

## 研究題目

四ヨウ化チタンにより促進される、  
2-オキシムアジリジンの  
還元的アザアルドール反応に関する研究

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

西浦 修司



# 目次

	項
序論	1
本論	
第一章    従来のヘテロ環の開環反応	
第一節    従来のヘテロ環の開環を利用した反応	7
第二節    従来の2-アシルアジリジンを用いた反応	16
第二章    四ヨウ化チタンにより促進される2-オキシムアジリジンの 還元的アザアルドール反応	
第一節    従来の還元的アルドール反応	26
第二節    従来の四ヨウ化チタンにより促進される2-アシルアジリジンの 還元的アルドール反応	36
第三節    四ヨウ化チタンにより促進される2-オキシムアジリジンの 還元的アザアルドール反応	44
第三章    四ヨウ化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オンの 還元的アルドール反応	
第一節    従来のアゼチジンを用いた反応	57
第二節    四ヨウ化チタンにより促進される <i>N-p</i> -トシル-アゼチジン-3-オンの還元的 アルドール反応	63
実験の部	71
総括	136
参考文献	140
謝辞	145

## 序論 1) ~5)

有機化学とは、炭素化合物の化学である。

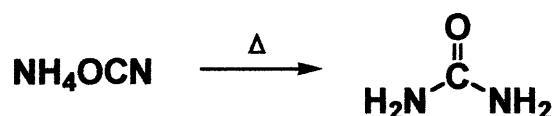
我々の身の回りには多くの有機化合物が存在しており、動物の体や植物体、人類の衣服、食物、住居など私たちを取り巻くほとんど全てのものが有機化合物と水からできている。それらを火で燃やすと二酸化炭素と水とになり、わずかの燃えない物質、すなわち無機物質だけが残る。このように有機化合物は「生あるもの」の生命の維持のためには欠くことのできないものである。

かつて、化合物は何から生成するかによって無機化合物と有機化合物かの2種類に分類され、無機化合物は鉱物から得られる化合物であり、有機化合物は植物や動物などの生体で作り出された化合物であると定義されていた。

18世紀以前の人々は物質を漠然と燃えるものと燃えないものとのに分類して、燃えるものはいずれかの生成段階において必ず生命あるものに関わりがあり、燃えないものは生あるものに無関係であると考えていた。燃えるものと燃えないものとの考察において、G.E.Stahlはフロンギストン説を唱え、燃えるものの中には燃素（フロンギストン）が存在し、物が燃えるということは、この燃素が外部に逸散することであり、火をつけるということは燃素が外に出るための道筋をつけることであると説いた。現在、大きな間違いであることが証明されているが、この考え方は酸化、還元反応をうまくまとめている。

1850年代まで、有機化合物は必ず生体から生成し、無機物から有機化合物を合成することは不可能であるという考えが広く受け入れられ、炭素を含む化合物には生命力があるという観念が提唱された。1828年、F. Wöhlerは無機化合物であるシアン酸アンモニウムの水溶液を蒸発

させることにより、有機化合物と分類されていた尿素を合成した。しかし、当時はシアン酸アンモニウムの原料として角や血などの生体関連物質を用いなければならなかったため、この実験は含炭素化合物に生命力があるか否かの問題を解決したわけではなかった。生命力説がとどめの一撃を受けたのは、その数年後の 1843 年から 1844 年にかけて、Adolph Wilhelm Hermann Kolbe が炭素の単体と無機物質から酢酸を合成したときである。



この頃、Kekule が、夢で見た（尻尾を加えて環になった蛇）からベンゼンの構造を閃いたというのは有名な話である。そして 19 世紀の終わりまでに炭素の正四面体模型や光学活性体の本質が解明された。

20 世紀に入り化学は飛躍的に進歩を遂げた。1930 年代に始まった、有機化学の反応理論の発展が、構造を中心とする静的な学問から動的な学問へとどんどん変貌していった。そして不斉炭素中心がいくつもあったり、反応工程が 20 を超えたりするような、以前には合成が不可能と考えられてきた複雑な天然物が、反応理論を十分駆使した Woodward や彼に続く、優れた有機化学者の努力によって、次から次へいとも容易く合成されてきた。一方、天然には存在しないし、想像もされなかったナイロンやポリエチレンのような合成高分子化合物や合成農薬、合成医薬品のようなファインケミカルズが、反応理論に助けられてどんどん新しく合成されていった。

1950 年代の後半から 1970 年代にわたってあまりに見事に開花してきた合成化学の進歩に圧倒されて、古い世代の有機化学者だけでなく、少なからぬ数の学者が[有機化学で新しい発見はもう終わったのではないだろうか]というような素朴な危惧さえ抱いたものである。とこ

ろがそんな危惧にお構いなく生きている有機化学者は、先へ先へとどんどん走っていき、まるで坂道を下る雪だるまのように、新しい合成反応は質、量ともにますます膨れ上がり、今もあらゆる方向へ向かって急速に拡がっている。

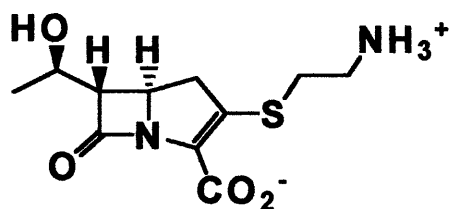
有機化合物の中で人間に対して最も有効に作用するものは、有機低分子の医薬品である。医薬品は生物である人間に対する薬であり、私たちに最も密接なものである。生物は有機化合物から構成されており、基質特異性の大きいことが特徴である。

さて、医薬品にもいくつか種類があるが、近年注目を浴びているものに制ガン剤や抗生物質が挙げられる。ガンは不治の病といわれており、近年平均寿命の増加に伴い急増した病で、有効な治療法は確立されていない。ガンに対する研究は現在活発に行われており、その発ガン機構はラジカル機構であることが最近の研究により明らかにされている。また、その治療方法には免疫療法と化学療法がある。

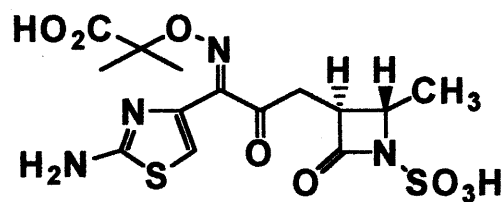
化学療法は、ガン細胞に直接作用するもので、現在の制ガン剤の主流であるが、副作用などの問題点もある。免疫療法はガン細胞に対し人体の免疫力を高め、ガン細胞を殺したり増殖を抑えたりするものであり、副作用が少なく広範囲の効能が期待されるため注目を集めている。いくつかの制ガン剤が開発されてはいるが、有効な制ガン剤の開発には至っておらず、新たな制ガン剤の開発は今後の最重要課題の一つである。

抗生物質は、20 世紀最大の発見といわれており、第一世代に始まり現在では第四世代まで次々と新薬が開発されている。中でも  $\beta$ -ラクタム系抗生物質は、細菌の細胞壁のみに作用するため安全性が高く使いやすい上、抗菌力をもつのが特徴で、抗生物質の主流を占めている。今後の新薬開発では、細菌感染症の急速な進歩によって生じてきてい

る耐性菌、弱毒菌対策が問題となっており、より幅広い抗菌スペクトルをもつカルバペネム系、モノバクタム系に開発の焦点が移りつつある。カルバペネム系にはチエナマイシンなどがあり、モノバクタム系ではアズトレオナムが著名である。



チエナマイシン



アズトレオナム

次々と新規の医薬品が開発されている背景には、生物（細菌を含む）には順応という作用があり、ある種の医薬品を投与し続けると抗体が形成され医薬品としての効用が薄れてしまうため、さらに新規の医薬品を開発する必要がある。これは細菌と抗生物質のいたちごっこであり、人間と病気の終わりなき戦いである。この医薬品という分野を見ても、抗生物質、制ガン剤から生活習慣病薬、エイズ薬までその品種は極めて多い。そこで生物の基質特異性に適合した有機化合物を精密に設計し合成することは、医薬品の開発に不可欠なものである。有機合成は無限に存在可能な有機化合物を無限に且つ大量に生み出すことが可能であり、人間に対し有効な生理活性を示す有機化合物を供給することができる。有機化合物には光学活性体が存在する。 $sp^3$  混成軌道を持つ炭素原子の四つの手にすべて相異なる置換基が結合している炭素原子を不斉炭素原子といい、不斉炭素原子が存在すると互いに重ね合わすことのできない二つの立体構造が存在する。この二つの化合物は実体とその鏡像の関係にあり、互いに鏡像体であるという。この他には鏡像体には、ビナフトールのような軸不斉を持つものも存在する。

例えば乳酸には、筋肉の組織中にあるもの（筋肉乳酸）と乳から乳酸菌により生じた乳酸（ラセミ体）がある。光学活性体は、沸点、融



催眠作用を示すものは *R* 体であり、*S* 体はその作用がないばかりか強い催奇性を示し、妊婦がサリドマイドを服用した場合に奇形児が生まれてしまったのである。このためサリドマイドは医薬品として用いられなくなってしまった。この事件により光学活性体の立体化学は生体内における生理活性機能に重大な作用を及ぼすことが再認識され、不斉炭素原子をもつ医薬品については光学的に純粋な医薬品が開発および合成されるようになった。

以上述べてきたように、有機化合物は医薬的に代表されるように、有用な性質を示すものが多く、これらを精密に合成することは人類の発展においてきわめて重要である。そこで本研究では有機合成の基本に立ち戻り、炭素-炭素結合形成反応に注目した。四ヨウ化チタンのルイス酸性および還元能力の特性を利用し、2-オキシムアジリジンにアルデヒドを作用させることにより還元的アザアルドール反応が進行し、対応するジアミノアルコール誘導体が高収率・高ジアステレオ選択性で得られたのでその研究について本論で述べる。

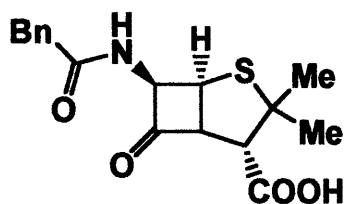


## 第一章 従来のヘテロ環の開環反応

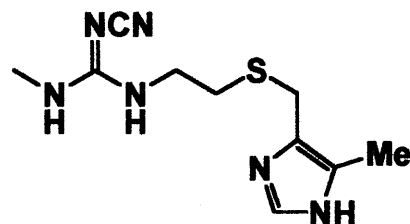
### 第一節 従来のヘテロ環のヘテロ環の開環を利用した反応

環状の有機化合物は炭素環かヘテロ環（複素環）に分類される。炭素環というのは炭素原子しか含まないが、ヘテロ環は炭素原子に加えて1個以上の炭素以外の原子、つまりヘテロ原子を含んでいる。窒素、酸素、及び硫黄が最も一般的なヘテロ原子であるが、他の多くの原子も知られている。同じ種類や異なる種類のヘテロ原子が2個以上含まれる場合もある。ヘテロ環の大きさは多様で、多重結合を含むことや、炭素鎖や炭素環を側鎖に持つことがあり、こうして実に多種多様な構造を作り出している。

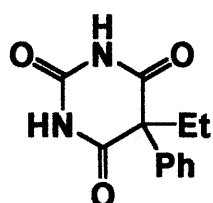
ヘテロ環式化合物は有機化学では一般的であり、これに属する有機化合物の数は最も多く、重要な生物学的特性を持っているものも多数存在する。例えば、抗生物質のペニシリン、抗潰瘍薬のシメチジン、鎮静剤のフェノバルビタール、また非栄養性甘味料のサッカリンもすべてヘテロ環化合物である。<sup>3), 6)</sup>



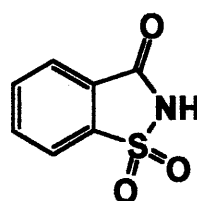
ペニシリン



シメチジン



フェノバルビタール



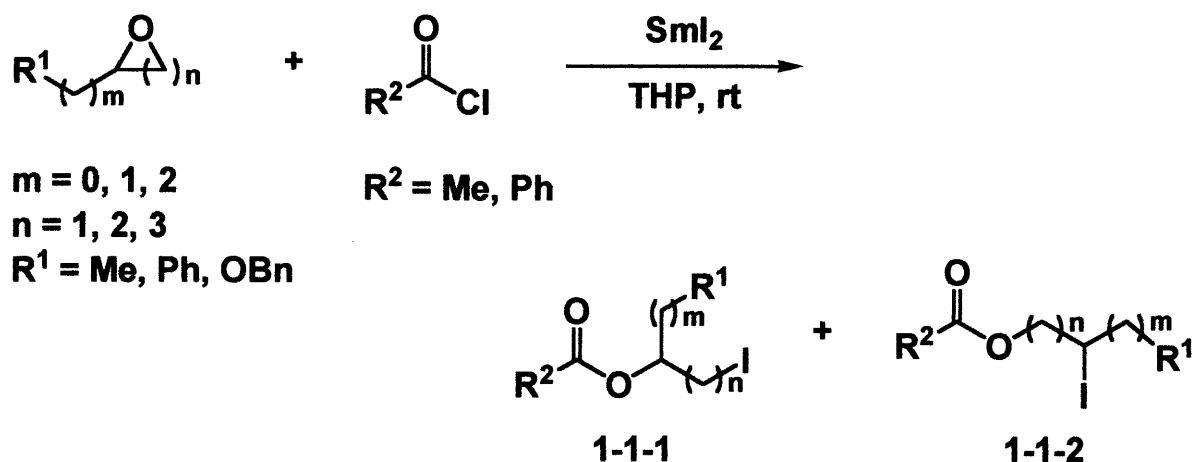
サッカリン

また、多くのヘテロ環化合物は合成中間体としても利用価値が高く、理論有機化学の興味ある対象ともなってきた。これらの特徴は、ほとんど無限とも言える数のヘテロ環構造が可能であり、それに付随した多彩な反応性や安定性が期待できるといった、その多様性からきているものと思われる。<sup>7)</sup>

中でも、アジリジン、アゼチジン、オキシラン、オキセタンといった、小員環ヘテロ環は、結合歪みが大きいため開環反応を起こしやすく、これまでに多様な反応が報告されている。

Kim らは二ヨウ化サマリウムと酸塩化物または酸無水物を用いることでオキシランやオキセタン、さらにはテトラヒドロフラン環といった小員環エーテルが開裂し、ヨウ化エステルを与える事を報告している (Equation 1-1-1)。<sup>8)</sup>

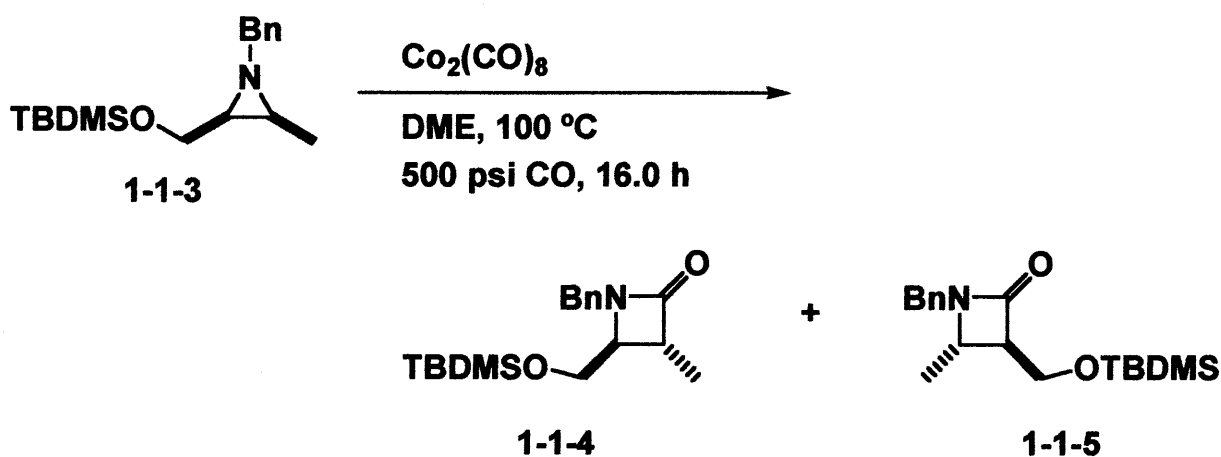
## Equation 1-1-1



Yield 70-92%, 1-1-1 : 1-1-2 = 1 : 1 ~ 100 : 0

アジリジンを合成中間体として  $\beta$ -ラクタムの合成や 1,2-ジアミンへの変換反応などが報告されている。Alper らは *cis*-アジリジン 1-1-3 に対し  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  の存在下、DME 溶媒中、二酸化炭素 500 psi の加圧条件下反応を行うことにより収率 99%(1-1-4 : 1-1-5 = 92 : 8)で目的の *trans*- $\beta$ -ラクタムを得ている (Equation 1-1-2)。<sup>9)</sup>

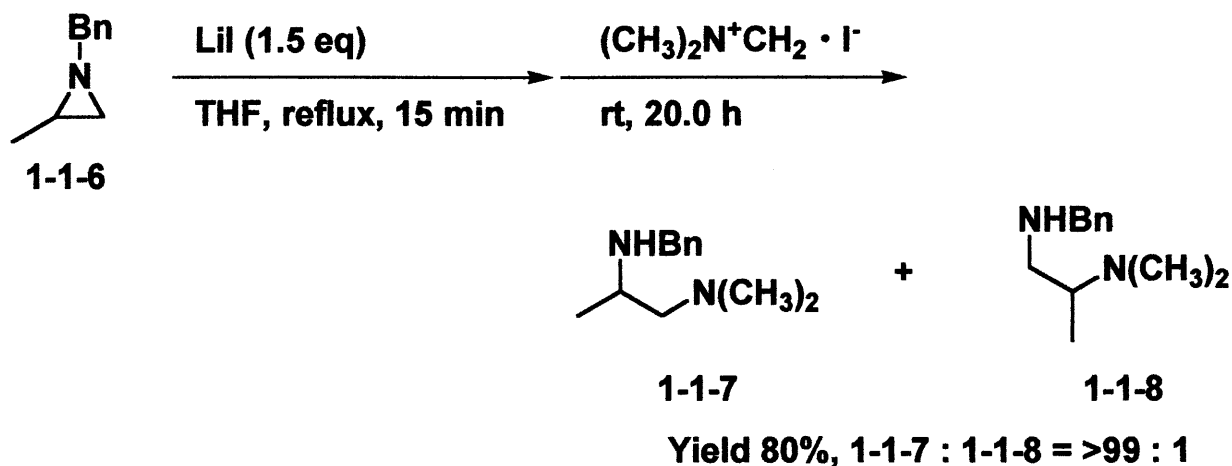
## Equation 1-1-2



Yield 99%, 1-1-4 : 1-1-5 = 92 : 8

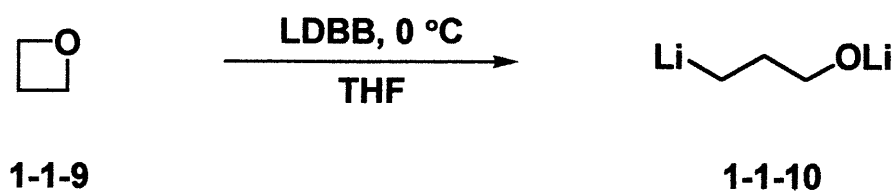
また Pinhas らは、アジリジン **1-1-6** とヨウ化リチウムの存在下、THF 溶媒中加熱条件下、開環反応を進行させた後イミニウム塩を加え室温で攪拌することにより、良好な収率で 1,2-ジアミン **1-1-7** を選択的に得ている (Equation 1-1-3)。<sup>10)</sup>

Equation 1-1-3

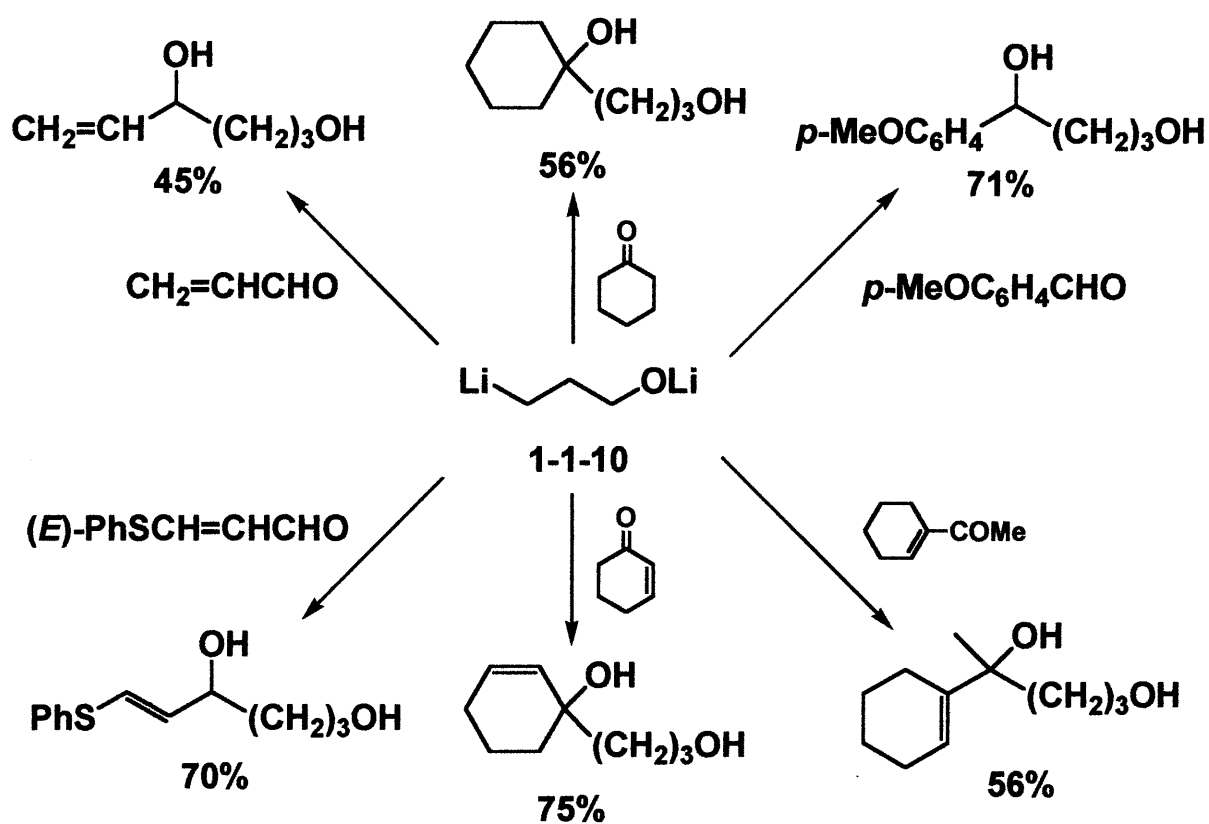


Cohen らは、リチウム・LDBB を用いた芳香族ラジカルアニオンによるオキセタン **1-1-9** の還元的リチオ化を経る  $\gamma$ -リチオアルコキシド **1-1-10** を生成する有用な方法を見出し、生じたリチウム種に様々な求電子剤を作用させることにより中程度から良好な収率で対応する付加体が得られることを報告している (Equation 1-1-4)。<sup>11)</sup>

## Equation 1-1-4

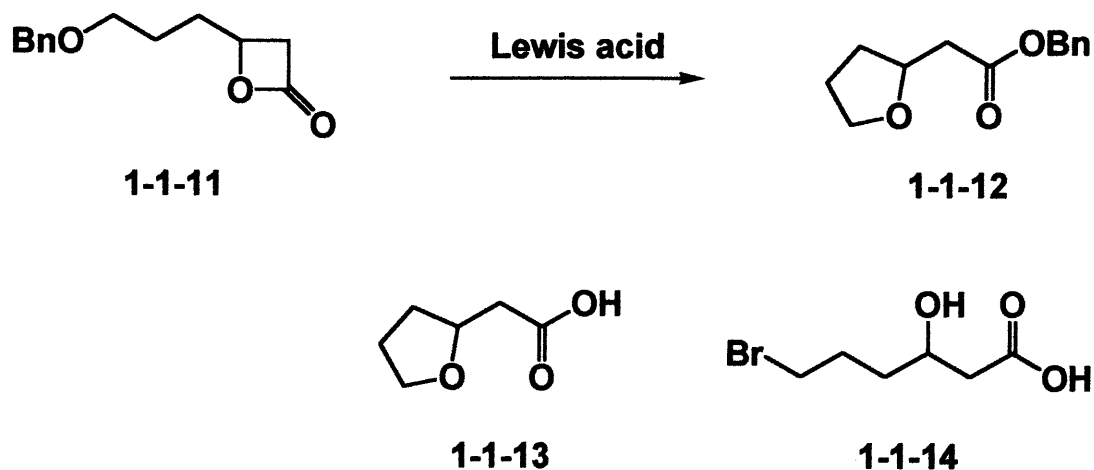


LDBB = Lithium 4,4'-di-*tert*-butylbiphenylide



また Mead らによって、2-オキセタノンの分子内開環反応によりテトラヒドロフラン環の形成を導き、用いるルイス酸によって異なる 3 種類の生成物が得られることも報告されている (Equation 1-1-5)。<sup>12)</sup>

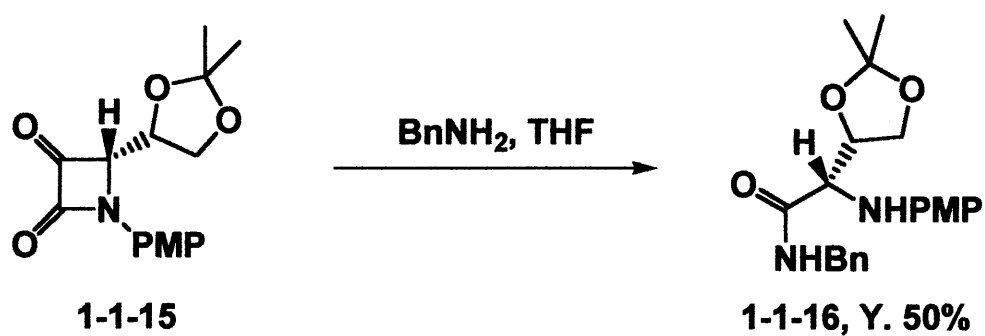
## Equation 1-1-5



Lewis acid	Product	Yield
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	<b>1-1-12</b>	<b>69</b>
$\text{TiCl}_4$	<b>1-1-13</b>	<b>75</b>
$\text{BBr}_3$	<b>1-1-14</b>	<b>62</b>

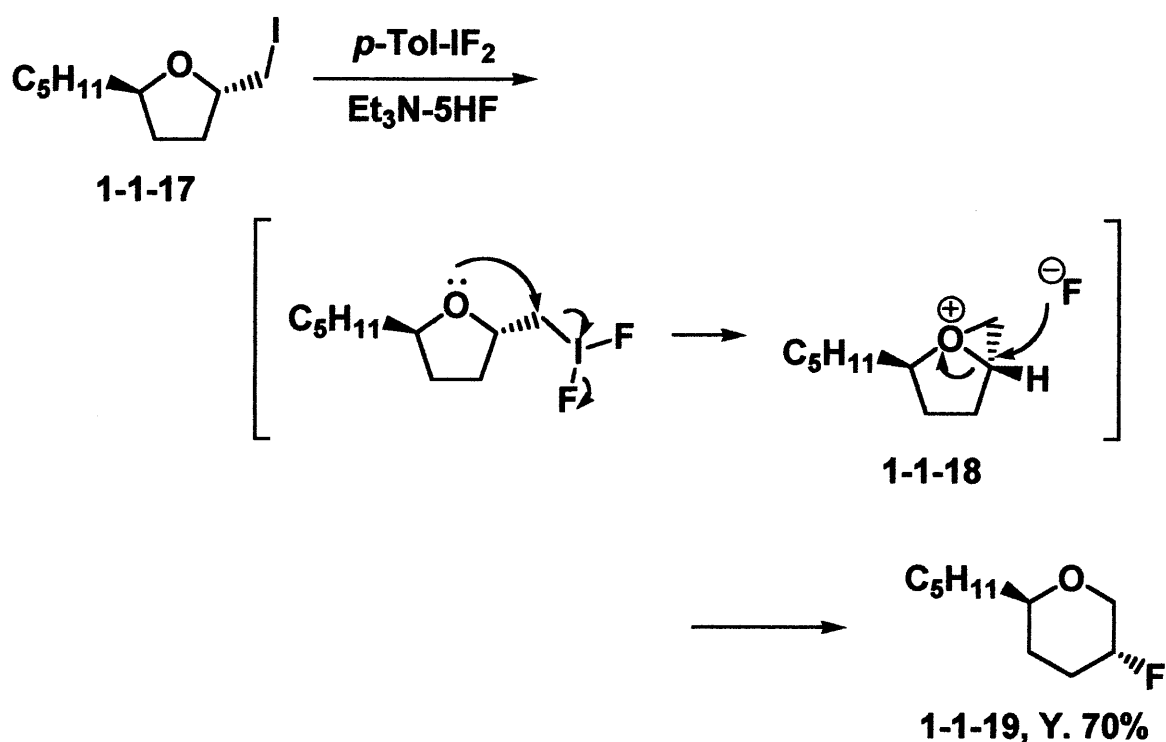
Alcaide らはイミノ- $\beta$ -ラクタムを得ようと、アゼチジン-2,3-ジオン **1-1-15** に対し、一般的なイミン形成の条件を用いたところ、予想外の  $\alpha$ -アミノ酸誘導体 **1-1-16** を与えることを報告している (Equation 1-1-6)。<sup>13)</sup>

## Equation 1-1-6



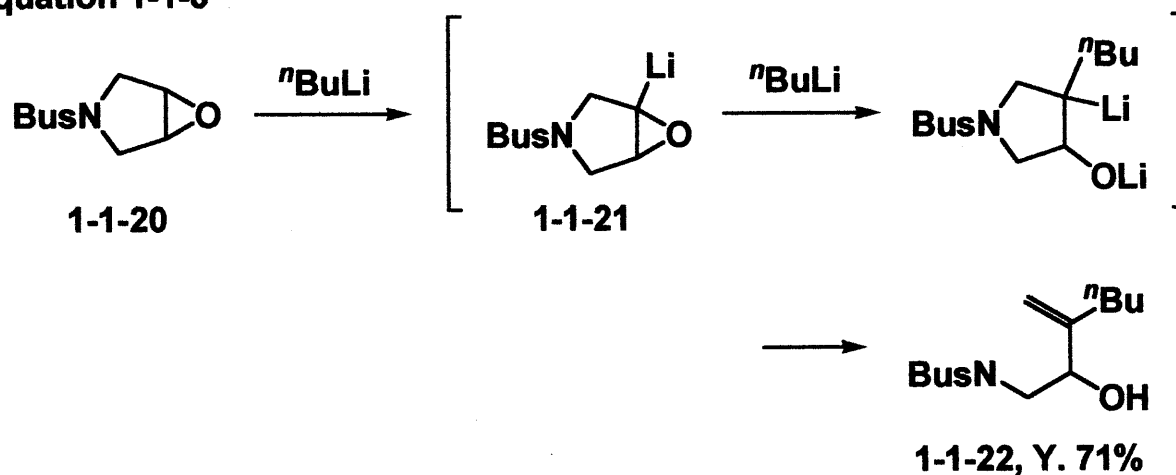
さらに、5,6-員環のような非常に安定な中員環に対しても、様々な工夫により開環反応が報告されている。原らは  $\text{NEt}_3\text{-5HF}$  の存在下で  $p\text{-Tol-IF}_2$  を用いることで、置換テトラヒドロフラン **1-1-17** からオキソニウムイオン **1-1-18** を経由して環拡大生成物 **1-1-19** を与えることを報告している (Equation 1-1-7)。<sup>14)</sup>

Equation 1-1-7



また Hodgson らはジヒドロフランエポキシド **1-1-20** に対して有機リチウム試薬を用いることでエポキシド酸素の  $\alpha$  位を脱プロトン化し **1-1-21** を与え、さらにもう一分子の有機リチウム試薬の作用により開環し、1,2-アミノアルコール **1-1-22** を与えることを報告している (Equation 1-1-8)。<sup>15)</sup>

