

新規イミノシクロブテノンの合成研究および
 β -ラクタム環合成への展開

平成 18 年 度

三重大学大学院工学研究科
博士前期課程 分子素材工学専攻

山 口 紫

研究題目

新規イミノシクロブテノンの合成研究および

β -ラクタム環合成への展開



平成 18 年度

三重大学大学院工学研究科 博士前期課程分子素材工学専攻

山口 紫

目次

序論

本論

第一章 共役付加反応を用いるイミノシクロブテノンの合成

- 第一節 従来のシクロブテノンの合成法および天然物合成とその有用性
- 第二節 ケテンシリルアセタールのアルキニルケチミンへの共役付加反応を用いるイミノシクロブテノンの合成
- 第三節 イミノシクロブテノンの官能基変換

第二章 イミノシクロブテノンのイミノ基選択的還元によるアミノシクロブテノンの合成

- 第一節 従来のイミノ基の還元とその官能基選択性
- 第二節 イミノシクロブテノンのイミノ基選択的還元によるアミノシクロブテノンの合成

第三章 アミノシクロブテノンからの β -ラクタム環の構築と生理活性化合物への誘導

- 第一節 従来の β -ラクタム環の合成法および天然物合成とその有用性
- 第二節 アミノシクロブテノンからの β -ラクタム環の構築

実験の部

総括

参考文献

謝辞

序論¹⁾

有機合成とは、有機化学反応によって物を作り出す作業であり、結局の目的は人類にとって有用な物質を合成することによって、人類の幸福に貢献することである。有機合成の未発達時代だけでなく現代においても、有用な化合物を効率よく自由に合成するために、種々の合成反応や反応剤を開発していく必要がある。

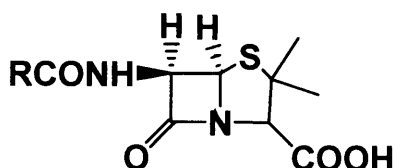
そこで、本研究では有用な化合物として窒素原子を含む有機化合物を合成し、生理活性を有する化合物への誘導を目的とした。また更なる変換反応の開発を行った。序論では、窒素原子を含む化合物とその合成または変換反応、及び有機化学における歴史や有用性について述べる事にする。

窒素原子は、有機化合物の構成要因として組み込まれて、あまねく生物界に分布し、生物の本質と深い関わりを持っている。すなわち、窒素原子はタンパク質の必須成分として生命そのものを形成し、また、核酸、酵素などの生命機能維持に不可欠な高分子有機化合物にはすべて含まれている。低分子の側から見れば、今日一般に用いられている合成医薬品はもちろんのこと、天然有機化合物であるアルカロイド、抗生物質、ビタミンやアミノ酸などのほとんどは窒素を含む有機化合物であり、生理活性物質の多くのものを網羅している。

例えば、今まで報告されてきた抗生物質の種類は 3200 以上と言われているが、その 90% 以上は窒素を構成元素として含んでいる。その中には、 β -ラクタム環を基本骨格として有する化合物も多く含まれており、主要な抗生物質の一つとしてペニシリンが挙げられる。

ペニシリンは、 β -ラクタムチアゾリジン骨格を持ち、その6位のアミノ基に各種の酸がアミド結合している。天然に存在しているペニシリンは7種類あるが、基本骨格は **Scheme 1** に示したものである。

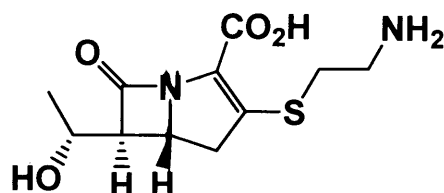
Scheme 1



また、1959年には坂口、松雄ら、更に Batcheler らによってこの骨格が人工的に作られるようになり、化学的に多様なペニシリンを作り出すことで、生理活性や医薬としての有用性が更に増したのである。

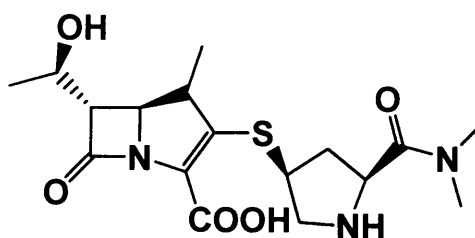
さらに、ペニシリンとは異なり硫黄原子を基本骨格に含まない、天然の β -カルバペネム系抗生物質の一つとしてチエナマイシンが挙げられ、その基本骨格は **Scheme 2** に示したものである。

Scheme 2



チエナマイシン自体は化学的安定性や生体内での安定性の低い天然の化合物であり、ここから更なる官能基変換を行うことにより、医薬品の主成分として有用であり、現在も多くの医薬品に使用されている新世代カルバペネムと呼ばれるメロペネムの様な、安定で副作用のない化合物への誘導が可能となる (**Scheme 3**)。

Scheme 3



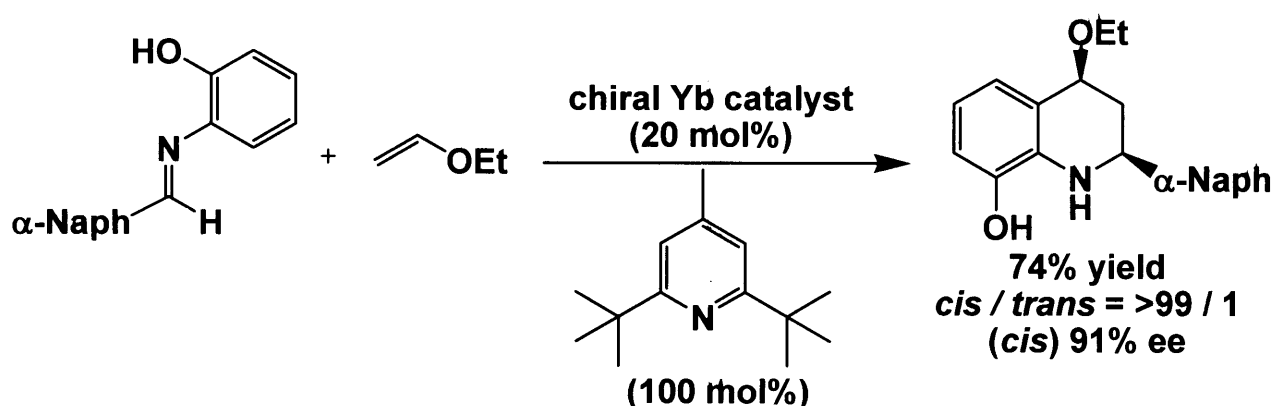
このように、化学の最重要課題である“人類の健康に関する化学”の観点から見ても、含窒素有機化合物はこうしたファインケミカルズの合成中間体として実用上重要である。よって、高付加価値性を高めるためにも、また資源、エネルギー並びに環境保全的立場からも、今後は従来の合成行程数を大幅に減らした、効率的な合成法の開発が要求されている。

一般に有機化合物の資源は、今日では石油に求められ、ナフサの分解によりエチレン、プロピレンなどを得て、これより脂肪族化合物が合成される。また、ベンゼンやトルエンやキシレンのような芳香族炭化水素も石油中のナフテンの接触改質によって得られる。したがって、ナイトロジェンファインケミカルズは、これらの化合物への種々の方法によって窒素を導入することによって得られ、複雑な含窒素複素環化合物も合成されるのである。

こうした含窒素有機化合物を合成するための反応の代表例として、イミンへの求核付加反応があり、これは炭素－炭素結合形成において最も重要な反応であると言える。例えば、代表的なイミンの付加反応として、アザ Diels-Alder 反応が知られている。この反応は、ピペリジンやテトラヒドロキノリンのような窒素原子を含むヘテロ環化合物を合成するのに役立っている。

1996 年、小林らはイッテルビウムトリフラートまたはスカンジウムトリフラート、(*R*)-(+)-ビナフトール、DBU からなる錯体の存在下、2-アミノフェノールとアルデヒドから調製されるイミンに、種々のジエノフィルを作用させると、不斉アザ Diels-Alder 反応が円滑に進行し、テトラヒドロキノリン誘導体が高収率、高ジアステレオ選択性、かつ高エナンチオ選択性をもって合成できることを明らかにしている (Scheme 4)。²⁾

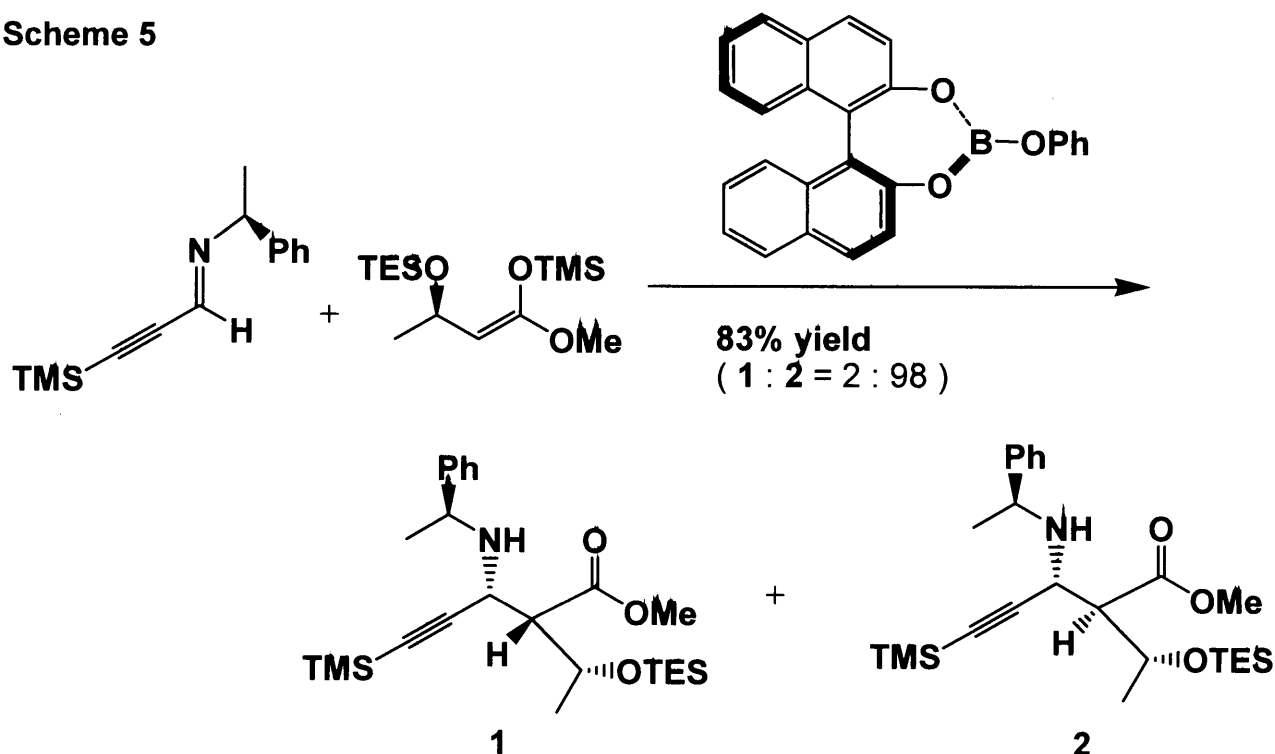
Scheme 4



また、もう一つの代表的なイミンへの求核付加反応の例として、イミノアルドール反応が挙げられる。アルデヒド由来のイミンとシリルエノールエーテルのルイス酸を触媒としたイミノアルドール反応は、 β -ラクタムやアミノ酸への変換が容易な β -アミノエステルを調製するための手法として役立っている。³⁾

1993 年山本らは、キラルボラン錯体を触媒として用いる、キラルなアルデヒド由来の α,β -不飽和イミンに対するケテンシリルアセタールのイミノアルドール反応を行うことによって、立体選択的に β -アミノエステルを合成し、種々の官能基変換を行うことによって、カルバペネムの鍵中間体となる β -ラクタムへと導いている (Scheme 5)。⁴⁾

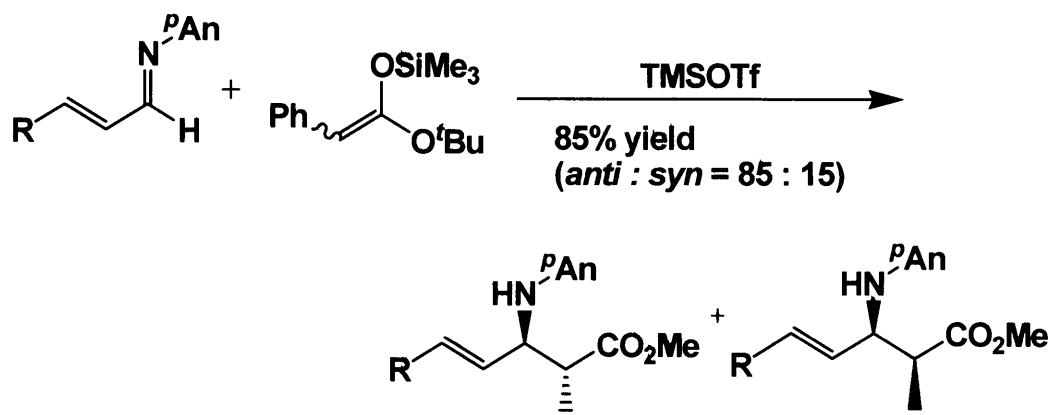
Scheme 5



当時報告されている不斉アザ Diels-Alder 反応は、キラルな基質を用いたジアステレオ選択的な反応のみであり、この場合、不斉源のアキラルな反応基質への導入、及び反応終了後の反応基質からの不斉源の除去といった繁雑な操作が必要である。また不斉マンニッヒ反応にも共通する問題点として、反応基質に対して化学量論以上の不斉源が必要とされることが挙げられ、1997年まで触媒量のキラル源を用いた不斉マンニッヒ反応は報告されていなかった。

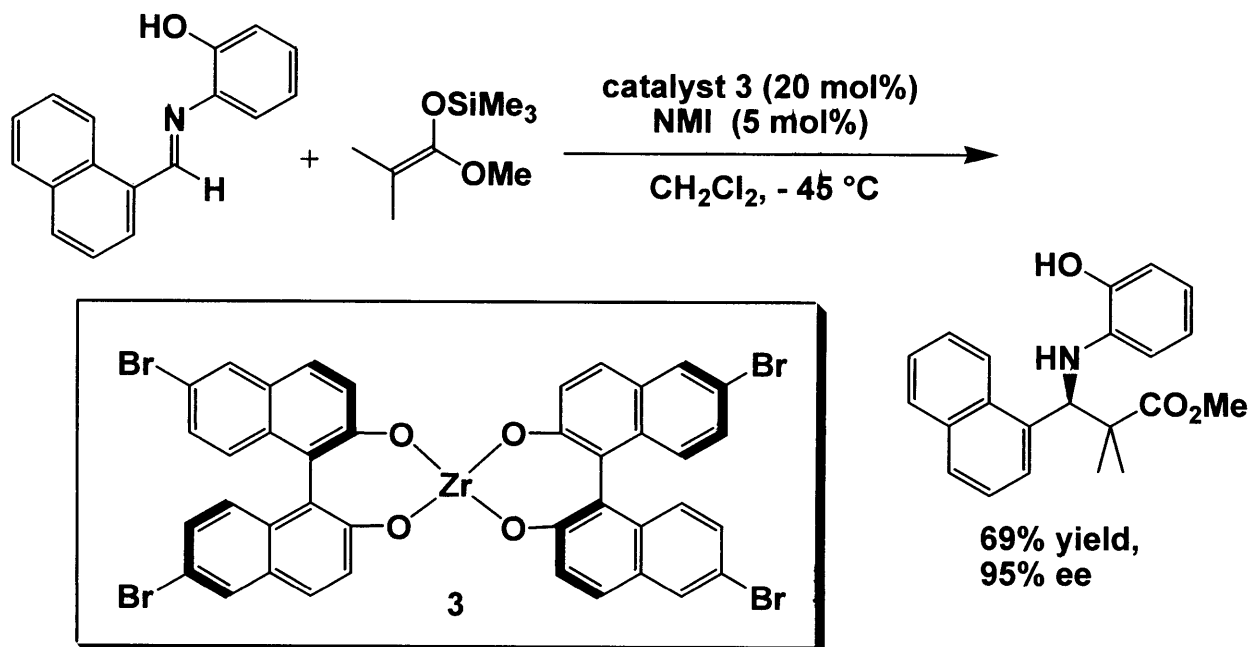
Guanti らは、アルデヒド由来の α,β -不飽和イミンに対するイミノアルドール反応を報告しており、0.1当量の TMSOTf の存在下、 α,β -不飽和イミンへのケテンシリルアセタールの1,2-付加反応を行う事により、対応する β -アミノエステルを収率78%、*anti* : *syn* = 85 : 15 と良好な収率および選択性で *anti* 選択的に得ている (Scheme 6)。⁵⁾

Scheme 6



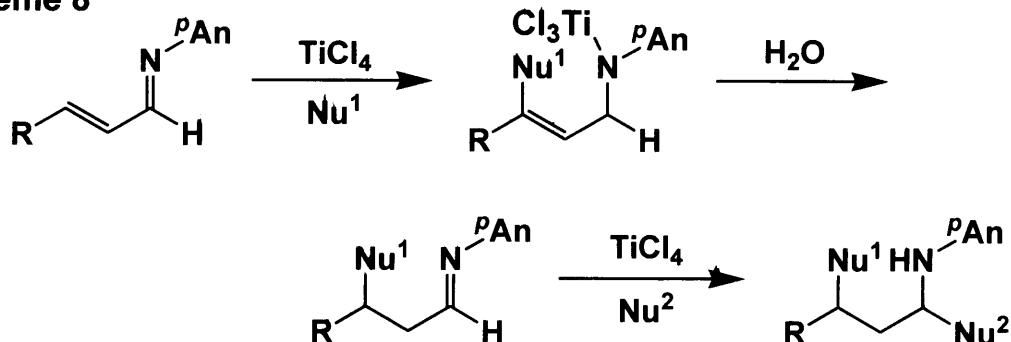
また1997年小林らは触媒量の、新しいキラルなジルコニウム触媒3を用いるエナンチオ選択的マンニッヒ反応を報告している (Scheme 7)⁶⁾。

Scheme 7



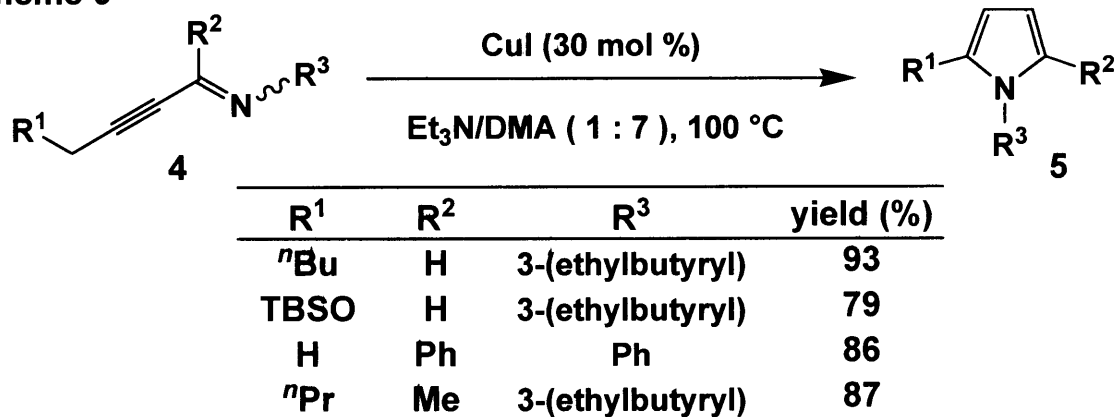
また、アルデヒド由来の α,β -不飽和イミンは、イミノアルドール反応だけでなくマイケル付加反応の求電子剤としても用いられている。本研究室において、四ヨウ化チタンまたは塩化アルミニウムにより促進される α,β -アルデヒド由来の α,β -不飽和イミンへの二重求核付加反応を報告している。⁷⁾これらの反応においてはケテンシリルアセタールの α,β -不飽和イミンの β 炭素への1,4-付加の後に、イミノ炭素への1,2-付加が起こり二重求核付加体が良好な収率で得られてくる(Scheme 8)。

Scheme 8



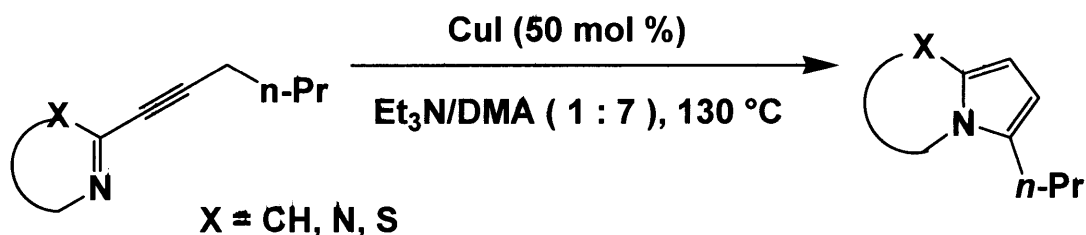
さらに、三重結合を有する2-アルキナール由来のイミンに対する最近の反応例として、2001年のGevorgyanらは銅触媒の存在下、アルキニルイミンの付加環化反応により、ピロール誘導体とピロールを含むヘテロ環の合成に成功している。⁸⁾窒素上に置換基を持つアルキニルイミン **4** に対し、ヨウ化銅触媒存在下 100 °C で反応させるとピロール誘導体 **5** が高収率で得られてくる事を報告している(Scheme 9)。

Scheme 9



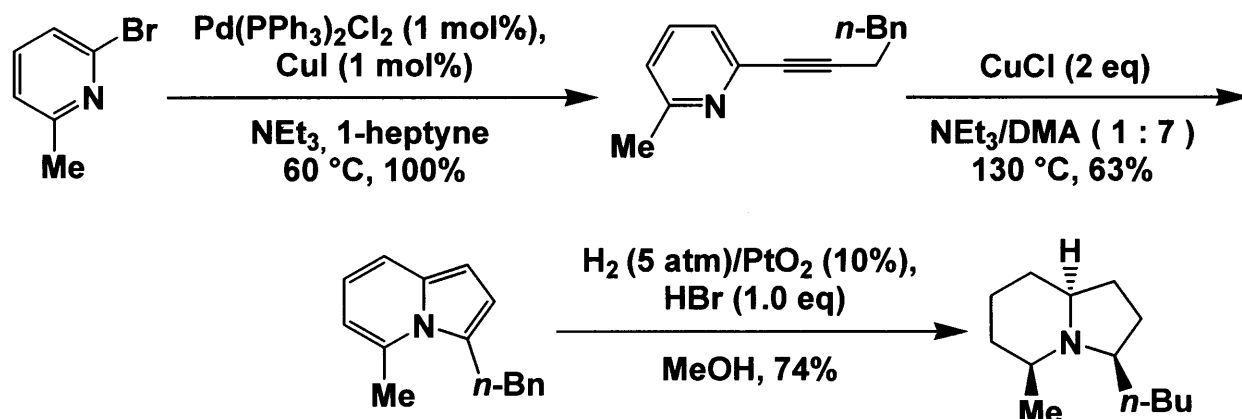
さらに、この反応の応用として環状のアルキニルイミンを用いても反応は円滑に進行し、インドリジン、キノリン、ピリミジンやチアゾールなどのヘテロ原子を含む芳香族化合物が、良好な収率で得られることも見出している (Scheme 10)。

Scheme 10



そこで、著者らはこの反応を用いて、入手容易な出発物質から効率的な方法で(±)モノモリンの合成に成功している (Scheme 11)。

Scheme 11



これまで述べてきたように、イミンへの求核付加反応は極めて多数報告されており、含窒素化合物の合成において非常に有用な手段の一つといえる。また、冒頭でも述べたように、有用な天然の窒素含有化合物の一つとして β -ラクタム環系抗生物質が数多く存在し、その効率的な合成が強く望まれている。

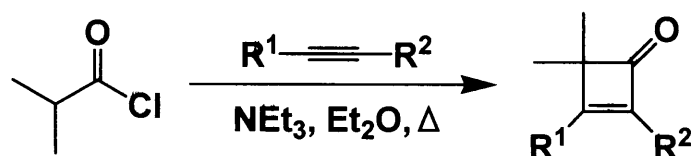
本研究では、不飽和イミンへの付加反応を利用した新規環状化合物の合成法として、アルキニルケチミンに対するケテンシリルアセタールの共役付加反応によって、イミノ基を持つシクロブテノンが得られることを見出し、さらに、得られたイミノシクロブテノンに対し官能基変換を行った後に β -ラクタムへと誘導することに成功したので、以下詳細に述べていくことにする。

第一章 共役付加反応を用いるイミノシクロブテノンの合成

第一節 従来のシクロブテノンの合成法および天然物合成とその有用性

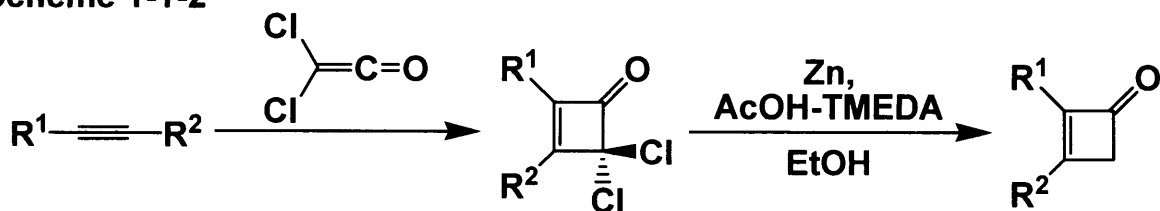
従来のシクロブテノンはケテンと電子豊富なアルキンとの[2+2]環化反応によって合成されてきた。酸クロリドにトリエチルアミンを作用させることによって得られるケテンと、アルキンとの[2+2]環化反応が報告されている (Scheme 1-1-1)。⁹⁾¹⁰⁾

Scheme 1-1-1



1987年に Danheiser らは、ジクロロケテンを用いた 4,4-ジクロロシクロブテノン合成について報告している。反応剤であるジクロロケテンは高反応性であり、[2+2]環化反応を経てハロゲンを有するシクロブテノンを形成する。4,4-ジクロロシクロブテノンの還元的脱クロロ化は効率がよく、還元反応を含め全体として 2 ステップでシクロブテノンを合成できることを見出している (Scheme 1-1-2)。¹¹⁾¹²⁾

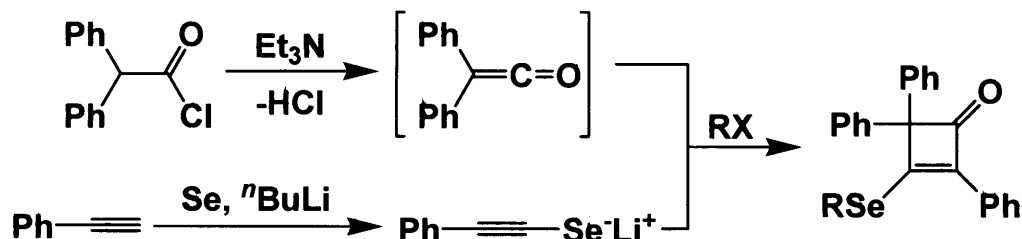
Scheme 1-1-2



置換基 R^1 および R^2 の鎖状、環状に関わらず、どの場合も中程度から良好な収率で対応するシクロブテノンを得ることができる。また、付加体の置換基による位置選択性は完全である。

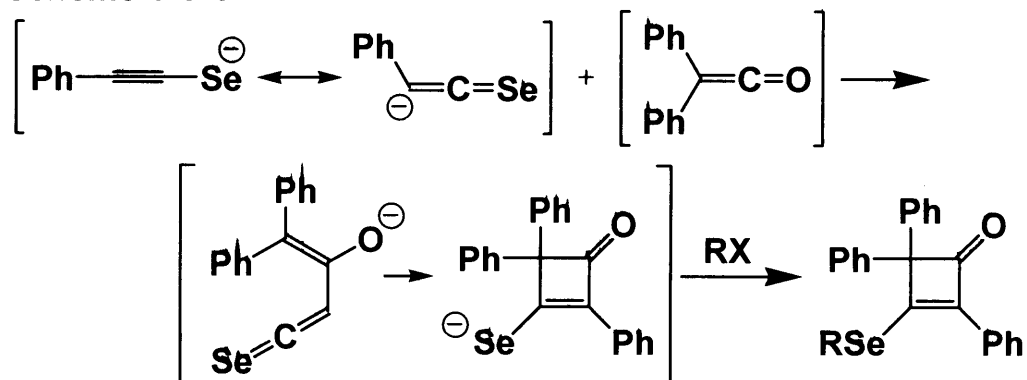
2002年には、纈纈らによって、アルキンセレンラートを用いることによるシクロブテノン合成法が報告されている (Scheme 1-1-3)。¹³⁾¹⁴⁾

Scheme 1-1-3



アルキンセレンラートは、ブチルリチウムと反応することによりアニオン中間体を形成する。これを、酸クロリドからトリエチルアミンによって調製されたジフェニルケテンと反応させ、ハロゲン化アルキルでトラップすることにより、シクロブテノンが得られる (Scheme 1-1-4)。

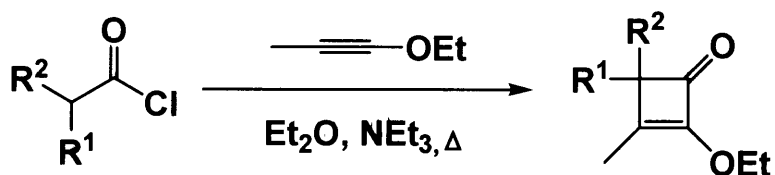
Scheme 1-1-4



以前の一般的なエンイン-ケテンを用いる合成では、反応温度が $100\text{ }^\circ\text{C}$ を超える還流下のような高温条件にしなければシクロブテノンは得られないが、セレンを用いることで室温のようなより穏和な条件で反応が進行することを見出している。

2003 年に Brand らは、反応物であるケテンとアルキンの置換基について報告している (Table 1-1-1)。¹⁵⁾

Table 1-1-1

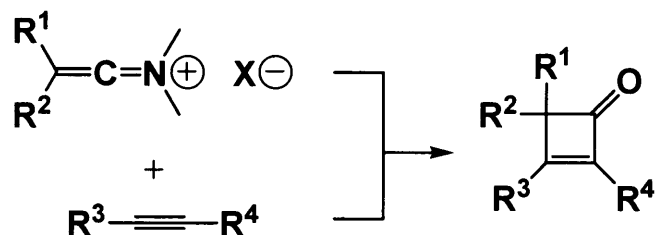


Entry	R ¹ -R ²	yield (%)
1	-(CH ₂) ₆ -	87
2	-CH ₂ CH=CHCH ₂ -	73
3	-(CH ₂) ₂ CH ^t Bu(CH ₂) ₂ -	84

ケテンの置換基が環状の場合でも良好な収率で対応するシクロブテノンが得られている。また、置換されたアルコキシアセチレンを用いることによってシクロブテノンの 2 位の置換を試み、どの場合も完全な位置選択性を示した環化付加の進行により、中程度から良好な収率で対応するシクロブテノンを得ている。

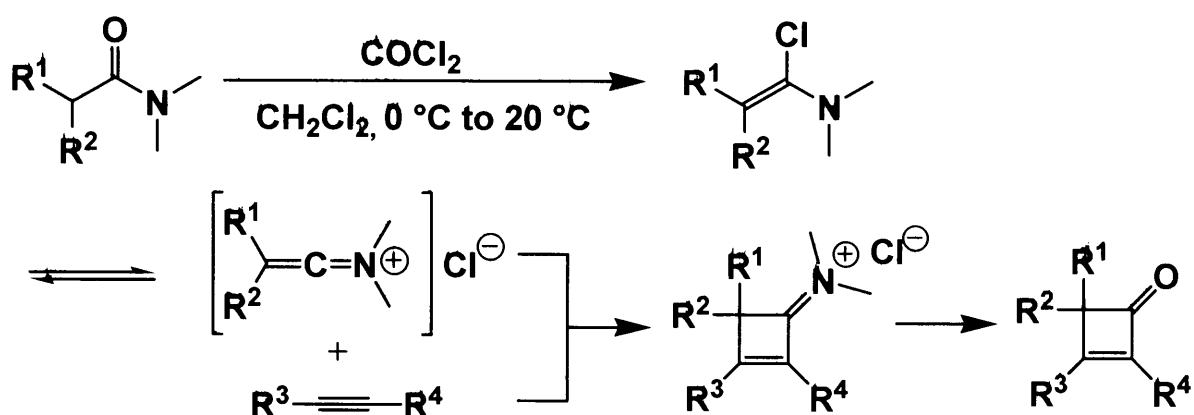
また別の代表的な例として、ケテニミニウム塩のアルキンへの環化付加反応を用いる、シクロブテノン合成がある (Scheme 1-1-5)。¹⁶⁾¹⁷⁾

