

研究題目

ハロゲン化チタンにより促進される
アゼチジン-3-オン O-アルキルオキシムの
位置選択的開環反応



平成 24 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

有賀 静佳

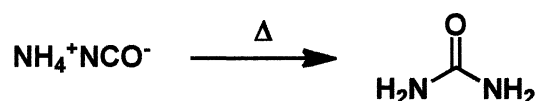
目次

	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 従来のアゼチジンを用いた開環反応	16
第二章 ハロゲン化チタンにより促進される アゼチジン-3-オン誘導体の位置選択的開環反応	
第一節 四ヨウ化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オン-オキシムおよび O-アルキルオキシムの位置選択的開環反応	24
第二節 四臭化チタン・四塩化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オン O-アルキルオキシムの位置選択的開環ハロゲン化反応	37
第三節 四臭化チタン・四塩化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オンの 位置選択的開環ハロゲン化反応	45
第三章 α -アミノ- α' -ハロケトン誘導体を用いる 新規炭素-炭素結合形成反応	
第一節 従来の α -ハロカルボニル化合物の反応	51
第二節 α -アミノ- α' -ハロケトンを用いる炭素-炭素結合形成反応	65
実験の部	68
総括	177
参考文献	181

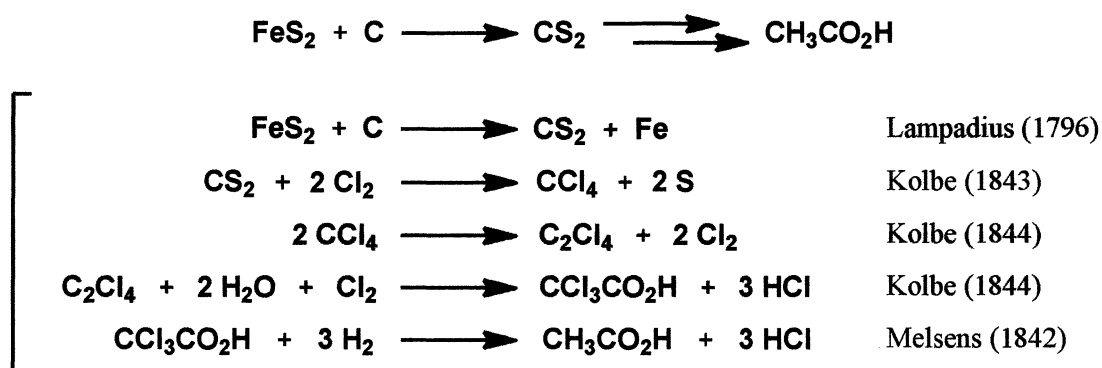
序論 ¹⁾

有機化学 (organic chemistry) は炭素化合物の化学であるといわれるが、かつては生物体 (organism) が生み出す化合物を扱う学問とされてきた。有機化合物は生命を養うものとして人類の誕生以来利用されてきたが、無機化合物と違って生命力がないとつukれないものと考えられてきた (生氣説)。したがって、実験室のフラスコの中では合成できないと考えられていた。しかし、19 世紀半ばまでに Wöhler と Kolbe らの発見によって生氣説は否定された。それ以来、近代的有機化学が急速に発展してきたのである。

1828 年に Wöhler は、無機化合物のシアン酸アンモニウム塩の水溶液を加熱することによって、有機化合物である尿素が生成することを発見した。このことから生氣説に疑問がもたれるようになった。



1844 年には Kolbe によって二硫化炭素から酢酸が合成できることが示された。二硫化炭素は黄鉄鉱 (硫化鉄) と炭素から合成できるので、完全に無機物から有機物を合成できることが証明され、生氣説は完全に否定された。



一方、Liebig は、Wöhler とともに 1832 年には有機化合物の基本単

位として“基 (radical)”の考え方を示した。また、元素分析法を確立し有機化学の実験法を考案して、実験化学としての有機化学の基礎を築いた。リービッヒ冷却管にその名前を残している。

Kekulé は 1857 年に炭素が四価の原子価をもつことを示し、1865 年にはベンゼンの構造を発表している。一方、1848 年に Pasteur によって旋光性を持つ鏡像異性体が分離され、この発見に基づいて、1874 年には van't Hoff と Le Bel によって炭素の四面体構造モデルが提案され、分子の三次元構造が理解されるようになった。

このように 19 世紀後半には有機構造論の基礎が築かれるとともに、有機反応についても多くの発見がなされ、19 世紀の半ばから 20 世紀初頭には数多くの人名反応が見いだされている。これらの反応について、真に理解して発展させていくためには、このようにして蓄積されてきた有機化合物の構造と反応に関する知識を整理し、化学結合の理論に基づいて、有機反応を反応機構によって体系化する必要があった。

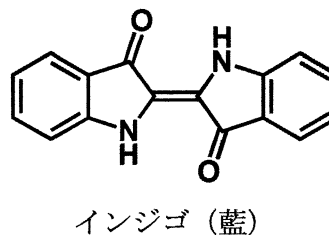
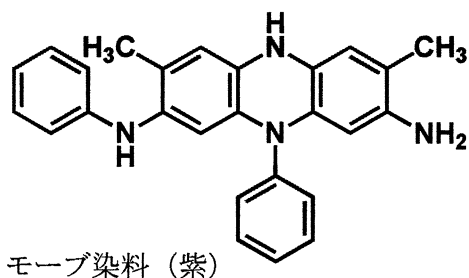
1900 年代初頭に長岡半太郎 (1865~1950)、L.Rutherford (1871~1937: イギリス)、N.Bohr (1885~1962: デンマーク) によって原子構造モデルが発表され、1919 年に Lewis と I.Langmuir (1881~1957: 米国) はオクテット則とそれに基づく共有結合の概念を提案した。1925 年に W.Heisenberg (1901~1976: ドイツ) や E.Schödinger (1887~1961: オーストリア) によって量子力学が確立されると、これに基づいた化学結合論が発展した。1931 年に Pauling は混成軌道の概念を発表し、共鳴や元素の電気陰性度の概念も提案した。

1930 年代になると、これらの化学結合理論に基づいて、それまでに知られていた有機反応が反応機構に従って体系化され、論理的に説明されるようになってきた。すなわち、Robinson と Ingold らは、結合に

かかわる電子の動きに基づいて有機反応を説明する有機電子論を構築した。電子が電子豊富なところから電子不足なところに向かって流れることによって、反応が進行する。この電子の流れを巻矢印を用いて目に見える形で反応を表すのが、有機電子論の特徴である。この方法は定性的ではあるが、極性反応の機構を理解する手法として非常にわかりやすく有用であり、現在でも有機化学者の反応理解に役立っている。

量子力学に基づく化学現象の説明は化学結合論を中心に発展していったが、有機化合物の説明には膨大な計算が必要であるために、有機化学への適応は立ち後れていた。1931年 Hückel は、分子軌道法に大胆な近似を導入して π 電子系の電子状態を計算することを可能にし、芳香族性についても説明した。1952年に福井謙一はフロンティア軌道理論を提案し、化学反応過程に量子力学を適応することを可能にした。その後コンピュータの長足の進歩と相まって、量子力学に基づく化学現象の解明が大きく発展している。

有機化学の進歩は化学工業に応用され、われわれの生活を豊かにしている。染料工業はすでに 1856 年の Perkin によるモーブ染料の発明に始まっており、1880 年には Baeyer が合成インジゴの製造に成功している。



20 世紀になると石炭、さらに石油を原料とする化学工業が発展し、Carothers によるナイロンの発明 (1935 年) から 20 世紀半ば以降には

合成繊維やプラスチックが身近なものになってきた。

有機反応化学の進歩は有機合成の力量に反映され、複雑な構造をもった化合物を選択的に合成することができるようになり、医薬品などの開発にも応用されている。20 世紀半ばに金字塔を建てたのは Woodward であろう。彼はキニーネ（1944 年）、クロロフィル（1960 年）、ビタミン B₁₂

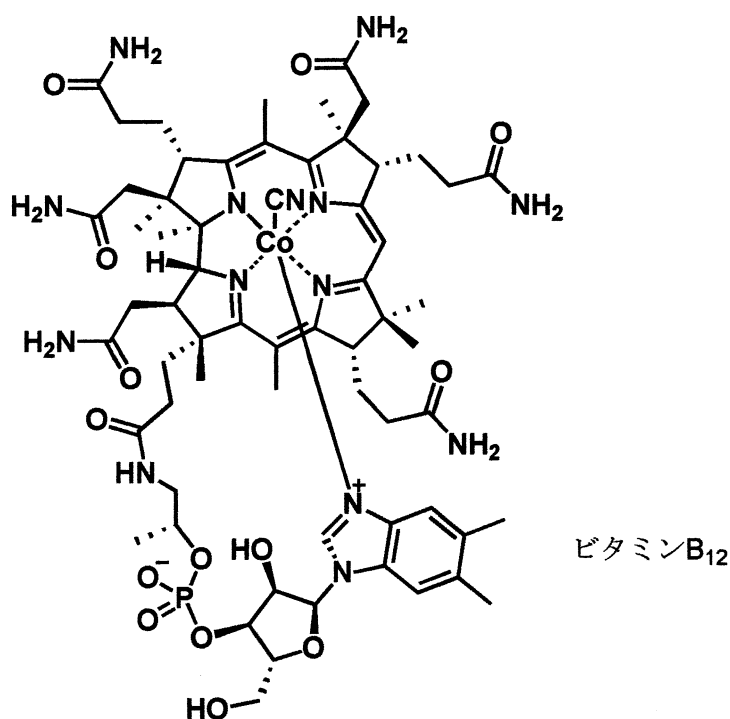
（1972 年）などを合成した。生命とかかわる生理活性な物質はエナンチオマーとしても純粋であることが重要であり、立体選択的な効率の良い合成法の開発が研究されている。

“キラル触媒による水素化と酸化反応”の業績に対して、

2001 年度のノーベル化学賞が W.S.Knowles、野依良治、K.B.Sharpless に授与された。

一方、有機化学反応機構の理解は生命科学現象を分子レベルで理解することを可能にし、生命科学の急激な発展を可能にした。有機化学は生命体がつくる物質の化学からスタートして、フラスコの化学として一般化し、再び生命のなぞを解くための基礎科学になっているといえる。

有機化学の歴史は 200 年にもならないが、20 世紀を通して大きな発展を遂げ、私たちの生活を支えるためになくてはならないものになっている。衣食住にかかわるものだけをみても、合成繊維、染料、農薬、プラスチック、塗料、接着剤など、いずれも有機化学工業の産物であ



る。液晶材料や半導体などエレクトロニクスにも有機材料が使われている。医薬品は精密有機合成の産物である。

有機化学は私たちが必要とする有用な物質をつくることができるが、それだけではなかったことをわれわれは知っている。大規模な工業の副産物として環境汚染や廃棄物処理の問題、また薬害などの問題も生み出した。これらの問題は、化学に対する知識の未熟さや過度の経済性の優先などから生じたものであり、これらの問題を解決することも化学の力にかかっている。

21世紀の有機化学の課題の一つは、環境と調和した有機化学の構築であり、また再生可能な炭素資源やエネルギーの利用と効率的な物質循環システムの開発も重要な課題となっている。このように有機化学は物質科学の中心にあり、また上で述べたように生命科学の基礎科学としてもますます重要性を増してきている。

以上述べてきたように、これからの有機反応は環境と共生していく必要があり、より毒性の低い試薬で効率的に目的物を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。本研究では、ハロゲン化チタンの Lewis 酸性を利用し、2-アルキル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン-オキシムおよび *O*-アルキルオキシムの位置選択的な開環が進行し、対応するアミノオキシムが高収率で得られたので本論で述べる。

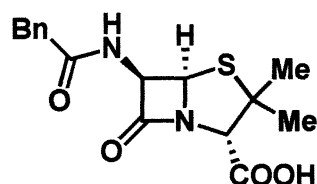
第 一 章

従来へのテロ環の開環反応

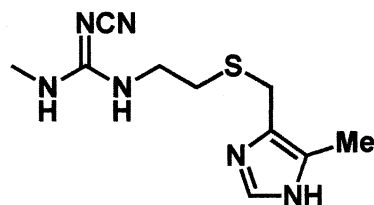
従来のヘテロ環の開環を利用した反応

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。

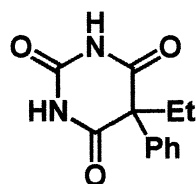
ヘテロ環式化合物は有機化学では一般的であり、これに属する有機化合物の数は最も多く、重要な生物学的特性を持っているものも多数存在する。例えば、抗生物質のペニシリン、抗潰瘍薬のシメチジン、鎮静剤のフェノバルビタール、また非栄養性甘味料のサッカリンも全てヘテロ環化合物である。^{1), 2)}



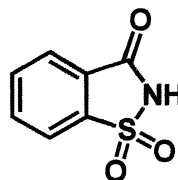
ペニシリン



シメチジン



フェノバルビタール



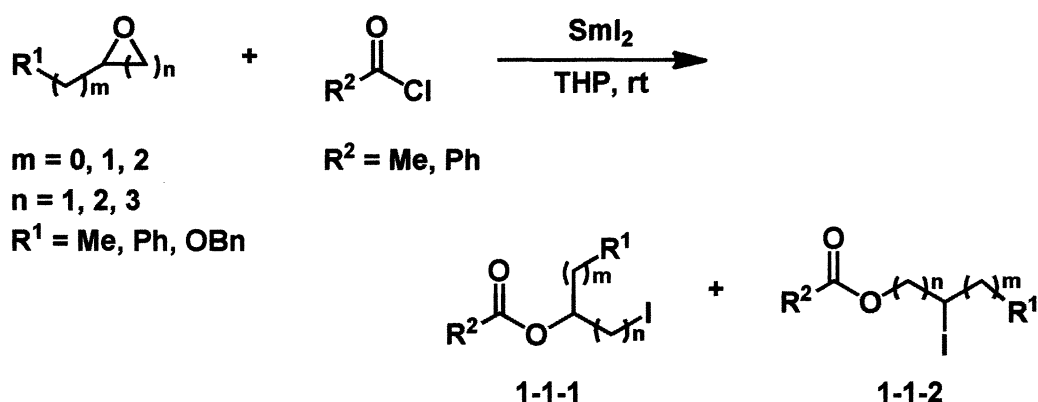
サッカリン

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。³⁾

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に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。

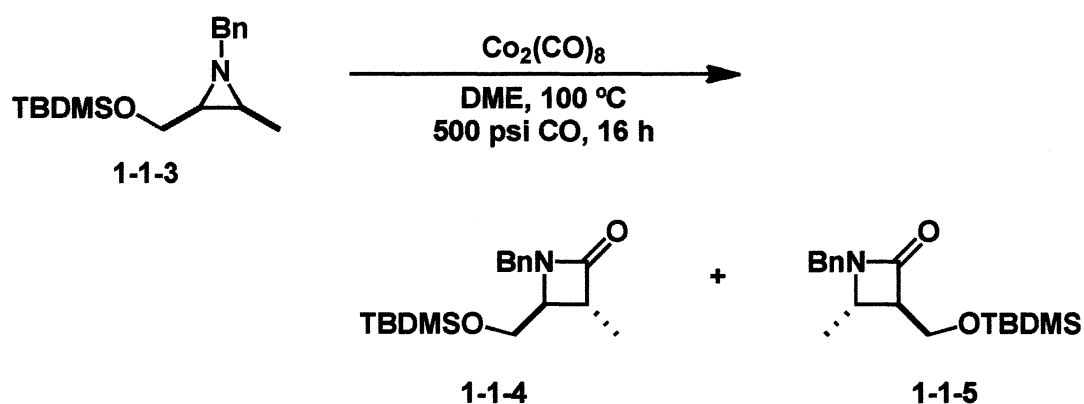
Kim らは二ヨウ化サマリウムと酸塩化物または酸無水物を用いることでオキシランやオキセタン、さらにはテトラヒドロフラン環といった小員環エーテルが開裂し、ヨードエステルを与える事を報告している (Equation 1-1-1)。⁴⁾

Equation 1-1-1 オキシラン及びオキセタンの開環反応



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

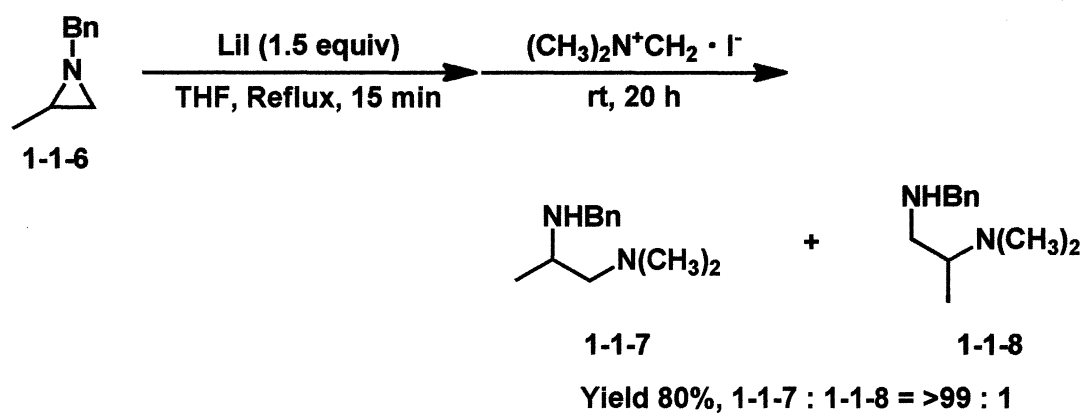
アジリジンを経合成中間体として β -ラクタムの合成や 1,2-ジアミンへの変換反応などが報告されている。Alper らは *cis*-アジリジン 1-1-3 に対し $Co_2(CO)_8$ の存在下、DME 溶媒中、一酸化炭素 500 psi の加圧条件下反応を行うことにより収率 99% (1-1-4 : 1-1-5 = 92 : 8) で目的の *trans*- β -ラクタム 1-1-4、1-1-5 を得ている (Equation 1-1-2)。⁵⁾

Equation 1-1-2 アジリジンからの β -ラクタム合成

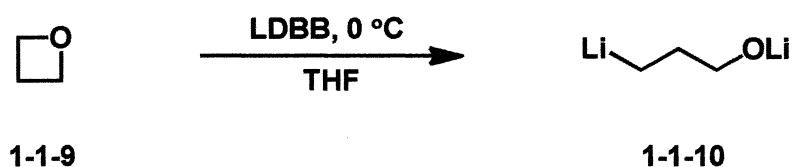
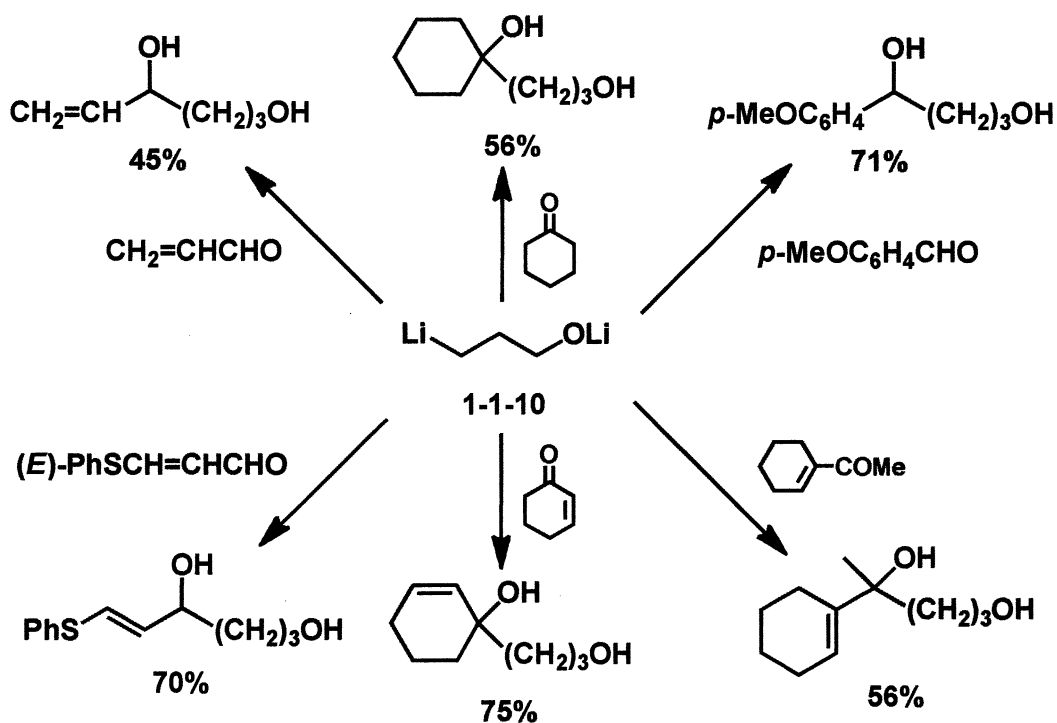
Yield 99%, 1-1-4 : 1-1-5 = 92 : 8

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)。⁶⁾

Equation 1-1-3 アジリジンの開環に伴うジアミン合成

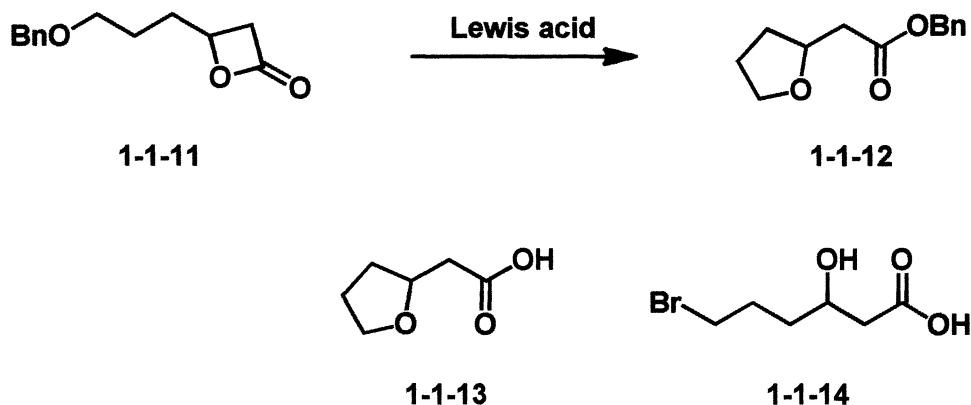


Cohen らは、リチウム・LDBB を用いた芳香族ラジカルアニオンによるオキセタン 1-1-9 の還元的リチオ化が、 γ -リチオアルコキシド 1-1-10 を生成する有用な方法であり、生じたリチウム種は様々な求電子剤と中程度から良好な収率で反応することを報告している (Equation 1-1-4)。⁷⁾

Equation 1-1-4 γ -リチオアルコキシドの反応LDBB = Lithium 4,4'-di-*tert*-butylbiphenylide

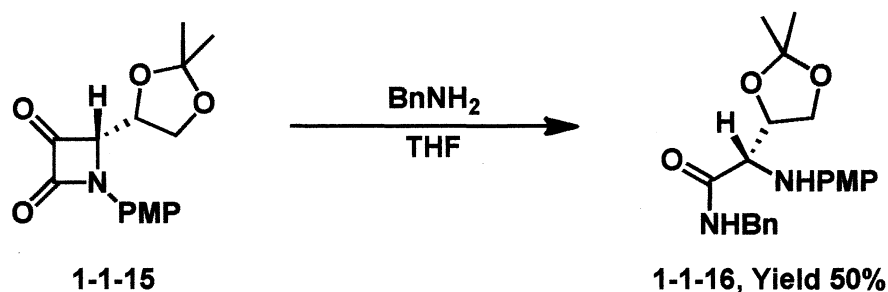
また Mead らによって、2-オキセタノン 1-1-11 の分子内開環反応によりテトラヒドロフラン環の形成を導き、用いる Lewis 酸によって異なる 3 種類の生成物 1-1-12、1-1-13、1-1-14 が得られることも報告されている (Equation 1-1-5)。⁸⁾