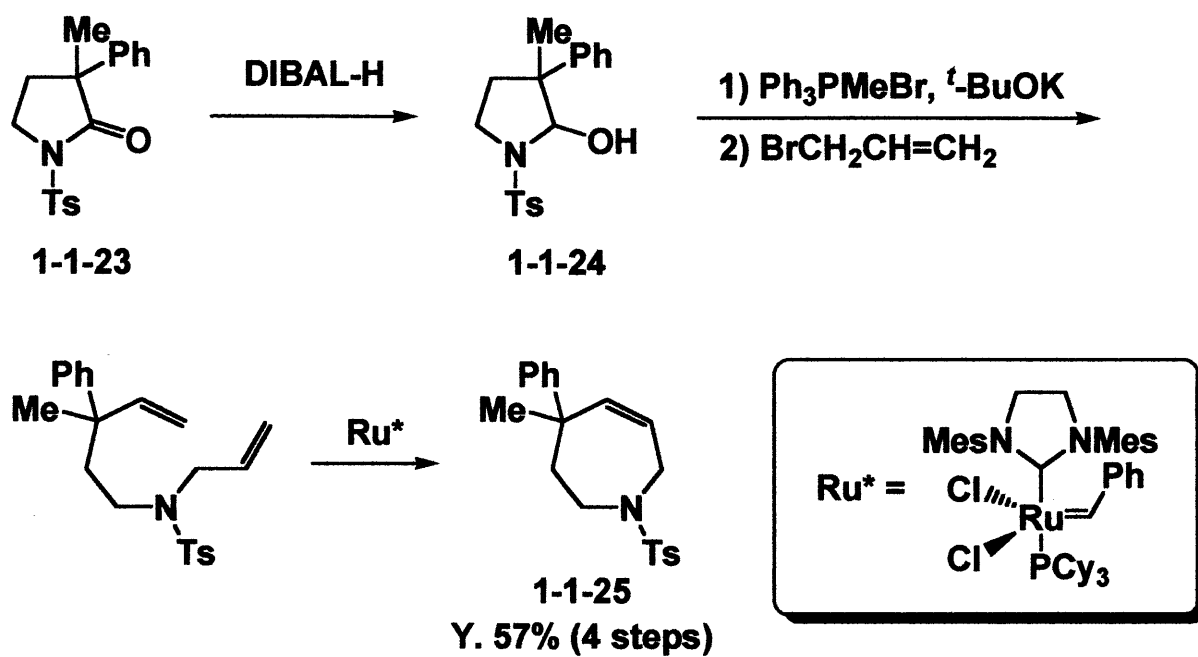
Equation 1-1-8



さらに Mendiola らは 2-ピロリジノン **1-1-23** に対して DIBAL-H を作用させアミナール構造を持つピロリジノール **1-1-24** へと還元することで開環を促進し、Wittig 反応と *N*-アリル化のワンポット反応に続く閉環メタセシスを用いることで 4,4-二置換 2,3,4,7-テトラヒドロアゼピン **1-1-25** の合成を報告している (Equation 1-1-9)。<sup>16)</sup>



## Equation 1-1-9

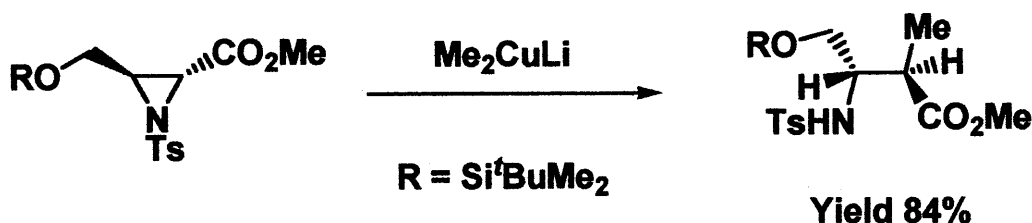
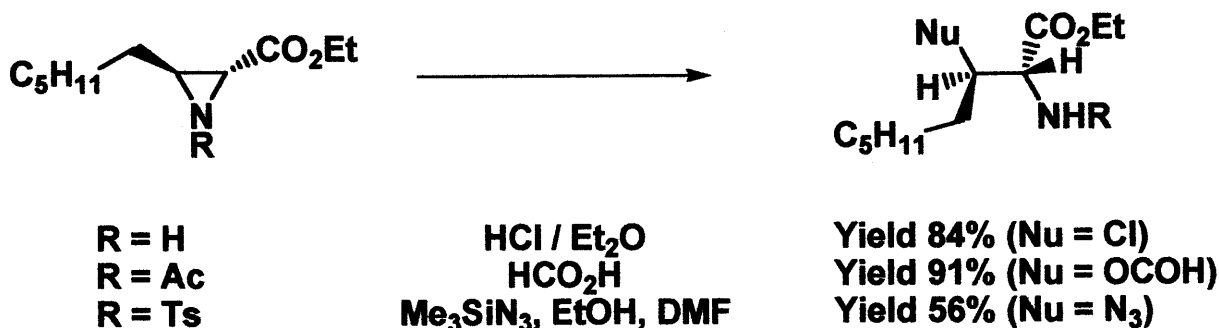
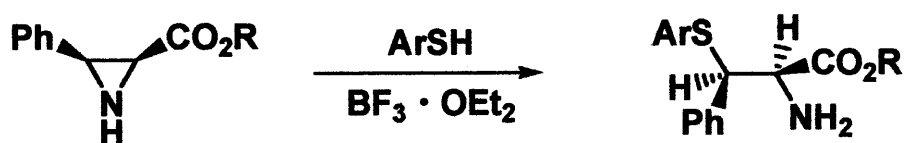
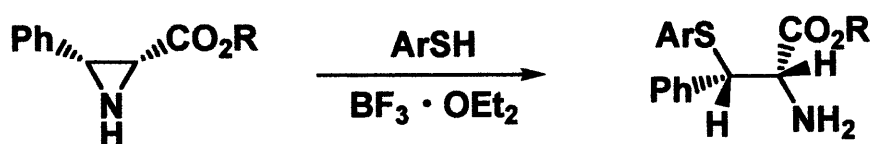


次節では、ヘテロ環の中でも特に有用性の高い 2-アシルアジリジンを用いた従来の反応について述べる。

## 第二節

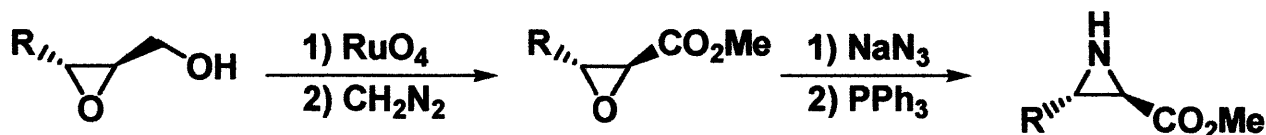
## 従来の 2-アシルアジリジンを用いた反応

アジリジンは窒素を含む 3 員環のヘテロ環化合物であり、大きな歪みをもつため開環反応を起こしやすく、多くの薬や生物学的に活性な化合物の合成中間体として広く用いられている。中でも、アジリジン-2-カルボキシレートは位置選択的な開環により、 $\alpha$ -または  $\beta$ -アミノ酸を与えるため非常に有用である。<sup>17), 18), 19)</sup>



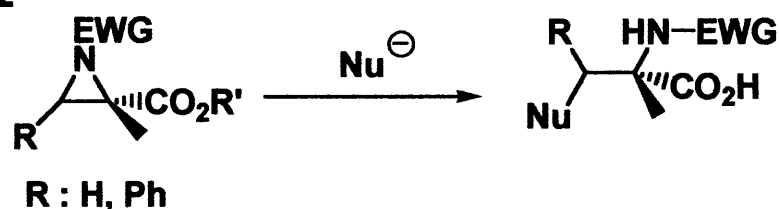
光学活性なアジリジン-2-カルボキシレートの合成ルートが最近 Zwanenburg らにより報告されている (Equation 1-2-1)。<sup>18)</sup>

## Equation 1-2-1



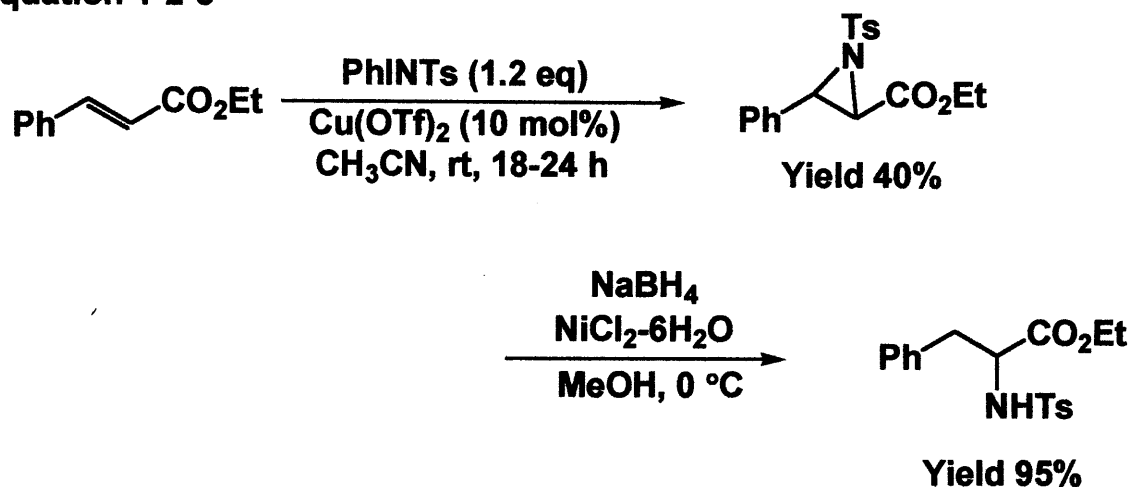
最近では $\alpha, \alpha$ -二置換アミノ酸の調製に対するアジリジンの有用性が、 $\alpha$ -メチルセリン<sup>20)</sup>や $\alpha$ -メチルフェニルアラニン<sup>21), 22)</sup>、そして $\alpha$ -メチルシステイン<sup>23)</sup>のキラル合成によって示された。これらの化合物の合成経路はすべて 2-メチルアジリジン-2-カルボキシレートの調製に続くアジリジンの C-3 位における求核的開環によるものである (Equation 1-2-2)。

## Equation 1-2-2



Dodd らは、Evans の一般的なアジリジン化の条件を用いた、2-一置換及び 2,3-二置換のアジリジン-2-カルボキシレートの調製と、 $\alpha$ -置換した $\alpha$ -及び $\beta$ -アミノ酸を与えるアジリジンのいくつかの求核的開環に関する結果を報告している (Equation 1-2-3)。<sup>24)</sup>

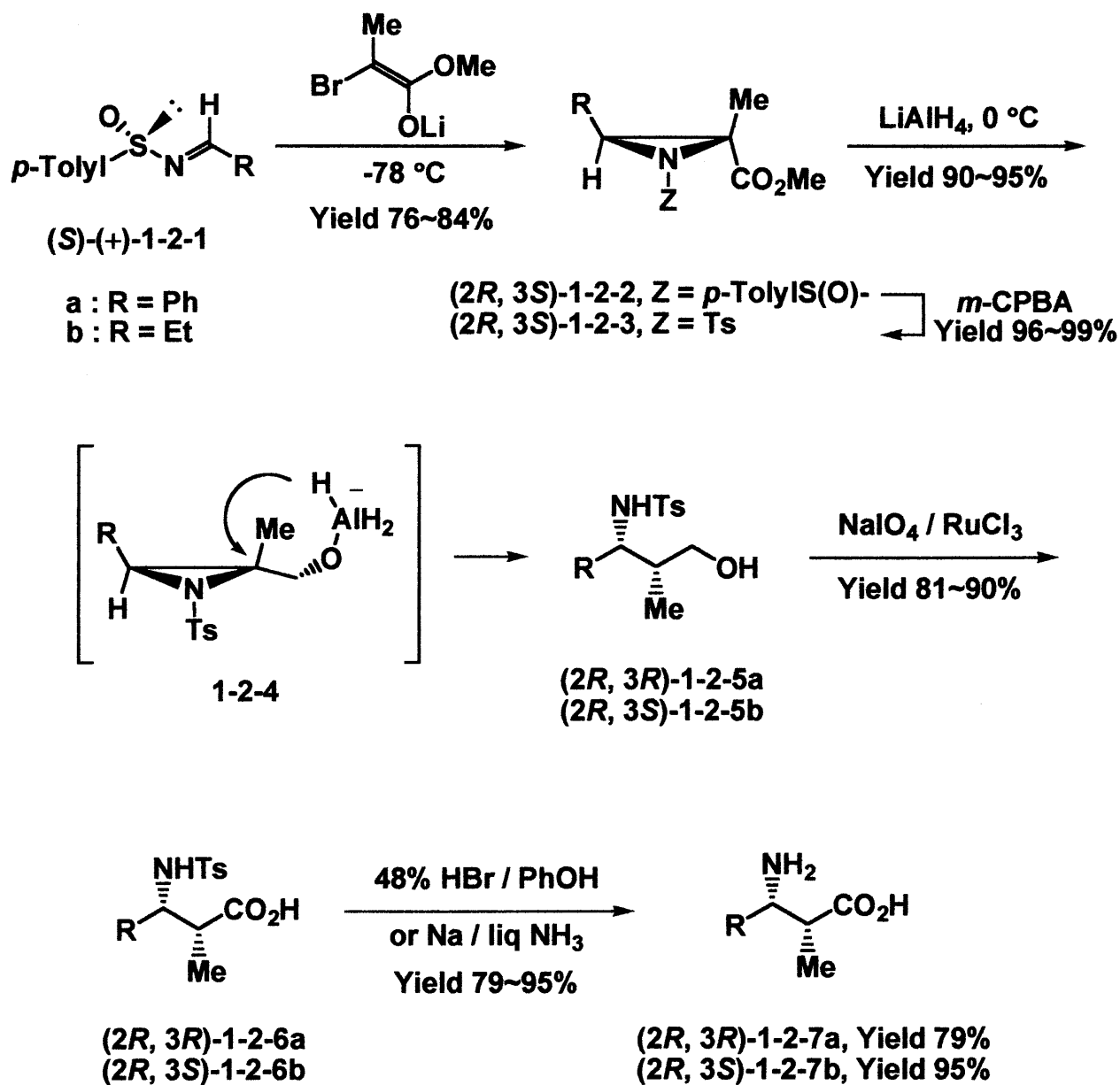
## Equation 1-2-3



また Davis らは、 $\text{LiAlH}_4$  を用いた *N*-トシルアジリジン-2-カルボキシレートエステルの立体選択的な開環を報告している。さらに生成した *syn* アルコールを酸化し、*N*-トシルアジリジン-2-カルボキシレートエステルに導き、抗生物質の  $\beta$ -ラクタムの先駆体である  $\alpha$ -メチル  $\beta$ -アミノ酸の 4 ステップでの不斉合成へ応用している (Equation 1-2-4)。

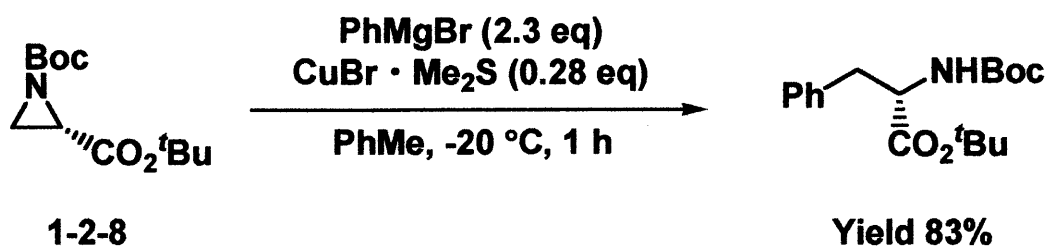
25)

## Equation 1-2-4



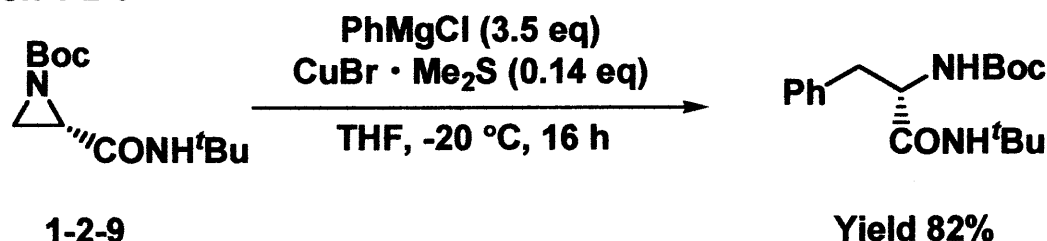
$\alpha$ -アミノ酸の合成に対しては、(S)-*N*-tert-ブトキシアジリジン-2-カルボキシレート誘導体が利用されている例も報告されている。Baldwinらは、銅触媒による Grignard 試薬を用いた、窒素原子上の Boc 基により活性化されたアジリジン 1-2-8 の開環の検討を行っている (Equation 1-2-5)。

## Equation 1-2-5



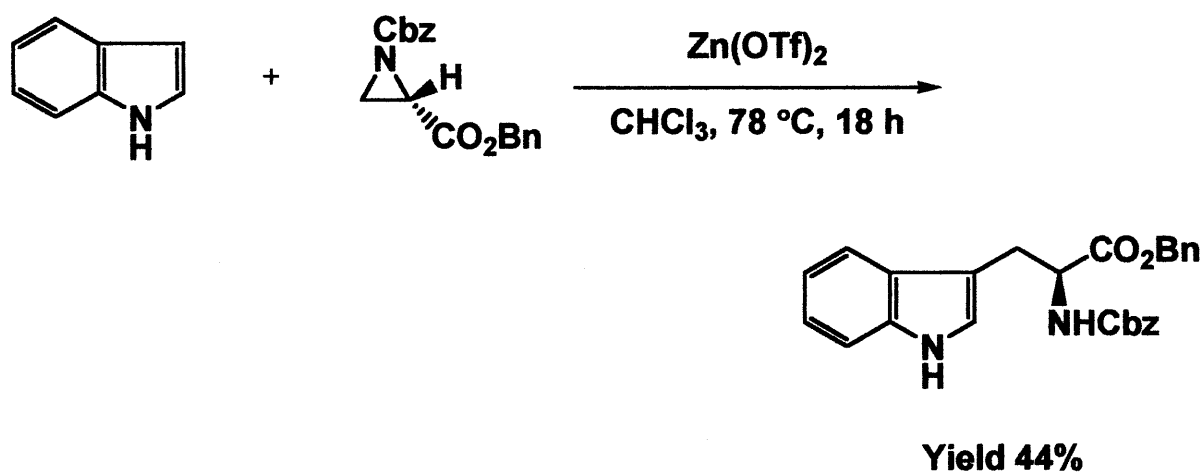
さらに、*tert*-ブチルアミド 1-2-9 でもその反応性が試され、*tert*-ブチルエステル 1-2-8 の場合ほど効果的ではないが、銅触媒による Grignard 試薬を用いた反応は、保護された  $\alpha$ -アミノ酸を収率良く与えることが報告されている (Equation 1-2-6)。<sup>26)</sup>

## Equation 1-2-6



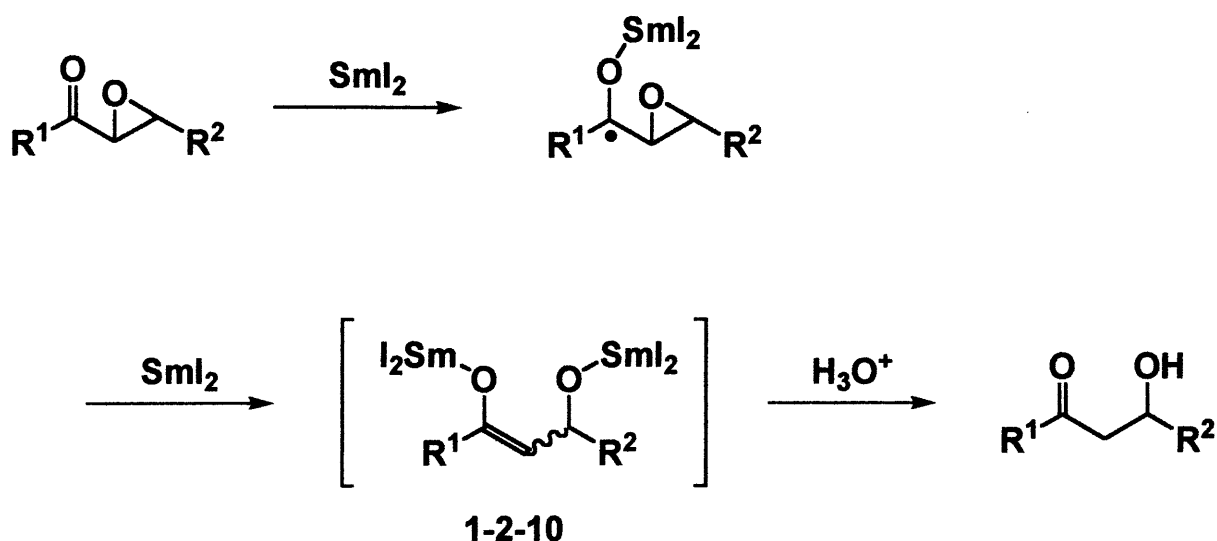
また、Kozikowski らにより、様々な置換基をもつインドールと (2*R*)-または (2*S*)-2-アジリジンカルボキシレートから誘導される光学的に純粋なトリプトファンの調製の可能性も検討されている。封管中、アジリジンを活性化するためのルイス酸の検討として、 $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{EtAlCl}_2$ 、 $\text{Me}_2\text{AlCl}$ 、 $\text{TiCl}_4$ 、 $\text{SnCl}_4$ 、 $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{ZnBr}_2$ 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{EtO}_2$ 、そして  $\text{BBr}_3$  が用いられたが、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  のみが実際に望みのアミドエチル化反応を促進し、この反応に関して良好な収率を与える唯一のルイス酸であることを明らかにしている (Equation 1-2-7)。<sup>27)</sup>

Equation 1-2-7



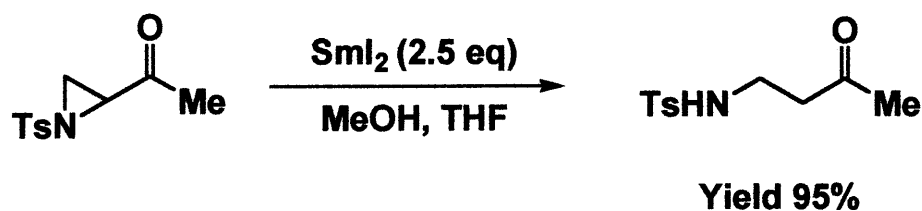
また、二ヨウ化サマリウムによる 2-アシルアジリジンの還元的開裂が Molander らにより報告されている。二ヨウ化サマリウム (SmI<sub>2</sub>) は強い 1 電子還元試薬である。様々な  $\alpha$ -ヒドロキシ、アセトキシ、アルコキシ、アルキルチオ、そしてハロケトン、そして穏和な条件下で 2 mol の SmI<sub>2</sub> を用いて還元され、それぞれ対応する脱酸素、脱硫黄、そして脱ハロケトン形成する。<sup>28)</sup> また、メタノールのようなプロトン性化合物の存在下、SmI<sub>2</sub> を用いたアルキルまたはアリアルオキシラニルケトンまたはアジリジニルケトンの還元は、サマリウムエノラートを経てモノ-アルドール体を与えることが報告されている。サマリウムエノラート **1-2-10** はモノアルドール体の  $\alpha$ -位の脱プロトンにより調製される求核的エノラートと等価である (Equation 1-2-8)。

## Equation 1-2-8



そこで Molander らは、THF-MeOH 溶媒中、-90 °C で 2.5 当量の  $\text{SmI}_2$  を用いた 2-アシルアジリジンの反応は、以下に示されているように、 $\beta$ -N-トシルアミノケトンを高収率で与えることを報告している (Equation 1-2-9)。<sup>29)</sup>

## Equation 1-2-9

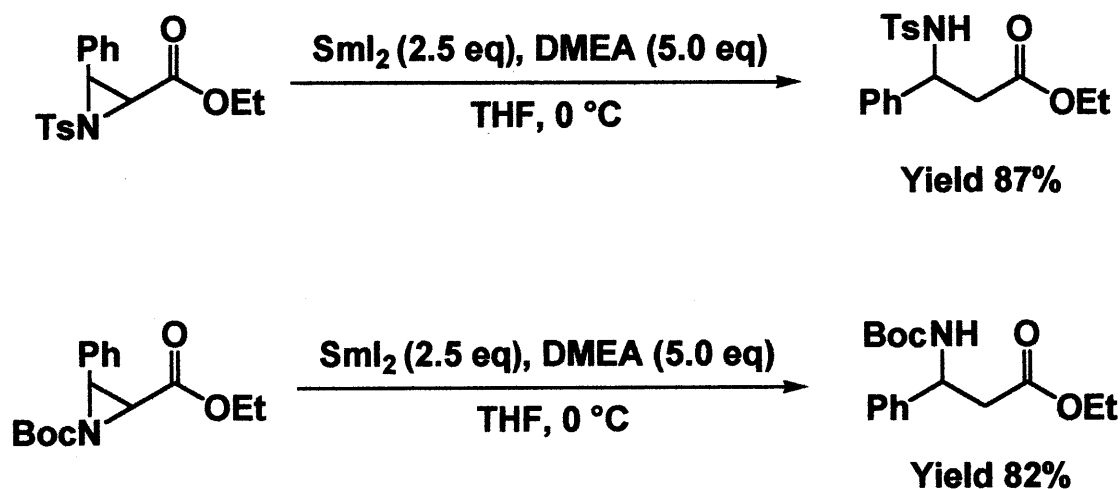


また、様々なアジリジン-2-カルボキシレートを用いたこの還元的開裂の応用性も検討されている。THF 溶媒中、0 °C で 2.5 当量の  $\text{SmI}_2$  とともに 5.0 当量の *N,N*-ジメチルエタノールアミン (DMEA) を用いることで、望みの  $\beta$ -アミノエステルを良好な収率で与えている。DMEA はこれらの還元において、効果的なプロトン源としてだけではなく、反応混合物中でルイス酸である  $\text{Sm(III)}$  の効果的なキレート化剤とし



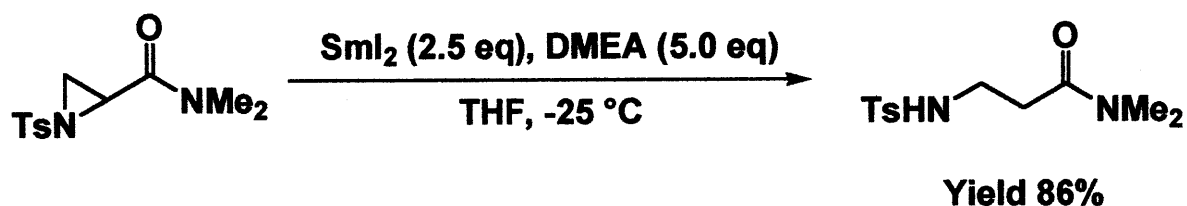
で働いていると考えられている (Equation 1-2-10)。

Equation 1-2-10



さらに、この還元過程におけるアシル基の互換性の研究のために、*N*-トシルアジリジン-2-カルボキシアミドも検討されている (Equation 1-2-11)。<sup>30)</sup>

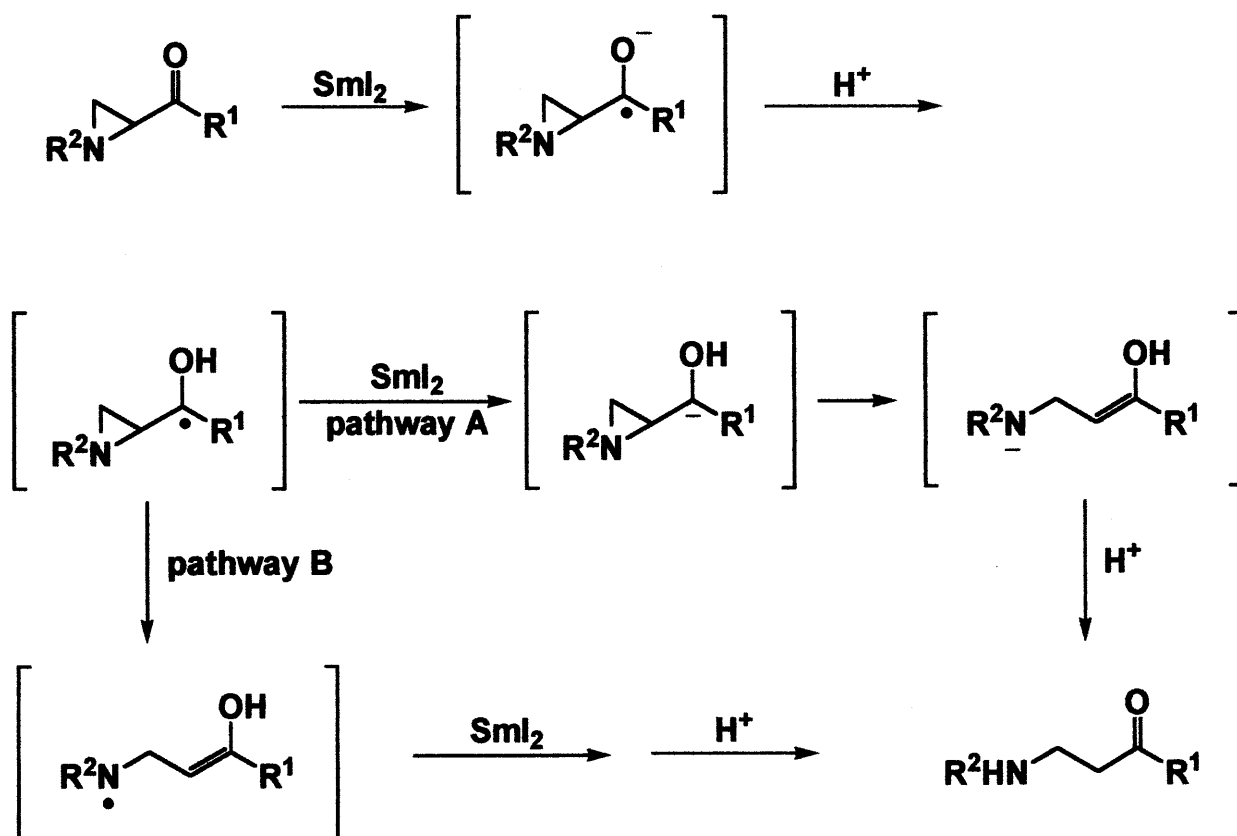
Equation 1-2-11



これらの反応の機構は以下のように示されている。SmI<sub>2</sub>とケトンのカルボニルとの反応はケチルを生成し、それはメタノールにより素早くプロトン化される。窒素ヘテロ環のこの段階の開裂は2つの異なる経路によって起こり得る。プロトン化されたケチルは2当量目のSmI<sub>2</sub>により更なる還元を受け、カルボアニオンを生成し、その後このアニオンはアジリジンの開環を引き起こす (pathway A)。中間体エノール

の互変異性化は、カルボニルに隣接した立体化学を失い、観測された  $\beta$ -アミノケトンを与える。もう一方は、プロトン化されたケチルはラジカル的に開環し、窒素ラジカルを生成する (pathway B)。2 当量目の  $\text{SmI}_2$  により、窒素ラジカルは窒素アニオンへと更に還元され、続いてプロトン化により観測された生成物へと導く (Equation 1-2-12)。

