

カルバメート，アシルヒドラジン，アンモニアを用いる含窒素化合物の効率的合成法の開発

杉浦正晴

Development of Efficient Methods for Synthesis of Nitrogen-containing Compounds Using Carbamates, Acylhydrazines, and Ammonia

Masaharu SUGIURA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bnkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

(Received July 10, 2006)

For the efficient synthesis of divergent nitrogen-containing compounds of pharmaceutical and agricultural importance, the development of efficient, complementary, and new synthetic methodologies is essential. One of the key subjects is how to introduce nitrogen atoms in to organic molecules. This review summarizes our recent efforts on this issue, focusing on the use of carbamates, acylhydrazines, and ammonia as nitrogen sources.

Key words—nitrogen-containing compounds; carbamates; *N*-acylhydrazones; ammonia; acyliminium ion; imines

1. はじめに

三価の窒素原子を含む有機化合物（本論文では単に「含窒素化合物」と略す）は、医薬品や機能性材料においてなくてはならない化合物群である。なぜなら、窒素原子がこれらの化合物の機能発現において果たす役割が大きいためである。窒素の電気陰性度は炭素のそれより大きい酸素ほどは大きくない。したがって、窒素原子上の非共有電子対は、(a) プロトンに対し高い塩基性を示す、(b) 電子不足炭素に対し高い求核性を示す、(c) カルボニル基などの π 電子に共役して電子を供与する、(d) 水素結合を形成する、(e) 分子に高い極性を持たせる、などのユニークな性質や機能を発現する。

一方、含窒素化合物の合成においては、これらの性質が障害となることもある。例えば、Brønsted 酸や Lewis 酸触媒は、アミンの共存下では塩を形成してしまうために効果的に用いることができない。また、窒素の高い求核性は過剰反応を引き起こし、窒素に由来する分子の高い極性は精製を困難にする。したがって、適当な保護基によって窒素の反応

性を抑えるなどの何らかの工夫がなされている。古くは、Gabriel によるフタルイミドを用いる 1 級アミンの合成¹⁾や、アジド基 ($-N_3$) の利用²⁾などに代表されるように、既に優れた手法が知られている。最近においても、例えば、福山・管らは *o*-ニトロベンゼンスルホンアミド（ノシルアミド）を窒素源として活用し、含窒素化合物の合成をエレガントに展開している。³⁾ これらの手法においては、いかに窒素原子を有機分子に導入するかが重要な鍵となっている。

含窒素化合物の合成には、いくつかの戦略が考えられているが、筆者が特に注目しているのは、C=N 二重結合に対する求核付加反応である。一見単純にみえるこの反応は、広く研究されている C=O 二重結合への求核付加反応に比べると、状況を複雑にする要素を多く含んでいる。例えば、(a) 一般に C=N 二重結合は、C=O 二重結合に比べて求電子性が低く、適切な活性化が必要である、(b) 窒素上の置換基によって C=N 二重結合は多様な反応性を示す、(c) C=N 二重結合に由来する幾何異性体が存在し、その違いが反応性に影響する、(d) α 位に活性プロトンをもつ場合は、エナミン型の構造を取り得る、といった点である。これらの要素には、いずれも窒素上の置換基が大きな影響を与えているため、やはりどのような窒素源を用いるかが重

東京大学大学院薬学系研究科（〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1）

e-mail: msugiura@mol.f.u-tokyo.ac.jp

本総説は、平成 18 年度日本薬学会奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

要な鍵を握っている。これが C=N 二重結合の化学をより多彩なものとしている。

筆者は東京大学大学院薬学系研究科において、C=N 二重結合に対する求核付加反応を基軸とする含窒素化合物の立体選択的合成法の開発に携わってきた。その結果、カルバメート、アシルヒドラジンそしてアンモニアを窒素源として積極的に活用することによって、それらの特徴を生かした立体選択的な反応を開発することができた。本総説では、それらの成果について紹介する。

2. カルバメートを窒素源として用いるセミ環状 N,O-アセタールの反応⁴⁻⁷⁾

2-1. 研究の経緯^{4,6)} 窒素源としてカルバメートを用いることは、研究の当初から意図していたことではなかった。発端は、抗マalaria活性ピペリジンアルカロイドであるフェブリフジン類⁸⁾ (Fig. 1) の誘導体合成をいかに効率的に行うかということであった。当時小林研究室では、独自の不斉触媒反応を活用してフェブリフジン及びその立体異性体(計四種類)の初の不斉合成を達成し、長年混乱状態にあった絶対立体配置の決定(提出構造の改訂)を行っていた。⁹⁻¹³⁾さらに、第二世代の合成法も開発さ

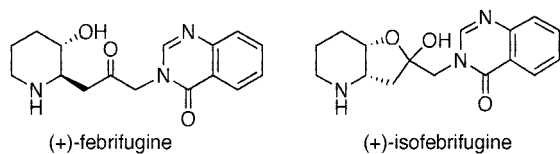
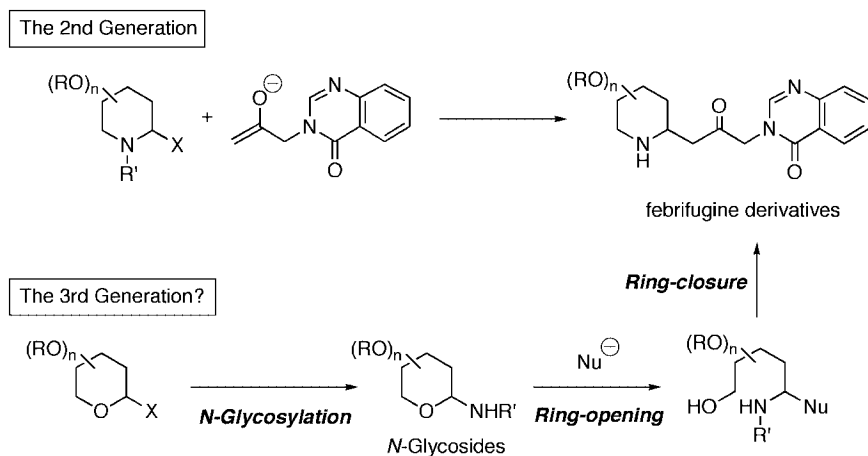


Fig. 1. Febrifugines

れ、より短工程でのフェブリフジン及びイソフェブリフジンの合成を達成したところであった。^{14,15)}そこで、糖を出発原料にピペリジン環に酸素官能基を導入したフェブリフジン誘導体を合成しようということになったのである。

当初の予定は、第二世代の合成戦略を採用する計画であった (Scheme 1, 上段)。これは、ピペリジン環化合物の 2 位に求核剤を作用させる方法である。しかし、種々の糖から対応するイミノ糖を各々合成して反応を行うのはけっして効率的とは言えない。そこで、思い当たったのが糖の開環反応である (Scheme 1, 下段)。すなわち、N-グリコシル化によって糖のアノマーに窒素原子を導入し、得られた N-グリオキシドを開環的に求核剤と反応させることができれば、再度閉環することによって様々なフェブリフジン誘導体が合成できるだろうと考えたのである。調べてみると、Grignard 試薬や DIBAL-H による N-グリオキシドの開環的反応¹⁶⁻²³⁾や Lewis 酸による開環的な転位反応^{24,25)}などが知られているが、系統的な研究はなされておらず、早速検討を開始することにした。

糖の N-グリコシル化によく使われる窒素求核剤はアジ化物イオンである。^{26,27)}そこで、トリメチルシリルアジドを用いてアセチル化糖のアノマー位をアジド化、続いてアジド基の還元と Cbz 保護によって対応する N-グリオキシルカルバメートを得た。これに、Lewis 酸存在下でケイ素エノラートを作用させたが、残念ながら目的の開環反応生成物は全く得られず初期の試みは失敗に終わった。そこ



Scheme 1. Synthetic Strategies

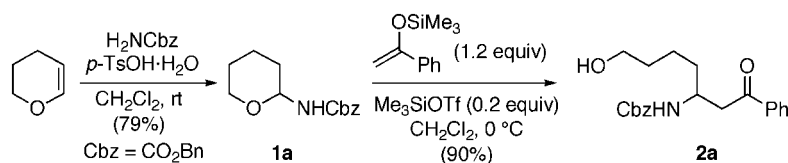
で、より詳細に反応条件を検討するためにも反応基質をもっと単純化して極端に酸素官能基を除去したテトラヒドロピラン環にしてはどうかと考えた。早速、アルコールの THP 保護の要領で、*p*-TsOH 触媒存在下、ベンジルカルバメートをジヒドロピランと反応させたところ、速やかに *N*-THP 化が進行し、目的のセミ環状 *N,O*-アセタール **1a** を結晶として得ることができた (Scheme 2).^{28,29)} そこで、ベンゾフェノン由来のケイ素エノラートを求核剤として用いて、**1a** の開環反応の条件を検討することとした。その結果、塩化メチレン中、トリメチルシリルトリフラート (Me_3SiOTf) を触媒量用いることで、高収率で目的の反応が進行することが明らかとなった。

さらにこの反応は、Table 1 に示すように、種々のトリメチルシリル化された求核剤や (entries 1—4)、他のカルバメートやアミドの誘導体を用いた場合 (entries 5—8) にも良好に進行することが分かった。

2.2. 反応機構の考察^{4,6)} 反応経路を明らかにするために、反応を $^1\text{H NMR}$ によって追跡したところ、反応の一次生成物は、水酸基がトリメチルシ

リルエーテル化されたものであり、これが反応停止時に加水分解されアルコール体になっていることが判明した (Scheme 3)。本反応が触媒量の Me_3SiOTf とトリメチルシリル化された求核剤を用いて円滑に進行することを合わせて考えると、トリメチルシリルカチオンによるセミ環状 *N,O*-アセタール **1** の活性化、鎖状 *N*-アシルイミニウムイオン中間体^{30–32)} の生成、求核剤の攻撃、トリメチルシリルカチオンの求核剤成分からの再生という触媒機構で反応が進行していると推定される (Scheme 4)。なお、鎖状 *N*-アシルイミニウムイオン中間体の関与については、後ほど詳述する

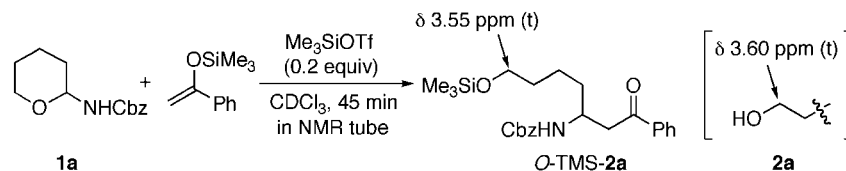
さて、ヘテロ原子 X と Y が同じ sp^3 炭素に結合して構築される官能基は、*X,Y*-アセタールということができる。それらは構造的な特徴によって、*X,Y* 及びアセタール炭素を同一の環構造に含む「環状 (cyclic)」、いずれか一方のヘテロ原子とアセタール炭素を環構造に含む「セミ環状 (semicyclic)」、いずれのヘテロ原子をも環構造に含まない「鎖状 (acyclic)」の 3 つに分類することができる (Fig. 2).^{33,34)} カルボニル基の保護法として利用される 1,3-ジチアン³⁵⁾ は、環状 *X,Y*-アセタールの代表例