Scheme 1-1-5



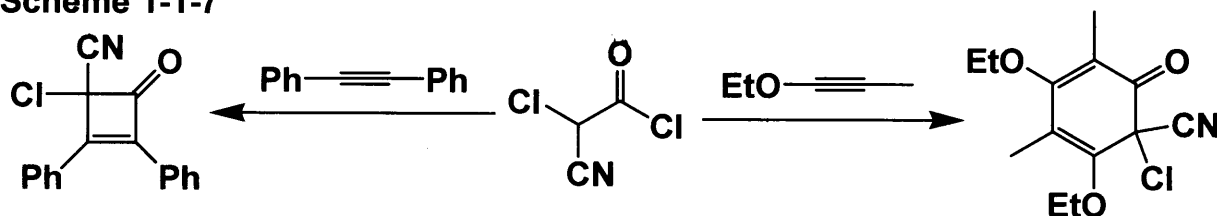
1984年に Schmit らは、ケテンではなくケテニミニウム塩を用いた環状中間体の形成を経る、シクロブテノン合成について報告している。ケテニミニウム塩はアミドから形成され、塩化メチレン溶媒中、アルケンと反応してシクロブテニリデンアンモニウム塩を中間体として形成し、水酸化ナトリウムを用いる加水分解によってシクロブテノンを生成している。この時も反応は[2+2]環化反応を経ている (Scheme 1-1-6)。¹⁸⁾¹⁹⁾

Scheme 1-1-6



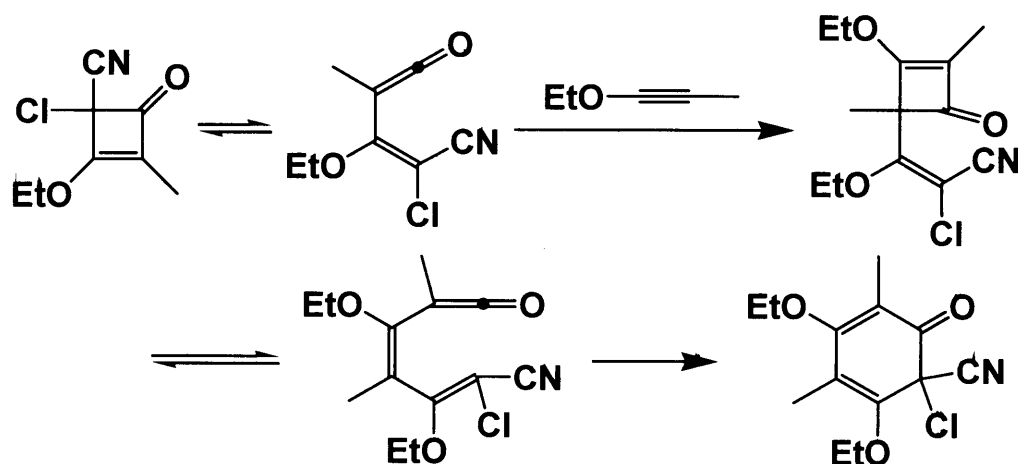
さらに異なる環化付加の例として、クロロシアノケテンを用いる反応がある (Scheme 1-1-7)。²⁰⁾²¹⁾

Scheme 1-1-7



1985年にFishbeinらは、求電子的活性のあるクロロシアノケテンが、[2+2]環化付加によりシクロブテノン形成することを報告している。シアノクロロケテンを用いるシクロブテノンの合成反応は、酸クロリドから形成される場合と同様であるが、同時に、生成したシクロブテノンが平衡反応を起こしビニルケテンを形成する。ここにエトキシ基を持つアルキンが作用して、シクロブテノンではなくシクロヘキサジエンが得られる(Scheme 1-1-8)。

Scheme 1-1-8

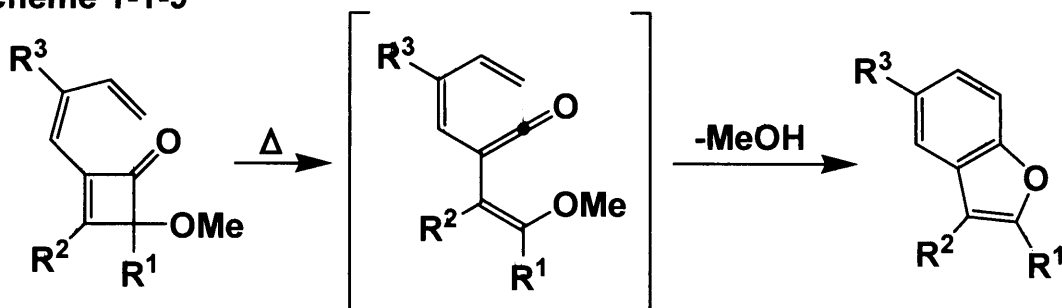


このように、従来のシクロブテノン合成は多くの場合[2+2]環化付加反応を経ており、合成されたシクロブテノンは更なる置換基の導入による環拡大などを伴って、新たな化合物へと変換される。そこで次に、従来の合成法を経て形成されたシクロブテノンを用いた天然物合成と、その有用性について述べることにする。

(従来のシクロブテノン合成を経る天然物合成とその有用性)

1996年、Heilemanらは2-ジエニルシクロブテノンが高置換の環状フランへと熱により転位することを報告している (Scheme 1-1-9)。²²⁾

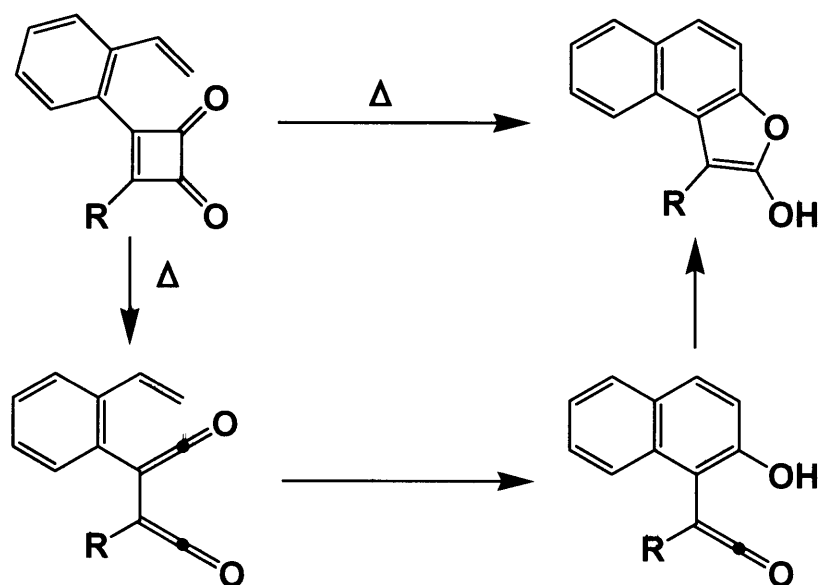
Scheme 1-1-9



2-ジエニルシクロブテノンはシクロブテンジオンから形成され、この転位は、反応性の高いビスケテンの分子内環化反応を含み、ナフトフラノンを良い収率で与える。2-ジエニルシクロブテノンの高置換フランへの熱による転位は、ジエニルケテン中間体への電子環状開環および再環化の結果として起こる。

シクロブテンジオンの熱分解はキシレン溶媒中、138℃で起こり、ビスケテンへの電子環状開環および6π電子環化反応によるナフトールへの芳香族化によって起こると予想され、結果として、ナフトフラノンを中程度から良好な収率で与えている (Scheme 1-1-10)。²³⁾

Scheme 1-1-10

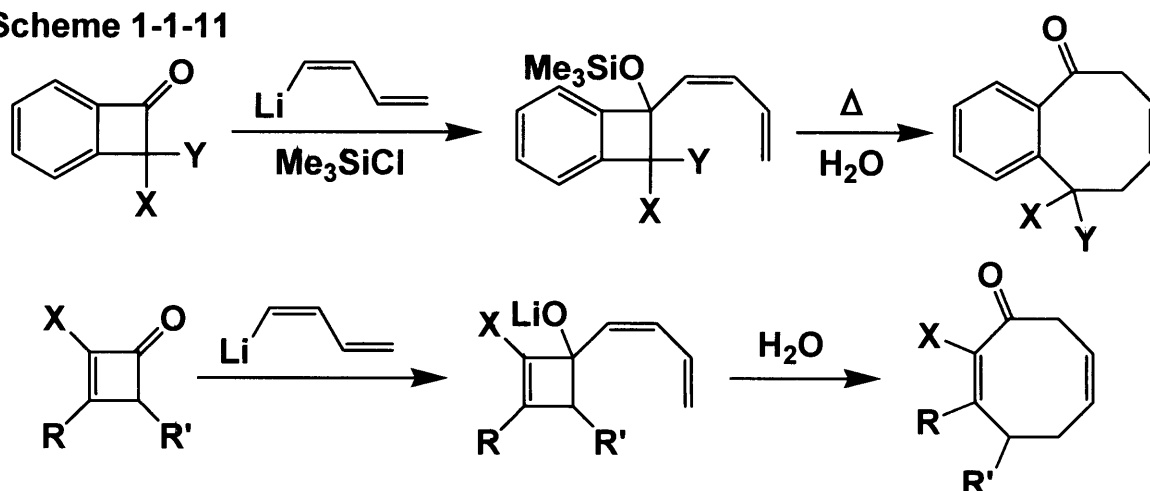


出発物質であるシクロブテジオンはスクアリン酸から容易に調製され、活性な中間体であるビスケテンを形成し、中間体はシクロブテノンの環拡大反応に大いに利用されている。また、生成物であるベンゾフラノン天然物に含まれ、生理活性化合物を合成するために重要な役割を持つ化合物である。

また、天然物合成に対する有効な方法として、シクロブテノンとジエンからのシクロオクタジエノンの合成が挙げられる。²⁴⁾

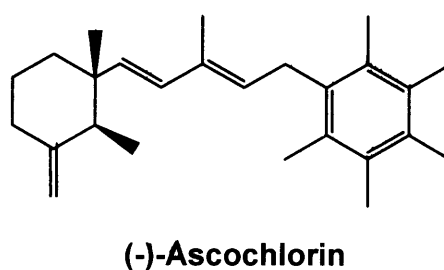
2002年、鈴木らはベンゾシクロブテノンのジエニル化およびシリル化によって調製されるジエニルベンゾシクロブテノール誘導体の、熱的な環拡大反応を経るベンゾシクロオクタエノンの合成について報告しており、近年、ベンゼン環を持たない類似した化合物についても簡単に同様の転位が起こることを見出している (Scheme 1-1-11)。²⁵⁾²⁶⁾

Scheme 1-1-11



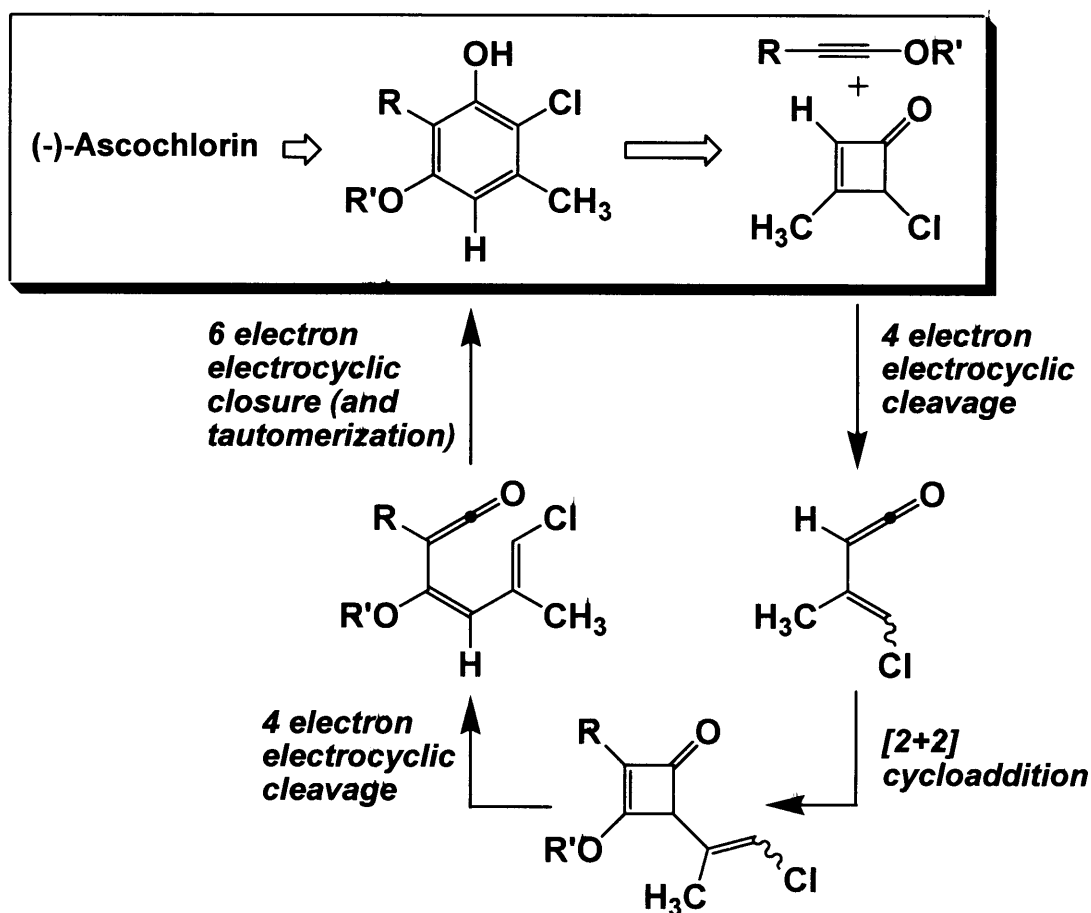
これまで述べた様に、シクロブテノンを用いた環拡大反応による生成物は天然物および、生理活性化合物を合成するために有用であるとされている。具体的な天然物合成の例として、(-)-アスコクロリンがある (Scheme 1-1-12)。

Scheme 1-1-12



(-)-アスコクロリンは菌類の代謝産物であり、抗ウィルス性、抗腫瘍性を示す化合物であり、その合成は、シクロブテノンの位置選択的 [2+2] 付加環化反応によるベンゼン環形成を経て進行する (Scheme 1-1-13)。²⁷⁾

Scheme 1-1-13



このように、シクロブテノン骨格は容易に形成され、また、環化した後の官能基変換によって天然物を含む様々な化合物を合成できる可能性をもっている。そのため、シクロブテノンの合成は有用であり、従来の合成法だけでなく、新規シクロブテノンの合成および官能基変換についての更なる研究を進めていくべきである。

そこで、本章では有用な新規シクロブテノンの合成と収率の向上について検討したので、その結果を第二節で詳細に述べていく。その後の官能基変換については、第二章及び第三章に詳細を示す。

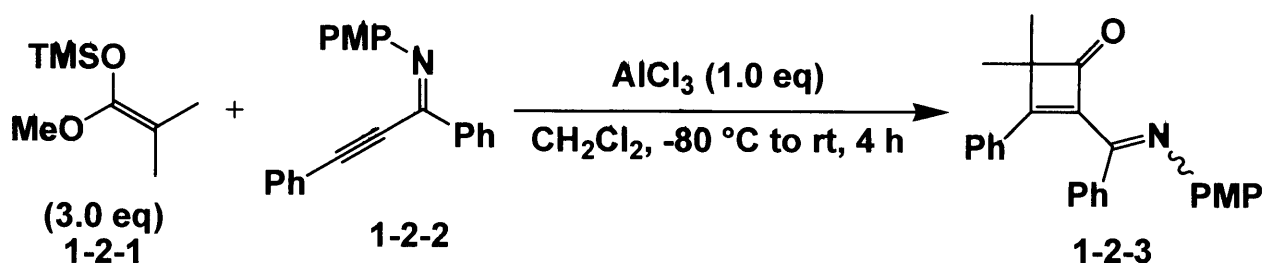
第一章 共役付加反応を用いるイミノシクロブテノンの合成

第二節 ケテンシリルアセタールのアルキニルケチミンへの共役付加反応を用いるシクロブテノンの合成

第一章第一節でも述べたように、従来のシクロブテノンはケテンと電子豊富なアルキンとの[2+2]環化反応によって合成されてきた。ここでは、アルキニルケチミンに対するケテンシリルアセタールの共役付加反応を用いる、シクロブテノンの合成についての研究を行い、イミノ基を持つシクロブテノンを得ることが出来たので報告する。

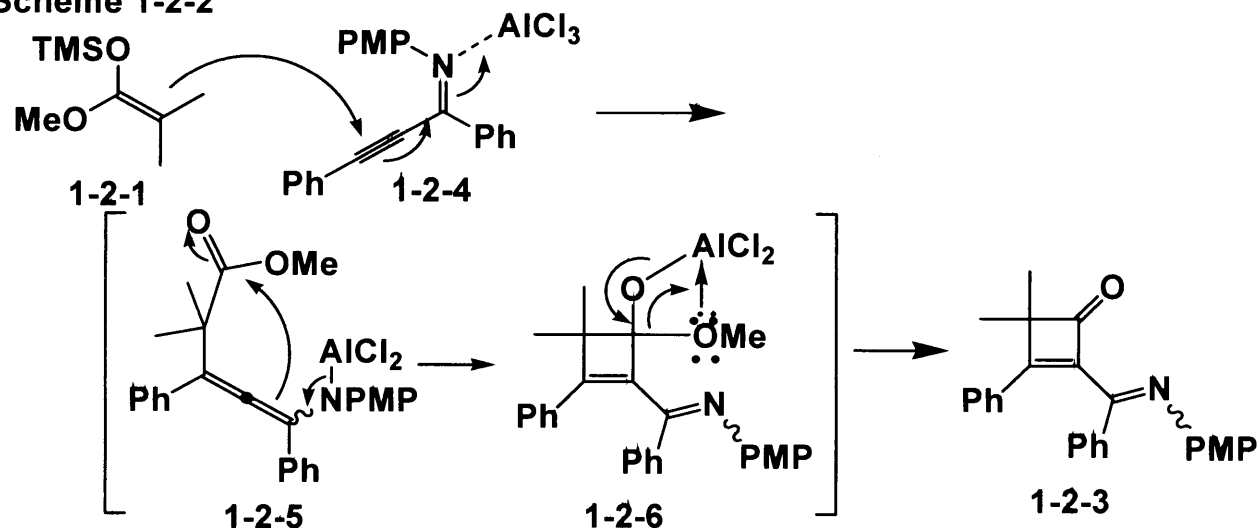
まず、塩化アルミニウム 1 当量存在下、塩化メチレン中、アルキニルケチミン 1-2-2 にイソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール 1-2-1 を作用させたところ、望みのシクロブテノン 1-2-3 が収率 60% で得られた (Scheme 1-2-1)。

Scheme 1-2-1



反応は、 -80°C にした塩化アルミニウムの塩化メチレン溶液に、アルキニルケチミンの塩化メチレン溶液を加え、15 分間攪拌したところに、ケテンシリルアセタールの塩化メチレン溶液を加え、室温まで昇温した後、4 時間攪拌し反応させた。

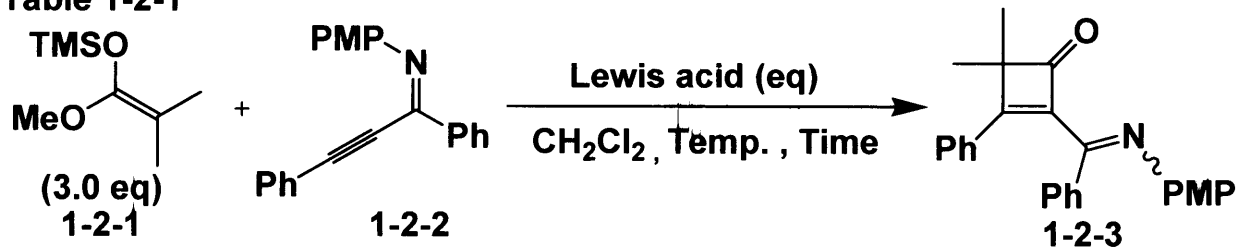
Scheme 1-2-2



この反応では、まず塩化アルミニウムが配位したアルキニルケチミン 1-2-4 にケテンシリルアセタール 1-2-1 が 1,4-付加し、その後環化することによってシクロブテノキシド 1-2-6 が生成する。この時、アルミニウムとメトキシ基のキレートによりシクロブテノキシド 1-2-6 が安定化し、ここからアルミニウムアルコキシドが脱離することによりシクロブテノン 1-2-3 が生成してきたと考えられる (Scheme 1-2-2)。

そこで、ルイス酸の種類と当量、反応温度、および反応時間を変化させることによって、1,4-付加および環化の効率が上がるのではないかと考え検討を行った (Table 1-2-1)。

Table 1-2-1

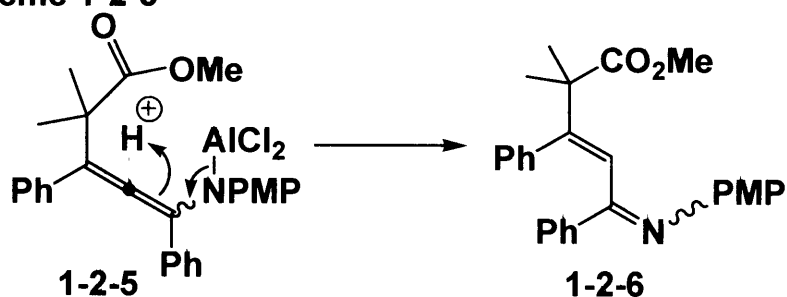


Entry	Lewis acid (eq)	Temp.	Time (h)	Yield (%)
1	AlCl_3 (1.0)	-80 °C to rt	4	60
2	EtAlCl_2 (1.0)	-80 °C to rt	4	7
3	AlCl_3 (3.0)	-80 °C to rt	23	11
4	AlCl_3 (1.0)	-80 °C to rt	23	15
5	AlCl_3 (3.0)	-80 °C to rt	4	38
6	AlCl_3 (0.5)	-80 °C to rt	4	-
7	AlCl_3 (1.0)	-80 °C	4	-

この結果から、ルイス酸として塩化アルミニウムを 1 当量使い、-80 °C から室温まで昇温させ、4 時間反応させた場合に最も収率良く反応が進行することがわかった。Entry 6 では、ルイス酸の当量が少なかったため反応が十分に進行せず、ケチミン回収 72% となった。また、Entry 1 では副生成物として 1,4-付加体が得られ、Entry 7 のように反応温度を -80 °C に固定した場合には、目的の生成物も原料回収も見られず、Entry 1 と同様の 1,4-付加体が収率 83% で回収されたことから、低温では求核付加後の中間体が活性化されなかったものと考えられる。

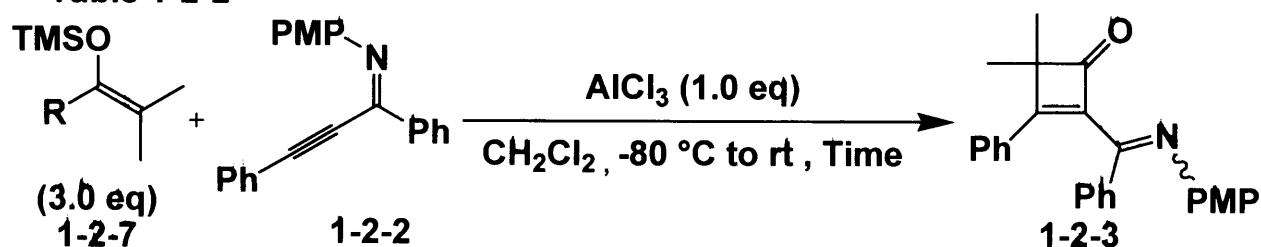
ここで、1,4-付加体は、中間体 1-2-5 が環化する前に、反応停止の際にプロトン化されて得られたのではないかと考えた (Scheme 1-2-3)。

Scheme 1-2-3



そこで、より脱離能の高い脱離基を有するケテンシリルアセタールを用いることにより、1,4-付加の後の環化がスムーズに進行するようになると考え検討を行った (Table 1-2-2)。

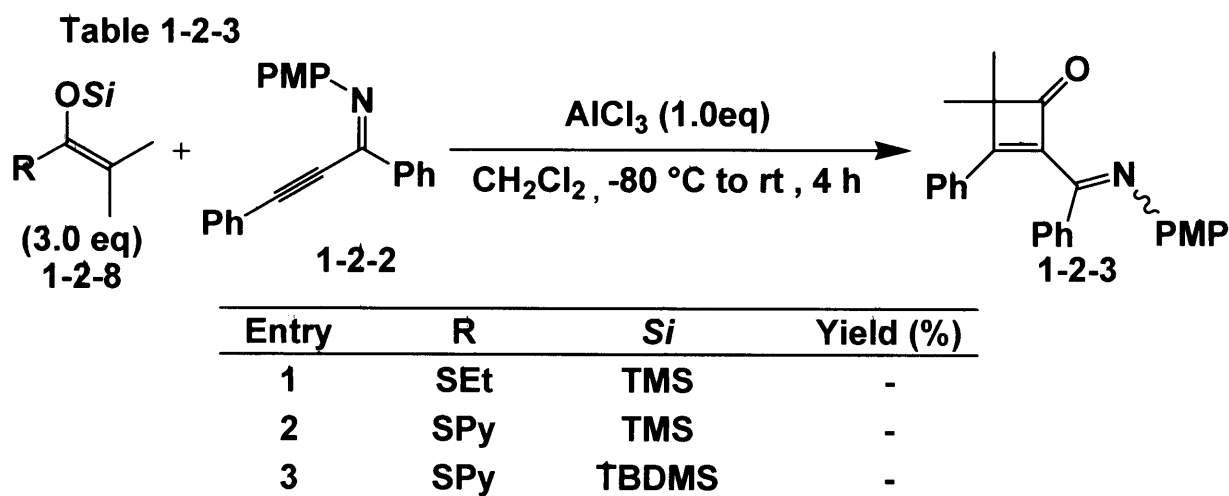
Table 1-2-2



Entry	R	Time (h)	Yield (%)
1	OMe	4	60
2	OEt	4	45
3	OPh	4	10
4	OPh	23	47

どの場合も収率の向上は見られず、Entries 3, 4 では原料であるケチミンがそれぞれ 59%、26% で回収された。この結果から、イソ酪酸エチル由来およびイソ酪酸フェニル由来のケテンシリルアセタールよりも、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタールを用いたときの方が、望みのシクロブテノンが収率良く得られることがわかった。

また、更なる脱離基の検討として、これまで用いてきたアルコキシ基よりもさらに脱離能の高いと考えられるSを導入したケテンシリルチオアセタールを用いて、同条件下反応させ更なる収率の向上を目指した (Table 1-2-3)。

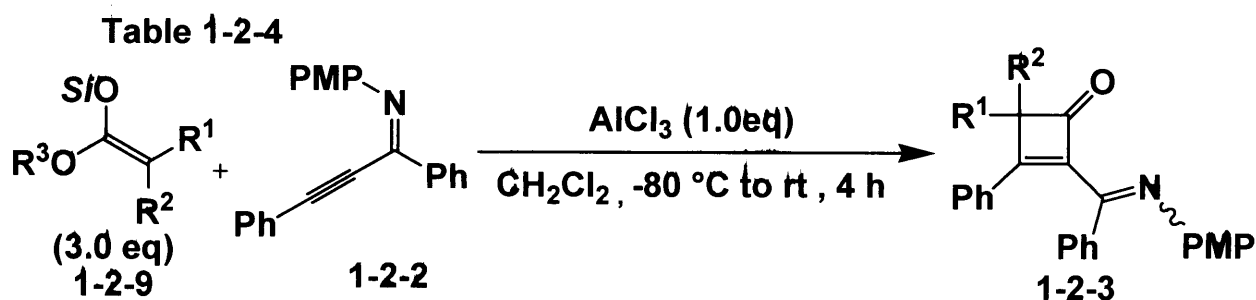


しかしながら、どの場合も望みのシクロブテノンを得ることはできず、Entry 1では原料の加水分解体であるエステルが 81% 回収された。また、Entries 2, 3 のような極めて脱離能が高く大幅な収率の向上が見込まれたピリジル基を持つ場合でも、望みのシクロブテノンは得られず、Entry 2 では反応の進行も原料回収も見られず、Entry 3 では原料であるケテンシリルチオアセタールが 65%、ケチミンが 23% 回収された。

以上の結果から、ケテンシリルアセタールは脱離基としてメトキシ基を有するものが最適であり、ルイス酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで昇温した後、4 時間反応させた場合が最も収率良く反応が進行することがわかった。これまでに望みのイミノシクロブテノンを収率 60% で得ることができた。

そこで次に、合成したイミノシクロブテノンの官能基変換をスムーズに行うため、ケテンシリルアセタールおよびアルキニルケチミンの置換基についての検討を行い、対応する様々なイミノシクロブテノンの合成を行ったので、その結果を詳細に述べる。

まず初めに、ケテンシリルアセタールの置換基検討を行った。これまではイソ酪酸メチル由来の、メチル基を2つ有するもののみに条件検討を行ってきた。そこでここからは、メチル基以外にエチルチオ基やアルコキシ基を導入した場合、および一置換または無置換のケテンシリルアセタールを用いた場合について検討を行った (Table 1-2-4)。



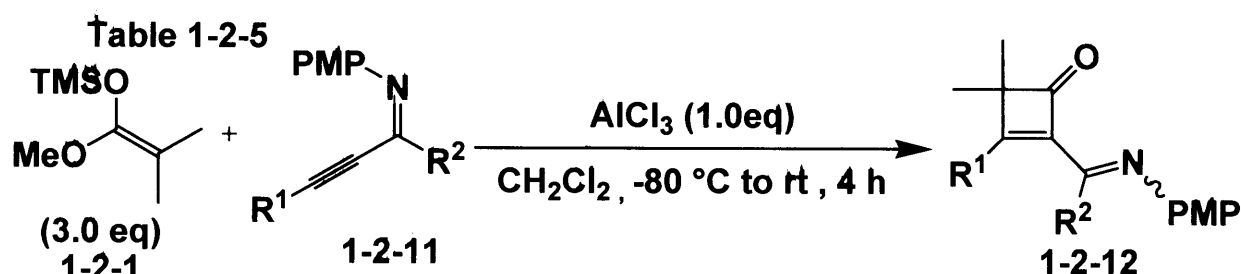
Entry	R ¹	R ²	R ³	Si	Yield (%)
1	Me	OBn	Et	TMS	-
2	Me	SEt	Me	TMS	76
3	OMe	OMe	Me	TMS	13
4	SEt	SEt	Me	TMS	-
5	H	Me	Me	TMS	-
6	H	H	Me	TBDMS	-
7	H	H	Et	TMS	-

その結果 Entry 4 のように置換基としてエチルスルフェニル基を2つ導入した場合には、ケチミンが91%、ケテンシリルアセタールの加水分解体であるエステルが55%で回収され、反応の進行は見られなかったのに対し、Entry 2 のようにエチルスルフェニル基を1つだけ導入

した場合には、反応は円滑に進行し 76% の高収率で望みのシクロブテノンが得られた。一方 Entries 5,6,7 のように、一置換または無置換の場合には、いずれも対応するシクロブテノンは得られず、Entry 7 ではケチミンが 82% で回収され、Entry 5 では原料以外に解析できない化合物が多く見られた。

これらの結果から置換基は、かさ高過ぎると立体的な反発のため反応を阻害し、一置換または無置換の場合には、原料がこの反応条件下では壊れやすく反応が進行しにくかったのではないかと考えられる。

次に、アルキニルケチミンの置換基について検討を行った。これまでは、末端にフェニル基を 2 つ有するもののみに条件検討を行ってきた。そこでここからは、フェニル基以外に 2-フリル基、2-チエニル基、2-ナフチル基、および 5-メチル-2-フリル基を導入した場合について検討を行った (Table 1-2-5)。