Equation 1-2-12

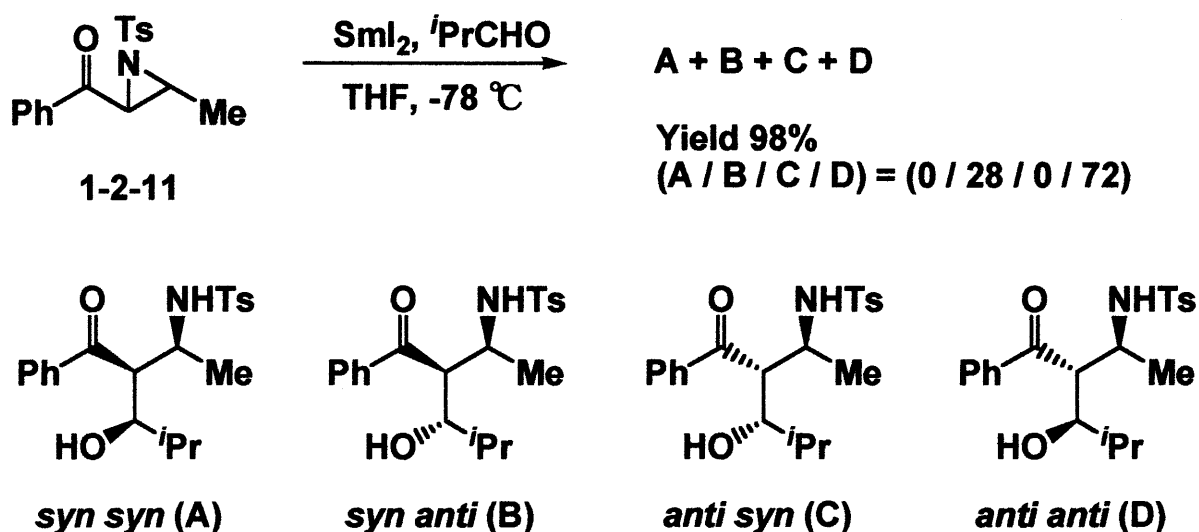


これらの結果を利用し、向山らは  $\text{SmI}_2$  を介在したアルデヒドとアジリジニルケトンのアルドール反応による、 $\beta$ -アミノ- $\beta'$ -ヒドロキシケトンの合成の研究を行っている。<sup>31)</sup>  $\beta$ -アミノ酸の合成は非常に注目されている。それらのセリンや他の通常のアミノ酸との類似性のため、様々な置換された  $\beta$ -アミノ酸、特に  $\beta'$ -ヒドロキシ誘導体は、興味深い化学的・生物学的特性をもつ重要な分子の部類と見なされている。そ

のため、 $\beta$ -アミノ- $\beta'$ -ヒドロキシケトン は重要な  $\beta$ -アミノ- $\beta'$ -ヒドロキシ酸の類似化合物と見なされ、生物学的に重要な化合物の合成の基礎単位として働くと予測される。

まず、アリアルアジリジニルケトン **1-2-11** といくつかのアルデヒドとの  $\text{SmI}_2$  を介したアルドール反応が検討された。4 つの可能なジアステレオマーのうち、major 体として *syn anti* (**B**) 及び *anti anti* (**D**) の異性体を与えている (**Equation 1-2-13**)。

**Equation 1-2-13**



次章では、四ヨウ化チタンにより促進される 2-アシルまたはオキシムアジリジンの 2 位選択的な開環に続く、還元的に生じたエノラートとアルデヒドまたはイミンとの還元的アルドール反応について詳細に検討したので述べる。

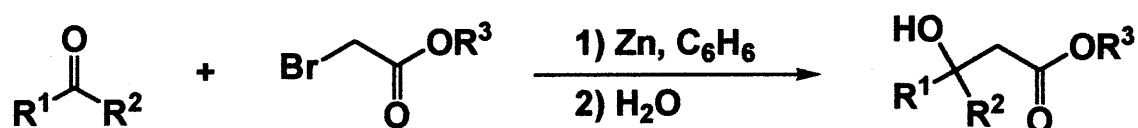
## 第二章 四ヨウ化チタンにより促進される 2-オキシムアジリジンの 還元的アザアルドール反応

### 第一節 従来の還元的アルドール反応

近年、 $\alpha$ -ハロカルボニル化合物から還元的にエノラートを形成し、炭素-炭素結合形成反応に利用する手法が注目を集めており、種々の金属を用いる例が数多く報告されている。この節では還元的エノラート形成を利用する反応についていくつか述べる。

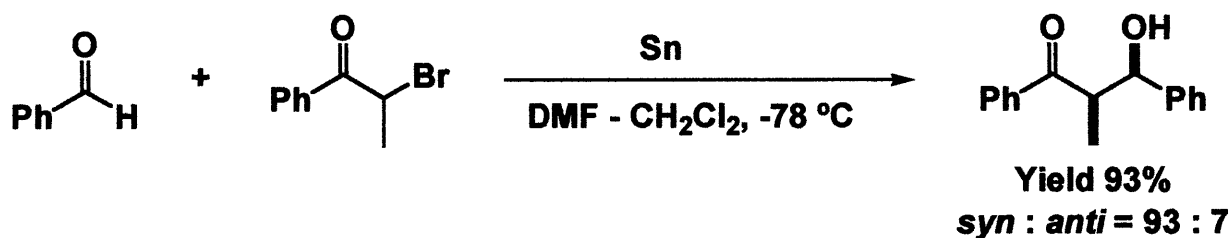
1887 年、Reformatsky は  $\alpha$ -ハロカルボニル化合物に亜鉛を作用させることで亜鉛エノラートを形成し、炭素-炭素結合形成反応に応用した。それ以来、さまざまな金属による還元的エノラートが調製され、反応に利用されるようになった (Equation 2-1-1)。<sup>32-36)</sup>

Equation 2-1-1



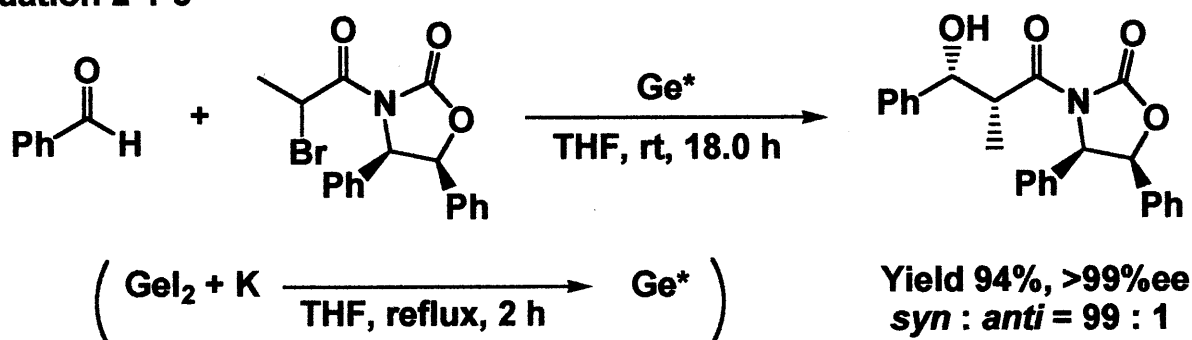
向山らは  $\alpha$ -ブロモケトンにスズを作用させることで、スズエノラートを形成し、アルデヒドやケトンと反応させることにより良好な収率で  $\beta$ -ヒドロキシケトンを得ている (Equation 2-1-2)。<sup>37)</sup> また高いジアステレオ選択性を示すのも、このスズエノラートの特徴である。<sup>38)</sup>

## Equation 2-1-2



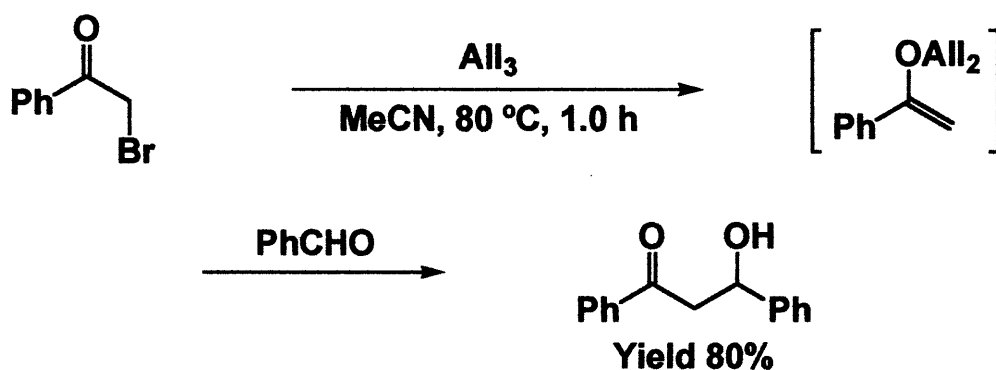
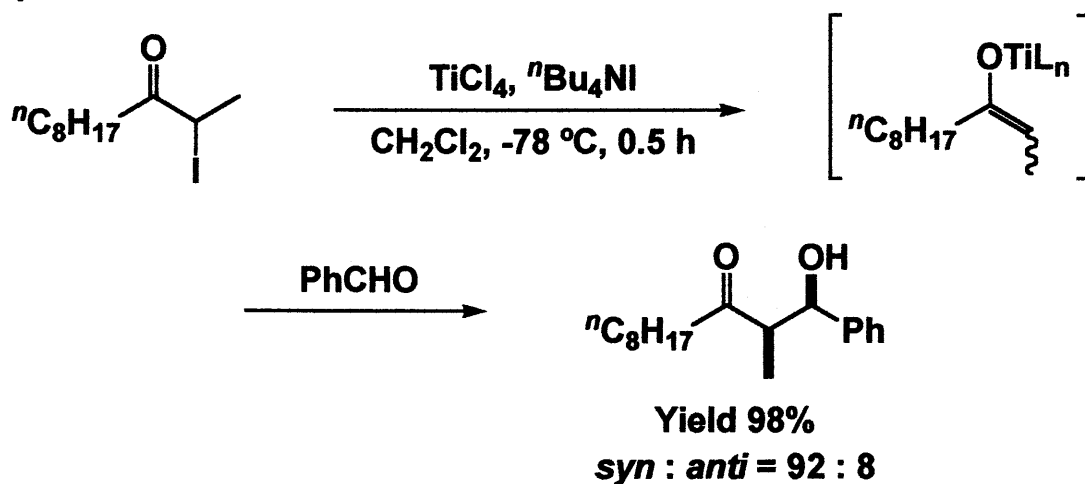
西郷、橋本らは(1*S*,2*R*)-2-アミノ-1,2-ジフェニルエタノールから誘導した 2-オキサゾリジノン対し、活性化したゲルマニウムを作用させることでゲルマニウムエノラートを形成し、アルデヒドと反応させることで良好な収率、高ジアステレオ選択的に不斉 Reformatsky 反応を行っている (Equation2-1-3)。<sup>39)</sup>

## Equation 2-1-3



また  $\alpha$ -ハロケトン類は金属ヨウ化物の作用により還元的エノラート生成が可能であり、金属ヨウ化物による Reformatsky 型反応は  $\text{TiCl}_4$ - $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ <sup>40-41)</sup>、 $\text{AlI}_3$ <sup>42)</sup>等により促進されることが報告されている (Equation2-1-4)。<sup>43)</sup>

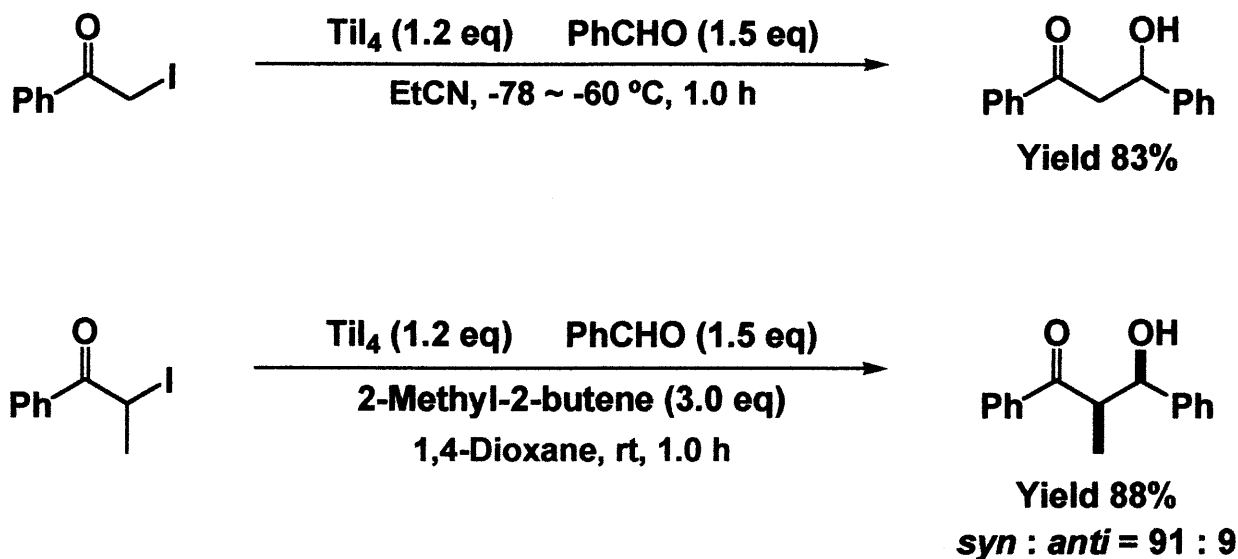
Equation 2-1-4



これらの反応ではヨウ化物イオンが $\alpha$ -ハロカルボニル化合物のハロゲン原子を求核攻撃し、エノラートを形成する経路<sup>42)</sup>と低原子価の金属が系内で生成し、低原子価金属により還元的エノラート生成が進行する経路<sup>44-47)</sup>の二つが考えられる。

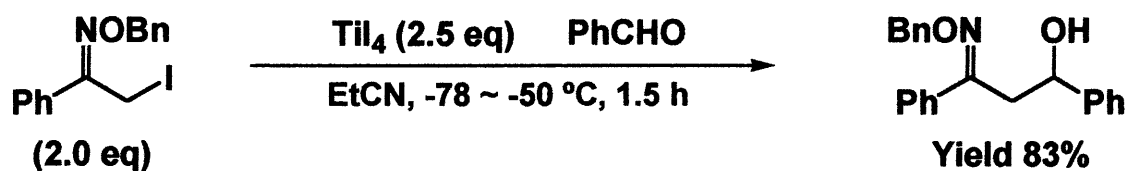
本研究室では四ヨウ化チタンのルイス酸性および還元能力<sup>48),49)</sup>に注目し、効率よくチタンエノラートを調製して様々な反応に応用している。四ヨウ化チタンの存在下、種々の $\alpha$ -ハロケトンとアルデヒドを反応させることで、良好な収率で付加体を得られる。特に $\alpha$ -ヨードプロピオフェノンを用いた場合、高ジアステレオ選択的に目的の付加体を得られる (Equation 2-1-5)。<sup>50)</sup>

## Equation 2-1-5



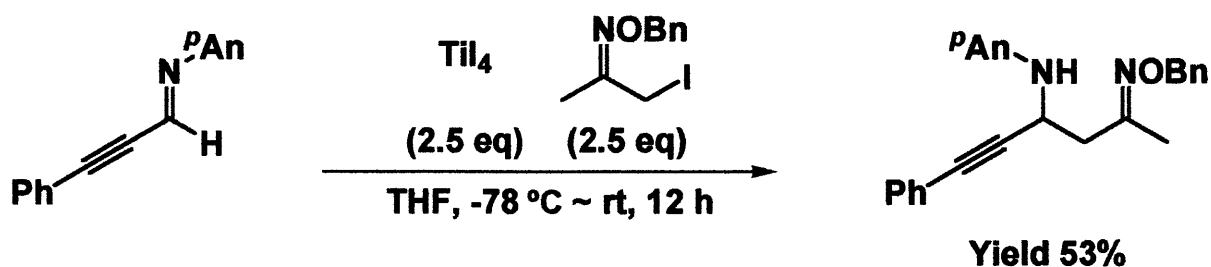
また、四ヨウ化チタンの存在下、 $\alpha$ -ハロオキシムエーテルとアルデヒドを反応させることで、良好な収率で付加体が見出している (Equation 2-1-6)。<sup>51)</sup>

## Equation 2-1-6



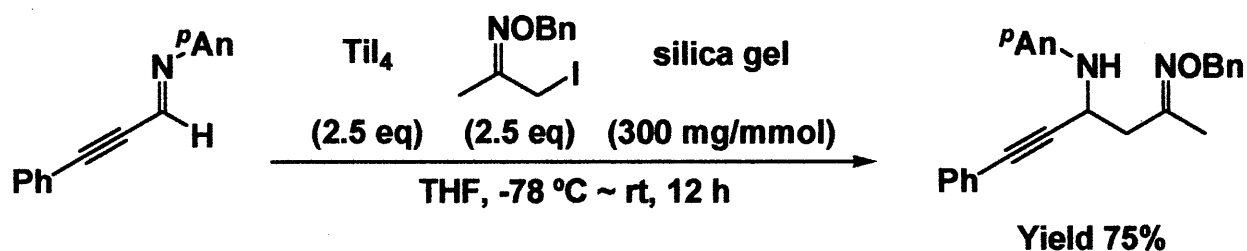
また、アルデヒドの代わりにイミンを用いても中程度の収率で付加体を得ている (Equation 2-1-7)。

## Equation 2-1-7



さらにこの系に添加剤として MS 4A やシリカゲルを加えることで収率が向上することを見出している (Equation 2-1-8)。

## Equation 2-1-8

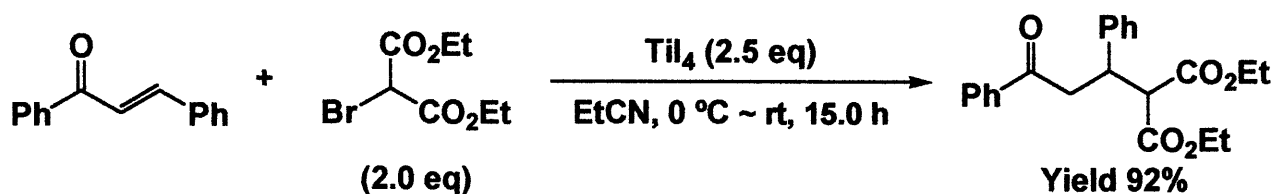


これは、添加剤がプロトン酸としての働き、もしくは添加剤表面で反応が進行するために収率の向上が見られたのではないかと考えられている。

また、ハロゲン化活性メチレン化合物に四ヨウ化チタンを作用させることでチタンエノラート種を形成し、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンと反応させることで対応するマイケル付加体が良好な収率で得られることも見出している (Equation 2-1-9)。<sup>52)</sup>



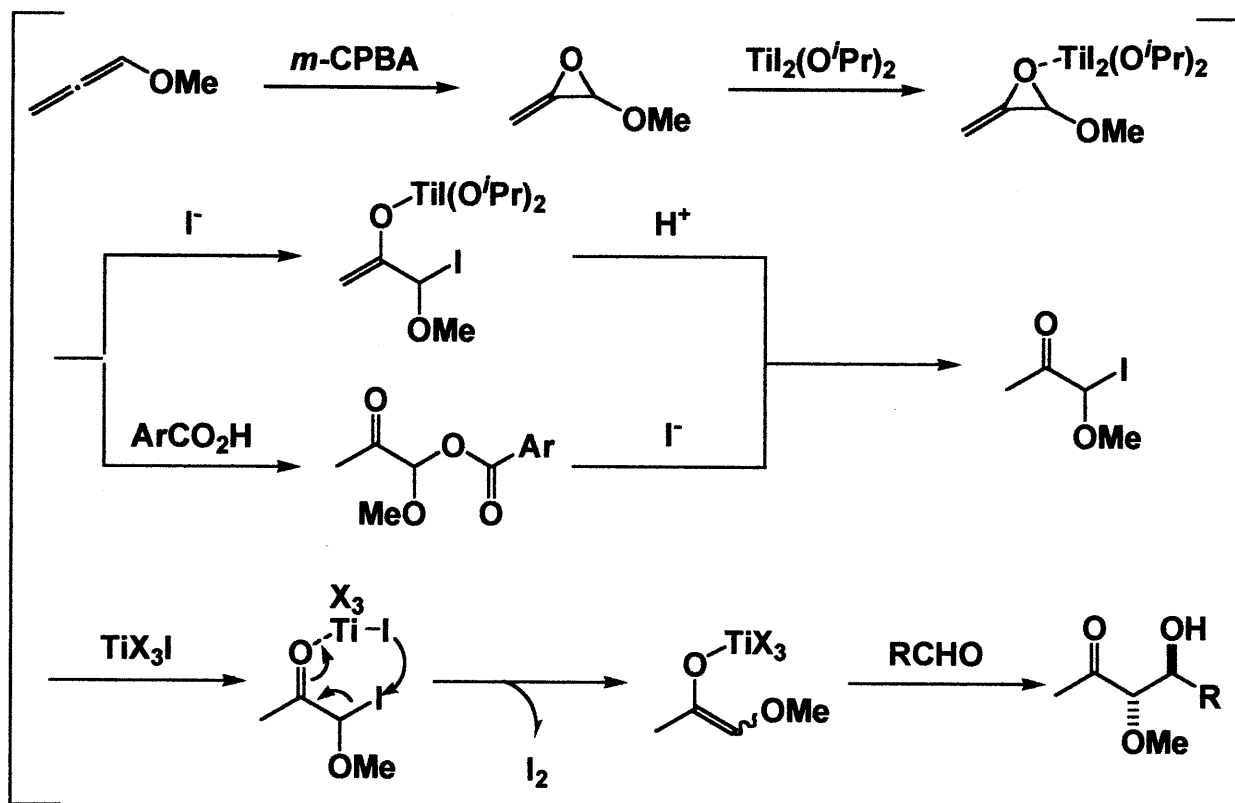
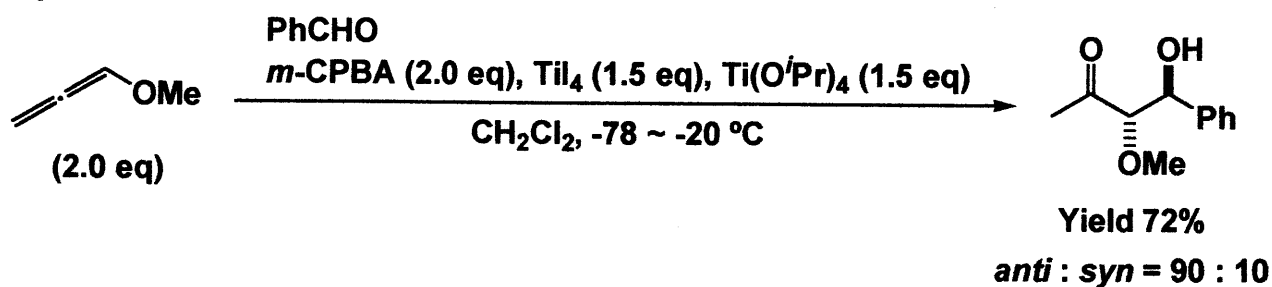
## Equation 2-1-9



これまで述べてきたように、 $\alpha$ -ハロケトン類は金属ヨウ化物の作用により還元的エノラート生成が可能であり、アルドール型の反応に利用される。この反応ではヨウ化物イオンの求核性に基づく還元反応が鍵であり、エポキシド等の開環ヨウ素化反応と組み合わせ、系内で $\alpha$ -ヨードカルボニル化合物誘導体を生成できれば、不安定な中間体を単離することなく多段階反応を促進できると考えられる。

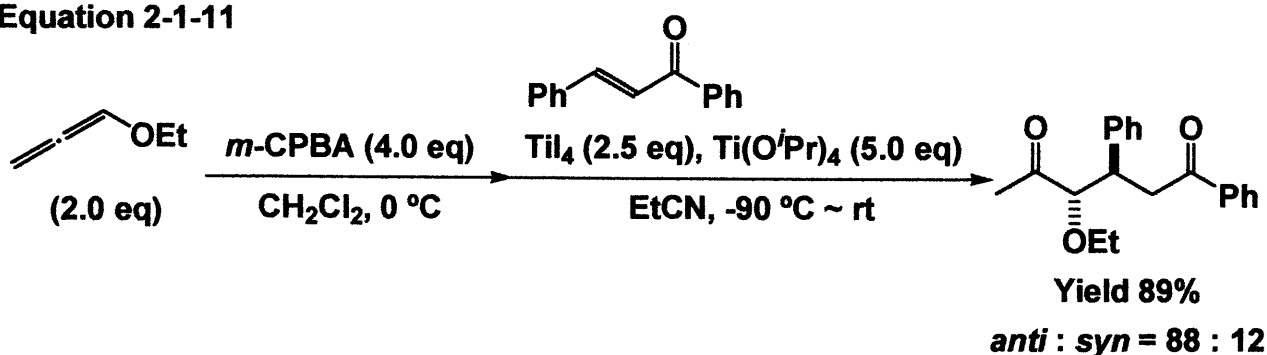
当研究室では、メトキシアレンとメタクロロ過安息香酸によって位置選択的なエポキシ化反応によりメトキシアレンオキシドを調製した後、四ヨウ化チタンの還元能力を利用することにより、選択的にアルコキシアセトンのエノラートを生成し、アルドール型炭素-炭素結合形成反応に利用できることを見出している (Equation 2-1-10)。<sup>53),54)</sup>

Equation 2-1-10



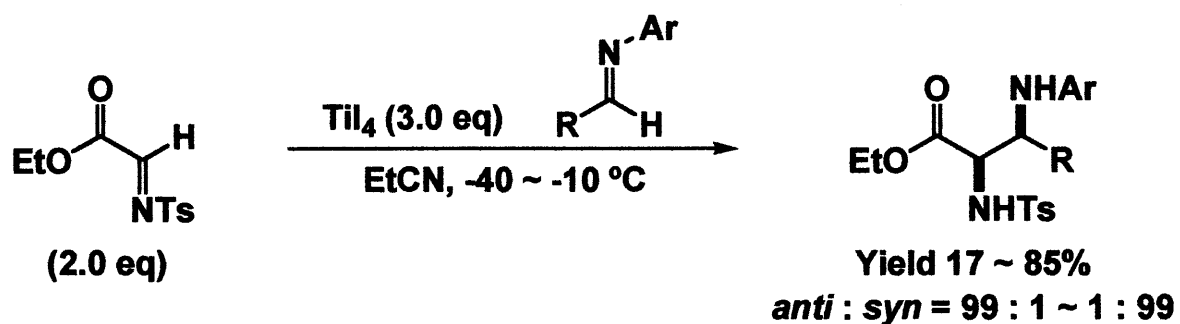
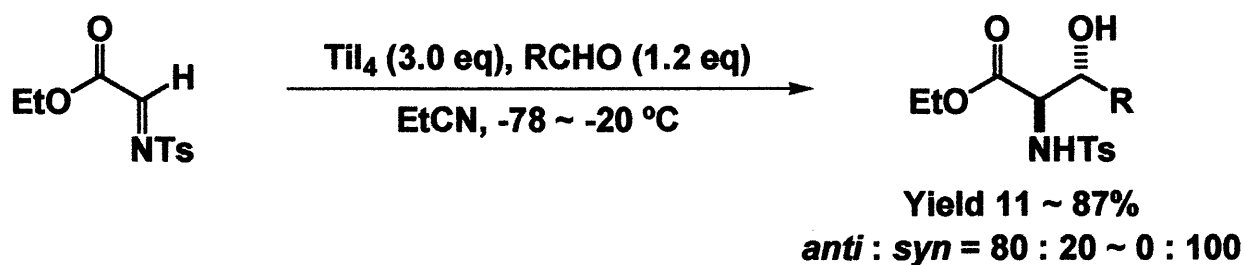
また、アルコキシアレンオキシドが  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物と反応することで、マイケル付加体が良好な収率で得られることも見出している (Equation 2-1-11)。<sup>55)</sup>

Equation 2-1-11

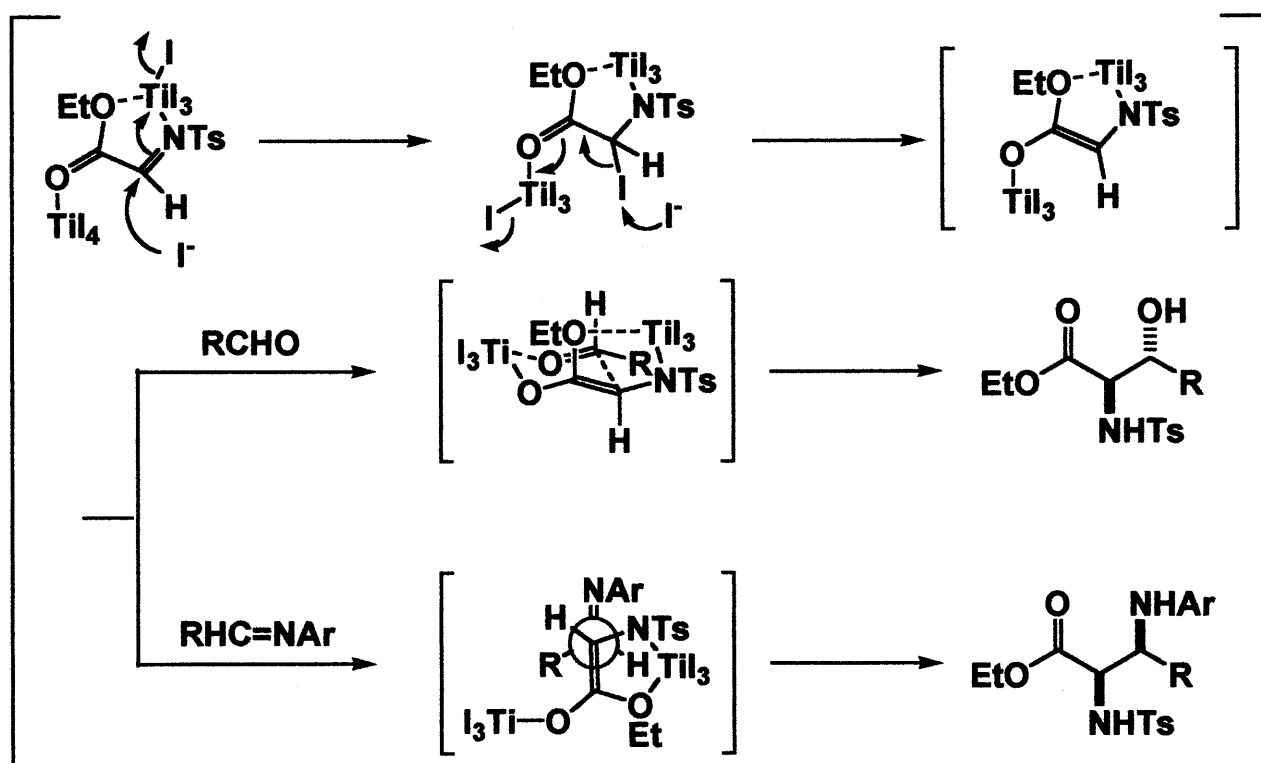


さらに、四ヨウ化チタンの存在下、グリオキシル酸エステル由来のイミンとアルデヒドあるいはイミンを反応させることで、良好な収率で付加体を得られる (Equation 2-1-12)。<sup>56),57)</sup>これは、グリオキシル酸エステルから誘導したイミンに四ヨウ化チタンを作用させることにより、官能基選択的にイミノ基のみが還元された $\alpha$ -アミノ- $\alpha$ -ハロカルボニル化合物に変換される。さらに、もう一分子の四ヨウ化チタンにより (*E*)-エステルエノラートが生じ、アルデヒドあるいはイミンと反応させることによりアルドール型反応が進行し、 $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシエステルおよび $\alpha,\beta$ -ジアミノエステルが収率よく得られる。アルデヒドの場合は環状遷移状態を経て *anti*- $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシエステルが優先して得られ、イミンあるいは配位の不十分なアルデヒドの場合は非環状遷移状態を経て *syn*-体が優先して得られると考えられる (Equation 2-1-13)。