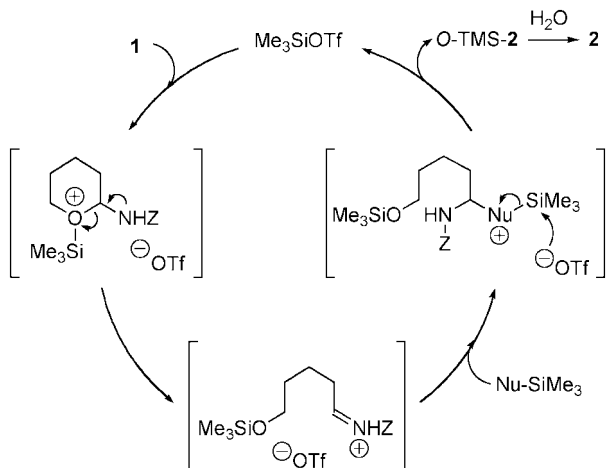
Scheme 2. Synthesis of Semicyclic *N,O*-Acetal and Ring-Opening Reaction

Table 1. Reaction of THP Derivatives with Various Nucleophiles

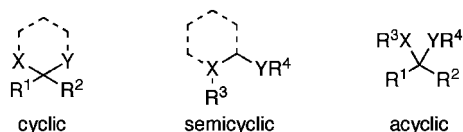
Entry	Nu-SiMe ₃ (equiv.)	R	Time/min	Yield/%
1	CH ₂ =CHCH ₂ SiMe ₃ (2)	Cbz	120	91
2	Me ₃ SiCN (2)	Cbz	15	99
3	CH ₂ =C(<i>t</i> -Bu) OSiMe ₃ (1.5)	Cbz	20	89
4	Me ₂ C=C(OMe) OSiMe ₃ (1.5)	Cbz	20	99
5	CH ₂ =C(Ph) OSiMe ₃ (1.2)	Fmoc	30	88
6	CH ₂ =C(Ph) OSiMe ₃ (1.2)	Alloc	30	86
7	CH ₂ =C(Ph) OSiMe ₃ (1.2)	Bz	30	82
8	CH ₂ =C(Ph) OSiMe ₃ (1.2)	CO(CH ₂) ₂ Ph	30	74



Scheme 3. Detection of the Primary Product



Scheme 4. Proposed Catalytic Cycle

Fig. 2. Classification of *X,Y*-Acetals

であり、*O*-グリオキシドはセミ環状 *O,O*-アセタールの代表と言える。

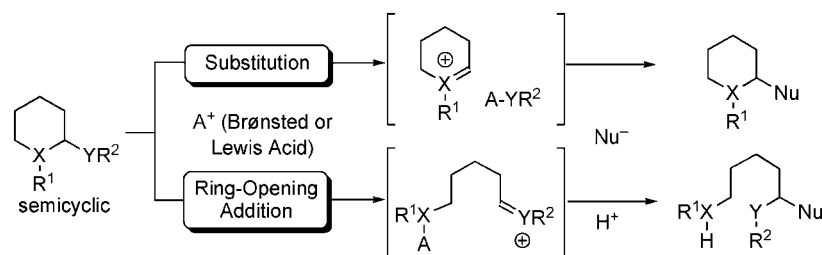
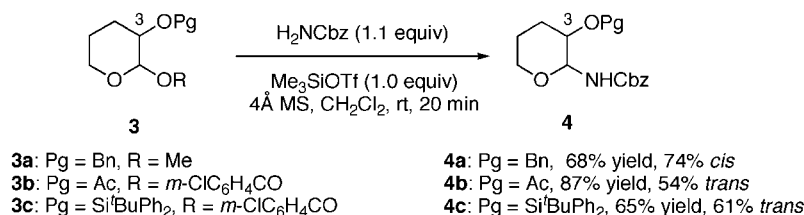
興味深いのは、セミ環状 *X,Y*-アセタールの酸触媒反応である (Scheme 5)。例えば、*O*-グリオキシドにおいては、酸触媒により活性化されるのは、一般にアノマー位に結合した環外の酸素官能基であり、これが求核剤による置換を受けてヘテロ環生成物を与えるのが通常である (Scheme 5, 上段)。一方、今回のセミ環状 *N,O*-アセタールの反応では、環内の酸素原子が酸触媒により活性化され、開環的に付加反応が進行している (Scheme 5, 下段)。このように、セミ環状 *X,Y*-アセタールには2つの反応形式が可能であり、いずれになるかは、ヘテロ原子官能基の種類、活性化法などに依存していると考えられる。

2-3. 立体選択的反応への展開⁴⁻⁶⁾ 以上を念

頭に取り組んだのはセミ環状 *N,O*-アセタールのヘテロ環の3位に酸素官能基を導入することである。この場合、どのような立体選択性で生成物が得られるかという点に興味を持たれる。出発原料を得るために着目したのが、Scheme 1 で高い反応性を示したカルバメートを窒素源に用いる *N*-グリオキシル化である。カルバメートは、(a) Lewis 酸と共存して用いることができること、(b) アシル基の存在により窒素原子の求核性は低下しているが、アミドに比べると高い反応性を維持していること、(c) アミンの保護基として汎用されている官能基であるため生成物を保護した形で得ることができる、など窒素源としての利点に着目したのである。

ベンジルカルバメートとアセタール **3a-c** との *N*-グリオキシル化の反応条件を種々検討した結果、MS4A (脱水剤) の存在下で Me_3SiOTf を作用させると *N*-グリオキシル化が良好に進行し、目的のセミ環状 *N,O*-アセタール **4a-c** が *cis/trans* の混合物として得られることが分かった (Scheme 6)³⁶⁻⁴⁰⁾ 次に、**1a** の反応で見出した開環反応の条件を適用して、塩化メチレン中で **4a** とケイ素エノラートとの反応を試みたところ、残念ながら低収率であり、ジアステレオ選択性も低いものであった。そこで、想定される鎖状 *N*-アシルイミニウムイオン中間体を溶媒和によって安定化するため、 Me_3SiOTf 触媒の存在下でも利用できる極性溶媒であるアセトニトリルを用いて反応を行ったところ、期待通り反応が速やかに進行するばかりでなく、良好な収率及び高い *syn*-ジアステレオ選択性が得られることが分かった。

セミ環状 *N,O*-アセタール **4a-c** と様々な求核剤との反応を、系統的に検討した結果を Table 2 に示す。いずれも良好な収率と *syn* 選択性で目的物が得られることが分かった。さらに、3位の置換基がベンジルオキシ基及びアセトキシ基の場合は、求核剤のサイズが大きくなるほど選択性が高くなる傾向に

Scheme 5. Reaction Modes of Semicyclic *X,Y*-AcetalsScheme 6. Synthesis of 3-Oxygentated Semicyclic *N,O*-AcetalsTable 2. Reaction of 3-Oxygentated Semicyclic *N,O*-Acetals with Various Nucleophiles

<i>N,O</i> Acetals	4a (<i>cis</i> / <i>trans</i> = 74 / 26)	4b (<i>cis</i> / <i>trans</i> = 46 / 54)	4c (<i>cis</i> / <i>trans</i> = 39 / 61)
	(1) 0°C, 30 min ; 89% <i>syn/anti</i> =92/8 (2) -23°C, 40 min ; 94% <i>syn/anti</i> =94/6	0°C, 30 min ; 87% <i>syn/anti</i> =94/6	0°C, 30 min ; 89% <i>syn/anti</i> =89/11
	(1) 0°C, 1 h ; 90% <i>syn/anti</i> =91/9 (2) -23°C, 1 h ; 67% <i>syn/anti</i> =94/6	(1) 0°C, 1 h ; 89% <i>syn/anti</i> =91 : 9 (2) -23°C, 2 h ; 45% <i>syn/anti</i> =93/7	0°C, 1 h ; 88% <i>syn/anti</i> =86/14
	0°C, 5 h ; 87% <i>syn/anti</i> =84/16	0°C, 5 h ; 56% <i>syn/anti</i> =71/29	0°C, 5 h ; 57% <i>syn/anti</i> =88/12
Me ₃ SiCN	0°C, 1 h ; 88% <i>syn/anti</i> =84/16	0°C, 5 h ; 86% <i>syn/anti</i> =62/38	0°C, 5 h ; 93% <i>syn/anti</i> =92/8

あり、一方、嵩高い *tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ基の場合は、その逆の傾向を示すことが分かった。

2-4. 選択性の発現機構⁶⁾ 用いたセミ環状 *N,O*-アセタール **4a–c** は *cis/trans* の混合物であったので、明らかに基質のジアステレオマー比は生成

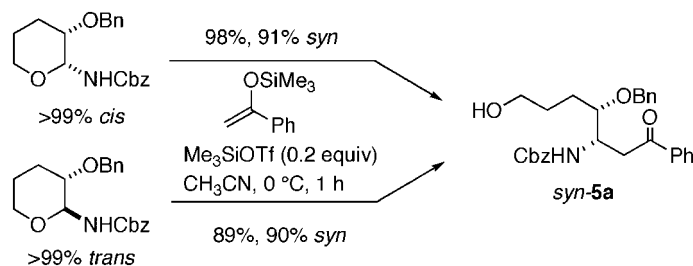
物のそれに反映されていない。これは、本反応が鎖状アシルイミニウムイオンを経由する S_N1 型の反応であることを強く支持する結果である。この点をさらに検証するために、**4a** の *cis* 体及び *trans* 体を分離してアセトフェノン由来のケイ素エノラートとの反応を行ったところ、いずれからも同等の選択性

で、開環反応生成物が得られることが分かった (Scheme 7). さらに、求核剤の非存在下で Lewis 酸のみを作用させると、*cis* 体と *trans* 体の中で速やかに異性化が進行し、いずれの異性体からも 60% *trans* 体になることが分かった. このことから、*cis* 体及び *trans* 体のセミ環状 *N,O*-アセタールの間には短寿命の鎖状イミニウムイオン中間体を経由する平衡があり、そこに求核剤が共存すると速やかに反応が進行するものと考えられる (Scheme 8).

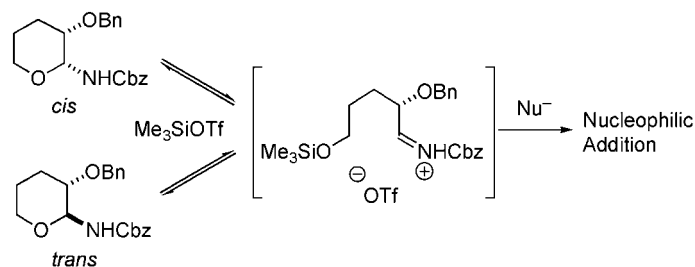
以上のことから、本反応のジアステレオ選択性の発現機構は、鎖状イミニウムイオン中間体に対するジアステレオ面選択性によって説明できると考えられる (Scheme 9). まず、3 位置換基がベンジルオキシ基及びアセトキシ基の場合は、それらの置換基がイミニウムプロトンに水素結合したキレーション遷移状態 **A** を経由し、求核剤は立体的に空いた水素側から攻撃するため *syn* 選択性を発現したと考えられる. この際、求核剤が小さくなるにつれて、炭素鎖側からの攻撃が拮抗するために選択性が低下したものと説明することができる. アセトキシ基の場合は、環状ジオキソカルベニウムイオン中間体 **B** の形成を考えることもできるが、このモデルでは求核剤の大きさと選択性との関係を巧く説明できない. 一方、嵩高いシリルオキシ基の場合は、イミニ

ウムプロトンとの水素結合は電子的及び立体的に不利となるため、^{41,42} 遷移状態におけるコンフォメーションが鍵となる. Felkin-Anh モデルに習って、立体的に最も大きくかつ電子求引性のシリルオキシ基を C=N 結合に対して垂直に配向させると、遷移状態としては **C** と **D** が考えられる. この際、イミニウムプロトンと炭素鎖の 1,3-アリル位反発を生じる **C** よりも **D** が有利となり、求核剤はシリルオキシ基の反対側から攻撃するために *syn* 選択性を発現したものと説明することができる. この際、求核剤は炭素鎖側から攻撃するため、サイズの小さいものほど高い選択性を示す傾向にあるという実験結果をうまく説明することができる.