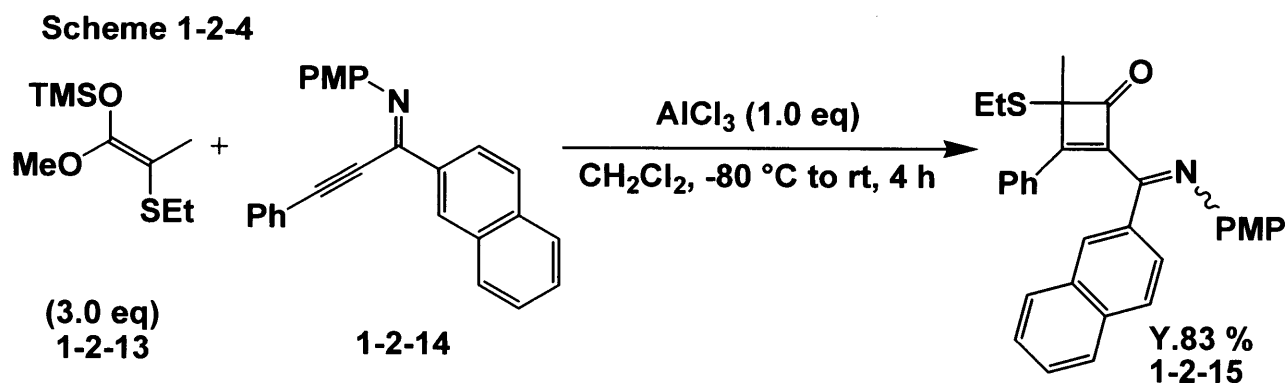


Entry	R ¹	R ²	Yield (%)
1	Ph	Ph	60
2	Ph	2-furyl	57
3	Ph	2-thienyl	46
4	Ph	2-naphthyl	80
5	5-metyl-2-furyl	Ph	21
6	2-naphthyl	Ph	67
7	2-thienyl	Ph	12
8	2-thienyl	2-naphthyl	40

その結果、Entry 2 のように R^2 に 2-フリル基を有する場合には、 R^1 および R^2 にフェニル基を有する Entry 1 の収率 60% と、ほぼ同じ収率 57% で対応するイミノシクロブテノンが得られ、さらに Entry 4 のように R^2 に 2-ナフチル基を有する場合にも、対応するシクロブテノンを 80% の高収率で得ることが出来た。

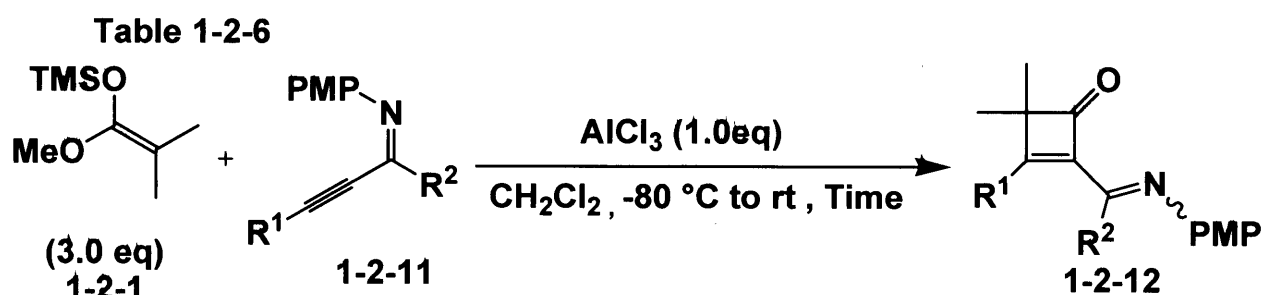
また、Entry 6 においても、収率良くシクロブテノンを得ることが出来た。一方、Entries 7,8 のように R^1 に 2-チエニル基を有する場合には、 R^1 がフェニル基の場合 12% と低収率であったが、 R^2 に 2-ナフチル基を有する場合には、対応するイミノシクロブテノンを中程度の収率で得ることが出来た。この結果から、アルキニルケチミンの置換基 R^2 はよりかさ高い 2-ナフチル基の方が、反応が進行しやすいことがわかった。

ここで、基質検討の結果最も収率の良かった置換基を有する、ケテンシリルチオアセタール及びアルキニルケチミンを基質として用いることで、多置換のイミノシクロブテノンをより高い収率で得ることができないかと考え、検討を行った (Scheme 1-2-4)。



その結果、これまででもっとも高い収率 83% で対応するイミノシクロブテノンを得ることができた。

さらにこれらの結果を踏まえて、収率の低かった基質について細かい条件検討を行うことで、個々の収率の向上が見られるのではないかと考え、種々の検討を行った (Table 1-2-6)。



Entry	R^1	R^2	Ketimine (mmol)	CH_2Cl_2 (mL)	Time (h)	Yield (%)
1	Ph	Ph	0.2	6.0	4	60
2	Ph	Ph	1.2	36	4	82
3	Ph	2-furyl	0.2	6.0	4	57
4	Ph	2-furyl	1.5	45	4	85
5	Ph	2-thienyl	0.2	6.0	4	46
6	Ph	2-thienyl	1.1	36	4	54
7	5-metyl-2-furyl	Ph	0.2	6.0	4	21
8	5-metyl-2-furyl	Ph	0.2	6.0	21	26

その結果、反応時間やスケール等の反応条件を変化させることで、いずれの場合も収率の向上が見られ、中でも Entries 2,4 では 80% を超える良好な収率で対応するイミノシクロブテノンを得ることができた。

これまで述べてきたように、本節ではケテンシリルアセタールのアルキニルケチミンへの共役付加反応を用いるイミノシクロブテノンの合成において、種々の置換基を有する場合についての検討を行った。その結果、細かい反応条件の検討を行うことでどのような基質を用いても反応はスムーズに進行し、最高 80% を超える高い収率で対応する望みのイミノシクロブテノンを得ることができた。

次節では、本節で合成されたイミノシクロブテノンの β -ラクタムへの誘導を目的とした官能基変換の可能性について述べ、次章以降で、実際に、合成されたイミノシクロブテノンの官能基変換についての検討を行ったので、その結果を詳細に述べる。

第一章 共役付加反応を用いるイミノシクロブテノンの合成

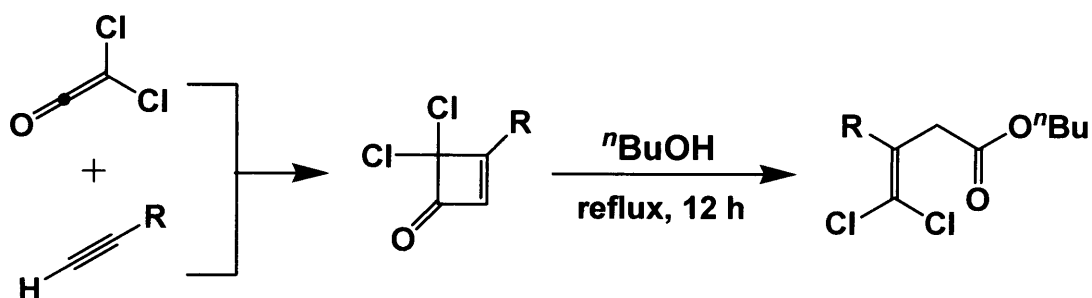
第三節 イミノシクロブテノンの官能基変換

第二節では、ケテンシリルアセタールのアルキニルケチミンへの共役付加反応を用いるイミノシクロブテノンの合成において、種々の置換基を持つ場合についての検討を行った。その結果、最も良い場合には 80% を超える高い収率で対応する望みのイミノシクロブテノンを得ることができた。そこで本節では、合成されたイミノシクロブテノンの官能基変換についての可能性について詳細に述べることにする。

本研究において合成されたイミノシクロブテノンの、これまでに開発されてきたシクロブテノンに対する最も特徴的な違いは、その合成法だけでなく、置換基としてイミノ基を持つことが挙げられる。

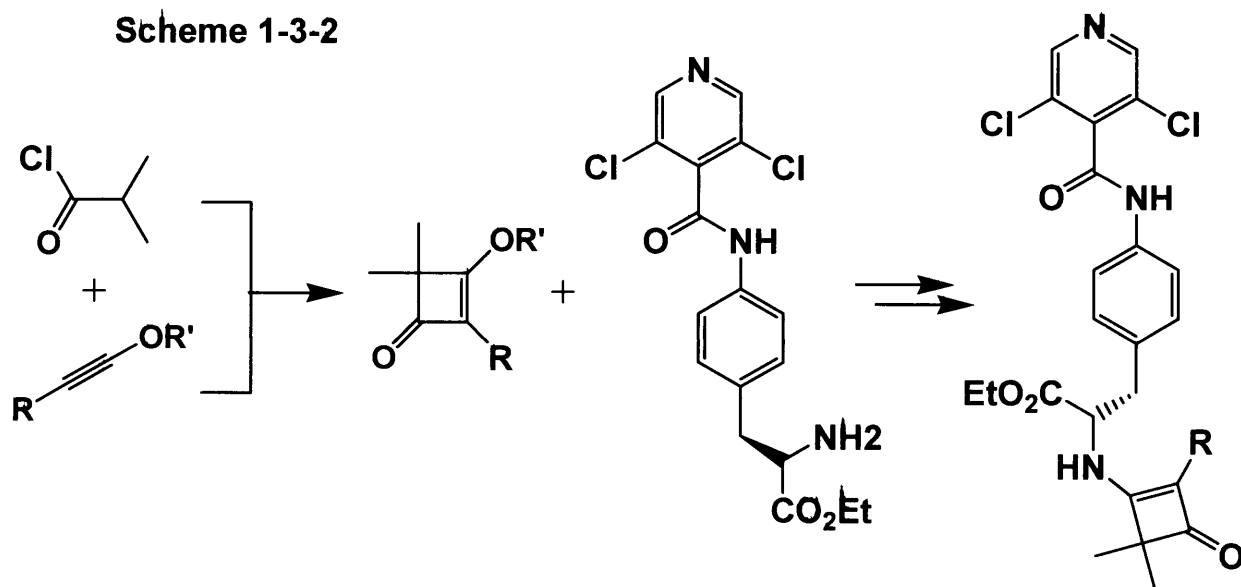
α,α -ジクロロシクロブテノンはアルコール系溶媒とともに加熱還流させることで容易に開環することがわかっている (Scheme 1-3-1)。²⁸⁾

Scheme 1-3-1



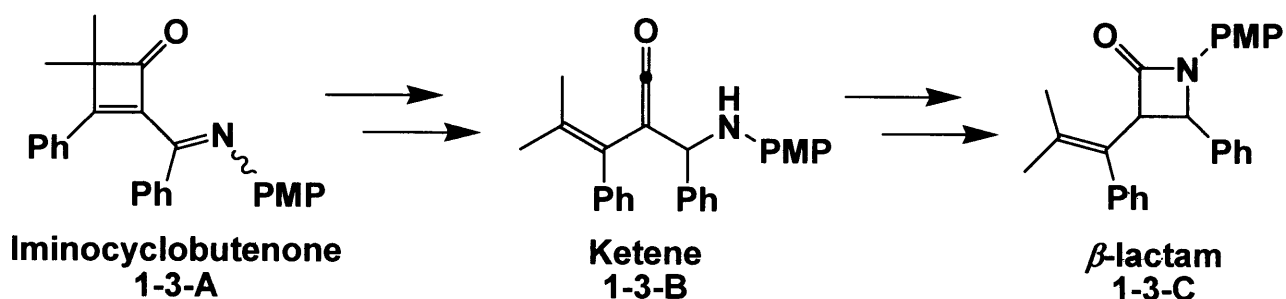
シクロブテノンにより電子豊富な置換基がついている場合、付加-脱離反応が進行し、新しい化合物を形成することもまた報告されている (Scheme 1-3-2)。¹⁵⁾

Scheme 1-3-2

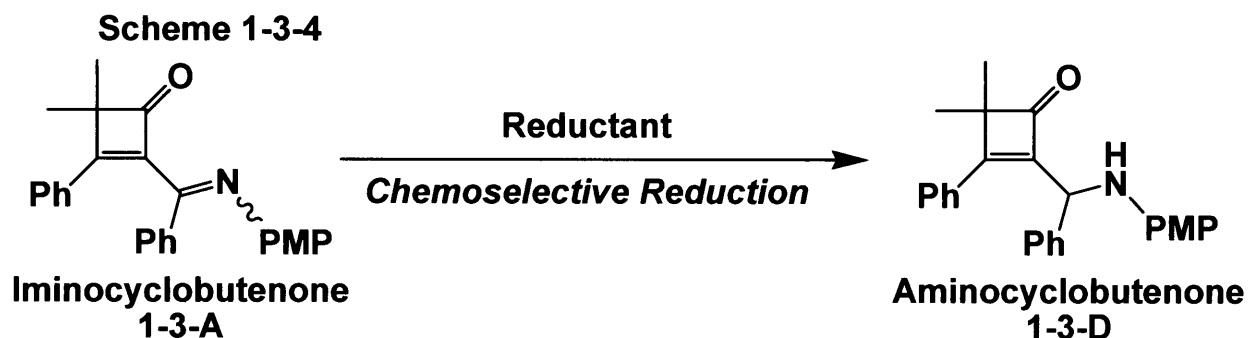


本研究で合成された化合物においても、置換基の一つにイミノ基として窒素原子を有することから、開環反応から求核的再環化反応を経る同様の変換反応が可能であり、その結果、抗生物質として医薬上有用な生理活性化合物が数多く存在する β -ラクタムへと誘導できるのではないかと考えた (Scheme 1-3-3)。

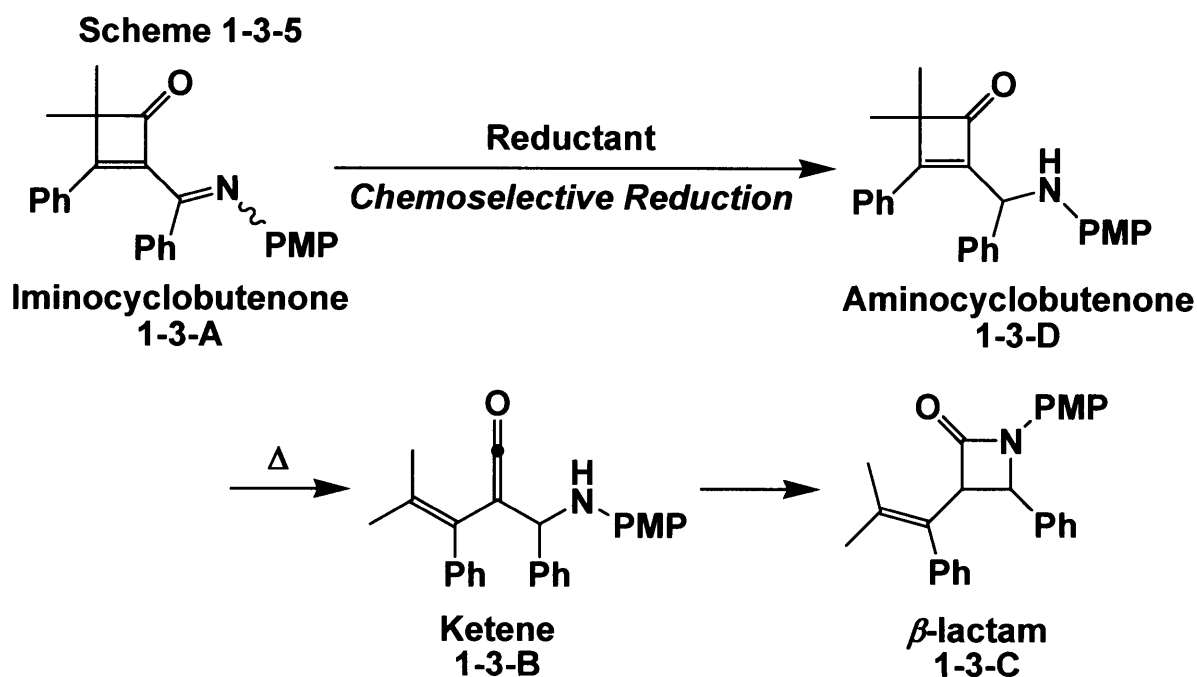
Scheme 1-3-3



そのためにはまず、窒素原子からカルボニル基への求核攻撃をスムーズに行うため、求電子的な置換基であるイミノ基を還元することによって、求核的な置換基であるアミノ基へと変換する必要があると考えた (Scheme 1-3-4)。



その結果、窒素原子上の非共有電子対からカルボニル基への求核付加反応がスムーズに進行し、再環化することで、環の中に N を含む 4 員環化合物である β -ラクタムへと誘導できるのではないかと考えた (Scheme 1-3-5)。



このように、イミノシクロブテノンから、イミノ基の官能基選択的還元によるアミノシクロブテノン合成とアミノ基からの求核的再環化反応を経ることにより、抗生物質として医薬上有用な生理活性化合物が多く存在する β -ラクタムへと誘導できると考えられ、次章以降で、本節で提案した官能基変換についての検討を行った。

二章ではイミノシクロブテノンのイミノ基の官能基選択的還元によるアミノシクロブテノン合成についての検討を、三章では、二章で得られたアミノシクロブテノンからの β -ラクタム環の構築についての検討を行ったので、その結果を詳細に述べる。

第二章 イミノシクロブテノンのイミノ基選択的還元によるアミノシクロブテノンの合成

第一節 従来のイミノ基の還元とその官能基選択性

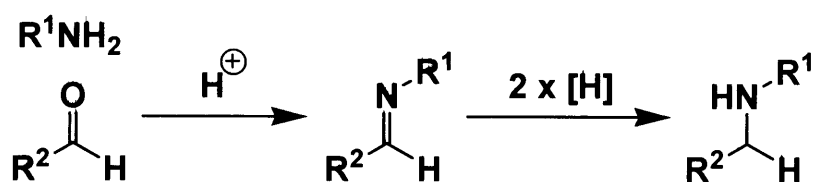
第一章では、まず第一節でイミノ基を有する新規シクロブテノン合成について述べ、第三節では官能基変換として、新規イミノシクロブテノンからの β -ラクタム環の構築について示した。その一つ目のステップとして、イミノシクロブテノンのイミノ基を還元し、アミノシクロブテノンを合成する反応を提案している。

本研究において得られたイミノシクロブテノンには、イミノ基と共にカルボニル基と炭素－炭素二重結合を有しており、用いる還元剤によっては全ての部位が還元されてしまう可能性がある。そこで本章では、イミノシクロブテノンのイミノ基、カルボニル基、および炭素－炭素二重結合の3つの部位のうち、イミノ基のみを選択的に還元するために、還元剤及び反応条件の検討を行った。第二章第一節ではまず、従来のイミノ基の還元方法と官能基選択性について述べる。

イミノ基は炭素－窒素二重結合のことを指し、炭素－酸素二重結合であるカルボニル基と類似した反応性を示す。どちらの官能基も、各原子の電気陰性度の違いによりヘテロ原子側に電子的な偏りが生じ、二重結合の炭素は求電子的な化合物からの求核攻撃を受けやすくなる。

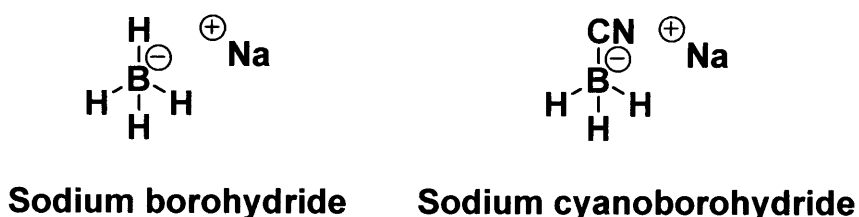
イミノ基の還元の代表的な例としてまず、アミン合成を目的としたカルボニル基の還元的アミノ化が挙げられる。これは、カルボニル基へのアミンの求核攻撃の後に得られるイミノ基、もしくはイミニウムイオンの還元によるアミンの一般的な合成方法である (Scheme 2-1-1)。

Scheme 2-1-1



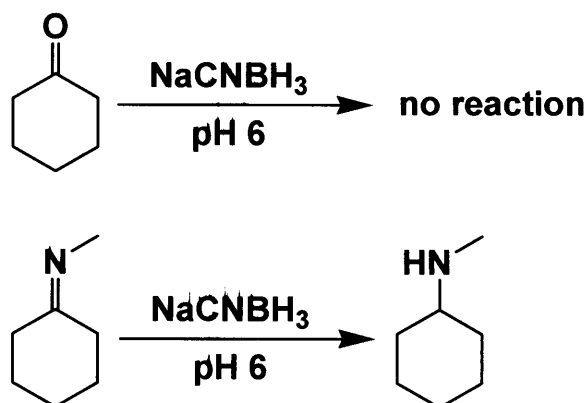
この時用いられる還元剤として、シアン化水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。これは、シアン化水素化ホウ素アニオンを持つため水素化ホウ素ナトリウムの“トーンダウンした”バージョン、つまり還元能力が低い形式であると言える。なぜならシアン化水素化ホウ素ナトリウムは、シアン化水素化ホウ素アニオン上の電子求引性基であるシアノ基の存在により、ヒドリドが基質の求電子性基へと攻撃する求核力を減衰させているからである (Scheme 2-1-2)。

Scheme 2-1-2



また、このような還元反応は通常酸性条件下で行う事で反応を促進させるが、この酸性度を調節することによっても、カルボニル基とイミノ基の還元における官能基選択性を発現する (Scheme 2-1-3)。

Scheme 2-1-3



したがって、これらの反応例が示すようにイミノ基はより穏和な条件での還元が可能であり、この性質を利用することでイミノ基を優先的に反応させることができるため、カルボニル基を共に有する基質の還元における、イミノ基の化学選択的還元には有効であるといえる。

この他にも代表的な還元剤として、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム、ボランなどが挙げられるが、どの還元剤もアルデヒドやケトン、エステル等のカルボニル化合物の還元には適しているが、イミノ基の還元には適さない。

冒頭でも述べたように、今回合成した新規シクロブテノンにはイミノ基が導入されており、アミノ基への官能基選択的還元を経て β -ラクタムへと誘導出来ることに、イミノシクロブテノン合成の有用性を見出している。

そこで、本章では上で述べたシアン化水素化ホウ素ナトリウムをマイルドな還元剤として用いることで、イミノシクロブテノンのイミノ基のみを官能基選択的に還元する検討を行った。本章第二節ではシアン化水素化ホウ素ナトリウムを用いた反応を含む、従来のイミノ基の還元と還元における官能基選択性について述べる事とする。

第二章 イミノシクロブテノンのイミノ基選択的還元による アミノシクロブテノンの合成

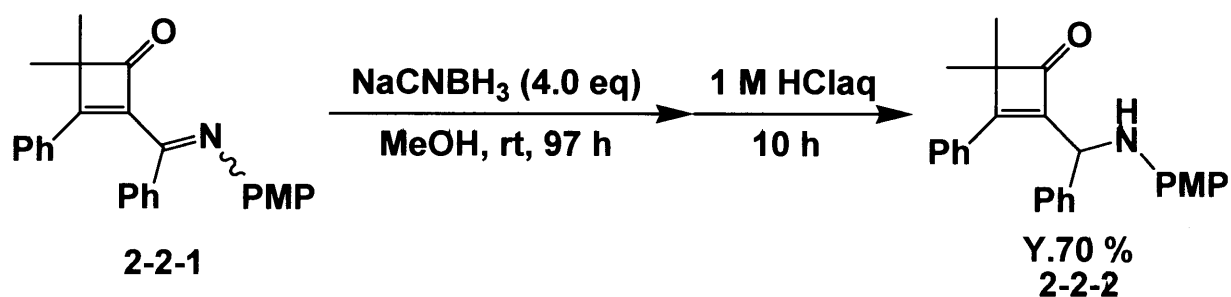
第二節 イミノシクロブテノンのイミノ基選択的還元によるアミ ノシクロブテノンの合成

第二章第一節でも述べたように、還元反応は有機化学上重要な官能基変換の一つであり、様々な還元能力を有する種々の還元剤が存在している。イミノ基に限らずカルボニル基や炭素－炭素二重結合の還元にも有用な還元剤が数多く存在する。その中には、ジボランのような求電子的な還元剤や、水素化ホウ素ナトリウムのようなヒドリドによる求核的な還元剤があり、反応機構の違いから化学選択性や立体選択性が生じる。また、還元能力の強弱を利用することにより、化学選択的な還元反応が可能となる。

ここでは、カルボニル基、イミノ基、炭素－炭素二重結合の3つを同一分子内に有するイミノシクロブテノンの還元について研究を行い、イミノ基のみを化学選択的還元することができたので報告する。

まず、カルボニル基とイミノ基の両方を有するイミノシクロブテノン **2-2-1** に対し、還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを作用させたところ、望みのアミノシクロブテノン **2-2-2** が収率 70% で得られてきた (**Scheme 2-2-1**)。

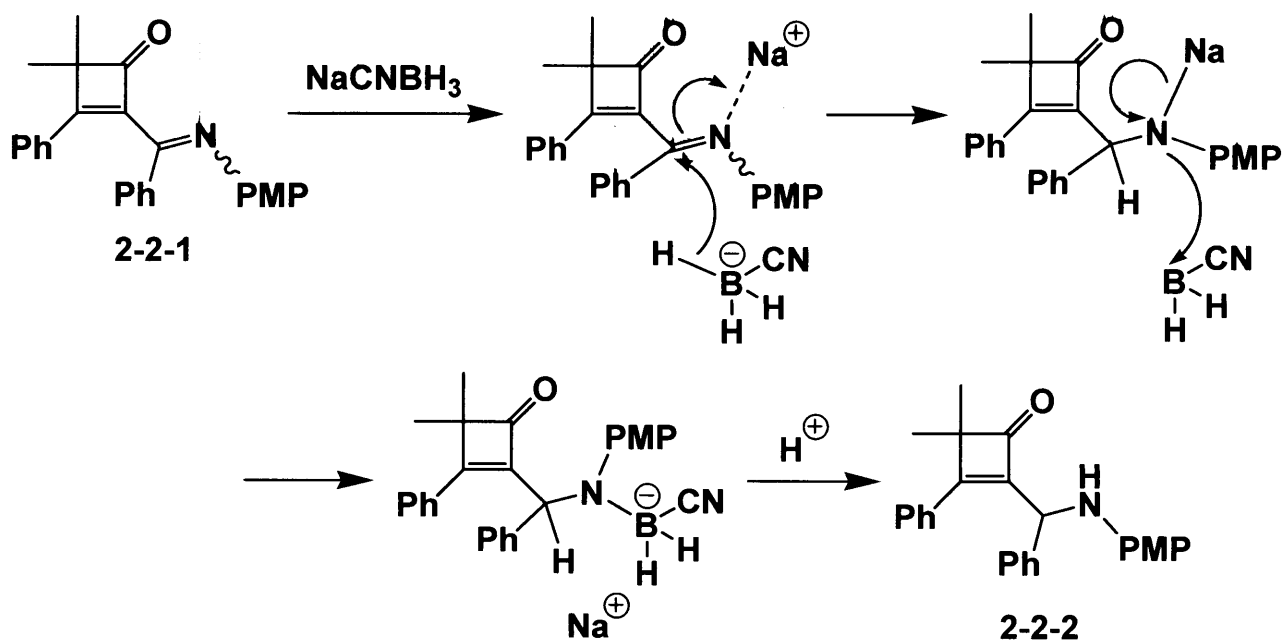
Scheme 2-2-1



反応は、イミノシクロブテノン **2-2-1** のメタノール溶液に、シアン化水素化ホウ素ナトリウムのメタノール溶液を加え、室温で 97 時間攪拌したところに、1 M の塩酸水溶液を加え、さらに室温で 10 時間攪拌し反応させた。

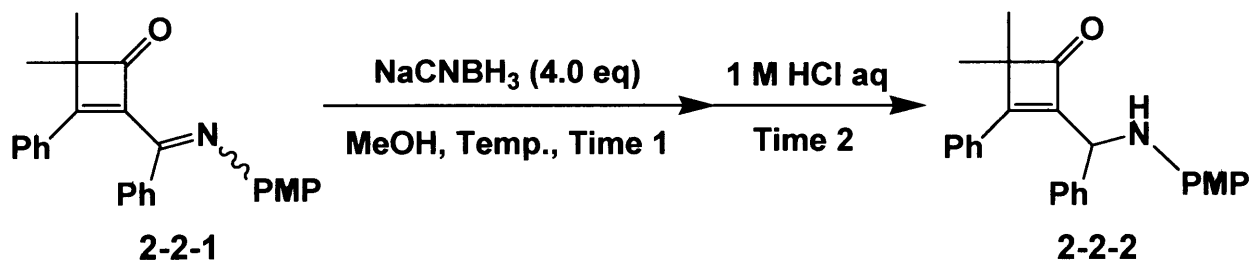
この反応は、シアン化水素化ホウ素ナトリウムから生じるヒドリドが、イミノ基の炭素に求核攻撃することにより進行する。この時、シアン化水素化ホウ素ナトリウムの還元能力がカルボニル基を還元するには弱いため、イミノシクロブテノンのイミノ基のみを選択的に還元するものと考えられる (Scheme 2-2-2)。

Scheme 2-2-2



そこで、まず初めに反応温度及び反応時間の検討を行った (Table 2-2-1)。

Table 2-2-1



Entry	Temp.	Time 1	Time 2	Yield (%)
1	rt	97 h	10 h	70
2	46	24 h	4.5 h	45
3	rt	60 h	6.5 h	46
4	rt	29 h	0.5 h	54
5	rt	17.5 h	3.0 h	40
6	rt	15 min	1.5 h	87
7	rt	15 min	1.0 h	78

Entry 2 のように反応温度を高くすることで、反応時間の短縮が出来るのではないかと考えたが、収率は大きく低下してしまった。また、Entries 1, 3, 4, 5 のように反応時間 1 を徐々に短縮させても、中程度の収率でしか還元は進行しなかった。これは、シアン化水素化ホウ素ナトリウムにより、反応系内が塩基性になってしまっていることが原因であると考えられる。

そこで Entries 6, 7 では、還元剤を加えた後の反応時間 1 を 15 分間まで極端に短くし、すぐに塩酸を加えることで反応系内を酸性に調節した。これはイミノ基へのプロトン化による活性化と共に、シアン化水素化ホウ素ナトリウムのヒドリドのいくつかを OMe に置換し、その反応性を高める目的がある。その結果、還元は素早く進行し、Entry 6 のように反応時間 2 も 1.5 時間と大幅に短縮され、アミノシクロブテノンが 87% の良好な収率で得られることを見出した。

次に、還元剤の当量検討を行った (Table 2-2-2)。

Table 2-2-2



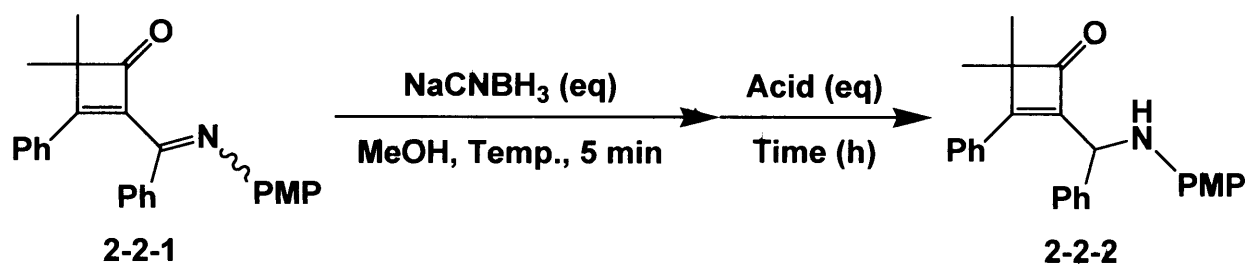
Entry	NaCNBH_3 (eq)	Yield (%)
1	4.0	87
2	2.0	85
3	3.0	73
4	8.0	81

どの場合も還元反応はスムーズに進行し、80%近い良好な収率でアミノシクロブテノンを得ることが出来た。なかでも、Entry 1 に示すように、シアン化水素化ホウ素ナトリウムを 4.0 当量用いた場合に、最も効率よく反応が進行することが分かった。

これらの結果から、還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 4.0 当量用い、15 分間攪拌した後に、1 M の塩酸水溶液を加え室温で 1 時間半反応させた場合が、最も収率良くイミノ基の選択的還元が進行することを見出した。

しかし、この時用いた酸は 1 M の塩化水素の水溶液であったため、無水の酸を用いて反応を行うことで、更なる収率の向上が見込めるのではないかと考え、次の検討を行った (Table 2-2-3)。

Table 2-2-3



Entry	NaCNBH ₃ (eq)	Temp.	Time (h)	Acid (eq)	Yield (%)
1	3.0	0 °C	14	TFA ^{a)}	55
2	3.0	0 °C	25	TFA ^{a)}	57
3	1.5	rt	1.5	AcCl (1.5)	95
4	1.5	rt	0.5	AcCl (1.5) ^{b)}	80
5	1.5	rt	17	AcCl (1.5) ^{b)}	87

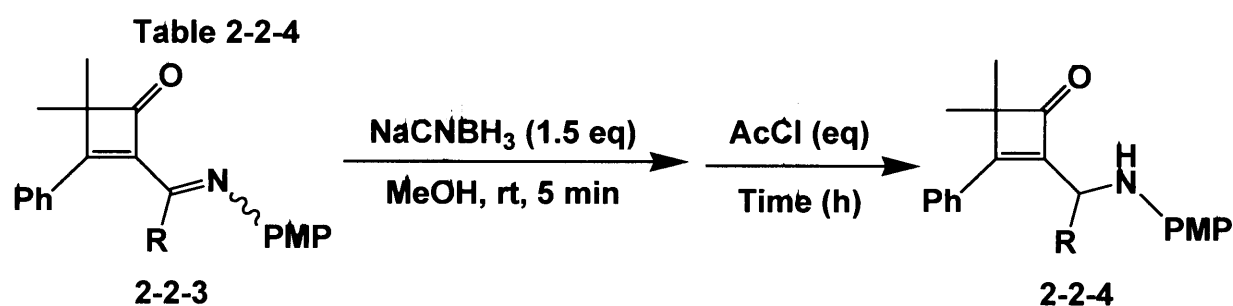
a) TFA was added until pH 4.

b) Dropwised over 2 h 20 min.