Equation 2-1-12



Equation 2-1-13



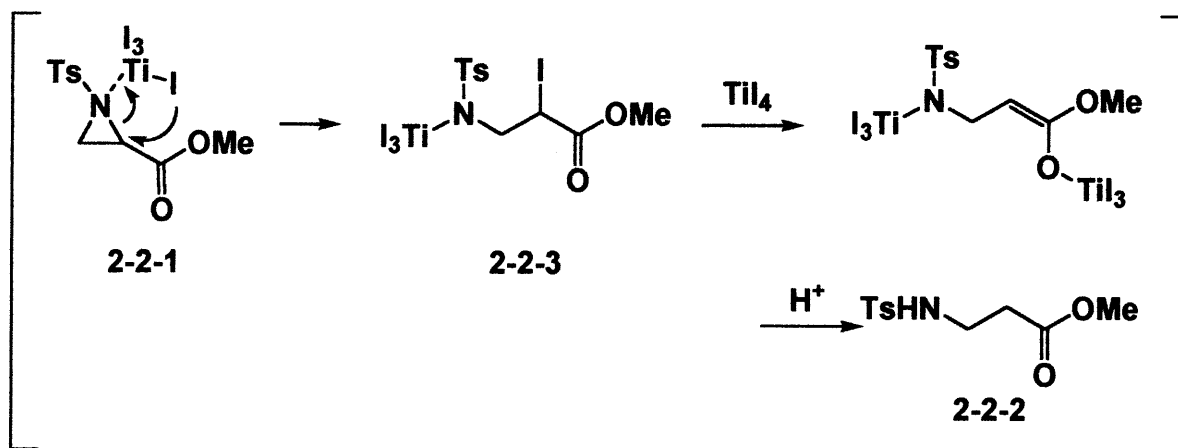
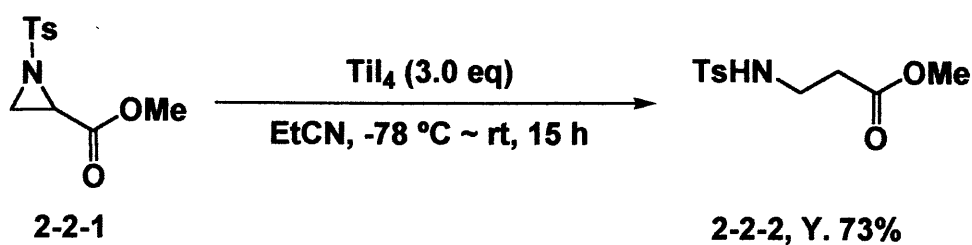
このように還元的にエノラートの形成が可能となる。次節ではこれの応用として、2-アシルアジリジンへのヨウ化物イオンの選択的な求核攻撃により  $\alpha$ -ヨードカルボニル化合物誘導体を生成し、還元的エノラートを経由するアルドール反応について述べる。

## 第二節 従来の四ヨウ化チタンにより促進される 2-アシルアジリジンの還元的アルドール反応

前節で述べたように、ヨウ化物イオンの求核性に基づく還元反応により系内で $\alpha$ -ヨードカルボニル化合物誘導体を生成できれば、不安定な中間体を単離することなく多段階反応が可能である。本研究室では、エポキシドの開環ヨウ素化反応やグリオキシル酸エステル由来のイミンへのヨウ化物イオンの求核攻撃により $\alpha$ -ヨードカルボニル化合物誘導体を生成させ、続いて四ヨウ化チタンの還元能力によりエノラートを生成することで、アルドール型炭素-炭素結合形成反応が進行することを見出している。そこで、2-カルボニルアジリジンへのヨウ化物イオンの選択的な求核攻撃が可能であれば、 $\alpha$ -ヨードカルボニル化合物誘導体が生成し、還元的エノラートを經由し反応が進行するのではないかと考え検討している。<sup>58), 59)</sup>

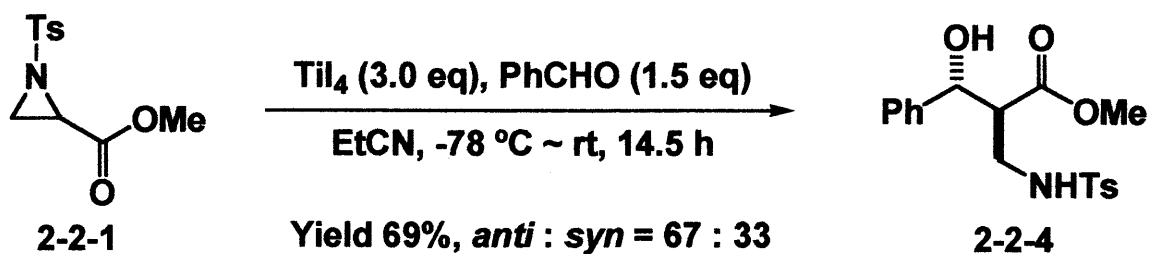
まず初めに 2-カルボニルアジリジンの四ヨウ化チタンによる選択的開環反応について検討を行っている。反応はアルゴン気流下、四ヨウ化チタンのプロピオニトリル溶液を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、2-メトキシカルボニルアジリジン **2-2-1** のプロピオニトリル溶液を滴下することで開環体 **2-2-2** を得ている (Equation 2-2-1)。

Equation 2-2-1



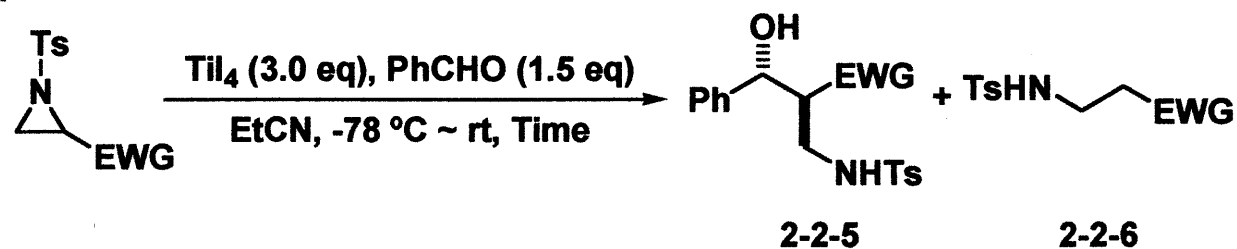
ここで中間体である  $\alpha$ -ヨードカルボニル化合物誘導体 **2-2-3** に注目し、アルドール型炭素-炭素結合形成反応への応用について詳細に検討した結果、望みのアルドール付加体 **2-2-4** が得られることも見出している (**Equation 2-2-2**)。

Equation 2-2-2



さらに基質の検討として 2-位にカルボニルなど種々の電子求引基を持つアジリジンを用いて検討を行っており、メトキシ及びエトキシカルボニル基を 2-位に有するアジリジンを用いた際に良好な結果が得られている (Equation 2-2-3)。

Equation 2-2-3



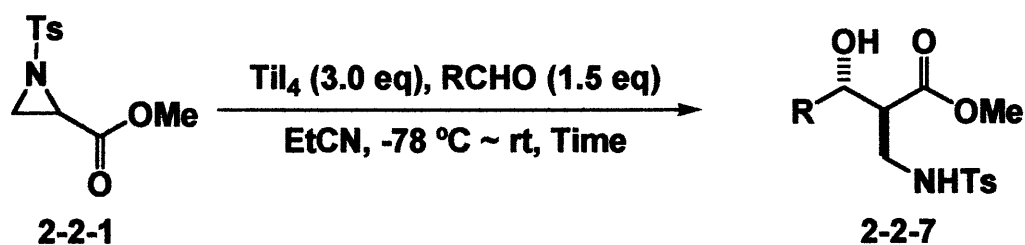
Entry	EWG	Time (h)	Yield (%)		Yield (%)
			of 2-2-5	<i>anti</i> : <i>syn</i> <sup>a</sup>	of 2-2-6
1	COMe	14.5	37	38 : 62	11
2	COOMe	14.5	69	67 : 33	0
3	COOEt	16.5	64	74 : 26	0
4	COO <sup>t</sup> Bu	13.5	0	-	0
5	CN	14.0	0	-	69

<sup>a</sup> Ratio determined by isolation.

次にアジリジンとして *N-p*-トシル-2-メトキシカルボニルアジリジンに固定しアルデヒドの検討を行った結果、芳香族のアルデヒドを用いたとき中程度から良好な収率で反応は進行しているが、脂肪族のアルデヒドを用いると、反応は進行したものの低収率となっている。(Equation 2-2-4)。



## Equation 2-2-4

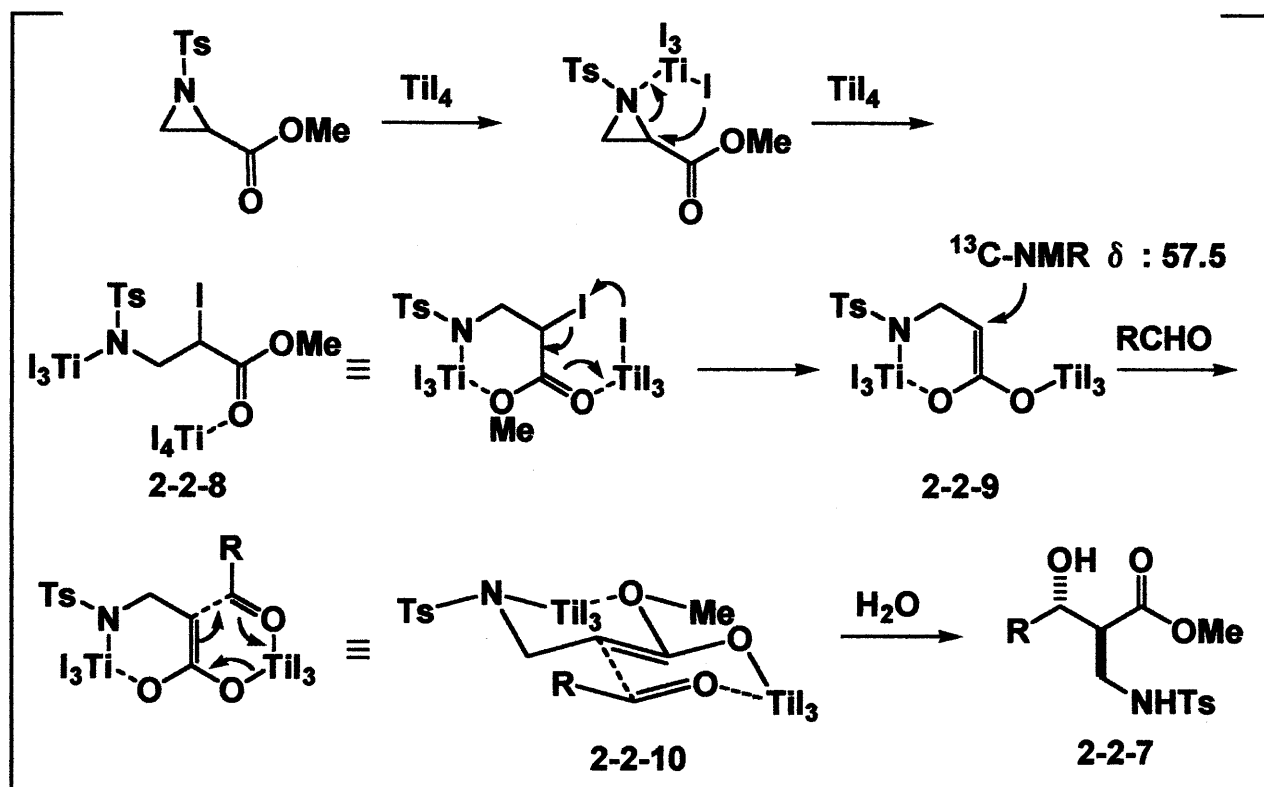


Entry	R	Time (h)	Yield (%)	
			of 2-2-7	<i>anti</i> : <i>syn</i> <sup>a</sup>
1	Ph	14.5	69	67 : 33
2	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	14.0	71	70 : 30
3	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	14.0	69	91 : 9
4	4-MeO <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	14.0	34	62 : 38 <sup>b</sup>
5	1-Naphtyl	15.0	35	59 : 41
6	<sup>n</sup> Pent	17.0	29	72 : 28
7	<sup>i</sup> Pr	14.0	trace	-
8	CCl <sub>3</sub>	14.5	0	-

<sup>a</sup> Ratio determined by isolation. <sup>b</sup> Ratio determined by <sup>1</sup>H NMR.

この反応における反応機構および立体選択性は次のように考えられる (Equation 2-2-5)。

Equation 2-2-5



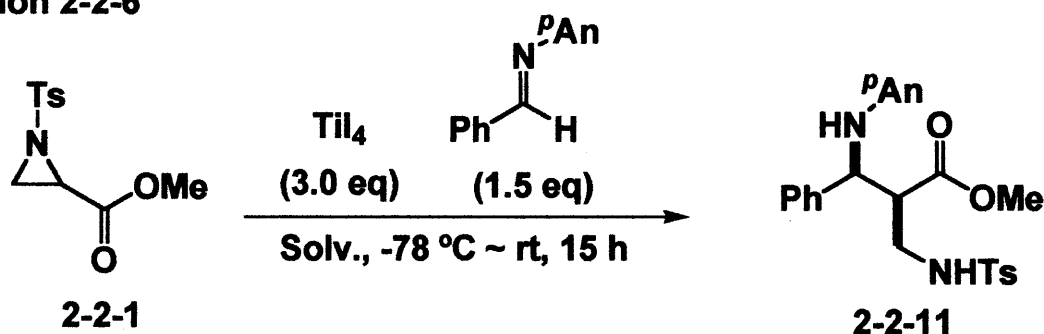
まずアジリジンの 2-位への選択的なヨウ化物イオンの求核攻撃により、 $\alpha$ -ヨードカルボニル化合物誘導体 **2-2-8** が生成し、もう一分子の四ヨウ化チタンの作用により、還元的にエノラートを形成する。この際 *N* 上のチタン原子がエステルの酸素原子と配位し、六員環を形成することで *E*-体選択的にエノラート **2-2-9** が形成すると考えられる。さらにこの *E*-体エノラート **2-2-9** がアルデヒドと反応し、ビシクロ体である中間体 **2-2-10** を經由することで *anti* 選択的にアルドール体 **2-2-7** が得られると考えることができる。ここで、中間体のチタンエノラートは  $^{13}\text{C}$ -NMR を測定することで確認している。

さらにこの応用として、イミンをアルデヒドの代わりに求電子剤として用いることで還元的イミノアルドール反応の検討も行っている。

(58), (59), (60)

アジリジン **2-2-1** とベンズアルデヒド由来の *p*-アニシルイミンとの還元的イミノアルドール反応について、先の還元的アルドール反応での条件を用い、目的のイミノアルドール体 **2-2-11** を収率 54%、ジアステレオマー比 (52 : 48) で得ている。その後最適条件の検討を行った結果、THF 溶媒を用いた際に収率、選択性共に向上している (Equation 2-2-6)。

Equation 2-2-6

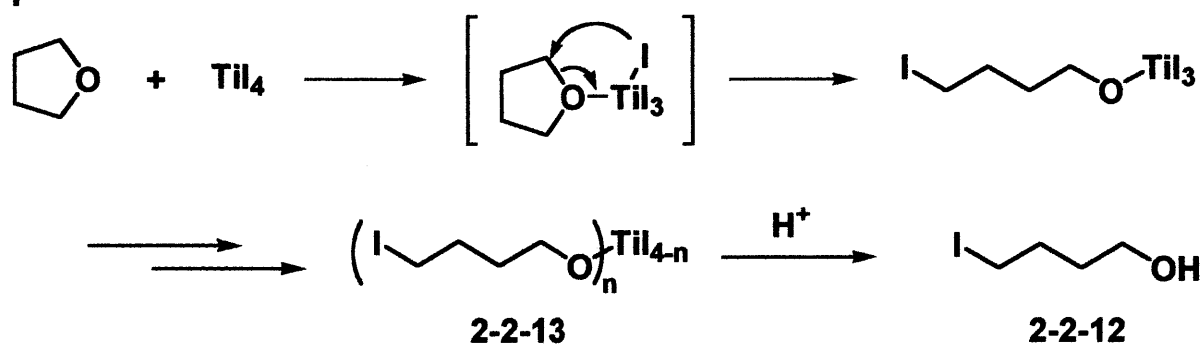


Solv. = EtCN : Yield 54%, *syn* : *anti* = 52 : 48

THF : Yield 71%, *syn* : *anti* = 65 : 35

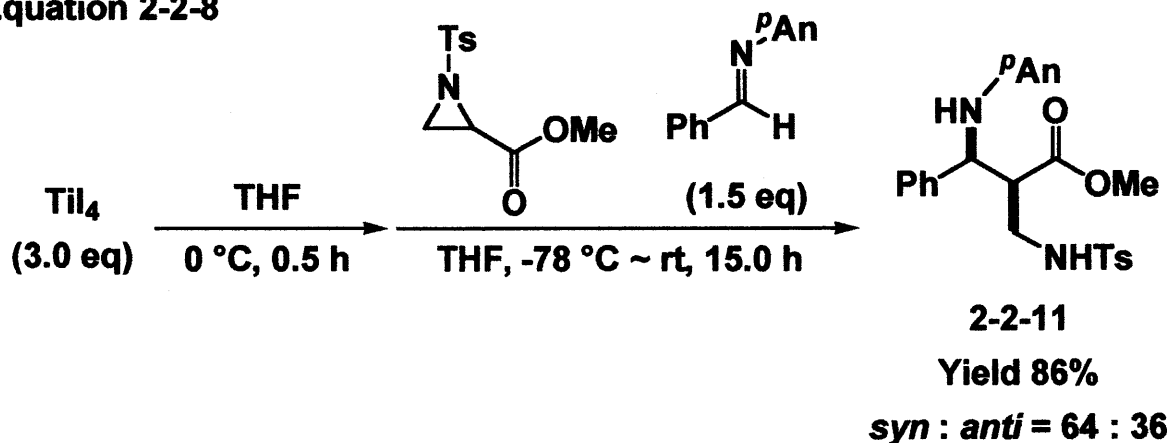
THF 溶媒を用いると四ヨウ化チタンによる THF の開環体 **2-2-12** が多量に回収されることから、この THF の開環体 **2-2-13** がチタン原子の配位子として働き、反応を促進していると考えられる (Equation 2-2-7)。

Equation 2-2-7



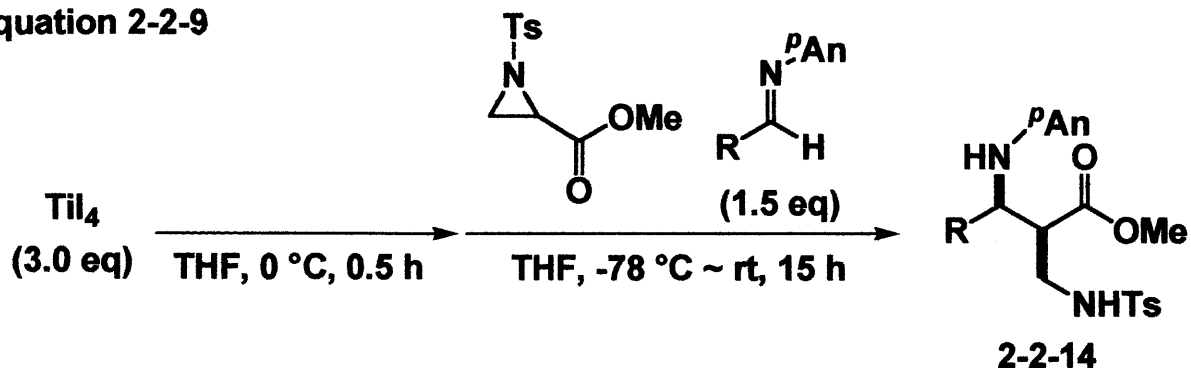
そこで、まず四ヨウ化チタンと THF のみで 0 °C で 30 分攪拌し、アルコキシチタン種を生成させた後に、-78 °C まで冷却し、イミンとアジリジンを加えたところ、収率は飛躍的に向上している (Equation 2-2-8)。

Equation 2-2-8



次にこの最適条件下、様々なイミンを用いて検討を行った結果、芳香族イミンを用いた際には高収率で反応は進行しており、電子供与基を持つものや立体的にかさ高いものでも良好な収率で付加体を得られている。しかしながら、脂肪族イミンを用いた際には収率は著しく低下している (Equation 2-2-9)。

Equation 2-2-9



Entry	R	Yield (%)	
		of 11	<i>syn</i> : <i>anti</i> <sup>a</sup>
1	Ph	86	64 : 36
2	1-Naphthyl	68	72 : 28
3	2-Naphthyl	84	66 : 34
4	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	61	66 : 34
5	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	62	55 : 45
6	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85	65 : 35
7	EtO <sub>2</sub> C	25	53 : 47
8	<sup>n</sup> Hex	29	68 : 32
9		10	61 : 39
10		5	64 : 36

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR.

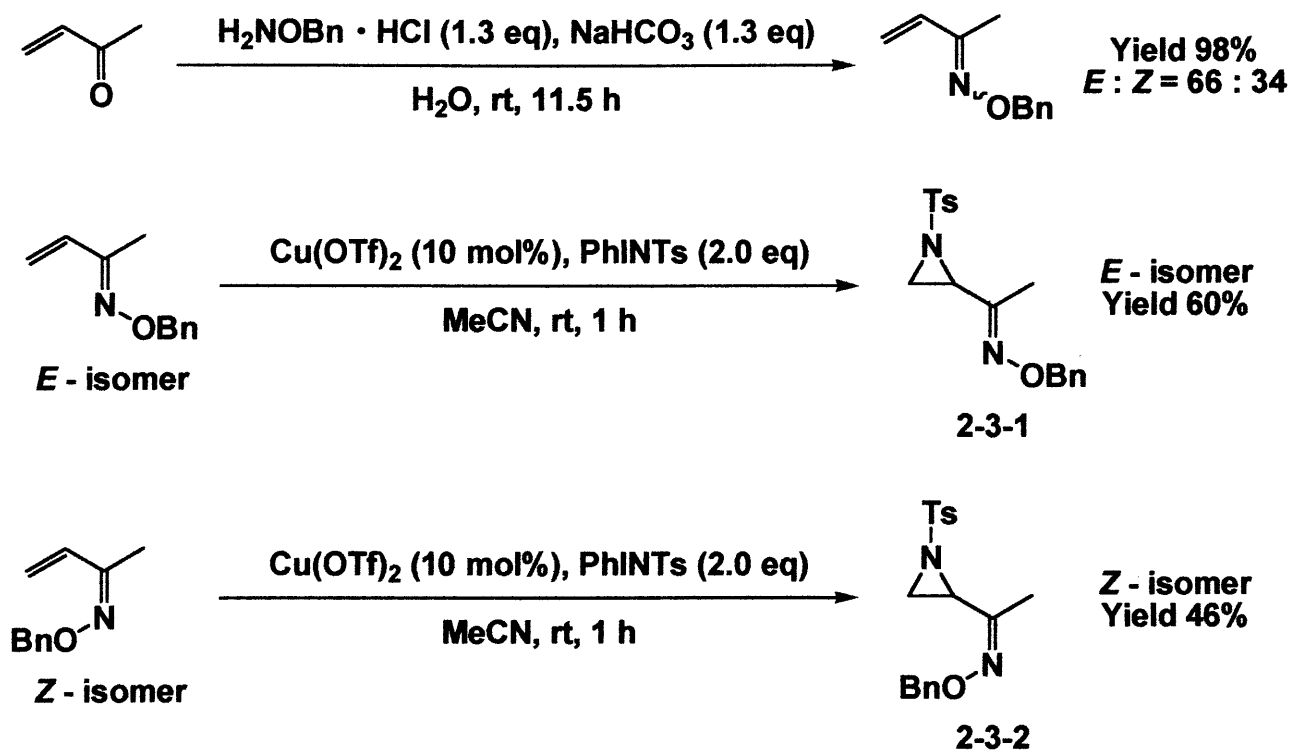
これまで述べたように、アジリジンは有機合成においてさまざまな合成中間体となり、その歪んだ三員環の構造から多くの求核剤の攻撃を受け高い反応性を持っている。次節ではこれらの応用として、2-オキシムアジリジンの四ヨウ化チタンを用いた開環反応、さらに生じたアザエノラートとアルデヒドのアザアルドール型炭素-炭素結合形成反応への応用を詳細に検討したので述べる。

### 第三節 四ヨウ化チタンにより促進される 2-オキシム アジリジンの還元的アザアルドール反応

前節で、四ヨウ化チタンを用いる *N-p*-トシル-2-アルコキシカルボニルアジリジンとアルデヒド及びイミンとの還元的アルドール反応について述べた。本節ではこれらの応用として、アジリジンの 2-位のアルコキシカルボニル基をオキシム基に置き換えることにより、反応性や選択性に様々な違いが生じることを見出し、詳細に検討したので述べる。

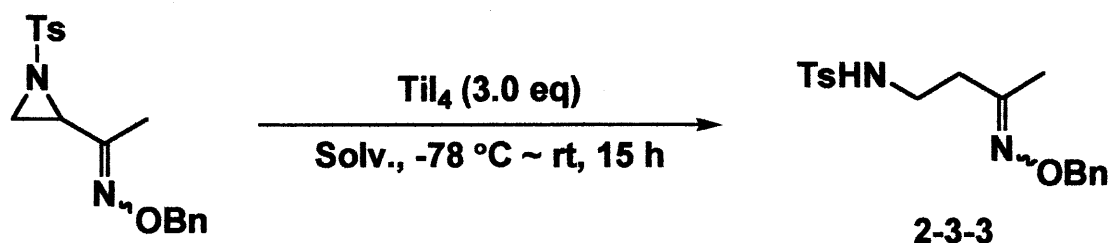
出発物質である 2-オキシムアジリジンはまず、メチルビニルケトンに対し一般的なオキシム化条件を用いることにより、収率 98%、*E/Z* 比 66 : 34 でオキシム化体を得ることが出来た。<sup>61)</sup>ここでカラムクロマトグラフィーにより *E* 体と *Z* 体を分離し、それぞれに対して Evans のアジリジン化条件を用いることにより、異性化を起こすことなく、*E* 体に関して収率 60%、*Z* 体に関して収率 46%でそれぞれ 2-オキシムアジリジンを得ることが出来た (Scheme 2-3-1)。<sup>62)</sup>

Scheme 2-3-1



そこでまずこのオキシムアジリジンを用いて、四ヨウ化チタンによる還元的開環反応について検討を行った。反応はアルゴン雰囲気下、四ヨウ化チタンの溶液を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、2-オキシムアジリジンの溶液を滴下することで行った (Table 2-3-1)。

Table 2-3-1

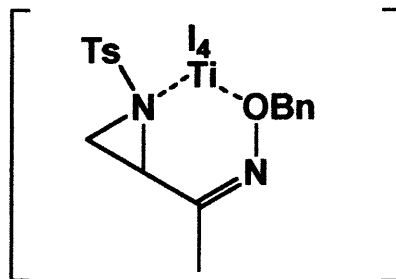


Entry	Oxime	Solv.	Yield (%)	<i>E</i> / <i>Z</i>
1	<i>E</i>	EtCN	69	56 / 44
2	<i>E</i>	THF	73	76 / 24
3	<i>E</i>	Toluene	61	77 / 23
4	<i>E</i>	DME	64	70 / 30
5	<i>Z</i>	EtCN	94	40 / 60
6	<i>Z</i>	THF	63	73 / 27

まず *E* 体のオキシムアジリジンを用いて検討を行った結果、EtCN 及び THF 溶媒を用いた際に良好な結果が得られた (Entry 1, 2)。そこでこの 2 つの溶媒中、*Z* 体のオキシムアジリジンを用いて検討を行った結果、THF 溶媒では若干収率が低下したものの、EtCN 溶媒を用いた際には飛躍的に収率が向上した (Entry 5, 6)。*Z* 体のオキシムアジリジンでは、四ヨウ化チタンがアジリジン環の窒素原子とオキシムの酸素原子の両方と配位し反応点により近づく事が可能となるために収率が向上したと考えられる (Figure 1)。しかしながら THF 溶媒を用いると、前節で述べたように四ヨウ化チタンにより THF が開環しチタンの配位子が変わりかさ高くなるため、立体的に込み合っている *Z* 体のオキシムアジリジンの反応点に近づくのが逆に困難になり、そのため収率が低下したと考えられる。

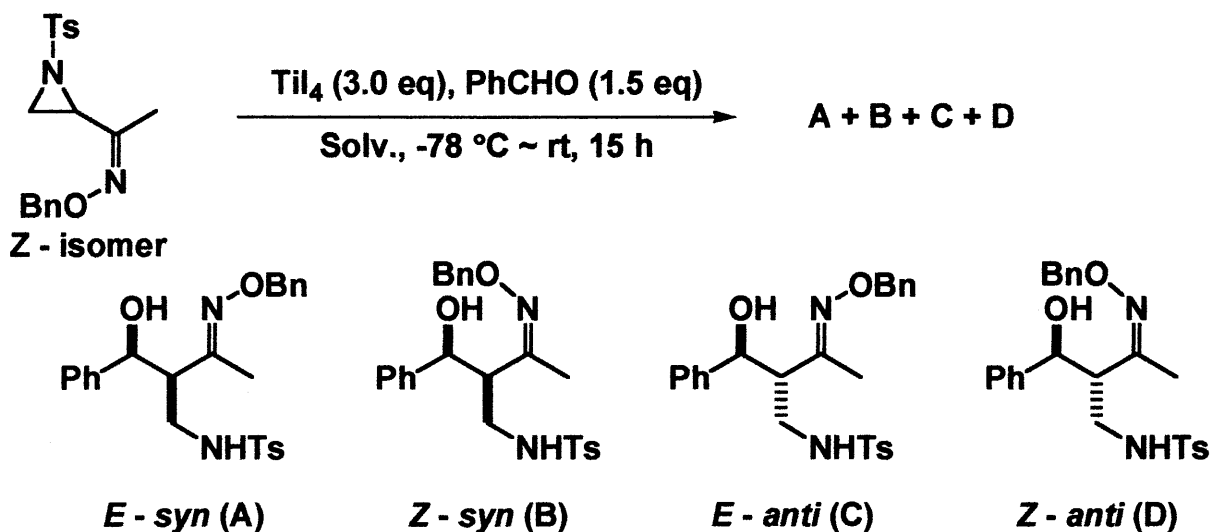


Figure 2-3-1



次に出発物質を Z 体のオキシムアジリジンに固定し、EtCN 及び THF 溶媒中、求電子剤としてベンズアルデヒドを用い、還元的アザアルドール反応を行った (Table 2-3-2)。

Table 2-3-2

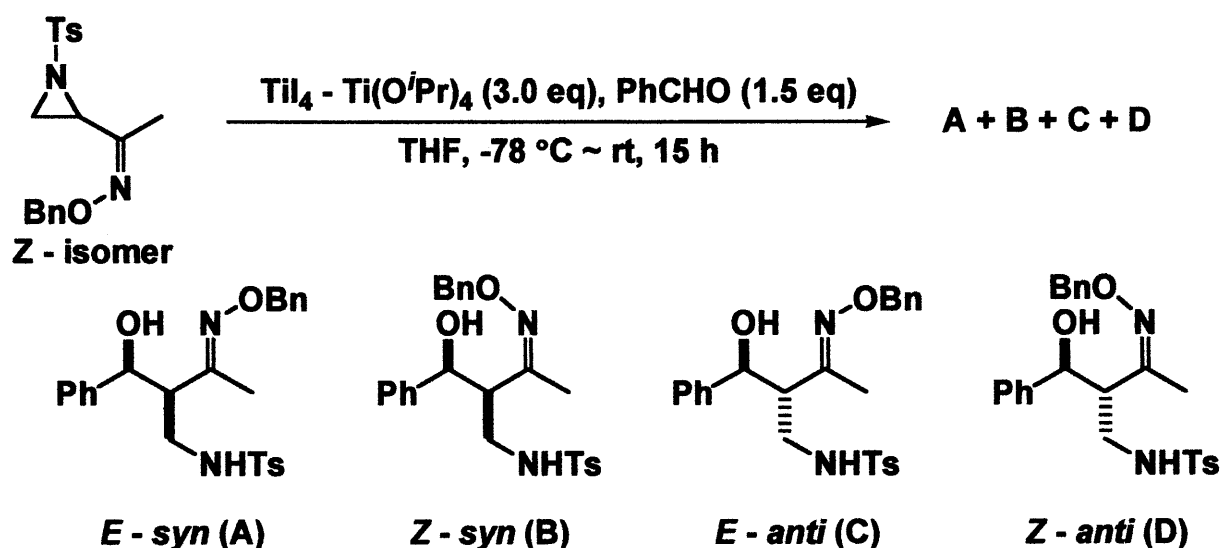


Entry	Solv.	Yield (%)	A / B / C / D
1	EtCN	64	3 / 2 / 6 / 89
2	THF	32	0 / 0 / 79 / 21

