、様々な官能基を有する4級炭素の構築は、一般的には非常に難しいとされるため、本手法は、非常に有用である。

#### 第4章 「シリル基の性質を利用した新しい窒素イリドの生成検討」

仮説 シリコン Polonovski 反応は、四級塩の合成および塩基の使用を必要とする点において[2,3]シグマトロピー転位反応と潜在的に同じ問題を抱えている。そのため、アニオン等価体として知られるシリル基を有する3級アミンを合成し、酸化反応によって位置選択的に窒素イリドを生成し、連続的にシリコン Polonovski 反応を行うことができるかもしれない。

結果 種々のシリルアミンを合成し、酸化反応(Brook転位反応)を行ったところ、位置選択的な窒素イリド生成と連続的なシリコン Polonovski 反

応が進行する知見を得た。また、シアノ基を 位に有する基質も用いた場合、最終段階のフラグメンテーション（脱アルキル化）で通常必要とされる求電子剤を使用しなくても、一挙に反応が進行してホルムアミドを与えた。

結論 シリル基の利用は、位置選択的な窒素イリド生成において非常に有用である。本反応は、酸化剤の投入のみによって連続的に反応が進行するため、通常の四級アンモニウム塩の合成と塩基を必要としない。そのため、よりマイルドな窒素官能基変換反応として非常に有用である。

以上、本論文により、新規窒素イリド活性種の創製を機軸とする、塩基によって促進されるアミンオキシドの転位反応（第 2 章）、触媒的な手法によるホモアリルアミンの立体選択的な合成（第 3 章）、シリル基を利用した位置選択的な窒素イリド生成とタンデム Brook 転位反応 / シリコン Polonovski 反応(第 4 章)を見出した。これらの新規に見出された知見は、将来的に窒素を含む天然物合成の新たなツールとして利用されるのを期待したい。

## 6. 実験項

### 6.1. 実験項と化合物データ

既知化合物については、参考文献および本学大学院博士・修士論文（工学研究科・工学府、環境情報学府 井上・本田研究室）を参考にして下さい。本章では、新たに合成しました化合物について、 $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IR, 元素分析または HRMS の結果について紹介いたします。

**General.** IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer Paragon 1000 Fourier transform IR spectrometer.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on a JEOL JNM-ALS 400 (400 MHz) spectrometer. Unless otherwise stated, deuterated chloroform was used as the solvent, and tetramethylsilane was used as the internal standard. Chemical shifts in  $^1\text{H}$  NMR spectra are reported in parts per million downfield from tetramethylsilane, and  $^{13}\text{C}$  nmr spectra, are reference to the internal solvent standard. Coupling constants ( $J$ ) are quoted in hertz. Thin-layer chromatography (TLC) was performed on precoated Merck TLC plates with silica gel 60 F-254. Column chromatography was carried out with Cica-Merck Silica gel 60 (Kanto Chemical Industries). All reagents were obtained from commercial suppliers and were used as received unless otherwise indicated.

**General procedure for the oxidative reaction (Tables 2-1~2-3).** After a

solution of allylic amine **1** (0.83 mmol) in THF (5 ml) was added to a solution of *m*CPBA (1.0 mmol) in THF (5 ml) at -78 °C, the reaction mixture was stirred for 0.5 h. Subsequently, the reaction mixture was added to a solution of a base (1.0 mmol or 1.83 mmol) in THF (5 ml). The reaction mixture was stirred for 0.5 h at -78 °C and warmed slowly to 0 °C for several hours, quenched with half-sat. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> and then extracted three times with EtOAc. The organic extracts were washed successively with sat. NH<sub>4</sub>Cl, brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered, evaporated and the residue was purified with chromatography on silica gel with n-hexane / EtOAc (3:1) to give the product homoallylic amine **2** as an oil.

**6-(*N*-ethoxycarbonylmethyl,**

***N*-methyl)amino-1-benzyloxy-3,7-dimethyl-2,7-octadiene (1):** IR (neat): 2979, 2940, 2856, 1739, 1452, 1370, 1186, 1118, 1070, 1031, 903, 736, 698 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.26 (t, *J* = 7.1, 3H), 1.45-1.92 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.00 (dd, *J* = 4.3, 10.2, 1H), 3.29 (abq, *J* = 16.8, 85.6, 2H), 4.02 (d, *J* = 6.60, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.1, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 5.40 (t, *J* = 6.60, 1H), 7.26-7.35 (m, 5H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.3, 16.7, 18.2, 27.6, 36.6, 40.0, 55.5, 60.2, 66.6, 69.2, 72.1, 114.9, 120.6, 127.4, 127.7, 128.2, 138.4, 140.2, 144.2, 171.4. Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>: C, 73.13; H, 9.26; N, 3.88. Found: C, 73.12; H, 9.40; N 3.77.



**8-(*N*-cyanomethyl,  
*N*-methyl)aminooxy-1-benzyloxy-3,7-dimethyl-2,6-octadiene (2):** IR (neat): 2919, 2858, 2230, 1670, 1454, 1362, 1202, 1068, 1012, 740, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.65 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.06-2.22 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 4.03 (d,  $J = 6.6, 2\text{H}$ ), 4.07 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.41 (t,  $J = 6.6$ , 1H), 5.43 (t,  $J = 6.3$ , 1H), 7.26-7.34 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.3, 16.6, 26.1, 39.0, 44.8, 47.5, 66.5, 72.0, 79.1, 114.9, 121.0, 127.4, 127.7, 128.2, 129.5, 131.3, 138.3, 139.7. Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 73.14; H, 8.59; N, 8.53. Found: C, 73.24; H, 8.81; N, 8.29.

**General procedure for the reaction of EDA with *N,N*-dimethylallylamine in the presence of copper-catalyst (Table 3-1).** Catalyst (0.1 mmol) was added to a stirred solution of *N,N*-dimethylallylamine (5 mmol) in benzene (10 ml) under an atmosphere of argon. The reaction mixture was heated to 60 °C, a solution of EDA (1 mmol) in benzene (2 mL) was added using a syringe pump. After the addition of EDA, the reaction mixture was stirred for 6-22 h. When the reaction mixture was cooled, diethyl ether was added, and the suspension was filtered. The solvent was then removed in vacuo, and the residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane/EtOAc (3:1) to give homoallylamines as pale yellow oil. The yield was calculated on the basis of

the amount of the diazo compound.