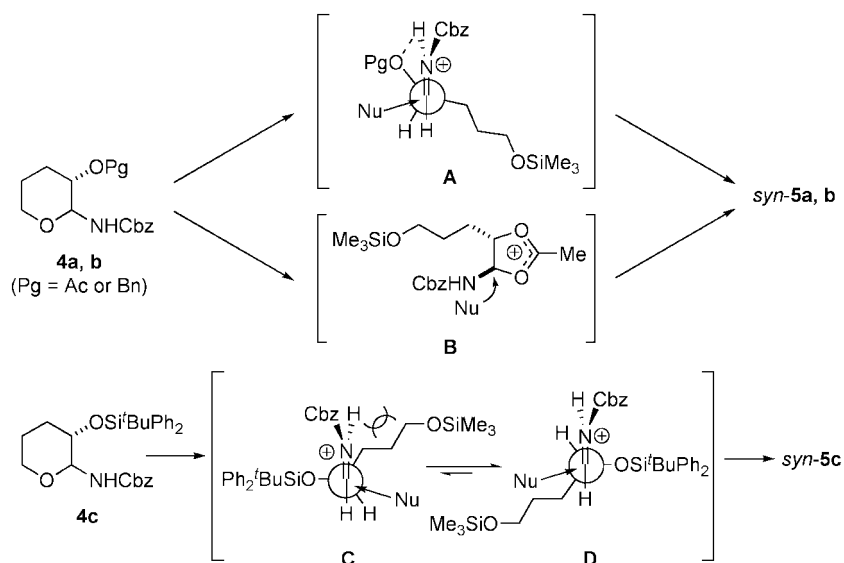
2-5. アルカロイド合成への展開⁴⁻⁶ 本反応を利用してアルカロイド類の合成を行った. まず、当初の目的であったフェブリフジン類は、D-アラビノースを出発原料に調製した光学活性なセミ環状 *N,O*-アセタール **4a** とキナゾリノンを含むケイ素エノラートとの開環反応を鍵反応として合成した (Scheme 10).^{43,44} キナゾリノン部の塩基性により過剰量の Lewis 酸を必要としたが、良好な *syn* 選択性で開環生成物が得られた. これをピペリジン環へと閉環して、保護基を脱保護することにより、(+)-イソフェブリフジンを立体選択的に合成すること



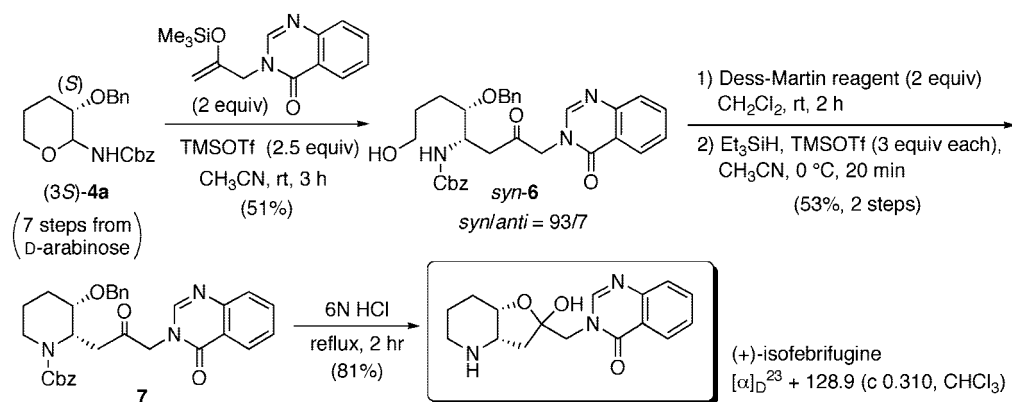
Scheme 7. Reactions of Separated *Cis* and *Trans* Isomers of **4a**



Scheme 8. Transient Formation of Acyclic *N*-Acyliminium Ion



Scheme 9. Transition State Models



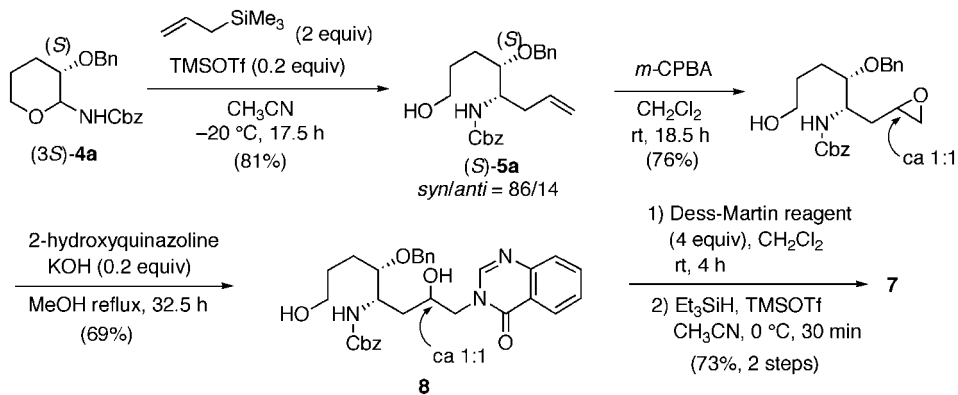
Scheme 10. Synthesis of (+)-Isofebrifugine –1–

ができた。また、イソフェブリフジンは、**4a**の開環的アリル化反応によっても合成することができた (Scheme 11)。選択性は中程度であったが、アリル基の変換と閉環反応によって同一の中間体 **7** へと導くことができた。

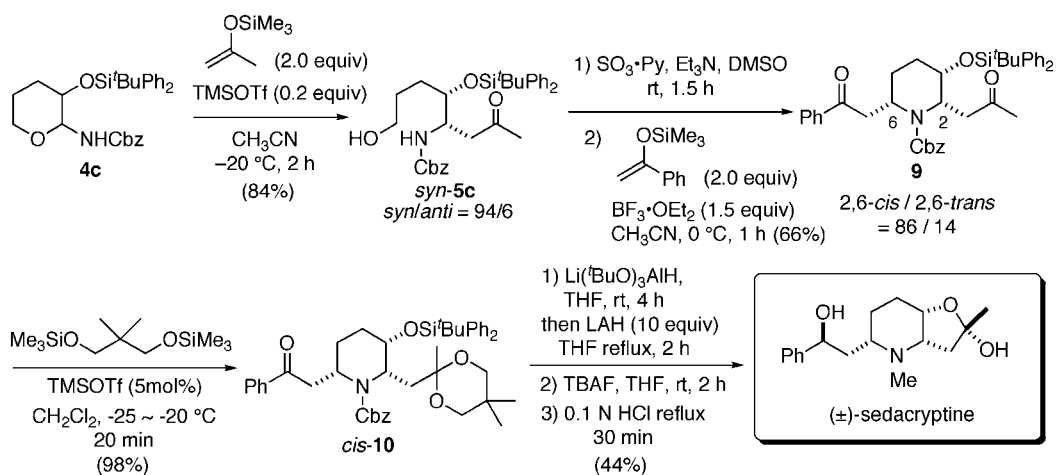
また、興味深い二環性の骨格を有するピペリジンアルカロイドである (±)-セダクリプチンの合成も行った (Scheme 12)。^{45–49} セミ環状 *N,O*-アセタール **4c** とアセトン由来のケイ素エノラートとの開環反応は良好な収率で進行し、期待されたように高い *syn* 選択性が得られた。アルコールの酸化に続いて、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下でアセトフェノン由来のケイ素エノラートを作用させることにより、閉環と同時にフェニルケトン部位の導入を行った。この際、

2,6-cis/*2,6-trans* の選択性が 86/14 であったので、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより目的の *2,6-cis* 体を分離した。次いで、メチルケトン部を化学選択的にアセタール保護し、フェニルケトン部を立体選択的に還元することによりアルコール体とした。続く Cbz 基のメチル基への還元、 Ph_2BuSi 基の脱保護、アセタール保護の除去により、目的の (±)-セダクリプチンを得ることができた。

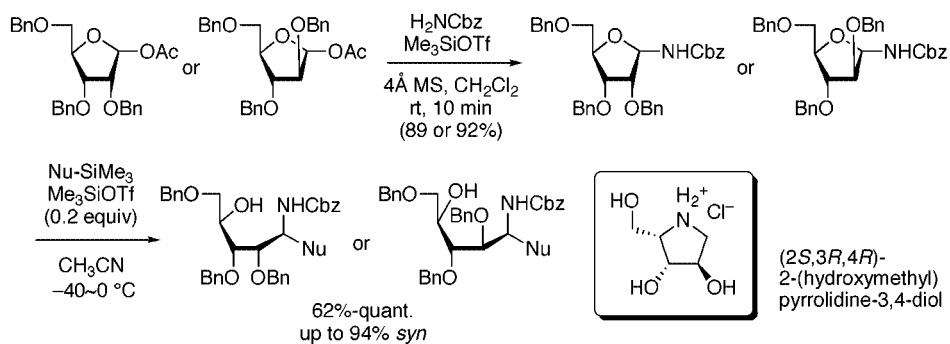
一方、本反応を糖誘導体へと展開した結果、ベンジルカーバメートのフラノース誘導体による *N*-グリコシル化が良好に進行した (Scheme 13)。⁷⁾ さらに、得られたセミ環状 *N,O*-アセタールは良好な反応性を示し、高い *syn* 選択性を持って開環反応生成物を与えることを明らかにした。また、アラビ



Scheme 11. Synthesis of (+)-Isofebrifugine –2–



Scheme 12. Synthesis of (±)-Sedacryptine



Scheme 13. Reaction of Sugar Derivatives

ノース誘導体の開環的還元反応によって得られた生成物は、グルコシダーゼ阻害剤である (2*S*,3*R*,4*R*)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3,4-ジオール^{50–54}へと導くことができた。^{55,56}

3. 中性配位型触媒を用いる *N*-アシルヒドラゾンのアリル化反応^{57–63}

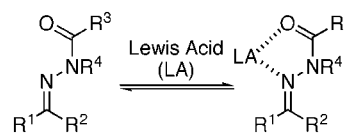
3-1. *N*-アシルヒドラゾンと中性配位型触媒 (*NCO*) 上述のセミ環状 *N,O*-アセタールの反応では、活性な鎖状イミニウムイオンを反応系中で