その結果、Entries 1, 2 のようにトリフルオロ酢酸を酸として用いた場合には収率の向上は見られなかったが、Entry 3 のようにアセチルクロリドを用い、反応系内で塩化水素を発生させることで、95%の高収率でイミノ基の官能基選択的還元が進行することを見出した。またEntries 4, 5 のように、酸を2時間半かけて滴下することで徐々に酸性度を高めた場合には、反応時間を17時間まで延ばしても、Entry 3 よりもやや低い87%の収率となった。

以上の結果から、還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを1.5当量用い、室温で5分間攪拌した後に、塩化水素源としてアセチルクロリドを1.5当量加えて1.5時間反応させた場合が、最も収率良く反応が進行することがわかった。

そこで次に、得られたアミノシクロブテノンからの β -ラクタム環への展開をスムーズに行うため、種々の置換基を有する場合について検討を行った。これまでモデル反応として、R にフェニル基を有するイミノシクロブテノンを用いてきたが、ここでは R に 2-フリル基、2-チエニル基、2-ナフチル基を有する場合についての検討を行った (Table 2-2-4)。



Entry	R	AcCl (eq)	Time (h)	Yield (%)
1	Ph	1.5	1.5	95
2	2-furyl	1.0	1.5	29
3	2-furyl	0.5	1.5	67
4	2-furyl	0.25	4.5	-
5	2-thienyl	1.5	1.5	78
6	2-naphthyl	1.5	1.5	56

その結果 Entries 5,6 のように、置換基として 2-チエニル基や 2-ナフチル基を有する場合には、フェニル基の場合と同様の条件でそれぞれ 78%、56% の収率で還元が進行した。また、Entries 2,3,4 のように酸に弱い 2-フリル基を有する場合でも、酸の当量を 0.5 当量として反応系内の酸性度を調整することで、フラン環を開くことなく収率 67% でアミノシクロブテノンを得ることが出来た。

これまで述べてきたように、本節ではイミノシクロブテノンの還元について、還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを用いることでイミノ基の選択的還元成功し、また、反応に用いる酸の種類と当量を細かく検討することで酸に弱い官能基を有する場合にも官能基選択的還元がスムーズに進行し、フェニル基を有する場合には収率95%、2-チエニル基を有する場合には78%、さらには、酸に弱いフリル基を有する場合でも67%の収率でアミノシクロブテノンが得られることを見出した。

次章では、本章で合成されたアミノシクロブテノンからの β -ラクタム環の構築と、生理活性化合物への誘導についての検討を行ったので、その結果を詳細に述べる。

第三章 アミノシクロブテノンからの β -ラクタム環の構築 と生理活性化合物への誘導

第一節 従来の β -ラクタム環の合成法および天然物合成とその有用性

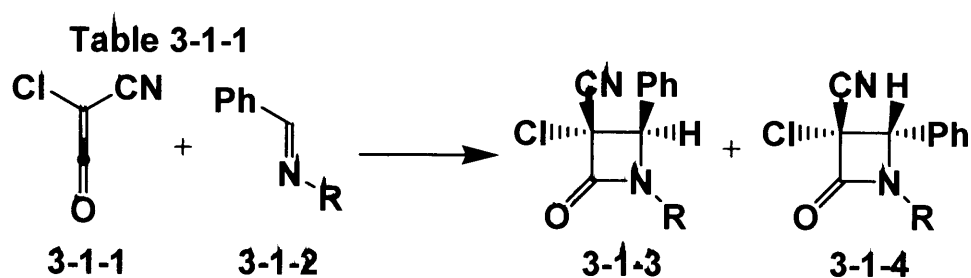
第二章では β -ラクタム環の構築を前提としたアミノシクロブテノン合成として、イミノシクロブテノンのイミノ基の官能基選択的還元について研究を行ってきた。そこで第三章では、第二章で得られたアミノシクロブテノンからの β -ラクタム環の構築についての研究および、 β -ラクタム環を有する生理活性化合物への誘導について詳細に述べる。

第三章第一節では、まず初めに従来の β -ラクタム環の合成法①ケテン-イミン法、②エステルエノラート-イミン法、③ β -アミノ酸の閉環法の三つについて述べ、続いて具体的な天然物合成とその有用性について述べることとする。

① ケテン-イミン法

従来の β -ラクタム環の合成ルートとして、ケテンとイミンとの反応が重要視されてきた。多くの報告例で得られる β -ラクタムは、高いシス立体選択性を示している。

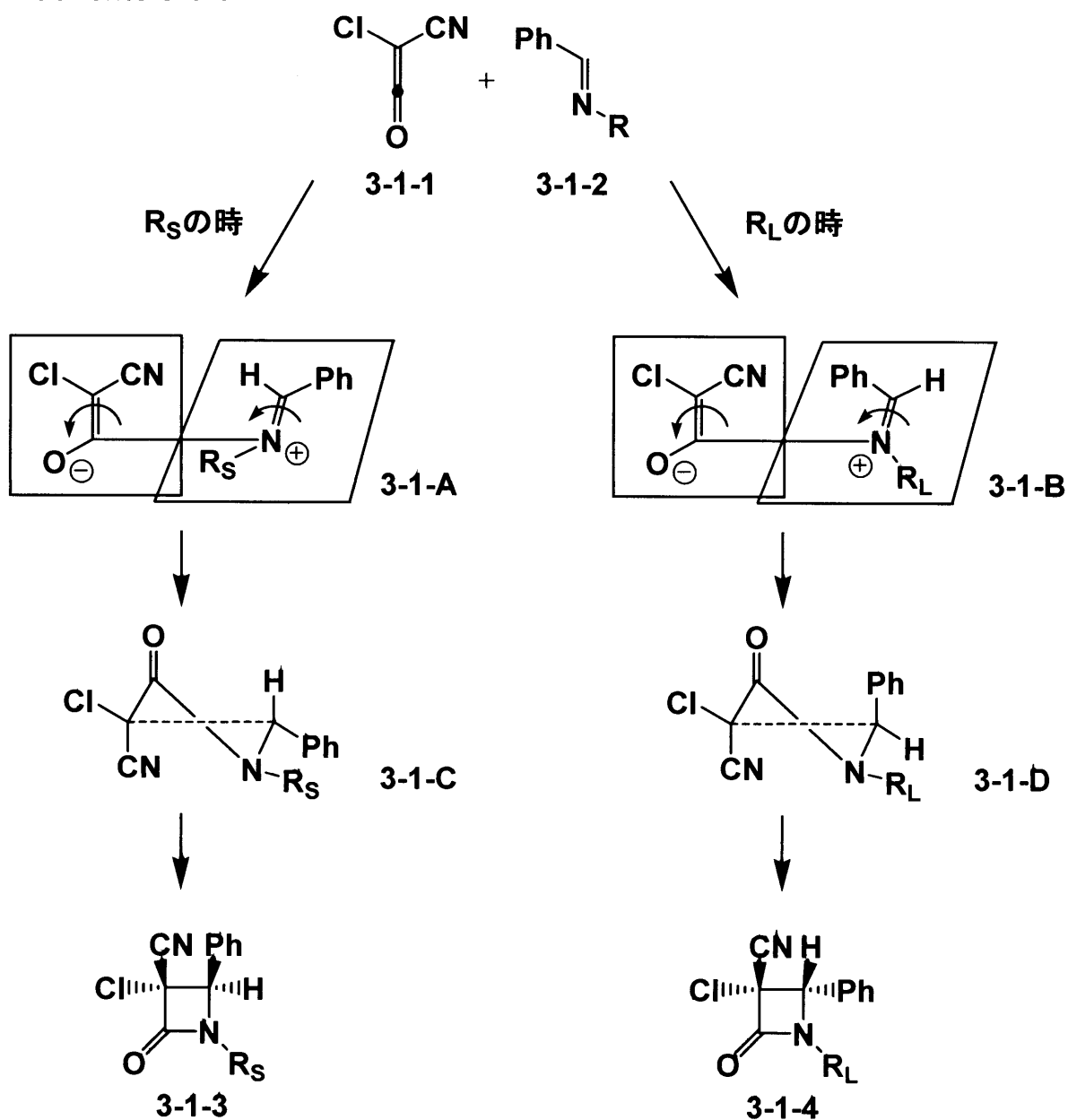
1985 年に Bartsch らは、シンナミリデンアミンとベンジリデンアミンへのシアノケテンの付加環化反応を用いた β -ラクタム環合成について報告しており、イミノ基の N 上の置換基の大きさにより、立体選択性を導入した例として注目された (Table 3-1-1)。²⁹⁾



Entry	R	Yield (%) of		Total
		3-1-3	3-1-4	
1	Ph	88	-	88
2	ⁿ Bu	92	-	92
3	^c C ₆ H ₁₁	81	19	100
4	^t Bu	-	88	88

この時生成物の立体化学は、イミンの N 上の置換基 R の大きさによって決まる。この反応における中間体は次のようになる (Scheme 3-1-1)。

Scheme 3-1-1



β -ラクタム 3-1-3 と 3-1-4 を与える双極子イオン 3-1-A と 3-1-B は、同旋的閉環反応を起こし、それらの立体相互作用が最小限になるように反応する。ケテンのより小さいほうの置換基 CN はエンド側に向き、より大きい置換基 Cl はエキソ側に向く。

N 上が小さな置換基 R_S の時、ケテンのシアノ基とイミンのフェニル基の相互作用を和らげるように双極子イオン **3-1-A** が優先的に形成され、 β -ラクタム **3-1-3** がメジャーまたは単一の生成物として得られる。N 上が大きな置換基 R_L であれば、隣接したイミンのフェニル基との立体的相互作用が増加するため、**3-1-B** の割合が増加する。

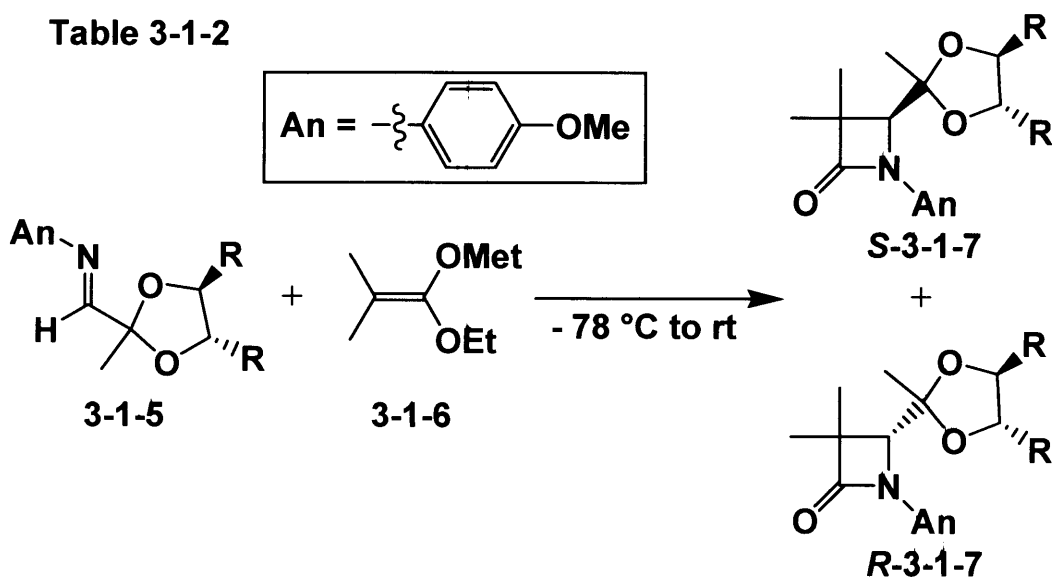
Table 3-1-1 の Entry 4 に示すように、R が嵩高い *tert*-ブチル基のイミンを用いた反応では、先に述べた理由のために、Scheme 3-1-1 に示す双極子イオン **3-1-A** の置換基 R_S とフェニル基の立体相互作用が、シアノ基とフェニル基の立体的相互作用よりも大きくなるため、**3-1-B** の化合物が主生成物となる。つまり、双極子イオンが、イミンのフェニル基とケテンの *tert*-ブチル基の間に最大の距離を維持するように、配置されると考えることで合理的に説明できる。

② エステルエノラート-イミン法

上のケテン-イミン法による反応では置換基の大きさに頼って立体選択性を導入していたが、1943 年に Gilman や Speeter らによって報告されたのを初めとするエステルエノラート-イミン法では、キレーションまたはノンキレーション遷移状態による立体選択性の発現に成功している。³⁰⁾

2002 年には、本研究室でキラルイミンとアキラルなエステルエノラートからの立体選択的な β -ラクタム環の合成について報告しており、イミノ炭素の β または ϵ 位におけるヘテロ原子の置換形式を利用し、有機金属試薬を変化させることで、求核剤であるエステルエノラートが立体選択的に付加することを見出している (Table 3-1-2)。³¹⁾⁻³⁴⁾

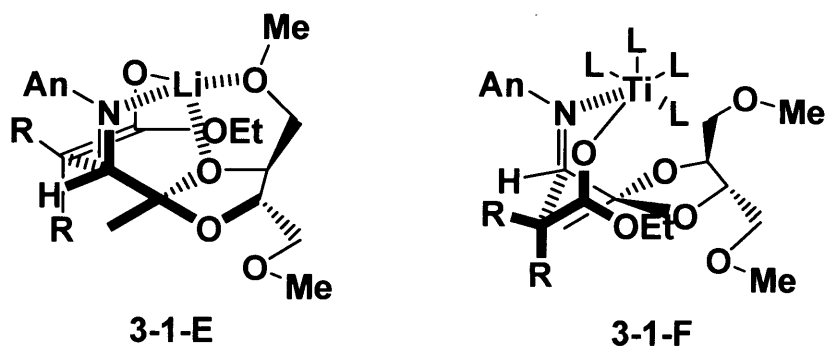
Table 3-1-2



		S : R	
	R	Li [DME]	Ti(O ⁱ Pr) ₃ [Et ₂ O]
a	CH ₂ OMe	99 : 1	4 : 96
b	CH ₂ -H	79 : 21	7 : 93
c	Ph	8 : 92	11 : 89
d	CH ₂ SMe	44 : 56	8 : 92

置換基 R がメトキシ基であり、金属としてリチウムを用いた場合 *S* 体の β-ラクタムが得られたのに対し、チタンの有機金属試薬を用いた場合には *R* 体の β-ラクタムが得られた。これらの立体化学は、金属を含む 6 員環遷移状態によって説明することができる (Scheme 3-1-2)。

Scheme 3-1-2

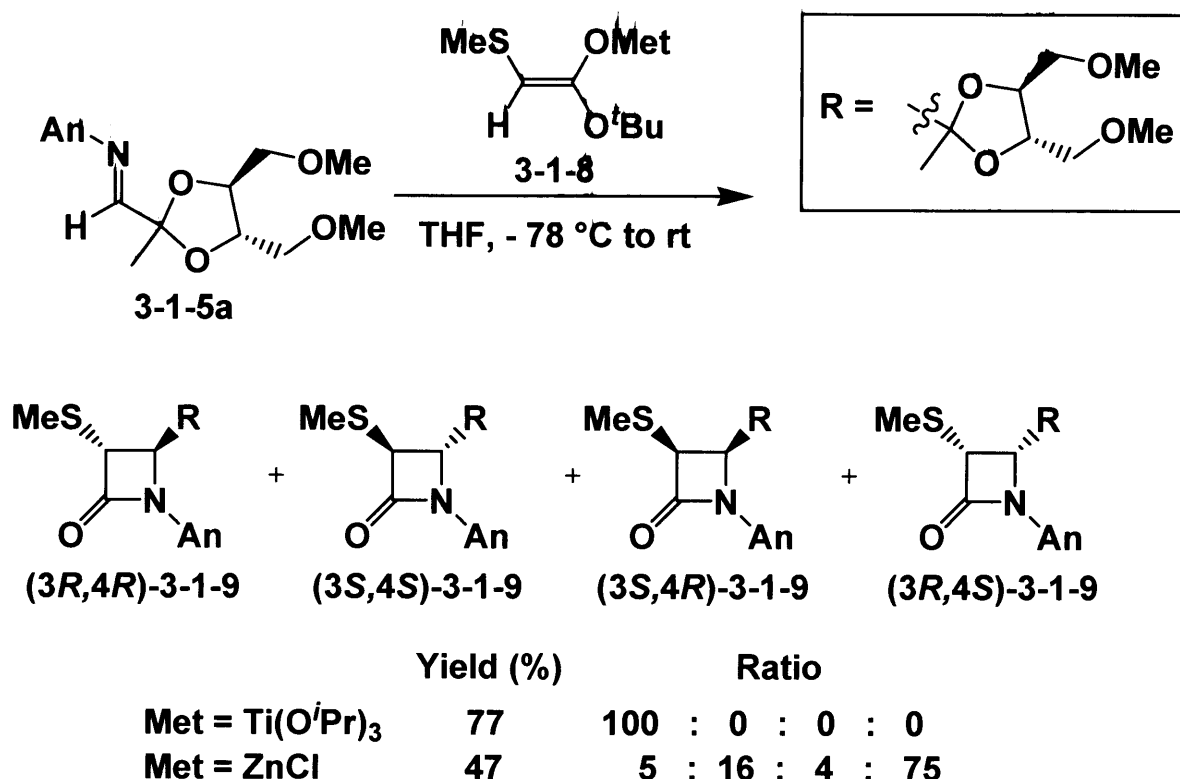


リチウムエノラートの場合、リチウムがイミン **3-1-5a** のキラル部位のメトキシ基とキレートした遷移状態 **3-1-E** を経て進行するため、エノラートは *si*-面から攻撃し *S* 体の β -ラクタム **S-3-1-7a** を与える。一方、チタンの場合にはメトキシ基とのキレートがないため、遷移状態 **3-1-F** を経て進行し、エノラートがより混み合っていない *re*-面から攻撃することで *R* 体の β -ラクタム **R-3-1-7a** を与える。

これらの結果から、リチウムエノラートの場合、キラル部位の酸素原子が *S* 体の β -ラクタム形成における高い選択性を導く要素となっており、チタンの場合には、置換基のかさ高さにより比率に影響が出ると考えられる。

さらに、キラルなエステルエノラートを用いた場合にも立体選択的な β -ラクタム合成に成功しており、ここでも上で説明した遷移状態に沿った結果を示している (Scheme 3-1-3)。

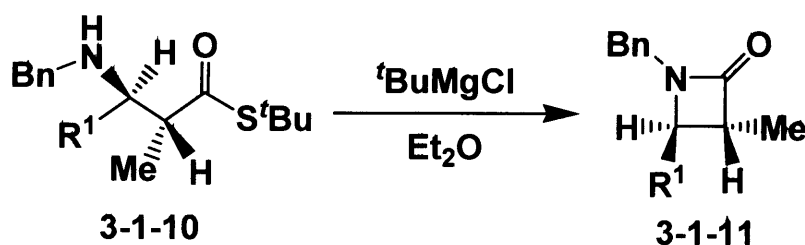
Scheme 3-1-3



③ β -アミノ酸の閉環法

1991年 Corey らは、エステルとイミンからの高エナンチオ選択的かつジアステレオ選択的な β -アミノ酸エステル合成と、 β -ラクタムへの誘導について報告している (Scheme 3-1-4)。³⁵⁾

Scheme 3-1-4



β -アミノ酸エステルに対し、ジエチルエーテル溶媒中 -78°C から 20°C で *tert*-ブチルマグネシウムクロリドを作用させることで、アミノ基の N 上のプロトンが引き抜かれ、カルボニルへの攻撃により閉環反応が進行する。この時 β -アミノ酸エステルの立体は保持されるため、 β -ラクタム環の立体選択的合成に有用である。

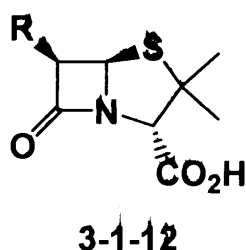
このように、従来多くの場合 β -ラクタムはケテンとイミンの求核付加反応に続く環化反応により形成されており、求核剤を用いるケテンの活性化や、ルイス酸を用いるイミンの活性化により反応が促進されていた。収率の向上と共に、医薬上有用な生理活性を発現させるためにシス・トランスの立体選択性及びエナンチオ選択性についての研究も望まれており、これまでに数多くの報告がなされている。

ここまでは、従来の β -ラクタム環の合成法について述べてきた。ここからは β -ラクタム環を有する天然物合成とその有用性について、述べることにする。

(β -ラクタム環を有する天然物合成とその有用性)³⁶⁾⁻⁴¹⁾

β -ラクタム環を有する天然物には、ペニシリン系やセファム系、カルバペネム系などの化学構造による分類があり、どれも抗菌活性を有する抗生物質として発見され、その効率的合成が強く望まれ研究が行われてきた。以下に代表的な β -ラクタム系抗生物質の構造および抗菌活性等について述べる。

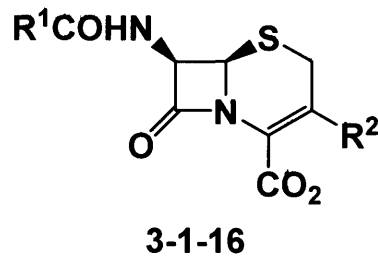
・ ペニシリン 3-1-12



セファロsporin 3-1-16 と並びいわゆる古典的 β -ラクタム抗生物質として知られている。1941 年に Florey 及び Chain らのオックスフォードグループがペニシリンによる最初の患者治療を試みたものであり、最初の β -ラクタム系抗生物質であるが、天然ペニシリンは有効範囲がグラム陽性菌と一部のグラム陰性菌に限定され、また細菌の生産するペニシリナーゼ(ペニシリン分解型 β -ラクタマーゼ)により容易に不活性化される弱点があったが、この欠点は側鎖 R の化学変換により作

られる半合成ペニシリンの発達で著しく改善されてきた。現在では医療機関で使用されているペニシリン剤の99%以上はこのような半合成ペニシリンである。

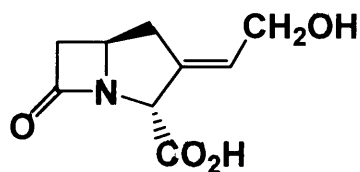
・セファロスポリン 3-1-13



長期間抗生物質の王者としての地位を保ってきた物であり、その母核の特性としてグラム陽性菌、陰性菌の双方に有効であり、かつペニシリナーゼにも分解されにくい長所を持っている。しかし、主にグラム陰性菌の生産するセファロスポリナーゼ(セファロスポリン分解型 β -ラクタマーゼ)には分解される。この欠点の改善と、グラム陰性菌種のより広い範囲へ、より高い抗菌活性を発揮するために二つの側鎖 R^1 と R^2 を化学的に変換した半合成セファロスポリンが開発された。

その中でもセファロキシムは β -ラクタマーゼに対して抵抗性が強くかつ抗菌スペクトルも従来のものに比べて拡大されている。さらにセファロスポリン系では数少ない緑膿菌に対して有効な特徴を持つものである。

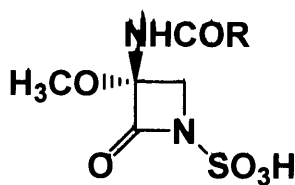
・ クラブラン酸 3-1-14



3-1-14

ペニシリン 3-1-12 の硫黄原子が酸素原子に置き換わった母核を持つが、抗菌活性(細胞壁形成阻害作用)は弱く、抗菌剤としての実用性はない。しかし、 β -ラクタマーゼ、特にペニシリナーゼに不可逆的な活性阻害作用を持つ。この特性を生かし、ペニシリナーゼ阻害剤として実用化されている。この異変株から同じくオキサペナム核を持つ数種の同族体が得られており、抗カビ性を有すると言われている。

・ スルファゼシン 3-1-15



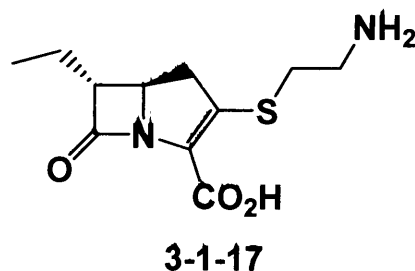
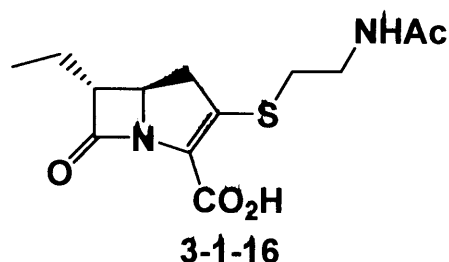
3-1-15

モノバクタム抗生物質であり、 β -ラクタム母核から見ると特異な母核を持つ β -ラクタム系抗生物質である。その性質はセファロスポリン 3-1-13 に近いが、特に β -ラクタマーゼに強い性質を持っている。

以上述べてきたものが代表的な天然 β -ラクタム母核を持つ β -ラクタム系抗生物質であるが、現在 β -ラクタム系抗生物質の中で興味をもたれているものは、カルバペネム抗生物質である。カルバペネムとは、ペネムの硫黄原子の代わりに炭素原子が入った母核を持つ。

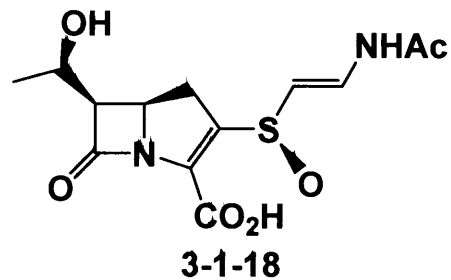
カルバペネム系抗生物質は 1976 年におけるチエナマイシン **3-1-19** の発見に始まる。この群の化合物は広域抗菌スペクトルと β -ラクタマーゼ阻害作用を示す。オリバン酸、チエナマイシン、PS 系抗生物質等があるが、構造的には C-6 位の置換様式に応じてトランス型、シス型、エン型の 3 種類に分類される。

・ PS 系



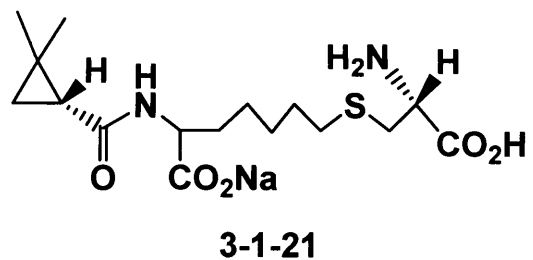
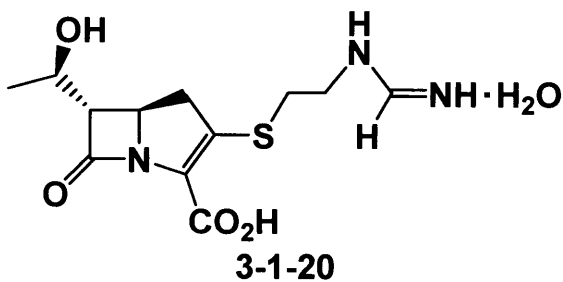
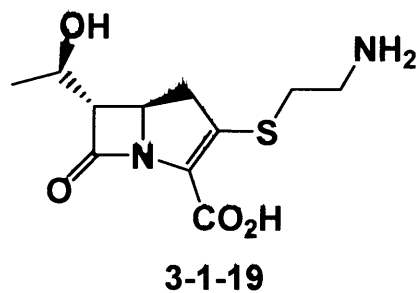
PS-5 などの PS 系抗生物質はトランスカルバペネムであり、このままでも即臨床使用が可能な強い抗菌活性を有しており、中には抗緑膿菌活性や抗インフルエンザ菌活性も含まれている。PS-5 **3-1-16** は、三楽オーシャン社により永平寺の土壌から分離した *St. cremues subsp. Auratilis* の培養から発見されたものである。また PS-5 酵素的に脱アセチル化すると NS-5 **3-1-17** が得られる。これはさらに強い抗菌力を有している。またこれらはいずれも強い β -ラクタマーゼ阻害剤でもある。

・カルペチマイシン 3-1-18



カルペチマイシン A は興和、武田薬品工業の研究陣によって相次いで報告されたカルバペネム抗生物質である。チエナマイシンや PS-5 に比べると安定ではあるが、抗菌力という点では若干劣っているようである。構造的には 5 位と 6 位がシスの関係にあるシスカルバペネムである。

・チエナマイシン 3-1-19



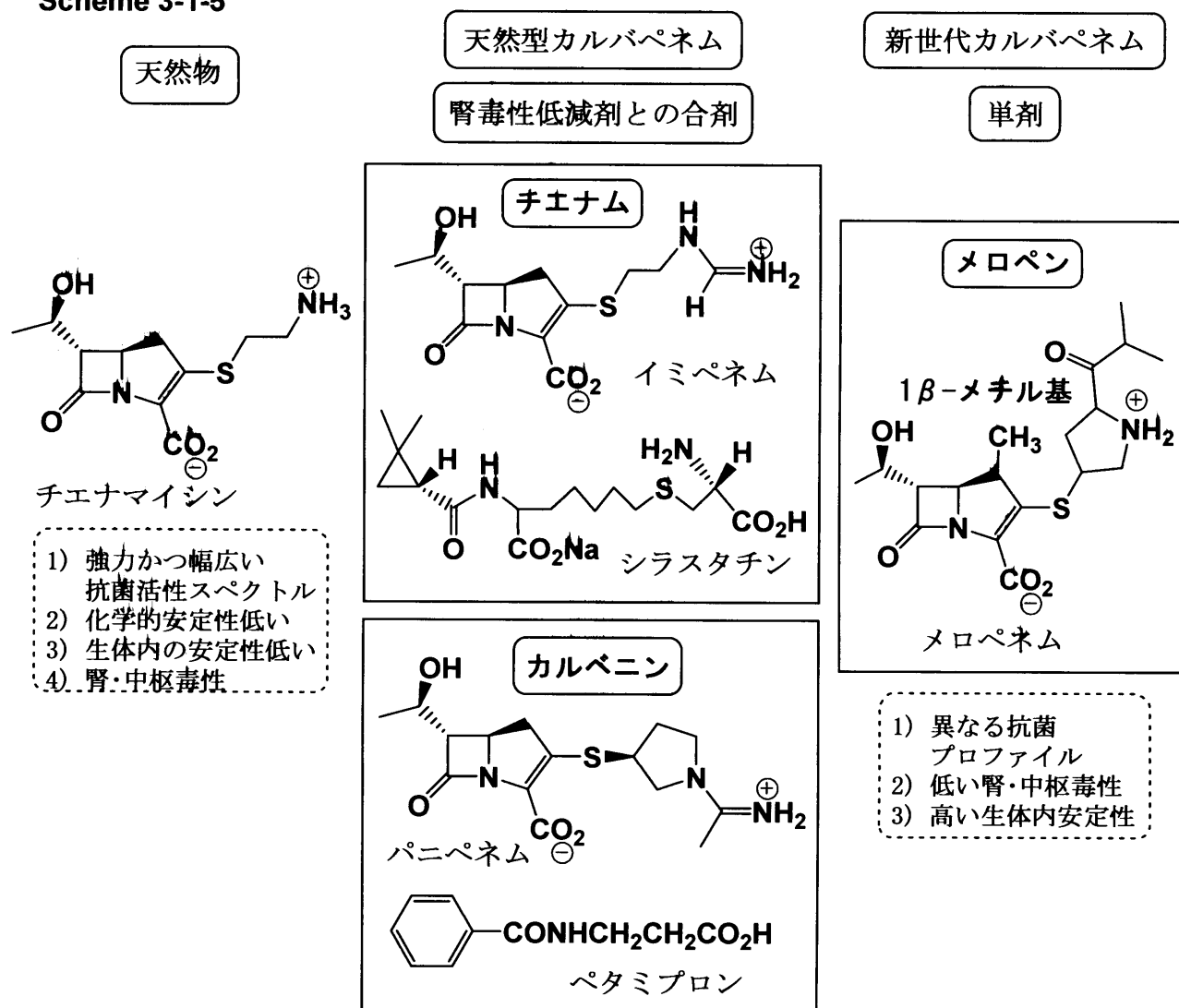
第3世代セファムの研究・開発の最盛期にあたる1976年に、カルバペネム系抗生物質として初めて発見された物であり、第3世代セファムを遥かにしのぐ強力かつ幅広い抗菌スペクトルを有することにより世界的に注目された。チエナマイシンは、このままでも即臨床使用が可能な強い抗菌活性を有しており、中には抗緑膿菌活性や抗インフルエンザ菌活性も含まれている。