Equation 1-1-5 2-オキセタノンの開環反応



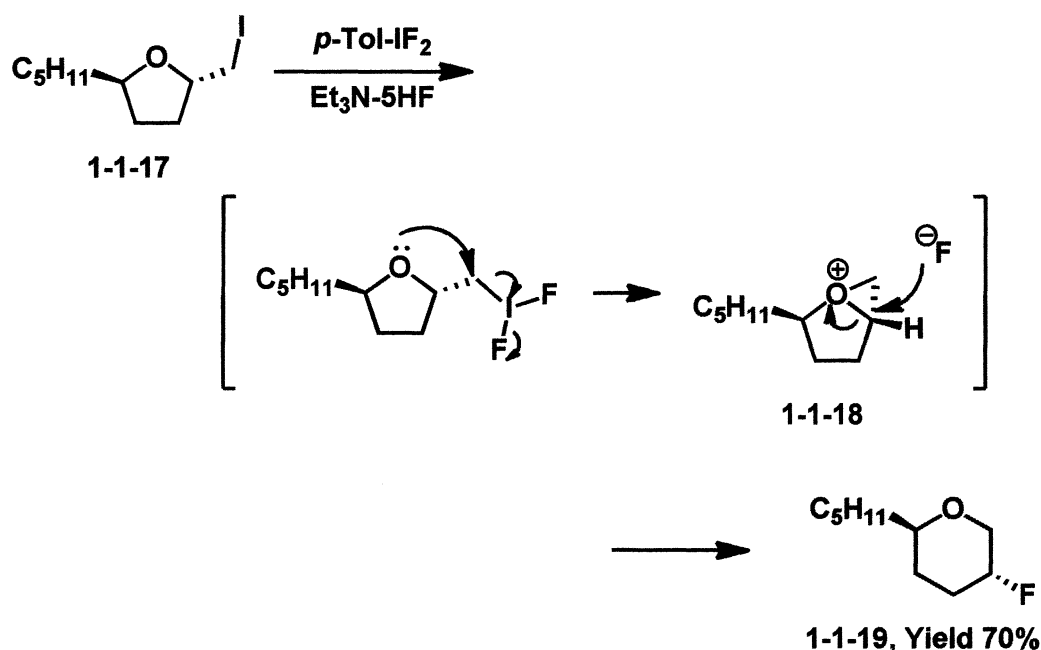
Lewis acid	Product	Yield (%)
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	1-1-12	69
TiCl_4	1-1-13	75
BBr_3	1-1-14	62

Alcaide らはイミノ- β -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 α -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)。⁹⁾

Equation 1-1-6 アゼチジン-2,3-ジオンを用いた α -アミノ酸誘導体の合成

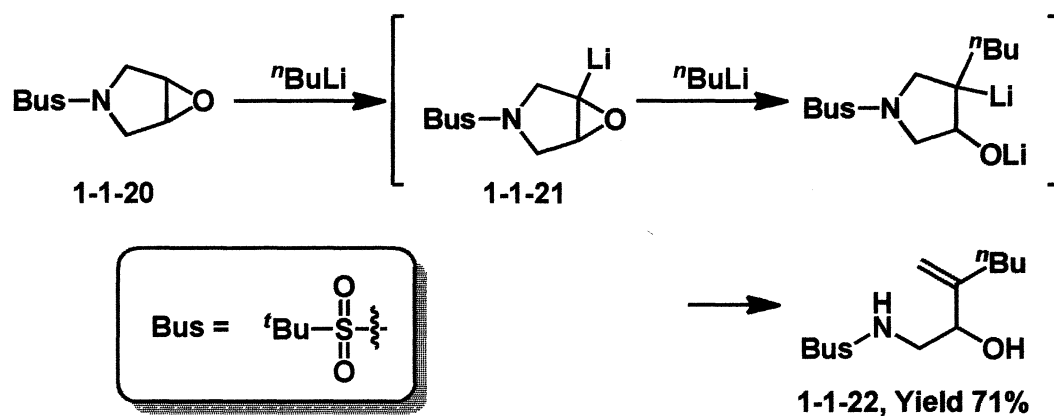
さらに、5,6-員環のような非常に安定な中員環に対しても、様々な工夫による開環反応が報告されている。原らは $\text{NEt}_3 \cdot 5\text{HF}$ の存在下 $p\text{-Tol-IF}_2$ を用いることで、置換テトラヒドロフラン 1-1-17 からオキシソニウムイオン 1-1-18 を経由して環拡大生成物 1-1-19 を与えることを報告している (Equation 1-1-7)。¹⁰⁾

Equation 1-1-7 置換テトラヒドロフランの環拡大反応



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塩基として用いることでエポキシド酸素の α 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)。¹¹⁾

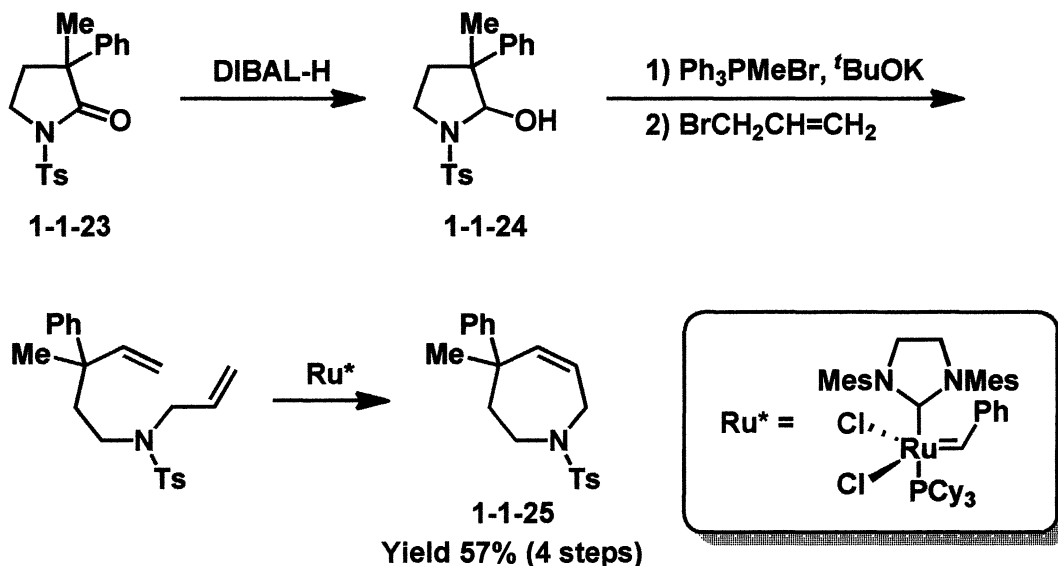
Equation 1-1-8 ジヒドロフランエポキシドからの1,2-アミノアルコール合成



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*-アシル化のワンポット反応に続く

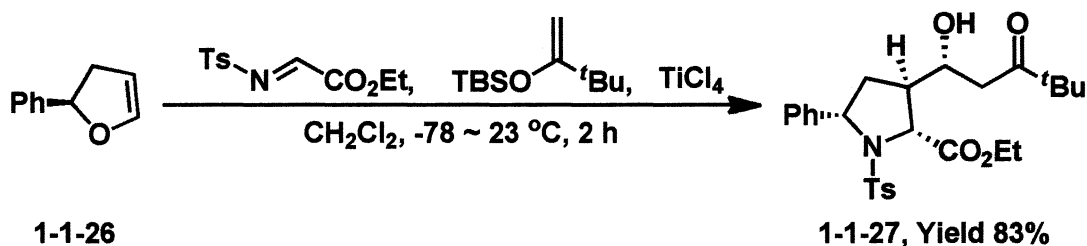
閉環メタセシスを用いることで 4,4-二置換 2,3,4,7-テトラヒドロアゼピン 1-1-25 の合成に成功している (Equation 1-1-9)。¹²⁾

Equation 1-1-9 2-ピロリジノンの環拡大反応



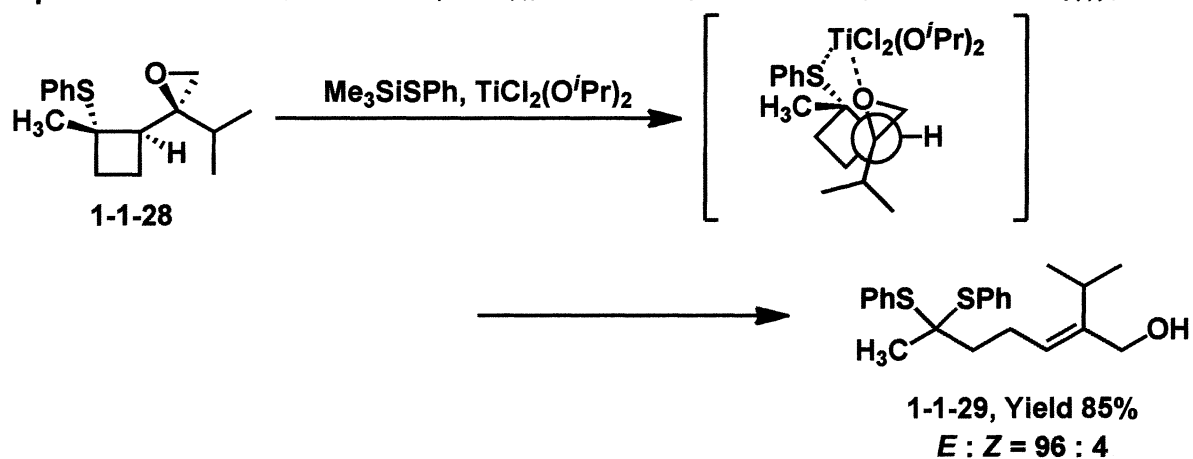
Ghosh らはジヒドロフラン 1-1-26 にイミノエステルを付加させることで開環が進行した後に、続いて閉環が起こり、立体選択的にピロリジン 1-1-27 が得られることを見出している (Equation 1-1-10)。¹³⁾

Equation 1-1-10 ジヒドロフランを用いた多置換ピロリジン合成



武田らは Lewis 酸存在下、シクロブタン環を有するオキシランやオキセタンにシリルスルフィドを作用させることにより、三置換のアリル、及びホモアリルアルコールが立体選択的に得られることを見出している (Equation 1-1-11)。¹⁴⁾

Equation 1-1-11 シリルスルフィドを用いたオキシランからのアリルアルコール合成



次節では、従来のアゼチジンを用いた開環反応について述べる。

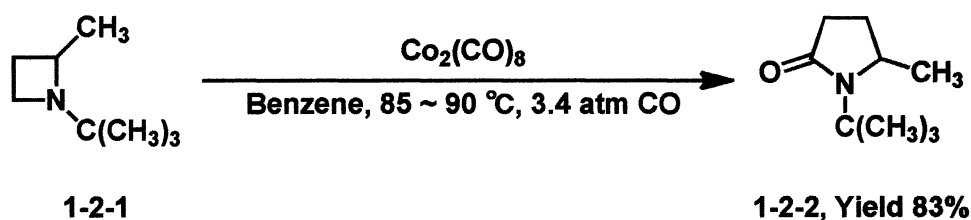
第二節

従来のアゼチジンを用いた開環反応

本節ではアゼチジンを利用した開環反応についていくつか述べる。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、アジリジンと比べて環歪みが小さく、求電子的な開環反応には窒素の活性化が必要である。この反応を行うためには通常、酸触媒の助けを必要とする。

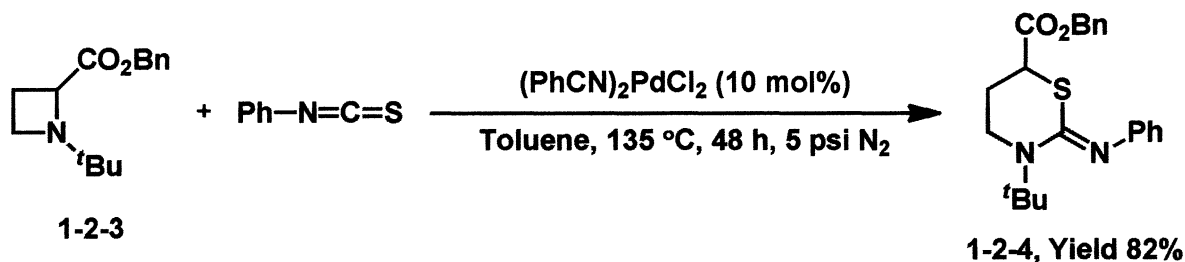
Alper らは Co 触媒を用いたアゼチジン 1-2-1 の環拡大カルボニル化によるピロリジノン 1-2-2 の合成を報告している (Equation 1-2-1)。¹⁵⁾

Equation 1-2-1 Co触媒を用いた環拡大カルボニル化反応



Alper らはまた、アゼチジン 1-2-3 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 1-2-4 の合成も報告している (Equation 1-2-2)。¹⁶⁾

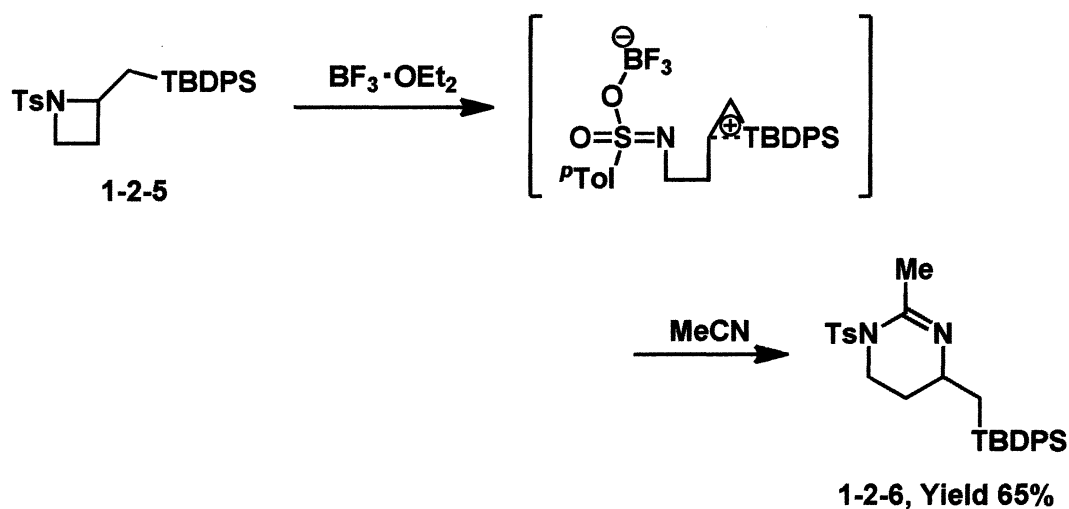
Equation 1-2-2 Pd触媒を用いた位置選択的付加環化反応



Yadav らはアゼチジン 1-2-5 に Lewis 酸を作用させることにより

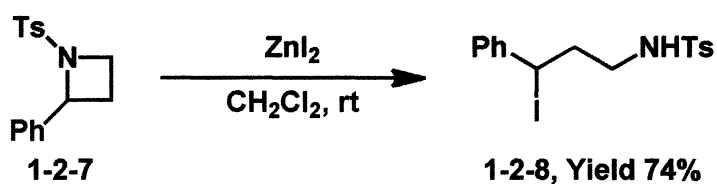
1,4-双極子を生成し、正電荷が TBDPS 基によるシリコンの β -効果により β -炭素上で安定化され、ニトリルやカルボニルと付加環化することにより 6 員環ヘテロサイクル 1-2-6 を一段階で生成することを報告している (Equation 1-2-3)。¹⁷⁾

Equation 1-2-3 1,4-双極子を利用したニトリルとの付加環化反応



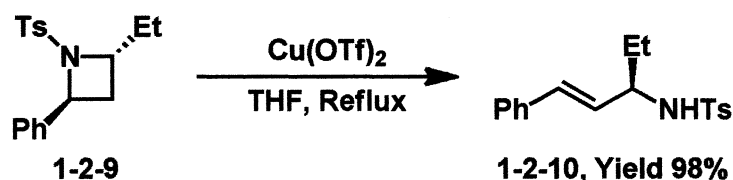
Ghorai らは様々な 2-アリール-N-p-トシルアゼチジン 1-2-7 に ZnI_2 を作用させることで、位置選択的な開環反応が進行することを報告している (Equation 1-2-4)。¹⁸⁾

Equation 1-2-4 ハロゲン化亜鉛を用いた開環反応



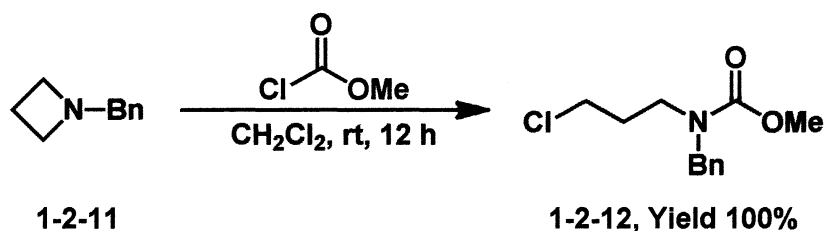
また、極性溶媒中 Lewis 酸存在下で 2-アリール-N-p-トシルアゼチジン 1-2-9 を反応させることで位置選択的な開環反応が進行し、アリルアミン 1-2-10 が高収率で得られることを報告している (Equation 1-2-5)。¹⁹⁾

Equation 1-2-5 ルイス酸を用いた開環転位反応



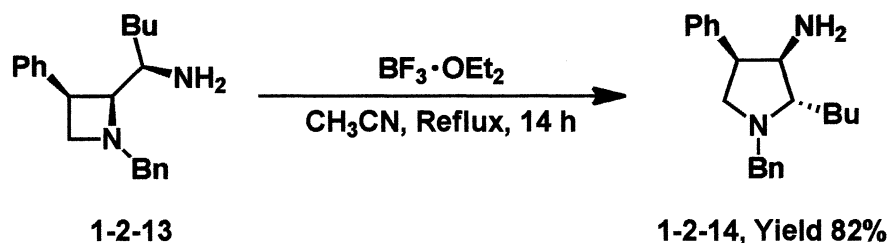
Couty らはアゼチジン 1-2-11 にクロロギ酸エステルを用いることで穏やかな条件の下で γ -クロロアミン 1-2-12 が高収率で得られることを報告している (Equation 1-2-6)。²⁰⁾

Equation 1-2-6 クロロギ酸エステルを用いた開環反応



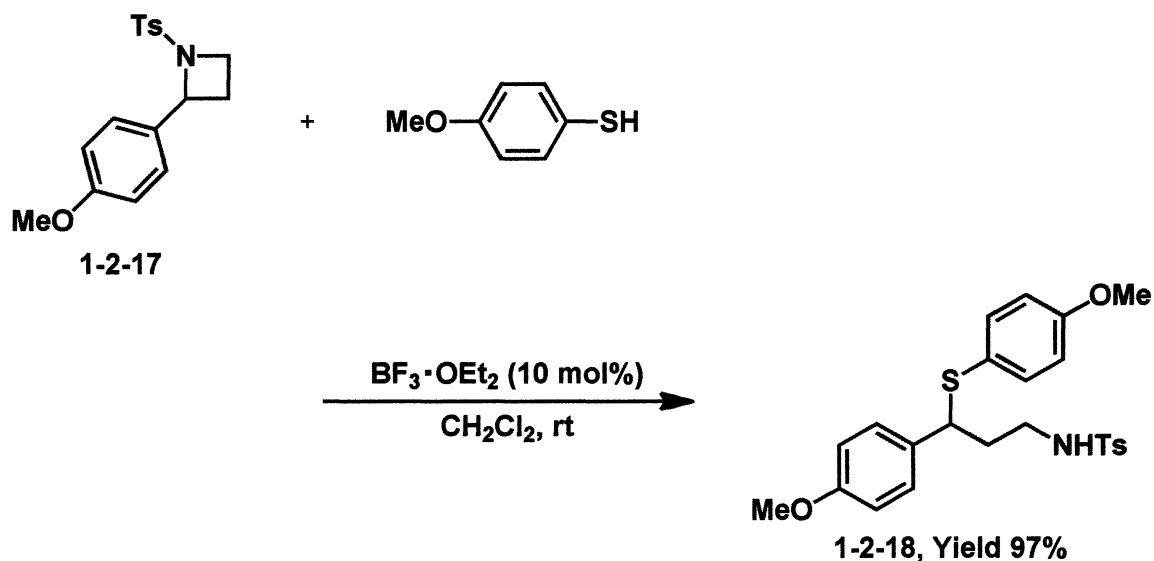
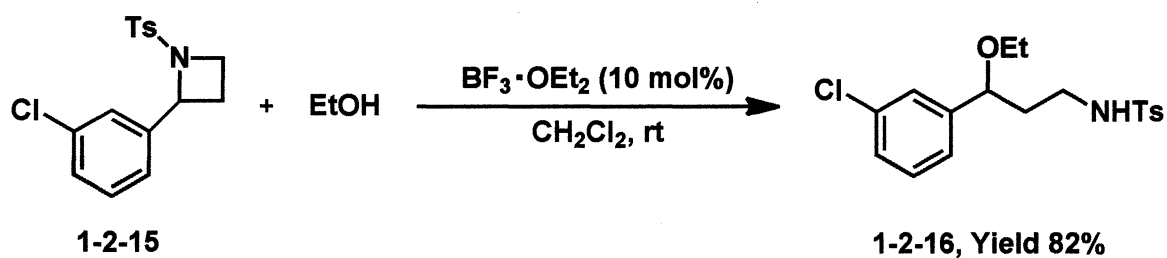
また、Lewis 酸を用いた 2-アミノメチルアゼチジン 1-2-13 の環転位反応によって 3-アミノピロリジン 1-2-14 が得られることを報告している (Equation 1-2-7)。²¹⁾

Equation 1-2-7 ルイス酸を用いた環転位反応



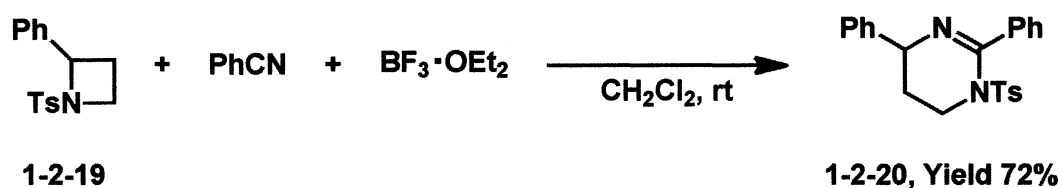
Singh らは、アゼチジン 1-2-15、1-2-17 に Lewis 酸を作用させることによる 1,4-双極子を利用した反応を報告している。アルコール又はチオールを加えることで、求核攻撃が進行しアゼチジンの開環反応とともに、対応するアミノエーテル 1-2-16 又はアミノチオエーテル 1-2-18 が良好な収率かつ一段階で生成している (Equation 1-2-8)。²²⁾

Equation 1-2-8 アルコールおよびチオールを用いた開環反応



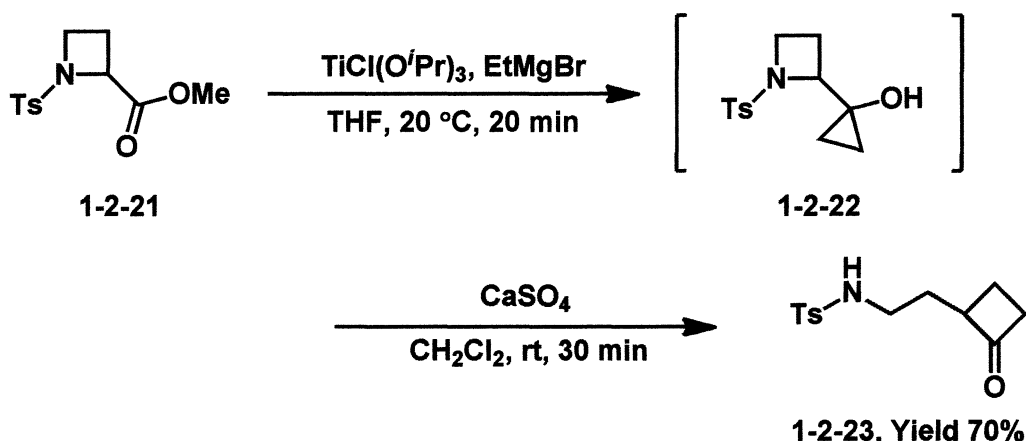
また、Lewis 酸存在下アゼチジン 1-2-19 にニトリルを作用させることで 1,4-双極子を利用した[4+2]付加環化反応が進行し、テトラヒドロピリミジン 1-2-20 が得られることを報告している (Equation 1-2-9)。²³⁾