EtCN 溶媒を用いた際には、収率は中程度であったものの、高い選択性で望みのアザアルドール体が得られた (Entry 1)。一方、THF 溶媒を用いると、収率・選択性ともに低下した (Entry 2)。

そこで、メトキシアレンオキシドのアルドール型炭素-炭素結合形成反応<sup>53),54)</sup>の際に添加剤として効果的であった  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  を検討した (Table 2-3-3)。

Table 2-3-3

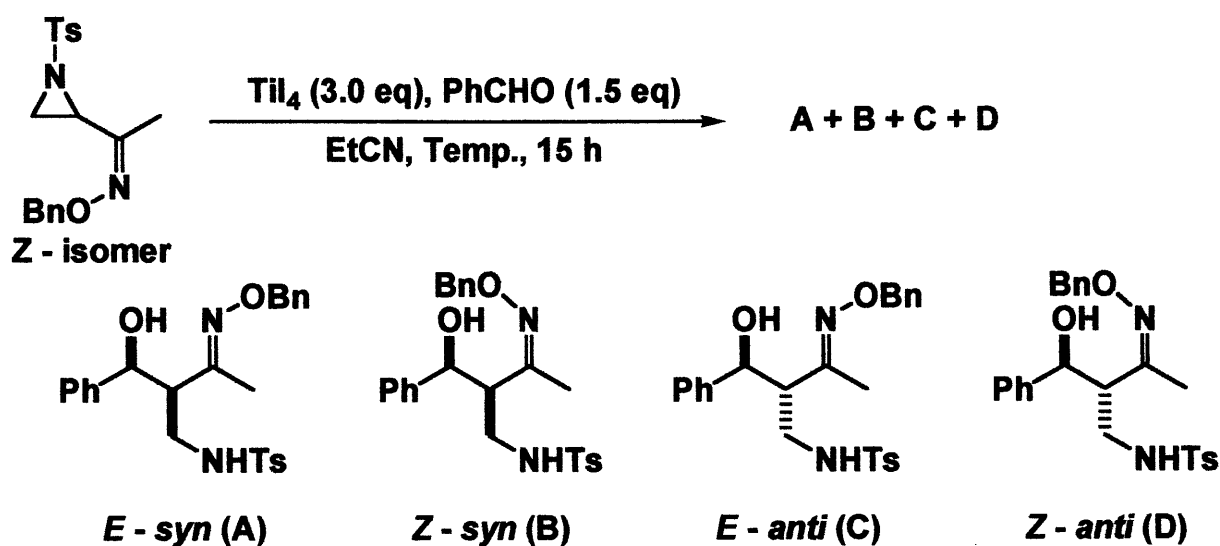


Entry	$\text{TiI}_4 : \text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$	Yield (%)	A / B / C / D
1	3 : 1	34	47 / 0 / 0 / 53
2	1 : 1	70	39 / 10 / 12 / 39
3	1 : 3	25	36 / 0 / 8 / 56

その結果、 $\text{TiI}_4 : \text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4 = 1 : 1$  のときに最も高い収率が得られたが、選択性はかなり低下してしまった (Entry 2)。

そこで溶媒を EtCN に、反応剤を四ヨウ化チタンのみに戻し、反応温度の検討を行った (Table 2-3-4)。

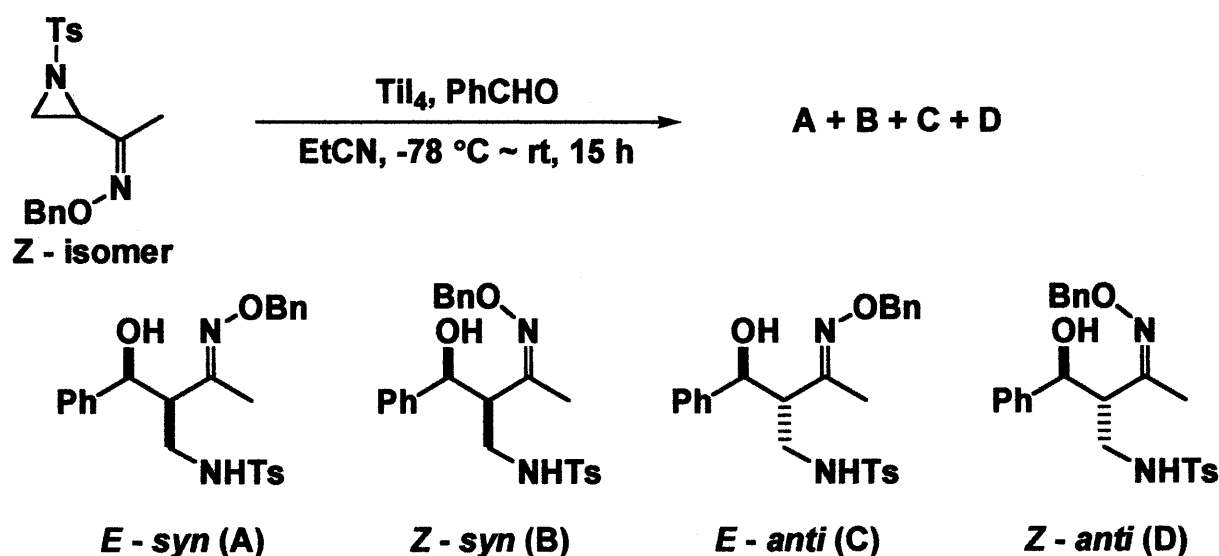
Table 2-3-4



Entry	Temp.	Yield (%)	A / B / C / D
1	-100 °C ~ rt	39	10 / 13 / 1 / 76
2	-78 °C ~ rt	64	3 / 2 / 6 / 89
3	-40 °C ~ rt	48	4 / 2 / 9 / 85
4	0 °C ~ rt	17	9 / 35 / 9 / 47

その結果、-100 °C 及び -40 °C から反応を始めた際には選択性はあまり変わらなかったものの、収率の若干の低下が見られた (**Entry 1, 3**)。一方、0 °C から反応を始めた場合には、収率も選択性も著しく低下した (**Entry 4**)。その際にはオキシムアジリジンの開環体 **2-3-3** が多量に回収されたことから、アルデヒドへ付加する前の反応中間体が 0 °C では不安定であり、反応中にクエンチされてしまうと考えられる。そこで温度を -78 °C ~ rt に固定し、用いる試薬の当量の検討を行った (**Table 2-3-5**)。

Table 2-3-5



Entry	Equiv.			Yield (%)	A / B / C / D
	Aziridine	TiI <sub>4</sub>	PhCHO		
1	1.0	3.5	1.5	58	6 / 20 / 4 / 70
2	1.0	3.0	1.5	64	3 / 2 / 6 / 89
3	1.0	2.5	1.5	45	7 / 7 / 12 / 74
4	1.0	3.0	1.1	39	7 / 2 / 7 / 84
5	1.5	4.5	1.0	57	8 / 0 / 10 / 82

四ヨウ化チタンの当量を増やしても減らしても収率・選択性ともに低下し (Entry 1, 3)、アルデヒドの当量を下げると、選択性はほぼ変わらなかったものの収率が著しく低下した (Entry 4)。また、アルデヒドの当量を 1.0 eq とし、アジリジンを経剰量用いても収率・選択性にあまり変化はなかった (Entry 5)。

続いて、添加剤の検討を行った (Table 2-3-6)。

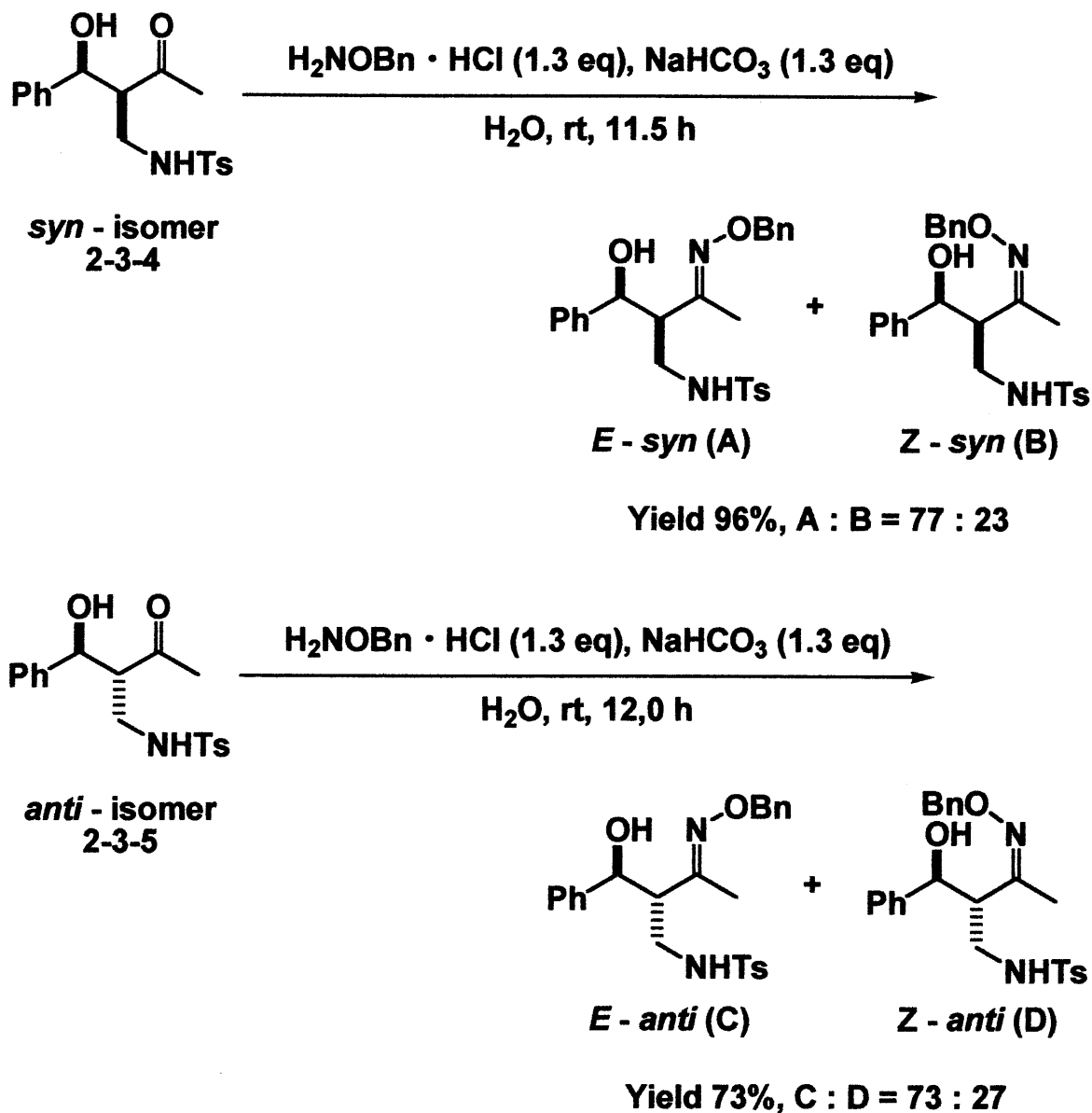
Table 2-3-6

<p> <math>\text{TiI}_4</math> (3.0 eq), PhCHO (1.5 eq)  EtCN, -78 °C ~ rt, 15 h </p> <p><b>Z - isomer</b></p>			
<p><b>E - syn (A)</b></p>	<p><b>Z - syn (B)</b></p>	<p><b>E - anti (C)</b></p>	<p><b>Z - anti (D)</b></p>
Entry	Additive	Yield (%)	A / B / C / D
1	Silica gel (300 mg / mmol)	26	6 / 7 / 9 / 78
2	MS 4A (dry) (300 mg / mmol)	59	3 / 2 / 10 / 85
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.5 eq)	82	4 / 5 / 3 / 88
4	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.0 eq)	81	4 / 9 / 4 / 83

その結果、添加剤として  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を用いた際に、選択性に若干の低下が見られたものの、収率は劇的に向上した (**Entry 3**)。さらに  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  の当量を 1.0 eq まで下げたところ、収率に変化はなかったが選択性が若干低下した。そこで、**Table 2-3-6, Entry 3** の条件を最適条件とした。

反応で得られてくる 4 つの異性体の立体化学の決定は次により行った (**Scheme 2-3-2**)。

## Scheme 2-3-2

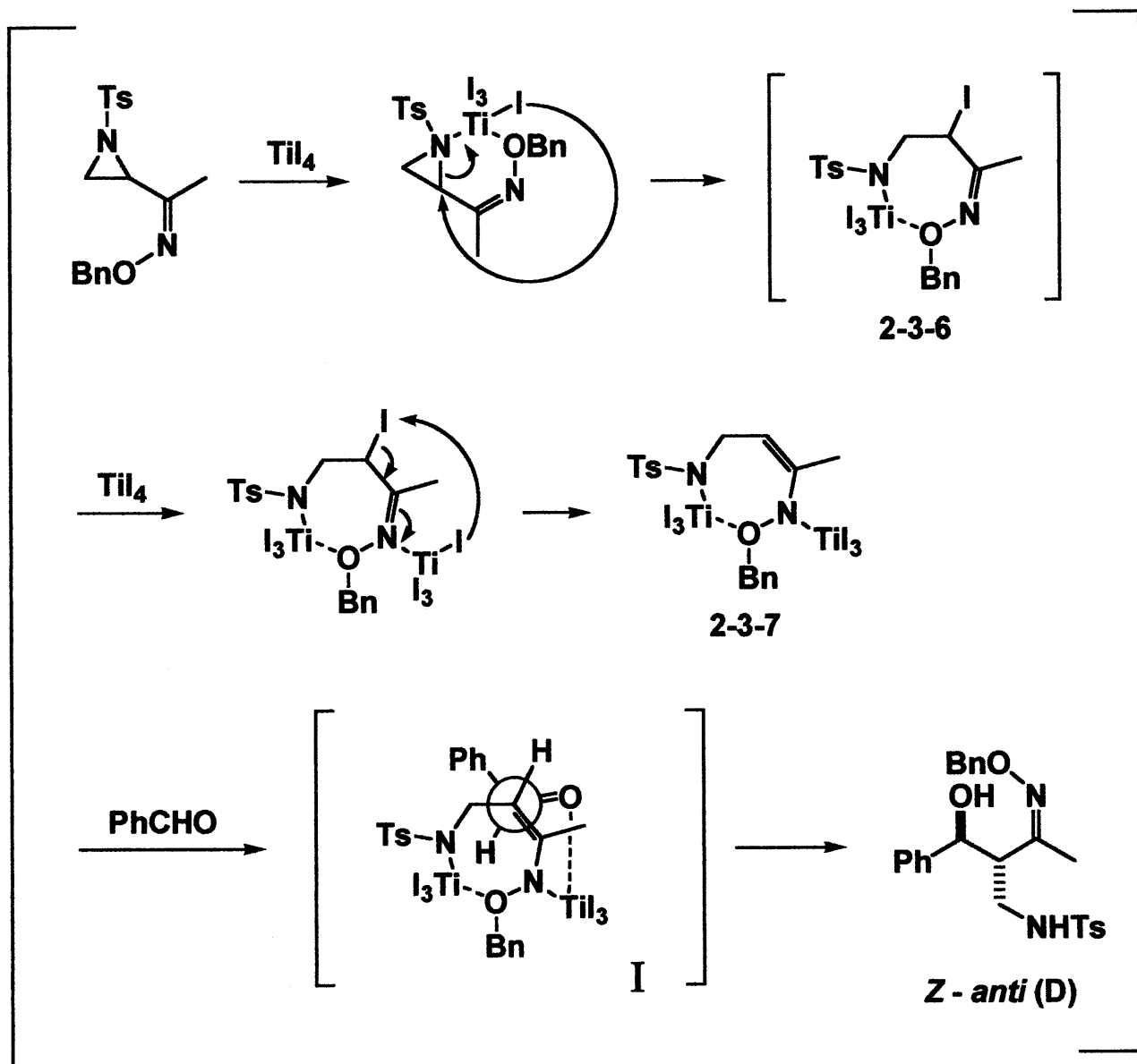


既に *syn* / *anti* が決定されている化合物 2-3-4 及び 2-3-5 に対し、通常のオキシム化の条件で反応を行うことによりオーセンティックサンプルを作り、それぞれの  $^1\text{H}$  および  $^{13}\text{C}$ -NMR を比較することにより *syn* / *anti* を決定した。また、*E* / *Z* の決定に関しては、それぞれの  $^{13}\text{C}$ -NMR を比較することにより行った。

これらの観測結果から、反応における機構は次のように考えられる

(Scheme 2-3-3)。

Scheme 2-3-3



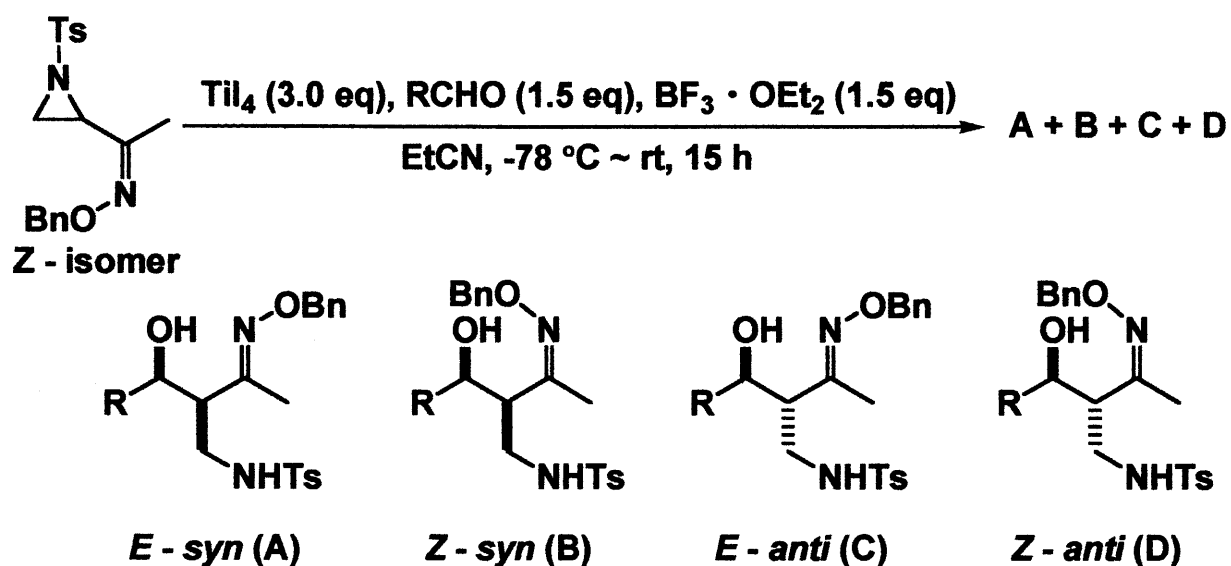
四ヨウ化チタンに対して*Z*体のオキシムアジリジンを作用させることにより、アジリジン環の窒素原子及びオキシムの酸素原子にチタンが配位し、オキシム基により求電子性の高まっているアジリジンの2-位への位置選択的なヨウ化物イオンの求核攻撃により、 $\alpha$ -ヨードオキシム誘導体 **2-3-6** が生成し、さらにもう1分子の四ヨウ化チタンの

作用により、還元的にアザエノラートが形成される。この際、窒素原子上のチタン原子がオキシムの酸素原子と配位し、7員環を形成することで Z-体選択的にアザエノラート **2-3-7** が形成されることが考えられる。さらにこの還元的に生じたアザエノラートとアルデヒドとのアザアルドール反応が **I** の遷移状態を経て進行することで、対応する生成物が Z - *anti* 体優先的に得られると考えることが出来る。

次に、最適条件下、種々のアルデヒドを用いて基質の検討を行った (**Table 3-2-7**)。



Table 2-3-7



Entry	R	Yield (%)	A / B / C / D
1	Ph	82	4 / 5 / 3 / 88
2 <sup>a</sup>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	quant.	7 / 14 / 2 / 77
3	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93	6 / 21 / 4 / 69
4	<sup>n</sup> Hex	54	- / 23 / - / 77
5	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	25	- / 30 / 7 / 63
6 <sup>b</sup>	Ph-CH=CH-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	85	10 / 15 / 3 / 72

Reaction Conditions : <sup>a</sup> -78 ~ -26 °C, 6 h, <sup>b</sup> -78 ~ -31 °C, 6h.

その結果、電子供与性芳香族アルデヒド (**Entry 2**) 及び電子求引性芳香族アルデヒド (**Entry 3**) のいずれの場合も、非常に高い収率で付加体が得られた。また、**Entry 4** のようなシクロヘキシル基を有する脂肪族アルデヒドを用いても反応は中程度の収率で進行した。一方、**Entry 5** のような直鎖の脂肪族アルデヒドを用いた際にはかなり低収率となってしまったが、**Entry 6** のような  $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドを用いると収率は飛躍的に向上した。

ここで得られた 1,3-アミノアルコールは合成中間体として非常に有用な化合物であり、高収率、高立体選択的に得られる本反応は、有機合成に広く用いられることが期待される。

次章では、同じ含窒素ヘテロ環であるアゼチジンの化学について詳細に研究を行ったので述べる。

### 第三章 四ヨウ化チタンにより促進される アゼチジンの還元的アザアルドール反応

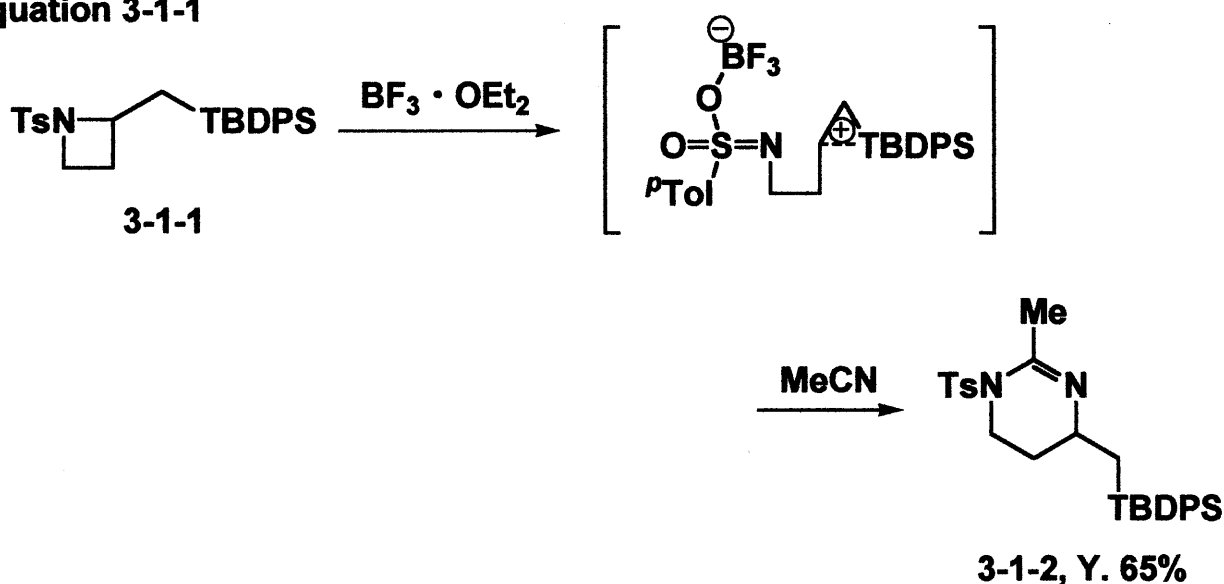
#### 第一節 従来のアゼチジンを用いた反応

これまで本論の多くでアジリジンの開環反応を述べてきた。本章では同じ含窒素ヘテロ環であるアゼチジンの化学について述べる。

一章でも少し触れたようにアゼチジンは窒素原子を1つ含む4員環のヘテロ環化合物であり、アジリジンよりも環歪みが小さくなるため開環反応における反応性は低く、この反応を行うのに通常、酸触媒の助けを必要とする。

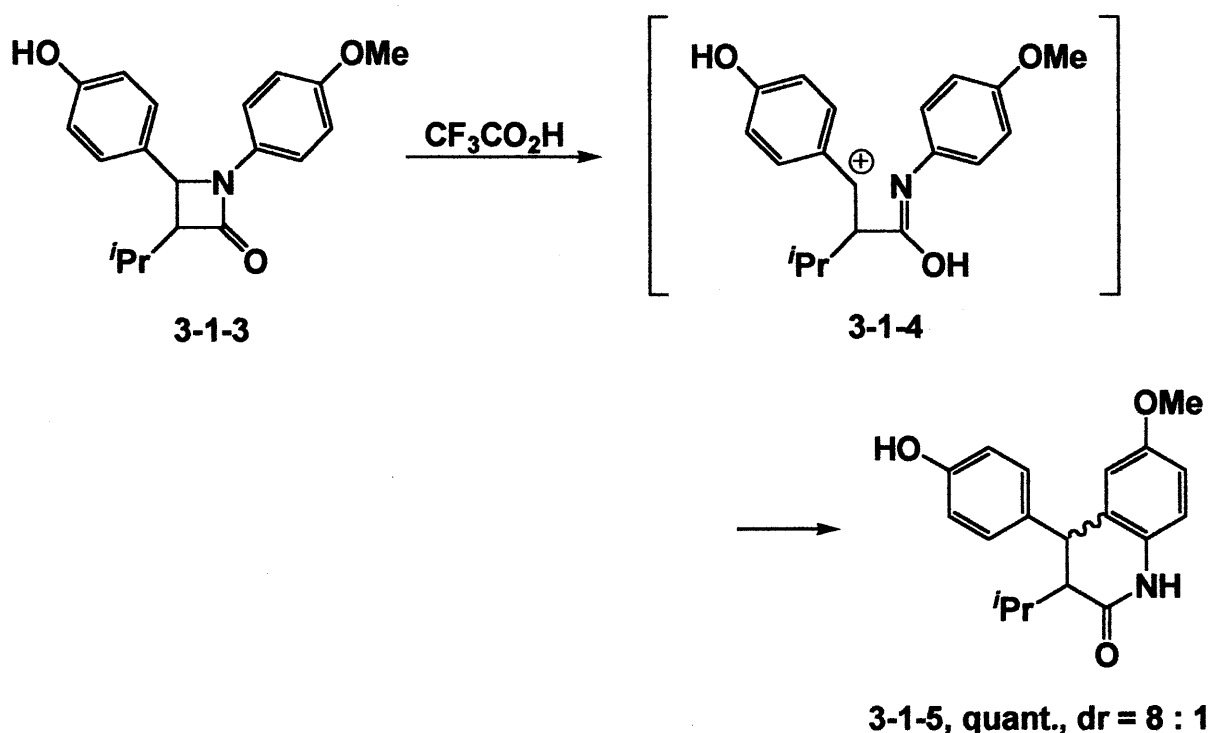
Yadavらはアゼチジン **3-1-1** にルイス酸を作用させることにより 1,4-双極子を生成し、正電荷が TBDPS 基によりシリコンの  $\beta$ -効果を経て炭素上で安定化され、ニトリルやカルボニルと付加環化することにより 6 員環ヘテロサイクル **3-1-2** を一段階で生成することを報告している (Equation 3-1-1)。<sup>63)</sup>

Equation 3-1-1



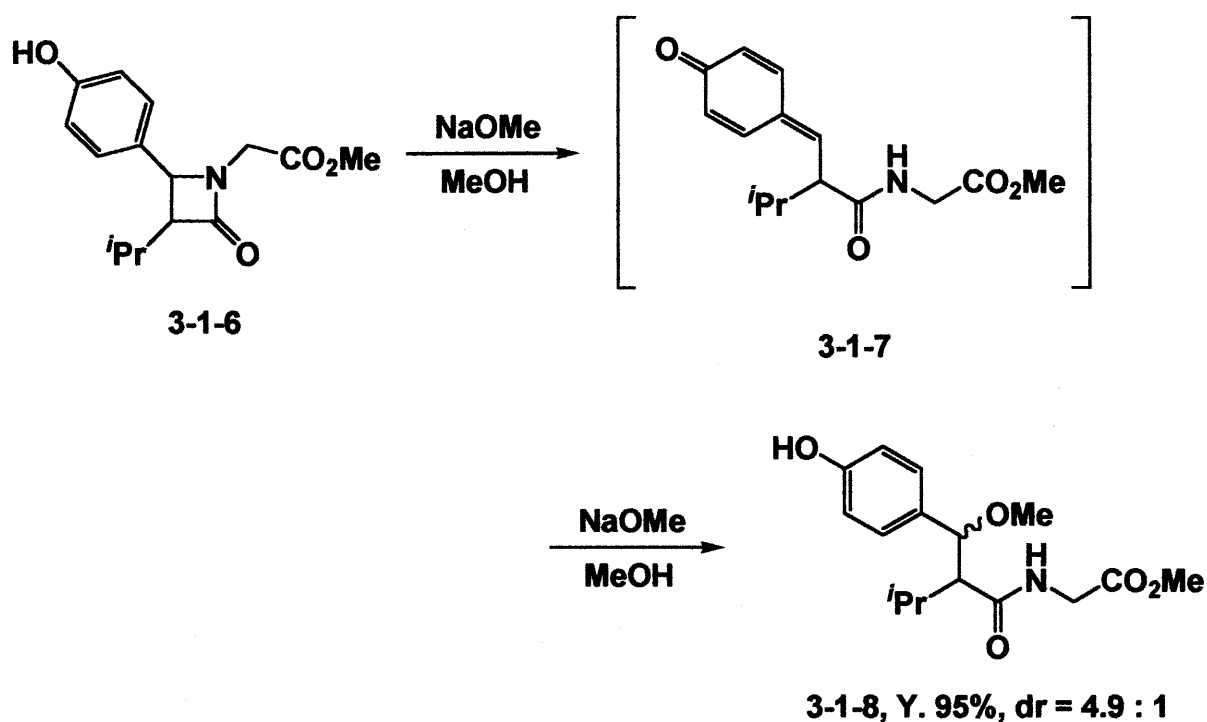
McMurray らは、酸性条件下で  $\beta$ -ラクタム **3-1-3** が N(1)-C(4)開裂を起こし、Friedel-Crafts タイプの生成物を与えることを報告している (Equation 3-1-2)。<sup>64)</sup>酸性条件下ではアミド結合がプロトン化され、N(1)-C(4)結合が開裂し、安定なベンジルカチオン **3-1-4** を形成する。その後アニシジン環からの分子内 Friedel-Crafts アルキル化により再環化し、**3-1-5** を与えると考えられる。

Equation 3-1-2



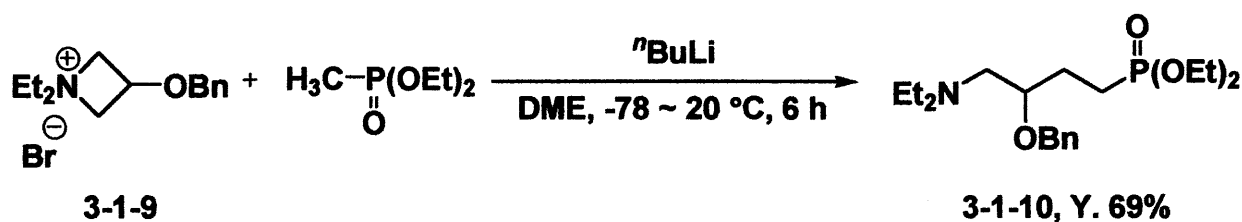
また、塩基性条件下でも  $\beta$ -ラクタムが N(1)-C(4)開裂を起こすことを見出している (Equation 3-1-3)。<sup>65)</sup>まず  $\beta$ -ラクタム **3-1-6** と NaOMe を反応させることによるフェノレートの形成に続き、キノンメチド **3-1-7** への転位とともに 1,4-開裂が起こる。非常に反応性の高いキノンメチドはベンジル位でメトキシドアニオンとマイケルタイプの 1,6-共役付加を経てメチルエーテル **3-1-8** を与えると考えられる。