しかしながら一方で、ストレプトマイセスカトレアという枯草菌の一種から単離されるため自然界ではごく微量しか培養できず、化学的安定性が低い、生体内に存在するデヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I) と呼ばれる酵素に容易に β -ラクタム環が加水分解され失活してしまう、また、その後の研究でこの系統の化合物は比較的腎毒性、中枢毒性が強いことが判明し、臨床応用にあたり、克服すべき課題を抱えていた。

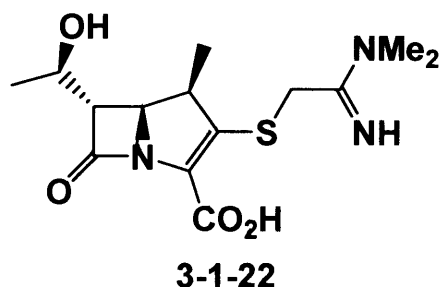
そこでこれらの課題を解決しようと、抗緑膿菌活性には2位側鎖の塩基性基の存在が関与すること、またその活性は塩基性の強弱には比例しないことを確認し、また、抗インフルエンザ菌活性についても、1 β 位にメチル基を導入することにより活性が強くなり、また2位側鎖の塩基性を低減することによっても強くなることが確認された。このような側鎖および基本骨格自身の化学修飾という観点から強力に研究が進められた。

そうしたさなか、Merck 社によって世界最初の実用カルバペネム系抗生物質イミペネム **3-1-20** が DHP-I 阻害剤シラスタチンナトリウム **3-1-21** との合剤と言う形で世に出された。これらの理由のため、化学的に合成するルートを確立することによって、大量に生産できるようになり、安定性・体内動態・毒性といった条件をクリアした誘導体が、現在医薬品として広く利用されている (Scheme 3-1-5)。

Scheme 3-1-5



・ 1 β -メチルカルバペネム 3-1-22



1984 年に Merck 社によって開発され、チエナマイシンやイミペネムの有する幅広い抗菌性を有し、なおかつそれらよりも抗菌活性が強い。また、カルバペネム骨格の 1 位に導入された β -配置のメチル基の立体障害により DHP-I による β -ラクタム環開裂反応の阻止が可能となり、DHP-I に対して高い抵抗を示すことが明らかにされた。

このことから、DHP-I 阻害剤との配合の必要がないためカルバペネム単独で実用医薬品として用いることができ、また、実用的医薬品には欠くことのできない水に対する溶解性についても高い溶解性を示す。

このように、 β -ラクタム骨格は医薬上有用な天然物に誘導できる可能性をもっている。そのため、 β -ラクタム環の構築は有用であり、その合成法だけでなく、多置換新規 β -ラクタム環の構築および官能基変換についての更なる研究を進めていくべきである。

そこで、本章では β -ラクタム環の構築と収率の向上および、種々の置換基を有する基質について検討を行ったので、その結果を第二節で詳細に述べていく。

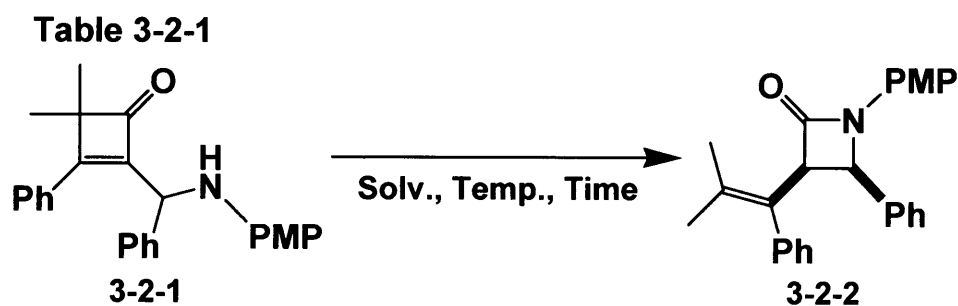
第三章 アミノシクロブテノンからの β -ラクタム環の構築 と生理活性化合物への誘導

第二節 アミノシクロブテノンからの β -ラクタム環の構築

第三章第一節でも述べたように β -ラクタム環は、医薬上有用な生理活性化合物に多く含まれる骨格の一つであり、 β -ラクタム系抗生物質の効率的かつ立体選択的合成が強く望まれている。

そこで本節では、第二章第二節で合成したアミノシクロブテノンからの β -ラクタム環の構築について研究を行ったので、その結果を詳細に述べる。

まず初めに、アミノシクロブテノンに対し熱だけを加えて反応を行った (Table 3-2-1)。



Entry	Solv.	Temp.	Time (h)	Yield (%)	cis / trans
1	none	120 °C	3.0	33	5 / 1
2	none	120 °C	1.5	14	4 / 1
3	none	90 °C	4.5	-	-
4	toluene	reflux	24	61	4 / 1
5	xylene	reflux	24	50	4 / 1

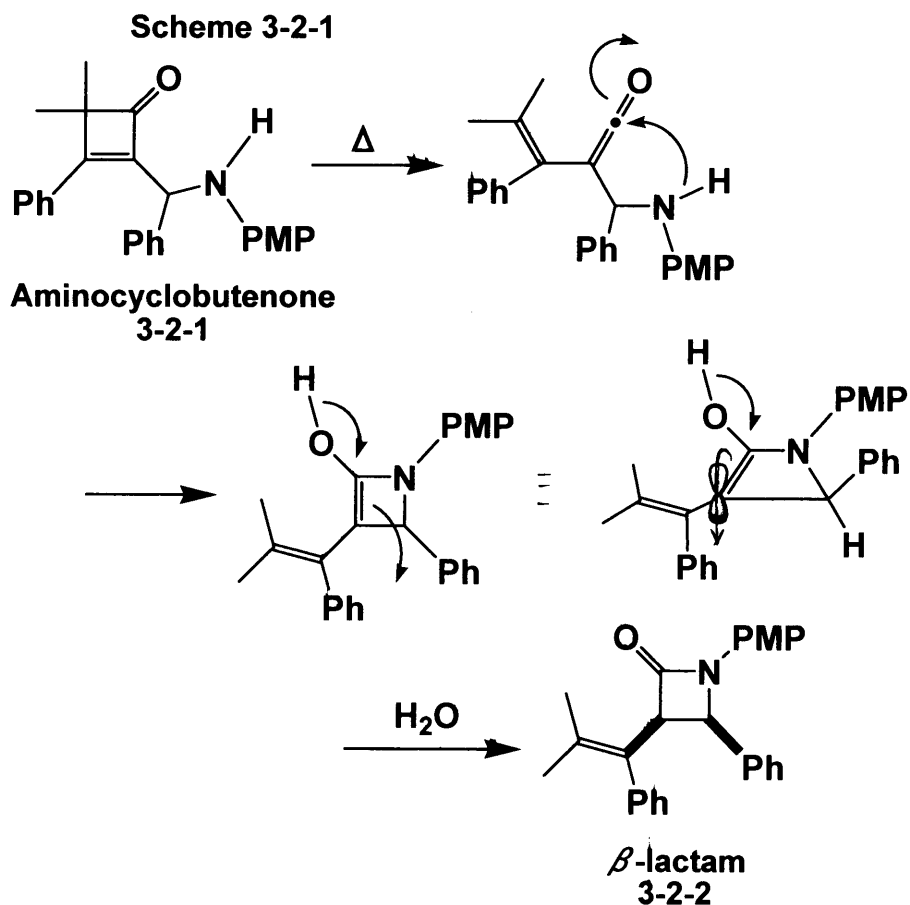
Entries 1, 2, 3 では、溶媒を用いず熱だけを加えて反応を行ったが、Entry 1 のように 120 °C で 3 時間反応を行ったところ、系内が複雑になり目的の β -ラクタムは 33% と低い収率で得られた。そこで、Entry 2 では反応時間を 1.5 時間に短くし同様に反応を行ったが、収率は 14% に低下しただけでなく、原料であるアミノシクロブテノンが 23% 回収された。

このことから、系内の反応温度が高いために、反応時間が長くなると β -ラクタム環が形成されると同時に、形成された β -ラクタム環の分解が協奏的に起こっているのではないかと考えられる。

そこで Entry 3 では、反応温度を 90 °C に下げて反応時間を長くすることで、 β -ラクタム環の分解を防げないかと考えた。しかし、反応温度が低いと開環反応自体が進行せず、原料であるアミノシクロブテノンが定量的に回収されたのみであった。

これに対し Entries 4, 5 では、溶媒を用いて反応を行った。その結果、Entry 4 のようにトルエンを溶媒として用いた場合には、収率 61%、*cis:trans*=4:1 で、Entry 5 のようにキシレンを用いた場合にも、50%、*cis:trans*=4:1 と中程度の収率で β -ラクタム環を得ることが出来た。

これらの結果から、溶媒を用いた方が反応は円滑に進行することが分かった。また、シクロブテノンが加熱により容易に開環することはこれまでに数多く報告されていることから、本反応においても同様にシクロブテノンはトルエンの沸点近くでは既に開環しているものと考えられる。この反応の反応機構は次のように考えられる (**Scheme 3-2-1**)。



まず、アミノシクロブテノン **3-2-1** に対し熱を加えることでシクロブテノン環が開きケテンとなり、分子内求核付加反応によってNを含む4員環を形成する。その後ケト-エノール平衡によりカルボニルが再び形成されるとともに、より空いているH側でプロトン化されるためシス体優先で β -ラクタム **3-2-2** が得られてくるものと考えられる。

そこで次に、シクロブテノン開環後の β -ラクタム環への最環化を促進するために、アミノ基の求核性を高めるための添加剤とその当量、および反応時間についての検討を行った (Table 3-2-2)。

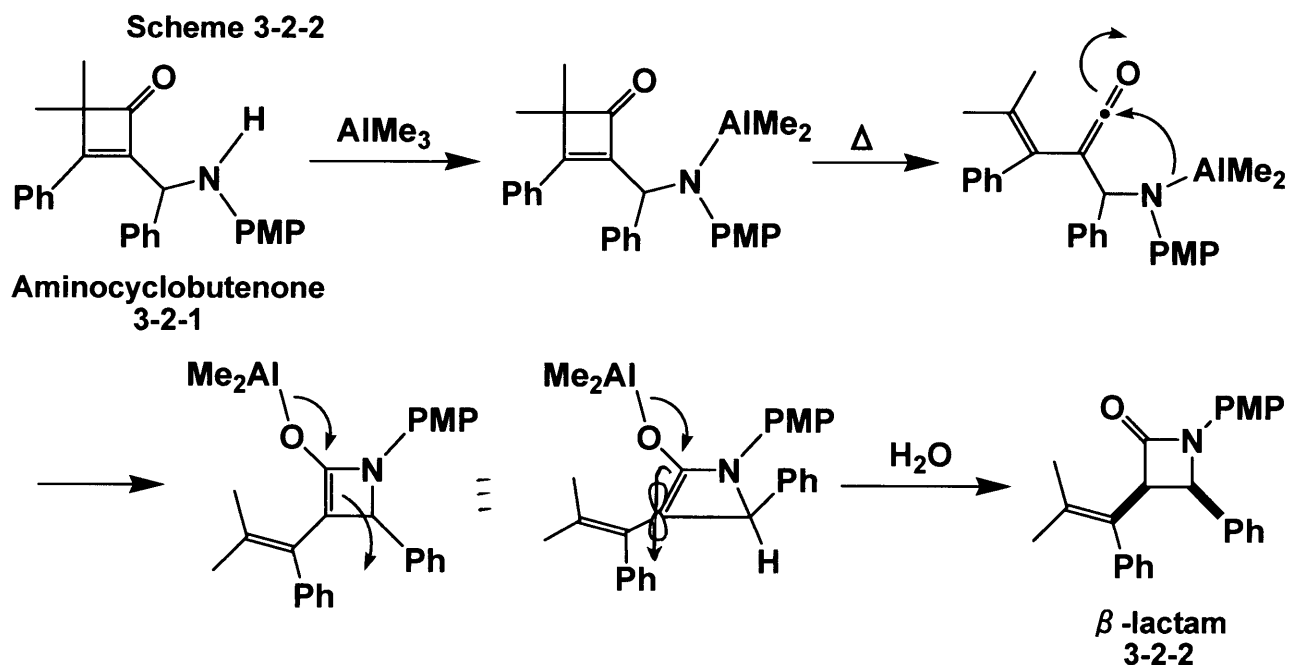
Table 3-2-2

3-2-1 $\xrightarrow[\text{Solv., reflux, Time}]{\text{Additive}}$ 3-2-2

Entry	Additive (eq)	Solv.	Time (h)	Yield (%)	cis / trans
1	AlMe ₃ (2.0)	toluene	3	-	-
2	AlMe ₃ (2.0)	toluene	24	69	3 / 1
3	AlMe ₃ (3.0)	toluene	13	-	-
4	AlMe ₃ (2.0)	1,4-dioxane	24	45	4 / 1
5	AlEt ₃ (2.0)	toluene	24	29	4 / 1
6	Et ₂ AlCl (2.0)	toluene	16	-	-

その結果、Entry 2 のように添加剤としてトリメチルアルミニウムを 2.0 当量用い、24 時間反応させた場合に、望みの β -ラクタムが最も良い収率 69%、*cis:trans*=3:1 で得られた。また、Entry 4 のようにトルエンよりも沸点の低い 1,4-ジオキサンを溶媒として用いた場合や、Entries 5,6 のようにアルキル基としてエチル基を有するアルミニウムを添加剤として用いた場合には、収率の低下が見られた。

ここで、この反応の反応機構は次のように考えると合理的に説明できる (Scheme 3-2-2)。



まず、アミノシクロブテノン **3-2-1** に対し、トリメチルアルミニウムを作用させることで N-アルミニウム種を形成する。そこに熱を加えることでシクロブテノン環が開きケテンとなり、分子内求核付加反応することによって N を含む 4 員環を形成する。その後アルミニウムが脱離するとともに、立体的により空いている H 側でプロトン化されることで、シス体優先で β -ラクタム **3-2-2** が得られてくるものと考えられる。

そこで次に、更なる条件検討としてアルミニウム以外の金属を有する添加剤を用いて反応を行った (Table 3-2-3)。

Table 3-2-3

3-2-1 $\xrightarrow[\text{Solv., Temp., Time}]{\text{Additive}}$ 3-2-2

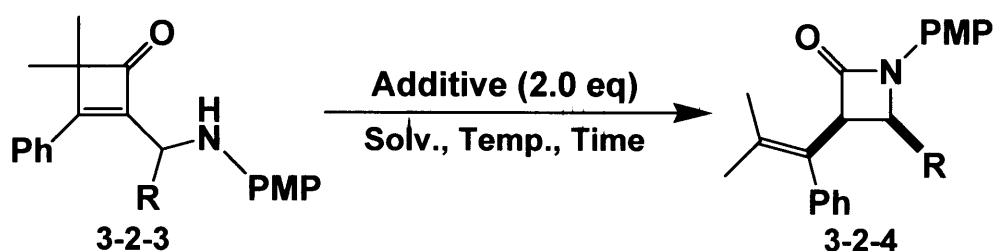
Entry	Additive (eq)	Solv.	Temp.	Time (h)	Yield (%)
1	TMSOTf (2.0)	toluene	reflux	3.0	-
2	SnCl ₂ (2.0)	toluene	reflux	24	-
3	<i>i</i> PrMgCl (1.5)	Et ₂ O	0 °C to rt	3.0	-
4	<i>i</i> PrMgCl (1.5)	Et ₂ O	-78 °C to 0 °C	3.5	-

しかし、どの場合も目的の β -ラクタムは得られず、Entry 2 のようなスズを添加剤として用いた場合には系内が複雑化してしまい、望みの反応は進行しなかった。また、Entries 3, 4 のように反応温度が低いと、開環反応の進行が進行せず原料回収がそれぞれ 37%、91% となった。

ここまでの結果から、本研究により得られたアミノシクロブテノンに対し、添加剤としてトリメチルアルミニウムを 2.0 当量用い、トルエン溶媒中加熱還流し、24 時間反応させることにより、最も良い収率 69%、*cis:trans*=3:1 で目的の β -ラクタム環が得られることを見出した。

さらにここからは、アミノシクロブテノンの置換基として、フェニル基だけでなく、2-フリル基、2-チエニル基、2-ナフチル基を有する場合について検討を行った (Table 3-2-4)。

Table 3-2-4



Entry	R	Additive	Solv.	Temp.	Time	Yield (%)	cis / trans
1	2-furyl	AlMe ₃	toluene	reflux	24 h	-	-
2	2-thienyl	AlMe ₃	toluene	80 °C	24 h	-	-
3	2-thienyl	AlMe ₃	toluene	100 °C	24 h	-	-
4	2-thienyl	AlMe ₃	toluene	110 °C	24 h	33	1 / 1.9
5	2-thienyl	none	toluene	80 °C	4 days	21	4.1 / 1
6	2-thienyl	none	toluene	100 °C	24 h	28	3.4 / 1
7	2-thienyl	none	octane	110 °C	48 h	89	3.8 / 1
8	2-thienyl	none	octane	reflux	12 h	80	3.4 / 1
9	2-naphtyl	AlMe ₃	toluene	110 °C	24 h	-	-
10	2-naphtyl	none	toluene	80 °C	24 h	-	-
11	2-naphtyl	none	toluene	90 °C	3 days	27	3.6 / 1
12	2-naphtyl	none	toluene	110 °C	24 h	59	3.4 / 1
13	2-naphtyl	AlMe ₃	octane	110 °C	18 h	-	-
14	2-naphtyl	none	octane	110 °C	40 h	69	3.0 / 1

その結果、R が 2-チエニル基の場合、Entry 4 のように添加剤としてトリメチルアルミニウムを用い、反応温度を 110 °C にすることで、33% と低収率ながらも望みの β -ラクタムを得ることができた。また、Entries 7, 8 のように添加剤を用いない場合でも、溶媒を極性がなく沸点がトルエンに近いオクタンを用いることで、80% を超える収率で対応する β -ラクタムを得ることができた。

さらに、R が 2-ナフチル基の場合にも、添加剤を用いない条件で、110 °C に加熱することで、Entry 12 のように溶媒としてトルエンを用いたときには 59%、また、Entry 14 のように溶媒としてオクタンを用いたときには 69% の収率で目的の β -ラクタムを得ることができた。

これまで述べてきたように、本節ではアミノシクロブテノンからの β -ラクタム環の構築について、添加剤としてトリメチルアルミニウムを用い、トルエン溶媒中加熱還流することで効率的な開環反応に続く再環化反応により、69% の高い収率で β -ラクタム環が構築できることを見出した。

また、反応条件を細かく検討することで、フェニル基以外の官能基を有するアミノシクロブテノンを用いた場合にも、2-ナフチル基を有する場合には 69%、さらには官能基変換に有効な 2-チエニル基を有する場合では 89% の収率で β -ラクタム環が構築できる事を見出した。

今後は、第二章で述べたイミノ基の官能基選択的還元における不斉還元反応および第三章での β -ラクタム環構築における立体選択性の向上、また、本研究で得られた β -ラクタム環を利用した生理活性化合物への誘導への展開が期待される。

実験の部

NMR スペクトルは日本電子製 **α -500**、**EX-270** を使用し、内部標準にはテトラメチルシラン(**TMS**)を使用し測定を行った。赤外線吸収スペクトルは日本分光製 **FT/IR-460Plus** 型分光計を使用した。ジクロロメタン(**CH₂Cl₂**)は五酸化リンで前乾燥したものを水素化カルシウム存在下で加熱還流し、その後蒸留したものを使用した。メタノール(**MeOH**)は次の方法で蒸留したものを使用した。まず、ヨウ素、マグネシウム、乾燥したメタノールの混合溶液をヨウ素が消失するまで加熱し、メタノールを加え、過熱還流させた後、蒸留した。トルエンは塩化カルシウムで前乾燥したものの上澄み液を取り出し、蒸留したものを使用した。ジエチルエーテル(**Et₂O**)は、ナトリウムベンゾフェノンケチルから使用直前に蒸留したものを使用した。その他の試薬類は、市販品を蒸留するもしくはそのまま使用した。薄層カラムクロマトグラフィーを用いた精製では、**Merck Kiesel Gel PF254** を担持したものを使用した。すべての反応は特別な場合を除き、アルゴン気流下で行い、反応容器はセプタムで栓をし、無水溶媒や混合物は前乾燥したシリンジまたはキャヌラーを用いて移し変えた。また、実験タイトルの後ろに実験番号を示した。

第一章 共役付加反応を用いるイミノシクロブテノンの合成

第二節 ケテンシリルアセタールのアルキニルケチミンへの共役付加反応を用いるイミノシクロブテノンの合成

Lewis 酸の当量検討および反応温度、反応時間の検討 (Table 1-2-1)

(Entry 1) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール (1-2-1) 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン (1-2-2) 1.0 当量への付加反応 (YY-6)

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (52.4 mg, 0.39 mmol) を秤量して加えた後、ジクロロメタン (1.0 mL) を入れて -80 °C に冷却した。

バイアルにアルキニルイミン **1-2-2** (122.1 mg, 0.4 mmol) を量りとり、そこにジクロロメタン (1.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン (1.0 mL) を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール **1-2-1** (204.9 mg, 1.2 mmol) をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン (1.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン (0.5 mL) でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し 4 時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物 (182.0 mg) を得た。得られた粗生成物

を TLC(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1、2 回上げ)によって精製を行い、シクロブテノン **1-2-3** を得た。

収率：60% (収量 **90.1 mg**)

形状：黄色結晶 (**mp 84-88 °C**)

R_f 値：0.20(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): δ : 1.40(s, 6H), 3.72(s, 3H), 6.70-6.72(m, 2H), 6.80-6.83(m, 2H), 7.35-7.45(m, 8H), 7.90-7.93(m, 2H).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃): δ : 20.8, 55.4, 61.9, 113.7, 120.8, 127.8, 128.8, 129.1, 129.5, 130.3, 131.3, 132.0, 136.3, 136.5, 144.6, 156.8, 159.2, 174.6, 193.6.

IR (CHCl₃): 690.4, 753.1, 837.4, 944.0, 1031.7, 1133.0, 1166.7, 1201.0, 1243.9, 1291.6, 1332.6, 1446.4, 1502.3, 1567.4, 1601.1, 1755.4, 2960.2 cm⁻¹.

(Entry 2) Lewis 酸としてエチル塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、
-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、イソ酪酸メチル由来の
ケテンシリルアセタール (1-2-1) 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェニル
プロピニリデン)ベンゼンアミン (1-2-2) 1.0 当量への付加反応
(YY-18)

30 mL ニロナスフラスコに 0.96M のエチル塩化アルミニウム(0.44 mL, 0.42 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(0.58 mL)を入れて -80 °C に冷却した。バイアルにアルキニルイミン **1-2-2**(124.6 mg, 0.4 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、ケテンシリルアセター

ル **1-2-1** (209.2 mg, 1.2 mmol) をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン (1.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン (0.5 mL) でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し 4 時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物 (185.0 mg) を得た。得られた粗生成物を TLC (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1、2 回上げ) によって精製を行い、シクロブテノン **1-2-3** を得た。

収率 : 6.55% (収量 10.0 mg)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)、IR (CHCl₃) については (Table 1-2-1, Entry 1) と同じである。

(Entry 3) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 3.0 当量用い、-80 °C から室温まで 23 時間で自然昇温した場合の、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール (**1-2-1**) 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン (**1-2-2**) 1.0 当量への付加反応 (YY-20)

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (82.1 mg, 0.6 mmol) を秤量して加えた後、ジクロロメタン (1.0 mL) を入れて -80 °C に冷却した。バイアルにアルキニルイミン **1-2-2** (63.9 mg, 0.2 mmol) を量りとり、そこにジクロロメタン (1.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン (1.0 mL) を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール **1-2-1** (107.2 mg, 0.6 mmol) をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン (1.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン (0.5 mL) でバイアルを洗いこ

み、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、23 時間かけて攪拌し室温まで自然昇温させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(92.0 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、2 回上げ)によって精製を行い、シクロブテノン **1-2-3** を得た。

収率：11% (収量 8.6 mg)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)、IR (CHCl₃) については(**Table 1-2-1, Entry 1**)と同じである。

(Entry 4) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 23 時間で自然昇温した場合の、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール(**1-2-1**)3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン(**1-2-2**)1.0 当量への付加反応(**YY-24**)

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(52.7 mg, 0.4 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(1.0 mL)を入れて-80 °C に冷却した。バイアルにアルキニルイミン **1-2-2**(124.5 mg, 0.4 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール **1-2-1**(209.2 mg, 1.2 mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、23 時間かけて攪拌し室温まで自然昇温させた。その後、飽和した炭酸水素ナ

トリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(188.0 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、2 回上げ)によって精製を行い、シクロブテノン **1-2-3** を得た。

収率：15%(収量 **23.1 mg**)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)、IR (CHCl₃) については(**Table 1-2-1, Entry 1**)と同じである。

(Entry 5) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 3.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール (**1-2-1**)3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン (**1-2-2**)1.0 当量への付加反応 (YY-25)

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(161.2 mg, 1.2 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(1.0 mL)を入れて-80 °C に冷却した。

バイアルにアルキニルイミン **1-2-2**(124.8 mg, 0.4 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール **1-2-1**(220.7 mg, 1.2 mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し 4 時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄し

た後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(172.0 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1、2 回上げ)によって精製を行い、シクロブテノン **1-2-3** を得た。

収率：38% (収量 **57.8mg**)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)、IR (CHCl₃) については(**Table 1-2-1, Entry 1**)と同じである。

(Entry 6) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 0.5 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール(**1-2-1**)3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン(**1-2-2**)1.0 当量への付加反応(YY-30)

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(13.5 mg, 0.1 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(1.0 mL)を入れて-80 °C に冷却した。バイアルにアルキニルイミン **1-2-2**(62.2 mg, 0.2 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール **1-2-1**(104.3 mg, 0.52 mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し 4 時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(62.0 mg)を得た。得られた粗生成物を

TLC(ヘキサン:酢酸エチル=4:1、2回上げ)によって精製を行ったが、望みのシクロブテノンは得られなかった。

(Entry 7) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C で 4 時間攪拌した場合の、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール (1-2-1) 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン (1-2-2) 1.0 当量への付加反応 (YY-47)

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (26.6 mg, 0.2 mmol) を秤量して加えた後、ジクロロメタン (1.0 mL) を入れて -80 °C に冷却した。バイアルにアルキニルイミン **1-2-2** (62.3 mg, 0.2 mmol) を量りとり、そこにジクロロメタン (1.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン (1.0 mL) を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール **1-2-1** (104.6 mg, 0.6 mmol) をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン (1.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン (0.5 mL) でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。そのまま温度を -80 °C に保ち 4 時間攪拌させた。飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物 (82.9 mg) を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン:酢酸エチル=4:1、2回上げ)によって精製を行ったが、望みのシクロブテノンは得られなかった。

ケテンシリルアセタールの脱離基の検討 (Table 1-2-2)

(Entry 2) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、イソ酪酸エチル由来のケテンシリルアセタール 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン(1-2-2)1.0 当量への付加反応(YY-7)

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(53.3 mg, 0.4 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(1.0 mL)を入れて-80 °C に冷却した。バイアルにアルキニルイミン 1-2-2(124.6 mg, 0.4 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、イソ酪酸エチル由来のケテンシリルアセタール(226.0 mg, 1.2 mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し 4 時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(178.0 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、2 回上げ)によって精製を行い、シクロブテノン 1-2-3 を得た。

収率：45% (収量 67.8 mg)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)、IR (CHCl₃) については (Table 1-2-1, Entry 1) と同じである。

(Entry 3) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、イソ酪酸フェニル由来のケテ

ンシリルアセタール 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン(1-2-2)1.0 当量への付加反応(YY-14)

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(53.4 mg, 0.4 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(1.0 mL)を入れて-80 °Cに冷却した。バイアルにアルキニルイミン **1-2-2**(124.6 mg, 0.4 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、イソ酪酸フェニル由来のケテンシリルアセタール(250.0 mg, 1.2 mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し4時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(284.0 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、2回上げ)によって精製を行い、シクロブテノン **1-2-3**を得た。

収率：10% (収量 **15.5 mg**)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)、IR (CHCl₃)については(**Table 1-2-1, Entry 1**)と同じである。

(Entry 4) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 23 時間かけて自然昇温した場合の、イソ酪酸フェニル由来のケテンシリルアセタール 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン(1-2-2)1.0 当量への付加反応

(YY-15)

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(53.4 mg, 0.4 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(1.0 mL)を入れて-80 °Cに冷却した。バイアルにアルキニルイミン **1-2-2**(124.6 mg, 0.4 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、イソ酪酸フェニル由来のケテンシリルアセタール(250.0 mg, 1.2 mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、23時間かけて攪拌し室温まで自然昇温させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(301.0 mg)を得た。得られた粗生成物をTLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、2回上げ)によって精製を行い、シクロブテノン **1-2-3**を得た。

収率：47% (収量 **70.9 mg**)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)、IR (CHCl₃)については(**Table 1-2-1, Entry 1**)と同じである。

ケテンシリルチオアセタールの検討(**Table 1-2-3**)

(Entry 1) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、S-ピリジニル-2-メチルプロパンチオ酸由来のケテンシリルチオアセタール 3.0 当量の 4-メトキシ

-N-(1,3-ジフェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン(1-2-2)1.0 当量への付加反応(YY-43)

30 mL 二口ナスフラスコに塩化アルミニウム(26.6 mg, 0.2 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(1.0 mL)を入れて-80 °Cに冷却した。バイアルにアルキニルイミン **1-2-2**(62.5 mg, 0.2 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、ケテンシリルチオアセタール(152.2 mg, 0.6 mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し4時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(193.0 mg)を得た。得られた粗生成物をTLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、2回上げ)によって精製を行ったが、望みのシクロブテノンは得られなかった。

(Entry 2) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量使い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、S-ピリジニル-2-メチルプロパンチオ酸由来のケテンシリルチオアセタール 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン(1-2-2)1.0 当量への付加反応(YY-57)

30 mL 二口ナスフラスコに塩化アルミニウム(26.9 mg, 0.2 mmol)を秤

量して加えた後、ジクロロメタン(1.0 mL)を入れて-80 °Cに冷却した。バイアルにアルキニルイミン **1-2-2**(62.5 mg, 0.2 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、ケテンシリルチオアセタール(107.1 mg, 0.6 mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し4時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(167.0 mg)を得た。得られた粗生成物をTLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、2回上げ)によって精製を行ったが、望みのシクロブテノンは得られなかった。

(Entry 3) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、S-エチル-2-メチルプロパンチオ酸由来のケテンシリルチオアセタール 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン (**1-2-2**)1.0 当量への付加反応 (YY-64)

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(27.9 mg, 0.2 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(1.0 mL)を入れて-80 °Cに冷却した。バイアルにアルキニルイミン **1-2-2**(62.2 mg, 0.2 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを2回行

った。15 分間攪拌した後、ケテンシリルチオアセタール(178.7 mg, 0.6 mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し 4 時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(212.6 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、2 回上げ)によって精製を行ったが、望みのシクロブテノンは得られなかった。

ケテンシリルアセタールの置換基の検討(Table 1-2-4)

(Entry 1) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、2-ベンジルオキシプロパン酸メチル由来のケテンシリルアセタール 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン(1-2-2)1.0 当量への付加反応
(YY-109)

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(26.7 mg, 0.2 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(1.0 mL)を入れて-80 °C に冷却した。

バイアルにアルキニルイミン **1-2-2**(62.3 mg, 0.2 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール (168.3 mg, 0.6

mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し4時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(192 mg)を得た。得られた粗生成物をTLC(ヘキサン:酢酸エチル=4:1、2回上げ)によって精製を行ったが、望みのシクロブテノンは得られなかった。

(Entry 2) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、2-(エチルチオ)プロパン酸メチル由来のケテンシリルアセタール 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン(1-2-2)1.0 当量への付加反応 **(YY-95)**

30 mL 二口ナスフラスコに塩化アルミニウム(27.0 mg, 0.2 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(1.0 mL)を入れて-80 °C に冷却した。バイアルにアルキニルイミン 1-2-2(62.3 mg, 0.2 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール (119.6 mg, 1.2 mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し4時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリ

ウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(119.6 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、2 回上げ)によって精製を行い、対応するシクロブテノンを得た。

収率：76%(収量 **63.0 mg**)

形状：黄色結晶(**mp 108-114 °C**)

R_f 値：0.35 (ヘキサン：酢酸エチル=4：1)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.00-1.05(t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.64(s, 3H), 2.01-2.15(m, 2H), 3.71(s, 3H), 6.72-6.75(m, 2H), 6.78-6.81(m, 2H), 7.36-7.50(m, 6H), 7.75-7.78(m, 2H), 7.90-7.93(m, 2H).