Equation 1-2-9 ニトリルを用いた[4+2]付加環化反応



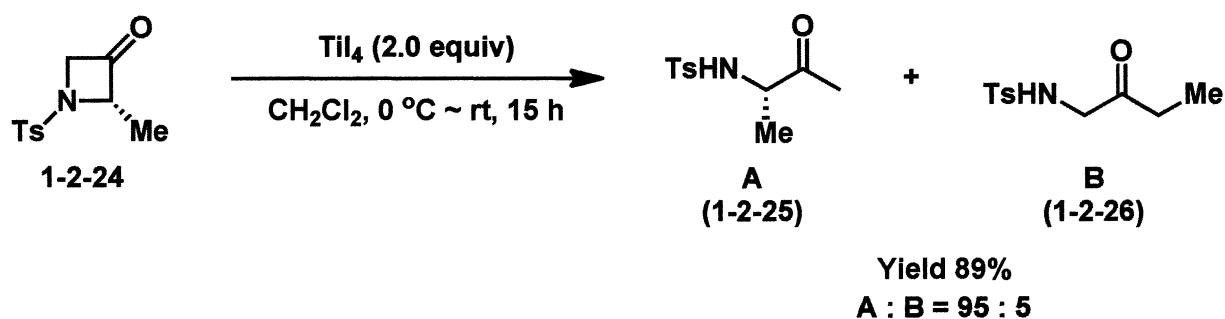
また、アゼチジン 1-2-21 に対し、Kulinkovich 反応を行うことでシクロプロパノール中間体 1-2-22 を経て、アゼチジンの開環及び転位が進行し、シクロブタノン 1-2-23 が得られることを報告している (Equation 1-2-10)。²⁴⁾

Equation 1-2-10 Kulinkovich反応を経るシクロブタノン合成



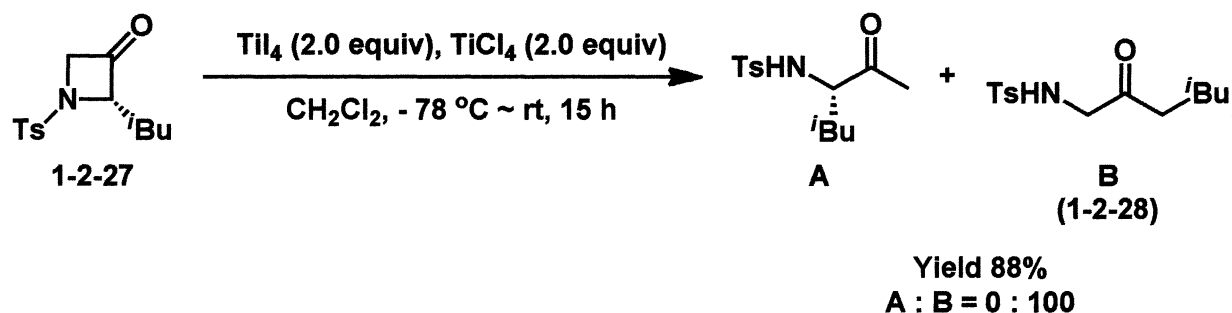
以上述べてきたように、アゼチジンの特異な反応性を利用した反応は多数報告されている。しかしながら、3 位にカルボニル基を有するアゼチジンの位置選択的な還元的開環を利用してエノラートを形成し、アルドール型炭素-炭素結合形成反応に応用する方法はアミノケトン誘導体を合成できるため大変有用であるが、多くは研究されていない。

本研究室では、2-アルキル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オン 1-2-24 に対し四ヨウ化チタンを作用させることで、位置選択的な開環反応が進行することを見出している。(Equation 1-2-11)。²⁵⁾

Equation 1-2-11 2-アルキル-*N*-*p*-トシル-2-アゼチジン-3-オンの位置選択的開環反応

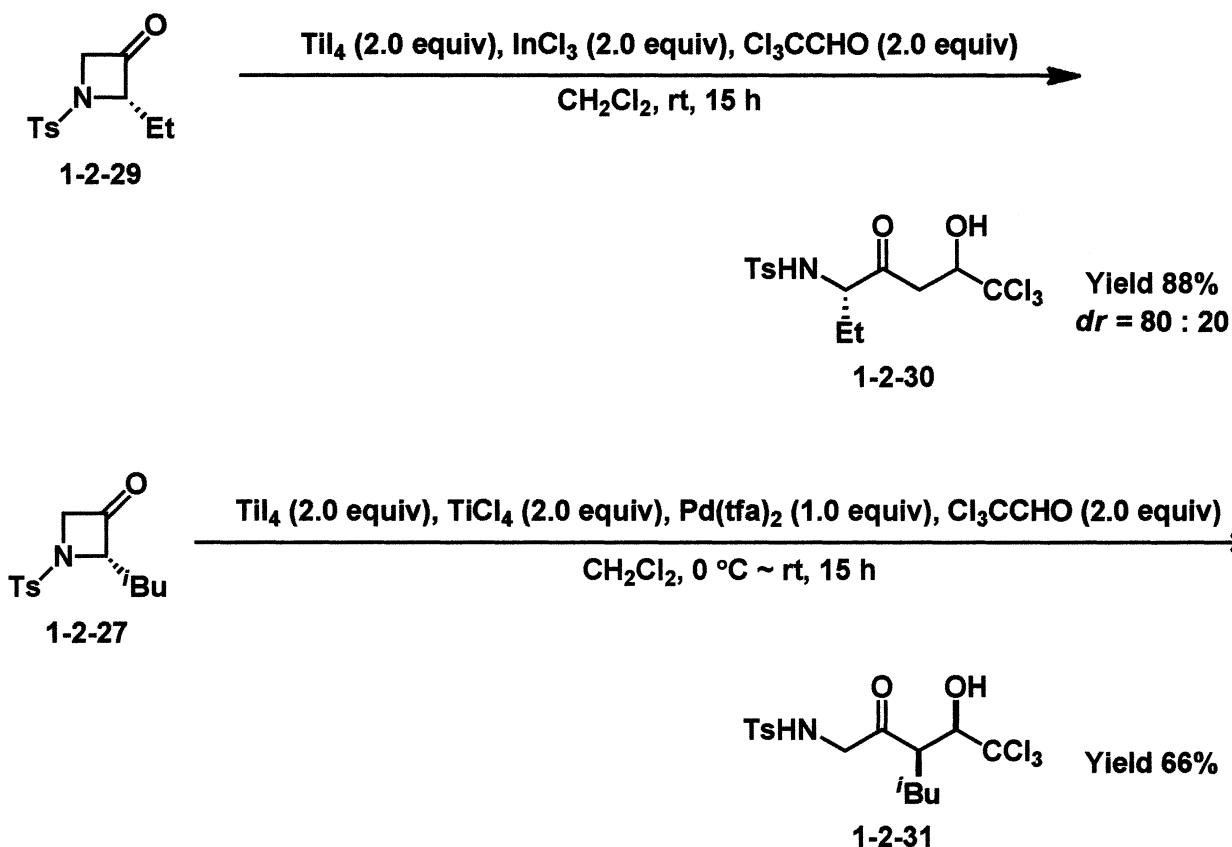
また、四ヨウ化チタンと四塩化チタンを組み合わせることで開環の位置選択性を逆転させることができることを見出している。(Equation 1-2-12)。²⁶⁾

Equation 1-2-12 2-アルキル-*N-p*-トシル-2-アゼチジン-3-オンの位置選択的開環反応



また、四ヨウ化チタンを用いたアゼチジンの開環反応の応用として、2-アルキル-*N-p*-トシル-2-アゼチジン-3-オン 1-2-29 や 1-2-27 とアルデヒドもしくはイミンを作用させることで、新たな炭素-炭素結合形成反応が進行することを見出している (Equation 1-2-13)。^{25), 26)}

Equation 1-2-13 2-アルキル-*N-p*-トシル-2-アゼチジン-3-オンの還元的アルドール反応



そこで次章では、ハロゲン化チタンにより促進される *N-p*-トシルアゼチジン-3-オン誘導体の位置選択的開環反応について詳細に研究し

たので述べる。

第 二 章

ハロゲン化チタンにより促進される
アゼチジン-**3**-オン誘導体の
位置選択的開環反応

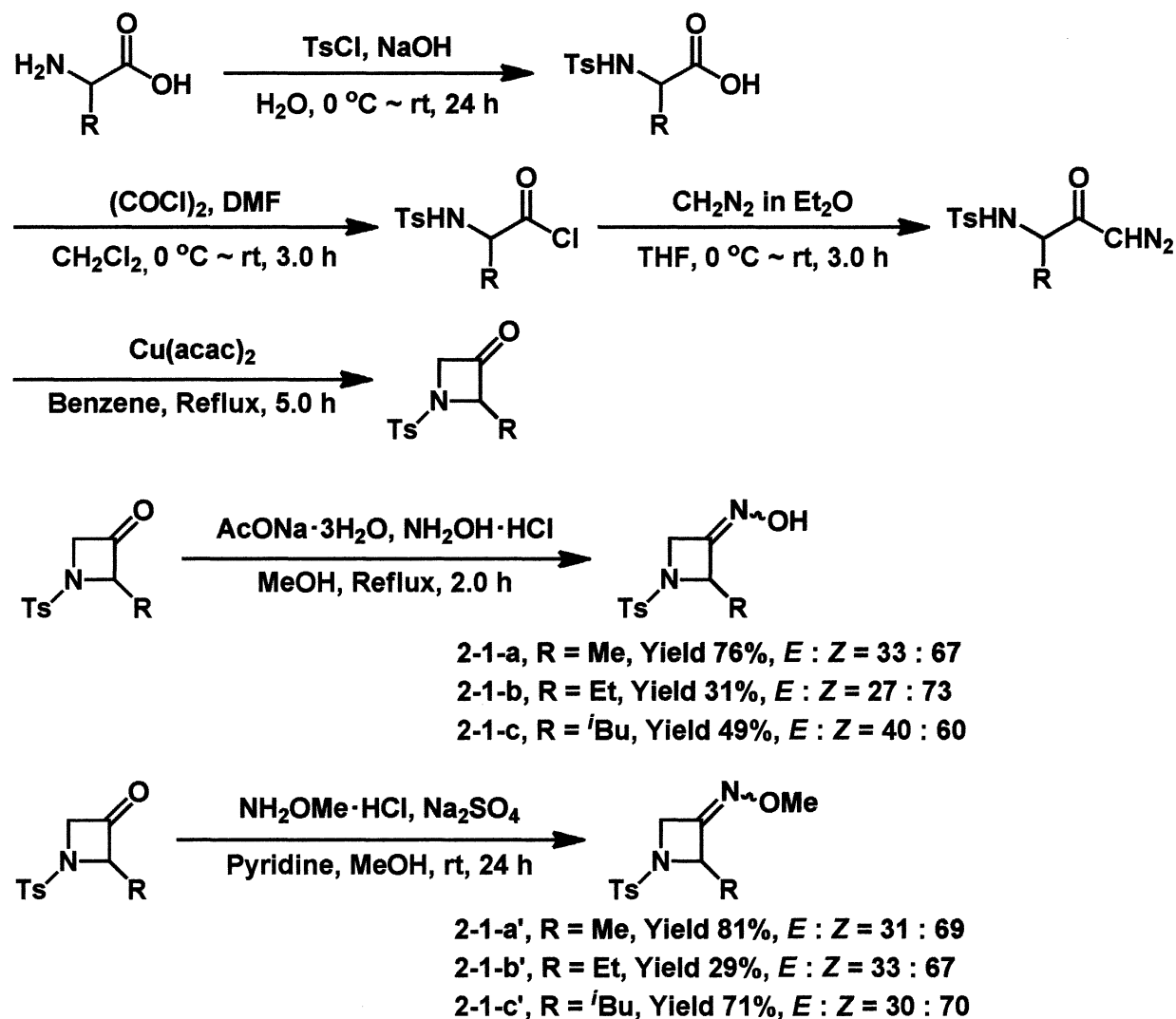
第一節

四ヨウ化チタンにより促進される
アゼチジン-3-オンオキシムおよび O-アルキルオキシムの
位置選択的開環反応

本節ではアゼチジン-3-オンオキシム及び O-アルキルオキシムを用いた位置選択的開環反応について述べる。

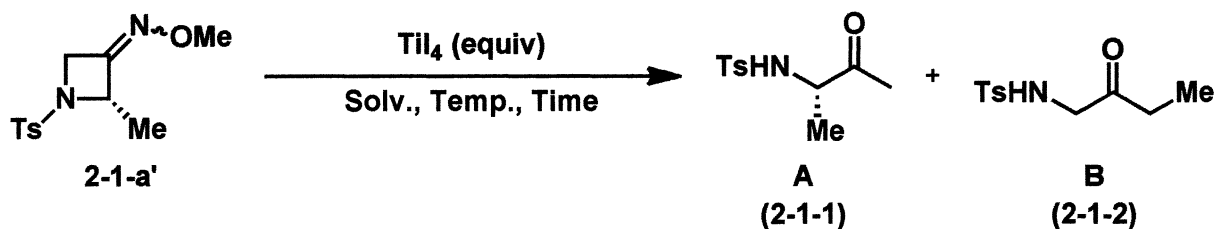
初めに、文献の方法に従い、 α -アミノ酸から 2-アルキル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オンを調製し、オキシム化体 2-1-a-c およびオキシムエーテル化体 2-1-a'-c' を調製した (Scheme 2-1-1)。^{1), 2)}

Scheme 2-1-1 原料合成



まず、調製した 2-メチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-1-a'を用いて還元的開環反応の検討を行った (Table 2-1-2)。

Table 2-1-2 2位にメチル基を有するアゼチジン-3-オンO-メチルオキシムの還元的開環反応の検討



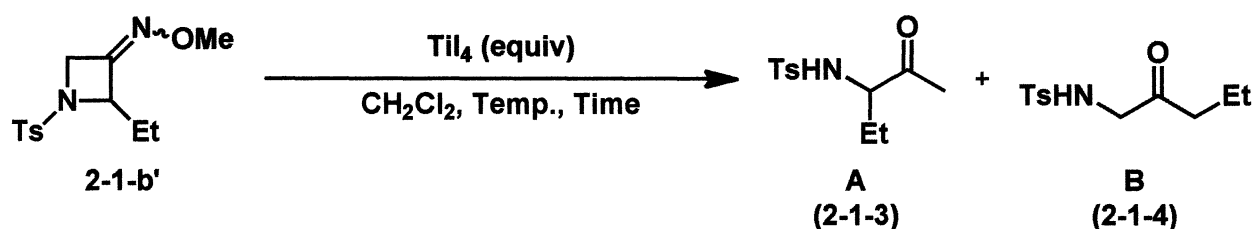
Entry	TiI_4 (equiv)	Solv.	Temp.	Time (h)	Yield (%)	A : B
1	1.0	CH_2Cl_2	rt	15	24	0 : 100
2	1.5	CH_2Cl_2	rt	15	51	3 : 97
3	2.0	CH_2Cl_2	rt	19	53	4 : 96
4	2.5	CH_2Cl_2	rt	20	31	8 : 92
5	3.0	CH_2Cl_2	rt	64	38	14 : 86
6	2.0	CH_2Cl_2	0 °C ~ rt	19	36	3 : 97
7	2.0	EtCN	rt	15	12	0 : 100
8	2.0	Toluene	rt	15	19	18 : 82
9	2.0	Et_2O	rt	15	23	13 : 87

反応はアルゴン雰囲気下、四ヨウ化チタンのジクロロメタン溶液に、2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a'のジクロロメタン溶液を滴下することで行った。四ヨウ化チタンを 1.0 当量用いた場合、反応は十分に進行せず低収率となった (Entry 1)。そのため、四ヨウ化チタンの当量を 1.5 当量、2.0 当量と増やしたところ収率が向上した (Entries 2,3)。しかし、四ヨウ化チタンの当量を 2.5 当量、3.0 当量とさらに過剰にしたところ、収率は低下した (Entries 4,5)。いずれの条件においても副生成物としてトシルアミドが得られてきたことから、条件が厳しいために分解が進行したものと考え、より穏和な条件で反応を行うために、温度を 0 °C から室温への自然昇温で反応を行ったが、収率は向上しなかった (Entry 6)。また、用いる溶媒を変えた場合にも収率の向上は見られなかった (Entries 7-9)。興味深いことに、2-アルキル-N-p-トシルアゼチジン-3-オンを用いた場合

とは異なり、オキシムエーテルの開環の位置選択性は多置換側で優先的に進行した。また、生成物はオキシムエーテルではなくケトンの状態で得られた。この理由としては反応中に四ヨウ化チタンによりオキシムエーテルの **N-O** 結合が還元的に切断されイミンとなっているために加水分解を受けやすくなったと考えられる。

次に、2位の置換基をエチル基に変えて2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-1-b'に対する四ヨウ化チタンを用いた還元的開環反応の検討を行った (Table 2-1-3)。

Table 2-1-3 2位にエチル基を有するアゼチジン-3-オン*O*-メチルオキシムの還元的開環反応の検討



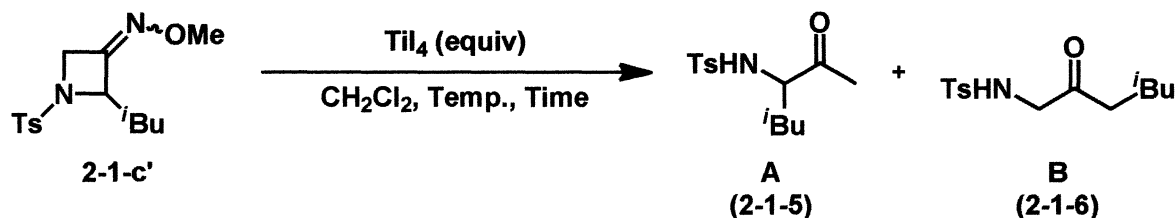
Entry	TiI ₄ (equiv)	Temp.	Time (h)	Yield (%)	A : B
1	2.0	rt	15	17	35 : 65
2	3.0	rt	15	11	78 : 22
3	2.0	0 °C ~ rt	24	20	5 : 95
4	3.0	0 °C ~ rt	24	36	4 : 96

2-メチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-1-a'を用いた場合の最適条件で反応を行ったところ、目的の開環体は 17%と低収率でしか得られなかった (Entry 1)。そのため、四ヨウ化チタンの当量を 3.0 当量に増やして反応を行ったが、収率は向上しなかった (Entry 2)。より穏和な条件で反応を行うため、温度を 0 °C から室温への自然昇温で反応させたところ収率は向上し、四ヨウ化チタンを 3.0 当量、0 °C から室温への自然昇温で 24 時間反応させた条件が最も良い条件だとわかった (Entry 4)。

次に、2位の置換基をイソブチル基に変えて2-イソブチル-*N-p*-トシ

ルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-c' に対し四ヨウ化チタンを用いた還元的開環反応の検討を行った (Table 2-1-4)。

Table 2-1-4 2位にイソブチル基を有するアゼチジン-3-オンO-メチルオキシムの還元的開環反応の検討

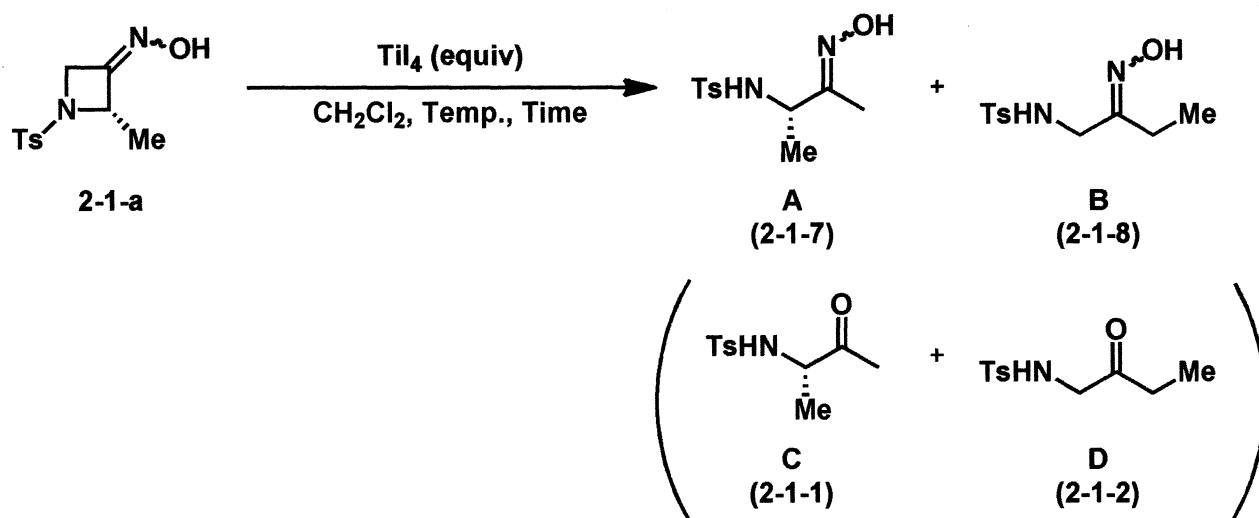


Entry	TiI_4 (equiv)	Temp.	Time (h)	Yield (%)	A : B
1	2.0	0 °C ~ rt	15	28	0 : 100
2	2.0	rt	15	16	0 : 100
3	3.0	0 °C ~ rt	15	27	0 : 100
4	3.0	rt	24	0	-

2-エチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-b'を用いた場合に収率が向上した 0 °C から室温への自然昇温で反応を行ったところ、それぞれ 28%、27%で目的の開環体を得られた (Entries 1,3)。反応温度を室温一定として反応させた場合、収率は低下した (Entries 2,4)。そのため、四ヨウ化チタンを 2.0 当量、0 °C から室温への自然昇温で 15 時間反応させた条件が最も良い条件であるとわかった (Entry 1)。また、2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-c'を基質として用いた場合、生成物として多置換側での開環が進行した開環体 B のみが選択的に得られた。

次に 2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オンオキシム 2-1-a を用いて同様に還元的開環反応の検討を行った (Table 2-1-5)。

Table 2-1-5 2位にメチル基を有するアゼチジン-3-オンオキシムの還元的開環反応の検討



Entry	TiI_4 (equiv)	Temp.	Time (h)	Concentration (M)	Yield (%) ^a			
					A	B	C	D
1	2.0	rt	15	0.05	32	0	19	6
2	2.0	0 °C ~ rt	15	0.05	13	0	17	0
3	3.0	0 °C ~ rt	15	0.05	17	0	28	1
4	2.0	0 °C ~ rt	24	0.05	11	0	38	1
5	3.0	0 °C ~ rt	24	0.05	17	0	33	1
6	2.0	rt	15	0.10	8	0	43	0

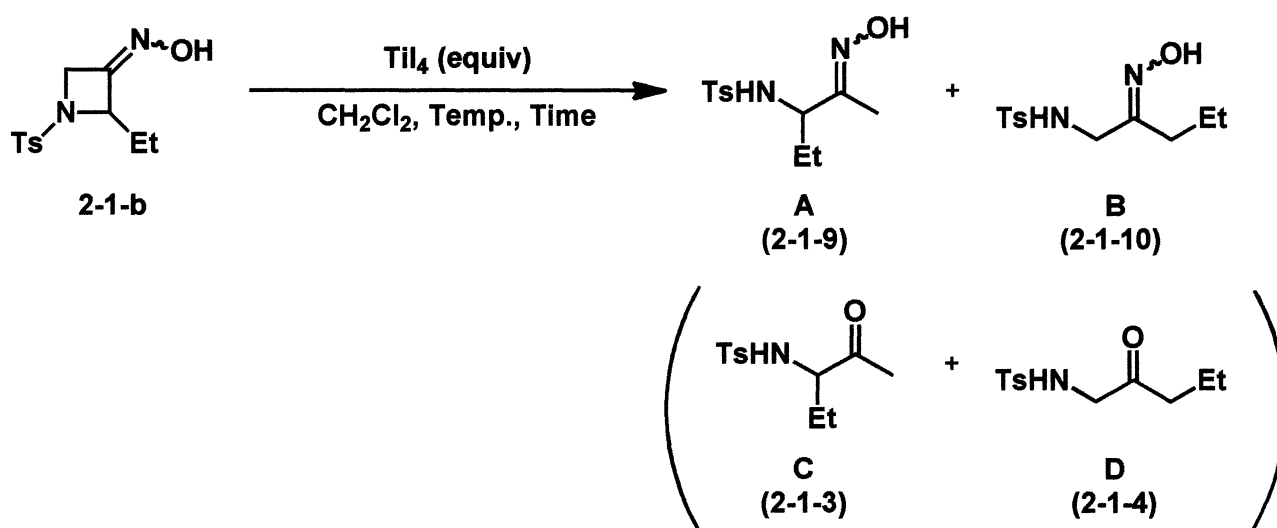
^a Product ratio determined by ^1H NMR spectrometer.