**General procedure for the copper-catalyzed [2,3]sigmatropic rearrangements (Tables 3-2~3-3).** Unless otherwise noted, the reaction was performed with [Cu(acaca)<sub>2</sub>] (0.1 mmol), allylamine (3 mmol) in toluene (7 mL) and diazo compound (1 mmol) in toluene (2 mL) under an atmosphere of argon. After the addition of the diazo compound using a syringe pump, the reaction mixture was stirred for 3 h at reflux. When the reaction mixture was cooled, diethyl ether was added, and the suspension was filtered. The solvent was then removed in vacuo, and the residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane/EtOAc (3:1) to give *E/Z* mixture of homoallylamines as pale yellow oil. The *E* stereochemistry was confirmed by the <sup>1</sup>H NMR spectrum.

**Ethyl 2-(dimethylamino)-4-methyl-4-pentenoate (6b):** IR (neat): 2979, 2938, 2871, 2832, 2789, 1731, 1650, 1455, 1371, 1262, 1173, 1098, 1029, 891 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.30-2.53 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 3.36 (dd, *J* = 6.4, 8.9 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.75 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.4, 22.2, 37.9, 41.7, 60.3, 65.9, 112.9, 141.8, 171.7. Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: C,

64.83; H, 10.34; N, 7.56%. Found: C, 65.01; H, 10.35; N, 7.34%.

**Ethyl 6-benzyloxy-2-(dimethylamino)-4-methyl-4-hexenoate (*E*-6c):** IR (neat): 2979, 2936, 2863, 2787, 1730, 1453, 1173, 1091, 1070, 1028, 739, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.67 (s, 3H), 2.32-2.52 (m, 2 H), 2.35 (s, 6 H), 3.33 (dd,  $J = 6.1, 9.1$  Hz, 1 H), 4.01 (dd,  $J = 2.8, 6.6$  Hz, 2 H), 4.14 (dq,  $J = 1.2, 7.1$  Hz, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 5.45 (t,  $J = 6.83$  Hz, 1 H), 7.26-7.34 (m 5 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.5, 16.4, 40.0, 41.8, 60.1, 66.2, 66.3, 71.8, 123.8, 127.4, 127.7, 128.2, 136.3, 138.4, 171.5. Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ : C, 70.79; H, 8.91; N, 4.59%. Found: C, 70.76; H, 9.01; N, 4.47%.

**Diethyl 2-(4-benzyloxy-2-methyl-2-butenyl)-2-(dimethylamino)malonate (*E*-6d):** IR (neat): 2981, 2956, 2905, 2871, 2792, 1754, 1726, 1454, 1227, 1072, 1027, 741, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6 H), 1.68 (s, 3 H), 2.38 (s, 6 H), 2.82 (s, 2 H), 4.00 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2 H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4 H), 4.46 (s, 2 H), 5.52 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 7.27-7.35 (m, 5 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.4, 17.3, 40.8, 43.7, 61.0, 66.3, 71.9, 75.5, 125.6, 127.3, 127.6, 128.1, 135.5, 138.3, 167.9. Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ : C, 66.82; H, 8.28; N, 3.71%. Found: C, 66.90; H, 8.34; N, 3.57%

## Diethyl

### 2-(8-benzyloxy-2,6-dimethyl-2,6-octadienyl)-2-(dimethylamino)malonate

(*E*-6e): IR (neat): 2980, 2936, 2857, 2790, 1755, 1726, 1454, 1226, 1098, 1068, 1029, 740, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6 H), 1.63 (s, 6H), 1.99-2.11 (m, 4H), 2.36 (s, 6H), 2.75 (s, 2 H), 4.02 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2 H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4 H), 4.50 (s, 2 H), 5.25 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1 H), 5.39 (dt,  $J = 1.0, 6.7$  Hz, 1 H), 7.25-7.37 (m 5 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.5, 16.6, 16.8, 26.5, 39.4, 40.8, 43.9, 60.8, 66.6, 72.0, 75.7, 120.8, 127.3, 127.6, 128.2, 128.5, 131.0, 138.4, 139.9, 168.0. Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_5$ : C, 70.08; H, 8.82; N, 3.14%. Found: C, 69.90; H, 8.87; N, 3.02%.

### Ethyl 2-acetyl-6-benzyloxy-2-(dimethylamino)-4-methyl-4-hexenoate

(*E*-6f): IR (neat): 2930, 2856, 2792, 1717, 1454, 1352, 1206, 1072, 1027, 740, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.61 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.33 (s, 6 H), 2.76 (abq,  $J = 13.9, 76.1$ , 2 H), 3.97 (d,  $J = 6.6$ , 2 H), 4.24 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 5.46 (dt,  $J = 1.0, 6.6$  Hz, 1 H), 7.25-7.35 (m, 5 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.5, 17.0, 28.0, 40.8, 43.1, 60.8, 66.2, 72.0, 79.7, 126.2, 127.4, 127.7, 128.2, 135.6, 138.3, 168.2, 204.1. Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ : C, 69.14; H, 8.41; N, 4.03%. Found: C, 69.12; H, 8.47; N, 3.82%.

**Ethyl 6-benzyloxy-2-(dimethylamino)-2-phenyl-4-methyl-4-hexenoate**

**(6g):** Each of rearrangement products were separated carefully from *E/Z* mixture to give 13 % of *Z-6g* and 32 % of *E-6g*. *E-6g*: IR (neat): 2980, 2932, 2865, 2834, 2790, 1718, 1494, 1447, 1384, 1365, 1204, 1092, 1068, 1028, 739, 701. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.21 (s, 3 H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 2.30 (s, 6 H), 2.49 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.27-4.32 (m, 4H), 5.12 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.08-7.36 (m, 10H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.8, 17.8, 40.4, 47.4, 60.2, 66.4, 71.5, 74.3, 126.3, 126.7, 127.1, 127.3, 127.6, 128.0, 128.2, 128.3, 129.6, 136.0, 138.5, 169.7. Anal. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>: C, 75.56; H, 8.19; N, 3.67%. Found: C, 75.54; H, 8.28; N, 3.38%.