¹³C NMR (270 MHz, CDCl₃): 14.1, 20.6, 23.6, 55.3, 69.3, 114.0, 120.2, 127.7, 128.8, 129.3, 129.4, 129.5, 131.5, 132.8, 136.0, 138.2, 144.7, 156.8, 158.8, 172.8, 189.1.

IR (CHCl₃): 548, 690, 755, 832, 1032, 1129, 1181, 1209, 1243, 1291, 1332, 1373, 1447, 1502, 1568, 1599, 1763, 2966 cm⁻¹.

(Entry 3) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、2,2-ジメトキシ酢酸メチル由来のケテンシリルアセタール 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン(**1-2-2**)1.0 当量への付加反応(**YY-8**)

30 mL 二口ナスフラスコに塩化アルミニウム(53.3 mg, 0.4 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(1.0 mL)を入れて-80 °C に冷却した。バイアルにアルキニルイミン **1-2-2**(124.6 mg, 0.4 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロ

ロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール(247.6 mg, 1.2 mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し4時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(251.0 mg)を得た。得られた粗生成物をTLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、2回上げ)によって精製を行い、対応するシクロブテノンを得た。

収率：13% (収量 20.7 mg)

形状：黄色結晶 (mp 123-131 °C)

R_f 値：0.29 (ヘキサン：酢酸エチル=4：1)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 3.31(s, 6H), 3.70(s, 3H), 6.70-6.74(m, 2H), 6.80-6.84(m, 2H), 7.35-7.49(m, 6H), 7.61-7.64(m, 2H), 7.89-7.91(m, 2H).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃): 53.9, 55.4, 114.0, 117.1, 120.3, 127.7, 128.4, 128.9, 129.3, 129.5, 131.6, 133.0, 135.4, 144.7, 156.9, 158.7, 175.1, 190.9.

IR (CHCl₃): 538, 690, 754, 839, 999, 1034, 1105, 1170, 1203, 1247, 1290, 1344, 1447, 1502, 1572, 1620, 1760, 2836, 2944 cm⁻¹.

(Entry 4) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、2,2-ビス(エチルチオ)酢酸メチル由来のケテンシリルアセタール 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェ

ニルプロピニリデン)ベンゼンアミン (1-2-2)1.0 当量への付加反応 (YY-97)

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (26.7 mg, 0.2 mmol) を秤量して加えた後、ジクロロメタン (1.0 mL) を入れて -80 °C に冷却した。バイアルにアルキニルイミン **1-2-2** (62.3 mg, 0.2 mmol) を量りとり、そこにジクロロメタン (1.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン (1.0 mL) を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール (159.9 mg, 0.6 mmol) をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン (1.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン (0.5 mL) でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し 4 時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物 (198.9 mg) を得た。得られた粗生成物を TLC (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1、2 回上げ) によって精製を行ったが、対応するシクロブテノン は得られなかった。

(Entry 5) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、プロピオン酸メチル由来のケテンシリルアセタール 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン (1-2-2)1.0 当量への付加反応 (YY-75)

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (26.7 mg, 0.2 mmol) を秤量して加えた後、ジクロロメタン (1.0 mL) を入れて -80 °C に冷却した。

バイアルにアルキニルイミン **1-2-2** (62.3 mg, 0.2 mmol) を量りとり、そこにジクロロメタン (1.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン (1.0 mL) を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール (96.17 mg, 0.6 mmol) をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン (1.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン (0.5 mL) でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し 4 時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物 (108.2 mg) を得た。得られた粗生成物を TLC (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1、2 回上げ) によって精製を行ったが、対応するシクロブテノン は得られなかった。

(Entry 6) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、酢酸メチル由来のケテンシリルアセタール 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン (**1-2-2**) 1.0 当量への付加反応 (YY-86)

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (26.7 mg, 0.2 mmol) を秤量して加えた後、ジクロロメタン (1.0 mL) を入れて -80 °C に冷却した。バイアルにアルキニルイミン **1-2-2** (62.3 mg, 0.2 mmol) を量りとり、そこにジクロロメタン (1.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン (1.0 mL) を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール (113.0 mg, 0.6 mmol) をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン (1.0 mL) を入れて

反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し4時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(141.0 mg)を得た。得られた粗生成物をTLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、2回上げ)によって精製を行ったが、対応するシクロブテノンは得られなかった。

(Entry 7) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、酢酸メチル由来のケテンシリルアセタール 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン(1-2-2)1.0 当量への付加反応(YY-103)

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(26.7 mg, 0.2 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(1.0 mL)を入れて-80 °C に冷却した。バイアルにアルキニルイミン **1-2-2**(62.3 mg, 0.2 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール (96.17 mg, 0.6 mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し4時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバ

ポレーターで濃縮し、粗生成物(90.0 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン:酢酸エチル=4:1、2 回上げ)によって精製を行ったが、対応するシクロブテノンは得られなかった。

アルキニルケチミンの置換基の検討 (Table 1-2-5)

(Entry 2) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール(1-2-1)3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1-(フラン-2-イル)-3-フェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン 1.0 当量への付加反応 (YY-34)

30 mL 二口ナスフラスコに塩化アルミニウム(26.4 mg, 0.2 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(1.0 mL)を入れて-80 °C に冷却した。バイアルにアルキニルイミン (60.2 mg, 0.2 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール **1-2-1**(104.6 mg, 0.6 mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し 4 時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(86.8 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン:酢酸エチル=4:1、2 回上げ)によって精製を行い、対応する

シクロブテノンを得た。

収率：57% (収量 42.3 mg)

形状：黄色結晶 (mp 115-118 °C)

Rf 値：0.21 (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)

(Entry 3) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール (**2-1-1**) 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1-(チオフェン-2-イル)-3-フェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン 1.0 当量への付加反応 **(YY-258)**

30 mL 二口ナスフラスコに塩化アルミニウム (55.0 mg, 0.4 mmol) を秤量して加えた後、ジクロロメタン (2.4 mL) を入れて -80 °C に冷却した。バイアルにアルキニルイミン (130.8 mg, 0.4 mmol) を量りとり、そこにジクロロメタン (2.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン (1.5 mL) を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール **1-2-1** (215.4 mg, 1.2 mmol) をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン (2.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン (1.5 mL) でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し 4 時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物 (186.7 mg) を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) によって一度精製した後に、TLC (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1、2 回上げ) によっても

う一度精製を行い、対応するシクロブテノンを得た。

収率：46% (収量 72.8 mg)

Rf 値：0.15(ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) : 1.42(s, 6H) ,3.71(s, 3H) ,6.69-6.72(m, 2H) ,6.85-6.88(m, 2H) ,7.00-7.03(m, 1H) ,7.30-7.31(m, 1H) ,7.36-7.44(m, 3H) ,7.47-7.52(m, 3H).

^{13}C NMR (270 MHz, CDCl_3) : 20.8, 55.3, 62.1, 113.6, 121.5, 127.8, 129.2, 129.6, 130.0, 130.3, 130.7, 132.2, 135.3, 143.1, 143.6, 153.2, 157.0, 174.9, 193.1 .

(Entry 4) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール **(1-2-1)** 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1-(ナフタレン-2-イル)-3-フェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン 1.0 当量への付加反応 **(YY-55)**

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (27.8 mg, 0.2 mmol) を秤量して加えた後、ジクロロメタン (1.0 mL) を入れて -80 °C に冷却した。バイアルにアルキニルイミン (72.3 mg, 0.2 mmol) を量りとり、そこにジクロロメタン (1.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン (1.0 mL) を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール **1-2-1** (104.9 mg, 0.6 mmol) をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン (1.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン (0.5 mL) でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し 4 時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム

水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(183.3 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、2 回上げ)によって精製を行い、対応するシクロブテノンを得た。

収率：80% (収量 68.7 mg)

形状：黄色結晶 (mp 142-148 °C)

R_f 値：0.42(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) : 1.45(s, 6H), 3.72(s, 3H), 6.72-6.75(m, 2H), 6.84-6.87(m, 2H), 7.33-7.49(m, 6H), 7.81-7.91(m, 3H), 8.19-8.23(m, 3H).

¹³C NMR (270 MHz, CDCl₃) : 20.9, 55.4, 62.0, 113.7, 120.8, 124.0, 126.4, 127.5, 127.7, 128.6, 129.0, 129.1, 129.2, 129.5, 130.3, 132.0, 132.9, 133.8, 134.9, 136.5, 144.7, 156.8, 159.1, 174.8, 193.7 .

(Entry 5) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール (1-2-1) 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1-(5-メチルフラン-2-イル)-3-フェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン 1.0 当量への付加反応 (YY-183)

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(26.7 mg, 0.2 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(1.0 mL)を入れて-80 °C に冷却した。バイアルにアルキニルイミン (63.2 mg, 0.2 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール 1-2-1(104.6 mg, 0.6 mmol)

をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し4時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(101.7 mg)を得た。得られた粗生成物をTLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、2回上げ)によって二度精製を行い、対応するシクロブテノンを得た。

収率：21.4% (収量 16.5 mg)

R_f 値：0.33(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) : 1.34(s, 6H), 2.27(s, 3H), 3.75(s, 3H), 6.11(s, 1H), 6.56(s, 1H), 6.74-6.78(m, 2H), 6.87-6.90(m, 2H), 7.40-7.43(m, 3H), 7.84-7.87(m, 2H).

(Entry 6) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで4時間で昇温した場合の、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール(1-2-1)3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1-フェニル-3-(ナフタレン-2-イル)-プロピニリデン)ベンゼンアミン 1.0 当量への付加反応 **(YY-126)**

30 mL 二口ナスフラスコに塩化アルミニウム(29.3 mg, 0.2 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(1.0 mL)を入れて-80 °C に冷却した。バイアルにアルキニルイミン (73.0 mg, 0.2 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。

15 分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール **1-2-1** (105.9 mg, 0.6 mmol) をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン (1.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン (0.5 mL) でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し 4 時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物 (120.0 mg) を得た。得られた粗生成物を TLC (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1、3 回上げ) によって精製を行い、対応するシクロブテノンを得た。

収率 : 67% (収量 **58.0 mg**)

R_f 値 : 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) : 1.48(s, 6H), 3.68(s, 3H), 6.67-6.70(m, 2H), 6.83-6.87(m, 2H), 7.41-7.54(m, 6H), 7.75(s, 1H), 7.78-7.80(t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.94-7.98(m, 3H).

¹³C NMR (270 MHz, CDCl₃) : 21.0, 55.3, 62.0, 113.7, 120.9, 125.3, 127.0, 127.7, 127.8, 127.9, 128.6, 128.8, 129.1, 129.2, 130.5, 131.3, 132.8, 134.6, 136.5, 136.6, 144.6, 156.8, 159.3, 174.5, 193.6 .

IR (CHCl₃) : 474, 693, 755, 837, 961, 1033, 1243, 1328, 1461, 1501, 1604, 1752, 2960 cm⁻¹.

(Entry 7) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量使い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール (**1-2-1**) 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1-フェニル-3-(チオフェン-2-イル)-プロピニリデン)ベンゼンアミン 1.0 当量への付加反応 **(YY-121)**

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(25.8 mg, 0.2 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(1.0 mL)を入れて-80 °Cに冷却した。バイアルにアルキニルイミン (63.4 mg, 0.2 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15 分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール **1-2-1**(104.8 mg, 0.6 mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15 分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し4 時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(117.0 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、2 回上げ)によって精製を行い、対応するシクロブテノンを得た。

収率：12% (収量 9.1 mg)

(Entry 8) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール (**1-2-1**) 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1-(ナフタレン-2-イル)-3-(チオフェン-2-イル)-プロピニリデン)ベンゼンアミン 1.0 当量への付加反応 (YY-110)

10 mL ヘルツに塩化アルミニウム(2.53 mg, 0.019 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(0.1 mL)を入れて-80 °Cに冷却した。

バイアルにアルキニルイミン (7.1 mg, 0.019 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(0.132 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.15 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール **1-2-1**(9.94 mg, 0.057 mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(0.088 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.1 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し4時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(16.0 mg)を得た。得られた粗生成物をTLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、2回上げ)によって精製を行い、対応するシクロブテノンを得た。

収率：40% (収量 **3.3 mg**)

形状：黄色結晶 (mp **72-78 °C**)

R_f 値：0.35(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)

¹H NMR (270MHz, CDCl₃) : 1.36(s, 6H), 3.69(s, 3H), 6.71-6.72(m, 2H), 6.84-6.88(m, 2H), 7.00-7.03(t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.23-7.25(m, 1H), 7.41-7.47(m, 2H), 7.53-7.55(m, 1H), 7.75-7.84(q, *J* = 8.2 Hz, 3H), 8.01-8.11(m, 1H), 8.16(s, 1H).

¹³C NMR (67.8 Hz, CDCl₃) : 20.6, 55.4, 63.0, 113.7, 121.1, 125.3, 126.4, 126.8, 127.3, 127.5, 128.1, 128.4, 128.6, 133.5, 135.2, 144.7, 157.0, 158.4, 167.7, 192.4.

IR (CHCl₃) : 476, 755, 800, 1033, 1244, 1366, 1412, 1464, 1501, 1606, 1749, 2961 cm⁻¹.

た後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(172.0 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1、2 回上げ)によって精製を行い、シクロブテノン **1-2-3** を得た。

収率：38% (収量 **57.8mg**)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)、IR (CHCl₃) については (Table 1-2-1, Entry 1) と同じである。

(Entry 6) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 0.5 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール (**1-2-1**) 3.0 当量の 4-メトキシ-N-(1,3-ジフェニルプロピニリデン)ベンゼンアミン (**1-2-2**) 1.0 当量への付加反応 (YY-30)

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(13.5 mg, 0.1 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(1.0 mL)を入れて-80 °C に冷却した。バイアルにアルキニルイミン **1-2-2**(62.2 mg, 0.2 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール **1-2-1**(104.3 mg, 0.52 mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し 4 時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(62.0 mg)を得た。得られた粗生成物を

Rf 値 : 0.39(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) : 1.06-1.12(t, J = 7.3, 3H), 1.67(s, 3H), 2.18-2.24(m, 2H), 3.72(s, 3H), 6.73-6.77(m, 2H), 6.82-6.85(m, 2H), 7.37-7.57(m, 5H), 7.76-7.81(m, 3H), 7.84-7.93(m, 2H), 8.18-8.92(m, 2H).

^{13}C NMR (270 MHz, CDCl_3) : 21.0, 55.3, 62.0, 113.7, 120.9, 125.3, 127.0, 127.7, 127.8, 127.9, 128.6, 128.8, 129.1, 129.2, 130.5, 131.3, 132.8, 134.6, 136.5, 136.6, 144.6, 156.8, 159.3, 174.5, 193.6.

IR (CHCl_3) : 474, 693, 755, 837, 961, 1033, 1243, 1328, 1461, 1501, 1604, 1752, 2960 cm^{-1} .

置換基検討における収率改善のための条件検討 (Table 1-2-6)

(Entry 2) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール **1-2-13.0** 当量のアルキニルケチミン **1-2-21.0** 当量への付加反応 (YY-239)

100 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム (160.0 mg, 1.2 mmol) を秤量して加えた後、ジクロロメタン (8.0 mL) を入れて -80 °C に冷却した。

バイアルにアルキニルイミン (373.7 mg, 1.2 mmol) を量りとり、そこにジクロロメタン (6.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン (6.0 mL) を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。

15 分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール **1-2-1** (627.5 mg, 3.6 mmol) をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン (3.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン (3.0 mL) でバイアルを洗いこみ、

さらにジクロロメタン(2.0 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し18時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(577.0 mg)を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)によって精製を行い、対応するシクロブテノンを得た。

収率：82% (収量 372.9 mg)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)、IR (CHCl₃) については (Table 1-2-1, Entry 1) と同じである。

(Entry 4) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール **1-2-13.0** 当量の 4-メトキシ-N-(1-(フラン-2-イル)-3-フェニル-プロピニリデン)ベンゼンアミン 1.0 当量への付加反応 **(YY-211)**

100 mL 二口ナスフラスコに塩化アルミニウム(199.1 mg, 1.5 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(17.0 mL)を入れて-80 °C に冷却した。

バイアルにアルキニルイミン (449.0 mg, 1.5 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(6.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(6.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール(779.0 mg, 4.5 mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(3.0 mL)を入れて反応系に

滴下し、さらにジクロロメタン(3.0 mL)でバイアルを洗いこみ、さらにジクロロメタン(2.0 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し4時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(673.6 mg)を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)によって精製を行い、対応するシクロブテノンを得た。

収率：85% (収量 469.1 mg)

Rf 値については(Table 1-2-5, Entry 2)と同じである。

(Entry 6) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール **1-2-13.0** 当量の 4-メトキシ-N-(1-(チオフェン-2-イル)-3-フェニル-プロピニリデン)ベンゼンアミン 1.0 当量への付加反応 **(YY-268)**

100 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(147.0 mg, 1.1 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(8.0 mL)を入れて-80 °C に冷却した。

バイアルにアルキニルイミン (335.8 mg, 1.06 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(6.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(5.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール **1-2-1**(661.3 mg, 3.8 mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(3.0 mL)を入れて

反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(4.0 mL)でバイアルを洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、室温まで一気に昇温し4時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(498.7 mg)を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)によって精製を行い、さらに再結晶を行い、対応するシクロブテノンを得た。

収率：54% (収量 221.4 mg)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)については(Table 1-2-5, Entry 3)と同じである。

(Entry 8) Lewis 酸として塩化アルミニウムを 1.0 当量用い、-80 °C から室温まで 4 時間で昇温した場合の、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタール 1-2-13.0 当量の 4-メトキシ-N-(1-フェニル-3-(5-メチル-フラン-2-イル)-プロピニリデン)ベンゼンアミン 1.0 当量への付加反応 (YY-202)

30 mL ニロナスフラスコに塩化アルミニウム(26.7 mg, 0.2 mmol)を秤量して加えた後、ジクロロメタン(1.0 mL)を入れて-80 °C に冷却した。バイアルにアルキニルイミン (63.1 mg, 0.2 mmol)を量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。15分間攪拌した後、ケテンシリルアセタール **1-2-1**(104.6 mg, 0.6 mmol)をバイアルに量りとり、そこにジクロロメタン(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにジクロロメタン(0.5 mL)でバイアルを洗いこみ、

反応系に滴下することを 2 回行った。6 時間攪拌した後、室温まで一気に昇温しさらに 15.5 時間攪拌させた。その後、飽和した炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(98.9 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、2 回上げ)によって精製を行い、対応するシクロブテノンを得た。

収率：26% (収量 20.4 mg)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)については (Table 1-2-5, Entry 5) と同じである。

第二章 イミノシクロブテノンのイミノ基選択的還元によるアミノシクロブテノンの合成

第二節 イミノシクロブテノンのイミノ基選択的還元によるアミノシクロブテノンの合成

反応温度および反応時間の検討 (Table 2-2-1)

(Entry 1) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 4.0 当量用い、室温で 97 時間反応させた場合の、イミノシクロブテノン (2-2-1) 1.0 当量のイミノ基選択的還元反応 (YY-138)

30 mL 二口ナスフラスコにイミノシクロブテノン **2-2-1** (11.5 mg, 0.03 mmol) を秤量して加えた後、メタノール (1.0 mL) を入れて溶解した。バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム (7.6 mg, 0.12 mmol) を量

りとり、そこにメタノール(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにメタノール(0.5 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。97 時間攪拌した後、1M 塩酸(0.4 mL)を反応系に滴下し、10 時間攪拌した後反応を止め、ジエチルエーテルで抽出し蒸留水および水酸化カルシウム水溶液で洗浄した後、有機層をさらにジエチルエーテルでもう一度抽出し食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(29.1 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1、2 回上げ)によって精製を行い、アミノシクロブテノン **2-2-2** を得た。

収率：70% (収量 **8.0 mg**)

Rf 値：0.3 (ヘキサン：酢酸エチル＝4：1)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3): 1.39(s, 3H), 1.40(s, 3H), 3.69(s, 3H), 4.71(brs, 1H), 5.46(s, 1H), 6.58-6.52(m, 2H), 6.68-6.71(m, 2H), 7.24-7.58(m, 3H), 7.59-7.68(m, 7H).

^{13}C NMR (270 MHz, CDCl_3): 20.7, 21.4, 55.6, 55.7, 62.3, 114.5, 114.6, 115.6, 127.2, 127.8, 128.9, 129.1, 129.2, 131.2, 140.0, 140.8, 141.2, 152.6, 173.1, 197.7 .

(Entry 2) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 4.0 当量用い、46℃で 24 時間反応させた場合の、イミノシクロブテノン **(2-2-1)**1.0 当量のイミノ基選択的還元反応 **(YY-158)**

30 mL 二口ナスフラスコにイミノシクロブテノン **2-2-1**(85.2 mg, 0.223 mmol)を秤量して加えた後、メタノール(10.0 mL)を入れて溶解した。バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム (60.6 mg, 0.96 mmol)を量りとり、そこにメタノール(4.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さ

らにメタノール(3.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。反応系を油浴を用いて 46℃に温め 24 時間攪拌した後、1M 塩酸を pH が 3 になるまで反応系に滴下し、4.5 時間攪拌した後、油浴をはずし反応系を室温に戻し反応を止めた。ジエチルエーテルで抽出し蒸留水および水酸化カルシウム水溶液で洗浄した後、有機層をさらにジエチルエーテルでもう一度抽出し食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(29.1 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、2 回上げ)によって二度精製を行い、アミノシクロブテノン **2-2-2** を得た。

収率：45% (収量 **38.6 mg**)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)については(**Table 2-2-1, Entry 1**)と同じである。

(Entry 3) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 4.0 当量用い、室温で 60 時間反応させた場合の、イミノシクロブテノン (2-2-1)1.0 当量のイミノ基選択的還元反応(YY-155)

30 mL ニロナスフラスコにイミノシクロブテノン **2-2-1**(85.6 mg, 0.22 mmol)秤量して加えた後、メタノール(10.0 mL)を入れて溶解した。バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム (51.1 mg, 0.81 mmol)を量りとり、そこにメタノール(3.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにメタノール(3.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。60 時間攪拌した後、1M 塩酸(3.0 mL)を反応系に滴下し、6.5 時間攪拌した後反応を止め、ジエチルエーテルで抽出し蒸留水および水酸化カルシウム水溶液で洗浄した後、有機層をさらにジエチルエー

テルでもう一度抽出し食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(85.7 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1、1 回上げ)によって精製を行い、アミノシクロブテノン **2-2-2** を得た。

収率：46% (収量 **39.4 mg**)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)については (Table 2-2-1, Entry 1) と同じである。

(Entry 4) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 4.0 当量用い、室温で 29 時間反応させた場合の、イミノシクロブテノン (2-2-1) 1.0 当量のイミノ基選択的還元反応 (YY-142)

30 mL 二口ナスフラスコにイミノシクロブテノン **2-2-1** (51.1 mg, 0.13 mmol) 秤量して加えた後、メタノール (6.0 mL) を入れて溶解した。バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム (33.7 mg, 0.54 mmol) を量りとり、そこにメタノール (2.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにメタノール (2.0 mL) を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。29 時間攪拌した後、1M 塩酸 (1.78 mL) を反応系に滴下し、0.5 時間攪拌した後反応を止め、ジエチルエーテルで抽出し蒸留水および水酸化カルシウム水溶液で洗浄した後、有機層をさらにジエチルエーテルでもう一度抽出し食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物 (95.1 mg) を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1、1 回上げ)によって精製を行い、アミノシクロブテノン **2-2-2** を得た。

収率：54% (収量 **27.9 mg**)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) について

は(**Table 2-2-1, Entry 1**)と同じである。

(Entry 5) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 4.0 当量
用い、室温で 17.5 時間反応させた場合の、イミノシクロブテノン
(2-2-1)1.0 当量のイミノ基選択的還元反応(**YY-145**)

30 mL ニロナスフラスコにイミノシクロブテノン **2-2-1**(55.1 mg, 0.14 mmol)秤量して加えた後、メタノール(0.66 mL)を入れて溶解した。バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム (36.2 mg, 0.58 mmol)を量りとり、そこにメタノール(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにメタノール(0.5 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。17.5 時間攪拌した後、1M 塩酸を pH が 3 になるまで反応系に滴下し、3.0 時間攪拌した後反応を止め、ジエチルエーテルで抽出し蒸留水および水酸化カルシウム水溶液で洗浄した後、有機層をさらにジエチルエーテルでもう一度抽出し食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(46.2 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1、2 回上げ)によって精製を行い、アミノシクロブテノン **2-2-2**を得た。

収率：40% (収量 **22.0 mg**)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)については(**Table 2-2-1, Entry 1**)と同じである。

(Entry 6) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 4.0 当量
用い、室温で 1.5 時間反応させた場合の、イミノシクロブテノン
(2-2-1)1.0 当量のイミノ基選択的還元反応(**YY-178**)

30 mL 二口ナスフラスコにイミノシクロブテノン **2-2-1** (76.3 mg, 0.2 mmol) 秤量して加えた後、メタノール (10.0 mL) を入れて溶解した。

バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム (50.8 mg, 0.8 mmol) を量りとり、そこにメタノール (4.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにメタノール (3.0 mL) を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、1M 塩酸を pH が 3 になるまで反応系に滴下し、1.5 時間攪拌した後反応を止め、ジエチルエーテルで抽出し蒸留水および水酸化カルシウム水溶液で洗浄した後、有機層をさらにジエチルエーテルでもう一度抽出し食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物 (98.1 mg) を得た。得られた粗生成物を TLC (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1、1 回上げ) によって精製を行い、アミノシクロブテノン **2-2-2** を得た。

収率：87% (収量 **66.8 mg**)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) については (Table 2-2-1, Entry 1) と同じである。

(Entry 7) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 4.0 当量用い、室温で 1.0 時間反応させた場合の、イミノシクロブテノン (2-2-1) 1.0 当量のイミノ基選択的還元反応 (YY-189)

50 mL 二口ナスフラスコにイミノシクロブテノン **2-2-1** (84.7 mg, 0.22 mmol) 秤量して加えた後、メタノール (10.0 mL) を入れて溶解した。バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム (57.8 mg, 0.92 mmol) を量りとり、そこにメタノール (5.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さら

にメタノール(4.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、1M 塩酸(0.4 mL)を反応系に滴下し、1.0 時間攪拌した後反応を止め、ジエチルエーテルで抽出し蒸留水および水酸化カルシウム水溶液で洗浄した後、有機層をさらにジエチルエーテルでもう一度抽出し食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、2 回上げ)によって二度精製を行い、アミノシクロブテノン **2-2-2** を得た。

収率：78% (収量 **66.5 mg**)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)については (Table 2-2-1, Entry 1) と同じである。

還元剤の当量検討 (Table 2-2-2)

(Entry 2) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 2.0 当量用い、室温で 1.5 時間反応させた場合の、イミノシクロブテノン (2-2-1) 1.0 当量のイミノ基選択的還元反応 (YY-172)

30 mL 二口ナスフラスコにイミノシクロブテノン **2-2-1** (76.3 mg, 0.2 mmol) を秤量して加えた後、メタノール(10.0 mL)を入れて溶解した。バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム (25.1 mg, 0.4 mmol) を量りとり、そこにメタノール(4.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにメタノール(3.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。反応系を室温で 15 分間攪拌した後、1M 塩酸(1.0 mL)を反応系に滴下し、1.5 時間攪拌した後、反応を止めた。ジエチルエーテルで抽出し蒸留水および水酸化カルシウム水溶液で洗浄した後、有機層

をさらにジエチルエーテルでもう一度抽出し食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(78.2 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、1 回上げ)によって精製を行い、アミノシクロブテノン **2-2-2** を得た。

収率：85% (収量 **65.2 mg**)

Rf 値、 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)、 ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)については(**Table 2-2-1, Entry 1**)と同じである。

(Entry 3) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 3.0 当量用い、室温で 1.5 時間反応させた場合の、イミノシクロブテノン (2-2-1)1.0 当量のイミノ基選択的還元反応(YY-191)

30 mL 二口ナスフラスコにイミノシクロブテノン **2-2-1**(87.7 mg, 0.23 mmol)秤量して加えた後、メタノール(10.0 mL)を入れて溶解した。バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム (43.4 mg, 0.69 mmol)を量りとり、そこにメタノール(5.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにメタノール(4.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、1M 塩酸を pH が 3 になるまで反応系に滴下し、1.5 時間攪拌した後反応を止め、ジエチルエーテルで抽出し蒸留水および水酸化カルシウム水溶液で洗浄した後、有機層をさらにジエチルエーテルでもう一度抽出し食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(91.2 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、1 回上げ)によって精製を行い、アミノシクロブテノン **2-2-2** を得た。

収率：73% (収量 65.0 mg)

Rf 値、 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)、 ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)については (Table 2-2-1, Entry 1) と同じである。

(Entry 4) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 8.0 当量用い、室温で 1.5 時間反応させた場合の、イミノシクロブテノン (2-2-1) 1.0 当量のイミノ基選択的還元反応 (YY-175)

30 mL ニロナスフラスコにイミノシクロブテノン 2-2-1 (76.3 mg, 0.2 mmol) 秤量して加えた後、メタノール (10.0 mL) を入れて溶解した。

バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム (100.6 mg, 1.6 mmol) を量りとり、そこにメタノール (4.0 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにメタノール (3.0 mL) を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。15 分間攪拌した後、1M 塩酸を pH が 3 になるまで反応系に滴下し、1.5 時間攪拌した後反応を止め、ジエチルエーテルで抽出し蒸留水および水酸化カルシウム水溶液で洗浄した後、有機層をさらにジエチルエーテルでもう一度抽出し食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物 (84.1 mg) を得た。得られた粗生成物を TLC (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1、2 回上げ) によって精製を行い、アミノシクロブテノン 2-2-2 を得た。

収率：81% (収量 62.5 mg)

Rf 値、 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)、 ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3) については (Table 2-2-1, Entry 1) と同じである。

無水の酸を用いた場合の、酸及び反応時間の検討 (Table 2-2-3)

(Entry 1) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 3.0 当量、
酸としてトリフルオロ酢酸を用い、0℃で 14 時間反応させた場合の、
イミノシクロブテノン (**2-2-1**)1.0 当量のイミノ基選択的還元反応
(YY-149)

30 mL ニロナスフラスコにイミノシクロブテノン **2-2-1**(31.1 mg, 0.082 mmol)を秤量して加えた後、テトラヒドロフラン(2.0 mL)を入れ、反応系を氷浴につけ 0℃に冷却した。

トリフルオロ酢酸を pH が 4 になるまで反応系に滴下し、5 分間攪拌した後に、バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム (15.4 mg, 0.25 mmol)を量りとり、そこにメタノール(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにメタノール(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。反応系を氷浴につけたまま 14 時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液を反応系に滴下し反応を止めた。酢酸エチルで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(41.4 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1、1 回上げ)によって精製を行い、アミノシクロブテノン **2-2-2** を得た。

収率：55% (収量 17.2 mg)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)については **(Table 2-2-1, Entry 1)**と同じである。

(Entry 2) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 3.0 当量、
酸としてトリフルオロ酢酸を用い、0℃で 24.5 時間反応させた場合の、
イミノシクロブテノン (**2-2-1**)1.0 当量のイミノ基選択的還元反応

(YY-157)

30 mL ニロナスフラスコにイミノシクロブテノン **2-2-1** (76.3 mg, 0.2 mmol) を秤量して加えた後、テトラヒドロフラン (19.0 mL) を入れ、反応系を氷浴につけ 0 °C に冷却した。