発生させて用いた。イミニウムイオンは高い反応性を示す反面、分解し易い欠点を持っているために、このように系中調製が一般に行われる。一方、ヒドラゾンやオキシムは安定かつ単離容易な C=N 二重結合を形成することが知られている。これは、C=N 結合の窒素原子にさらにヘテロ原子が結合することで C=N 結合の求電子性が低下しているためである。しかし、それらを求電子剤として利用する上では、この性質は障害となる。

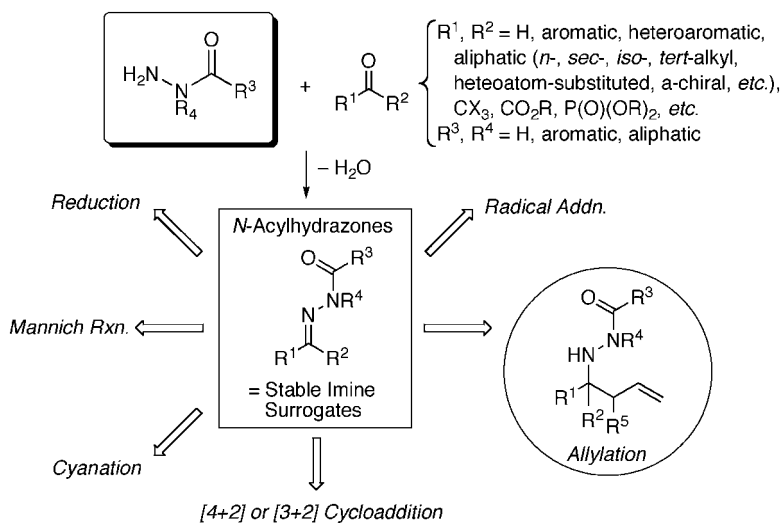
一方当研究室では、*N*-アシルヒドラゾンが結晶として単離容易なアゾメチン化合物であるばかりでなく、⁶⁴⁾ Lewis 酸金属にキレート配位して活性化され得る性質 (Scheme 14) に着目して、Mannich 型反応、シアノ化、アリル化、環化付加反応へと展開している (Scheme 15).^{65,66)} 筆者らは、特にアリルトリクロロシランを用いる *N*-アシルヒドラゾンのアリル化反応を検討した結果、本反応がキラルな Lewis 塩基によって効率的に活性化され、高いエナンチオ選択性でアリル化生成物が得られることを明らかにした。

1993 年当研究室は、アリルトリクロロシランが DMF や HMPA などの Lewis 塩基性溶媒中で活性

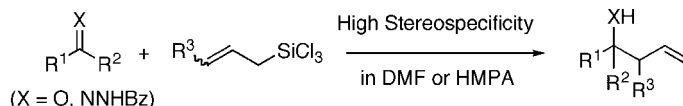
化され、アルデヒドを効率的にアリル化することを報告した (Scheme 16).^{67,68)} その後、*N*-アシルヒドラゾンが DMF 溶媒中で同様に反応し、ホモアリルアミン誘導体を与えることを見出している。⁶⁹⁾ これらの反応の最大の利点は高い立体特異性にある。例えばクロチルトリクロロシランを用いると、その幾何配置に応じて *syn* 及び *anti* 体のクロチル化生成物を作り分けることが可能である。この結果は、本反応が環状遷移状態を経由して進行していることを強く支持するものである。では、なぜ本反応が Lewis 塩基によって促進されるのであろうか？ NMR 実験から、DMF などの非イオン性の Lewis 塩基がアリルトリクロロシランのケイ素に配位し、高配位ケイ素化合物⁷⁰⁻⁷²⁾を形成することが分かっており、^{67,68)} これらを経由して反応が進行していると考えられる。われわれは、このような Lewis 塩基



Scheme 14. Chelating Effect of *N*-Acylhydrazones



Scheme 15. Use of *N*-Acylhydrazones as Electrophiles



Scheme 16. Allylation Using Allyltrichlorosilanes

触媒を中性配位型有機触媒 [Neutral Coordinate-Organocatalyst (NCO)] と名付け,⁷³⁻⁷⁵⁾ 反応の不斉触媒化を目指して検討を開始した。

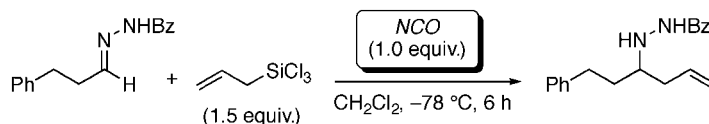
3-2. 新しい NCO とエナンチオ選択的反應への展開⁶⁰⁻⁶²⁾ まず取り組んだのは, Lewis 塩基の使用を溶媒量から低減化することである. 3-フェニルプロパナル由来のベンゾイルヒドラゾンのアリル化をモデル反応に, 種々の Lewis 塩基 (1 当量) の触媒活性を評価した (Table 3). 本反応は無触媒ではわずかに進行するのみであるが (entry 1), 適切な NCO が存在すると, -78°C の低温下でも円滑に進行することが分かった. 中でも, 既に有効であると分かっている DMF (entry 2) や HMPA (entry 4) 以外にも, ジメチルスルホキシド (DMSO) (entry 7) や⁷⁶⁻⁷⁹⁾ トリフェニルホスフィンオキシド (entry 9)^{80,81)} のような Lewis 塩基が NCO として有効機能することが判明した. そこで, まずスルホキシド (S=O) が NCO としてこれまで利用されてこなかったことに着目して, 種々のスルホキシドの効果を検討した. その結果, 電子供与性のアルキル基が結合したスルホキシドほど活性が高く (entries 10-13), また DMSO の場合は, 3 当量用いることで反応が定量的に進行することが分かった (entry 14). 一方, ホスフィンオキシドにおいては, 分子内に 2 つのホスフィンオキシドユニットを持つ分子が特に有効であり, それらのユニットが適切な距離を持つことが重要であることが分かった (entry 15).

これらの結果を基に, 次に反応の不斉化を達成すべく, 光学活性な NCO の探索を開始した (Table 4). その結果, 反応基質によって最適な NCO が異なるものの, 光学活性なメチル *p*-トリルスルホキシド (3 当量) (entries 1-8) や光学活性 BINAP ジオキシド^{82,83)} (1-2 当量) (entries 9-13) を用いると, 高いエナンチオ選択性でアリル化生成物が得られることが分かった. 特に, 脂肪族ヒドラゾンの場合は光学活性スルホキシドが, 共役系のヒドラゾンの場合は光学活性 BINAP ジオキシドが有効であった. なお光学活性スルホキシドは, 酸性条件下でラセミ化するため, プロトン捕捉剤である 2-メチル-2-ブテンを添加することが有効であった. また, スルホキシドはより高い温度 (-40°C 以上) で分解し, 反応系が複雑化することが明らかとなっており, -78°C で NCO の効果を検討したことは, その効果を見出す上で幸運であった. 使用する光学活性 NCO の触媒量への低減化は今後の課題である.

3-3. エナンチオ選択的クロチル化反応^{60,62)} さらに, これらの光学活性 NCO はクロチル化反応にも良好に適用できることが分かった (Schemes 17, 18). この場合, 高い立体特異性がみられ, *E* 体のクロチルシランからは *syn* 体の生成物が, *Z* 体のクロチルシランからは *anti* 体の生成物が, それぞれ高いジアステレオ選択性及びエナンチオ選択性で得られることが判明した.

3-4. 立体化学の考察 反応のエナンチオ選択

Table 3. Investigation of NCOs in Allylation



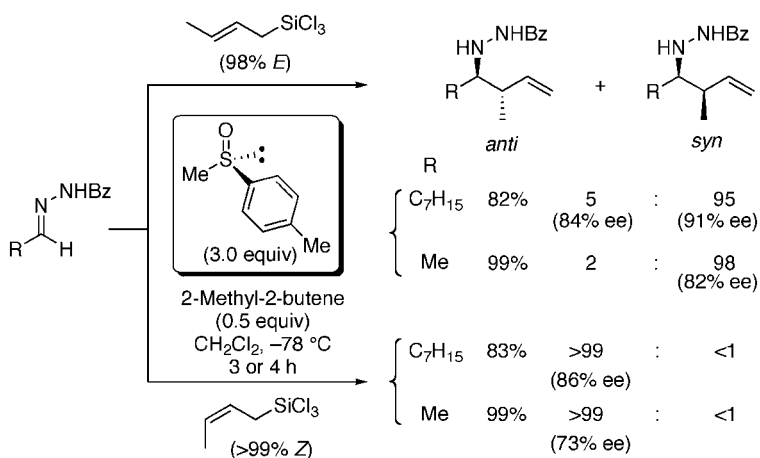
Entry	NCO	Yield/%	Entry	NCO	Yield/%
1	—	9	10	Ph ₂ SO	40
2	DMF	47	11	Bn ₂ SO	73
3	Pyridine <i>N</i> -Oxide	36	12		57
4	HMPA	64	13	PhMeSO	57
5	<i>N</i> -Methylpyrrolidinone	49	14	DMSO (3.0 equiv.)	99
6	Me ₂ NCONMe ₂	38	15		quant.
7	DMSO	65			
8	Sulfolane	9			
9	Ph ₃ P=O	70			

Table 4. Enantioselective Allylation of Various *N*-Acyldiazones

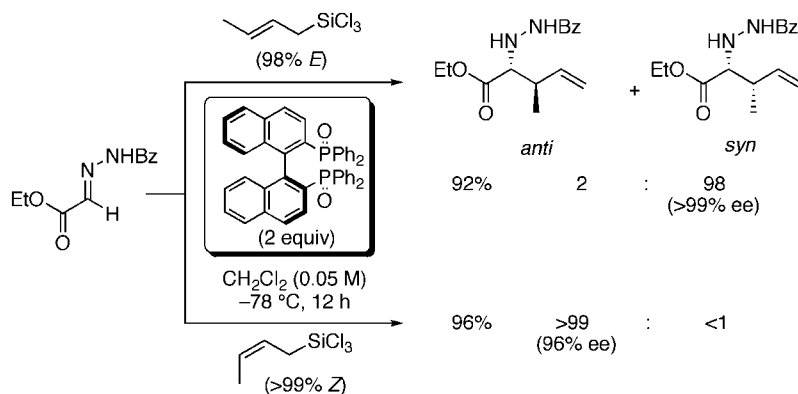
Entry	Chiral <i>NCO</i>	R	% Yield	% Ee
1		PhCH ₂ CH ₂	73	93
2		C ₇ H ₁₅	61	92
3		<i>i</i> Pr	80	98
4	(3.0 equiv.)	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	77	91
5	+	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	82	81
6		<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	69	89
7	(0.50 equiv.)	(<i>E</i>)-1-Octenyl	51	71
8		PhC=C	95	70

9		PhCH ₂ CH ₂	74	23 ^{a)}
10		Ph	19	75 ^{a)}
11		PhC=C	74	93 ^{a)}
12		EtO ₂ C	72	95 ^{a)}
13	(1 equiv.)	EtO ₂ C ^{b)}	91	98 ^{a)}

^{a)} The enantiomer was obtained, ^{b)} *S*)-BINAP (2 equiv.).