**Ethyl**

**10-benzyloxy-4,8-dimethyl-2-(dimethylamino)-2-phenyl-4,8-decadienoate**

**(E-6i):** IR (neat): 2978, 2937, 2866, 2790, 1719, 1446, 1120, 1094, 1067, 1027, 737, 701 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.18 (s, 3 H), 1.32 (t, *J* = 6.9, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.80-1.89 (m, 4 H), 2.29 (s, 6 H), 2.36 (d, *J* = 13.2, 1 H), 3.02 (d, *J* = 13.2, 1 H), 4.00 (d, *J* = 6.6, 2 H), 4.28 (q, *J* = 6.9, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 4.80 (t, *J* = 6.6, 1 H), 5.31 (t, *J* = 6.6, 1 H), 7.12-7.35 (m, 10 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.9, 16.6, 17.4, 26.4, 39.1, 40.5, 47.5, 60.1, 66.6, 72.0, 74.4, 120.4, 126.5, 126.9, 127.3, 127.7, 128.2, 128.3, 129.0, 131.1, 138.3, 139.6, 140.2, 169.6. Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>3</sub>: C, 77.47; H, 8.74; N, 3.12%. Found: C,

77.30; H, 8.87; N, 2.91%.

**General procedure for the copper-catalyzed [2,3]sigmatropic rearrangements (Table 3-4).** Unless otherwise noted, the reaction was performed with [Cu(acaca)<sub>2</sub>] (0.1 mmol) and allylamine (3 mmol) in the solvents (7 mL) listed in the table and diazo compound (1 mmol) in the appropriate solvent (2 mL) under an atmosphere of argon. After the addition of the diazo compound using a syringe pump, the reaction mixture was stirred for 20 min–18 h listed in the table. When the reaction mixture was cooled, diethyl ether was added, and the suspension was filtered. The solvent was then removed in vacuo, and the residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane/EtOAc (3:1) to give corresponding homoallylamines as pale yellow oil. The yield was calculated on the basis of the amount of the diazo compounds.

**Ethyl 4-chloro-2-(dimethylamino)-4-pentenoate (6j):** IR (neat): 2980, 2940, 2871, 2834, 2789, 1731, 1637, 1455, 1371, 1246, 1228, 1175, 1098, 1035, 886, 637 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.37 (s, 6H), 2.65 (ddd, *J* = 0.7, 6.8, 14.4 Hz, 1H), 2.78 (ddd, *J* = 0.7, 7.8, 14.4 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 6.8, 7.8 Hz, 1H), 4.19 (dq, *J* = 2.4, 7.1 Hz, 2H), 5.22 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 5.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.4, 39.0, 41.5, 60.3,

64.8, 114.7, 139.0, 170.7. Anal. Calcd for C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>: C, 52.56; H, 7.84; N, 6.81%. Found: C, 52.48; H, 7.80; N, 6.62%.

**Diethyl 2-dimethylamino-4-methyleneglutarate (6k):** IR (neat): 2980, 2938, 2871, 2833, 2788, 1728, 1632, 1448, 1370, 1298, 1266, 1243, 1185, 1097, 1033, 937, 817 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.64-2.74 (m, 2H), 3.45 (dd, *J* = 6.7, 8.5 Hz, 1 H), 4.15 (dq, *J* = 2.1, 7.1 Hz, 2 H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 5.61 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 6.20 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.2, 14.4, 31.9, 41.7, 60.2, 60.7, 66.3, 127.1, 137.1, 166.7, 171.4. Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>: C, 59.24; H, 8.70; N, 5.76%. Found: C, 59.04; H, 8.73; N, 5.71%.

**Ethyl 4-cyano-2-(dimethylamino)-4-pentenoate (6l):** IR (neat): 2981, 2941, 2871, 2836, 2790, 2224, 1729, 1624, 1454, 1370, 1236, 1178, 1097, 1034 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.55-2.68 (m, 2H), 3.49 (dd, *J* = 7.3, 8.3 Hz, 1 H), 4.14-4.26 (m, 2 H), 5.80 (d, *J* = 0.5 Hz, 1 H), 5.92 (d, *J* = 0.5 Hz, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.5, 34.3, 41.4, 60.5, 65.2, 118.1, 119.9, 132.3, 170.2. Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 61.20; H, 8.22; N, 14.27%. Found: C, 60.97; H, 8.29; N, 14.02%.

**Ethyl 4-cyano-2-(dimethylamino)-2-phenyl-4-pentenoate (6m):** IR (neat): 2983, 2940, 2836, 2793, 2223, 1721, 1493, 1447, 1297, 1227, 1192, 1068, 1027, 946, 705  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 2.38 (s, 6 H), 2.91 (dabq,  $J = 1.0, 14.0, 28.0$  Hz, 2 H), 4.34 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 5.10 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1 H), 5.68 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1 H), 7.24-7.32 (m, 5 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.8, 40.7, 42.9, 60.8, 74.1, 118.4, 118.6, 127.5, 127.6, 128.1, 135.4, 138.5, 159.5. Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 70.56; H, 7.40; N, 10.29%. Found: C, 70.33; H, 7.51; N, 10.00%.

**Ethyl 2-acetyl-4-cyano-2-(dimethylamino)-4-pentenoate (6o):** IR (neat): 2985, 2843, 2796, 2224, 1718, 1617, 1462, 1356, 1233, 1168, 1050, 952  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.41 (s, 6H), 2.90 (dabq,  $J = 1.1, 14.9, 24.4$  Hz, 2H), 4.29 (dq,  $J = 1.2, 7.1$  Hz, 2H), 5.85 (s, 1 H), 5.99 (s, 1 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.3, 27.9, 36.4, 40.8, 61.6, 79.4, 117.9, 118.2, 135.5, 167.9, 203.3. Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 60.49; H, 7.61; N, 11.76%. Found: C, 60.38; H, 7.65; N, 11.54%.

**Diethyl 2-(2-cyanoallyl)-2-dimethylaminomalonate (6p):** IR (neat): 2984, 2906, 2839, 2795, 2224, 1756, 1728, 1620, 1465, 1448, 1391, 1367, 1303, 1235, 1209, 1094, 1064, 1041, 953, 859  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H), 2.43 (s, 6H), 2.97 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2H), 4.27 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H),



5.90 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 6.00 (s, 1 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.1, 37.8, 40.6, 61.5, 74.7, 117.8, 118.2, 135.0, 167.5. Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 58.19; H, 7.51; N, 10.44%. Found: C, 58.01; H, 7.52; N, 10.34%.