トリフルオロ酢酸を pH が 4 になるまで反応系に滴下し、5 分間攪拌した後に、バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム (37.7 mg, 0.6 mmol) を量りとり、そこにメタノール (1.0 mL) を入れて反応系に滴下した。反応系を氷浴につけたまま 24.5 時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液を反応系に滴下し反応を止めた。酢酸エチルで抽出した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物 (206.5 mg) を得た。得られた粗生成物を TLC (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1、1 回上げ) によって精製を行い、アミノシクロブテノン **2-2-2** を得た。

収率 : 57% (収量 **44.1 mg**)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) については (Table 2-2-1, Entry 1) と同じである。

(Entry 3) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 1.5 当量、酸としてアセチルクロリドを用い、室温で 1.5 時間反応させた場合の、イミノシクロブテノン (**2-2-1**) 1.0 当量のイミノ基選択的還元反応 **(YY-200)**

30 mL ニロナスフラスコにイミノシクロブテノン **2-2-1** (76.3 mg, 0.2 mmol) を秤量して加えた後、メタノール (0.5 mL) を入れて 15 分間攪拌し溶解した。

バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム(19.3 mg, 0.3 mmol)を量りとり、そこにメタノール(0.1 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにメタノール(0.2 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。反応系を5分間攪拌した後、アセチルクロリドのメタノール溶液(0.06 M, 1.05 mL)を反応系に滴下し1.5時間攪拌した後に反応を止めた。エバポレータにかけて反応系から溶媒を溜去した後に、蒸留水とジエチルエーテルで分液し有機層を取り出し、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(89.0 mg)を得た。得られた粗生成物をTLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、1回上げ)によって精製を行い、アミノシクロブテノン **2-2-2** を得た。

収率：95% (収量 **72.5 mg**)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)については(**Table 2-2-1, Entry 1**)と同じである。

(Entry 4) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを1.5当量、酸としてアセチルクロリドを用い、室温で0.5時間反応させた場合の、イミノシクロブテノン (**2-2-1**) 1.0当量のイミノ基選択的還元反応 (**YY-199**)

30 mL ニロナスフラスコにイミノシクロブテノン **2-2-1**(54.1 mg, 0.142 mmol)を秤量して加えた後、バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム(13.4 mg, 0.213 mmol)を量りとり、そこにメタノール(1.0 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにメタノール(1.0 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを2回行った。反応系を5分間攪拌した後、アセチルクロリドのメタノール溶液(0.04 M, 0.52 mL)をシリンジポンプ

を用いて反応系に 2 時間 20 分かけて滴下し、0.5 時間攪拌した後に反応を止めた。エバポレータにかけて反応系から溶媒を溜去した後に、蒸留水とジエチルエーテルで分液し有機層を取り出し、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレータで濃縮し、粗生成物(57.8 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、1 回上げ、及びヘキサン：酢酸エチル=9：1、1 回上げ)によって精製を行い、アミノシクロブテノン **2-2-2** を得た。
収率：80% (収量 **43.6 mg**)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)については(**Table 2-2-1, Entry 1**)と同じである。

(Entry 5) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 1.5 当量、酸としてアセチルクロリドを用い、室温で 17 時間反応させた場合の、イミノシクロブテノン (**2-2-1**) 1.0 当量のイミノ基選択的還元反応 (YY-195)

30 mL 二口ナスフラスコにイミノシクロブテノン **2-2-1** (76.3 mg, 0.2 mmol) を秤量して加えた後、メタノール (0.5 mL) を加え溶解した。バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム (18.85 mg, 0.3 mmol) を量りとり、そこにメタノール (0.1 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにメタノール (0.2 mL) を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。反応系を 5 分間攪拌した後、アセチルクロリドのメタノール溶液 (0.06 M, 1.05 mL) をシリンジポンプを用いて反応系に 2 時間 20 分かけて滴下し、17 時間攪拌した後に反応を止めた。エバポレータにかけて反応系から溶媒を溜去した後に、蒸留水とジエチルエーテルで分液し有機層を取り出し、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥し

た。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(80.7 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1、2 回上げ)によって精製を行い、アミノシクロブテノン **2-2-2** を得た。

収率：87% (収量 66.3 mg)

R_f 値、¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)、¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)については (Table 2-2-1, Entry 1) と同じである。

イミノシクロブテノンの検討 (Table 2-2-4)

(Entry 2) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 1.5 当量、酸としてアセチルクロリドを用い、室温で 1.5 時間反応させた場合の、2-(4-メトキシフェニルイミノ(フラン-2-イル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブト-2-エノン 1.0 当量のイミノ基選択的還元反応 (YY-213)

30 mL 二口ナスフラスコにイミノシクロブテノン(74.3 mg, 0.2 mmol)を秤量して加えた後、メタノール(0.5 mL)を入れて 15 分間攪拌し溶解した。

バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム(18.85 mg, 0.3 mmol)を量りとり、そこにメタノール(0.1 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにメタノール(0.2 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。反応系を 5 分間攪拌した後、アセチルクロリドのメタノール溶液(0.06 M, 1.05 mL)を反応系に滴下し 1.5 時間攪拌した後に反応を止めた。エバポレータにかけて反応系から溶媒を溜去した後に、蒸留水とジエチルエーテルで分液し有機層を取り出し、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで

濃縮し、粗生成物(67.9 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1、2回上げ)によって二度精製を行い、対応するアミノシクロブテノンを得た。

収率：29% (収量 21.4 mg)

Rf 値：0.36 (ヘキサン：酢酸エチル＝4：1)

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) : 1.40(s, 3H), 1.43(s, 3H), 3.70(s, 3H), 4.50(brs, 1H), 5.54(s, 1H), 6.33's, 2H), 6.63-6.66(m, 2H), 6.70-6.74(m, 2H), 7.37(s, 1H), 7.47-7.50(m, 3H), 7.61-7.65(m, 2H).

^{13}C NMR (270 MHz, CDCl_3) : 20.6, 21.4, 50.5, 55.6, 62.5, 107.3, 110.5, 114.6, 116.0, 129.2, 129.3, 131.1, 131.4, 138.3, 140.3, 142.4, 152.4, 153.0, 173.9, 196.8

(Entry 3) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 1.5 当量、酸としてアセチルクロリドを用い、室温で 1.5 時間反応させた場合の、2-(4-メトキシフェニルイミノ(フラン-2-イル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブト-2-エノン 1.0 当量のイミノ基選択的還元反応 (YY-214)

30 mL 二口ナスフラスコにイミノシクロブテノン **2-2-1**(74.3 mg, 0.2 mmol)を秤量して加えた後、メタノール(0.9 mL)を入れて 15 分間攪拌し溶解した。

バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム(18.85 mg, 0.3 mmol)を量りとり、そこにメタノール(0.2 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにメタノール(0.3 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。反応系を 5 分間攪拌した後、アセチルクロリドのメタノール溶液(0.02 M, 0.35 mL)を反応系に滴下し 1.5 時間攪拌した後に反応を

止めた。エバポレータにかけて反応系から溶媒を溜去した後に、蒸留水とジエチルエーテルで分液し有機層を取り出し、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(79.9 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、1 回上げ)によって精製を行い、対応するアミノシクロブテノンを得た。

収率：67% (収量 46.3 mg)

R_f 値：0.59 (ヘキサン：酢酸エチル=4：1, 2 回上げ)

(Entry 4) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 1.5 当量、酸としてアセチルクロリドを用い、室温で 1.5 時間反応させた場合の、2-(4-メトキシフェニルイミノ(フラン-2-イル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブト-2-エノン 1.0 当量のイミノ基選択的還元反応 (YY-231)

30 mL ニロナスフラスコにイミノシクロブテノン(74.3 mg, 0.2 mmol)を秤量して加えた後、バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム(18.85 mg, 0.3 mmol)を量りとり、そこにメタノール(0.4 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにメタノール(0.3 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。反応系を 5 分間攪拌した後、アセチルクロリドのメタノール溶液(0.01 M, 1.05 mL)を反応系に滴下し 1.5 時間攪拌した後に反応を止めた。エバポレータにかけて反応系から溶媒を溜去した後に、蒸留水とジエチルエーテルで分液し有機層を取り出し、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(91.9 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、1 回上げ)によっ

て精製を行ったが、対応するシクロブテノンは得られなかった。

(Entry 5) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 1.5 当量、酸としてアセチルクロリドを用い、室温で 1.5 時間反応させた場合の、2-(4-メトキシフェニルイミノ(チオフェン-2-イル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブト-2-エノン 1.0 当量のイミノ基選択的還元反応 **(YY-273)**

30 mL ニロナスフラスコにイミノシクロブテノン (77.5 mg, 0.2 mmol) を秤量して加えた後、メタノール (0.5 mL) を入れて 15 分間攪拌し溶解した。

バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム (18.85 mg, 0.3 mmol) を量りとり、そこにメタノール (0.1 mL) を入れて反応系に滴下し、さらにメタノール (0.2 mL) を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。反応系を 5 分間攪拌した後、アセチルクロリドのメタノール溶液 (0.06 M, 1.05 mL) を反応系に滴下し 1.5 時間攪拌した後に反応を止めた。エバポレータにかけて反応系から溶媒を溜去した後に、蒸留水とジエチルエーテルで分液し有機層を取り出し、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を TLC (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1、2 回上げ) によって二度精製を行い、対応するアミノシクロブテノンを得た。

収率 : 78% (収量 **60.9 mg**)

R_f 値 : 0.3 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) : 1.40(s, 1H), 1.43(s, 1H), 3.70(s, 3H), 4.50(brs, 1H), 5.71(s, 1H), 6.63-6.67(m, 2H), 6.70-6.73(m, 2H), 6.93-6.96(m, 1H),

7.07-7.17(m, 1H), 7.22-7.24(m, 1H), 7.47-7.49(m, 3H), 7.58-7.59(m, 2H).

(Entry 6) 還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを 1.5 当量、酸としてアセチルクロリドを用い、室温で 1.5 時間反応させた場合の、2-(4-メトキシフェニルイミノ(ナフタレン-2-イル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブト-2-エノン 1.0 当量のイミノ基選択的還元反応 **(YY-209)**

30 mL ニロナスフラスコにイミノシクロブテノン(35.6 mg, 0.08 mmol)を秤量して加えた後、メタノール(1.0 mL)を入れて 15 分間攪拌し溶解した。

バイアルにシアン化水素化ホウ素ナトリウム(7.73 mg, 0.123 mmol)を量りとり、そこにメタノール(0.1 mL)を入れて反応系に滴下し、さらにメタノール(0.2 mL)を加えて洗いこみ、反応系に滴下することを 2 回行った。反応系を 5 分間攪拌した後、アセチルクロリドのメタノール溶液(0.06 M, 0.43 mL)を反応系に滴下し 1.5 時間攪拌した後に反応を止めた。エバポレータにかけて反応系から溶媒を溜去した後に、蒸留水とジエチルエーテルで分液し有機層を取り出し、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓ろ過したろ液をエバポレーターで濃縮し、粗生成物(36.0 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、1 回上げ)によって精製を行った後、TLC(ヘキサン：酢酸エチル=3：1、2 回上げ)によって再精製を行い対応するアミノシクロブテノンを得た。

収率：56% (収量 20.6 mg)

R_f 値：0.38 (ヘキサン：酢酸エチル=4：1)

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 1.40(s, 3H), 1.43(s, 3H), 3.63(s, 3H), 4.61(brs,

1H), 5.62(s, 1H), 6.63-6.66(m, 2H), 6.69-9.71(m, 2H), 7.43-7.47(m, 5H), 7.63-7.68(m, 3H), 7.80-7.85(m, 3H), 7.85(s, 1H).

第三章 アミノシクロブテノンからの β -ラクタム環の構築と生理活性化合物への誘導

第二節 アミノシクロブテノンからの β -ラクタム環の構築

添加剤を用いない場合の、反応温度、反応時間及び溶媒の検討(**Table 3-2-1**)

(Entry 1) 溶媒を用いず、120℃で 3 時間反応させた場合の、アミノシクロブテノン(3-2-1)1.0 当量からの β -ラクタム(3-2-2)への変換反応(YY-205)

親玉にアミノシクロブテノン **3-2-1**(39.3 mg, 1.025 mmol)を秤量して加えた後、クーゲルロールに入れ 120 ℃で 3 時間加熱した後に室温に戻し反応を止め、粗生成物(41.5 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン:酢酸エチル=4:1、1 回上げ)によって精製を行った後、TLC(ヘキサン:酢酸エチル=4:1、1 回上げ)によって再精製を行い、 β -ラクタム **3-2-2**を得た。

収率: 33%, *cis*:*trans* = 4.7:1.0 (収量 12.9 mg)

R_f 値: 0.50 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1)

(Entry 2) 溶媒を用いず、120℃で 1.5 時間反応させた場合の、アミノシクロブテノン(3-2-1)1.0 当量からの β -ラクタム(3-2-2)への変換反応

(YY-207)

親玉にアミノシクロブテノン **3-2-1** (29.5 mg, 0.068 mmol)を秤量して加えた後、クーゲルロールに入れ 120 °C で 1.5 時間加熱した後に室温に戻し反応を止め、粗生成物(26.9 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン:酢酸エチル=4:1、1 回上げ)によって精製を行った後、TLC(ヘキサン:酢酸エチル=4:1、1 回上げ)によって再精製を行い、 β -ラクタム **3-2-2** を得た。

収率: 14.2%, *cis*:*trans* = 4.0:1.0 (収量 7.0 mg)

R_f 値については(**Table 3-2-1, Entry 1**)と同じである。

(Entry 3) 溶媒を用いず、90°C で 4.5 時間反応させた場合の、アミノシクロブテノン (**3-2-1**)1.0 当量からの β -ラクタム (**3-2-2**)への変換反応

(YY-208)

親玉にアミノシクロブテノン **3-2-1**(24.2 mg, 0.063 mmol)を秤量して加えた後、クーゲルロールに入れ 90 °C で 4.5 時間加熱した後に室温に戻し反応を止め、粗生成物(28.2 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン:酢酸エチル=4:1、1 回上げ)によって精製を行ったが、 β -ラクタムを得ることは出来なかった。

(Entry 4) 溶媒としてトルエンを用い、24 時間加熱還流を行った場合の、アミノシクロブテノン (**3-2-1**)1.0 当量からの β -ラクタム (**3-2-2**)への変換反応 (**YY-197**)

30mL の 2 ロナスフラスコにアミノシクロブテノン **3-2-1** (66.3 mg,

0.173 mmol)を秤量して加えた後、トルエン(16.4 mL)を入れて 15 分間攪拌し溶解した。

反応系を油浴に入れ 24 時間加熱還流した後に室温に戻し反応を止め、粗生成物(65.6 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1、2 回上げ)によって精製を行い、 β -ラクタム **3-2-2**を得た。

収率 : 61.0 %, *cis* : *trans* = 4.0 : 1.0 (収量 **40.4 mg**)

R_f 値については(**Table 3-2-1, Entry 1**)と同じである。

(Entry 5) 溶媒としてキシレンを用い、24 時間加熱還流を行った場合の、アミノシクロブテノン(**3-2-1**)1.0 当量からの β -ラクタム(**3-2-2**)への変換反応(YY-173)

30mL の 2 ロナスフラスコにアミノシクロブテノン **3-2-1** (53.1 mg, 0.139 mmol)を秤量して加えた後、トルエン(13.0 mL)を入れて 15 分間攪拌し溶解した。

反応系を油浴に入れ 24 時間加熱還流した後に室温に戻し反応を止め、粗生成物(85.8 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1、1 回上げ)によって精製を行い、 β -ラクタム **3-2-2**を得た。

収率 : 50.0 %, *cis* : *trans* = 4.0 : 1.0 (収量 **26.7 mg**)

R_f 値については(**Table 3-2-1, Entry 1**)と同じである。

添加剤とその当量、反応時間の検討(**Table 3-2-2**)

(Entry 1) 添加剤としてトリメチルアルミニウムを用い、溶媒として

トルエンを用い 3.0 時間加熱還流を行った場合の、アミノシクロブテノン(3-2-1)1.0 当量からの β -ラクタム(3-2-2)への変換反応(YY-241)

30mL の 2 ロナスフラスコにアミノシクロブテノン 3-2-1 (73.0 mg, 0.190 mmol)を秤量して加えた後、トルエン(18.0 mL)を入れて 15 分間攪拌し溶解した。

反応系に 1.02 M のトリメチルアルミニウムのジクロロメタン溶液(0.37 mL, 0.38 mmol)を滴下した後、油浴に入れ 3.0 時間加熱還流した。反応系を室温に戻し反応を止め、エバポレータにより溶媒を留去し粗生成物(71.8 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1、1 回上げ)によって精製を行った後、再び TLC(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1、2 回上げ)によって精製を行ったが β -ラクタムを得ることは出来なかった。

(Entry 2) 添加剤としてトリメチルアルミニウムを用い、溶媒としてトルエンを用い 41 時間加熱還流を行った場合の、アミノシクロブテノン(3-2-1)1.0 当量からの β -ラクタム(3-2-2)への変換反応(YY-143)

30mL の 2 ロナスフラスコにアミノシクロブテノン 3-2-1 (27.9 mg, 0.073 mmol)を秤量して加えた後、トルエン(6.9 mL)を入れて 15 分間攪拌し溶解した。

反応系に 0.92 M のトリメチルアルミニウムのジクロロメタン溶液(0.16 mL, 0.145 mmol)を滴下した後、室温で 17 時間攪拌した。反応系を油浴に入れ徐々に加熱し、24 時間加熱還流した後に室温に戻し反応を止め、エバポレータにより溶媒を留去し粗生成物(49.8 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1、2 回上げ)に

よって精製を行った後、再び TLC(ヘキサン：酢酸エチル＝9：1、1 回上げ)によって精製を行い、 β -ラクタム **3-2-2** を得た。

収率：69.0 % , *cis* : *trans* = 3.0 : 1.0 (収量 19.2 mg)

R_f 値については(**Table 3-2-1, Entry 1**)と同じである。

(Entry 3) 添加剤としてトリメチルアルミニウムを用い、溶媒としてトルエンを用い 13 時間加熱還流を行った場合の、アミノシクロブテノン(**3-2-1**)1.0 当量からの β -ラクタム(**3-2-2**)への変換反応(**YY-184**)

30mL の 2 ロナスフラスコにアミノシクロブテノン **3-2-1** (76.3 mg, 0.199 mmol)を秤量して加えた後、トルエン(18.9 mL)を入れて 15 分間攪拌し溶解した。

反応系に 0.92 M のトリメチルアルミニウムのジクロロメタン溶液(0.65 mL, 0.597 mmol)を滴下した後、油浴に入れ 13 時間加熱還流した。反応系を室温に戻し反応を止め、エバポレータにより溶媒を留去し粗生成物(221.1 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1、1 回上げ)によって精製を行ったが、 β -ラクタム **3-2-2** を得ることは出来なかった。

(Entry 4) 添加剤としてトリメチルアルミニウムを用い、溶媒として 1,4-ジオキサンを用い 72 時間加熱還流を行った場合の、アミノシクロブテノン(**3-2-1**)1.0 当量からの β -ラクタム(**3-2-2**)への変換反応(**YY-152**)

30mL の 2 ロナスフラスコにアミノシクロブテノン **3-2-1** (17.2 mg, 0.045 mmol)を秤量して加えた後、1,4-ジオキサン(4.2 mL)を入れて 15

分間攪拌し溶解した。

反応系に 0.92 M のトリメチルアルミニウムのジクロロメタン溶液 (0.10 mL, 0.090 mmol) を滴下した後、反応系を油浴に入れ 72 時間加熱還流した後に室温に戻し反応を止め、エバポレータにより溶媒を留去し粗生成物 (25.3 mg) を得た。得られた粗生成物を TLC (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1、1 回上げ) によって精製を行い、 β -ラクタム **3-2-2** を得た。

収率 : 45.0 %, *cis* : *trans* = 4.0 : 1.0 (収量 **7.8 mg**)

R_f 値については (Table 3-2-1, Entry 1) と同じである。

(Entry 5) 添加剤としてトリエチルアルミニウムを用い、溶媒としてトルエンを用い 24 時間加熱還流を行った場合の、アミノシクロブテノン (3-2-1) 1.0 当量からの β -ラクタム (3-2-2) への変換反応 (YY-160)

30 mL の 2 ロナスフラスコにアミノシクロブテノン **3-2-1** (38.6 mg, 0.10 mmol) を秤量して加えた後、トルエン (9.6 mL) を入れて 15 分間攪拌し溶解した。

反応系に 0.92 M のトリエチルアルミニウムのジクロロメタン溶液 (0.22 mL, 0.20 mmol) を滴下した後、反応系を油浴に入れ 24 時間加熱還流した後に室温に戻し反応を止め、エバポレータにより溶媒を留去し粗生成物 (103.4 mg) を得た。得られた粗生成物を TLC (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1、1 回上げ) によって精製を行った後、再び TLC (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1、2 回上げ) によって精製を行い、 β -ラクタム **3-2-2** を得た。

収率 : 29.0 %, *cis* : *trans* = 4.0 : 1.0 (収量 **11.2 mg**)

R_f 値については (Table 3-2-1, Entry 1) と同じである。

(Entry 6) 添加剤としてジエチルアルミニウムクロリドを用い、溶媒としてトルエンを用い 24 時間加熱還流を行った場合の、アミノシクロブテノン (**3-2-1**)1.0 当量からの β -ラクタム (**3-2-2**)への変換反応 (**YY-159**)

30mL の 2 ロナスフラスコにアミノシクロブテノン **3-2-1** (39.4 mg, 0.10 mmol)を秤量して加えた後、トルエン(9.8 mL)を入れて 15 分間攪拌し溶解した。

反応系に 0.98 M のジエチルアルミニウムクロリドのヘキサン溶液 (0.21 mL, 0.21 mmol)を滴下した後、反応系を油浴に入れ 16 時間加熱還流した後に室温に戻し反応を止めた。ジクロロメタンにより抽出し、飽和食塩水により洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。エバポレータにより溶媒を留去し粗生成物(54.8 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1、1 回上げ)によって精製を行ったが、 β -ラクタム **3-2-2**を得ることは出来なかった。

アルミニウム以外の金属を有する添加剤の検討(**Table 3-2-3**)

(Entry 1) 添加剤としてトリメチルシリルトリフラートを用い、溶媒としてトルエンを用い 3 時間加熱還流を行った場合の、アミノシクロブテノン (**3-2-1**)1.0 当量からの β -ラクタム (**3-2-2**)への変換反応 (**YY-215**)

30mL の 2 ロナスフラスコにアミノシクロブテノン **3-2-1** (30.1 mg, 0.079 mmol)を秤量して加えた後、トルエン(7.44 mL)を入れて 15 分間

攪拌し溶解した。

反応系にトリメチルシリルトリフラート (0.03 mL, 0.157 mmol) を滴下した後、反応系を 0℃ の氷浴につけ 1 時間攪拌した。反応系を室温で 2 時間攪拌した後、油浴に入れ 3 時間加熱還流した。室温に戻し反応を止めた後、エバポレータにより溶媒を留去し粗生成物 (53.7 mg) を得た。得られた粗生成物を TLC (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1、1 回上げ) によって精製を行ったが、 β -ラクタム **3-2-2** を得ることは出来なかった。

(Entry 2) 添加剤として二塩化スズを用い、溶媒としてトルエンを用い 24 時間加熱還流を行った場合の、アミノシクロブテノン (**3-2-1**) 1.0 当量からの β -ラクタム (**3-2-2**) への変換反応 (YY-194)

30 mL の 2 ロナスフラスコにアミノシクロブテノン **3-2-1** (59.2 mg, 0.154 mmol) を秤量して加えた後、トルエン (14.6 mL) を入れて 15 分間攪拌し溶解した。

反応系に二塩化スズ (58.56 mg, 0.308 mmol) を滴下した後、油浴に入れ 24 時間加熱還流した。室温に戻し反応を止めた後、エバポレータにより溶媒を留去し粗生成物 (88.8 mg) を得た。得られた粗生成物を TLC (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1、1 回上げ) によって精製を行ったが、 β -ラクタム **3-2-2** を得ることは出来なかった。

(Entry 3) 添加剤としてイソプロピルマグネシウムクロリドを用い、溶媒としてジエチルエーテルを用い、0℃ から室温まで 3 時間攪拌した場合の、アミノシクロブテノン (**3-2-1**) 1.0 当量からの β -ラクタム (**3-2-2**) への変換反応 (YY-146)

30mL の 2 ロナスフラスコにアミノシクロブテノン **3-2-1** (22.0 mg, 0.057 mmol)を秤量して加えた後、ジエチルエーテル(2.0 mL)を入れて 15 分間攪拌し溶解した。

反応系にイソプロピルマグネシウムクロリド(0.08 mL, 0.089 mmol)を滴下した後、反応系を 0℃の氷浴につけ 3 時間攪拌した。反応系を室温に戻し塩化アンモニウム水溶液により反応を止めた後、酢酸エチルにより抽出し、飽和食塩水により洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥した。エバポレータにより溶媒を留去し粗生成物(32.9 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル=4：1、1 回上げ)によって精製を行ったが、 β -ラクタム **3-2-2**を得ることは出来なかった。

(Entry 4) 添加剤としてイソプロピルマグネシウムクロリドを用い、溶媒としてジエチルエーテルを用い、-78℃から 0℃まで 3.5 時間攪拌した場合の、アミノシクロブテノン(**3-2-1**)1.0 当量からの β -ラクタム(**3-2-2**)への変換反応(YY-193)

30mL の 2 ロナスフラスコにアミノシクロブテノン **3-2-1** (65.0 mg, 0.170 mmol)を秤量して加えた後、ジエチルエーテル(5.9 mL)を入れて 15 分間攪拌し溶解した。

反応系にイソプロピルマグネシウムクロリド(0.33 mL, 0.254 mmol)を滴下した後、反応系を-78℃に冷却し 3.5 時間攪拌した。反応系を 0℃に昇温し、塩化アンモニウム水溶液により反応を止めた。酢酸エチルにより抽出し、飽和食塩水により洗浄した後に、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥した。エバポレータにより溶媒を留去し粗生成物(72.3

mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1、1 回上げ)によって精製を行ったが、 β -ラクタム **3-2-2** を得ることは出来なかった。

アミノシクロブテノンの置換基検討(Table 3-2-4)

(Entry 1) 添加剤としてトリメチルアルミニウムを用い、溶媒としてトルエンを用い、24 時間加熱還流した場合の、2-(4-メトキシフェニルアミノ(フラン-2-イル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブト-2-エノン 1.0 当量からの β -ラクタムへの変換反応(**YY-238**)

30mL の 2 ロナスフラスコにアミノシクロブテノン(36.7 mg, 0.099 mmol)を秤量して加えた後、ジエチルエーテル(9.5 mL)を入れて 15 分間攪拌し溶解した。

反応系に 1.02 M のトリメチルアルミニウムのジクロロメタン溶液(0.19 mL, 0.19 mmol)を滴下した後、油浴を用い反応系を 24 時間加熱還流した。反応系を室温に戻し、塩化アンモニウム水溶液により反応を止めた。トルエンにより抽出し、飽和食塩水により洗浄した後に、有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥した。エバポレータにより溶媒を留去し粗生成物(36.7 mg)を得た。得られた粗生成物を TLC(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1、1 回上げ)によって精製を行ったが、対応する β -ラクタムを得ることは出来なかった。

(Entry 2) 添加剤としてトリメチルアルミニウムを用い、溶媒としてトルエンを用い、80℃で 24 時間攪拌した場合の、2-(4-メトキシフェニルアミノ(チオフェン-2-イル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシク

ロブト-2-エノン 1.0 当量からの β -ラクタムへの変換反応 (TY-62)

30 mL 二口ナスフラスコに 2-((4-メトキシフェニルアミノ)(チオフェニル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブテン-2-オン (25.9 mg, 0.066 mmol)を加え、アルゴン置換を行った。そこにトルエン(5.4 mL)を加え、室温で 15 分間攪拌した後、1 M のトリメチルアルミニウムのヘキサン溶液(0.13 mL, 0.133 mmol)を滴下した。室温で 15 分間攪拌した後、80 °C まで昇温し、24 時間攪拌した。その後、室温まで戻し、炭酸水素ナトリウムにより、反応を停止した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓濾過した濾液を減圧濃縮し、粗生成物(31.1 mg)を得た。得られた粗生成物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 3 回上げ)によって精製を行ったが、1-(4-メトキシフェニル)-3-(2-メチル-1-フェニルプロピル)-4-チオフェニル)アゼチジン-2-オンは得られなかった。

(Entry 3) 添加剤としてトリメチルアルミニウムを用い、溶媒としてトルエンを用い、100°C で 24 時間加熱した場合の、2-(4-メトキシフェニルアミノ(チオフェン-2-イル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブト-2-エノン 1.0 当量からの β -ラクタムへの変換反応 (TY-68)

30 mL 二口ナスフラスコに 2-((4-メトキシフェニルアミノ)(チオフェニル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブテン-2-オン (37.8 mg, 0.097 mmol)を加え、アルゴン置換を行った。そこにトルエン(8.0 mL)を加え、室温で 15 分間攪拌した後、1 M のトリメチルアルミニウムのヘキサン溶液(0.19 mL, 0.194 mmol)を滴下した。室温で 15 分間攪拌し

た後、100 °Cまで昇温し、24 時間攪拌した。その後、室温まで戻し、炭酸水素ナトリウムにより、反応を停止した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓濾過した濾液を減圧濃縮し、粗生成物(42.2 mg)を得たが、1-(4-メトキシフェニル)-3-(2-メチル-1-フェニルプロピル)-4-チオフェニル)アゼチジン-2-オンは得られなかった。

(Entry 4) 添加剤としてトリメチルアルミニウムを用い、溶媒としてトルエンを用い、24 時間加熱還流した場合の、2-(4-メトキシフェニルアミノ(チオフェン-2-イル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブト-2-エノン 1.0 当量からの β -ラクタムへの変換反応(TY-55)

30 mL 二口ナスフラスコに 2-((4-メトキシフェニルアミノ)(チオフェニル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブテン-2-オン (39.7 mg, 0.102 mmol)を加え、アルゴン置換を行った。そこにトルエン(8.3 mL)を加え、室温で 15 分間攪拌した後、1 M のトリメチルアルミニウムのヘキサン溶液(0.20 mL, 0.204 mmol)を滴下した。室温で 15 分間攪拌した後、110 °Cまで昇温し、24 時間攪拌した。その後、室温まで戻し、炭酸水素ナトリウムにより、反応を停止した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。綿栓濾過した濾液を減圧濃縮し、粗生成物(51.4 mg)を得た。得られた粗生成物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 3 回上げ)によって精製を行い、1-(4-メトキシフェニル)-3-(2-メチル-1-フェニルプロピル)-4-チオフェニル)アゼチジン-2-オン (13.2 mg, 33 %)を得た。また、副生成物として(E)-N-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-3-フェニル-2-((チオフェニル)メチレン)-3-ペンテ

ンアミド (17.5 mg, 44 %)を得た。

収率 : 33 % (収量 13.2 mg), *cis* : *trans* = 34 : 66 (*cis* 体 4.5 mg, *trans* 体 8.7 mg)

***Cis* 体**

形状 : 無色透明油状

Rf 値 : 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 3 回上げ)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.44 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.87 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.67-6.74 (m, 2H), 6.75-6.80 (m, 2H), 6.87 (dd, *J* = 3.7, 4.9 Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 3H), 7.23-7.28 (m, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) : 21.5, 22.7, 55.4, 56.0, 60.1, 114.1, 118.4, 125.2, 126.2, 126.5, 126.7, 127.0, 127.4, 129.8, 131.2, 136.2, 138.3, 140.7, 155.9, 165.5.

IR (CHCl₃) : 527, 703, 757, 805, 829, 1032, 1111, 1142, 1178, 1246, 1297, 1384, 1440, 1461, 1511, 1745, 2836, 2855, 2909, 2999, 3053 cm⁻¹.

***Trans* 体**

形状 : 無色透明油状

Rf 値 : 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 3 回上げ)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.55 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.67-6.74 (m, 2H), 6.75-6.80 (m, 2H), 6.87 (dd, *J* = 3.7, 4.9 Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 3H), 7.23-7.28 (m, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) : 20.5, 22.7, 55.3, 55.4, 64.8, 114.1, 118.7, 125.6, 125.7, 126.9, 127.1, 127.6, 128.5, 129.5, 130.7, 135.2, 139.6, 142.0, 156.0, 165.7.