その結果、得られる開環体はオキシムエーテルを用いた場合とは位置選択性が異なり、アゼチジン-3-オンと同様に少置換側で開環が進行した A, C が優先的に得られた。また生成物はオキシム体の開環体(A)とケトンの開環体(C, D)の両方が得られた。ケトンの開環体(C, D)はオキシムエーテルと同様、四ヨウ化チタンによりオキシムの N-O 結合が還元的に切断されイミンとなっているために加水分解を受けやすくなったと考えられるが、オキシムはオキシムエーテルに比べて N-O 結合が開裂しにくいため、オキシムの開環体(A)も得られたと考えられる。四ヨウ化チタンを 2.0 当量、室温で 15 時間反応させた場合、開環体が 57%で得られた(Entry 1)。より穏和な条件で反応を行うため、温度

を 0 °C から室温への自然昇温で 15 時間反応させたが収率は低下した (Entries 2,3)。このとき、出発物質が完全に消費されなかったため反応時間を 24 時間に延ばし反応させたところ、収率は若干向上した (Entries 4,5)。また、溶媒の濃度を 0.05 M から 0.10 M として反応を行ったが、収率は向上しなかった (Entry 6)。

次に、2 位の置換基をエチル基に変えて 2-エチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オンオキシム 2-1-b に対し四ヨウ化チタンを用いた還元的開環反応の検討を行った (Table 2-1-6)。

Table 2-1-6 2位にエチル基を有するアゼチジン-3-オンオキシムの還元的開環反応の検討



Entry	TiI_4 (equiv)	Temp.	Time (h)	Yield (%) ^a			
				A	B	C	D
1	2.0	rt	15	5	0	43	trace
2	3.0	rt	15	7	0	49	0
3	2.0	rt	24	7	0	56	0
4	2.0	0 °C ~ rt	24	8	0	50	1

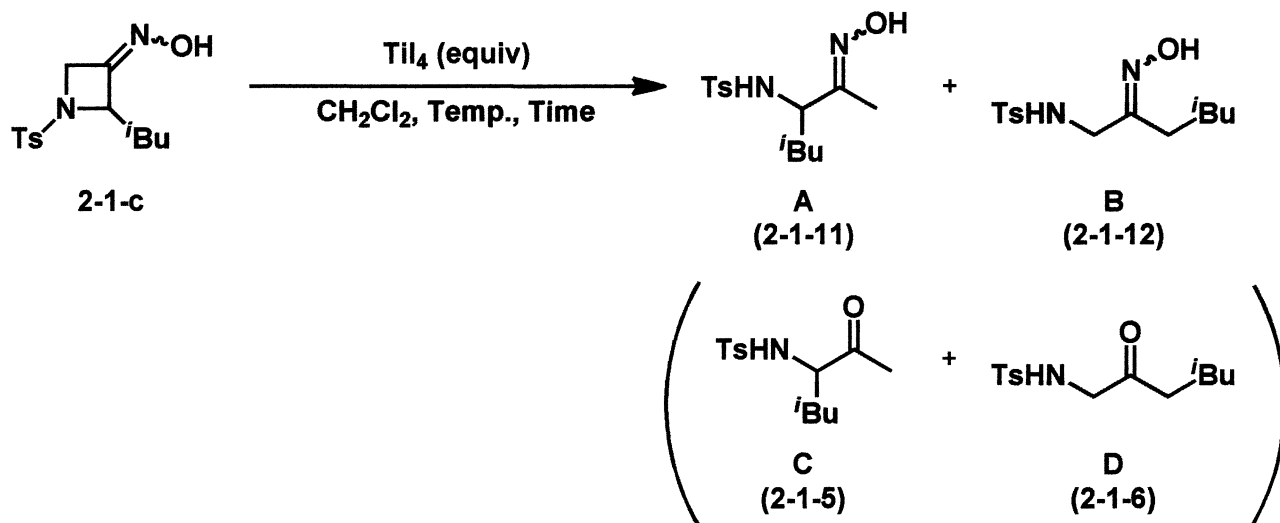
^a Product ratio determined by ^1H NMR spectrometer.

四ヨウ化チタンを 2.0 当量、室温で 15 時間反応させた場合、少置換側選択的に 48% で開環体が得られた (Entry 1)。四ヨウ化チタンを 3.0 当量に増やして反応を行ったところ収率は 56% に向上した (Entry 2)。

15 時間の反応時間では原料が完全に消費されなかったため、24 時間に延ばして反応させたところ、収率は 63%に向上した(Entry 3)。副生成物であるトシルアミドの生成を抑えるため、反応温度を 0 °C から室温への自然昇温で反応させたが、収率は向上しなかった(Entry 4)。そのため、四ヨウ化チタンを 2.0 当量、室温で 24 時間反応させた場合が最適条件であるとわかった(Entry 3)。

次に、2 位の置換基をイソブチル基に変えて 2-イソブチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オンオキシム 2-1-c に対し四ヨウ化チタンを用いた還元的開環反応の検討を行った(Table 2-1-7)。

Table 2-1-7 2位にイソブチル基を有するアゼチジン-3-オンオキシムの還元的開環反応の検討



Entry	TiI_4 (equiv)	Temp.	Time (h)	Yield (%) ^a			
				A	B	C	D
1	2.0	rt	15	7	0	33	4
2	2.0	0 °C ~ rt	15	8	0	12	1
3	3.0	0 °C ~ rt	15	12	0	32	0
4	3.0	rt	24	trace	0	37	3

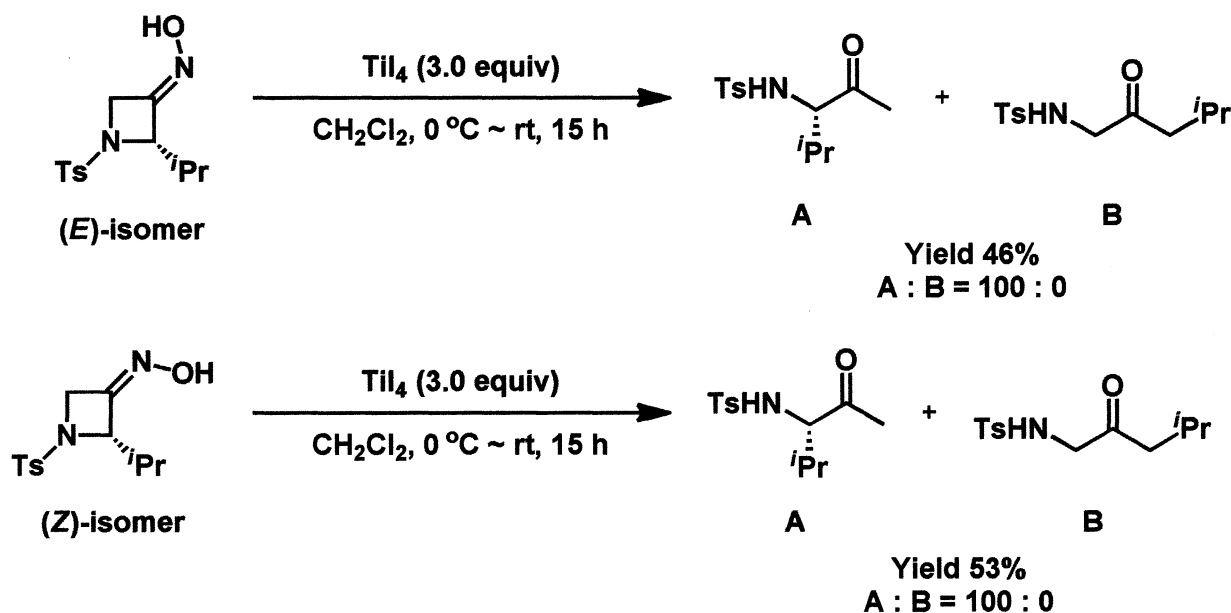
^a Product ratio determined by ^1H NMR spectrometer.

四ヨウ化チタンを 2.0 当量、室温一定で 15 時間反応させたところ少置換側選択的な開環が進行し、開環体が 44%で得られた(Entry 1)。

温度を 0 °C から室温への自然昇温で反応させたが、収率は向上しなかった (Entries 2,3)。四ヨウ化チタンの当量を 3.0 当量とし、室温で反応させたところ、収率は向上しなかったが、得られた開環体はほぼ加水分解を受けたケトン (C,D) であった (Entry 4)。他の条件よりも条件が厳しくなったため、より N-O 結合が切断されやすくなったためと考えられる。

次に、基質の立体化学の違いが反応に影響を及ぼしていないか確かめるために、2 位にイソプロピル基を有するアゼチジン-3-オンから同様にオキシムを調製し、薄層クロマトグラフィーにより *E* 体と *Z* 体を単離し、それらを用いて反応を行った (Scheme 2-1-8)。

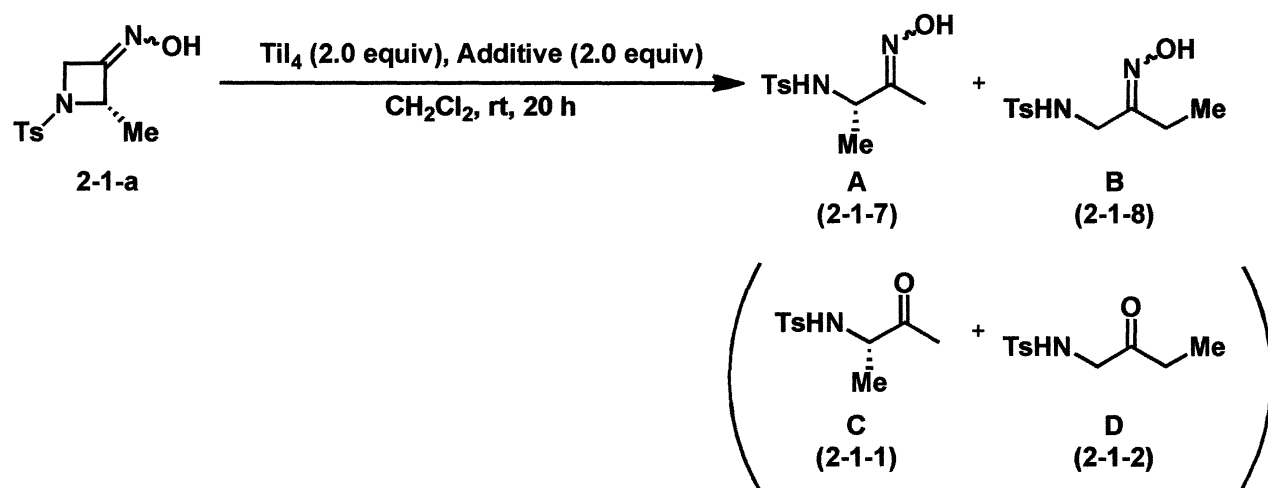
Scheme 2-1-8 立体化学の違いによる反応性の検討



その結果、収率、位置選択性とも大きな差はみられなかったため、(*E*), (*Z*)-幾何異性体によって反応性に違いはないと考えられる。この基質を用いたとき、少置換側での開環体のみが得られたが、これは置換基をイソプロピル基とすることでかさ高くなり、他の置換基よりも立体障害が顕著に表れたためだと考えられる。

次に、さらなる収率の向上を図るため、Lewis 酸を添加した開環反応の検討を行った。2 位にメチル基を有するアゼチジン-3-オンオキシム 2-1-a の還元的開環反応の添加剤検討を行った (Table 2-1-9)。

Table 2-1-9 2位にメチル基を有するアゼチジン-3-オンオキシムの還元的開環反応の添加剤検討



Entry	Additive	Yield (%) ^a			
		A	B	C	D
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	0	0	74	0
2	TiCl_4	0	0	12	1
3	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$	6	0	0	0
4	TMSCl	0	0	48	1
5	InCl_3	7	10	31	6
6	AlCl_3	10	0	25	0
7	FeCl_3	5	0	16	2
8	ZnCl_2	12	0	29	2
9	PdCl_2 (1.0 equiv)	0	0	55	3
10	SnCl_2	0	0	35	0
11	Et_2AlCl	0	0	13	0
12	EtAlCl_2	2	2	22	1
13	CoCl_2	0	0	8	2
14	CuCl_2	0	0	23	4
15	WCl_6	0	0	2	6

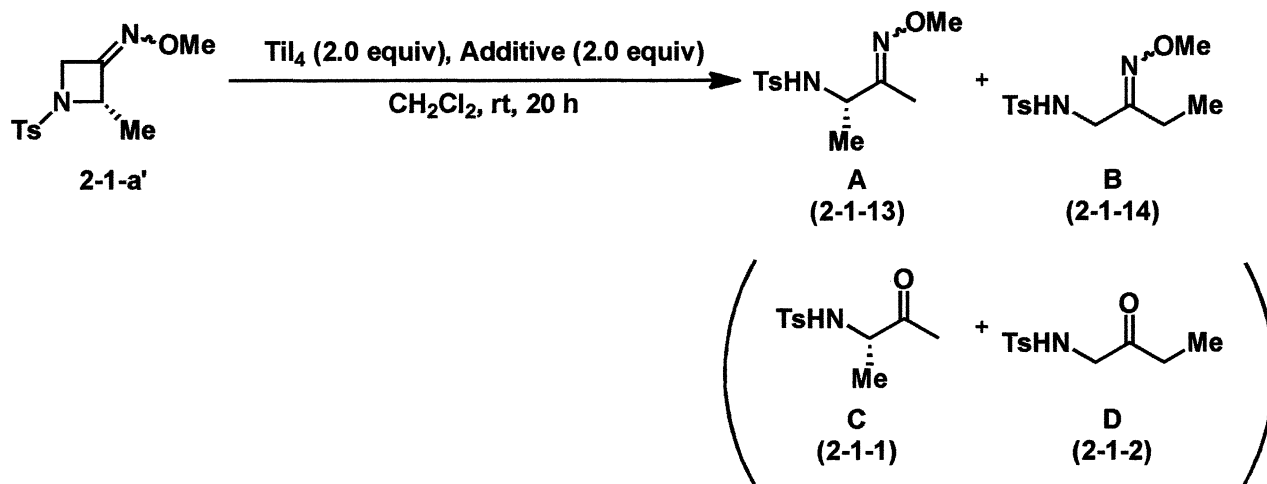
^a Product ratio determined by ^1H NMR spectrometer.

その結果、Lewis 酸として $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いた場合に加水分解体の少置換側での開環が進行した生成物 C のみが選択的に高収率で得られ

た(Entry 1)。アゼチジン-3-オンを用いた同様の反応では、四ヨウ化チタンと四塩化チタンを併せて用いることで開環の選択性が逆転することが見出されているが、アゼチジン-3-オンオキシムの場合ではそのような傾向は見られなかった(Entry 2)。また、アゼチジン-3-オンを用いた同様の反応で、三塩化インジウムを用いることで収率が向上することが見出されているが、アゼチジン-3-オンオキシムの場合では収率は向上しなかった(Entry 5)。その他に、さまざまな Lewis 酸を用いて反応を行ったが、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ の結果よりも良い結果は得られなかった(Entries 4,6-15)。

次に、2-メチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a'を用いて同様に添加剤の検討を行った(Table 2-1-10)。

Table 2-1-10 2位にメチル基を有するアゼチジン-3-オンO-メチルオキシムの還元的開環反応の添加剤検討



Entry	Additive	Yield (%) ^a			
		A	B	C	D
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	17	12	11	28
2	InCl_3	0	0	0	25
3	TMSCl	0	0	4	23
4	FeCl_3	0	0	1	30
5	TiBr_4	0	0	27	0
6	TiCl_4	0	0	17	0
7	Al Powder	0	0	24	13

^a Product ratio determined by ^1H NMR spectrometer.

その結果、アゼチジン-3-オンオキシムを用いた場合と同様、Lewis酸として $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いた場合に収率の向上が見られた(Entry 1)。また、三塩化インジウムを用いた場合には多置換側で開環が進行した加水分解体 **D** を低収率でありながらも完全な位置選択性で得た(Entry 2)。四ヨウ化チタンと四臭化チタンや四塩化チタンを併せて用いることで選択性は逆転し、少置換側での開環が進行した加水分解体 **C** を選択的に得た(Entries 5,6)。

以上述べてきたように、反応基質としてアゼチジン-3-オンオキシム **2-1-a-c**、および O-アルキルオキシム **2-1-a'-c'** を用いることで、位置選択的な開環が可能であることを示した。この位置選択的開環反応を

利用することで、有用な合成中間体であるアミノケトンが得られる。

次節では四ヨウ化チタンに代わり、四臭化チタンおよび四塩化チタンをアゼチジン-3-オン O-アルキルオキシムに用いることで位置選択的な開環ハロゲン化反応が進行することを見出したので詳細に報告する。

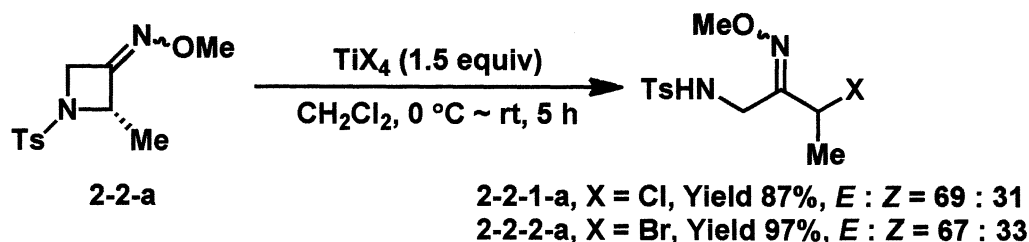
第二節

四臭化チタン・四塩化チタンにより促進される
アゼチジン-3-オン O-アルキルオキシムの
位置選択的開環ハロゲン化反応

前節では四ヨウ化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オンオキシム及び O-アルキルオキシムを用いた位置選択的な還元的開環反応について述べた。本節では四臭化チタンおよび四塩化チタンにより促進される位置選択的開環ハロゲン化反応について述べる。

まず、前節で用いた 2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム **2-2-a** に対して四ヨウ化チタンの代わりに四臭化チタンおよび四塩化チタンを用いて開環反応を行った (Equation 2-2-1)。

Equation 2-2-1 四臭化チタン・四塩化チタンによる
アゼチジン-3-オン O-メチルオキシムの開環ハロゲン化反応の検討

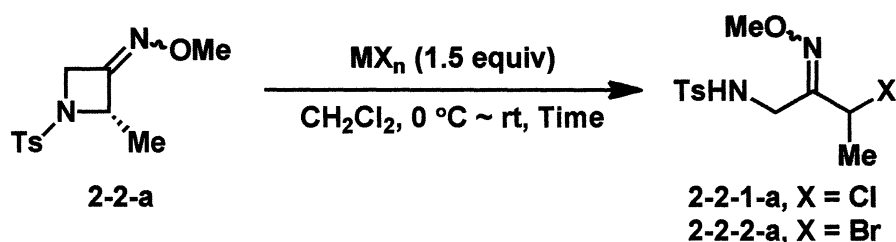


反応はアルゴン雰囲気下、四臭化チタンおよび四塩化チタンのジクロロメタン溶液に、2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム **2-2-a** のジクロロメタン溶液を滴下することで行った。その結果、四ヨウ化チタンを用いた場合と異なり、開環の後にハロゲンの還元が進行せずハロゲン化された生成物が得られた。その理由としては、系内で存在するハロゲン化物イオン(塩化物イオン、臭化物イオン)の求核性が、ヨウ化物イオンほど強力でないためだと考えられる。また、少置換側での開環が進行した生成物は得られず、多置換側での開環が進行した生成物のみが選択的に得られた。四ヨウ化チタンを用い

た場合にはオキシムエーテル部位の N-O 結合が還元的に切断され加水分解を受けたケトンが得られたのに対し、四塩化チタン、四臭化チタンを用いた場合には N-O 結合を切断することなくオキシムエーテルの開環体を得られた。

次に、他のハロゲン化金属でも同様の反応が進行すると考え、2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a に対して四臭化チタン、四塩化チタン以外のハロゲン化金属を用いた検討を行った (Table 2-2-2)。

Table 2-2-2 2位にメチル基を有するアゼチジン-3-オン O-メチルオキシムの開環ハロゲン化反応の検討



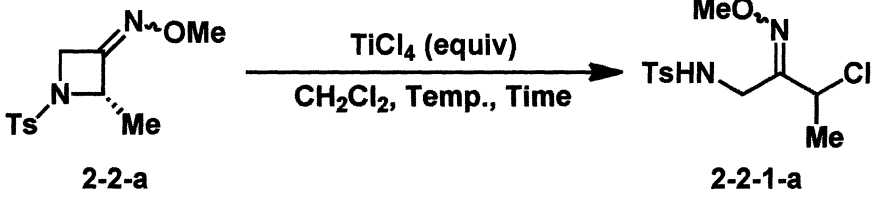
Entry	MX _n	Time (h)	Yield (%)	E : Z
1	AlCl ₃	24	94	61 : 39
2	ZnCl ₂	24	N.R.	-
3	NiCl ₂	8	N.R.	-
4	FeCl ₃	8	40	10 : 90
5	MgCl ₂	16	N.R.	-
6	CuCl ₂	16	N.R.	-
7	LiCl	14	N.R.	-
8	AlBr ₃	5	94	58 : 42

その結果、塩化アルミニウム、臭化アルミニウムを用いた場合には、四臭化チタン、四塩化チタンと同程度の収率で開環ハロゲン化反応が進行した (Entries 1,8)。三塩化鉄を用いた場合には、低収率ではあるが目的の開環ハロゲン化反応が進行した (Entry 4)。他のハロゲン化金属を用いた場合には望みの反応は十分に進行しなかった (Entries 2-7)。ハロゲン化チタン、ハロゲン化アルミニウム、三塩化鉄を用いた場合

に開環ハロゲン化反応が進行したことから、本反応には Lewis 酸性の強いハロゲン化金属を用いる必要があると考えられる。

次に 2-メチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a に対し四塩化チタンを用いる開環ハロゲン化反応について条件検討を行った (Table 2-2-3)。