**General procedure for the synthesis of allylic amines having the silyl and/or cyano groups in the  $\alpha$ -position (Table 4-1~4-2 and Scheme 4-6 and 4-9).** Unless otherwise noted, the reaction was performed with  $\text{TMSCH}_2\text{OTf}$  (10 mmol) and allylic amines (20 mmol) in MeCN (100 mL) under an atmosphere of argon. Among 2 molar equivalent of the amine, 1 molar equivalent was used as a buffer of the resulting trifluoromethanesulfonic acid. Since 1 molar equivalent of the product would be obtained in the reaction, the yield was calculated on the basis of the amount of  $\text{TMSCH}_2\text{OTf}$ .

After the amine was treated with  $\text{TMSCH}_2\text{OTf}$  at ambient temperature, the reaction mixture was stirred for 18h. The organic layer was washed with 1N NaOH, brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and filtered. The solvent was then removed in vacuo, and the residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane/EtOAc (3:1) to give corresponding  $\alpha$ -trimethylsilylallylic amines in 80-93 % yields as colorless oil.

**6-(*N*-methyl,**

***N*-trimethylsilylmethyl)amino-1-benzyloxy-3,7-dimethyl-2,7-octadiene (8a):**

IR (neat): 2951, 2854, 2772, 1452, 1248, 1114, 1086, 1071, 895, 855, 735, 697  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.04 (s, 9H), 1.42-1.96 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.85 (abq,  $J = 14.3, 49.9$ , 2H), 2.16 (s, 3H), 2.52 (q,  $J = 4.3, 9.6$ , 1H), 4.02 (d,  $J = 6.7$ ), 4.51 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 5.39 (t,  $J = 6.7$ , 1H), 7.25-7.34 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -1.2, 16.7, 19.7, 26.6, 37.0, 42.2, 45.7, 66.6, 72.1, 73.3, 113.1, 120.4, 127.4, 127.7, 128.3, 138.4, 140.7, 145.1. Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NOSi}$ : C, 73.48; H, 10.37; N, 3.89. Found: C, 73.22; H, 10.33; N, 3.80.

**2-(*N*-methyl,**

***N*-trimethylsilylmethyl)amino-1-benzyloxy-3-methyl-3-butadiene (8b):** IR (neat): 2954, 2898, 2857, 2777, 1453, 1248, 1111, 894, 856, 736, 697  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.03 (s, 9H), 1.71 (s, 3H), 1.92 (abq,  $J = 14.4, 29.5$ , 2H), 2.21 (s, 3H), 2.92 (t,  $J = 5.9$ , 1H), 3.51 (d,  $J = 9.8$ , 1H), 3.53 (d,  $J = 9.5$ , 1H), 3.65 (d,  $J = 9.5$ , 1H), 3.67 (d,  $J = 9.8$ , 1H), 4.51 (abq,  $J = 12.1, 14.1$ , 2H), 4.90 (s, 1H), 3.59 (abq,  $J = 9.8, 63.4$ , 1H), 3.59 (abq,  $J = 9.5, 51.5$ , 1H), 4.91 (s, 1H), 7.25-7.33 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -1.2, 20.4, 42.7, 46.1, 69.7, 71.9, 73.2, 112.9, 127.4, 127.6, 128.2, 138.3, 144.9. Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NOSi}$ : C, 70.04; H, 10.03; N, 4.80. Found: C, 69.77; H, 9.94; N, 4.80.

Unless otherwise noted, the reaction was performed with the silyl reagent (24.56 mmol), LDA (18.42 mmol) and the allylic amine (6.14 mmol) in THF (12 mL) under an atmosphere of argon. The  $\alpha$ -cyano- $\alpha$ -silylallylic amines were synthesized by retro-Brook rearrangement of the quaternary ammonium salt, induced from the allylic amine with the silyl reagent, with LDA.

After the amine was treated with the silyl reagent at  $-78\text{ C}^\circ$ , the LDA solution in THF was added slowly and then the reaction mixture was stirred for 3-5h at  $-78\text{ C}^\circ$ . The reaction mixture was warmed to the ambient temperature, and the solvent was removed in vacuo. After diethyl ether was added, the suspension was filtered. The organic layer was washed with the sat.  $\text{NaHCO}_3$ , brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and filtered. The solvent was then removed in vacuo, and the residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane/ether (9:1) to give corresponding  $\alpha$ -cyano- $\alpha$ -silylallylic amines in a 42-67 % yield as pale yellow oil.

### **2-(*N*-cyanotrimethylsilylmethyl,**

***N*-methyl)amino-1-benzyloxy-3-methyl-3-butene (10a):** The major diastereomer was separated carefully from the diastereomixture. The major diastereomer: IR (neat): 2957, 2897, 2857, 2206, 1649, 1453, 1254, 1102, 848, 751, 739, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.19 (s, 9H), 1.69 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.14 (dd,  $J = 4.3, 5.9$ , 1H), 3.53 (s, 1H), 3.61 (q,  $J = 10.6$ , 1H), 3.62

(abq,  $J = 10.6, 23.1, 1\text{H}$ ), 4.53 (abq,  $J = 12.2, 22.8, 2\text{H}$ ), 4.92 (d,  $J = 6.3, 2\text{H}$ ), 7.26-7.35 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -2.3, 3.1, 19.9, 39.9, 43.5, 69.8, 71.0, 73.2, 113.7, 118.2, 127.6, 127.7, 128.3, 137.8, 144.0. Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OSi}$ : C, 67.35; H, 8.95; N, 8.73. Found: C, 67.54; H, 9.22; N, 8.35.