IR (neat) : 520, 553, 595, 640, 703, 760, 797, 829, 931, 1032, 1074, 1134,

1178, 1246, 1297, 1386, 1440, 1457, 1511, 1582, 1747, 2835, 2854, 2913, 2992, 3048, 3073 cm^{-1} .

(Entry 5) 添加剤を用いず、溶媒としてトルエンを用い、80℃で 92 時間加熱した場合の、2-((4-メトキシフェニルアミノ)(チオフェニル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブテン-2-オン 1.0 当量からの β -ラクタムへの変換反応(**TY-61**)

30 mL ニロナスフラスコに 2-((4-メトキシフェニルアミノ)(チオフェニル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブテン-2-オン (28.8 mg, 0.074 mmol)を加え、アルゴン置換を行った。そこにトルエン(6.1 mL)を加え、室温で 15 分間攪拌した後、80 ℃まで昇温し、92 時間攪拌した。その後室温まで戻し、減圧濃縮し、粗生成物(39.8 mg)を得た。得られた粗生成物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 3 回上げ)によって精製を行い、1-(4-メトキシフェニル)-3-(2-メチル-1-フェニルプロピル)-4-チオフェニル)アゼチジン-2-オン (6.1 mg, 21 %)を得た。また、原料である 2-((4-メトキシフェニルアミノ)(チオフェニル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブテン-2-オン (15.6 mg, 54 %)を回収した。

収率 : 21 % (収量 6.1 mg), *cis* : *trans* = 80 : 20 (*cis* 体 4.9 mg, *trans* 体 1.2 mg)

Cis 体 2-2-11

Rf 値 : 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 3 回上げ)

形状、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR については(**Table 3-2-4, Entry 4**)と同じ。

Trans 体 2-2-12

Rf 値 : 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 3 回上げ)

形状、¹H NMR、¹³C NMR、IR については (Table 3-2-4, Entry 4) と同じ。

(Entry 6) 添加剤を用いず、溶媒としてトルエンを用い、100℃で 24 時間加熱した場合の、2-(4-メトキシフェニルアミノ)(チオフェン-2-イル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブト-2-エノン 1.0 当量からの β -ラクタムへの変換反応 (TY-67)

30 mL ニロナスフラスコに 2-((4-メトキシフェニルアミノ)(チオフェニル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブテン-2-オン (44.7 mg, 0.115 mmol) を加え、アルゴン置換を行った。そこにトルエン (9.5 mL) を加え、室温で 15 分間攪拌した後、100 °C まで昇温し、24 時間攪拌した。その後室温まで戻し、減圧濃縮し、粗生成物 (61.8 mg) を得た。得られた粗生成物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 3 回上げ) によって精製を行い、1-(4-メトキシフェニル)-3-(2-メチル-1-フェニルプロピル)-4-チオフェニル)アゼチジン-2-オン (12.4 mg, 28 %) を得た。また、原料である 2-((4-メトキシフェニルアミノ)(チオフェニル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブテン-2-オン (21.4 mg, 48 %) を回収し、さらに副生成物として (E)-N-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-3-フェニル-2-((チオフェニル)メチレン)-3-ペンテンアミド (9.3 mg, 21 %) を得た。

収率 : 28 % (収量 12.4 mg), *cis* : *trans* = 77 : 23 (*cis* 体 9.5 mg, *trans* 体 2.9 mg)

Cis 体 2-2-11

Rf 値 : 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 3 回上げ)

形状、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR については (Table 3-2-4, Entry 4) と同じ。

Trans 体 2-2-12

Rf 値 : 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 3 回上げ)

形状、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、IR については (Table 3-2-4, Entry 4) と同じ。

(Entry 7) 添加剤を用いず、溶媒としてオクタンを用い、110℃で 48 時間加熱した場合の、2-(4-メトキシフェニルアミノ)(チオフェン-2-イル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブト-2-エノン 1.0 当量からの β -ラクタムへの変換反応 (TY-71)

30 mL 二口ナスフラスコに 2-((4-メトキシフェニルアミノ)(チオフェニル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブテン-2-オン (46.0 mg, 0.118 mmol) を加え、アルゴン置換を行った。そこに *n*-オクタン (5.0 mL) を加え、室温で 15 分間攪拌した後、110 °C まで昇温し、48 時間攪拌した。その後室温まで戻し、減圧濃縮し、粗生成物 (54.4 mg) を得た。得られた粗生成物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 3 回上げ) によって精製を行い、1-(4-メトキシフェニル)-3-(2-メチル-1-フェニルプロピル)-4-チオフェニル)アゼチジン-2-オン (40.7 mg, 89 %) を得た。また、原料である 2-((4-メトキシフェニルアミノ)(チオフェニル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブテン-2-オン (1.6 mg, 4 %) を回収し、さらに副生成物として (E)-*N*-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-3-フェニル-2-((チオフェニル)メチレン)-3-ペンテンアミド (3.0 mg, 7 %) を得た。

収率 : 89 % (収量 40.7 mg), *cis* : *trans* = 79 : 21 (*cis* 体 32.0 mg, *trans*

体 8.7 mg)

Cis 体 2-2-11

Rf 値 : 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 3 回上げ)

形状、¹H NMR、¹³C NMR、IR については (Table 3-2-4, Entry 4) と同じ。

Trans 体 2-2-12

Rf 値 : 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 3 回上げ)

形状、¹H NMR、¹³C NMR、IR については (Table 3-2-4, Entry 4) と同じ。

(Entry 8) 添加剤を用いず、溶媒としてオクタンを用い、12 時間加熱還流した場合の、2-(4-メトキシフェニルアミノ(チオフェン-2-イル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブト-2-エノン 1.0 当量からの β-ラクタムへの変換反応 (TY-79)

30 mL ニロナスフラスコに 2-((4-メトキシフェニルアミノ)(チオフェニル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブテン-2-オン (44.9 mg, 0.115 mmol) を加え、アルゴン置換を行った。そこに *n*-オクタン (4.8 mL) を加え、室温で 15 分間攪拌した後、加熱還流し、12 時間攪拌した。その後室温まで戻し、減圧濃縮し、粗生成物 (82.5 mg) を得た。得られた粗生成物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 3 回上げ) によって精製を行い、1-(4-メトキシフェニル)-3-(2-メチル-1-フェニルプロピル)-4-チオフェニル)アゼチジン-2-オン (35.9 mg, 80 %) を得た。また、副生成物として (E)-*N*-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-3-フェニル-2-((チオフェニル)メチレン)-3-ペンテンアミド (8.7 mg, 19 %) を得た。

収率 : 80 % (収量 35.9 mg), *cis* : *trans* = 77 : 23 (*cis* 体 27.5 mg, *trans* 体 8.4 mg)

***Cis* 体 2-2-11**

Rf 値 : 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 3 回上げ)

形状、¹H NMR、¹³C NMR、IR については (Table 3-2-4, Entry 4) と同じ。

***Trans* 体 2-2-12**

Rf 値 : 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1, 3 回上げ)

形状、¹H NMR、¹³C NMR、IR については (Table 3-2-4, Entry 4) と同じ。

(Entry 14) 添加剤を用いず、溶媒としてオクタンを用い、110℃で 40 時間加熱した場合の、2-(4-メトキシフェニルアミノ)(ナフタレン-2-イル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブト-2-エノン 1.0 当量からの β-ラクタムへの変換反応 (TY-76)

30 mL 二口ナスフラスコに 2-((4-メトキシフェニルアミノ)(ナフタレニル)メチル)-4,4-ジメチル-3-フェニルシクロブテン-2-オン(44.9 mg, 0.104 mmol)を加え、アルゴン置換を行った。そこに *n*-オクタン(5.0 mL)を加え、室温で 15 分間攪拌した後、110 °C まで昇温し、40 時間攪拌した。その後室温まで戻し、減圧濃縮し、粗生成物(74.1 mg)を得た。得られた粗生成物をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 2 回上げ)によって精製を行い、1-(4-メトキシフェニル)-3-(2-メチル-1-フェニルプロピル)-4-ナフタレニル)アゼチジン-2-オン(31.2 mg, 69 %)を得た。また、副生成物として(E)-*N*-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-3-フェニル-2-((ナフタレニル)メチレン)-3-ペ

ンテンアミド (3.1 mg, 7 %)を得た。

収率 : 69 % (収量 31.2 mg), *cis* : *trans* = 75 : 25 (*cis* 体 23.4 mg, *trans* 体 7.8 mg)

Cis 体

形状 : 無色透明油状

Rf 値 : 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 2 回上げ)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.29 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.01 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.36-6.50 (br, 2H), 6.72-6.77 (m, 2H), 6.82-6.88 (m, 2H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) : 21.3, 22.5, 55.4, 59.3, 60.0, 114.2, 118.3, 124.9, 126.0, 126.1, 126.1, 126.6, 127.0, 127.4, 127.6, 127.7, 128.0, 130.1, 131.6, 132.5, 132.8, 133.0, 135.8, 140.2, 155.8, 166.0.

IR (CHCl₃) : 478, 536, 580, 619, 635, 668, 704, 755, 806, 828, 864, 899, 924, 962, 1032, 1075, 1112, 1143, 1179, 1246, 1297, 1333, 1389, 1441, 1460, 1511, 1580, 1601, 1635, 1743, 2836, 2855, 2911, 2929, 3014, 3053 cm⁻¹.

Trans 体

形状 : 無色透明油状

Rf 値 : 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1, 2 回上げ)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.56 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.64-6.69 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.78-7.87 (m, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) : 16.7, 19.0, 51.6, 55.8, 60.4, 110.3, 114.6,

119.4, 121.5, 122.5, 122.8, 123.1, 124.0, 124.1, 124.7, 125.4, 125.8, 127.3, 129.5, 129.5, 131.2, 131.9, 136.2, 152.1, 162.2.

IR (CHCl_3) : 477, 521, 559, 635, 663, 705, 755, 797, 827, 859, 895, 934, 960, 1033, 1077, 1141, 1178, 1246, 1297, 1389, 1441, 1461, 1511, 1600, 1744, 2836, 2854, 2927, 2952, 3015, 3053 cm^{-1} .

総括

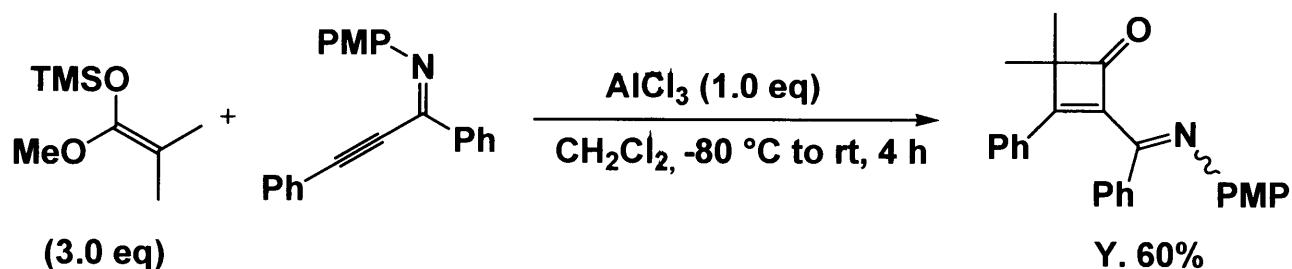
本研究は、「新規イミノシクロブテノンの合成研究および β -ラクタム環合成への展開」と題し、イソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタールを始めとする、様々なケテンシリルアセタールおよび様々なアルキニルケチミンを用いる、1,4-付加反応と連続した環化反応による新規イミノシクロブテノン合成と、イミノシクロブテノンの β -ラクタムへの変換について述べたもので、3章7節より成る。

第一章第一節では、従来のシクロブテノンの合成法および天然物合成とその有用性について述べた。

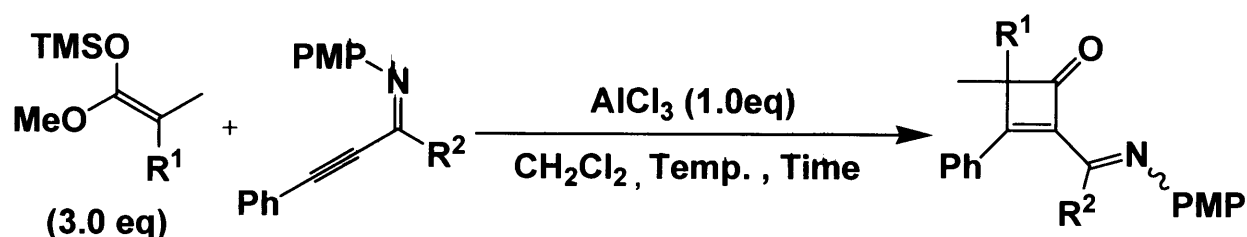
従来のシクロブテノンはケテンと電子豊富なアルキンとの[2+2]環化反応によって合成されてきた。その代表例として、酸クロリドにトリエチルアミンを作用させることによって得られるケテンと、アルキンとの[2+2]環化反応や、イミニウム塩とアルキンとの反応について述べた。

第一章第二節では、ケテンシリルアセタールのアルキニルケチミンへの共役付加反応を用いるシクロブテノンの合成に関する研究について述べた。

その結果、塩化アルミニウム1当量存在下、塩化メチレン中、フェニル基を二つ持つアルキニルケチミンにイソ酪酸メチル由来のケテンシリルアセタールを作用させ、ルイス酸の種類と当量、反応温度、および反応時間の検討を行ったところ、望みのシクロブテノンが収率60%で得られることを見出した。



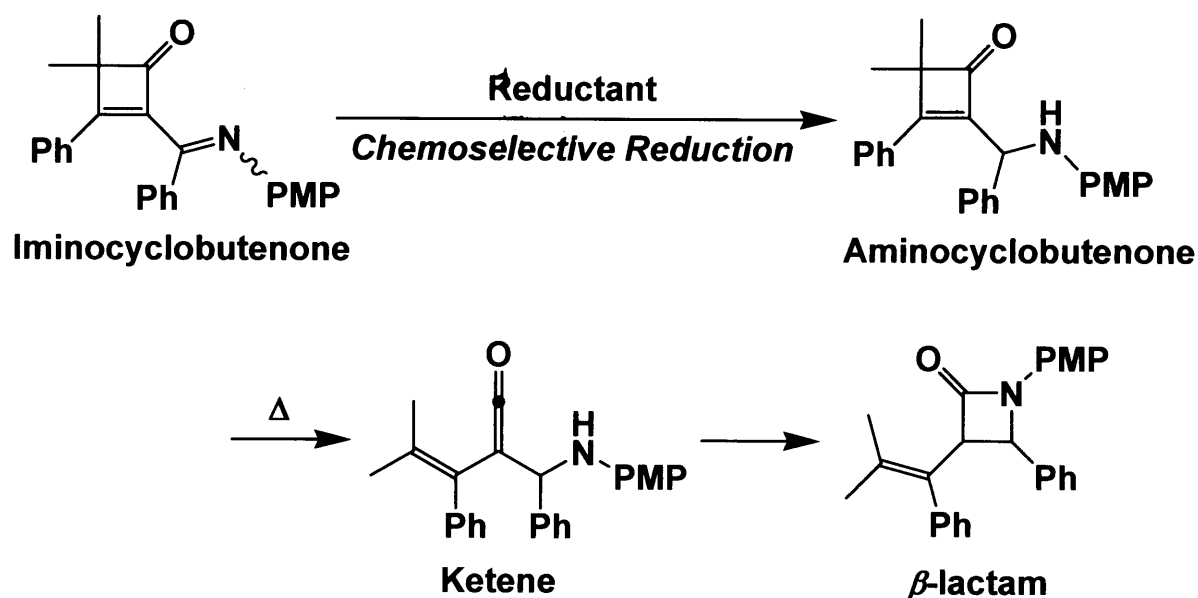
さらに、ケテンシリルアセタール上の脱離基についての検討を行ったが、収率の向上は見られなかった。次に、ケテンシリルアセタールおよびアルキニルケチミンの置換基についての検討を行ったところ、ケテンシリルアセタールに S の置換基を 1 つだけ導入した場合に反応が円滑に進行し、76% の良好な収率で望みのシクロブテノンが得られた。また、アルキニルケチミンの置換基として 2-フリル基や 2-チエニル基を用いた場合にも、良好な収率で対応するイミノシクロブテノンが得られることを見出した。



Entry	R ¹	R ²	Ketimine (mmol)	CH ₂ Cl ₂ (mL)	Temp.	Time (h)	Yield (%)
1	Me	Ph	1.2	36	-80 °C to rt	4	82
2	Me	2-furyl	1.5	45	-80 °C to rt	4	85
3	Me	2-naphthyl	0.2	6.0	-80 °C to rt	4	80
4	SEt	Ph	0.2	6.0	-80 °C to rt	4	76
5	SEt	2-naphthyl	0.2	6.0	-80 °C to rt	4	83

このように、第一章第二節では、細かい条件検討により種々の置換基を有するイミノシクロブテノン合成が、良好な収率で進行することを明らかにした。

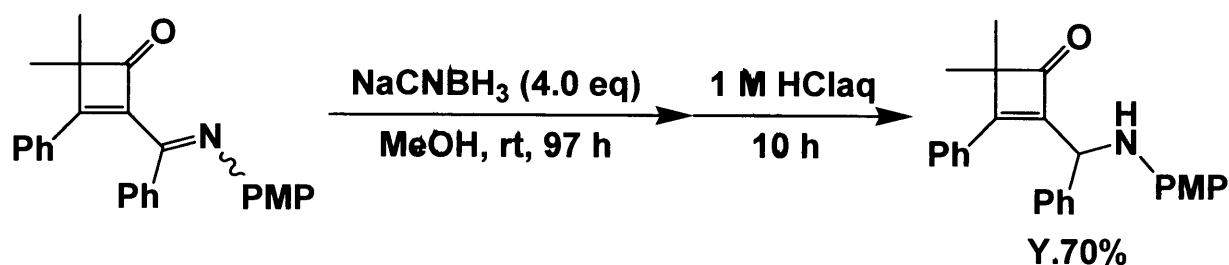
第一章第三節では、合成されたシクロブテノンの官能基変換についての可能性について述べた。本研究において合成されたシクロブテノンの、これまでに開発されてきたシクロブテノンに対するもっとも特徴的な違いは、その合成法だけでなく、置換基としてイミノ基を持つことが挙げられる。これまでの報告例として、シクロブテノンはアルコール系溶媒とともに加熱還流させることで容易に開環することがわかっており、より電子豊富な置換基がついている場合、開環後、カルボニル基への求核的再環化反応が進行し、新しい化合物を形成することもまた報告されている。本研究で合成された化合物においても、置換基の一つにイミノ基として窒素原子を有することから、求電子的な置換基であるイミノ基を還元することによって、求核的な置換基であるアミノ基へと変換することで、シクロブテノンを開環した後に求核的再環化反応を経る同様の変換反応が可能であり、その結果、抗生物質として医薬上有用な生理活性化合物が数多く存在する β -ラクタムへと誘導できるのではないかと考えた。



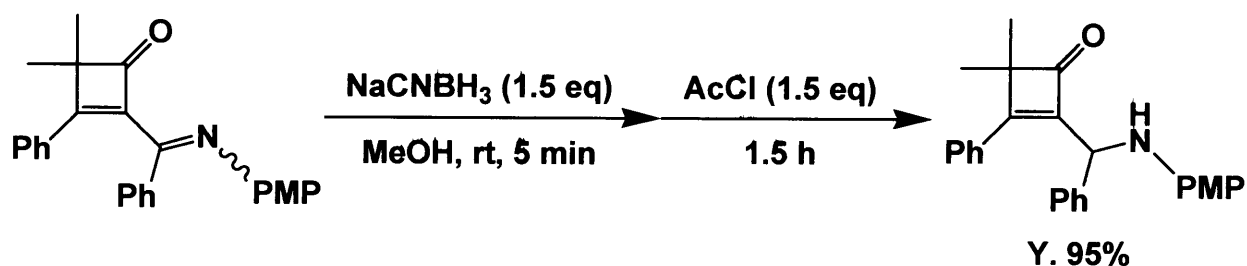
第二章第一節では、従来のイミノ基の還元とその官能基選択性について述べた。

第二章第二節では、イミノ基選択的還元によるアミノシクロブテノンの合成についての研究を行った。

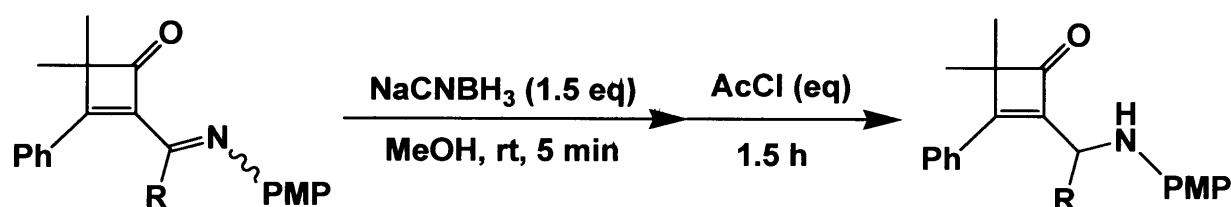
その結果、還元剤としてシアン化水素化ホウ素ナトリウムを用い、塩酸により酸性度を調整することで、70%の収率でイミノ基の官能基選択的還元成功した。



また、酸として水溶液を用いず、アセチルクロリドを用い系内で塩化水素を発生させることで、95%の高収率でイミノ基の官能基選択的還元が進行することを見出した。



さらに、細かい条件検討を行うことにより、酸に弱い2-フリル基を有する場合やその他の置換基を有する場合にも、中程度から良好な収率で還元が進行することを見出した。



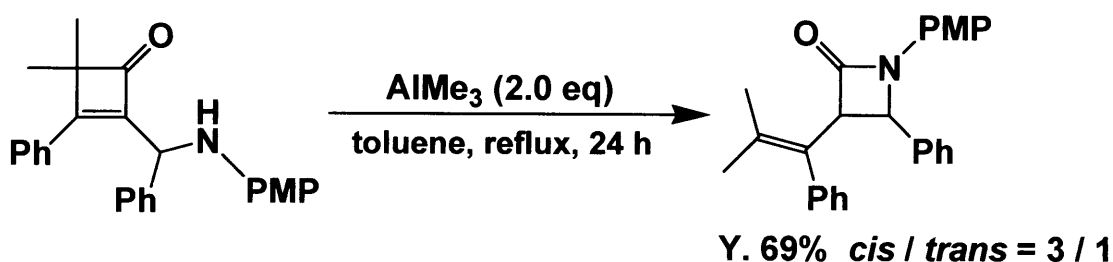
Entry	R	AcCl (eq)	Yield (%)
1	Ph	1.5	95
2	2-furyl	0.5	67
3	2-thienyl	1.5	78
4	2-naphtyl	1.5	56

第三章では、第二章で得られたアミノシクロブテノンからの β -ラクタム環の構築についての研究および、 β -ラクタム環を有する生理活性化合物への誘導について詳細に述べた。

第三章第一節では、まず従来の β -ラクタム環合成法について述べた。

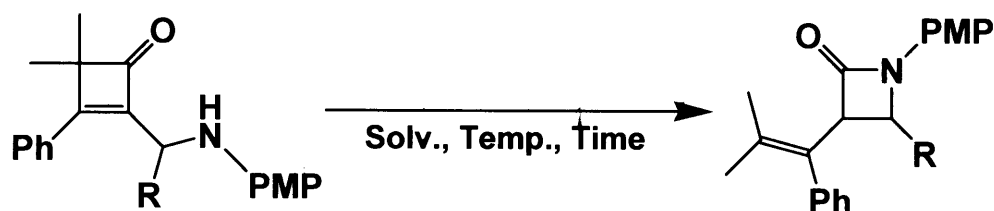
第三章第二節では β -ラクタム環の構築と収率の向上および、種々の置換基を有する基質について検討を行った。

その結果、トルエン溶媒中、添加剤としてトリメチルアルミニウムを用い、加熱還流を行うことで、69%の収率でシス選択的に β -ラクタムが得られることを見出した。



そこで次に、更なる条件検討としてアルミニウム以外の金属を有する添加剤を用いて反応を行ったが、どの場合も望みの β -ラクタムを得ることはできず、この反応にはトリメチルアルミニウムが最も適していることが明らかになった。

さらに、種々の置換基を有する場合について、細かい条件検討を行ったところ、溶媒として極性のないオクタンを用いたときには、添加剤を用いることなく良好な収率で望みの β -ラクタムを得ることができるとも見出した。



Entry	R	Solv.	Temp.	Time (h)	Yield (%)	cis / trans
1	2-thienyl	octane	110 °C	48 h	89	3.8 / 1
2	2-thienyl	octane	reflux	12 h	80	3.4 / 1
3	2-naphthyl	toluene	110 °C	24 h	59	3.4 / 1
4	2-naphthyl	octane	110 °C	40 h	69	3.0 / 1

以上述べてきたように、本研究では共役付加反応を用いるイミノシクロブテノンの合成、イミノシクロブテノンのイミノ基選択的還元によるアミノシクロブテノンの合成、アミノシクロブテノンからの β -ラクタム環の構築と生理活性化合物への誘導について、その有用性と種々の基質を用いた合成法について詳細に検討を行い、その結果を述べてきた。

今後は、第二章で述べたイミノ基の官能基選択的還元における不斉還元反応および第三章での β -ラクタム環構築における立体選択性の向上、また、本研究で得られた β -ラクタム環を利用した生理活性化合物への誘導への展開が期待される。

参考文献

序論

- 1) 化学増刊 79 ナイトロジェンファインケミカルズ 化学同人 (1979).
- 2) 化学総説 37 ランタノイドを利用する有機合成 日本化学会 (1998).
- 3) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.*, **99**, 1069 (1999).
- 4) K. Hattori, H. Yamamoto, *Synlett*, **1993**, 239.
- 5) G. Guanti, E. Narisano, L. Banfi, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4331 (1987).
- 6) H. Sasai, T. Tokunaga, S. Watanabe; T. Suzuki, N. Itoh, M. Sibasaki, *J. Org. Chem.*, **47**, 2765 (1982).
- 7) M. Shimizu, A. Morita, T. Kaga, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8401 (1999);
M. Shimizu, T. Ogawa, T. Nishi, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5463 (2001).
- 8) A. V. Kel'in, A. W. Sromek, V. Gevorgysn, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2074 (2001).

本論

第一章 第一節

- 9) A. Hassner, J. L. Dillon, jr., *J. Org. Chem.*, **48**, 3382 (1983).
- 10) R. L. Danheiser, H. Sard, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 23 (1983).
- 11) R. L. Danheiser, S. Savariar, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3229 (1987)
- 12) H. Nozaki, R. Noyori, *J. Org. Chem.*, **30**, 1625 (1965).
- 13) M. Koketsu, M. Kanoh, H. Ishihara. *Synlett*, **5**, 805 (2002).
- 14) K. Shimada, S. Akimoto, H. Itoh, H. Nakamura, Y. Takikawa, *Chem. Lett.*, **1994**, 1743.

- 15) S. Brand, B. C. de-Candole, J. A. Brown, *Org. Lett.*, **5**, 2343 (2003).
- 16) J. M - Brynaert, L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 2870 (1972).
- 17) C. Hoornaert, A. M. Fresque, L. Gohsez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **14**, 569 (1975).
- 18) C. Schmit, S. S-Taleb, E. Diffelding, C. G. D-De Lombaelt, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5043 (1984).
- 19) S. L. Manatta, M. Vogel, D. Knutson, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2645 (1964).
- 20) P. L. Fishbein, H. W. Moore, *J. Org. Chem.*, **50**, 3226 (1985).
- 21) P. L. Fishbein, H. W. Moore, *J. Org. Chem.*, **49**, 2190 (1984).
- 22) P. Tumbull, M. J. Heileman, H. W. Moore, *J. Org. Chem.*, **61**, 2584 (1996).
- 23) H. W. Moore, B. R. Yerxa, A. Strain, *J. Org. Chem.*, **4**, 81 (1995).
- 24) T. Hamura, S. Tsuji, K. Suzuki, *Chem. Lett.*, **2002**, 280 ;
T. Hosoya, T. Hasegawa, Y. Kuriyama, T. Matumoto, K. Suzuki, *Synlett*, **1995**, 177, ; T. Hosoya, T. Hasegawa, Y. Kuriyama, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3377 (1995) ; T. Hosoya, T. Hamura, Y. Kuriyama, M. Miyamoto, T. Matumoto, K. Suzuki, *Synlett*, **2000**, 520.
- 25) T. Hamura, S. Tsuji, K. Suzuki, *Chem. Lett.*, **2002**, 750.
- 26) G. Tamura, S. Suzuki, A. Takatsuki, K. Andou, K. Arima, *J. Antibiot*, **11**, 539 (1968); G. A. Ellestad, R. H. , Jr. Evans, , M. P. Kunstmann, *Tetrahedron*, **25**, 1323 (1969).
- 27) G. B. Dudley, K. S. Takaki, D. D. Cha, R. L. Danheiser, *Org. Lett.*, **21**, 3407 (2000).

第一章 第三節

- 28) A. Hassner, J. L. Dillon, Jr, *J. Org. Chem.*, **48**, 3382 (1983).

第三章 第一節

- 29) H. W. Moore, G. Hughes, K. Srinivasachar, M. Fernandez, N. V. Nguyen, D. Schoon, A. Trance, *J. Org. Chem.*, **50**, 4231 (1985).
- 30) H. Gilman, M. Speeter, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 2255 (1943).
- 31) T. Fujisawa, Y. Ukaji, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **47**, 186 (1989).
- 32) T. Fujisawa, Y. Ukaji, *Organometallic News*, **1990**, 178.
- 33) T. Fujisawa, M. Shimizu, *Farumashia*, **29**, 476 (1993).
- 34) M. Shimizu, *Latest Frontiers of Organic Synthesis*, **2002**, 195.
- 35) E. J. Corey, C. P. Decicco, R. C. Newbold, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5287 (1991).
- 36) Y. Nagao, Y. Nagase, T. Kumagai, H. Matunaga, T. Abe, O. Shimada, T. Hayashi, Y. Inoue, *J. Org. Chem.*, **57**, 4242 (1992).
- 37) T. Mukaiyama, I. Siina, S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, **1991**, 1901.
- 38) E. J. Corey, U. Koelliker, J. Neuffer, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1489 (1971); E. J. Corey, T. Ravindranathan, S. Terashima, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 4326 (1971); E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker, T. K. Schaaf, R. K. Varma, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1491 (1971); E. J. Corey, J. W. Surrs, *J. Org. Chem.*, **40**, 2554 (1975).
- 39) 大野雅二, 大村智 “抗生物質の最先端” 東京化学同人; 酒井平一, 有機合成化学, **39**, 234 (1981); 大野雅二, 小林進, 栗原正明, 有機合成化学, **44**, 38 (1986); 渋谷正明, 有機合成化学,

- 41, 62 (1983); 伊藤芳雄, 有機合成化学, 47, 606 (1989); 長尾義光, 化学, 42, 190 (1987).
- 40) D. H. Shih, F. Baker, L. D. Cama, B. G. Christenser, *Heterocycles*, 21, 29 (1984).
- 41) M. Imuta, H. Itani, H. Ona, Y. Hamada. A. Uyeo, T. Yoshida, *Chem. Pharm. Bull.*, 39, 663 (1991).

謝辞

本研究室に配属されてから、早いものでもう3年が過ぎようとしています。ここに本研究の成果をまとめることが出来たのも、本研究室の皆様をはじめ、多くの方々の御支援、御協力、並びに御指導があつてこそと、心より感謝致しております。

教授である清水真先生には、研究に対する基本的な姿勢や、実験を行う上での考え方や取り組み方をはじめ、様々なことを教えて頂き深く感謝致しております。この3年間で得た貴重な経験をもとに、4月からの社会人としての生活をより意義の有るものにしていこうと、意気込んでいる次第であります。

また、助教授である八谷巖先生には、公私共に何から何まで気にかけて頂いて本当にありがとうございました。忙しい時間の合間を縫って実験操作や理論について何度も何度も教えてくださった八谷先生の優しさに、心から感激し感謝しています。わからない事だらけの私を見放さずに、暖かく指導してくださった八谷先生の下で、この経験を生かし、社会人となってからもよりいっそうの努力をしていきたいと思ひます。

事務官の森川さんには色々と雑務をしていただき感謝しております。妹のように気にかけてくださり親身になって話を聞いて頂いた事、決して忘れません。

また、経済的にも精神的にも支えてくれて、最後まで応援してくれた両親、そしてこれまでに私を励まし、温かく見守ってくださった大切な友人たちに、心より深く感謝しています。本当にありがとうございました。

最後になりましたが、皆様の御健勝と清水研究室の益々のご発展を願い、私の謝辞とさせていただきます。

平成19年 3月 吉日
山口 紫