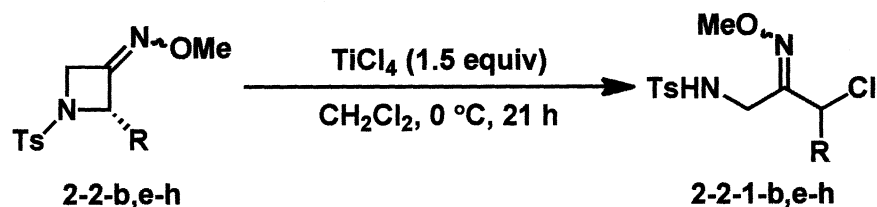
Table 2-2-3 四塩化チタンにより促進される開環ハロゲン化反応の条件検討

					
Entry	TiCl ₄ (equiv)	Temp.	Time (h)	Yield (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>
1	2.0	rt	20	88	68 : 32
2	2.0	0 °C ~ rt	4	88	66 : 34
3	1.5	0 °C ~ rt	5	87	69 : 31
4	1.0	0 °C ~ rt	7	86	71 : 29
5	1.5	0 °C	21	95	48 : 52

四塩化チタンを 2.0 当量、室温で 20 時間反応を行った場合、高収率で目的の開環体が得られた (Entry 1)。より穏やかな条件で反応を行うため、反応温度を 0 °C から室温への自然昇温で反応を行ったが、収率は向上しなかった (Entries 2-4)。さらに温度を下げ、0 °C 一定で 21 時間反応させたところ、収率は向上し、95% で目的の開環体が得られた (Entry 5)。

次に、アルキル部位の置換基の検討を行った (Table 2-2-4)。

Table 2-2-4 四塩化チタンにより促進される開環ハロゲン化反応の基質検討

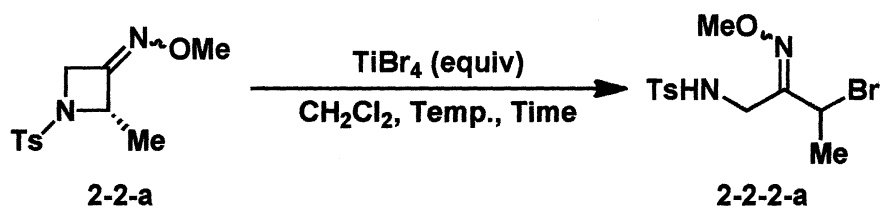


Entry	2-2	R	<i>E</i> : <i>Z</i>	Yield (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>
1	e	Et	24 : 76	81	54 : 46
2	f	<i>i</i> Bu	28 : 72	70	79 : 21
3	b	<i>i</i> Pr	18 : 89	83	100 : 0
4	g	<i>s</i> Bu	19 : 81	61	100 : 0
5	h	<i>t</i> Bu	4 : 96	15	100 : 0

その結果、一級、二級のアルキル基を持つ基質では反応は良好に進行した(Entries 1-4)。二級、三級のアルキル基の場合では *E* 体の生成物のみが得られた(Entries 3-5)。

次に、2-メチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-2-a に対して四臭化チタンを用いる開環ハロゲン化反応について条件検討を行った(Table 2-2-5)。

Table 2-2-5 四臭化チタンにより促進される開環ハロゲン化反応の条件検討



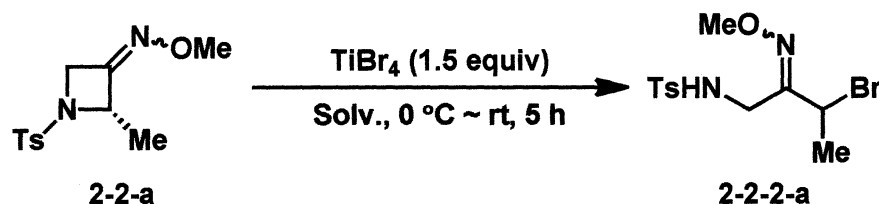
Entry	TiBr ₄ (equiv)	Temp.	Time (h)	Yield (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>
1	2.0	rt	20	59	58 : 42
2	2.0	0 °C ~ rt	4	93	62 : 38
3	1.5	0 °C ~ rt	5	97	67 : 33
4	1.0	0 °C ~ rt	7	58	74 : 26
5	1.5	0 °C	16	92	39 : 61
6	1.5	-20 °C	24	87	60 : 40

四臭化チタンを 2.0 当量用い、室温で 20 時間反応させたところ、

中程度の収率で目的の開環体が得られた(Entry 1)。より穏やかな条件で反応を行うため 0 °C から室温への自然昇温で反応を行ったところ収率は向上した(Entries 2,3)。しかし四臭化チタンを 1.0 当量、0 °C から室温への自然昇温で反応を行ったところ、中程度の収率となった(Entry 4)。本反応には過剰量の四臭化チタンが必要であると考えられる。さらに温度を下げることで幾何異性の選択性が向上すると考え、0 °C、-20 °C 一定で反応を行ったが、収率、選択性共に向上しなかった(Entries 5,6)。

次に 2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a に対して四臭化チタンを用いる開環ハロゲン化反応について溶媒検討を行った(Table 2-2-6)。

Table 2-2-6 四臭化チタンにより促進される開環ハロゲン化反応の溶媒検討



Entry	Solv.	Concentration (M)	Yield (%)	E : Z
1	CH ₂ Cl ₂	0.05	97	67 : 33
2	EtCN	0.05	0	-
3	Toluene	0.05	66	80 : 20
4	CHCl ₃	0.05	51	69 : 31
5	CCl ₄	0.05	27	79 : 21
6	Cl(CH ₂) ₂ Cl	0.05	85	74 : 26
7	CH ₂ Cl ₂	0.10	75	64 : 36
8	CH ₂ Cl ₂	0.03	68	65 : 35

その結果、ジクロロメタン溶媒が最適であるとわかった(Entry 1)。ジクロロメタンを用いた場合に高収率であったため、本反応にはハロアルカン系溶媒が適していると考え、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンを用いて反応を行ったが収率の向上は見られなかった

(Entries 4-6)。また、プロピオニトリルを用いた場合、四臭化チタンと安定な錯体を形成したために反応が進行しなかったと考えられる(Entry 2)。最適溶媒のジクロロメタンについて、濃度の検討も行ったが 0.10 M、0.03 M のいずれの場合にも収率は向上しなかった(Entries 7,8)。

続いて、この最適条件を用いオキシム部位の置換基の検討を行った(Table 2-2-7)。

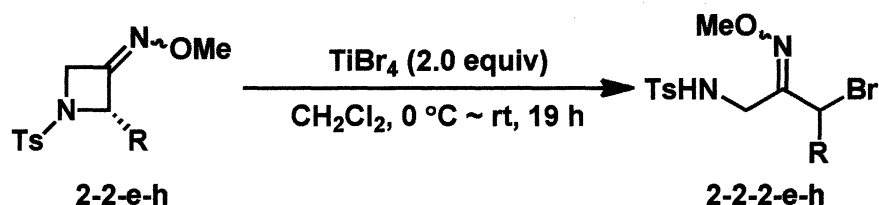
Table 2-2-7 四臭化チタンにより促進される開環ハロゲン化反応の基質検討

<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> 2-2-b-d </div> <div style="text-align: center;"> $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0\text{ }^\circ\text{C} \sim \text{rt}, 5\text{ h}]{\text{TiBr}_4 (1.5\text{ equiv})}$ </div> <div style="text-align: center;"> 2-2-2-b-d </div> </div>					
Entry	2-2	R	E : Z	Yield (%)	E : Z
1	b	Me	18 : 89	78	57 : 43
2	b	Me	100 : 0	75	68 : 32
3	b	Me	0 : 100	78	46 : 54
4	c	<i>i</i> Pr	100 : 0	78	95 : 5
5	c	<i>i</i> Pr	0 : 100	77	97 : 3
6	d	<i>t</i> Bu	100 : 0	42	100 : 0
7	d	<i>t</i> Bu	0 : 100	33	100 : 0

その結果、R がメチル基の場合、基質の異性体比に関わらず、良好な収率で反応が進行したが、生成物の異性体比に若干の変化が見られた(Entries 1-3)。R をかさ高いイソプロピル基や *tert*-ブチル基とすることで基質の異性体比に関わらず *E* 体の生成物が高選択的に得られることがわかった(Entries 4-7)。

次に、アルキル部位の置換基の検討を行った(Table 2-2-8)。

Table 2-2-8 四臭化チタンにより促進される開環ハロゲン化反応の基質検討

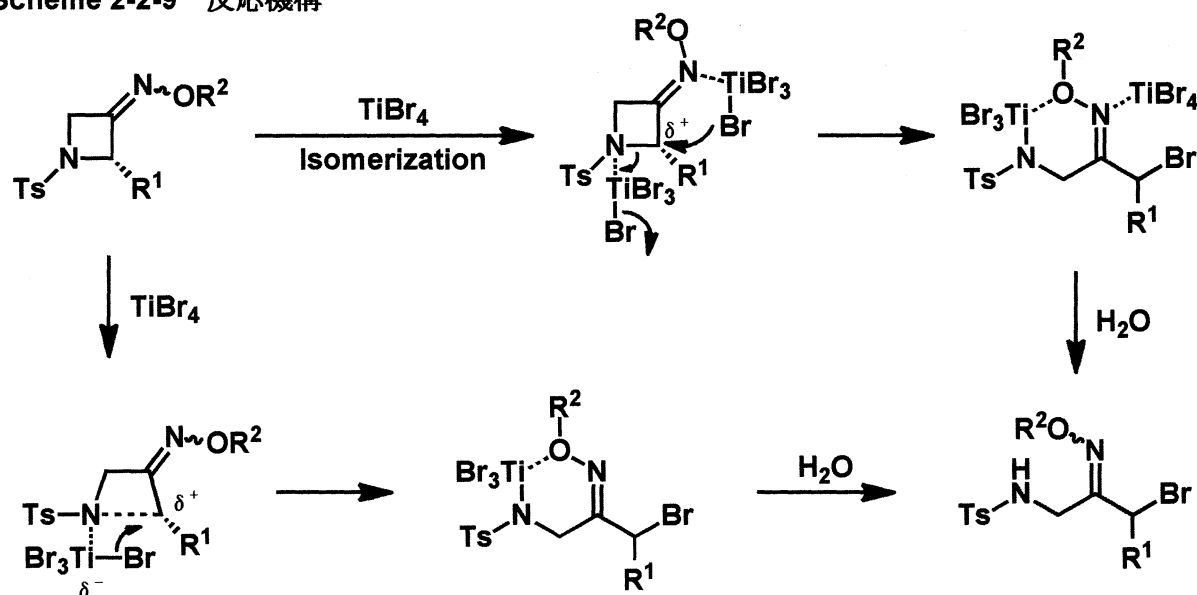


Entry	2-2	R	<i>E</i> : <i>Z</i>	Yield (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>
1	e	Et	24 : 76	93	70 : 30
2	f	<i>i</i> Bu	28 : 72	97	73 : 27
3	g	<i>s</i> Bu	19 : 81	79	65 : 35
4	h	<i>t</i> Bu	4 : 96	30	100 : 0

その結果、一級、二級のアルキル基を持つ基質では反応は良好に進行した(Entries 1-3)。*tert*-ブチル基の場合は低収率ではあるが *E* 体の生成物のみが得られた(Entry 4)。

以上の結果から考えられる反応機構を示す(Scheme 2-2-9)。2-アルキルアゼチジン-3-オン *O*-アルキルオキシムが立体障害の少ない *E* 体へと異性化し、四臭化チタンがオキシムの窒素とアゼチジン環の窒素に配位する。より塩基性の強いオキシムの窒素に配位した四臭化チタンから臭素が近くの R^1 の付け根の炭素に攻撃し、開環が進行すると考えられる。

Scheme 2-2-9 反応機構



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 O-アルキルオキシム 2-2-a-i に対し四臭化チタン、四塩化チタンを用いることで、位置選択的な開環とハロゲン化が可能であることを示した。この位置選択的開環ハロゲン化反応を利用することで、有用な合成中間体であるアミノオキシムが得られる。

次節では四臭化チタンおよび四塩化チタンをアゼチジン-3-オンに用いることで、本節の反応とは逆の位置選択性で開環ハロゲン化反応が進行することを見出したので詳細に報告する。

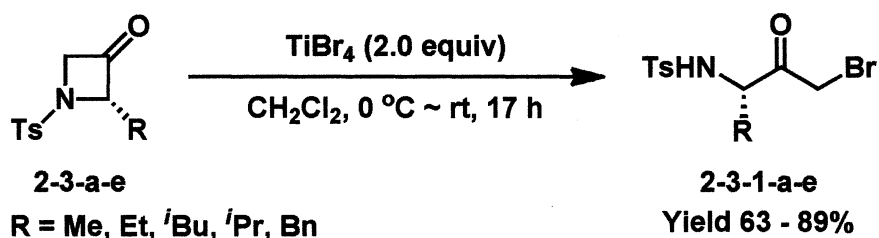
第三節

四臭化チタン・四塩化チタンにより促進される アゼチジン-3-オンの位置選択的開環ハロゲン化反応

前節では四臭化チタンおよび四塩化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オン O-アルキルオキシムの位置選択的開環ハロゲン化反応について述べた。本節では四臭化チタンおよび四塩化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オンの位置選択的開環ハロゲン化反応について述べる。

本研究室ではすでに四臭化チタンによって促進されるアゼチジン-3-オンの位置選択的開環ハロゲン化反応を見出している (Scheme 2-3-1)。

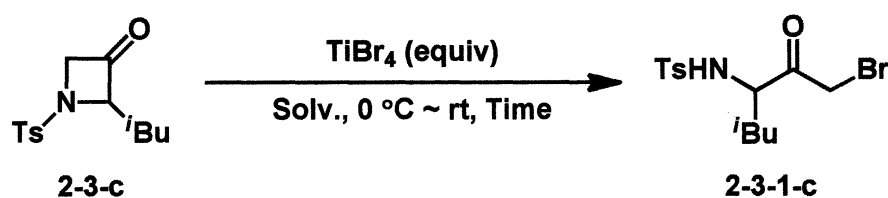
Scheme 2-3-1 四臭化チタンを用いたアゼチジン-3-オンの開環ハロゲン化反応



本節では、本反応における条件の最適化および、四塩化チタンへの応用について詳細に述べる。

まず、2位にイソブチル基を持つアゼチジン-3-オンに対し四臭化チタンを用いる開環ハロゲン化反応について、四臭化チタンの当量、溶媒について検討を行った (Table 2-3-2)。

Table 2-3-2 四臭化チタンを用いた開環ハロゲン化反応の検討



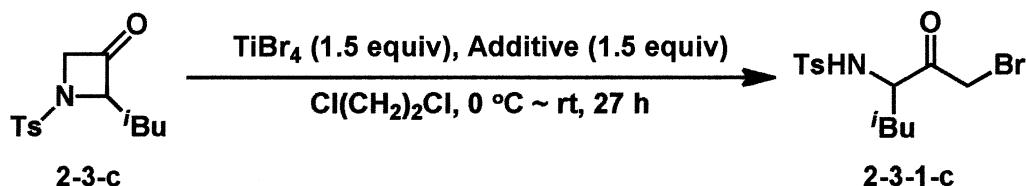
Entry	TiBr ₄ (equiv)	Solv.	Time (h)	Yield (%)
1	2.0	CH ₂ Cl ₂	17	65
2	2.0	CH ₂ Cl ₂	24	58
3	1.5	CH ₂ Cl ₂	28	68
4	2.5	CH ₂ Cl ₂	24	62
5	1.5	Toluene	24	48
6	1.5	Cl(CH ₂) ₂ Cl	24	77
7	1.5	THF	24	0
8	1.5	CHCl ₃	24	65
9	1.5	CCl ₄	24	54

四臭化チタン 2.0 当量、ジクロロメタン溶媒中 17 時間反応させたところ、目的の開環ハロゲン化体が 65% で得られた (Entry 1)。原料が完全に消費されなかったため、反応時間を 24 時間に延ばして反応を行ったが収率は低下した (Entry 2)。四臭化チタンを 1.5 当量、2.5 当量として検討を行ったところ、1.5 当量用いた場合に収率は向上した (Entries 3, 4)。ジクロロメタン溶媒で高収率であったことから、本反応にはハロアルカン系溶媒が適しているのではないかと考え、1,2-ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素で検討を行った (Entries 6, 8, 9)。その結果、1,2-ジクロロエタン溶媒が最適であることがわかった (Entry 6)。溶媒として THF を検討したが、THF が四臭化チタンに配位し安定な錯体を形成したため、反応が進行しなかったと考えられる (Entry 7)。

次に 2 位にイソブチル基を持つアゼチジン-3-オンに対し四臭化チタンを用いる開環ハロゲン化反応について、さらなる収率向上をめざ

し添加剤の検討を行った (Table 2-3-3)。

Table 2-3-3 四臭化チタンを用いた開環ハロゲン化反応の添加剤検討

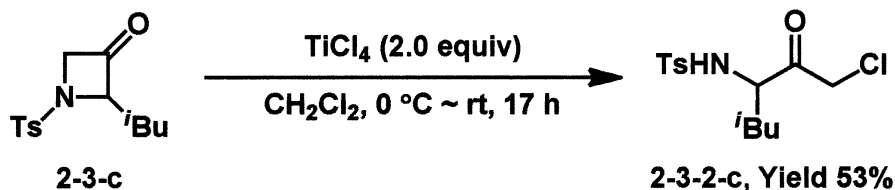


Entry	Additive	Yield (%)
1	LiBr	15
2	TBAB	3

四臭化チタンの他に、臭素源となる試薬を添加することで反応が促進されることが考え検討を行った。その結果、リチウムブロマイド、テトラブチルアンモニウムブロマイドのいずれを用いても収率の向上はみられなかった (Entries 1, 2)。

続いて、この開環ハロゲン化反応の適用範囲を知るため、2 位にイソブチル基を持つアゼチジン-3-オンに対し四臭化チタンの代わりに四塩化チタンを用いて反応を行った (Equation 2-3-4)。

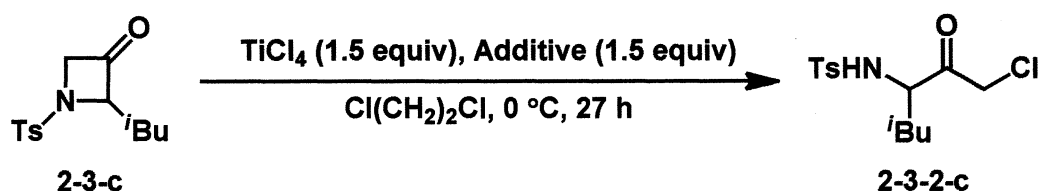
Equation 2-3-4 四塩化チタンを用いたアゼチジンの開環ハロゲン化反応



その結果、収率 53% で目的の開環ハロゲン化体が得られた。四塩化チタンを用いた場合にも、四臭化チタンの場合と同様、少置換側での開環が進行した生成物のみが得られた。

次に 2 位にイソブチル基を持つアゼチジン-3-オンに対し四塩化チタンを用いる開環ハロゲン化反応について、さらなる収率向上をめざし添加剤の検討を行った (Table 2-3-5)。

Table 2-3-5 四塩化チタンを用いた開環ハロゲン化反応の添加剤検討



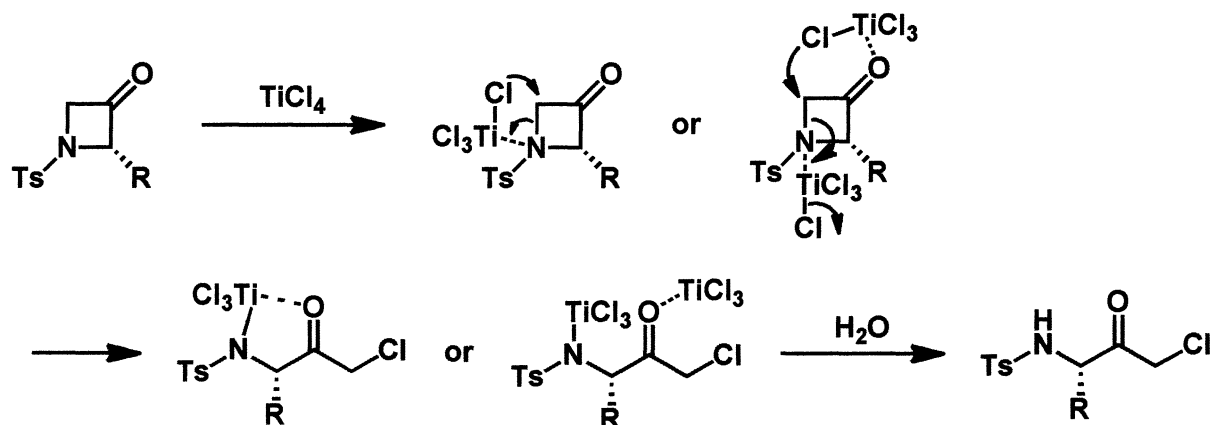
Entry	Additive	Yield (%)
1	BF ₃ ·OEt ₂	1
2	AlCl ₃	2
3	FeCl ₃	1
4	ZnCl ₂	42
5	PdCl ₂	2
6	InCl ₃	1
7	LiCl	78
8	TBAC	1

Lewis 酸を併せて用いることで開環が促進される考え、Lewis 酸の検討を行った(Entries 1-6)。しかし、いずれの Lewis 酸を用いた場合にも収率は向上しなかった。また、塩素源となる試薬を添加することで反応が促進されるものと考え検討を行った(Entries 7,8)。その結果、四塩化チタンと併せてリチウムクロライドを用いることで収率が向上した(Entry 7)。³⁾

以上の結果から考えられる反応機構を示す(Scheme 2-3-6)。2-アルキルアゼチジン-3-オンに対して四塩化チタンを作用させることで、トシルアミド窒素もしくはカルボニル酸素にチタンが配位し、立体的に込み合っていないメチレン炭素に塩素が攻撃し、開環が進行したと考えられる。リチウムクロライドを用いることで収率が向上したのは、塩化物イオンの量が増え、塩素の攻撃が促進されたためと考えられる。前節のアゼチジン-3-オン O-アルキルオキシムを用いた場合と逆の位置選択性で開環が進行した理由は、ケトンとオキシムの電子求引性を比較した際に、Lewis 酸存在下ではケトンの方がオキシムよりも電子

求引性が低いため、電子的要因よりも立体効果が影響し少置換側での開環が進行したと考えられる。

Scheme 2-3-6 反応機構



以上述べてきたように、反応基質のアゼチジン-3-オン 2-3-a-e に対して四臭化チタン、四塩化チタンを用いることで、アゼチジン-3-オン O-アルキルオキシムを用いた場合とは逆の位置選択性で開環が進行することを示した。この位置選択的開環反応を利用することで、有用な合成中間体である α -アミノ- α' -ハロケトンが得られる。また、炭素-炭素結合を形成する反応へと応用することで、医薬品等の基本骨格の合成へと発展させることができる。次章では新規炭素-炭素結合形成反応について述べる。

第 三 章

α -アミノ- α' -ハロケトン誘導体を用いる
新規炭素-炭素結合形成反応

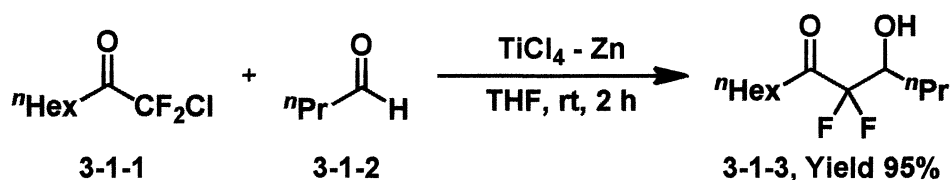
従来の α -ハロカルボニル化合物の反応

有機合成化学において、カルボニル化合物を用いたアルドール及び Mannich 反応は効率的に新たな炭素-炭素結合を形成する有用な手法となっている。また、カルボニル化合物は α 位にハロゲンを持つことで Reformatsky 反応やラジカル反応などの反応にも適用させることができる。本節ではこれらの反応についていくつか述べる。