**2-(*N*-cyanotriethylsilylmethyl,**

***N*-methyl)amino-1-benzyloxy-3-methyl-3-butene (10b):** The major diastereomer was separated carefully from the diastereomixture. The major diastereomer: IR (neat): 2957, 2914, 2877, 2206, 1649, 1454, 1102, 1018, 903, 737, 696  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.73 (q,  $J = 7.6, 6\text{H}$ ), 0.10 (t,  $J = 7.6, 9\text{H}$ ), 1.68 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.13 (dd,  $J = 4.0, 5.9, 1\text{H}$ ), 3.59 (abq,  $J = 10.6, 20.8, 1\text{H}$ ), 3.61 (abq,  $J = 10.6, 18.1, 1\text{H}$ ), 3.74 (s, 1H), 4.52 (abq,  $J = 11.9, 22.4, 2\text{H}$ ), 4.92 (d,  $J = 14.5, 2\text{H}$ ), 7.26-7.35 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.2, 7.3, 19.6, 40.2, 40.8, 70.0, 71.8, 73.2, 113.7, 118.3, 127.5, 127.6, 128.3, 137.7, 144.2. Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{OSi}$ : C, 70.34; H, 9.56; N, 7.81. Found: C, 70.34; H, 9.64; N 7.54.

**2-(*N*-cyano-*tert*-butyldimethylsilylmethyl,**

***N*-methyl)amino-1-benzyloxy-3-methyl-3-butene (10c):** The major diastereomer was separated carefully from the diastereomixture. The major diastereomer: IR (neat): 2953, 2931, 2858, 2206, 1649, 1466, 1454, 1363, 1254,

1101, 841, 824, 807, 791, 737, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.18 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.68 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.12 (dd,  $J = 3.6, 6.3$ , 1H), 3.60 (abq,  $J = 10.5, 19.5$ , 1H), 3.62 (abq,  $J = 10.6, 22.1$ , 1H), 3.82 (s, 1H), 4.52 (abq,  $J = 11.9, 30.4$ , 2H), 4.93 (d,  $J = 18.8$ , 2H), 7.26-3.35 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -6.5, -5.7, 17.4, 19.6, 26.3, 40.0, 41.5, 70.4, 72.1, 73.2, 113.9, 118.1, 127.5, 127.6, 128.3, 137.3, 144.1. Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{OSi}$ : C, 70.34; H, 9.56; N, 7.81. Found: C, 70.02; H, 9.60; N, 7.65.

## **2-(*N*-cyanotriisopropylsilylmethyl,**

***N*-methyl)amino-1-benzyloxy-3-methyl-3-butene (10d):** The major diastereomer was separated carefully from diastereomixture. The major diastereomer: IR (neat): 2946, 2891, 2869, 2206, 1649, 1465, 1454, 1102, 903, 883, 734, 698, 670  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.05-1.32 (m, 21H), 1.68 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.15 (dd,  $J = 3.0, 6.3$ , 1H), 3.61 (abq,  $J = 10.6, 22.8$ , 1H), 3.62 (abq,  $J = 10.6, 29.0$ , 1H), 4.03 (s, 1H), 4.51 (abq,  $J = 11.9, 25.7$ , 2H), 4.94 (d,  $J = 28.0$ , 2H), 7.26-7.34 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.9, 18.7, 18.9, 19.4, 40.4, 40.6, 70.5, 73.0, 73.3, 114.1, 118.5, 127.5, 127.6, 128.2, 137.6, 144.3. Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{OSi}$ : C, 71.94; H, 10.06; N, 6.99. Found: C, 71.82; H, 10.16; N, 6.82.

**6-(*N*-cyano-*tert*-butyldimethylsilylmethyl, *N*-methyl)amino-1-benzyloxy-3,7-dimethyl-2,7-octadiene (10f):** The major diastereomer was separated carefully from the diastereomixture. The major diastereomer: IR (neat): 2953, 2931, 2858, 2205, 1649, 1466, 1453, 1366, 1255, 1070, 841, 823, 807, 737, 698  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.20 (s, 3H), 0.21 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 1.41-1.92 (m, 4H), 1.63 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.76 (dd,  $J = 3.9, 10.5, 1\text{H}$ ), 3.54 (s, 1H), 4.02 (d,  $J = 6.6, 2\text{H}$ ), 4.51 (s, 2H), 4.91 (d,  $J = 20.0, 2\text{H}$ ), 5.39 (t,  $J = 6.6, 1\text{H}$ ), 7.26-7.35 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -6.5, -5.7, 16.6, 17.5, 18.1, 26.4, 26.8, 36.7, 39.2, 40.6, 66.6, 71.4, 72.2, 115.0, 117.6, 121.1, 127.5, 127.7, 128.3, 138.4, 139.8, 143.7. HRMS (EI):  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{OSi}$ : 426.3056. found: 426.3066.

**General procedure for the reaction of  $\alpha$ -silylallylic amines with oxidant (Table 4-3).** Unless otherwise noted, the reaction was performed with the  $\alpha$ -silylallylic amines (1.72 mmol), the oxidant (1.72 mmol), acetic anhydride (51.6 mmol) and pyridine (51.6 mmol) in solvent listed in the table (10 mL) under an atmosphere of argon. The  $\alpha$ -silylallylic amines were treated with 1 molar equivalent of oxidant at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . When using DMF, the reaction was carried out at  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ . After the reaction mixture was stirred for 2-6h, the reaction mixture was warmed slowly to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and stirred for 3h. Then  $\text{Ac}_2\text{O}$  and

Pyridine were added. The reaction mixture was stirred for 3h at ambient temperature. The reaction mixture was quenched with sat. CuSO<sub>4</sub>, half-sat. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, 1N NaOH, and then extracted three times with DCM. The organic layer was washed with brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, evaporated and the residue was purified with chromatography on silica gel with hexane/EtOAc (1:1) to give corresponding amides in 58-99 % yields as a pale yellow oil.

## **2-(*N*-methyl,**

***N*-trimethylsilylmethyl)amino-1-benzyloxy-3-methyl-3-butadiene (11a):** The product was isolated as a rotamer. IR (neat): 2969, 2939, 2865, 1649, 1453, 1400, 1119, 1090, 1030, 1011, 905, 741, 700 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) of major rotamer: δ 1.68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.77 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.61- 3.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.39 (t, *J* = 6.6, 1H, CH), 4.53 (abq, *J* = 12.0, 34.9, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.79 (d, *J* = 21.2, 2H, C=CH<sub>2</sub>), 7.28-7.36 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) of minor rotamer: δ 1.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.68 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.61- 3.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.38 (dd, *J* = 4.2, 8.5, 1H, CH), 4.51 (abq, *J* = 12.0, 43.4, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.00 (d, *J* = 3.4, 2H, C=CH<sub>2</sub>), 7.28-7.36 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.3, 21.4, 21.8, 22.2, 27.2, 30.7, 54.9, 61.4, 67.8, 72.7, 73.2, 77.2, 113.0, 111.3, 127.3, 127.4, 127.5, 127.6, 128.2, 128.3, 137.6, 138.0, 140.7, 141.2, 171.2, 171.8. Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>: C, 72.31; H, 8.58; N, 5.62. Found: C, 72.28; H, 8.72; N, 5.65.