Scheme 17. Enantioselective Crotylation –1–



Scheme 18. Enantioselective Crotylation –2–

性の発現機構の詳細はいまだ不明であるが、反応機構は以下のように考察している。まず、基質としての *N*-アシルヒドラゾンの優位性を考慮すると、*N*-アシルヒドラゾンは、イミン窒素及びアシル酸素の 2 原子を介してケイ素にキレート結合していると考えられる (Scheme 14 参照)。Table 3 の entry 1 にも示したように、本反応は無触媒条件でもわずかに進行するのに対し、対応するアルデヒドでは全く進行しないことから考えても、*N*-アシル基の効果が大きいと考えられる。筆者らは、一般的なイミンがアリルトリクロロシランに対して反応性を示さない反面、2 座で結合可能な *N*-(*o*-ヒドロキシフェニル)イミンが良好な反応性を示すという知見も得ており、このこともキレート結合の可能性を支持している。⁸⁴⁾ また Leighton らは、キラルなクロロフェニルシランと *N*-アシルヒドラゾンから、HCl が脱離してアシル基 (アミド部位) がイミデート型で共有結合した化合物を得ていることから支持される。⁸⁵⁾ 一方、本反応ではアリルトリクロロシランに対して 2 当量以上の Lewis 塩基ユニットを用いた際に良好な結果が得られていることから、2 つの S=O 若しくは P=O が配位したケイ素種が反応活性種ではないかと推定される。高配位ケイ素化合物では 6 配位までが通常可能であるので、アリル基 (1 配位)、*N*-アシルヒドラゾン (2 配位)、NCO (2 配位) がケイ素上を占めるとなると、塩素には 1 つの配位座しか残らない。したがって、塩素 2 つが配位してケイ素が 7 配位を取るか、あるいは Leighton らのようにイミデート型になるのか、若しくは NCO が配位座を 1 つ空ける可能性が考えられるが、詳細は不明である。一方、ジアステレオ選択性の発現機構については、Scheme 19 に示す 6 員環状イソ形遷移状態モデルによって合理的に説明できる。*N*-アシルヒドラゾンは立体的に安定な *E* 配置を取るために、ケイ素の配位方向が規定され、置換基 R は擬アキシタル位を占めると考えられる。そのため、

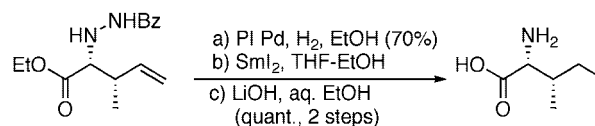
Z 配置からは *anti* 体が、*E* 配置からは *syn* 体が優先的に得られると説明できる。

3-5. 異常アミノ酸の不斉合成⁶²⁾ 最後に、本反応の応用を一例示す。Scheme 18 の反応で得られた *syn* 体のクロチル化生成物を、PI Pd 触媒⁸⁶⁾ によるオレフィン部位の水素化、SmI₂ による N-N 結合の切断、⁸⁷⁾ エステルの加水分解の 3 工程を施すことによって、高価な異常アミノ酸である D-アロイソロイシン⁸⁸⁻⁹⁰⁾ へと誘導することができた (Scheme 20)。

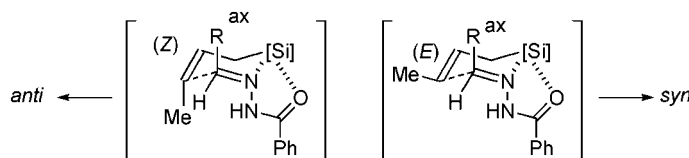
4. アンモニアを窒素源として用いる α -アミノアリル化反応⁹¹⁻⁹⁴⁾

4-1. 一級アミンの選択的合成法 上述したように、ヒドラゾンは安定なイミン等価体となり、アリルトリクロロシランを用いるエナンチオ選択的な反応においては、良好な立体選択性でホモアリルヒドラジドが得られることを明らかにした。これらの生成物は、それ自体 N-N 結合を有する化合物の合成中間体となり得る。一方、Scheme 20 に示したように、一級アミンへと誘導するためには N-N 結合を切断することが必要となる。一級アミンを直接的に得るために、より効率的な手法はないであろうか？そこで着目したのがアンモニアを窒素源として用いることである。

アンモニアは最も低分子な窒素化合物であり、一級アミンの合成においては安価かつ原子効率の高い窒素源となり得る。生体内においても、アミノ酸や核酸塩基などに含まれる窒素原子は、窒素固定の産物であるアンモニアを通して取り入れられている。しかし、化学プロセスにおいては、その反応性の低



Scheme 20. Asymmetric Synthesis of D-Alloisoleucine



Scheme 19. Transition State Models

さ、一級アミン生成物の過剰反応、選択性制御の困難さなどが障害となり、高収率かつ高選択性を持って一級アミンを与える反応はほとんど知られていない。⁹⁵⁾

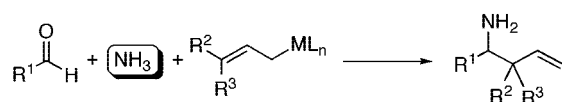
一方、Strecker 反応や Mannich 反応に代表される、カルボニル化合物、炭素求核剤、窒素求核剤の三成分反応は、窒素原子の導入を行いながら炭素-炭素結合形成を行う非常に効率的なアミン合成法である。⁹⁶⁻⁹⁹⁾ これらの反応においても、アンモニアを窒素源として用いる報告例があるものの、¹⁰⁰⁻¹⁰⁵⁾ 一般に生成物の過剰反応などによる低収率が問題となっている。筆者らは、アンモニアを用いる一級アミン合成の新展開を図るべく、カルボニル化合物、アリル化剤 (炭素求核剤) 及びアンモニアの三成分反応による一級ホモアリルアミンの選択的合成法 (α -アミノアリル化反応) の開発を開始した (Scheme 21)。

4-2. アリル化剤の探索と反応の最適化⁹¹⁾ 本反応に有効なアリル化剤を探索するに当たり、真っ先に着目したのがアリルボロン酸である。広く知られているように、ボロン酸化合物は、鈴木-宮浦カップリング反応において水や塩基の存在下でも有効に機能するカップリング試薬である。したがって、アンモニアを用いる本反応に好都合と考えたためである。調べてみると、アリルボロン酸は、アリル Grignard 試薬とホウ酸トリエステルとの反応後、酸加水分解することによって調製されている。¹⁰⁶⁾ すなわち、酸性水溶液に対しても安定な化合物である。一方、抽出で得られるエーテル溶液を濃縮して保存すると、徐々に分解してしまうことが報告されていた。そこで当初は、アリルボロン酸をエーテル溶液のまま用いて、ベンズアルデヒドとの反応を検討することとした。その結果、嬉しいことに、低収率ながら目的のホモアリルアミンがほぼ純粋に得られることが分かった。¹⁰⁷⁻¹¹¹⁾ 次に収率の改善を目指して、単離可能なアリルボロン酸エステルを用いることにした。まず、ジイソプロピルエステルを用い

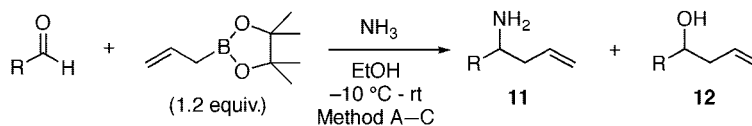
たところ反応は良好に進行したが、ジイソプロピルエステルの揮発性と安定性の低さから再現性のよい結果が得られなかった。そこで、シリカゲルクロマトグラフィーに対しても安定であることが一般に知られているピナコールエステル¹¹²⁾を用いたところ、再現性のよい結果を得ることができた。さらに反応条件の最適化により、Table 5 に示すように、アンモニアを過剰量用いることで (Method A-C)、ホモアリルアルコールの副生を防ぎ、目的とするホモアリルアミンを高収率、高化学選択性を持って得られることを明らかにした。本反応は高い基質一般性を示し、芳香族 (entries 1-6)、ヘテロ芳香族 (entries 7, 8)、 α 、 β -不飽和 (entry 9)、脂肪族アルデヒド (entries 10-12)、グリオキシル酸 (entry 13) において、ホモアリル一級アミン生成物が選択的に得られることが分かった。

4-3. α -アミノクロチル化反応⁹¹⁾ 一方、本反応に、(Z)-及び (E)-クロチルボロネート^{113,114)}を用いると、それぞれ *syn* 及び *anti* のアミノクロチル化生成物が高立体特異的に得られることを見出した (Scheme 22)。これを用いて異常アミノ酸の一種である (±)-アロイソロイシン (Scheme 20 参照) を、ラセミ体ではあるが、わずか 2 工程かつワンポットで高立体選択的に合成した (Scheme 23)。

4-4. 反応機構の考察⁹¹⁾ 本反応は、アルデヒドとアンモニアから反応系中で発生する *N*-無置換イミンが、アリルボロネートと化学選択的に反応することによって、進行しているものと推定される (Scheme 24)。実際、重エタノール若しくは重 THF 中、 -78°C 下でベンズアルデヒドとアンモニア及びホウ酸トリメチルを混合すると、*N*-無置換イミンが形成されることを NMR 実験によって確かめている。¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾ また、アンモニアを過剰量用いることによって、*N*-無置換イミンを与える平衡を有利にし、副反応であるアルデヒドのアリル化反応を抑えることができたため化学選択性が向上したと説明することができる。なお、*N*-無置換イミンの前駆体であるアミナルが $\text{S}_{\text{N}}2$ 的に反応し、ホモアリルアミンを与える可能性も否定できない。また、アリルボロネートとアンモニアからアミノホウ素化合物が形成され、それがアルデヒドと反応してホモアリルアミンを与える反応機構も考えられる。この可能性を示唆する研究として、杉野目は、(*N,N*-ジア



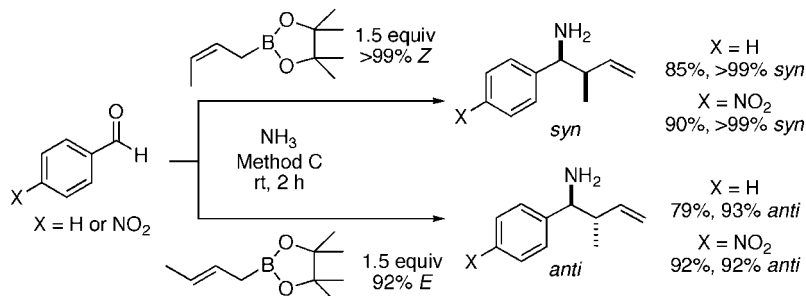
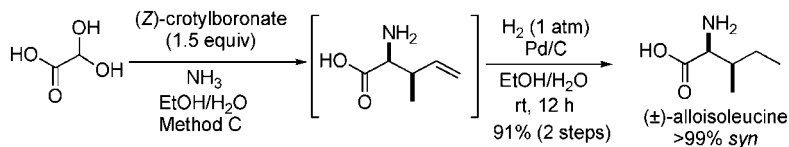
Scheme 21. α -Aminoallylation

Table 5. α -Aminoallylation of Various Aldehydes

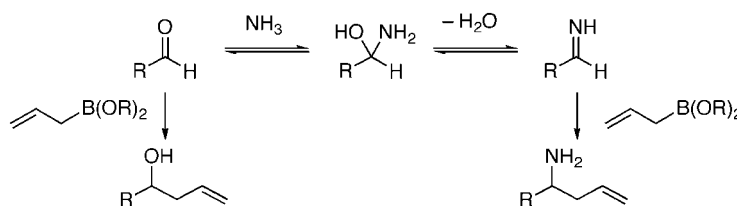
Method A: In EtOH saturated by NH_3 (addition of allylboronate to aldehyde)
 Method B: In EtOH with aq. NH_3 (28–30 wt%, ca. 20 equiv.)
 Method C: In EtOH saturated by NH_3 (addition of aldehyde to allylboronate)

Entry	R	Method	% Yield	
			11 ^{a)}	12 ^{b)}
1	Ph	A	84	3
2	Ph	B	80	8
3	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	A	96	<1
4	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	A	92	5
5	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	A	91	4
6	<i>o</i> -HOC ₆ H ₄	A	76	<1
7	2-pyridyl	A	85	nd
8	2-thienyl	A	77	12
9	(<i>E</i>)-PhCH=CH	A	75	3
10	Ph(CH ₂) ₂	C	78	3
11	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	C	80	4
12	(±)-PhCHMe	C	69 ^{c)}	4
13	HO ₂ C (hydrate)	B	quant.	nd

a) Isolated yields, b) NMR yields, c) *Syn/anti*=73/27.