Reformatsky 反応は α -ハロエステルと亜鉛から生成する亜鉛エノラートがアルデヒドやケトンに付加する反応であり、重要な炭素-炭素結合形成反応の一つである。近年では亜鉛以外の金属として、チタンを用いる Reformatsky 型反応も多く報告されている。

石原らは四塩化チタンを亜鉛によって還元することで得られる低原子価チタンを用いて Reformatsky 型反応を行い、生理活性化合物であるジフルオロヒドロキシケトン 3-1-3 の合成を報告している (Equation 3-1-1)。¹⁾

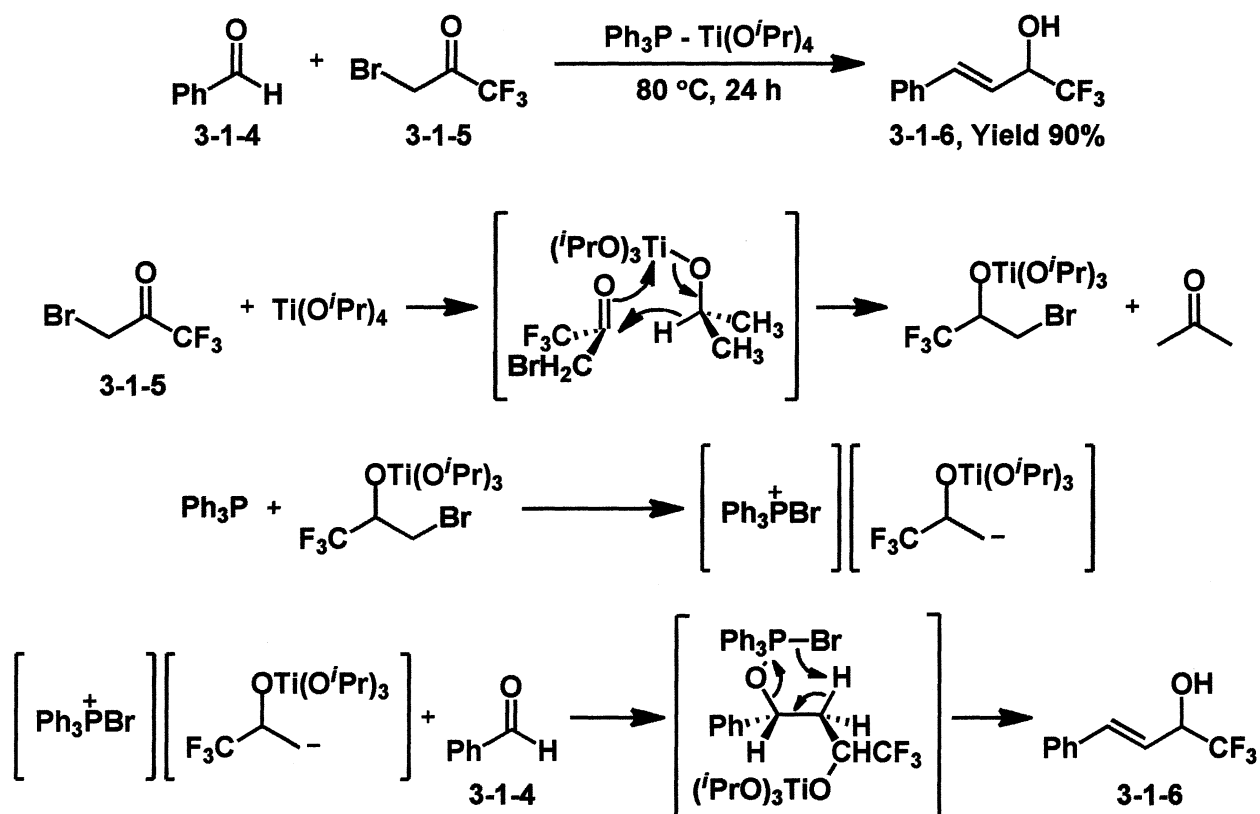
Equation 3-1-1 低原子価チタンによって触媒されるクロロフルオロメチルケトンの Reformatsky 反応



Shen らはトリフルオロメチル基を持つ *trans* 選択的なアリルアルコール 3-1-6 の合成を報告している (Equation 3-1-2)。²⁾ 反応機構は、チタンテトライソプロポキシドと α -ハロケトン 3-1-5 の

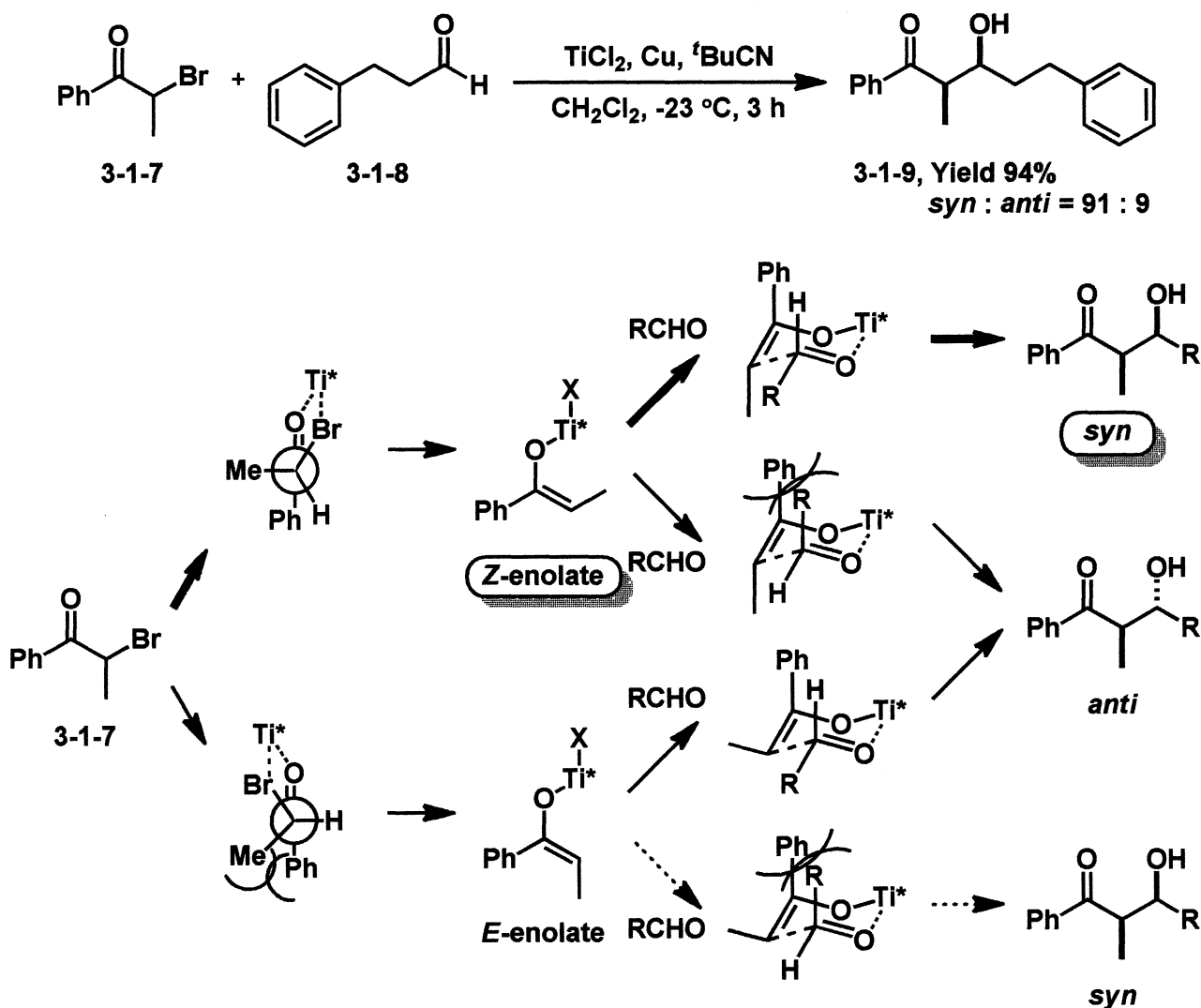
Meerwein-Pondorf-Verley 型還元が進行し、トリフェニルホスフィンとのイオン対を形成し、アルデヒドへの求核反応が進行する。最後にホスフィンオキシドの脱離を経て還元的なオレフィン化が進行する。

Equation 3-1-2 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ と PPh_3 を用いる還元的オレフィン化反応

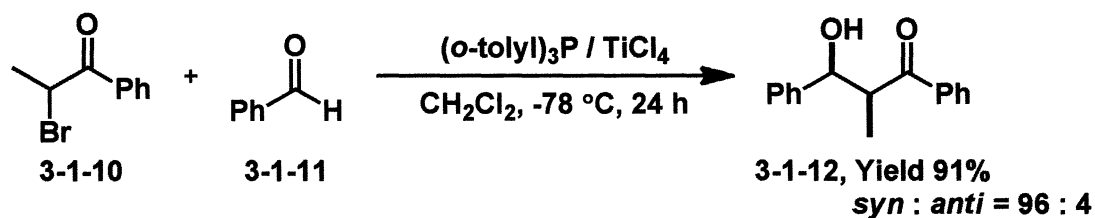


向山らは α -ブロモケトン 3-1-7 と脂肪族アルデヒド 3-1-8 に対し、低原子価チタンを用いることで *syn* 選択的なアルドール反応が進行することを報告している (Equation 3-1-3)。³⁾ α -ブロモケトン 3-1-7 が低原子価チタンとエノラートを形成する際にフェニル基とメチル基の立体障害が少ない *Z*-エノラートが優先的に形成される。アルデヒドと六員環遷移状態を組むとき、1,3-ジアキシアル相互作用により生成物は *syn* 体が優先して得られる。

Equation 3-1-3 低原子価チタンによるジアステレオ選択的アルドール反応



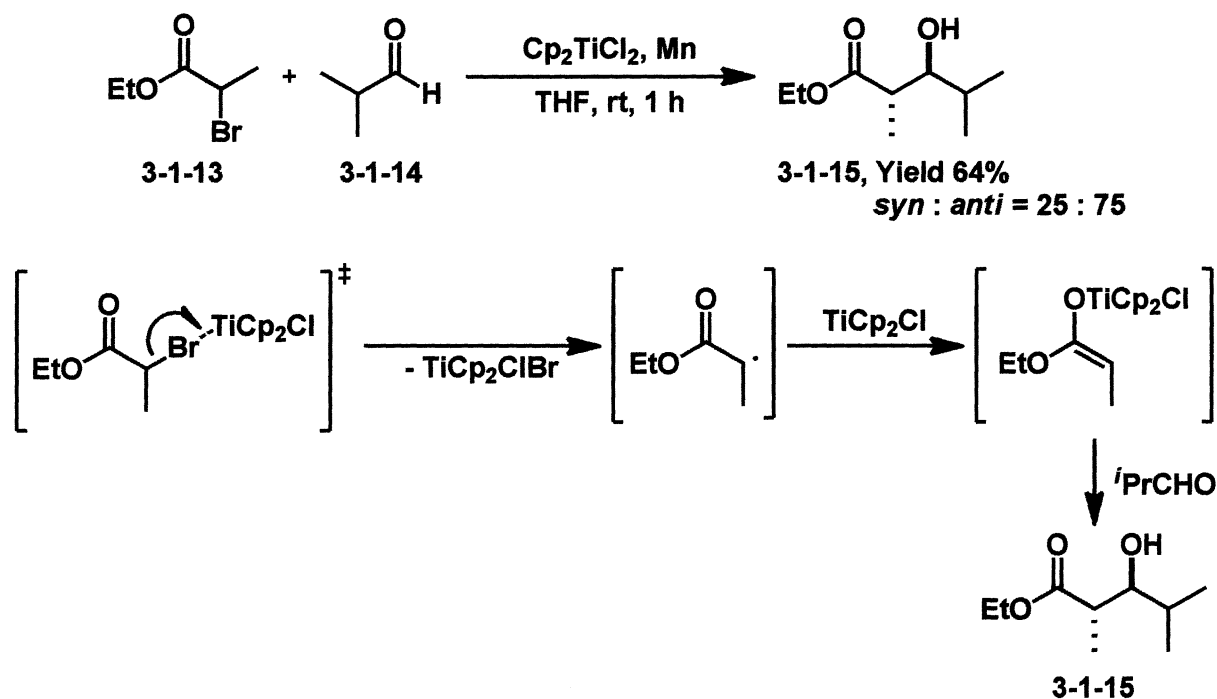
橋本らは α -ブロモケトン 3-1-10 に対して四塩化チタンとトリアリールホスフィンを用いることで還元的にチタンエノラートを形成し、*syn* 選択的な Reformatsky 型反応を報告している (Equation 3-1-4)。⁴⁾

Equation 3-1-4 低原子価チタンによる*syn*選択的Reformatsky型反応

Little らは *E*-エノラートを選択的に形成する *anti* 選択的な

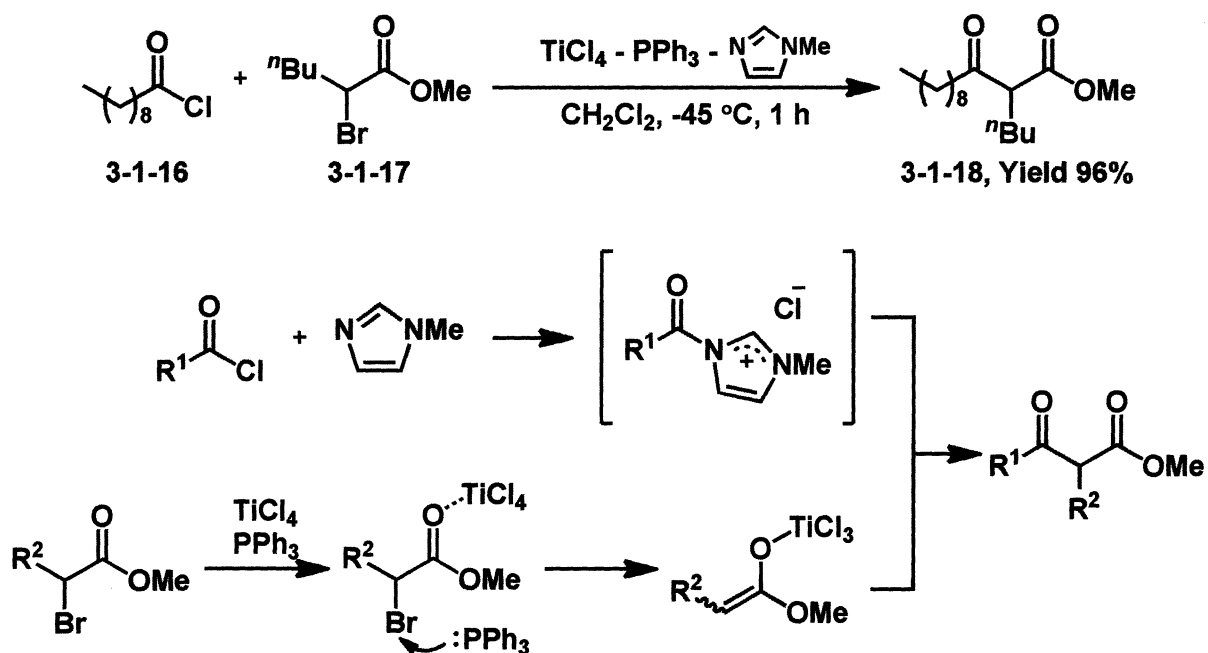
Reformatsky 型反応を報告している (Equation 3-1-5)。⁵⁾ α -ブromoエステル 3-1-13 に対しチタノセンを作用させることで一電子還元が進行し、より安定な *E* 体のチタンエノラートが形成し、アルデヒドと反応することで *anti* 体が優先して得られる。

Equation 3-1-5 チタノセンによって促進されるReformatsky付加反応



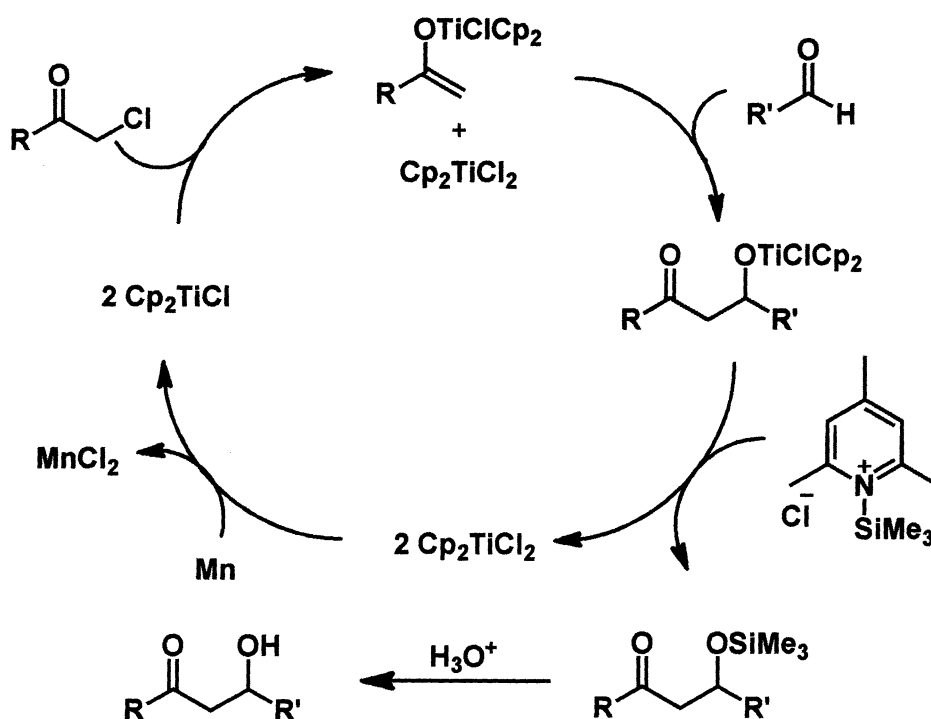
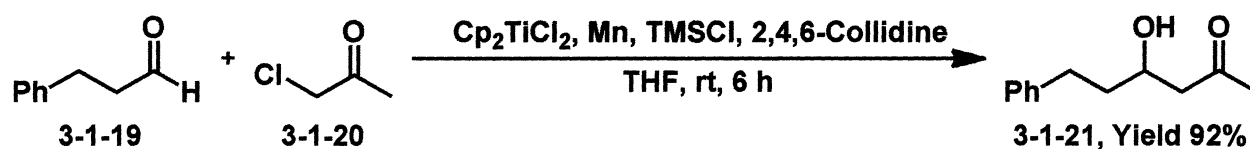
田辺らは酸クロライド 3-1-16 とイミダゾールから形成されるアシルアンモニウム塩と、 α -ブromoエステル 3-1-17 と四塩化チタンとトリフェニルホスフィンから形成されるチタンエノラートを作用させることで、自己縮合を抑えた Claisen 縮合が進行することを報告している (Equation 3-1-6)。⁶⁾

Equation 3-1-6 チタンによる還元的Claisen縮合反応



Oltra らは触媒量のチタノセンを用いた Reformatsky 型反応を報告している (Equation 3-1-7)。⁷⁾チタノセン再生試薬として 2,4,6-コリジンとトリメチルシリルクロリドを用い、シリルエーテルとすることで触媒量のチタンで反応を進行させることができる。

Equation 3-1-7 チタン触媒によるReformatsky型反応

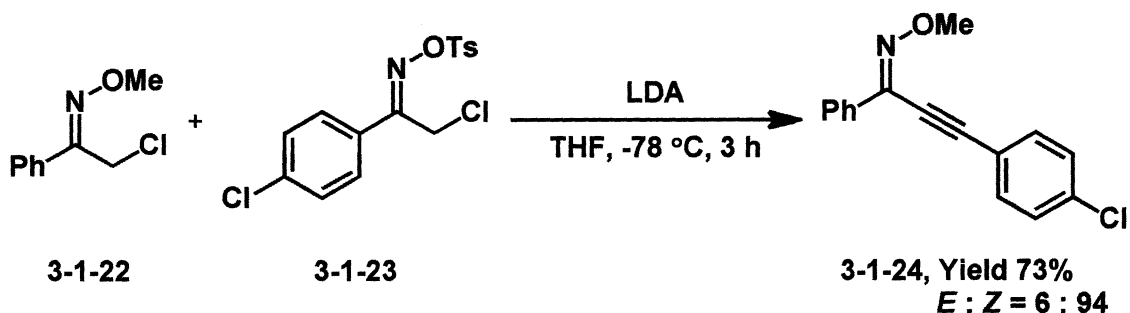


α -ハロカルボニル類縁体である α -ハロオキシムもまた、新たな炭素炭素結合を形成することのできる重要な化合物である。

大畠らは α -クロロオキシム 3-1-22 および 3-1-23 の縮合反応によるアルキニルオキシム 3-1-24 の合成を報告している (Equation 3-1-8)。

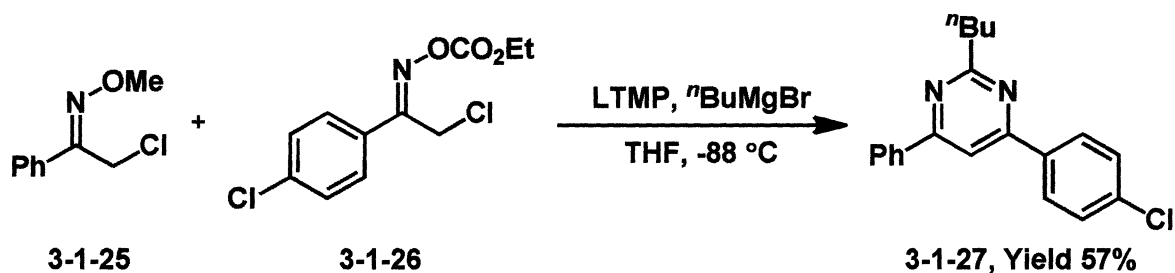
⁸⁾塩基として LDA を用いることで Neber 転位型の環化および逆[2+2]付加環化によって目的の縮合体であるアルキニルオキシム 3-1-24 が得られる。

Equation 3-1-8 塩基を用いるオキシムの縮合反応によるアルキンの合成

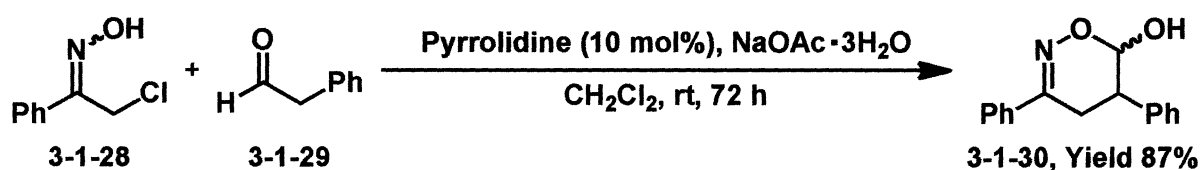


また大罵らは上述の反応の応用として Grignard 試薬を添加することでピリミジンの合成を達成し報告している (Equation 3-1-9)。⁹⁾

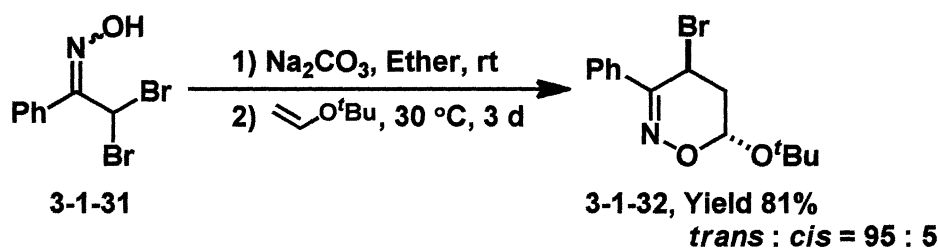
Equation 3-1-9 塩基を用いるオキシムの縮合反応によるピリミジンの合成