Equation 3-1-3



アゼチジンの N 上に正電荷を置くことにより開環反応をサポートすることが知られている。<sup>66)</sup>Krawiecka らはホスホネート由来のカルボアニオンを用いたアゼチジニウム塩 **3-1-9** の開環反応による多官能性ホスホン酸エステル **3-1-10** の合成について報告している (Equation 3-1-4)。<sup>67)</sup>

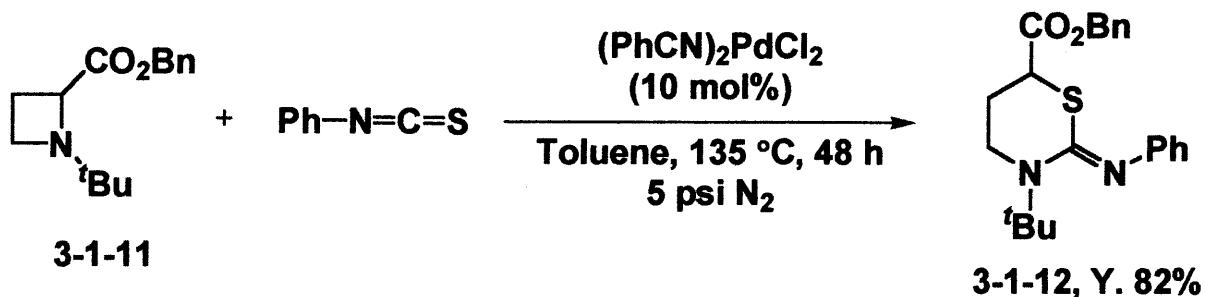
Equation 3-1-4



Aiper らはアゼチジンとイソチオシアナートの Pd 触媒を用いた位置選択的付加環化によるテトラヒドロチアジン-2-イミンの合成を報告

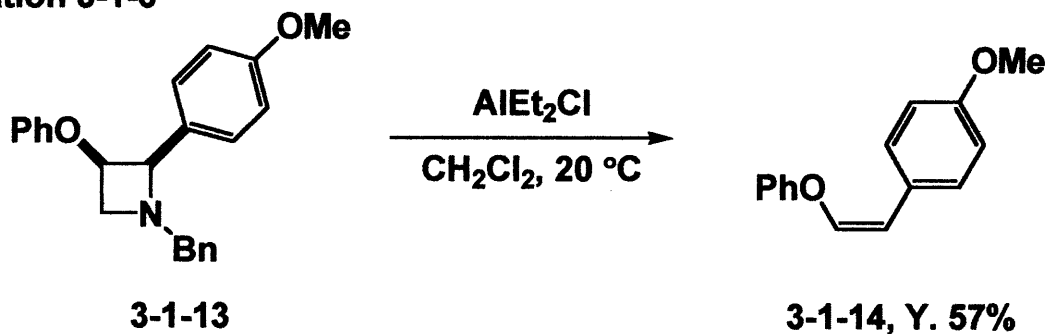
している (Equation 3-1-5)。<sup>68)</sup>

### Equation 3-1-5



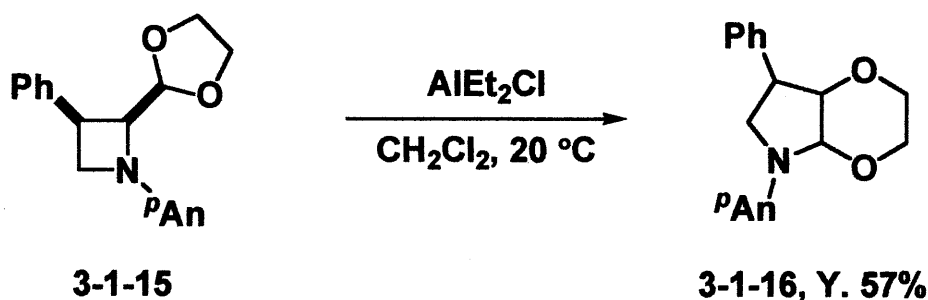
また、Alcaide らは  $\text{AlEt}_2\text{Cl}$  により促進されるアゼチジン環のユニークな開裂及び転位反応を見出し、報告している。<sup>69)</sup> アゼチジンの C2 位の置換基が **3-1-13** のように電子供与性のアリール基の場合には、C3-C4 結合が開裂してオレフィン **3-1-14** を与える (Equation 3-1-6)。

### Equation 3-1-6



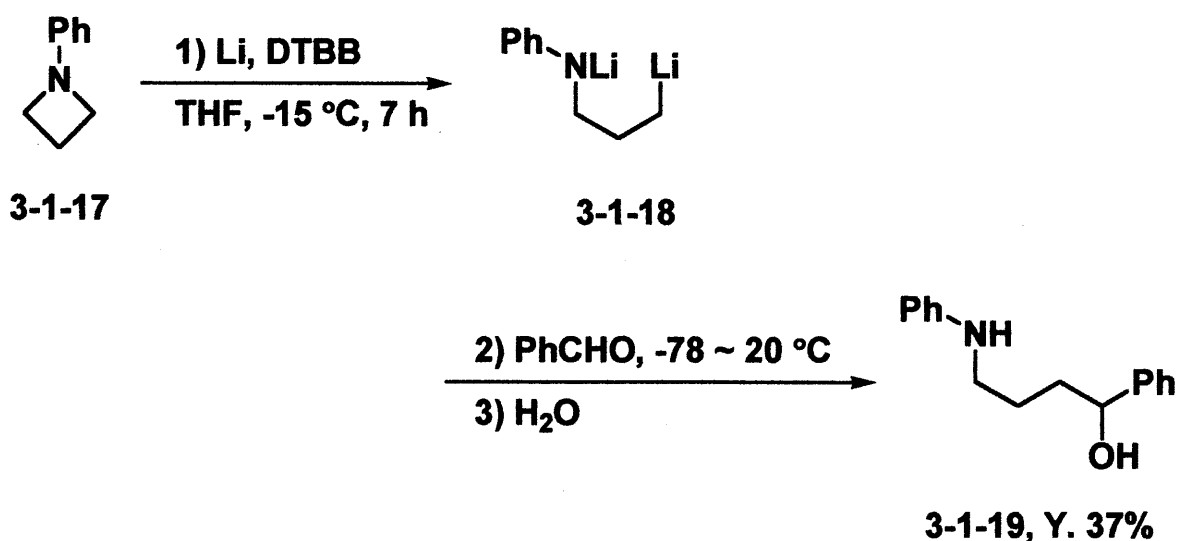
これに対し、C2 位にアセタールやチオアセタールを有するアゼチジン **3-1-15** を用いると、同条件下で転位生成物 **3-1-16** を与えている (Equation 3-1-7)。

## Equation 3-1-7



さらに、Yus らはリチウムを用いる DTBB 触媒によるアゼチジンの還元的開環及び、得られた中間体のアミン合成への応用を報告している (Equation 3-1-8)。<sup>70)</sup> 触媒量の DTBB 存在下、*N*-フェニルアゼチジン 3-1-17 と過剰量のリチウムパウダーの反応はジアニオン 3-1-18 を導き、種々の求電子剤と反応した後に水で処理することで、望みの官能基化されたアミン 3-1-19 を与えている。

## Equation 3-1-8



以上述べてきたように、アゼチジンの特異な反応性を利用した反応

は多数報告されている。しかしながら、3 位にカルボニル基を有するアジリジンの位置選択的な還元的開環を利用してエノラートを形成し、アルドール型反応に応用する方法は未だに報告されていない。そこで次節では、四ヨウ化チタンにより促進される *N-p*-トシル-アゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応について詳細に研究したので述べる。

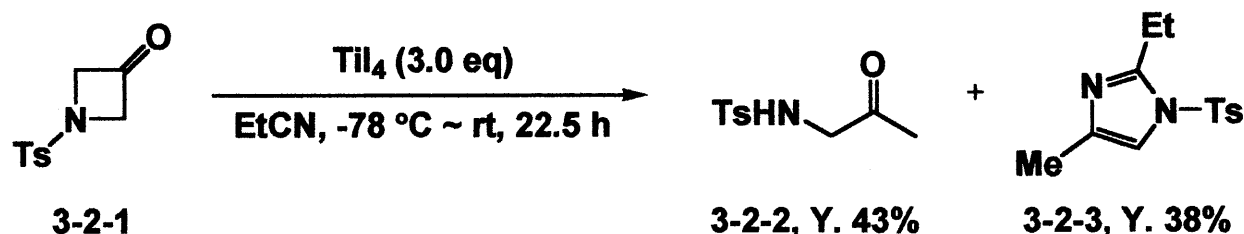


## 第二節 四ヨウ化チタンにより促進される *N-p*-トシル アゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応

前章で述べたように、本研究室では 2-位に電子求引基を有するアジリジンに対し四ヨウ化チタンを用いることで還元的にエノラートを形成し、アルドール型反応へと応用してきた。そこでこれらの反応を 3-位にカルボニル基を有するアゼチジンに応用することが出来れば、アミノアセトンシントンの一般に形成しにくいとされる少置換側でエノラートを形成し、炭素-炭素結合形成反応へと応用可能であると考え検討を行った。

まず初めに文献の方法に従い *N-p*-トシル-アゼチジン-3-オン **3-2-1** を調製し、四ヨウ化チタンによる還元的開環反応について検討を行った。<sup>71), 72), 73), 74)</sup> 反応はアルゴン雰囲気下、四ヨウ化チタンのプロピオニトリル溶液を -78 °C に冷却し、アゼチジン-3-オンのプロピオニトリル溶液を滴下することで行った (**Scheme 3-2-1**)。その結果、目的の開環体 **3-2-2** が収率 43% で得られてきたものの、系内で溶媒であるプロピオニトリルと反応したと思われるイミダゾール誘導体 **3-2-3** も多量に得られてきた。

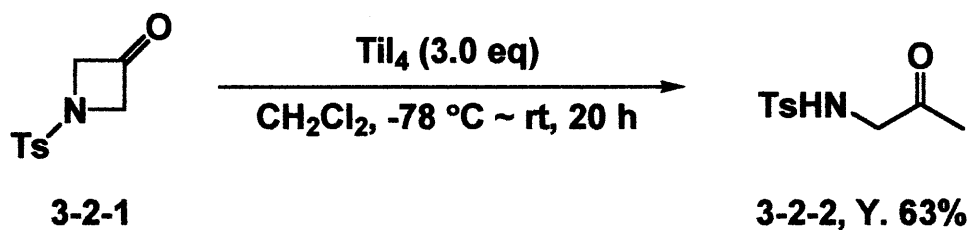
**Scheme 3-2-1**



そこで、溶媒をプロピオニトリルからジクロロメタンに変えて再度、

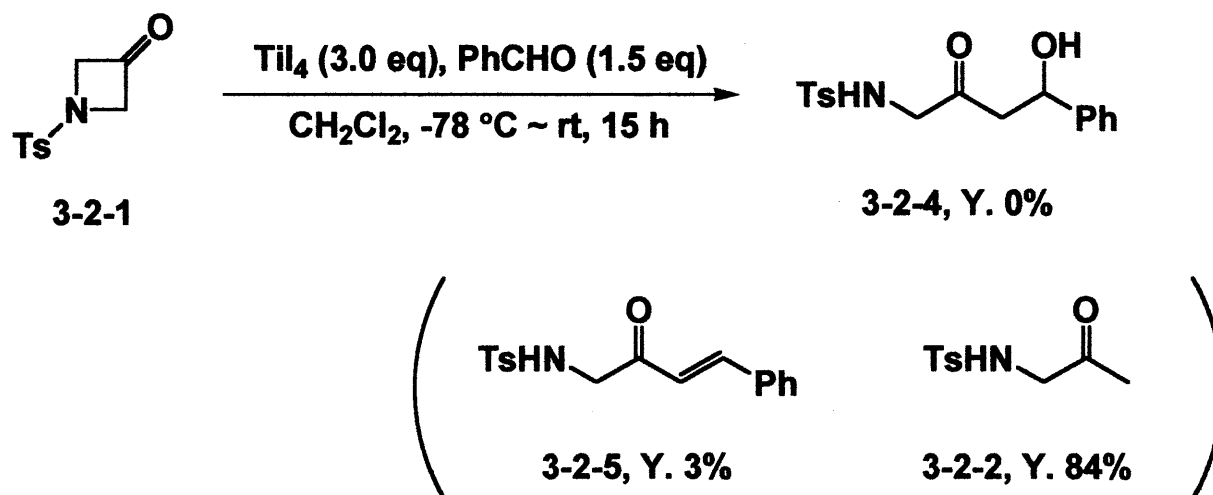
還元的開環反応の検討を行った (Scheme 3-2-2)。その結果、目的の開環体 **3-2-2** を単一の生成物として良好な収率で得ることが出来た。

**Scheme 3-2-2**



次に、ジクロロメタン溶媒中、求電子剤としてベンズアルデヒドを用い還元的アルドール反応の検討を行った (Scheme 3-2-3)。

**Scheme 3-2-3**

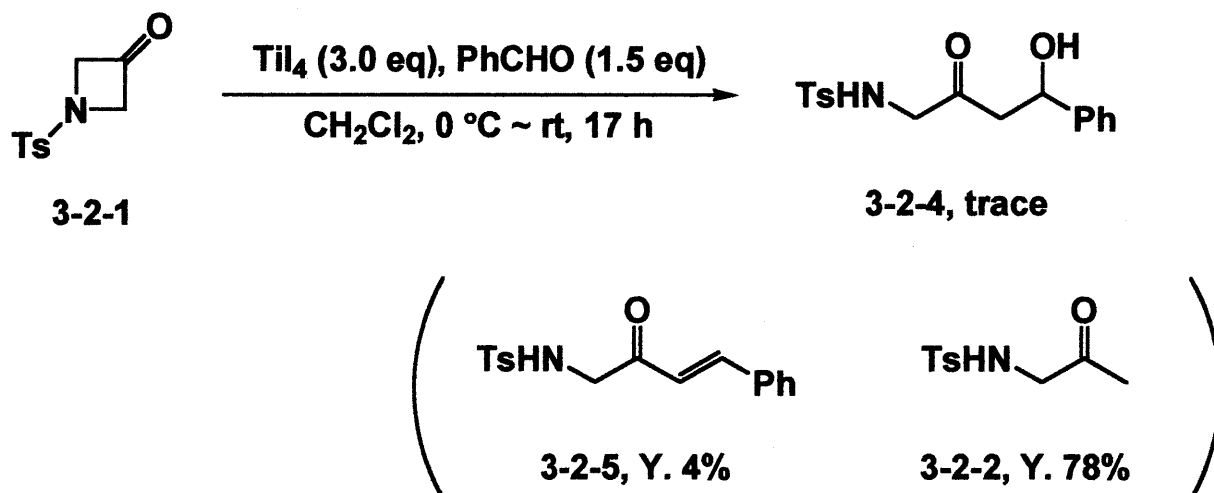


その結果、目的のアルドール付加体である **3-2-4** は得られず、脱水体である **3-2-5** が少量と、付加が進行せずアゼチジンの還元的開環のみが進行した **3-2-2** が多量に得られてきた。

そこで反応性が足りないと考え、温度を  $0^\circ\text{C} \sim \text{rt}$  の条件で反応を

行ったところ、痕跡量ではあるがアルドール付加体 **3-2-4** が得られてきた (**Scheme 3-2-4**)。

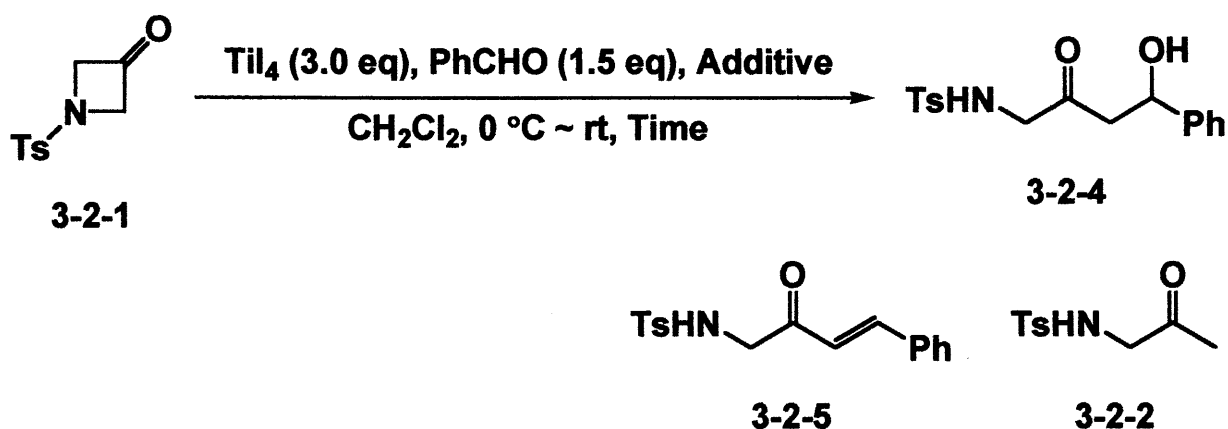
**Scheme 3-2-4**



反応条件中、温度が室温まで上昇すると原料であるアゼチジン-3-オンが壊れてしまい、複雑な混合物になることが確認されたため、反応温度は  $0\text{ }^\circ\text{C}$  から行うことにした。

次に、種々の添加剤及び混合ルイス酸について検討を行った (**Table 3-2-1**)。

Table 3-2-1



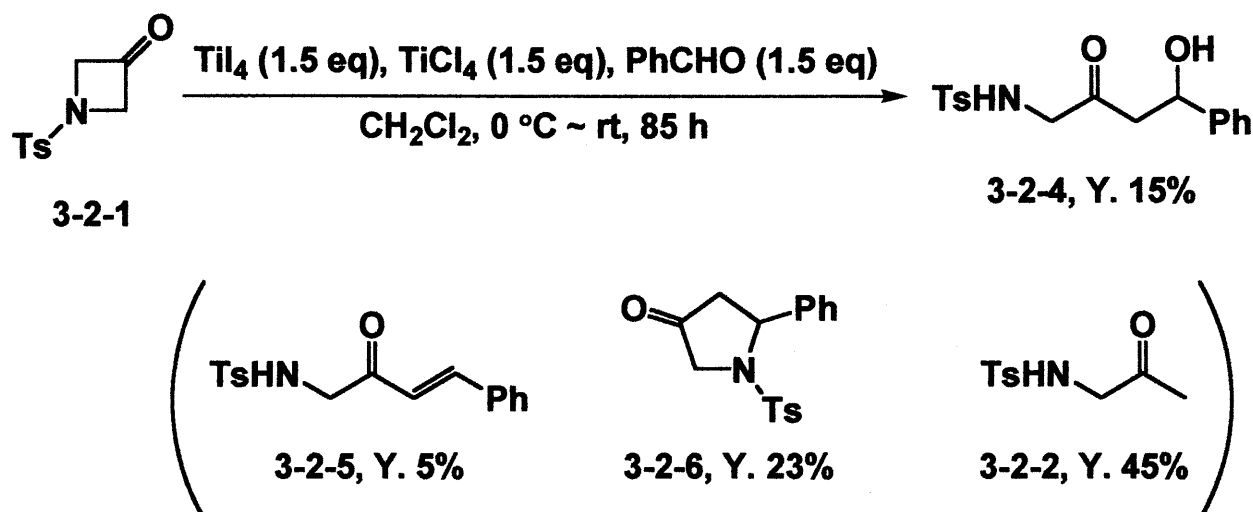
Entry	Additive (eq)	Time (h)	Yield (%)		
			3-2-4	3-2-5	3-2-2
1	TMSCl (1.0)	17.5	0	0	80
2	NaI (1.0)	18.5	0	3	71
3 <sup>a</sup>	Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub> (1.5)	16.5	0	0	33
4 <sup>a</sup>	TiCl <sub>4</sub> (1.5)	15.0	12	12	61
5 <sup>a</sup>	Ti Br <sub>4</sub> (1.5)	15.0	4	trace	46
6 <sup>a</sup>	EtAlCl <sub>2</sub> (1.5)	17.0	12	21	38
7 <sup>a</sup>	BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub> (1.5)	15.0	0	0	78

<sup>a</sup> TiI<sub>4</sub> (1.5 eq) was used.

その結果、混合ルイス酸として TiCl<sub>4</sub> 及び EtAlCl<sub>2</sub> を用いると、若干ではあるが目的のアルドール付加体 **3-2-4** の収率が向上した。

そこで次に、Table 3-2-1, Entry 4 の条件で反応時間を延長して検討を行った (Scheme 3-2-5)。

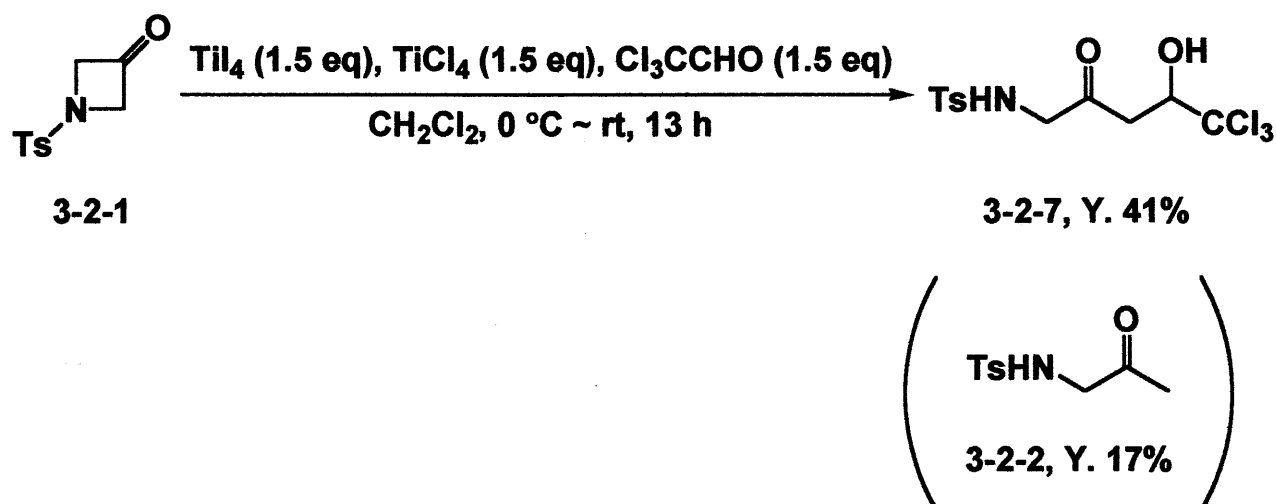
## Scheme 3-2-5



その結果、炭素－炭素結合形成の収率は向上したものの、脱水体 3-2-5 からさらに分子内 1,4-付加したと考えられるピロリジン誘導体 3-2-6 が多く得られ、目的であるアルドール体 3-2-4 の収率にあまり変化はなかった。

そこで次に、求電子剤であるアルデヒドの求電子性が足りないのではないかと考え、反応性の高いクロラルを用いて同様の条件下で反応を行ったところ、収率は大幅に向上し中程度の収率でアルドール付加体を得ることが出来た (Scheme 3-2-6)。

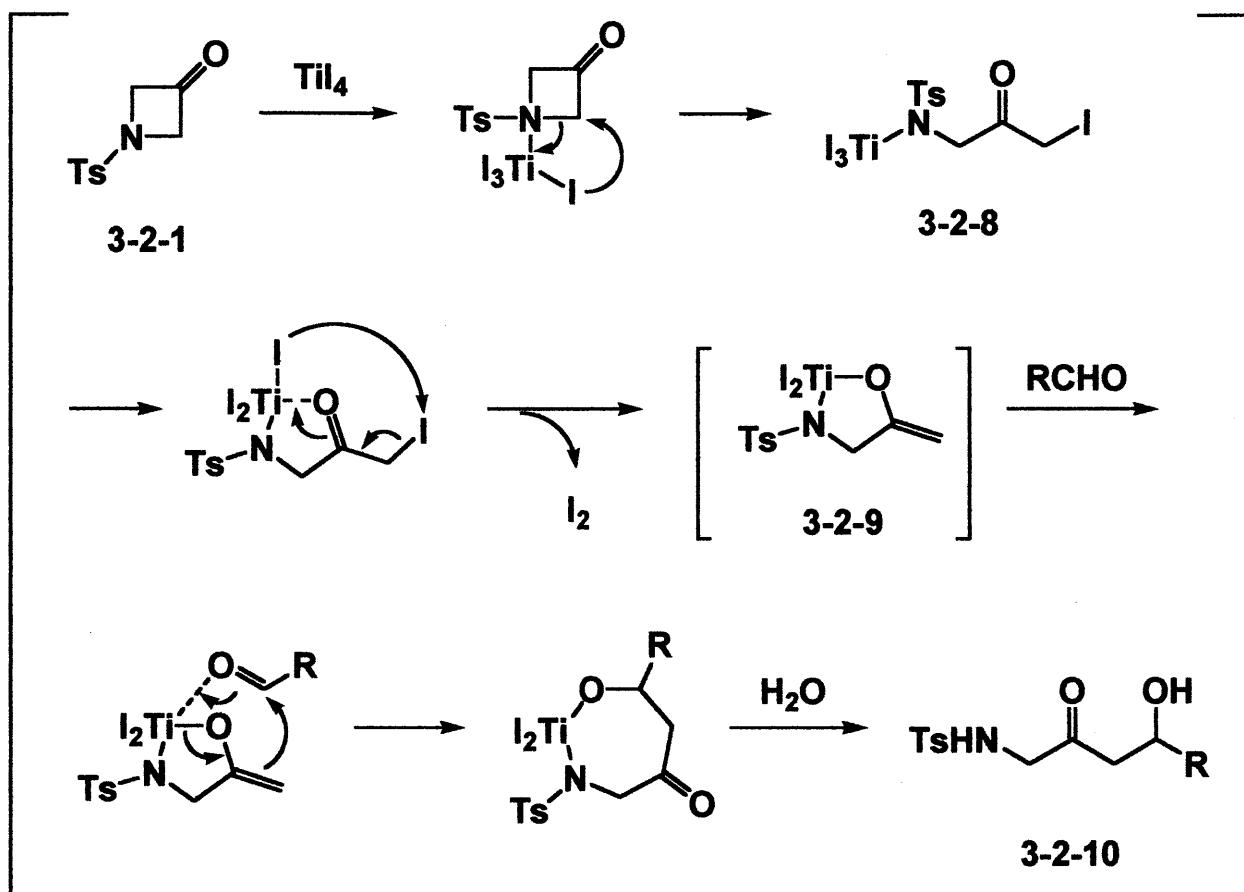
Scheme 3-2-6



この際、アルドール付加体の脱水体や、脱水後に再環化した副生成物は得られてこなかった。このことから、求電子剤としてベンズアルデヒドを用いた際には、生成物であるアルドール付加体から脱水が起こることで化合物が共役系に入り安定化されるため、脱水反応が進行しやすく、さらに生成したエノンの二重結合部分と求核性の高いアミノ基がちょうど安定な五員環を巻けるように位置するため、分子内 1,4-付加反応により再環化し、ピロリジン誘導体 **3-2-6** が得られたと考えられる。

これらの反応機構は次のように考えられる (Scheme 3-2-7)。

Scheme 3-2-7



まずアゼチジンの窒素原子上に四ヨウ化チタンが配位し、アゼチジンの 2-位への位置選択的なヨウ化物イオンの求核攻撃により、 $\alpha$ -ヨードカルボニル化合物誘導体 3-2-8 が生成し、さらに分子内のヨウ化チタンの作用により還元的に 5 員環エノラート中間体 3-2-9 が形成されると考えられる。さらにこの還元的に生じたエノラートとアルデヒドとのアルドール反応が進行することによりアルドール付加体 3-2-10 が得られると考えることが出来る。

以上述べてきたように、反応基質としてアゼチジン-3-オンを用いることで、アミノアセトンシントンの一般に形成しにくいとされる少置換側で選択的にエノラートを形成し、炭素-炭素結合形成反応へと応用可能であることを示した。

これらの反応で得られる、1,4-アミノアルコールは合成中間体として非常に有用な化合物であり、それらを得られる本反応は、有機合成に広く用いられることが期待される。



## 実験の部

NMR スペクトルは日本電子製  $\alpha$ -500, EX-270 を使用し、内部基準にはテトラメチルシラン(TMS)を使用し測定した。赤外吸収スペクトルは、日本分光製 FT/IR-460Plus を使用した。テトラヒドロフラン(THF)はナトリウムベンゾフェノンケチルから使用の直前に蒸留したものを使用し、塩化メチレンは五酸化リンで前処理した後水素化カルシウム存在下で蒸留し、モレキュラーシーブス 4A を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。プロピオニトリルは五酸化リンから蒸留したものを水素化カルシウムからさらに蒸留したものを使用した。アセトニトリルは五酸化リンから蒸留したものを水素化カルシウムからさらに蒸留し、これを二度繰り返したものを使用した。その他の試薬類は市販品を蒸留あるいは再結晶により精製したもの、もしくはそのまま使用した。カラムクロマトグラフィーを用いた精製には充填剤に関東化学 Silica Gel 60N を用い、薄層クロマトグラフィーを用いた精製では Merck Kiesel Gel PF254 を担持したものをを用いた。反応は特別の場合を除きすべてアルゴン雰囲気下で行い、反応容器はセプタムで栓をした。また、本実験で用いたガラス器具及びシリンジはすべて加熱乾燥後、真空ポンプで減圧乾燥したものを使用した。なお、各実験題目の後に実験番号を記述した。

## 第二章 四ヨウ化チタンにより促進される 2-オキシムアジリジンの 還元的アザアルドール反応

### 第三節 四ヨウ化チタンにより促進される 2-オキシム アジリジンの還元的アザアルドール反応

#### 原料合成 (Scheme 2-3-1)

##### 3-ブテン-2-オン *O*-ベンジルオキシムの合成 (SN-244)

200 mL 一口ナス型フラスコ中、*O*-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.075 g, 13 mmol) の室温の水溶液 (30 mL) に 3-ブテン-2-オン (0.84 mL, 10 mmol) を加えた後、炭酸水素ナトリウム (1.157 g, 13 mmol) を加え、11.5 時間攪拌した。その後、ジクロロメタンで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で単離精製して 3-ブテン-2-オン *O*-ベンジルオキシムを得た。

##### (*E*)-3-ブテン-2-オン *O*-ベンジルオキシム

収率 65%、収量 1.1349 g、無色油状

R<sub>f</sub> 値 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.99 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 5.40 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.54 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 11.0, 18.0 Hz, 1H), 7.28-7.38 (m, 5H).

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 9.7, 76.0, 118.3, 127.8, 127.9, 128.3, 134.4, 137.8, 156.0.

IR (neat) 3031, 2926, 1453, 1367, 1018, 915, 816, 741, 698, 619  $\text{cm}^{-1}$ .

(Z)-3-ブテン-2-オン O-ベンジルオキシム

収率 33%、収量 0.5846 g、無色油状

Rf 値 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1)

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.98 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.48 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 5.60 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J$  = 11.0, 17.7 Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 16.3, 75.7, 121.8, 126.6, 127.7, 127.9, 128.3, 137.9, 152.9.

IR (neat) 3031, 2923, 1875, 1583, 1496, 1450, 1368, 1301, 1208, 1050, 932, 790, 741, 699, 633, 462  $\text{cm}^{-1}$ .

(E)-1-(N-p-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシムの合成 (SN-200)

アルゴン雰囲気下 50 mL ニロナス型フラスコ中、トリフルオロメタンスルホン酸銅(194.4 mg, 0.54 mmol)の室温の MeCN 溶液(10 ml)に (E)-3-ブテン-2-オン O-ベンジルオキシム(0.942 g, 5.38 mmol)の MeCN 溶液(5 mL)を 2 mL、2 mL、1 mL と 3 回に分けて加えた後、N-p-トシルフェニルヨージナン(4.013 g, 10.75 mmol)を加え、1 時間攪拌した。その後、濃縮することにより粗生成物を得た。カラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)で単離精製して(E)-1-(N-p-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシム **2-3-1** を得た。

(E)-1-(N-p-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシム

収率 60%、収量 1.1023 g、無色油状

Rf 値 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.63 (s, 3H), 2.41-2.44 (m, 4H), 2.74 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J = 4.6, 7.3$  Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 7.31-7.33 (m, 7H), 7.79-7.83 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 10.1, 21.6, 30.7, 40.6, 76.1, 127.8, 128.0, 128.0, 128.3, 129.7, 134.5, 137.4, 144.8, 152.1.