**6-(N-acetyl, N-methyl)amino-1-benzyloxy-3,7-dimethyl-2,7-octadiene (11b):**

The product was isolated as a rotamer. IR (neat): 2935, 2857, 1649, 1452, 1398, 1363, 1319, 1089, 1069, 1010, 903, 740, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) of major rotamer:  $\delta$  1.65 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ), 1.73-2.08 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 2.12 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.69 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.03 (d,  $J = 6.7$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.11 (q,  $J = 4.6$ , 1H,  $\text{NCH}$ ), 4.51 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.88 (d,  $J = 3.6$ , 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 5.00 (m, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 5.40 (dt,  $J = 1.3, 6.9$ , 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 7.28-7.35 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) of minor rotamer:  $\delta$  1.67 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.73-2.08 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 2.13 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.68 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.03 (d,  $J = 6.7$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.02-4.03 (m, 1H,  $\text{NCH}$ ), 4.51 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.88 (d,  $J = 3.6$ , 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 5.00 (m, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 5.43 (dt,  $J = 0.1, 6.6$ , 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 7.28-7.35 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16.7, 16.8, 21.2, 21.3, 21.8, 22.2, 22.9, 27.2, 27.8, 29.4, 35.9, 36.0, 55.7, 61.3, 66.5, 66.6, 72.2, 72.3, 112.6, 113.1, 120.8, 121.6, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 128.3, 138.4, 139.0, 139.9, 142.9, 143.7, 171.2. Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ : C, 76.15; H, 9.27; N, 4.44. Found: C, 75.84; H, 9.28; N, 4.34.

**General procedure for the reaction of  $\alpha$ -cyano- $\alpha$ -silylallylic amines with oxidant (Table 4-4).** Unless otherwise noted, the reaction was performed with the  $\alpha$ -cyano- $\alpha$ -silylallylic amines (0.95 mmol), and the oxidant (3.8 mmol) in



DCM (10 ml) under an atmosphere of argon.

The  $\alpha$ -cyano- $\alpha$ -silylallylic amines was treated with excess amount of peracetic acid in DCM at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After the reaction mixture was stirred for 12h, the reaction mixture was warmed slowly to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  and stirred for 12 h. The reaction mixture was quenched with half-sat.  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  and then extracted three times with DCM. The organic layer was washed with 1N NaOH, brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered, evaporated and the residue was purified with chromatography on silica gel with hexane/EtOAc (3:1) to give corresponding amides in 25-61 % yields as a pale yellow oil.

**1-benzyloxy-2-N-methylfomamide-3-methyl-3-butadiene (13a):** The product was isolated as a rotamer. : IR (neat): 2918, 2865, 1675, 1453, 1403, 1119, 1091, 908, 742, 700  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) of major rotamer:  $\delta$  1.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.77 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.62-3.78 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.99 (dd,  $J = 3.9$ , 8.8, 1H,  $\text{NCH}$ ), 4.54 (abq,  $J = 11.9$ , 24.4, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.82 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 5.06 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 7.28-7.37 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.14 (s, 1H,  $\text{COH}$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) of minor rotamer:  $\delta$  1.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.66 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.62-3.78 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.11 (t,  $J = 6.6$ ) as 1H,  $\text{NCH}$ , 4.54 (abq,  $J = 12.2$ , 55.4, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.84 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 5.03 (s, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 7.28-7.37 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.20 (s, 1H,  $\text{COH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.2, 21.3, 25.8, 29.7, 30.3, 53.6, 61.8, 67.0, 72.7, 73.1, 113.4, 114.0, 127.3, 127.4, 127.5, 127.6,

128.1, 128.2, 137.4, 137.6, 139.8, 153.1, 153.5. Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: C, 71.52; H, 8.23; N, 5.96. Found: C, 71.58; H, 8.22; N, 5.90.

**1-benzyloxy-3,7-dimethyl-6-(N-methyl)formamide-2,7-octadiene (13b):** The product was isolated as a rotamer. IR (neat): 2932, 2858, 1673, 1447, 1402, 1070, 908, 742, 701 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) of major rotamer: δ 1.67 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>), 1.79-2.01 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>), 2.64 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.69 (dd, *J* = 4.5, 9.7, NCH, 1H), 4.07 (d, *J* = 6.6, CH<sub>2</sub>O), 4.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.96 (s, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.06 (s, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.42 (t, *J* = 6.0, C=CH), 7.26-7.34 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.10 (s, 1H, CHO). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) of minor rotamer: δ 1.65 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>), 1.79-2.01 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>), 2.67 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.76 (q, *J* = 4.8, 1H, NCH), 4.07 (d, *J* = 6.6, CH<sub>2</sub>O), 4.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.92 (s, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.04 (s, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.42 (t, *J* = 6.0, C=CH), 7.26-7.34 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.17 (s, 1H, CHO). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 16.7, 16.9, 21.1, 21.4, 25.4, 26.6, 26.8, 29.3, 35.9, 54.4, 61.8, 66.5, 66.6, 72.1, 72.3, 113.2, 113.7, 121.0, 121.8, 127.4, 127.6, 128.2, 138.2, 138.3, 138.4, 139.3, 142.0, 163.0. Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>: C, 74.81; H, 9.05; N, 4.59. Found: C, 74.99; H, 9.08; N 4.85.