Jørgensen らは α -クロロオキシム 3-1-28 に対し塩基を用いることでニトロソアルケンを形成させ、アルデヒド 3-1-29 から形成されるエナミンとの Diels-Alder 反応を報告している (Equation 3-1-10)。¹⁰⁾

Equation 3-1-10 α -ハロオキシムを用いる逆電子要求型ヘテロDiels-Alder反応

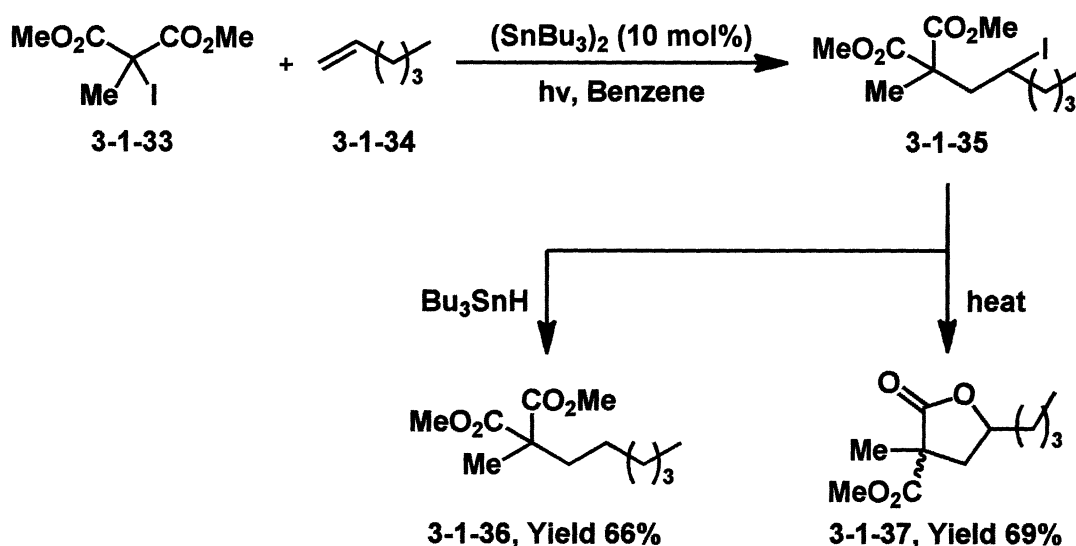
Park らは α -ジブロモオキシム 3-1-31 に対して塩基を用いてニトロソアルケンを形成し、*trans* 選択的なヘテロ Diels-Alder 反応を報告している (Equation 3-1-11)。¹¹⁾

Equation 3-1-11 α -ハロオキシムを用いる逆電子要求型ヘテロDiels-Alder反応

α -ハロカルボニル化合物は一電子還元を受けることで安定な α -ケトラジカルを形成することができる。またこのラジカル種は隣のカルボニル基によって求電子的なラジカルとなるため、電子豊富なアルケンとの分子間炭素-炭素結合形成反応が報告されている。

Curran らは α -ヨードマロネート 3-1-33 に対し光照射下ビストリブチルスズを作用させ、アルケン 3-1-34 と反応させることで原子移動ラジカル付加 (Atom Transfer Radical Addition, ATRA) 生成物 3-1-35 とし、水素化トリブチルスズを作用させることで還元体 3-1-36 を、加熱することで環化生成物 3-1-37 をそれぞれ得られることを報告している (Equation 3-1-12)。¹²⁾

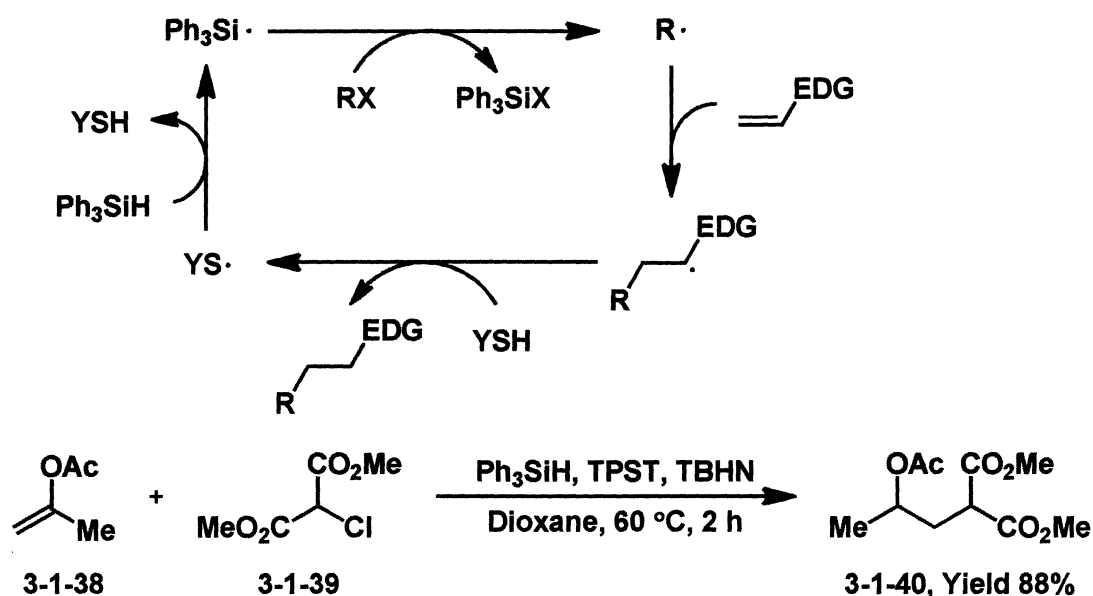
Equation 3-1-12 ヨードマロネートのATRA反応と環化反応



Roberts らは、ラジカル反応に良く用いられる有毒なスズ試薬に代

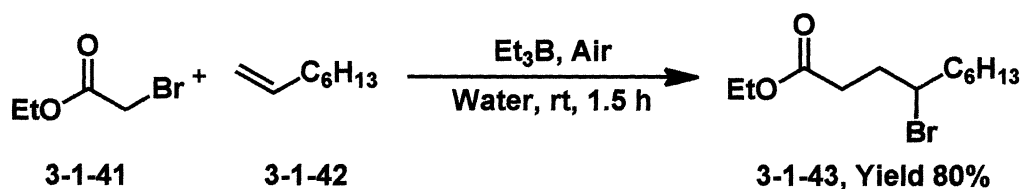
わるラジカル反応系を提案し、報告している (Equation 3-1-13)。¹³⁾ トリフェニルシランとラジカル開始剤の次亜硝酸ジ-*tert*-ブチル (Di-*tert*-butyl hyponitrite, TBHN) によって形成されるトリフェニルシリルラジカルが α -ハロカルボニル化合物 3-1-39 に作用することでラジカル種が形成され、電子豊富なアルケン 3-1-38 に付加し、チオールとラジカルを交換し、スルフェニルラジカルとラジカル付加体 3-1-40 を形成する。さらにスルフェニルラジカルがトリフェニルシランと反応することでラジカルが再生する。

Equation 3-1-13 トリフェニルシランとチオールによって促進されるラジカル付加反応



大畠らはラジカル開始剤としてトリエチルボランと酸素を用いることで α -ブロモエステル 3-1-41 とアルケン 3-1-42 の水溶媒での ATRA 反応を報告している (Equation 3-1-14)。¹⁴⁾

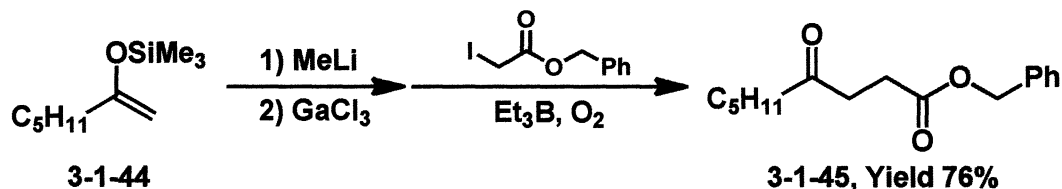
Equation 3-1-14 トリエチルボランによる水中での ATRA 反応



また、大畠らはラジカルアクセプターのアルケンにガリウムエノラ

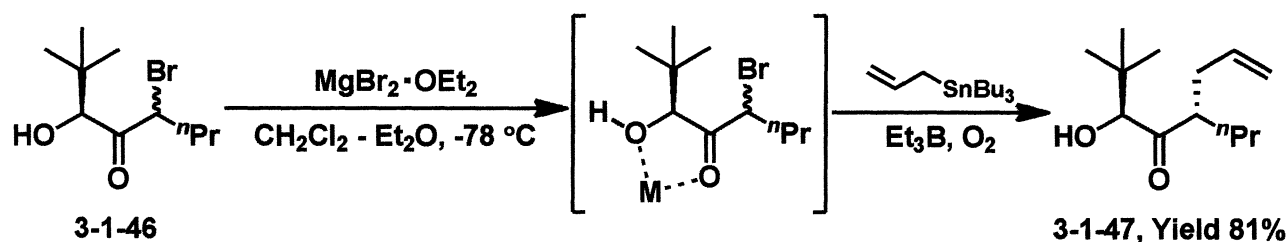
ートを用いることでラジカル付加が進行し 1,4-ジカルボニル化合物 3-1-45 が高収率で得られることを報告している (Equation 3-1-15)。¹⁵⁾

Equation 3-1-15 トリエチルボランによるガリウムエノラートのラジカル反応



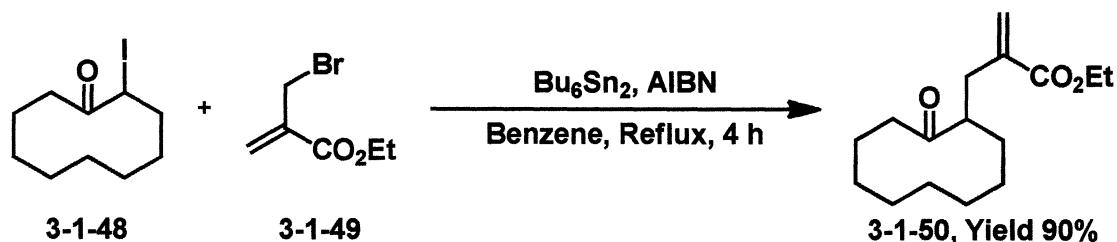
Enholm らはキラル部位を持つ α -ブロモケトン 3-1-46 に対し Lewis 酸として臭化マグネシウムを用い、ラジカルアリル化を行い *trans* 選択的なアリル化体 3-1-47 の合成を報告している (Equation 3-1-16)。¹⁶⁾

Equation 3-1-16 ジアステレオ選択的ラジカルアリル化反応



Marko らはビストリブチルスズ、AIBN 存在下、 α -ヨードケトン 3-1-48 に対し、メタクリレート 3-1-49 を作用させることで、ATRA および脱ハロゲン化を進行させラジカル付加体 3-1-50 の合成を報告している (Equation 3-1-17)。¹⁷⁾

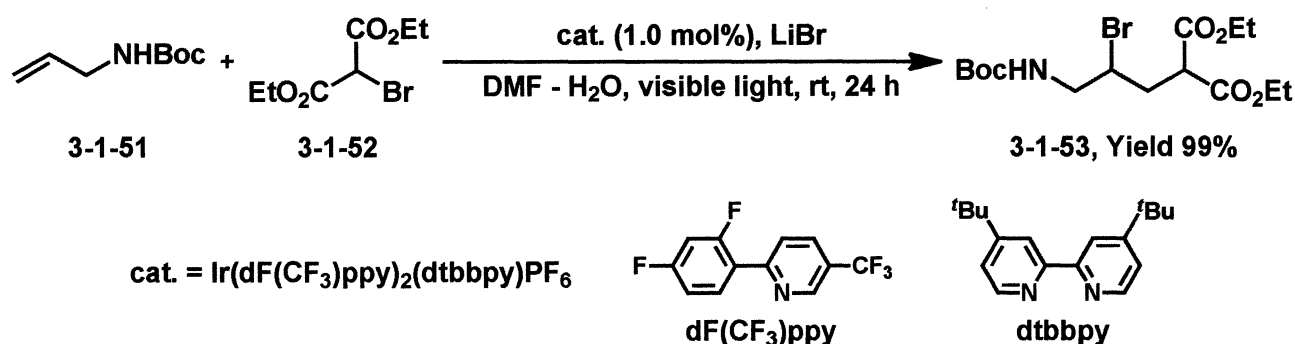
Equation 3-1-17 α -ヨードケトンのラジカル付加反応



Stephenson らは光酸化還元触媒による α -ハロカルボニル化合物とオレフィンの分子間 ATRA 反応に初めて成功し報告している (Equation 3-1-18)。¹⁸⁾ 光酸化還元触媒は、可視光で穏和に反応を進行

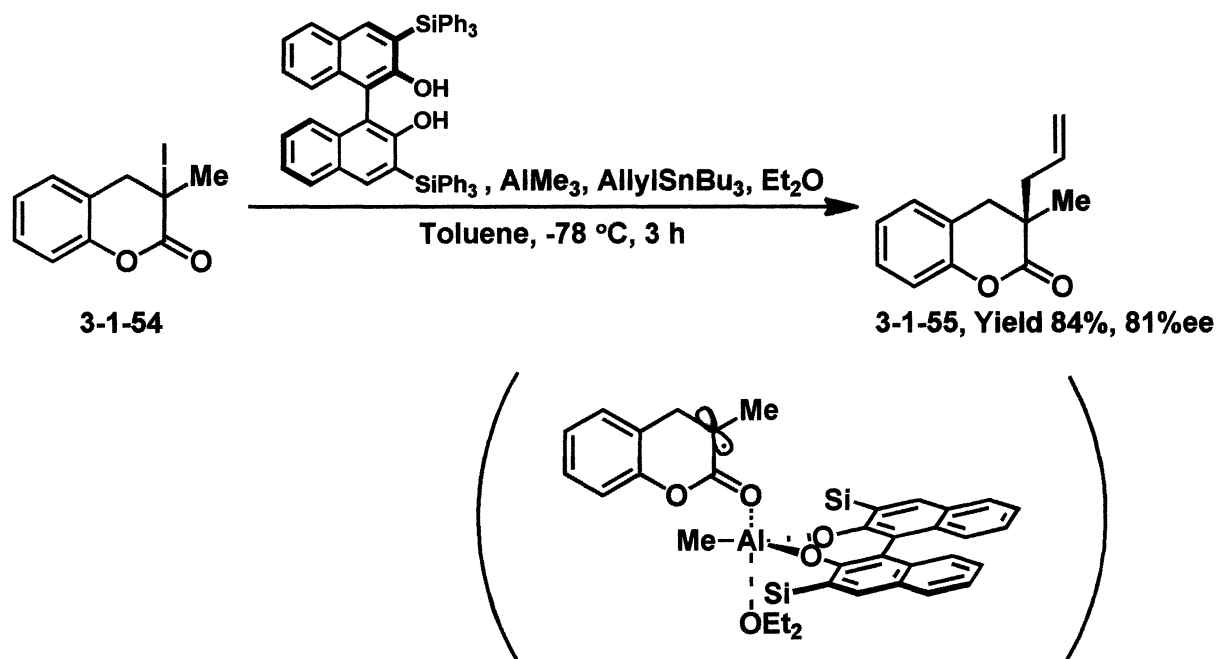
させることができ、環境にやさしいクリーンな反応形式として期待される。

Equation 3-1-18 光酸化還元触媒によるATRA反応



星野らはバイノールリガンドを持つ Lewis 酸を用いることで、エナンチオ選択的なラジカルアリル化反応を報告している (Equation 3-1-19)。ジエチルエーテルを添加することによってアルミニウムの配位場を一つ埋め、選択性を向上させることに成功している。

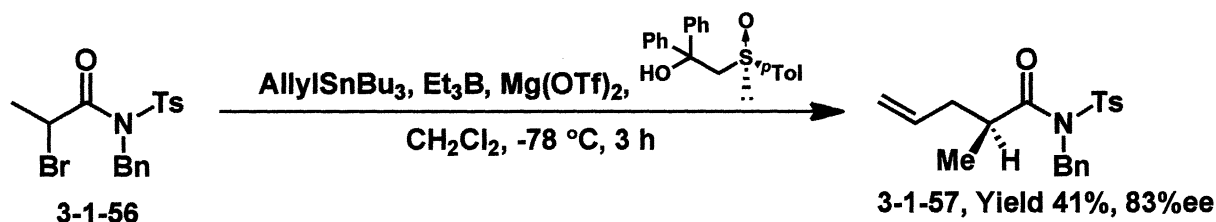
Equation 3-1-19 エナンチオ選択的ラジカルアリル化によるキラル四級炭素形成反応



広井らはキラルリガンドを用いた分子間不斉ラジカルアリル化反応を報告している (Equation 3-1-20)。²⁰⁾ リガンドにスルホキシドリガンドを用いることで高いエナンチオ選択性でラジカルアリル化反応が進

行する。

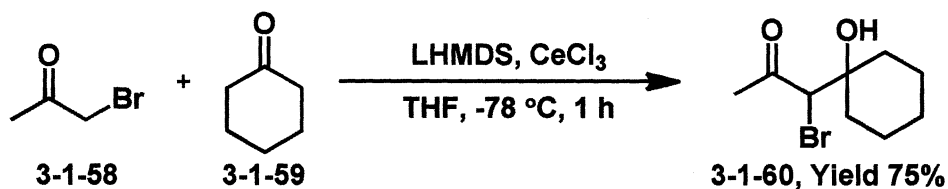
Equation 3-1-20 キラルリガンドによる不斉分子間ラジカル付加反応



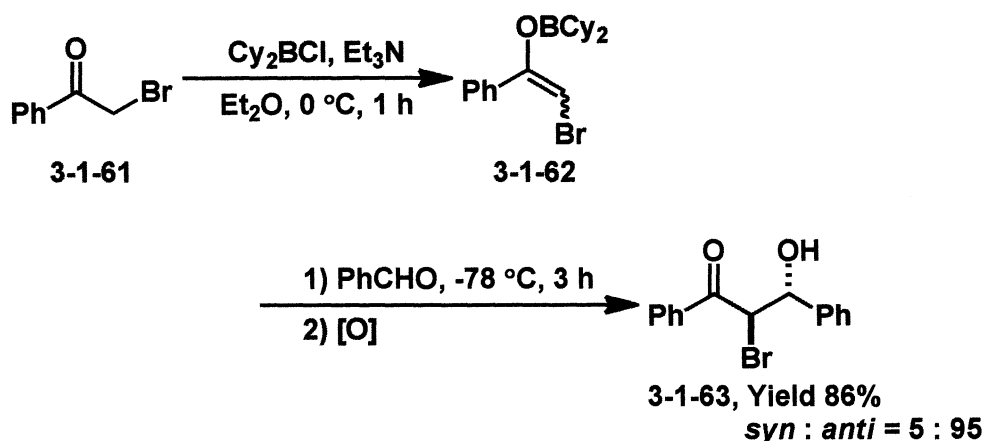
α -ハロケトンを用いるアルドール反応も数多く報告されている。

今本らは α -ブロモケトン 3-1-58 に対して三塩化セリウムを用いてセリウムエノラートを形成させることで効率的にアルドール反応が進行することを報告している (Equation 3-1-21)。²¹⁾

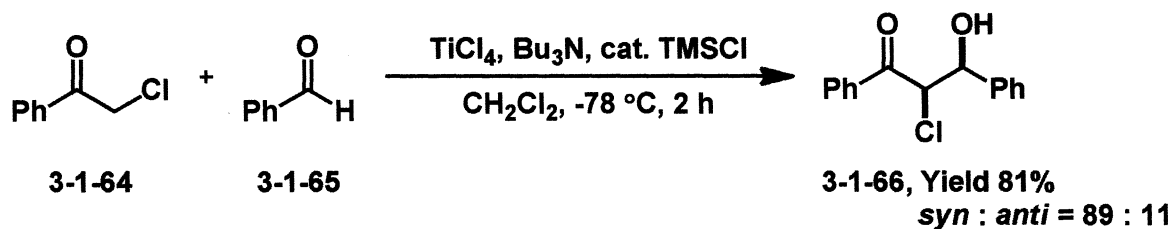
Equation 3-1-21 セリウムエノラートを用いる α -ブロモケトンのアルドール反応



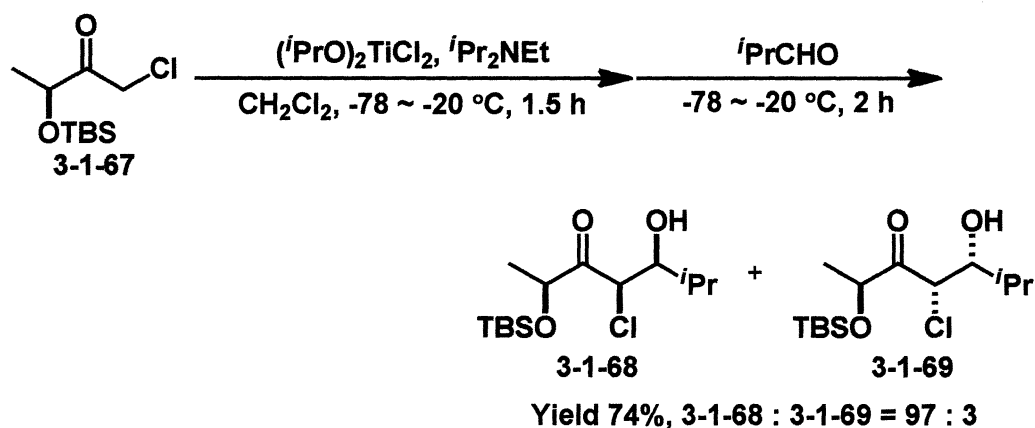
Ramachandran らは α -ブロモケトン 3-1-61 に対しクロロジシクロヘキシルボランを用いることでボランエノラート 3-1-62 を形成し、*anti* 選択的なアルドール反応が進行することを報告している (Equation 3-1-22)。²²⁾ ボランエノラートが選択的に *E* 体のエノラートとなるため、*anti* 選択的な生成物 3-1-63 が得られる。

Equation 3-1-22 α -ブromo- β -ヒドロキシケトンのジアステレオ選択的合成

田辺らは α -クロロケトン 3-1-64 とアルデヒド 3-1-65 の *syn* 選択的な交差アルドール付加反応を報告している (Equation 3-1-23)。²³⁾ 基質に対し、四塩化チタン、トリブチルアミンの他に触媒量のトリメチルシリルクロリドを用いることで、高い効率で反応を進行させている。

Equation 3-1-23 α -クロロケトンとアルデヒドのクロスアルドール付加

Urpí らは α' 位にシロキシ基を持つ α -クロロケトン 3-1-67 に対し、ジクロロジイソプロポキシドチタンとジイソプロピルエチルアミンを用い、*syn-syn* 選択的なアルドール反応を報告している (Equation 3-1-24)。²⁴⁾

Equation 3-1-24 α -クロロケトンの立体選択的アルドール反応

以上述べてきたように、 α -ハロカルボニル化合物は Reformatsky 反応、ラジカル反応、アルドール反応など多くの炭素-炭素結合形成反応に用いられ、報告されている。