Scheme 22. α -Aminocrotylation

Scheme 23. Two-step Synthesis of (±)-Alloisoleucine



Scheme 24. Assumed Reaction Pathway

ルキルアミノ) シアノボラン化合物及び (*N,N*-ジアルキルアミノ) ボロンエノラートがアルデヒドと反応し, α -アミノニトリル生成物及び β -アミノケトンを与えることを報告している.^{118,119)}

さて, 反応の一次生成物である一級アミンが, アルデヒドとイミンを形成して, さらにアリルポロネートと反応すると過剰反応生成物である二級アミンが得られることになるが, 本反応系ではそのような副反応がみられていない (Scheme 25). 実際, アンモニアの使用量を減らした条件では, *N*-置換イミンの形成のみが確認されている. 一方, アンモニアの代わりにイソプロピルアミンやベンジルアミンを用いて反応を行うと, やはり対応するイミンの生成のみがみられるだけで, 過剰反応生成物は得られない. すなわち, アリルポロネートはアンモニア由来の *N*-無置換イミンに特異的に高い反応性を示していることになる. この理由としては, アリルポロネートが反応するためにはイミンの幾何配置が重要であり, *Z*配置である必要があるためと考えている. すなわち, *N*-無置換イミンの場合は容易に *Z*配置を取ることができるのに対し, *N*-置換イミンの場合は置換基の嵩高さにより *Z*配置を取り難いため反応性が極端に低下したと説明することができる. 現在これを支持する結果も得られている.

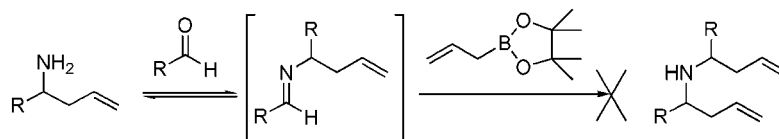
一方, このイミンの幾何配置は, アミノクロチル化反応の立体化学を理解する上でも非常に重要である. 観測された高い立体特異性は, Scheme 26 に示す 6員環イス型遷移状態によって説明できる. すなわち, アンモニアに由来する *N*-無置換イミンは, *Z*配置を容易に取ることができるため, アルデヒド

由来の置換基 *R* が擬エクアトリアル位を占めた遷移状態を経由することができる. その結果, *Z*体のポロネートからは *syn* 体の生成物が, *E*体のポロネートからは *anti* 体の生成物が優先的に得られたと説明することができる. このジアステレオ選択性は, アルデヒドの Type I 型のクロチル化反応の立体化学に類似したものであり,^{120,121)} 前節で示した *N*-アシルヒドラゾンの反応でみられたジアステレオ選択性 (Schemes 17—20) とはセンスが逆である. *N*-アシルヒドラゾンの場合は, 置換基 *R* が擬アキシシャル位を占めるためである.

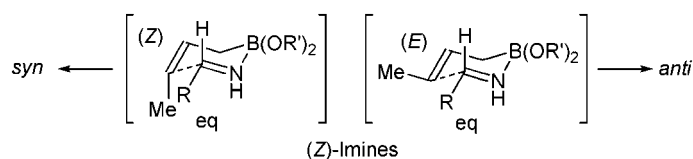
4-5. 不斉合成への展開⁹¹⁾ 一方, キラルなアルデヒドの反応では, 良好な *syn*-ジアステレオ面選択性を示すことを見出した. 特に, α 位に水酸基を有するアルデヒドの反応では, 高い *syn* 選択性を発現し, これを用いてアミノ糖の一種である *L*-アコサミン誘導體^{122,123)} を効率的に得ることができた (Scheme 27). この選択性の発現は, イミン水素と α 位水酸基とが水素結合を形成したキレーション型遷移状態 (Fig. 3) を想定することによって説明することが可能である.

さらに, 光学活性アリルポロネート¹²⁴⁾ を用いると, 低いながらもエナンチオ選択性の発現がみられ, 本反応の不斉反応への展開を示すことができた (Scheme 28).

4-6. アンモニア水の利用⁹²⁾ さて上述の反応では, 基本的にアンモニアガスで飽和させたエタノールを窒素源かつ反応媒体として用いて良好な結果を得ている. しかし, アンモニアガスに代わり取り扱い容易なアンモニア水を用いることができ



Scheme 25. No Incorporation of Overreaction



Scheme 26. Transition State Models

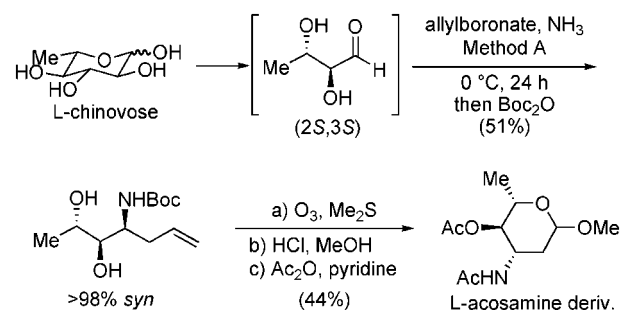
ば、本反応をさらに有用なものとする。また、アンモニアが水に対して最も高い溶解性を示すことを利用できることも大きな利点である。そこで、3-フェニルプロパナルとアリルボロネートとの反応をアンモニア水中で検討した。その結果、本反応は添加剤なしでは収率、化学選択性がともに低いものの、アニオン性界面活性剤であるドデシルベンゼンスルホン酸 (DBSA) やそのナトリウム塩 (SDBS) を添加すると、反応が選択的かつ円滑に進行することを見出した (Scheme 29)。¹²⁵⁻¹²⁷⁾ DBSA を用いる本手法は、種々の脂肪族、芳香族、ヘテロ芳香族アルデヒドの反応に有効である。また、2-ピリジンカルボキシアルデヒドのアミノクロチル化においては、Scheme 22 と同様な立体特異性が観測された (Scheme 30) アミン生成物は酸塩基抽出によって分離が容易であり、グラムスケールでの反応も可能である。⁹⁴⁾ なお、グリオキシル酸やグルコースなどの水溶性アルデヒドの反応にも現在展開しており、良好な結果を得ている。

4-7. ヒドロキシグリシンのアリル化反応⁹³⁾

さて本三成分反応は、カルボニル化合物とアンモニアから系中調製される不安定なアミナルや *N*-無置換イミンが中間体となって進行していると考えられる (Scheme 24 参照)。そこで、グリオキシル酸とアンモニアから容易に調製できるアミナルの一種であるヒドロキシグリシン¹²⁸⁾に着目し、アリルボロネートとの反応を検討することとした。その結果、メタノール中、触媒量のトリエチルアミン存在下で反応は円滑に進行し、目的のアリルグリシンが高収率で得られることを見出した (Scheme 31)。

また、クロチルボロネートの反応では、*Z* 体からは *syn*、*E* 体からは *anti* の γ -付加生成物がそれぞれ高い立体特異性を持って得られた (Scheme 32, 上 2 式)。同様に、種々の置換アリルボロネートの反応を検討したところ、いずれも良好な収率、高

い立体選択性で対応するアリルグリシン誘導体を得ることができた (Scheme 32, 下 4 式)。これらの反応においては、目的の γ -付加体以外にも、数%



Scheme 27. Synthesis of L-Acosamine Derivative

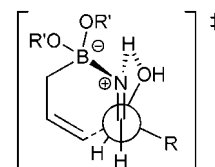
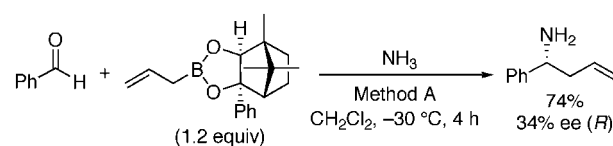
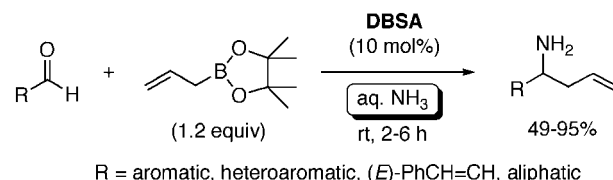


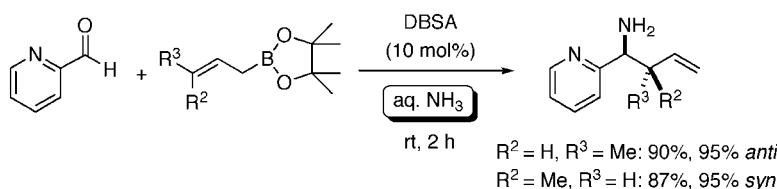
Fig. 3. Proposed Transition State



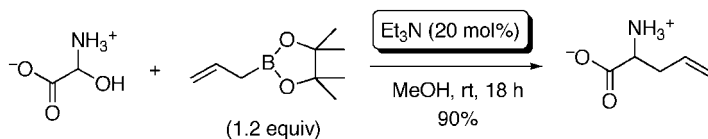
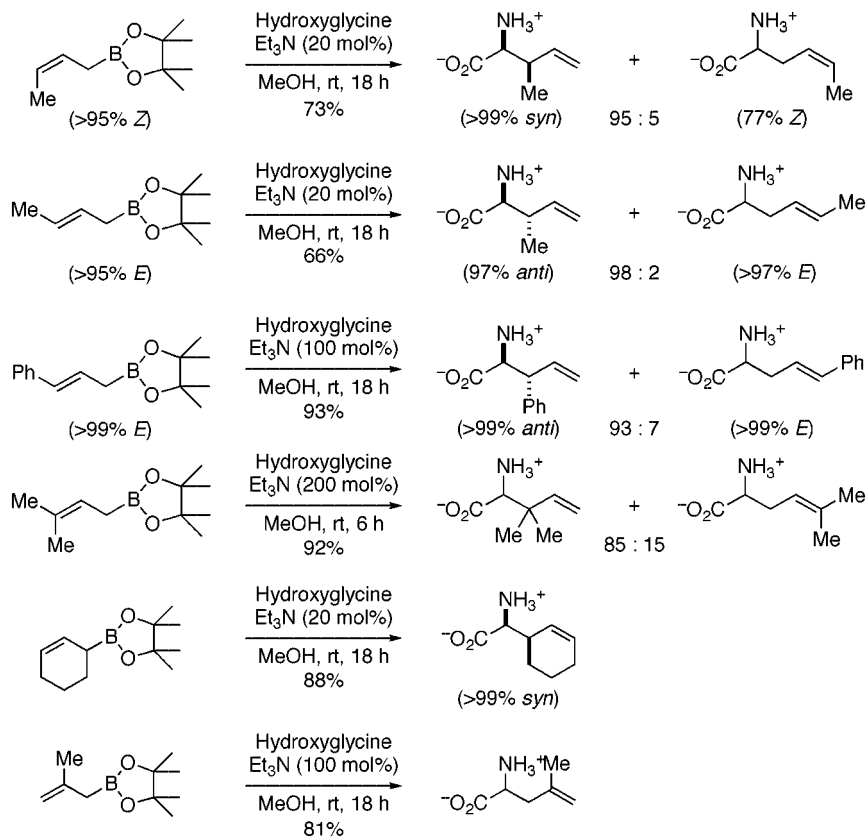
Scheme 28. Enantioselective α -Aminoallylation