## 6.2. 参考文献

参考文献番号について：たとえば 101 の場合、101 の先頭の数字は章番号、101 の後ろの二桁は文献番号となっております。また、章ごとに編集しているので、同じ文献でも章によって番号が異なることがあります。

### [第 1 章]

- 101 V. Rautenstrach, Chem. Comm. 1974, 4.
- 102 W. C. Still and A. Mitra, J. Am. Chem. Soc. 1978. 100, 1927.
- 103 B. M. Trost, and Melvin Jr., "Sulfur Ylide", Academic Press, New York, 1979, 7.
- 104 a) M. P. Doyle, W. H. Tamblyn, V. Bagheri, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5094.  
b) M. P. Doyle, V. Bagheri, E. E. Claxton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 46.
- 105 K. Honda, S. Inoue, K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1999.
- 106 a) M. Polonovski, M. Polonovski, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1927**, 41, 1190. b) M. Polonovski, M. Polonovski, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1974**, 39, 1507. For reviews on Polonovski reaction, see: c) M. Ikeda, Y. Tamura, *J. Syn. Org. Chem., Jpn.* **1980**, 38, 10. d) D. Grierson, *Org. React.* **1990**, 39, 85.
- 107 M. Ikeda, Y. Tamura, *J. Syn. Org. Chem., Jpn.* **1980**, 38, 10.
- 108 a) N. Langlois, F. Guéritte, Y. Langlois, P. Potier, *J. Am. Soc. Chem.* **1976**, 98, 7017. b) Atta-ur-Rahman, A. Basha, M. Ghazala, *Tetrahedron Lett.*

- 1976, 351. c) P. Mangeney, R. Z. Andrimialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, P. Potier, *J. Am. Soc. Chem.* **1979**, *101*, 2244.
- 109 a) Hageman, *Org. React.* **1953**, *7*, 198. b) G. Fodor, S. Abidi, T. C. Carpenter, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1507.
- 110 a) T. A. Montzka, J. D. Matiskella, R. A. Partyka, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1325. b) R. A. Olofson, R. C. Schnur, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1571. c) R. A. Olofson, J. T. Martz, J. P. Senet, M. Piteau, T. Malfroot, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2081.
- 111 H. Merz, K. H. Pook, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1727.
- 112 S. Hosztafi, S. Makleit, R. Bogнар, *Acta, Chim, Acad, Sci, Hung*, **1980**, *103*, 371.
- 113 a) R. Okazaki, N. Tokitoh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 192. b) N. Tokitoh, R. Okazaki, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4677. c) N. Tokitoh, R. Okazaki, *Chem. Lett.* **1984**, 1937. d) N. Tokitoh, R. Okazaki, *Chem. Lett.* **1985**, 241. e) N. Tokitoh, R. Okazaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3291.

[第2章]

- 201 K. Sato, S. Inoue, A. Onishi, N. Uchida, and N. Minowa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1891**, 761.
- 202 J. Otera, H. Misawa, T. Mandai, T. Onishi, S. Suzuki, and Y. Fujita, *Chem.*

- Lett.* **1985**, 1883.
- 203 佐藤菊正, 井上誠一, *化学工業*, **1982**, 33, 866.
- 204 S. G. Hegde, M. K. Vogel, J. Saddler, T. Hrinyo, N. Rockwell, R. Haynes, M. Oliver, J. Wolinesky, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 441.
- 205 F. G. Bordwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1773.
- 206 a) A. E. Walts and W. R. Roush, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3463. b) R. Huisgen, R. Grashey, H. Hanck, H. Seidl, *Chem. Ber.* **1968**, 101, 2548.
- 207 a) D. A. Evans, G. C. Andrews, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1389. b) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 563. c) J. E. Baldwin, R. E. Hacker, D. P. Kelly, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 538. d) S. Warren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 2125.
- 208 a) S. Inoue, N. Iwase, O. Miyamoto, K. Sato, *Chem. Lett.* **1986**, 2035. b) K. Sato, S. Inoue, N. Iwase, K. Honda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 1328.
- 209 K. Honda, S. Inoue, K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1999.
- 210 a) A. Padwa, S. F. Hornbuckle, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 263. b) T. Ye, M. A. McKervey, *Chem. Rev.* **1997**, 94, 1091.
- 211 a) K. Honda, S. Inoue, K. Sato, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 428. b) K. Honda, M. Tabuchi, S. Inoue, *Chem. Lett.* **1996**, 385. c) K. Honda, M. Tabuchi, H. Kurokawa, M. Asami, S. Inoue, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 11, 1387.

212 a) 中野幸一, 横浜国立大学大学院工学研究科修士論文, 2000. b) 渋谷寛政, 横浜国立大学大学院工学府修士論文, 2003.

213 a) S. J. Gould, and D. Ju, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10166. b) C. F. Ward, *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 1161.

[第3章]

301 a) W. Ando, S. Kondo, K. Nakayama, K. Ichibori, H. Kohoda, H. Yamato, I. Imai, S. Nakaido, T. Migita, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3870. b) F. G. West, B. N. Naidu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1177. c) F. G. West, K. W. Glaeske, B. N. Naidu, *Synthesis* **1993**, 977. d) F. G. West, B. N. Naidu, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6051. e) F. G. West, B. N. Naidu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8420. f) J. S. Clark, P. B. Hodgson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2701. g) J. S. Clark, P. B. Hodgson, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2519. h) D. L. Wright, R. M. Weekly, R. Groff, M. C. McMills, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2165. i) J. S. Clark, P. B. Hodgson, M. D. Goldsmith, L. J. Street, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2001**, 3312. j) J. S. Clark, P. B. Hodgson, M. D. Goldsmith, A. J. Blake, P. A. Cooke, L. J. Street, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2001**, 3325.

302 a) D. J. Faulkner, *Synthesis* **1971**, 175. b) S. Inoue, K. Honda, *J. Syn. Org. Chem., Jpn.* **1993**, *51*, 894. For reviews on [2,3]rearrangement, see: c) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 563. d) T. Nakai, K.

- Mikami, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 885. e) K. Mikami, T. Nakai, *Synthesis* **1991**, 594. f) T. Nakai, K. Mikami, *Org. React.* **1995**, *46*, 105. g) S. H. Pine, *Org. React.* **1970**, *18*, 403.
- 303 a) K. Honda, S. Inoue, K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1999. b) K. Honda, S. Inoue, K. Sato, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 428. c) K. Honda, M. Tabuchi, S. Inoue, *Chem. Lett.* **1996**, 385. d) K. Honda, M. Tabuchi, H. Kurokawa, M. Asami, S. Inoue, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, *11*, 1387.
- 304 a) M. P. Doyle, W. H. Tamblin, V. Bagheri, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5094. b) M. P. Doyle, V. Bagheri, E. E. Claxton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 46.
- 305 Y. Hata, M. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4659.
- 306 S. N. Osipov, N. Sewald, A. F. Kolomiets, A. V. Fokin, K. Burger, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 615.
- 307 11 (a) P. Heath, E. Roberts, J. B. Sweeney, H. P. Wessel, J. A. Workman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4083. (b) E. Roberts, J. P. Sançon, J. B. Sweeney, J. A. Workman, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4775.
- 308 Clark, J. S.; Middleton, M. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 765.
- 309 W. H. Tamblin, S. R. Hoffmann, M. P. Doyle, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *216*, C64.
- 310 P. Brownbridge, S. Warren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1976**, 2125.