IR (neat) 3032, 2926, 1597, 1496, 1453, 1367, 1328, 1210, 1162, 1093, 1016, 931, 817, 719, 671, 573, 445  $\text{cm}^{-1}$ .

#### (Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシムの合成 (SN-245)

アルゴン雰囲気下 50 mL ニロナス型フラスコ中、トリフルオロメタンスルホン酸銅 (111.9 mg, 0.31 mmol) の室温の MeCN 溶液 (4 mL) に (Z)-3-ブテン-2-オン *O*-ベンジルオキシム (0.542 g, 3.1 mmol) の MeCN 溶液 (3 mL) を 1 mL、1 mL、1 mL と 3 回に分けて加えた後、*N*-*p*-トシルフェニルヨージナン (2.310 g, 6.2 mmol) を加え、1 時間攪拌した。その後、濃縮することにより粗生成物を得た。カラムクロマトグラフイー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で単離精製して (Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシム **2-3-2** を得た。

#### (Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシム

収率 46%、収量 493.4 mg、黄色油状

Rf 値 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.62 (s, 3H), 2.30 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.97 (dd,  $J = 4.3, 7.6$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 5.07 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 7H),

7.79-7.81 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 15.2, 21.6, 31.3, 34.9, 76.0, 127.8, 127.9, 128.0, 128.3, 129.7, 134.2, 137.5, 144.9, 152.1.

IR (neat) 3032, 2923, 1597, 1495, 1453, 1329, 816, 723, 700, 672, 625, 591, 556, 458  $\text{cm}^{-1}$ .

四ヨウ化チタンによる 2-オキシムアジリジンの開環反応 (Table 2-3-1)

(Entry 1) EtCN 溶媒で *E* 体のオキシムアジリジンを用いた反応 (SN-202)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) の EtCN 溶液 (1.0 mL) を  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  に冷却し、(*E*)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol) の EtCN 溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて加え、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。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 = 2 : 1) で単離精製して 4-(トシルアミノ)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム **2-3-3** を得た。

(*E*)-4-(トシルアミノ)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム

収率 39%、収量 13.6 mg、無色油状

R<sub>f</sub> 値 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.75 (s, 3H), 2.28 (t,  $J = 5.6\text{ Hz}$ , 2H),

2.41 (s, 3H), 3.12 (dt,  $J = 5.6, 5.9$  Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.11 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.24-7.40 (m, 7H), 7.52-7.62 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 15.6, 21.9, 35.6, 39.8, 76.0, 127.4, 128.3, 128.4, 128.9, 130.0, 137.6, 138.5, 143.6, 156.0.

IR (neat) 3287, 3030, 2925, 1598, 1495, 1451, 1367, 1328, 1211, 1159, 1092, 1020, 916, 815, 753, 700, 667, 552  $\text{cm}^{-1}$ .

(Z)-4-(トシルアミノ)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム

収率 30%、収量 10.5 mg、無色油状

Rf 値 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.76 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.47 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.11 (dt,  $J = 5.3, 6.9$  Hz, 2H), 4.83 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 7.22-7.41 (m, 7H), 7.56-7.64 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 20.2, 21.5, 29.6, 39.7, 75.7, 127.1, 128.0, 128.3, 128.5, 129.6, 136.6, 137.4, 143.3, 155.5.

IR (neat) 3281, 3032, 2923, 1598, 1495, 1434, 1368, 1328, 1159, 1091, 1043, 916, 815, 750, 700, 665, 552  $\text{cm}^{-1}$ .

**(Entry 2)** THF 溶媒で *E* 体のオキシムアジリジンを用いた反応(SN-203)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) の THF 溶液 (1.0 mL) を  $-78$   $^{\circ}\text{C}$  に冷却し、(*E*)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol) の THF 溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて加え、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライト

ろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。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 = 2 : 1)で単離精製して 4-(トシルアミノ)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム **2-3-3** を得た。

(*E*)-4-(トシルアミノ)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム

収率 55%、収量 19.1 mg

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-202)と同じである。

(*Z*)-4-(トシルアミノ)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム

収率 18%、収量 6.1 mg

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-202)と同じである。

**(Entry 3)** トルエン溶媒で *E* 体のオキシムアジリジンを用いた反応  
**(SN-205)**

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) のトルエン溶液 (1.0 mL) を -78 °C に冷却し、(*E*)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol) のトルエン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて加え、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。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 = 2 : 1)で単離精製して 4-(トシルアミノ)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム **2-3-3** を得た。

(*E*)-4-(トシルアミノ)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム

収率 47%、収量 12.1 mg

形状、*R<sub>f</sub>* 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-202)と同じである。

(*Z*)-4-(トシルアミノ)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム

収率 14%、収量 3.6 mg

形状、*R<sub>f</sub>* 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-202)と同じである。

**(Entry 4)**DME 溶媒で *E* 体のオキシムアジリジンを用いた反応(SN-206)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) の DME 溶液 (1.0 mL) を -78 °C に冷却し、(*E*)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol) の DME 溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて加え、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。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 = 2 : 1)で単離精製して 4-(トシルアミノ)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム **2-3-3** を得た。



(E)-4-(トシルアミノ)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム

収率 45%、収量 15.5 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-202)と同じである。

(Z)-4-(トシルアミノ)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム

収率 19%、収量 6.8 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-202)と同じである。

**(Entry 5)**EtCN 溶媒で Z 体のオキシムアジリジンを用いた反応(SN-213)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) の EtCN 溶液 (1.0 mL) を -78 °C に冷却し、(Z)-1-(N-p-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol) の EtCN 溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて加え、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。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 = 2 : 1)で単離精製して 4-(トシルアミノ)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム **2-3-3** を得た。

(E)-4-(トシルアミノ)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム

収率 38%、収量 13.0 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-202)と同じである。

る。

(Z)-4-(トシルアミノ)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム

収率 56%、収量 19.6 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(SN-202)と同じである。

**(Entry 6)** THF 溶媒で Z 体のオキシムアジリジンを用いた反応(SN-214)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) の THF 溶液 (1.0 mL) を  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  に冷却し、(Z)-1-(*N-p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol) の THF 溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて加え、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。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 = 2 : 1)で単離精製して 4-(トシルアミノ)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム **2-3-3** を得た。

(E)-4-(トシルアミノ)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム

収率 46%、収量 16.1 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(SN-202)と同じである。

(Z)-4-(トシルアミノ)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム

収率 17%、収量 5.9 mg

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-202)と同じである。

### 溶媒検討 (Table 2-3-2)

(Entry 1)EtCN 溶媒中、四ヨウ化チタン 3.0 当量を用いた(Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシムと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SN-326)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol)の EtCN 溶液(0.6 mL)を -78 °C に冷却し、ベンズアルデヒド (15.9 mg, 0.15 mmol)の EtCN 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し、その後(Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol)の EtCN 溶液(0.7 mL)を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(A-D)を得た。

(E)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン

-2-オン O-ベンジルオキシム(A)

収率 2%、収量 0.8 mg、無色油状

Rf 値 0.39 (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.65 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.52 (dt,  $J = 5.2$  Hz, 4.6 Hz, 1H), 3.07-3.10 (m, 2H), 3.30 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 5.01 (dd,  $J = 3.1, 5.2$  Hz, 1H), 5.07 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 5.09 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 5.27 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 5H), 7.32-7.34 (m, 3H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.58-7.60 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 15.4, 21.5, 41.3, 51.6, 73.8, 75.9, 125.9, 127.0, 127.6, 127.9, 128.0, 128.4, 128.6, 129.6, 136.7, 137.9, 141.0, 143.2, 158.0.

IR (neat) 3498, 3295, 3031, 2924, 1598, 1494, 1452, 1409, 1328, 1159, 1092, 1022, 912, 814, 735, 701, 665, 553  $\text{cm}^{-1}$ .

(Z)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(B)

収率 1%、収量 0.6 mg、無色油状

Rf 値 0.25 (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.49 (s, 3H), 2.15 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.25-3.34 (m, 2H), 3.40-3.44 (m, 1H), 4.92 (dd,  $J = 3.4, 7.9$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.98 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 10H), 7.66-7.68 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 19.7, 21.5, 42.6, 48.4, 74.0, 75.9, 126.2, 127.2, 128.0, 128.3, 128.4, 128.5, 128.5, 129.7, 136.8, 137.3, 141.6, 143.3,

155.8.

IR (neat) 3495, 3290, 3032, 2924, 2254, 1599, 1494, 1452, 1328, 1159, 1092, 1052, 912, 814, 734, 701, 666, 553  $\text{cm}^{-1}$ .

(E)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(C)

収率 4%、収量 1.9 mg、無色油状

Rf 値 0.31 (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.58 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.75 (dt,  $J = 5.2, 6.7$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 6.4, 6.7$  Hz, 2H), 3.26 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.79 (dd,  $J = 5.2, 7.6$  Hz, 1H), 4.87 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 5.03 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 7.01-7.02 (m, 2H), 7.21-7.40 (m, 10H), 7.61-7.63 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 16.4, 21.5, 43.3, 52.5, 72.9, 75.8, 125.6, 127.0, 127.5, 128.0, 128.1, 128.3, 128.6, 129.7, 136.8, 137.9, 141.8, 143.4, 158.0.

IR (neat) 3506, 3279, 3031, 2928, 1706, 1598, 1495, 1452, 1327, 1159, 1092, 1020, 815, 738, 701, 664, 552  $\text{cm}^{-1}$ .

(Z)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(D)

収率 57%、収量 25.9 mg、無色油状

Rf 値 0.21 (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.65 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.71 (d,  $J =$

4.3 Hz, 1H), 2.91 (ddd,  $J = 5.8, 6.7, 12.8$  Hz, 1H), 3.00 (ddd,  $J = 5.8, 8.5, 12.8$  Hz, 1H), 3.57 (ddd,  $J = 6.7, 7.3, 8.5$  Hz, 1H), 4.77 (dd,  $J = 4.3, 7.3$  Hz, 1H), 4.80 (dd,  $J = 5.8, 5.8$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 7.11-7.13 (m, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.24-7.25 (m, 3H), 7.29-7.37 (m, 5H), 7.52 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 18.4, 21.4, 41.4, 46.4, 72.6, 75.8, 126.1, 127.0, 128.0, 128.0, 128.4, 128.5, 129.6, 136.4, 137.2, 141.4, 143.3, 156.6.

IR (neat) 3504, 3289, 3032, 2925, 1599, 1494, 1451, 1328, 1159, 1092, 1023, 912, 815, 734, 703, 665, 553  $\text{cm}^{-1}$ .

**(Entry 2)** THF 溶媒中、四ヨウ化チタン 3.0 当量を用いた (Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシムと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SN-221)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) の THF 溶液 (0.6 mL) を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、ベンズアルデヒド (15.9 mg, 0.15 mmol) の THF 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し、その後 (Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol) の THF 溶液 (0.7 mL) を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ) で単離精製して

4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(A-D)を得た。

(E)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(C)

収率 25%、収量 11.4 mg

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(D)

収率 7%、収量 3.0 mg

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

添加剤としての Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub> の効果の検討 (Table 2-3-3)

(Entry 1) THF 溶媒中、四ヨウ化チタン 2.25 当量とチタニウムテトライソプロポキシド 0.75 当量を用いた (Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシムと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SN-242)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (125.0 mg, 0.225 mmol) とチタニウムテトライソプロポキシド (0.075 mL, 0.075 mmol) の THF 溶液 (0.6 mL) を 0 °C に冷却し、(Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol)

の THF 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し 30 分攪拌した後に -78 °C に冷却し、ベンズアルデヒド (15.9 mg, 0.15 mmol) の THF 溶液 (0.7 mL) を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ) で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム (**A-D**) を得た。

(*E*)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム (**A**)

収率 16%、収量 7.2 mg

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については (SN-326) と同じである。

(*Z*)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム (**D**)

収率 18%、収量 8.1 mg

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については (SN-326) と同じである。

(Entry 2) THF 溶媒中、四ヨウ化チタン 1.5 当量とチタニウムテトライソプロポキシド 1.5 当量を用いた (*Z*)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)



エタノン *O*-ベンジルオキシムと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応 (SN-230)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (83.3 mg, 0.15 mmol) とチタニウムテトライソプロポキシド (0.15 mL, 0.15 mmol) の THF 溶液 (0.6 mL) を 0 °C に冷却し、(Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol) の THF 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し 30 分攪拌した後に -78 °C に冷却し、ベンズアルデヒド (15.9 mg, 0.15 mmol) の THF 溶液 (0.7 mL) を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ) で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム (A-D) を得た。

(E)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム (A)

収率 27%、収量 12.4 mg

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については (SN-326) と同じである。

(Z)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム (B)

収率 7%、収量 3.1 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(E)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(C)

収率 8%、収量 3.7 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(D)

収率 27%、収量 12.4 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

**(Entry 3)** THF 溶媒中、四ヨウ化チタン 0.75 当量とチタニウムテトライソプロポキシド 2.25 当量を用いた(Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシムと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SN-243)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン(41.7 mg, 0.075 mmol)とチタニウムテトライソプロポキシド(0.225 mL, 0.225 mmol)の THF 溶液(0.6 mL)を 0 °C に冷却し、(Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシム(34.4 mg, 0.10 mmol)の THF 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し 30 分攪拌した後に -78 °C に冷却し、ベンズアルデヒド(15.9 mg, 0.15

mmol)の THF 溶液(0.7 mL)を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(A-D)を得た。

(E)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(A)

収率 9%、収量 4.1 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(E)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(C)

収率 2%、収量 0.9 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(D)

収率 14%、収量 6.5 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じであ

る。

#### 温度検討 (Table 2-3-4)

**(Entry 1)** EtCN 溶媒中、四ヨウ化チタン 3.0 当量を用いた (Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシムと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SN-305)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) の EtCN 溶液 (0.6 mL) を -100 °C に冷却し、ベンズアルデヒド (15.9 mg, 0.15 mmol) の EtCN 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し、その後 (Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol) の EtCN 溶液 (0.7 mL) を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(A-D)を得た。

(E)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(A)

収率 4%、収量 1.8 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(B)

収率 5%、収量 2.3 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(E)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(C)

収率 0.5%、収量 0.2 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(D)

収率 30%、収量 13.4 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

**(Entry 2)** EtCN 溶媒中、四ヨウ化チタン 3.0 当量を用いた(Z)-1-(N-p-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシムと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SN-326)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)の EtCN 溶液(0.6 mL)を-78 °Cに冷却し、ベンズ

アルデヒド (15.9 mg, 0.15 mmol) の EtCN 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し、その後 (Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol) の EtCN 溶液 (0.7 mL) を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ) で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム (**A-D**) を得た。

(E)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム (**A**)

収率 2%、収量 0.8 mg

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については (SN-326) と同じである。

(Z)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム (**B**)

収率 1%、収量 0.6 mg

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については (SN-326) と同じである。

(E)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン

-2-オン O-ベンジルオキシム(C)

収率 4%、収量 1.9 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(D)

収率 57%、収量 25.9 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(SN-326)と同じである。

**(Entry 3)** EtCN 溶媒中、四ヨウ化チタン 3.0 当量を用いた(Z)-1-(*N-p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシムと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SN-323)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol)の EtCN 溶液(0.6 mL)を -40 °C に冷却し、ベンズアルデヒド (15.9 mg, 0.15 mmol)の EtCN 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し、その後(Z)-1-(*N-p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol)の EtCN 溶液(0.7 mL)を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)で単離精製して

4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(A-D)を得た。

(E)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(A)

収率 2%、収量 0.8 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(B)

収率 1%、収量 0.5 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(E)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(C)

収率 4%、収量 2.0 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(D)

収率 41%、収量 18.5 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。



**(Entry 4)** EtCN 溶媒中、四ヨウ化チタン 3.0 当量を用いた (Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシムと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SN-308)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) の EtCN 溶液 (0.6 mL) を 0 °C に冷却し、ベンズアルデヒド (15.9 mg, 0.15 mmol) の EtCN 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し、その後 (Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol) の EtCN 溶液 (0.7 mL) を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(A-D)を得た。

(E)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(A)

収率 1%、収量 0.7 mg

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン

-2-オン O-ベンジルオキシム(B)

収率 6%、収量 2.7 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(E)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(C)

収率 1%、収量 0.7 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(D)

収率 8%、収量 3.6 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

## 当量検討 (Table 2-3-5)

(Entry 1)EtCN 溶媒中、四ヨウ化チタン 3.5 当量を用いた(Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシムと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SN-301)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (194.4 mg, 0.35 mmol)の EtCN 溶液(0.6 mL)を -78 °C に冷却し、ベンズアルデヒド(15.9 mg, 0.15 mmol)の EtCN 溶液 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL

と 3 回に分けて滴下し、その後 (Z)-1-(*N-p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol) の EtCN 溶液 (0.7 mL) を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ) で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム (**A-D**) を得た。

(E)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム (**A**)

収率 4%、収量 1.7 mg

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については (SN-326) と同じである。

(Z)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム (**B**)

収率 13%、収量 5.9 mg

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については (SN-326) と同じである。

(E)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム (**C**)

収率 3%、収量 1.3 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(D)

収率 46%、収量 20.9 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Entry 2) EtCN 溶媒中、四ヨウ化チタン 3.0 当量を用いた(Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシムと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SN-326)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)の EtCN 溶液(0.6 mL)を -78 °C に冷却し、ベンズアルデヒド(15.9 mg, 0.15 mmol)の EtCN 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し、その後(Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシム(34.4 mg, 0.10 mmol)の EtCN 溶液(0.7 mL)を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-

ベンジルオキシム(A-D)を得た。

(E)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン  
-2-オン O-ベンジルオキシム(A)

収率 2%、収量 0.8 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン  
-2-オン O-ベンジルオキシム(B)

収率 1%、収量 0.6 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(E)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン  
-2-オン O-ベンジルオキシム(C)

収率 4%、収量 1.9 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン  
-2-オン O-ベンジルオキシム(D)

収率 57%、収量 25.9 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

**(Entry 3)** EtCN 溶媒中、四ヨウ化チタン 2.5 当量を用いた (Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシムと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SN-302)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (138.9 mg, 0.25 mmol) の EtCN 溶液 (0.6 mL) を -78 °C に冷却し、ベンズアルデヒド (15.9 mg, 0.15 mmol) の EtCN 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し、その後 (Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol) の EtCN 溶液 (0.7 mL) を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(A-D)を得た。

(E)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(A)

収率 3%、収量 1.5 mg

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(B)

収率 3%、収量 1.3 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(E)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(C)

収率 5%、収量 2.5 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(D)

収率 33%、収量 15.1 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

**(Entry 4)** EtCN 溶媒中、四ヨウ化チタン 3.0 当量を用いた(Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシムと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SN-331)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)の EtCN 溶液(0.6 mL)を -78 °C に冷却し、ベンズアルデヒド(11.7 mg, 0.11 mmol)の EtCN 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し、その後(Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシム(34.4 mg, 0.10 mmol)の EtCN 溶液(0.7 mL)を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(**A-D**)を得た。

(E)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(**A**)

収率 3%、収量 1.2 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(**B**)

収率 1%、収量 0.4 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(E)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(**C**)

収率 3%、収量 1.3 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。



(Z)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(D)

収率 33%、収量 14.9 mg

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

**(Entry 5)** EtCN 溶媒中、四ヨウ化チタン 4.5 当量を用いた(Z)-1-(N-p-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシム 1.5 当量とベンズアルデヒドの付加反応(SN-333)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (250.0 mg, 0.45 mmol) の EtCN 溶液 (0.6 mL) を -78 °C に冷却し、ベンズアルデヒド (10.6 mg, 0.10 mmol) の EtCN 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し、その後(Z)-1-(N-p-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシム (51.7 mg, 0.15 mmol) の EtCN 溶液 (0.7 mL) を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(A-D)を得た。

(E)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(A)

収率 4%、収量 2.1 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(E)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(C)

収率 5%、収量 2.5 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(D)

収率 47%、収量 21.2 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

添加剤の検討 (Table 2-3-6)

(Entry 1)EtCN 溶媒中、添加剤として乾燥させたシリカゲル(300 mg / mmol)を用いた、四ヨウ化チタン 3.0 当量による(Z)-1-(N-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシムと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SN-332)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)と乾燥させたシリカゲル(45.0 mg)の EtCN 溶液(0.6 mL)を-78 °Cに冷却し、ベンズアルデヒド(15.9 mg, 0.15 mmol)の

EtCN 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し、その後 (Z)-1-(N-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol) の EtCN 溶液 (0.7 mL) を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ) で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム (**A-D**) を得た。

(E)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム (**A**)

収率 1%、収量 0.7 mg

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については (SN-326) と同じである。

(Z)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム (**B**)

収率 2%、収量 0.9 mg

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については (SN-326) と同じである。

(E)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン

-2-オン O-ベンジルオキシム(C)

収率 2%、収量 1.1 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(D)

収率 20%、収量 9.3 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

**(Entry 2)** EtCN 溶媒中、添加剤として乾燥させた MS4A (300 mg / mmol) を用いた、四ヨウ化チタン 3.0 当量による (Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシムと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SN-335)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) と乾燥させた MS4A (30.0 mg) の EtCN 溶液 (0.6 mL) を -78 °C に冷却し、ベンズアルデヒド (15.9 mg, 0.15 mmol) の EtCN 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し、その後 (Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol) の EtCN 溶液 (0.7 mL) を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層

クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(A-D)を得た。

(E)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(A)

収率 2%、収量 0.8 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(B)

収率 1%、収量 0.5 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(E)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(C)

収率 6%、収量 2.6 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(D)

収率 50%、収量 22.7 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

**(Entry 3)** EtCN 溶媒中、添加剤として  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  1.5 当量を用いた、四ヨウ化チタン 3.0 当量による (Z)-1-(N-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシムと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応 (SN-334)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) の EtCN 溶液 (0.6 mL) を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、ベンズアルデヒド (15.9 mg, 0.15 mmol) の EtCN 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し、続けて  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (21.3 mg, 0.15 mmol) を加え、その後 (Z)-1-(N-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol) の EtCN 溶液 (0.7 mL) を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム (A-D) を得た。

(E)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム (A)

収率 3%、収量 1.6 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(B)

収率 4%、収量 2.0 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(E)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(C)

収率 2%、収量 1.1 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(D)

収率 72%、収量 32.6 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Entry 4)EtCN 溶媒中、添加剤として  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  1.0 当量を用いた、四ヨウ化チタン 3.0 当量による(Z)-1-(N-p-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシムと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SN-337)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン

(166.6 mg, 0.30 mmol)の EtCN 溶液(0.6 mL)を -78 °C に冷却し、ベンズアルデヒド(15.9 mg, 0.15 mmol)の EtCN 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し、続けて  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (14.2 mg, 0.10 mmol)を加え、その後 (Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシム(34.4 mg, 0.10 mmol)の EtCN 溶液(0.7 mL)を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム (**A-D**)を得た。

(*E*)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(**A**)

収率 3%、収量 1.6 mg

形状、 $R_f$  値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(SN-326)と同じである。

(*Z*)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(**B**)

収率 7%、収量 3.1 mg

形状、 $R_f$  値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(SN-326)と同じである。



(E)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(C)

収率 3%、収量 1.6 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(D)

収率 67%、収量 30.4 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(SN-326)と同じである。

構造決定(Scheme 2-3-2)

(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オンの O-ベンジルオキシム化反応(SN-252)

10 mL ヘルツ中、(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン(8.6 mg, 0.025 mmol)の室温の水溶液(2.0 mL)に O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(5.1 mg, 0.032 mmol)を加えた後、炭酸水素ナトリウム(2.9 mg, 0.032 mmol)を加え、11.5 時間攪拌した。その後、ジクロロメタンで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 1 : 3 : 1)で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン

-2-オン *O*-ベンジルオキシム(A, B)を得た。

(E)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン  
-2-オン *O*-ベンジルオキシム(A)

収率 74%、収量 8.4 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(syn)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン  
-2-オン *O*-ベンジルオキシム(B)

収率 22%、収量 2.5 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オンの *O*-ベンジルオキシム化反応(SN-253)

10 mL ヘルツ中、(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン(7.1 mg, 0.020 mmol)の室温の水溶液(2.0 mL)に *O*-ベンジルヒドロキシシルアミン塩酸塩(4.2 mg, 0.027 mmol)を加えた後、炭酸水素ナトリウム(2.4 mg, 0.027 mmol)を加え、12 時間攪拌した。その後、ジクロロメタンで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 1 : 3 : 1)で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(C, D)を得た。

(E)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン  
-2-オン O-ベンジルオキシム(C)

収率 53%、収量 4.8 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

(Z)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン  
-2-オン O-ベンジルオキシム(D)

収率 20%、収量 1.8 mg

形状、Rf 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-326)と同じである。

アルデヒドの基質検討 (Table 2-3-7)

(Entry 2)求電子剤として 4-メトキシベンズアルデヒドを用いたアザアルドール反応(SN-366)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol)の EtCN 溶液(0.6 mL)を -78 °C に冷却し、4-メトキシベンズアルデヒド(20.4 mg, 0.15 mmol)の EtCN 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し、続けて BF<sub>3</sub>・OEt<sub>2</sub> (21.3 mg, 0.15 mmol)を加え、その後(Z)-1-(N-p-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシム(34.4 mg, 0.10 mmol)の EtCN 溶液(0.7 mL)を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により -26 °C まで 6 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt%亜硫酸水素ナトリウム

水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2回あげ)で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシムを得た。

収率 quant.、dr = (7 / 14 / 2 / 77)、収量 50.0 mg、無色油状

(Z)-(anti)-4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(D)

Rf 値 0.10 (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2回あげ)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.68 (s, 3H), 2.29 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.84-2.89 (m, 1H), 2.95-3.00 (m, 1H), 3.53-3.58 (m, 1H), 3.80(s, 3H), 4.63 (dd, *J* = 5.5, 5.8 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 4.3, 7.9 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.79-6.81 (m, 2H), 7.06-7.08 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 5H), 7.51-7.53 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 18.2, 21.5, 41.5, 46.4, 55.3, 72.5, 76.0, 114.0, 127.1, 127.4, 128.1, 128.4, 128.6, 129.6, 133.3, 136.4, 137.2, 143.3, 156.7, 159.5.

IR (neat) 3502, 3287, 3032, 2926, 1610, 1512, 1453, 1370, 1327, 1248, 1159, 1091, 1032, 911, 815, 734, 700, 666, 552 cm<sup>-1</sup>.

**(Entry 3)** 求電子剤として 4-クロロベンズアルデヒドを用いたアザアルドール反応(SN-365)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) の EtCN 溶液 (0.6 mL) を -78 °C に冷却し、4-クロロベンズアルデヒド (21.1 mg, 0.15 mmol) の EtCN 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し、続けて  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (21.3 mg, 0.15 mmol) を加え、その後 (Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol) の EtCN 溶液 (0.7 mL) を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)で単離精製して 4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシムを得た。

収率 93%、 $\text{dr} = (6 / 21 / 4 / 69)$ 、収量 45.5 mg、無色油状

(Z)-(*anti*)-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシム(D)

R<sub>f</sub> 値 0.10 (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.67 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.78 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 2.95 (ddd,  $J = 5.8, 6.7, 13.1$  Hz, 1H), 3.03 (ddd,  $J = 6.1, 8.2, 13.1$  Hz, 1H), 3.53 (ddd,  $J = 6.7, 6.7, 8.2$  Hz, 1H), 4.79 (dd,  $J = 5.8, 6.1$  Hz, 1H), 4.82 (dd,  $J = 4.9, 6.7$  Hz, 1H), 4.92 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.98 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 7.05-7.07 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 4H), 7.26-7.29 (m, 2H),

7.33-7.38 (m, 3H), 7.54-7.56 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 18.8, 21.5, 41.3, 46.5, 71.8, 76.0, 127.0, 127.4, 128.1, 128.5, 128.5, 128.6, 128.6, 129.7, 133.6, 136.3, 137.0, 139.9, 143.5, 156.1.

IR (neat) 3497, 3290, 3031, 2926, 2873, 1597, 1492, 1450, 1368, 1330, 1211, 1159, 1018, 918, 817, 747, 698, 620, 555  $\text{cm}^{-1}$ .

**(Entry 4)** 求電子剤としてシクロヘキサンカルバルデヒドを用いたアザアルドール反応(SN-367)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) の EtCN 溶液 (0.6 mL) を  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  に冷却し、シクロヘキサンカルバルデヒド (16.8 mg, 0.15 mmol) の EtCN 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し、続けて  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (21.3 mg, 0.15 mmol) を加え、その後 (Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol) の EtCN 溶液 (0.7 mL) を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)で単離精製して 4-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン *O*-ベンジルオキシムを得た。

収率 54%、 $\text{dr} = (- / 23 / - / 77)$ 、収量 25.1 mg、無色油状

(Z)-(anti)-4-シクロヘキシル-4-ヒドロキシ-3-((トシルアミノ)メチル)ブタン-2-オン O-ベンジルオキシム(D)

Rf 値 0.07 (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.90-0.96 (m, 1H), 1.04-1.12 (m, 5H), 1.41-1.43 (m, 3H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.68-1.70 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.13-3.19 (m, 1H), 3.24-3.33 (m, 2H), 3.58-3.61 (m, 1H), 4.92 (dd,  $J = 4.9, 7.0$  Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 5H), 7.66-7.67 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 18.3, 21.5, 25.6, 25.8, 26.2, 30.3, 41.0, 42.3, 42.6, 75.6, 75.8, 127.1, 127.9, 128.3, 128.4, 129.6, 136.7, 137.4, 143.3, 156.4.

IR (neat) 3521, 3285, 3033, 2926, 2855, 2253, 1599, 1449, 1327, 1210, 1159, 1091, 1043, 912, 814, 734, 700, 667, 554  $\text{cm}^{-1}$ .

**(Entry 5)**求電子剤として 3-フェニルプロパナールを用いたアザアルドール反応(SN-370)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) の EtCN 溶液 (0.6 mL) を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、3-フェニルプロパナール (20.1 mg, 0.15 mmol) の EtCN 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し、続けて  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (21.3 mg, 0.15 mmol) を加え、その後 (Z)-1-(N-p-トシル-2-アジリジニル)エタノン O-ベンジルオキシム (34.4 mg, 0.10 mmol) の EtCN 溶液 (0.7 mL) を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水

溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2回あげ)で単離精製して 4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)ヘキサン-2-オン *O*-ベンジルオキシムを得た。

収率 25%、dr = (- / 30 / 7 / 63)、収量 12.3 mg、

**(Entry 6)** 求電子剤としてシンナムアルデヒドを用いたアザアルドール反応(SN-383)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)の EtCN 溶液(0.6 mL)を -78 °C に冷却し、シンナムアルデヒド(19.8 mg, 0.15 mmol)の EtCN 溶液 0.7 mL を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下し、続けて BF<sub>3</sub> · OEt<sub>2</sub> (21.3 mg, 0.15 mmol)を加え、その後(Z)-1-(*N*-*p*-トシル-2-アジリジニル)エタノン *O*-ベンジルオキシム(34.4 mg, 0.10 mmol)の EtCN 溶液(0.7 mL)を 0.3 mL、0.2 mL、0.2 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により -31 °C まで 6 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2回あげ)で単離精製して 4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)-5-ヘキセン-2-オン *O*-ベンジルオキシムを得た。

収率 85%、dr = (10 / 15 / 3 / 72)、収量 41.0 mg、無色油状



(2Z, 4E)-(anti)-4-ヒドロキシ-6-フェニル-3-((トシルアミノ)メチル)-5-ヘキセン-2-オン O-ベンジルオキシム(D)

Rf 値 0.21 (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.82 (s, 3H), 2.13 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.05-3.10 (m, 1H), 3.13-3.18 (m, 1H), 3.45-3.49 (m, 1H), 4.41-4.44 (m, 1H), 4.72 (dd,  $J = 5.8, 6.1$  Hz, 1H), 5.03 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 6.00 (dd,  $J = 7.0, 15.9$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.20-7.22 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 9H), 7.60-7.62 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 18.5, 21.5, 41.5, 44.8, 71.5, 76.0, 126.6, 127.1, 128.1, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8, 129.7, 132.5, 136.0, 136.4, 137.2, 143.4, 156.3.