Scheme 29. α -Aminoallylation in Aqueous Ammonia with DBSA



Scheme 30. α -Aminocrotylation in Aqueous Ammonia with DBSA

Scheme 31. Alkylation of α -Hydroxyglycine

Scheme 32. Reaction with Substituted Allylboronates

の α -付加体の副生がみられた。特に、(Z)-クロチルボロネートの反応ではZ体の α -付加体が、(E)-クロチルボロネートの反応ではE体の α -付加体が優先的に得られていることは興味深い。

そこで、これらの α -付加体の生成は、 γ -付加体とグリオキシル酸から形成されるイミンの2-アザ-Cope転位によるものではないかと考え、NMR実験による検証を行った (Scheme 33)。その結果、(a) 一旦単離した *syn* 及び *anti* の γ -クロチル付加体はグリオキシル酸の非存在下では異性化しないこと、(b) 触媒量 (0.1 当量) のグリオキシル酸が存在すると、いずれも徐々に α -付加体へと異性化すること、(c) *anti* 体からはE体の α -付加体が、*syn* 体からはZ体の α -付加体が優先して得られるこ

と、(d) *anti* の γ -付加体の異性化速度は、*syn* の γ -付加体のそれよりも2倍程度速いこと (Fig. 4)、が判明した。

これらの結果は、Scheme 33 に予想した6員環イス型遷移状態を経由する2-アザ-Cope転位によって合理的に説明することができる。すなわち、*anti* 体の反応では、すべての置換基がエクアトリアル配向を取れるため、転位は有利となり、E体の α -付加体を得られたのに対し、*syn* 体の転位では、メチル基がアキシアル配向するため、転位が若干不利となり、Z体の α -付加体を得られたと理解することができる。

ところで、2-アザ-Cope転位 [イミニウムイオンを経由する場合は2-アゾニア-Cope転位] は平

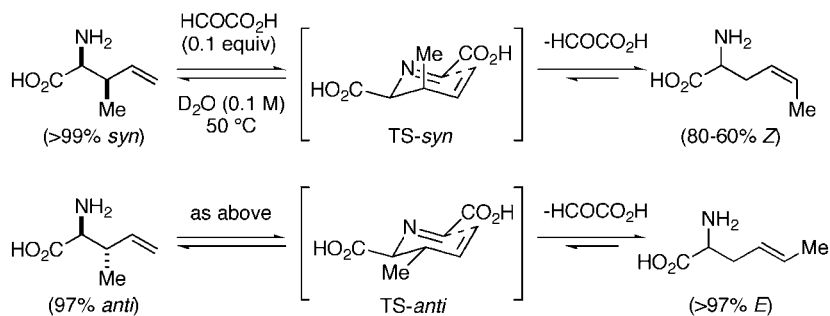
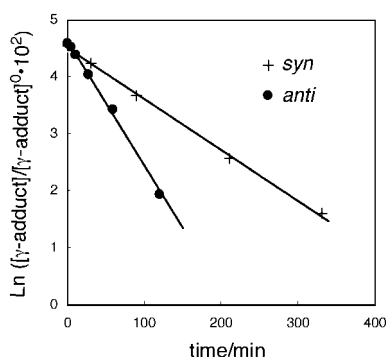
Scheme 33. Isomerization of γ -Adducts to α -Adducts

Fig. 4. Reaction Profiles of Isomerization

平衡反応であるため、有機合成化学的には利用例が少ないのが現状である。¹²⁹⁻¹³¹ 上述の反応では、 α -付加体が γ -付加体に比べて熱力学的に安定なために、平衡が移動し α -付加体が優位に得られた。一方 Overman らは、不可逆な Mannich 反応と組み合わせることによってイミニウムイオン中間体を捕捉し、ピロリジン環合成へと展開している。^{132,133} このように、平衡を生成系に偏らせる何らかの工夫がなされれば、有用な有機合成反応に展開できる可能性を秘めている。このような観点から、現在、不斉補助基を用いるエナンチオ選択的な 2-アザ-Cope 転位による光学活性一級ホモアリルアミンの合成に展開しており良好な結果を得ている。^{134,135}

一方、不斉源の有効利用の観点から、アミノアリル化反応の不斉触媒化も検討しており、有効なアリル化剤と触媒系について初期的な知見を得ている。¹³⁶

5. まとめ

以上、筆者が携わってきた含窒素化合物の新規合成法の開発について解説した。いずれも C=N 二重結合に対する求核付加反応を基軸とする反応であるが、カルバメート、アシルヒドラジンそしてアンモ

ニアを窒素源として積極的に活用することによって、それぞれの特徴を生かした立体選択的な反応を開発するができたと考えている。これらの手法が、医薬品などの合成プロセスに新たな方法論を提供するものと期待している。

謝辞 本研究において終始御指導を賜りました東京大学大学院薬学系研究科・小林 修教授にこの場を借りてお礼申し上げます。また、本研究の成果は、現在、理化学研究所におられる眞鍋 敬博士を始め研究室のメンバーとのディスカッションの賜物であり、実験の労苦をともに分かち合った学生諸氏や社会人の方々（カルバメート：萩尾浩之君、平林亮治博士、角元兼太郎君、アシルヒドラジン：平林亮治博士、小川知香子博士、小西英之君、Fabrice Robvieux 博士、Uwe Schneider 博士、アンモニア：平野圭一君、森 智恵子さん、益子浩之君、小西英之君）の惜しめない努力の賜物であります。ここに名前を挙げて厚くお礼申し上げます。

REFERENCES AND NOTES

- 1) Gabriel S., *Ber. Deuts Chem Ges.*, **20**, 2224-2236 (1887).
- 2) Scriven E. F. V., Turnbull K., *Chem. Rev.*, **88**, 297-368 (1988).
- 3) Fukuyama T., Kan N., *Chem. Commun.*, 353-359 (2004).
- 4) Sugiura M., Kobayashi S., *Org. Lett.*, **3**, 477-480 (2001).
- 5) Sugiura M., Hagio H., Hirabayashi R., Kobayashi S., *Synlett*, 1225-1228 (2001).
- 6) Sugiura M., Hagio H., Hirabayashi R., Kobayashi S., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 12510-12517 (2001).

- 7) Sugiura M., Hagio H., Kobayashi S., *Helv. Chim. Acta*, **85**, 3678–3691 (2002).
- 8) Jang C. S., Fu F. Y., Wang C. Y., Huang K. C., Lu G., Chou T. C., *Science*, **103**, 59 (1946).
- 9) Kobayashi S., Ueno M., Suzuki R., Ishitani H., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2175–2178 (1999).
- 10) Kobayashi S., Ueno M., Suzuki R., Ishitani H., Kim H.-S., Wataya Y., *J. Org. Chem.*, **64**, 6833–6841 (1999).
- 11) For reviews on febrifugines, *see* Refs. 12) and 13).
- 12) Takeuchi Y., Harayama T., *Trends in Heterocycl. Chem.*, **7**, 65–74 (2001).
- 13) Takeuchi Y., Harayama T., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **59**, 569–575 (2001).
- 14) Okitsu O., Suzuki R., Kobayashi S., *Synlett*, 989–990 (2000).
- 15) Okitsu O., Suzuki R., Kobayashi S., *J. Org. Chem.*, **66**, 809–823 (2001).
- 16) For ring-opening reactions of *N*-nucleosides and related compounds by Grignard reagents or diisobutylaluminum hydride, *see* Refs. 17–23).
- 17) Nagai M., Gaudino J. J., Wilcox C. S., *Synthesis*, 163–168 (1992).
- 18) Lay L., Nicotra F., Paganini A., Pangrazio C., Panza L., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4555–4558 (1993).
- 19) Cipolla L., Lay L., Nicotra F., Pangrazio C., Panza L., *Tetrahedron*, **51**, 4679–4690 (1995).
- 20) Cipolla L., La Ferla B., Peri F., Nicotra F., *Chem. Commun.*, 1289–1290 (2000).
- 21) Bortolussi M., Cinquin C., Bloch R., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8729–8732 (1996).
- 22) Kawana M., *Chem. Lett.*, 1541–1542 (1981).
- 23) Hirota K., Monguchi Y., Kitade Y., Sajiki H., *Tetrahedron*, **53**, 16683–16698 (1997).
- 24) For ring-opening reactions of *N*-glycosides induced by Lewis acids, *see* Ref. 25).
- 25) Deloisy S., Kunz H., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 791–794 (1998).
- 26) For a recent application of glycosyl azide for synthesis of glycosylamides, *see* Ref. 27).
- 27) Damkaci F., DeShong P., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 4008–4009 (2003).
- 28) Related reactions of benzamides have been reported, *see* Ref. 29).
- 29) Chen J., Crooks P. A., Hussain A., *Int. J. Pharm.* **123**, 95–101 (1995).
- 30) For reviews on the chemistry of *N*-acyliminium ions and related intermediates, *see* Refs. 31) and 32).
- 31) Hiemstra H., Speckamp W. N., “Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2,” eds. by Trost B. M., Fleming I., Pergamon, Oxford, 1991, pp. 1047–1082.
- 32) Speckamp W. N., Moolenaar M. J., *Tetrahedron*, **56**, 3817–3856 (2000).
- 33) For classification of *X,Y*-acetals, *see* Ref. 34).
- 34) Gabbutt C. D., Hepworth J. D., “Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Vol. 4,” eds. by Katritzky A. R., Meth-Cohn, O., Rees C. W., Vol. ed. by Kirby G. W., Pergamon, Oxford, 1995, pp 293–349.
- 35) Greene T. W., Wuts P. G. M., “Protective Groups in Organic Synthesis, Third ed.,” John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999.
- 36) Kahne et al. first reported *N*-glycosylation of acetamide with glycosyl sulfoxides in the presence of triflic anhydride, *see* Ref. 37). More recently, synthesis of β -glybosylcarbamate using the Burgess reagent was reported by Nicolaou, *see* Ref. 38). Takahashi et al. reported *N*-glycosylation of primary amides using glycosyl β -*N*-phenyltrifluoroacetimidate and Me₃SiOTf catalyst, *see* Ref. 39). Recently, our group has developed dehydrative glycosylation of benzyl carbamate in water, *see* Ref. 40).
- 37) Kahne D., Walker S., Cheng Y., Van Engen D., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6881–6882 (1989).
- 38) Nicolaou K. C., Snyder S. A., Nalbandian A. Z., Longbottom D. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 6234–6235 (2004).
- 39) Tanaka H., Iwata Y., Takahashi D., Adachi M., Takahashi T., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 1630–1631 (2005).
- 40) Aoyama N., Kobayashi S., *Chem. Lett.*, **35**, 238–239 (2006).
- 41) It was reported that *tert*-butyldimethylsilyloxy group has smaller lone pair on oxygen than methoxy group, *see* Ref. 42).
- 42) Gung B. M., Wolf M. A., *J. Org. Chem.*, **58**, 7038–7044 (1993).
- 43) For recent syntheses of febrifugines, *see* Ref. 44) and references cited therein.