- 311 a) R. G. Salomon, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3300. b) T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *21*, 2599. a) H. Fritschi, U. Leutenegger, A. Pfalts, *Helv. Chem. Acta.* **1988**, *71*, 1553. b) R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005.
- 312 a) J. E. Baldwin J. E. Patrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3556. b) D. A. Evans, G. C. Andrew, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3672. c) Y. Yamamoto, J. Oda, Y. Inouye, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 303. d) Y. Yamamoto, J. Oda, Y. Inouye, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 848. e) S. Inoue, N. Iwase, O. Miyamoto, K. Sato, *Chem. Lett.* **1986**, 2035. f) K. Sato, O. Miyamoto, S. Inoue, N. Iwase, K. Honda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1328.

[第4章]

- 401 Zhang, C.; Maeda, Y.; Shirai, N.; Sato, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, *1*, 25.
- 402 K. Honda, S. Inoue, K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1999.
- 403 a) R. Okazaki, N. Tokitoh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 192. b) N. Tokitoh, R. Okazaki, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4677. c) N. Tokitoh, R. Okazaki, *Chem. Lett.* **1984**, 1937. d) N. Tokitoh, R. Okazaki, *Chem. Lett.* **1985**, 241. e) N. Tokitoh, R. Okazaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3291. f) Similarly the combination of a benzeneselenyl triflate and a base is called as the selenium Polonovski reaction, see: R. Okazaki, Y. Itoh,



- Chem. Lett.* **1987**, 1575.
- 404 a) M. Polonovski, M. Polonovski, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1927**, *41*, 1190. b) M. Polonovski, M. Polonovski, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1974**, *39*, 1507. For reviews on Polonovski reaction, see: c) M. Ikeda, Y. Tamura, *J. Syn. Org. Chem., Jpn.* **1980**, *38*, 10. b) D. Grierson, *Org. React.* **1990**, *39*, 85.
- 405 For a review, see: W. H. Moser, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2065.
- 406 a) Hasegawa, E.; Brumfield, M. A.; Mariano, P. S.; Yoon, U. C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5435. b) Vedejs, E.; Larsen, S.; West, F. G. *J. Org. Chem.* **1982**, *50*, 2170.
- 407 a) A. Padwa, S. F. Hornbuckle, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 263. b) T. Ye, M. A. McKervey, *Chem. Rev.* **1997**, *94*, 1091.
- 408 A. C. Cope, P. H. Towle, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3423. b) S. Inoue, N. Iwase, O. Miyamoto, K. Sato, *Chem. Lett.* **1986**, 2035. c) K. Sato, S. Inoue, N. Iwase, K. Honda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1328.
- 409 a) K. Honda, S. Inoue, K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1999. b) K. Honda, S. Inoue, K. Sato, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 428. c) K. Honda, M. Tabuchi, S. Inoue, *Chem. Lett.* **1996**, 385. d) K. Honda, M. Tabuchi, H. Kurokawa, M. Asami, S. Inoue, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, *11*, 1387.

### 6.3. 業績

#### [学会発表]

“新規転位反応活性種の創製を目的とした連続的酸化 - 転位反応” ,

本田清、 渋谷寛政、星野雄二郎、井上誠一、

第 51 回 有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 講演要旨集, P28 (2006).

“カルバニオンとオキシドを窒素上に有する新規活性種の創製とその反応性” ,

本田清、 渋谷寛政、星野雄二郎、井上誠一、

日本化学会 第 8 6 春季年会 講演要旨集 , P1149 (2006).

“金属カルベノイドを経由した触媒的窒素イリドの[2,3]シグマトロピー転位反応” ,

本田清、 渋谷寛政、星野雄二郎、井上誠一、

第 5 0 回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 講演要旨集, P196 (2006).

#### [学位論文を構成する原著投稿論文]

“Copper-catalyzed Intermolecular Generation of Ammonium Ylides with Subsequent [2,3]Sigmatropic Rearrangement: Efficient Synthesis of Bifunctional Homoallylamines” ,

Kiyoshi Honda, Hiromasa Shibuya, Hiroto Yasui, Yujiro Hoshino and Seiichi

Inoue.,

*Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 142.

“Novel Oxidative Generation of Ammonium Ylides and the Subsequent Silicon Polonovski Reaction”,

Kiyoshi Honda, Hiromasa Shibuya, Yujiro Hoshino and Seiichi Inoue.,

*Chem. Lett.* **2008**. in press.

“Silicon Polonovski Reaction with the Novel Ammonium Ylides Generation: Efficient Dealkylation of tert-Amines bearing the Silyl group”,

Kiyoshi Honda, Hiromasa Shibuya, Yujiro Hoshino and Seiichi Inoue.,

*Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**. in preparation.

[参考論文、総説・解説、書籍]

なし

## 謝辞

本研究にあたり、多大なるご指導・ご鞭撻を賜りました本学大学院工学研究院准教授 本田清先生に感謝申し上げます。また、本学大学院環境情報研究院教授 井上誠一先生、同特別研究教員 星野雄二郎先生に感謝致します。そして、研究を支えてくださりました井上・本田研究室の皆様には感謝いたします。

化合物の分析に関しまして、分析や多大なるアドバイスをいただきました大正製薬(株)横堀さま、真中さまに感謝致します。

社会人ドクターの道を支えて下さりました(株)クラレ総務・人事本部、ファインケミカル生産・技術・開発部の皆様方に感謝致します。

長い年月を支えて頂きまして、本当に感謝しております。ありがとうございました。

平成 20 年 3 月

横浜国立大学大学院 工学府機能発現工学専攻

本田研究室 渋谷寛政