IR (neat) 3500, 3279, 3030, 2925, 2361, 2253, 1598, 1494, 1449, 1328, 1159, 1092, 1027, 972, 911, 812, 735, 698, 667, 554  $\text{cm}^{-1}$ .

### 第三章 四ヨウ化チタンにより促進される アゼチジン-3-オンの 還元的アルドール反応

#### 第二節 四ヨウ化チタンにより促進される *N-p*-トシル- アゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応

(Scheme 3-2-1) EtCN 溶媒での四ヨウ化チタンによる *N-p*-トシルアゼチジン-3-オンの開環反応 (SN-298)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) の EtCN 溶液 (1.0 mL) を -78 °C に冷却し、*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (22.5 mg, 0.10 mmol) の EtCN 溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 22.5 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。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 = 2 : 1, 3 回あげ) で単離精製して 1-(トシルアミノ)プロパン-2-オン **3-2-2** を得た。

#### 1-(トシルアミノ)プロパン-2-オン (3-2-2)

収率 43%、収量 9.7 mg、無色油状

Rf 値 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1, 3 回あげ)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.43 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 5.2

Hz, 2H), 5.07 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.74-7.76 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 21.5, 27.1, 52.1, 127.1, 129.8, 136.1, 143.8, 201.1.

IR (neat)

### 2-エチル-4-メチル-*N*-トシル-1*H*-イミダゾール(3-2-3)

収率 38%、収量 10.2 mg、無色油状

R<sub>f</sub> 値 0.69 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1, 3 回あげ)

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.16 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.83 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.1 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.74-7.76 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 11.9, 13.5, 21.7, 21.9, 115.1, 127.2, 130.2, 135.5, 137.2, 145.7, 150.2.

IR (neat) 3133, 3043, 2982, 2923, 1593, 1528, 1452, 1365, 1302, 1246, 1180, 1129, 1101, 1053, 821, 763, 741, 704, 670, 590, 540  $\text{cm}^{-1}$ .

**(Scheme 3-2-2)**  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶媒での四ヨウ化チタンによる *N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オンの開環反応 (**SN-299**)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (1.0 mL) を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オン (22.5 mg, 0.10 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 20 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽

出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。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 = 2 : 1, 3 回あげ)で単離精製して 1-(トシルアミノ)プロパン-2-オン **3-2-2** を得た。

#### 1-(トシルアミノ)プロパン-2-オン(3-2-2)

収率 63%、収量 14.4 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-298)と同じである。

(Scheme 3-2-3)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶媒での四ヨウ化チタン 3.0 当量を用いた *N-p*-トシルアゼチジン-3-オンと 1.5 当量のベンズアルデヒドのアルドール型付加反応(SN-303)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液(1.0 mL)を  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  に冷却し、ベンズアルデヒド(15.9 mg, 0.15 mmol)の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 1.0 mL を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、その後 *N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(22.5 mg, 0.10 mmol)の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2)で単離精製して(*E*)-4-フェニル-1-(トシルアミノ)-3-

ブテン-2-オン **3-2-5** を得た。

(E)-4-フェニル-1-(トシルアミノ)-3-ブテン-2-オン(3-2-5)

収率 3%、収量 1.0 mg、無色油状

Rf 値 0.46 (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 5 : 3 : 2, 2 回あげ)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.34 (s, 3H), 4.06 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 5.43 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.23-7.24 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.51 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.69-7.71 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ .

1-(トシルアミノ)プロパン-2-オン(3-2-2)

収率 84%、収量 19.2 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(SN-298)と同じである。

(Scheme 3-2-4) $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶媒中 0 °C ~ rt での、四ヨウ化チタン 3.0 当量を用いた *N-p*-トシルアゼチジン-3-オンと 1.5 当量のベンズアルデヒドのアルドール型付加反応(SH-24)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (1.0 mL) を 0 °C に冷却し、ベンズアルデヒド (15.9 mg, 0.15 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 1.0 mL を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、その後 *N-p*-トシルアゼチジン-3-オン

(22.5 mg, 0.10 mmol)の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 3 : 3 : 2)で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン **3-2-4** を得た。

#### 4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン(3-2-4)

収率 痕跡量、無色油状

Rf 値 0.07 (ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 3 : 3 : 2)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.43 (s, 3H), 2.61 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 2.66 (dd,  $J = 3.4, 16.2$ , Hz, 1H), 2.86 (dd,  $J = 9.5, 16.2$ , Hz, 1H), 3.86 (dd,  $J = 4.9, 18.9$ , Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 4.9, 18.9$ , Hz, 1H), 5.09 (ddd,  $J = 3.1, 3.4, 9.5$ , Hz, 1H), 5.36 (dd,  $J = 4.9, 4.9$ , Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 7H), 7.71-7.74 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 21.5, 48.9, 52.4, 70.0, 125.4, 127.1, 128.1, 128.7, 129.8, 136.1, 142.3, 143.8, 203.4.

IR (neat) 3503, 3288, 2923, 1725, 1670, 1599, 1494, 1450, 1402, 1331, 1160, 1092, 814, 758, 702, 664, 553  $\text{cm}^{-1}$ .

#### (E)-4-フェニル-1-(トシルアミノ)-3-ブテン-2-オン(3-2-5)

収率 4%、収量 1.4 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-303)と同じである。

#### 1-(トシルアミノ)プロパン-2-オン(3-2-2)

収率 78%、収量 17.7 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-298)と同じである。

#### 添加剤及び混合ルイス酸の検討 (Table 3-2-1)

(Entry 1)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶媒中、添加剤として 1.0 当量の  $\text{TMSCl}$  を用いた、四ヨウ化チタン 3.0 当量による *N-p*-トシルアゼチジン-3-オンと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SN-306)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (1.0 mL) を 0 °C に冷却し、*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (22.5 mg, 0.10 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し 3 時間攪拌した後、 $\text{TMSCl}$  (0.013 mL, 0.10 mmol) を加え、ベンズアルデヒド (15.9 mg, 0.15 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 1.0 mL を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 17.5 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 3 : 3 : 2)

で単離精製した。

### 1-(トシルアミノ)プロパン-2-オン(3-2-2)

収率 80%、収量 18.3 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-298)と同じである。

(Entry 2)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶媒中、添加剤として 1.0 当量の NaI を用いた、四ヨウ化チタン 3.0 当量による *N-p*-トシルアゼチジン-3-オンと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SN-309)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (166.6 mg, 0.30 mmol) と NaI (15.0 mg, 0.10 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (1.0 mL) を 0 °C に冷却し、ベンズアルデヒド (15.9 mg, 0.15 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 1.0 mL を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、その後 *N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (22.5 mg, 0.10 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 18.5 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 3 : 3 : 2)で単離精製した。

### (E)-4-フェニル-1-(トシルアミノ)-3-ブテン-2-オン(3-2-5)

収率 3%、収量 0.9 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-303)と同じであ



る。

### 1-(トシルアミノ)プロパン-2-オン(3-2-2)

収率 71%、収量 16.2 mg

形状、R<sub>f</sub> 値、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、IR については(SN-298)と同じである。

(Entry 3)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶媒中、添加剤として 1.5 当量の Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub> を用いた、四ヨウ化チタン 1.5 当量による *N-p*-トシルアゼチジン-3-オンと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SH-53)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (83.3 mg, 0.15 mmol) と Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub> (1 N in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (0.15 mL, 0.15 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (1.0 mL) を 0 °C に冷却し、*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (22.5 mg, 0.10 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し 3 時間攪拌した後、TMSCl (0.013 mL, 0.10 mmol) を加え、ベンズアルデヒド (15.9 mg, 0.15 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 1.0 mL を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 16.5 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 3 : 3 : 2)で単離精製した。

### 1-(トシルアミノ)プロパン-2-オン(3-2-2)

収率 33%、収量 7.6 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-298)と同じである。

**(Entry 4)**  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶媒中、添加剤として 1.5 当量の  $\text{TiCl}_4$  を用いた、四ヨウ化チタン 1.5 当量による *N-p*-トシルアゼチジン-3-オンと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SH-25)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (83.3 mg, 0.15 mmol) と  $\text{TiCl}_4$  (1 N in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (0.15 mL, 0.15 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (1.0 mL) を 0 °C に冷却し、*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (22.5 mg, 0.10 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し 3 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド (15.9 mg, 0.15 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 1.0 mL を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 3 : 3 : 2)で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン **3-2-4** を得た。

#### 4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン(3-2-4)

収率 12%、収量 4.2 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SH-24)と同じである。

#### (E)-4-フェニル-1-(トシルアミノ)-3-ブテン-2-オン(3-2-5)

収率 12%、収量 4.0 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(SN-303)と同じである。

1-(トシルアミノ)プロパン-2-オン(3-2-2)

収率 61%、収量 14.0 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(SN-298)と同じである。

(Entry 5)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶媒中、添加剤として 1.5 当量の  $\text{TiBr}_4$  を用いた、四ヨウ化チタン 1.5 当量による *N-p*-トシルアゼチジン-3-オンと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SH-48)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (83.3 mg, 0.15 mmol) と  $\text{TiBr}_4$  (55.1 mg, 0.15 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (1.0 mL) を 0 °C に冷却し、*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (22.5 mg, 0.10 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し 3 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド (15.9 mg, 0.15 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 1.0 mL を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 3 : 3 : 2)で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン 3-2-4 を得た。

4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン(3-2-4)

収率 4%、収量 1.2 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(SH-24)と同じである。

(E)-4-フェニル-1-(トシルアミノ)-3-ブテン-2-オン(3-2-5)

収率 痕跡量

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(SN-303)と同じである。

1-(トシルアミノ)プロパン-2-オン(3-2-2)

収率 46%、収量 10.5 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(SN-298)と同じである。

(Entry 6)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶媒中、添加剤として 1.5 当量の  $\text{EtAlCl}_2$  を用いた、四ヨウ化チタン 1.5 当量による *N-p*-トシルアゼチジン-3-オンと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SN-312)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (83.3 mg, 0.15 mmol) と  $\text{EtAlCl}_2$  (0.96 N in  $^n\text{Hex}$ ) (0.16 mL, 0.15 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (1.0 mL) を 0 °C に冷却し、*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (22.5 mg, 0.10 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し 3 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド (15.9 mg, 0.15 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 1.0 mL を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 17 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライト

ろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 3 : 3 : 2)で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン **3-2-4** を得た。

4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン(**3-2-4**)

収率 12%、収量 4.2 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(**SH-24**)と同じである。

(E)-4-フェニル-1-(トシルアミノ)-3-ブテン-2-オン(**3-2-5**)

収率 21%、収量 6.6 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(**SN-303**)と同じである。

1-(トシルアミノ)プロパン-2-オン(**3-2-2**)

収率 38%、収量 8.7 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(**SN-298**)と同じである。

(**Entry 7**) $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶媒中、添加剤として 1.5 当量の  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を用いた、四ヨウ化チタン 1.5 当量による *N-p*-トシルアゼチジン-3-オンと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(**SH-28**)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (83.3 mg, 0.15 mmol) と  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.019 mL, 0.15 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (1.0 mL) を 0 °C に冷却し、*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (22.5 mg, 0.10

mmol)の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し 3 時間攪拌した後、ベンズアルデヒド(15.9 mg, 0.15 mmol)の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 1.0 mL を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 15 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 3 : 3 : 2)で単離精製した。

#### 1-(トシルアミノ)プロパン-2-オン(SN-298)

収率 78%、収量 17.8 mg

形状、 $R_f$  値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(SN-298)と同じである。

**(Scheme 3-2-5)**  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶媒中、添加剤として 1.5 当量の  $\text{TiCl}_4$  を用いた、四ヨウ化チタン 1.5 当量による *N-p*-トシルアゼチジン-3-オンと 1.5 当量のベンズアルデヒドの付加反応(SN-352)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン(83.3 mg, 0.15 mmol)と  $\text{TiCl}_4$ (1 N in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )(0.15 mL, 0.15 mmol)の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液(1.0 mL)を 0 °C に冷却し、ベンズアルデヒド(15.9 mg, 0.15 mmol)の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 1.0 mL を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、その後 *N-p*-トシルアゼチジン-3-オン(22.5 mg, 0.10 mmol)の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下

して、自然昇温により室温まで 87 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 3 : 3 : 2)で単離精製して 4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン **3-2-4** を得た。

4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン(3-2-4)

収率 15%、収量 5.0 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(**SH-24**)と同じである。

(E)-4-フェニル-1-(トシルアミノ)-3-ブテン-2-オン(3-2-5)

収率 5%、収量 1.8 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(**SN-303**)と同じである。

5-フェニル-1-トシルピロリジン-3-オン(3-2-6)

収率 23%、収量 7.2 mg、無色油状

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.41 (s, 3H), 2.57 (dd,  $J = 3.4, 18.3$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 9.2, 18.3$  Hz, 1H), 3.77 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 3.96 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 5.30 (dd,  $J = 3.4, 9.2$  Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 7H), 7.52-7.54 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ .

1-(トシルアミノ)プロパン-2-オン(3-2-2)

収率 45%、収量 10.3 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR、IR については(SN-298)と同じである。

(Scheme 3-2-6)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶媒中、添加剤として 1.5 当量の  $\text{TiCl}_4$  を用いた、四ヨウ化チタン 1.5 当量による *N-p*-トシルアゼチジン-3-オンと 1.5 当量のクロラルの付加反応(SN-353)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中、四ヨウ化チタン (83.3 mg, 0.15 mmol) と  $\text{TiCl}_4$  (1 N in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (0.15 mL, 0.15 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (1.0 mL) を 0 °C に冷却し、クロラル (22.1 mg, 0.15 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 1.0 mL を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、その後 *N-p*-トシルアゼチジン-3-オン (22.5 mg, 0.10 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、自然昇温により室温まで 13 時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで有機層を分離し、10 wt% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた。セライトろ過を行った後、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮することにより粗生成物を得た。シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン : ジクロロメタン : ジエチルエーテル = 3 : 3 : 2) で単離精製して 5,5,5-トリクロロ-4-ヒドロキシ-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン 3-2-7 を得た。

5,5,5-トリクロロ-4-ヒドロキシ-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン



**(3-2-7)**

収率 41%、収量 15.4 mg、無色油状

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(トシルアミノ)プロパン-2-オン(3-2-2)**

収率 17%、収量 3.9 mg

形状、Rf 値、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、IR については(SN-298)と同じである。

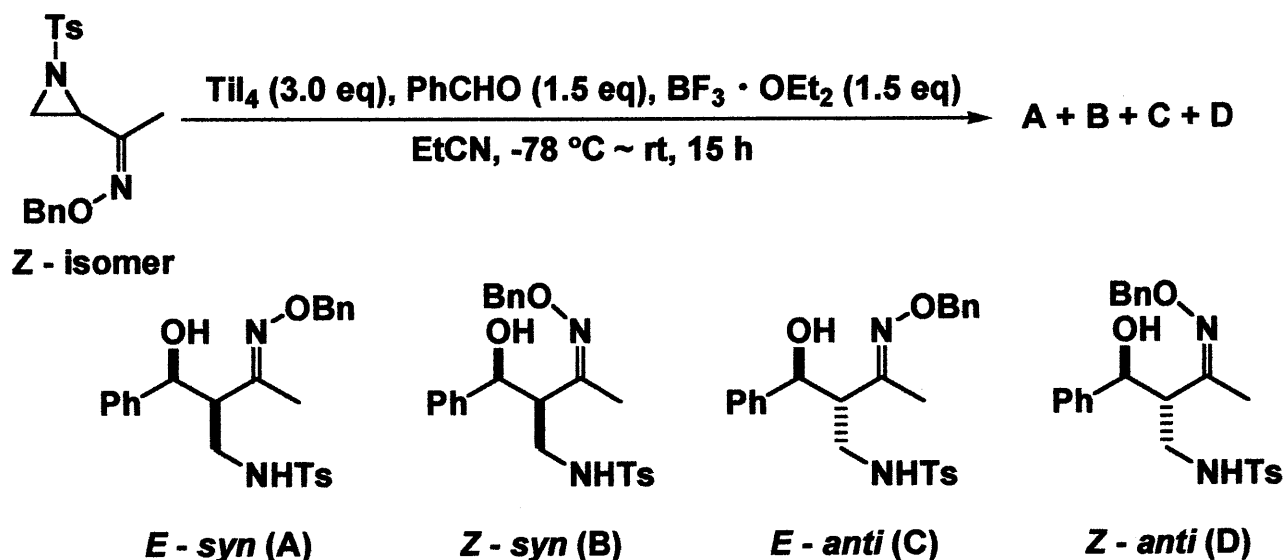
## 総括

本研究は、「四ヨウ化チタンにより促進される、2-オキシムアジリジンの還元的アザアルドール反応に関する研究」と題し、四ヨウ化チタンのルイス酸性および還元能力に注目することで、効率よくチタンエノラートを調製し、様々な反応への応用の研究について述べたもので、全三章七節より成る。

第一章においては、従来のヘテロ環の開環反応と題し、第一節では従来知られている、小、中員環の含酸素及び含窒素ヘテロ環の開環を利用した反応について種々述べた。第二節ではヘテロ環の中でも2-アシルアジリジンを用いた様々な開環反応により、 $\alpha$ -及び $\beta$ -アミノ酸誘導体を合成する方法の例を挙げた。

第二章においては、四ヨウ化チタンにより促進される2-オキシムアジリジンの還元的アザアルドール反応と題し、第一節では当研究室において以前から行われている四ヨウ化チタンを用いた $\alpha$ -ハロケトン類の還元的アルドール反応等、従来の還元的アルドール反応について述べた。第二節では四ヨウ化チタンによる2-アルコキシカルボニルアジリジンの2位選択的な開環に続く、還元的に生じたエノラートとアルデヒド及びイミンとの還元的アルドール反応について述べた。

以上述べたことを踏まえ、第三節では四ヨウ化チタンにより促進される2-オキシムアジリジンの還元的アザアルドール反応を行い、添加剤として $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用い、Z体のオキシムアジリジンを用いることで高収率、高ジアステレオ選択性で反応が進行することを見出した。

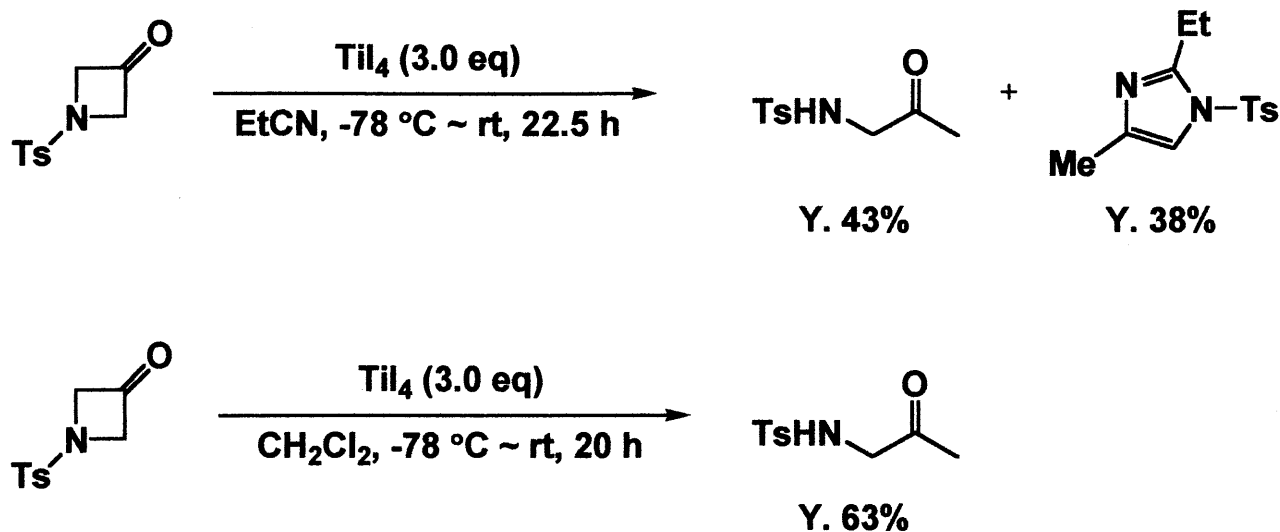


**Y. 82%, A / B / C / D = 4 / 5 / 3 / 88**

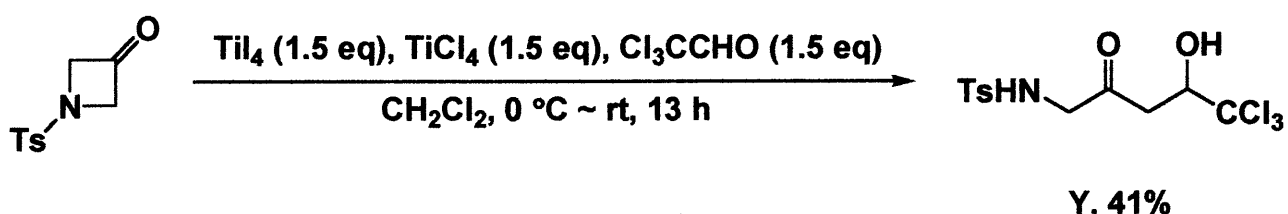
四ヨウ化チタンを用いる2-オキシムアジリジンの還元的アザアルドール反応は、四ヨウ化チタンを用いることでアジリジンの2-位への位置選択的なヨウ化物イオンの求核攻撃が起こり $\alpha$ -ヨードカルボニル化合物誘導体が生成し、この $\alpha$ -ヨードカルボニル化合物誘導体がもう一分子の四ヨウ化チタンの作用により還元的にアザエノラートを形成し、さらにこのアザエノラートがアルデヒドに求核付加することで良好な収率で目的の付加体を得られた。この反応は炭素-炭素結合を形成しつつ、有用な構造単位の一つであるジアミノアルコール誘導体の合成を可能とした。

第三章においては、四ヨウ化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応と題し、第一節では従来知られている、アゼチジンの開環を利用した反応について種々述べた。

第二節においては、四ヨウ化チタンにより促進されるアジリジンの還元的アルドール反応で得た知見を活かし、アゼチジン-3-オンに対し四ヨウ化チタンを作用させることで還元的開環反応を行った。



プロピオニトリル溶媒を用いると、溶媒への付加が進行しイミダゾール誘導体が副生成物として多量に得られてきたが、溶媒をジクロロメタンに変えることにより問題は解決された。そこでジクロロメタン中、求電子剤を用いることで還元的アルドール反応を行い、クロラルのような求電子性の高いアルデヒドを用いることで中程度の収率で反応が進行することを見出した。



四ヨウ化チタンを用いるアゼチジン-3-オンの還元的開環に続くアルドール反応は、アミノアセトンシントンの一般に形成しにくいとされる少置換側でエノラートを形成し、炭素-炭素結合形成反応へと応用可能であることを示した。

これらの反応で得られる、1,3-及び 1,4-アミノアルコールは合成中

間体として非常に有用な化合物であり、それらを高収率、高立体選択的に得られる本反応は、有機合成に広く用いられることが期待される。

## 参考文献

- 1) ジョーンズ有機化学 (上) 第2版 東京化学同人 (2000)
- 2) モリソンボイド有機化学 (上) 第6版 東京化学同人 (1994)
- 3) John McMurry, マクマリー有機化学
- 4) 有機化学序説 丸山和博, 速水醇一, 大谷晋一, 児島真平 著  
化学同人 (1980)
- 5) 田中豊助, 廣瀬正克, 有機化学～その発展と基本～ 内田老鶴圃  
(1972)
- 6) H. Hart, L. E. Craine, D. J. Hart, ハート基礎有機化学 三訂版 培  
風館 (2002)
- 7) 國枝武久, 永松朝文, 日比野俐, 前波勇, 村上泰興, ヘテロ環の化  
学—医薬品の基礎— 化学同人 (2002)
- 8) D. W. Kwon, Y. H. Kim, *J. Org. Chem.*, **67**, 9488 (2002).
- 9) P. Davoli, I. Moretti, F. Prati, H. Alper, *J. Org. Chem.*, **64**, 518 (1999).
- 10) M. T. Hancock, A. R. Pinhas, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 7125 (2003).
- 11) B. Mudryk, T. Cohen, *J. Org. Chem.*, **54**, 5657 (1989).
- 12) K. T. Mead, H. L. Yang, *J. Org. Chem.*, **55**, 2991 (1990).
- 13) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Commun.*, **2000**,  
757.
- 14) T. Inagaki, Y. Nakamura, M. Sawaguchi, N. Yoneda, S. Ayuba, S.  
Hara, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 4117 (2003).
- 15) D. M. Hodgson, T. J. Miles, J. Witherington, *Synlett*, **2002**, 310.
- 16) M. Barberis, P. G. Losada, S. Pleite, J. R. Rodriguez, J. F. Soriano,  
J. Mendiola, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4847 (2005).
- 17) O. Ploux, M. Caruso, G. Chassaing, A. Marquet, *J. Org. Chem.*, **53**,

- 3154 (1988).
- 18) J. Legters, J. G. H. Willems, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Recl. Trav. Chim. PaysBas*, **111**, 59 (1992).
  - 19) D. Tanner, P. Somfai, unpublished.
  - 20) P. Wipf, S. Venkatraman, C. P. Miller, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3639 (1995).
  - 21) F. A. Davis, H. Liu, G. V. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 5473 (1996).
  - 22) B. G. M. Burgaud, D. C. Horwell, A. Padova, M. C. Pritchard, *Tetrahedron*, **52**, 13035 (1996).
  - 23) H. Shao, Q. Zhu, M. Goodman, *J. Org. Chem.*, **60**, 790 (1995).
  - 24) P. Dauban, R. H. Dodd, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5739 (1998).
  - 25) F. A. Davis, G. V. Reddy, C. H. Liang, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5139 (1997).
  - 26) J. E. Baldwin, C. N. Farthing, A. T. Russell, C. J. Schofield, A. C. Spivey, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3761 (1996).
  - 27) K. Sato, A. P. Kozikowski, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4073 (1989).
  - 28) G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.*, **51**, 1135 (1986).
  - 29) G. A. Molander, P. J. Stengel, *J. Org. Chem.*, **60**, 6660 (1995).
  - 30) G. A. Molander, P. J. Stengel, *Tetrahedron*, **53**, 8887 (1997).
  - 31) T. Mukaiyama, Y. Ogawa, K. Kuroda, *Chem. Lett.*, **33**, 1472 (2004).
  - 32) S. Reformatsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **20**, 1210 (1887).
  - 33) R. L. Shriner, *Org. React.*, **1**, 1 (1942).
  - 34) M. Garudemar, *Organomet. Chem. Rev. A*, **8**, 183 (1972).
  - 35) S. Fukuzawa, H. Matsuzaka, S. Yoshimitsu, *J. Org. Chem.*, **65**, 1702 (2000).

- 36) G. A. Molander, G. A. Brown, I. S. Gracia, *J. Org. Chem.*, **67**, 3495 (2002).
- 37) T. Harada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **11**, 161 (1982).
- 38) T. Harada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **11**, 467 (1982).
- 39) H. Kagoshima, Y. Hashimoto, D. Oguro, K. Saigo, *J. Org. Chem.*, **63**, 691 (1998).
- 40) T. Tsuritani, S. Ito, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.*, **65**, 5066 (2000).
- 41) K. Maeda, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.*, **63**, 4558 (1998).
- 42) H. N. Borah, R. C. Boruah, J. S. Sandhu, *Chem. Commun.*, **1991**, 154.
- 43) S. Fukuzawa, T. Tsuruta, T. Fujinami, S. Sakai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 1473.
- 44) T. Ishihara, T. Yamanaka, T. Ando, *Chem. Lett.*, **13**, 1165 (1984).
- 45) J. E. Dubois, G. Axiotis, E. Bertounesque, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4371 (1985).
- 46) J. D. Parrish, D. R. Shelton, R. D. Little, *Org. Lett.*, **5**, 3615 (2003).
- 47) K. Kanai, H. Wakabayashi, T. Honda, *Org. Lett.*, **2**, 2549 (2000).
- 48) R. Hayakawa, T. Sahara, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 7939 (2000).
- 49) M. Shimizu, T. Sahara, R. Hayakawa, *Chem. Lett.*, **30**, 792 (2001).
- 50) M. Shimizu, F. Kobayashi, R. Hayakawa, *Tetrahedron*, **57**, 9591 (2001).
- 51) M. Shimizu, T. Toyoda, *Org. Biomol. Chem.*, **2**, 2891 (2004).



- 52) 豊田 忠宏, 卒業論文
- 53) R. Hayakawa, M. Shimizu, *Org. Lett.*, **2**, 4079 (2000).
- 54) R. Hayakawa, H. Makino, M. Shimizu, *Chem. Lett.*, **30**, 756 (2001).
- 55) 糸原 進, 修士論文
- 56) M. Shimizu, Y. Takeuchi, T. Sahara, *Chem. Lett.*, **30**, 1196 (2001).
- 57) M. Shimizu, K. Inayashi, T. Sahara, *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 2237 (2005).
- 58) 黒川 洋, 修士論文
- 59) M. Shimizu, H. Kurokawa, S. Nishiura, I. Hachiya, *Heterocycles*, **70**, 57 (2006).
- 60) 西浦 修司, 卒業論文
- 61) M. Shimizu, M. Tanaka, T. Itoh, I. Hachiya, *Synlett*, **2006**, 1687.
- 62) D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 2742 (1994).
- 63) V. K. Yadav, V. Sriramurthy, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 16366 (2005).
- 64) P. K. Mandel, L. A. Cabell, J. S. McMurray, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3715 (2005).
- 65) L. A. Cabell, L. W. Hedrich, J. S. McMurray, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8409 (2001).
- 66) R. H. Higgins, W. J. Faircloth, R. G. Baughman, Q. L. Eaton, *J. Org. Chem.*, **59**, 2172 (1994).
- 67) A. B. Jeziorna, J. Helinski, B. Krawiecka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2001**, 1086.
- 68) J. O. Baeg, H. Alper, *J. Org. Chem.*, **60**, 3092 (1995).
- 69) B. Alcaide, N. R. Salgado, M. A. Sierra, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 467

(1998).

- 70) J. Almena, F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron*, **50**, 5775 (1994).
- 71) M. B. Berry, D. Craig, *Synlett*, **1992**, 41.
- 72) J. Wang, Y. Hou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1919.
- 73) Z. Tan, Z. Qu, B. Chen, J. Wang, *Tetrahedron*, **56**, 7457 (2000).
- 74) J. Wang, Y. Hou, P. Wu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 2277.

## 謝 辞

本研究室に配属され、早いもので3年が過ぎようとしています。ここに本研究をまとめることができたのは研究室をはじめ、多くの方々の御協力、御指導、後支援があったからこそと深く感謝致しております。

教授である清水真先生、助教授である八谷巖先生には実験に対するものの考え方、姿勢、取り組み方など様々なことを教えていただき心から感謝しています。

M2 の沖村君、杉浦君、林君、吉田さん、いつも支えてくれてありがとうございました。M1 の石原君には学校生活以外でもいろいろとお世話になりました。波多君には、修士研究に全面的に協力してもらい大変感謝しています。事務官の森川さんにはいろいろと雑務をしていただき感謝しています。

また、経済的にも精神的にも支えてくれた両親、そしてこれまでに私を見守り励ましてくれた先輩方、友人達に深く感謝します。

最後になりましたが、皆さんの御健勝と清水研究室の益々の御発展を願って私の謝辞とさせていただきます。

平成 19 年 3 月 吉日

西 浦 修 司