- 44) Katoh M., Matsune R., Honda T., *Heterocycles*, **37**, 189–204 (2006).
- 45) For isolation of sedacryptine see Ref. 46). For syntheses of sedacryptine, see Refs. 47)–49).
- 46) Hootelé C., Colau B., Halin F., *Tetrahedron Lett.*, **21**, 5061–5062 (1980).
- 47) Natsume M., Ogawa M., *Heterocycles*, **20**, 601–605 (1983).
- 48) Akiyama E., Hiramama M., *Synlett*, 100–102 (1996).
- 49) Plehiers M., Hootelé C., *Can. J. Chem.*, **74**, 2444–2453 (1996).
- 50) For recent syntheses of (2*S*,3*R*,4*R*)-2-hydroxymethylpyrrolidine-3,4-diol, see Refs. 51–54).
- 51) Wang C.-C., Luo S.-Y., Shie C.-R., Hung S.-C., *Org. Lett.*, **4**, 847–849 (2002).
- 52) Lei A., Liu G., Lu X., *J. Org. Chem.*, **67**, 974–980 (2002).
- 53) Kim J. H., Yang M. S., Lee W. S., Park K. H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2877–2880 (1998).
- 54) Huang Y., Dalton D. R., Carroll P. J., *J. Org. Chem.*, **62**, 372–376 (1997).
- 55) Recently, our methodology was utilized for stereoselective synthesis of an iminosugar, see Ref. 56).
- 56) Liautard V., Desvergnés V., Martin O. R., *Org. Lett.*, **8**, 1299–1302 (2006).
- 57) Hirabayashi R., Ogawa C., Sugiura M., Kobayashi S., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 9493–9499 (2001).
- 58) Ogawa C., Sugiura M., Kobayashi S., *J. Org. Chem.*, **67**, 5359–5364 (2002).
- 59) Ogawa C., Sugiura M., Kobayashi S., *Chem. Commun.*, 192–193 (2003).
- 60) Kobayashi S., Ogawa C., Konishi H., Sugiura M., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6610–6611 (2003).
- 61) Ogawa C., Konishi H., Sugiura M., Kobayashi S., *Org. Biomol. Chem.*, **2**, 446–448 (2004).
- 62) Ogawa C., Sugiura M., Kobayashi S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 6491–6493 (2004).
- 63) Schneider U., Sugiura M., Kobayashi S., *Adv. Synth. Cat.*, **348**, 323–329 (2006).
- 64) “The Chemistry of Amides,” eds. by Patai S., Zabicky J., John Wiley and Sons, New York, 1970, pp. 515–600 and references therein.
- 65) For a review on *N*-acylhydrazones as electrophiles in organic synthesis, see Ref. 66).
- 66) Sugiura M., Kobayashi S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 5176–5186 (2005).
- 67) Kobayashi S., Nishio K., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3453–3456 (1993).
- 68) Kobayashi S., Nishio K., *J. Org. Chem.*, **59**, 6620–6628 (1994).
- 69) Kobayashi S., Hirabayashi R., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6942–6943 (1999). See also 57).
- 70) For reviews on pentacoordinated silicon chemistry, see Refs. 71) and 72).
- 71) Chuit C., Corriu R. J. P., Reye C., Young J. C., *Chem. Rev.*, **93**, 1371–1448 (1993).
- 72) Sakurai H., *Synlett*, 1–8 (1989).
- 73) For reviews, see Refs. 74) and 75).
- 74) Kobayashi S., Sugiura M., Ogawa C., *Adv. Synth. Cat.*, **346**, 1023–1034 (2004).
- 75) Orita Y., Nakajima M., *Synthesis*, 1391–1401 (2006).
- 76) Use of sulfoxides as *NCOs* have been reported after our report, see Refs. 77–79).
- 77) Massa A., Malcov A. V., Kocovsky P., Scettri A., *Tetrahedron Lett.*, **44**, 7179–7181 (2003).
- 78) Rowlands G. J., Barnes W. K., *Chem. Commun.*, 2712–2713 (2003).
- 79) Fernández I., Valdivia V., Gori B., Alcudia F., Álvarez E., Khair N., *Org. Lett.*, **7**, 1307–1310 (2005).
- 80) Triphenylphosphine oxide was used for allylation of aldehydes with allyltrichlorosilane, see Ref. 81).
- 81) Short J. D., Attenoux S., Berrisford D. J., *Tetrahedron Lett.*, **13**, 2351–2354 (1997).
- 82) Use of BINAP dioxide as a *NCO* has been reported after our report, see Ref. 83) and references cited therein.
- 83) Kotani S., Hashimoto S., Nakajima M., *Synlett*, 1116–1118 (2006).
- 84) Sugiura M., Rovbieux F., Kobayashi S., *Synlett*, 1749–1751 (2003).
- 85) Berger R., Duff K., Leighton J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 5686–5687 (2004).
- 86) Akiyama R., Kobayashi S., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 3412–3413 (2003).
- 87) Burk M. J., Feaster J. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6266–6267 (1992).
- 88) For recent syntheses of alloisoleucine, see Refs. 89) and 90).
- 89) Noda H., Sakai K., Murakami H., *Tetrahe-*

- dron: Asymmetry*, **13**, 2649–2652 (2002).
- 90) Evans D. A., Aye Y., Wu J., *Org. Lett.*, **8**, 2071–2073 (2006).
- 91) Sugiura M., Hirano K., Kobayashi S., *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 7182–7183 (2004).
- 92) Kobayashi S., Hirano K., Sugiura M., *Chem. Commun.*, 104–106 (2005).
- 93) Sugiura M., Mori C., Hirano K., Kobayashi S., *Can. J. Chem.*, **83**, 937–942 (2005).
- 94) Sugiura M., Hirano K., Kobayashi S., *Org. Synth.*, **83**, 170–176 (2005).
- 95) Jeyaraman R., “Synthetic Reagents, Vol. 5,” eds. by Pizey J. S., Horwood E., Wiley, New York, 1983, pp. 9–83.
- 96) For reviews, see Refs. 97–99).
- 97) Hellmann G., Opitz H., “ α -Aminoalkylierung,” Verlag Chemie, Weinheim, 1961.
- 98) Dömling A., Ugi I., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 3168–3210 (2000).
- 99) von Wangelin A. J., Neumann H., Gördes D., Klaus S., Strübing D., Beller M., *Chem. Eur. J.*, **9**, 4286–4294 (2003).
- 100) For examples, see Refs. 101–105).
- 101) Strecker A., *Liebigs Ann. Chem.*, **75**, 27–45 (1850).
- 102) Mannich C., Krösche W., *Arch. Pharm.*, **250**, 647–667 (1912).
- 103) Reeve W., Fine L. W., *J. Org. Chem.*, **29**, 1148–1150 (1964).
- 104) Ugi I., Steinbrückner C., *Angew. Chem.*, **72**, 267–268 (1960).
- 105) Natchev I. A., *Tetrahedron*, **44**, 1511–1522 (1988).
- 106) Brown H. C., Racherla U. S., Pellechia P. J., *J. Org. Chem.*, **55**, 1868–1874 (1990).
- 107) Petasis et al. developed a novel synthetic method of allylic and benzylic amines from hydroxyl- or carboxylaldehydes, amines (one example with ammonia), and vinyl or aryl boronic acids. For leading references, see Refs. 108) and 109). They also reported reactions of α,β -unsaturated aldehydes (α -keto acids or esters), amines, and allylboronates in the ACS meetings, see Refs. 110) and 111).
- 108) Petasis N. A., Zavialov I. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 445–446 (1997).
- 109) Petasis N. A., Zavialov I. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 11798–11799 (1998).
- 110) Petasis N. A., Boral S., Giovanni Y., Abstract of papers, the 219th ACS National Meeting, ORGN-520.
- 111) Petasis N. A., Boral S., Abstract of papers, the 221st ACS National Meeting, ORGN-524.
- 112) Roush W. R., Walts A. E., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3427–3430 (1985).
- 113) Roush W. R., Adam M. A., Walts A. E., Harris D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3422–3434 (1986).
- 114) Hoffmann R. W., Ladner W., Ditrich K., *Liebigs Ann. Chem.*, 883–889 (1989).
- 115) In asymmetric allylboration of *N*-silylimines, formation of *N*-unsubstituted imines as reactive intermediates was suggested, see Refs. 116) and 117). See also section B. 2 of Ref. 84).
- 116) Chen G.-M., Ramachandran P. V., Brown H. C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 825–826 (1999).
- 117) Chen G.-M., Brown H. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4217–4218 (2000).
- 118) Suginome M., Yamamoto A., Ito Y., *Chem. Commun.*, 1392–1393 (2002).
- 119) Suginome M., Uehlin L., Yamamoto A., Murakami M., *Org. Lett.*, **6**, 1167–1169 (2004).
- 120) For a recent review on allylation of carbonyl compounds, see Ref. 121).
- 121) For a review : Denmark S. E., Fu J., *Chem. Rev.*, **103**, 2763–2793 (2003).
- 122) For a recent synthesis of L-acosamine, see Ref. 123).
- 123) Ginesta X., Pastó M., Pericas M. A., Riera A., *Org. Lett.*, **5**, 3001–3004 (2003).
- 124) Herold T., Schrott U., Hoffmann R. W., *Chem. Ber.*, **114**, 359–374 (1981).
- 125) Examples from our group for use of DBSA in water, see Refs. 126) and 127).
- 126) Manabe K., Mori Y., Kobayashi S., *Synlett*, 1401–1402 (1999).
- 127) Manabe K., Imura S., Sun X.-M., Kobayashi S., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 11971–11978 (2002).
- 128) Hoefnagel A., van Bekkum H., Peters J. A., *J. Org. Chem.*, **57**, 3916–3921 (1992).
- 129) For the pioneering work on 2-aza (or azonia)-Cope rearrangement, see Ref. 130). For a review, see Ref. 131).
- 130) Horowitz R. M., Geissman T. A., *J. Am.*

- Chem. Soc.*, **72**, 1518–1522 (1950).
- 131) Przheval'skii N. M., Grandberg I. I., *Usp. Khim.*, **56**, 814–843 (1987).
- 132) Overman L. E., Kakimoto M., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1310–1312 (1979).
- 133) Overman L. E., *Acc. Chem. Res.*, **25**, 352–359 (1992).
- 134) After the submission of this manuscript, our work concerning this topic was published, see Ref. 135).
- 135) Sugiura M., Mori C., Kobayashi S., *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 11038–11039 (2006).
- 136) Sugiura M., Kobayashi S., Hirano K., Mori C., OMCOS13, Geneva, Switzerland, July 2005, p. 613.