次節では α -アミノ- α' -ハロケトンを用いる炭素-炭素結合形成反応について述べる。

第二節

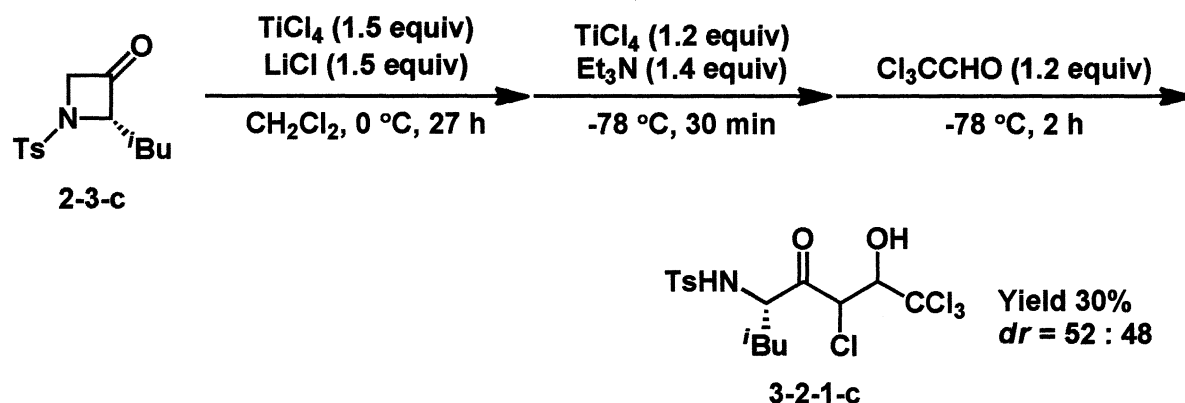
 α -アミノ α' -ハロケトンを用いる

炭素-炭素結合形成反応

前節では従来の α -ハロカルボニル化合物の反応について述べた。本節では、前章の反応の生成物である α -アミノ- α' -ハロケトンの新規炭素-炭素結合形成反応について述べる。

前章の開環反応の後に Lewis 酸、塩基、求電子剤を加えることでアルドール付加体を得られるものと考え、検討を行った (Equation 3-2-1)。

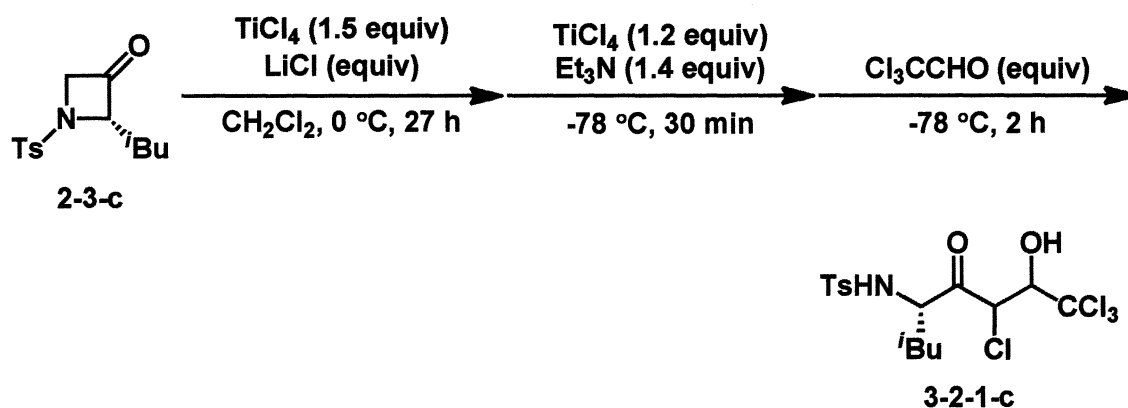
Equation 3-2-1 アゼチジン-3-オンの開環ハロゲン化反応および炭素-炭素結合形成反応



反応はアルゴン雰囲気下、塩化リチウムのジクロロメタン溶液に、四塩化チタンのジクロロメタン溶液と 2-メチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c のジクロロメタン溶液を滴下し、27 時間後に再び四塩化チタン、トリエチルアミンを加え、エノラートを形成させた後、クロラールを滴下して反応を行った。その結果、アルドール反応が進行した生成物 3-1-1-c を収率 32%、ジアステレオマー比 52 : 48 で得た。

続いて、求電子剤のクロラールの当量と、添加剤のリチウムクロライドの当量について検討を行った (Table 3-2-2)。

Table 3-2-2 アゼチジン-3-オンの開環ハロゲン化反応および炭素-炭素結合形成反応

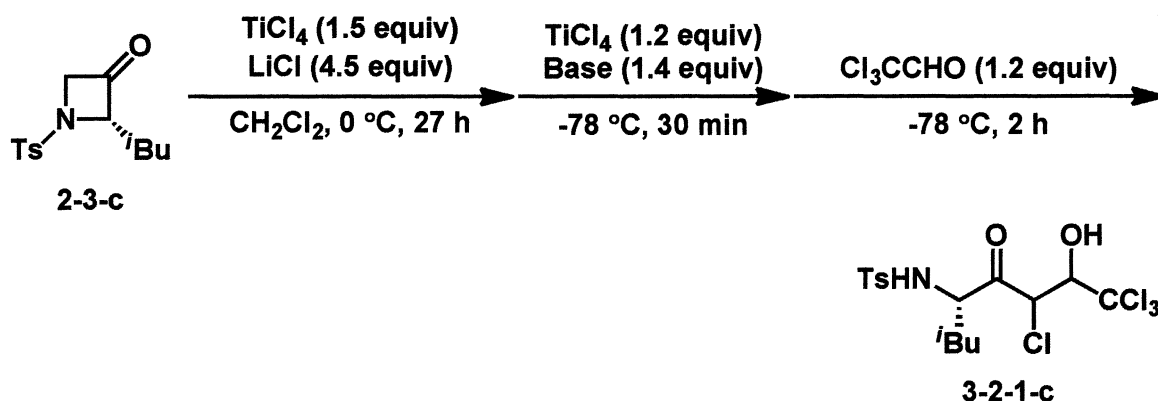


Entry	LiCl (equiv)	Cl_3CCHO (equiv)	Yield (%)
1	1.5	2.0	10
2	3.0	1.2	42
3	4.5	1.2	43

その結果、クロラルの当量を 2.0 当量に増やした場合、収率は低下した (Entry 1)。開環の収率を向上させるため、リチウムクロライドの当量を 3.0 当量、4.5 当量と増やした場合、収率は向上した (Entries 2, 3)。

次に塩基の検討を行った (Table 3-2-3)。

Table 3-2-3 アゼチジン-3-オンの開環ハロゲン化反応および炭素-炭素結合形成反応



Entry	Base	Yield (%)
1	TMEDA	42
2	Pyridine	0
3	<i>i</i> Pr ₂ EtN	56

その結果、Hünig 塩基を用いた場合に収率が向上した (Entry 3)。かさ高い塩基を用いることで副反応が抑制できたと考えられる。一方、ピリジンを用いた場合、塩基性が弱かったため、反応が進行しなかったと考えられる (Entry 2)。

本反応で得られる、1,4-アミノアルコール誘導体は合成中間体として非常に有用な化合物であり、有機合成に広く用いられることが期待される。

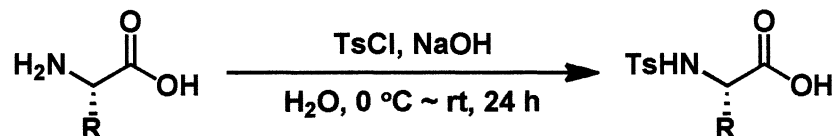
実験の部

NMR スペクトルは日本電子製 **ECX-400P** 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-460 Plus** を使用した。マススペクトルは日本電子製 **JMS-700D** を使用した。原料は既に報告されている方法に従って調製した。¹⁻⁵⁾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た。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 **4Å** 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。ジエチルエーテル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た。ベンゼンは塩化カルシウムで前処理し水を共沸させた後蒸留し、モレキュラーシーブス **4Å** を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。トルエンは塩化カルシウムで前処理し水を共沸させた後蒸留し、モレキュラーシーブス **4Å** を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。1,2-ジクロロエタ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 **4Å** を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。クロロホルムは活性アルミナに通し、モレキュラーシーブス **4Å** を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。ピリジンは KOH 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 **4Å** を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。四塩化炭素は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 **4Å** を乾燥剤に用いて保存したものを使用した。メタノールはマグネシウムとヨウ素で前処理した後蒸留し、モレキュラーシーブス **3Å** を乾燥剤

に用いて保存したものを使用した。*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)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減圧蒸留し、モレキュラーシーブス 4Å を乾燥剤に用いて保存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 GF254 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。

原料合成 2-アルキル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン

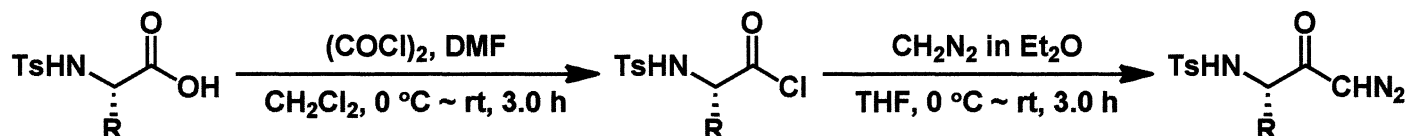
1. N 上をトシル保護した α -アミノ酸の調製



0 °C に冷却した α -アミノ酸 (112 mmol) の 2M の水酸化ナトリウム水溶液 (224 mmol) に対し TsCl (21.4 g, 112 mmol) を加えた。30 分の攪拌後さらに 2M の水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL, 20 mmol) を加え、室温まで自然昇温させ 24 間攪拌した。

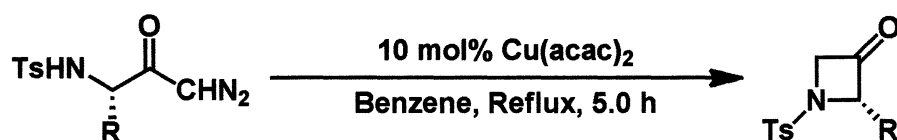
ジエチルエーテルで混合溶液を 2 度分液し、有機層を 2M の水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL, 20 mmol) で抽出した。水槽を -10 °C に冷却し、12N の塩酸により pH1 まで酸性にした。沈殿物をろ過し、brine、H₂O、EtOH で洗浄し、N 上をトシル保護した α -アミノ酸とし、精製は行わずに粗生成物のまま次の反応に用いた。

2. N 上をトシル保護した α -ジアゾカルボニル化合物の調製

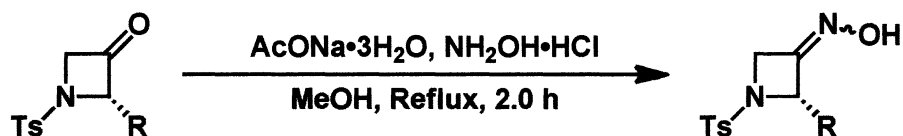


N 上をトシル化した α -アミノ酸 (25 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶かした。溶液をアルゴン雰囲気下 0 °C に冷却し、二塩化オキサリル (30 mmol) を加え、続いて DMF を 5 滴滴下した。溶液を室温まで自然昇温させ、3 時間攪拌した。ロータリーエバポレーターにより溶媒を除去することで酸クロライドの粗生成物を得、精製なしで次の反応に用いた。

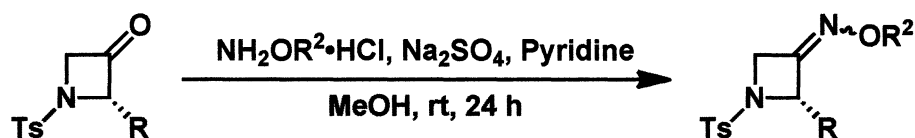
酸クロライドを THF (20 mL) に溶かした。0 °C に冷却した溶液にジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を滴下し、3 時間攪拌した後溶媒を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で生成することにより α -ジアゾカルボニル化合物を得た。

3. *N*-トシル-2-アルキルアゼチジン-3-オンの調製

α -ジアゾカルボニル化合物 (13 mmol) を $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (340.3 mg, 1.3 mmol) のベンゼン溶液 (60 mL) に滴下した。溶液をアルゴン雰囲気下 5 時間加熱環流し、溶媒除去後、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) により生成することで *N*-*p*-トシル-2-アルキルアゼチジン-3-オンを得た。

4. *N*-トシル-2-アルキルアゼチジン-3-オンオキシムの調製

N-トシル-2-アルキルアゼチジン-3-オン (1.33 mmol)、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (188 mg, 2.7 mmol) および $\text{AcONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (530 mg, 5.3 mmol) をメタノール (30 mL) に溶かした。溶液をアルゴン雰囲気下 2 時間加熱還流し、溶媒除去後、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) により生成することで *N*-トシル-2-アルキルアゼチジン-3-オンオキシムを得た。

5. *N*-トシル-2-アルキルアゼチジン-3-オン *O*-アルキルオキシムの調製

N-トシル-2-アルキルアゼチジン-3-オン (3.5 mmol)、 $\text{NH}_2\text{OR}^2\cdot\text{HCl}$ (585 mg, 7.0 mmol) および無水硫酸ナトリウム (994 mg, 7.0 mmol) をメタノール (10 mL) に溶かし、ピリジン (1 mL) を滴下した。溶液をアルゴン雰囲気下 24 時間室温で攪拌し、溶媒除去後、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) により生成することで *N*-トシル-2-アルキルアゼチ

ジン-3-オン O-アルキルオキシムを得た。

第二章-第一節 実験項

四ヨウ化チタンにより促進される
アゼチジン-3-オンオキシムおよび O-アルキルオキシムの
位置選択的開環反応

Table 2-1-2

2 位にメチル基を有するアゼチジン-3-オン O-メチルオキシムの
還元的開環反応の検討

Table 2-1-2 Entry 1 / (SA-44)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(55.5 mg, 0.10 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a'(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を収量 5.9 mg、収率 24%で得た。

Table 2-1-2 Entry 2 / (SA-46)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(83.3 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪

拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a'(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 3 : 97 の位置異性体比で収量 12.2 mg、収率 51%で得た。

Table 2-1-2 Entry 3 / (SA-37)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(144.8 mg, 0.26 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.5 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a'(35.0 mg, 0.13 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、19 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン

/ 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 4 : 96 の位置異性体比で収量 16.6 mg、収率 53%で得た。

Table 2-1-2 Entry 4 / (SA-63)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(138.9 mg, 0.25 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-1-a'(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 8 : 92 の位置異性体比で収量 7.6 mg、収率 31%で得た。

Table 2-1-2 Entry 5 / (SA-58)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-1-a'(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、64 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で

有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 14 : 86 の位置異性体比で収量 10.3 mg、収率 38%で得た。

Table 2-1-2 Entry 6 / (SA-42)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.5 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(2.0 mL)を加えて 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a'(40.0 mg, 0.15 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、室温まで自然昇温させ 19 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 3 : 97 の位置異性体比で収量 13.2 mg、収率 36%で得た。

Table 2-1-2 Entry 7 / (SA-49)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、プロピオニトリル溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a'(26.8 mg, 0.10 mmol)のプロピオニトリル溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 0 : 100 の位置異性体比で収量 3.0 mg、収率 12%で得た。

Table 2-1-2 Entry 8 / (SA-48)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、トルエン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a'(26.8 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 回に分けて滴下して、15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 18 : 82 の位置異性体比で収量 4.7 mg、収率 19%で得た。

Table 2-1-2 Entry 9 / (SA-50)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジエチルエーテル溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a'(26.8 mg, 0.10 mmol)のジエチルエーテル溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 13 : 87 の位置異性体比で収量 5.5 mg、収率 23%で得た。

Table 2-1-3

2 位にエチル基を有するアゼチジン-3-オン O-メチルオキシムの
還元的開環反応の検討

Table 2-1-3 Entry 1 / (SA-108)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-b'(28.2 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-1-3 および 1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-1-4 を 35 : 65 の位置異性体比で収量 4.4 mg、収率 17%で得た。

Table 2-1-3 Entry 2 / (SA-109)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.7 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-b'(28.2 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で

有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-1-3 および 1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-1-4 を 78 : 22 の位置異性体比で収量 2.8 mg、収率 11%で得た。

Table 2-1-3 Entry 3 / (SA-100)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えて 0 °C に冷却し、続けて 2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-1-b'(28.2 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、室温まで自然昇温させ 24 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-1-3 および 1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-1-4 を 5 : 95 の位置異性体比で収量 5.1 mg、収率 20%で得た。

Table 2-1-3 Entry 4 / (SA-101)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.7 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えて 0 °C に冷却し、続けて 2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-1-b'(28.2 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、室温まで自然昇温させ 24 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-1-3 および 1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-1-4 を 4 : 96 の位置異性体比で収量 9.2 mg、収率 36%で得た。

Table 2-1-4

2 位にイソブチル基を有するアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシムの
還元的開環反応の検討

Table 2-1-4 Entry 1 / (SA-106)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えて 0 °C に冷却し、続けて 2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-1-c'(31.0 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、室温まで自然昇温させ 15 時間攪拌さ

せた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-1-6 を収量 8.0 mg、収率 28%で得た。

Table 2-1-4 Entry 2 / (SA-107)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-1-c'(31.0 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-1-6 を収量 4.4 mg、収率 16%で得た。

Table 2-1-4 Entry 3 / (SA-110)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.7

mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えて 0 °C に冷却し、続けて 2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-1-c'(31.0 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、室温まで自然昇温させ 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-1-6 を収量 7.6 mg、収率 27%で得た。

Table 2-1-4 Entry 4 / (SA-105)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.7 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-1-c'(31.0 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して 24 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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)で単離精製を行ったが、5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサ

ン-2-オン / 2-1-5 および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-1-6 は得られなかった。

Table 2-1-5

2 位にメチル基を有するアゼチジン-3-オンオキシムの
還元的開環反応の検討

Table 2-1-5 Entry 1 / (SA-45)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(76.8 mg, 0.14 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(0.4 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オンオキシム 2-1-a(17.6 mg, 0.07 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オンオキシム / 2-1-7 を収量 5.8 mg、収率 32%で得、(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 77 : 23 の位置異性体比で収量 4.2 mg、収率 25%で得た。

Table 2-1-5 Entry 2 / (SA-84)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1

mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オンオキシム 2-1-a(25.4 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 (S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オンオキシム / 2-1-7 を収量 3.3 mg、収率 13%で得、(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 を収量 4.1 mg、収率 17%で得た。

Table 2-1-5 Entry 3 / (SA-86)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.7 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オンオキシム 2-1-a(25.4 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オンオキシム / 2-1-7 を収量 4.4 mg、収率 17%で得、(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 97 : 3 の位置異性体比で収量 6.9 mg、収率 29%で得た。

Table 2-1-5 Entry 4 / (SA-94)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オンオキシム 2-1-a(25.4 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 24 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オンオキシム / 2-1-7 を収量 2.8 mg、収率 11%で得、(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 97 : 3 の位置異性体比で収量 9.4 mg、収率 39%で得た。

Table 2-1-5 Entry 5 / (SA-95)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.7 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オンオキシム

2-1-a(25.4 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 24 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オンオキシム / 2-1-7 を収量 4.3 mg、収率 17%で得、(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 96 : 4 の位置異性体比で収量 8.1 mg、収率 34%で得た。

Table 2-1-5 Entry 6 / (SA-92)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オンオキシム 2-1-a(25.4 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オンオキシム / 2-1-7 を収量 2.1 mg、収率 8%で得、(S)-3-(トシルアミノ)ブタン

-2-オン / 2-1-1 を収量 10.3 mg、収率 43%で得た。

Table 2-1-6

2 位にエチル基を有するアゼチジン-3-オンオキシムの
還元的開環反応の検討

Table 2-1-6 Entry 1 / (SA-98)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オンオキシム 2-1-b(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オンオキシム / 2-1-9 を収量 1.3 mg、収率 5%で得、3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-1-3 および 1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-1-4 を 99 : 1 の位置異性体比で収量 11.1 mg、収率 43%で得た。

Table 2-1-6 Entry 2 / (SA-99)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.7 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪

拌し、続けて 2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オンオキシム 2-1-b(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オンオキシム / 2-1-9 を収量 1.9 mg、収率 7%で得、3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-1-3 を収量 12.4 mg、収率 49%で得た。

Table 2-1-6 Entry 3 / (SA-97)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オンオキシム 2-1-b(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、24 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オンオキシム / 2-1-9 を

収量 2.0 mg、収率 7%で得、3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-1-3 を収量 14.3 mg、収率 56%で得た。

Table 2-1-6 Entry 4 / (SA-96)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えて 0 °C に冷却し、続けて 2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オンオキシム 2-1-b(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 24 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オンオキシム / 2-1-9 を収量 2.2 mg、収率 8%で得、3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-1-3 および 1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン / 2-1-4 を 99 : 1 の位置異性体比で収量 12.9 mg、収率 51%で得た。

Table 2-1-7

2 位にイソブチル基を有するアゼチジン-3-オンオキシムの
還元的開環反応の検討

Table 2-1-7 Entry 1 / (SA-103)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1

mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて 2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オンオキシム 2-1-c(29.6 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オンオキシム / 2-1-11 を収量 2.1 mg、収率 7%で得、5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-1-5 および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-1-6 を 89 : 11 の位置異性体比で収量 10.5 mg、収率 37%で得た。

Table 2-1-7 Entry 2 / (SA-102)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えて 0 °C に冷却し、続けて 2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オンオキシム 2-1-c(29.6 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、室温まで自然昇温させ 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オンオキシム / 2-1-11 を収量 2.5 mg、収率 8%で得、5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-1-5 および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-1-6 を 90 : 10 の位置異性体比で収量 3.7 mg、収率 13%で得た。

Table 2-1-7 Entry 3 / (SA-111)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.7 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えて 0 °C に冷却し、続けて 2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オンオキシム 2-1-c(29.6 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、室温まで自然昇温させ 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オンオキシム / 2-1-11 を収量 3.6 mg、収率 12%で得、5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-1-5 を収量 9.2 mg、収率 32%で得た。

Table 2-1-7 Entry 4 / (SA-104)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.7 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪

拌し、続けて 2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オンオキシム 2-1-c(29.6 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下し、24 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オンオキシム / 2-1-11 を trace 量で得、5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-1-5 および 4-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-1-6 を 92 : 8 の位置異性体比で収量 11.4 mg、収率 40%で得た。

Scheme 2-1-8 *E* 体の 2 位にイソプロピル基を有するアゼチジン-3-オンオキシムを用いた還元的開環反応(SA-59)

アルゴン雰囲気下 30 mL 二口ナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて *E* 体の (*S*)-2-イソプロピル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オンオキシム(28.2 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗

浄を行った後、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(S)-4-メチル-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オンおよび 4-メチル-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オンを 100 : 0 の位置異性体比で収量 12.9 mg、収率 46%で得た。

Scheme 2-1-8 Z 体の 2 位にイソプロピル基を有するアゼチジン-3-オンオキシムを用いた還元的開環反応(SA-60)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(166.6 mg, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて Z 体の(S)-2-イソプロピル-N-p-トシルアゼチジン-3-オンオキシム(28.2 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 15 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-4-メチル-3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オンおよび 4-メチル-1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オンを 100 : 0 の位置異性体比で収量 14.8 mg、収率 53%で得た。

Table 2-1-9

2 位にメチル基を有するアゼチジン-3-オン O-メチルオキシムの
還元的開環反応の添加剤検討

Table 2-1-9 Entry 1 / (SA-153)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(0.8 mL)と 1.0 M の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ のジクロロメタン溶液(0.20 mL, 0.20 mmol)を加えた後室温で攪拌し、続けて (S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 (S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 を収量 17.9 mg、収率 74%で得た。

Table 2-1-9 Entry 2 / (SA-125)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(0.8 mL)と 1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶液(0.20 mL, 0.20 mmol)を加えた後室温で攪拌し、続けて (S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸

水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 89 : 11 の位置異性体比で収量 3.2 mg、収率 13% で得た。

Table 2-1-9 Entry 3 / (SA-127)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(0.8 mL)とチタンテトライソプロポキシド(0.061 mL, 0.20 mmol)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-1-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オンオキシム / 2-1-7 を収量 1.5 mg、収率 6% で得た。

Table 2-1-9 Entry 4 / (SA-128)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(0.8 mL)とトリメチルシリルクロリド(0.025 mL, 0.20 mmol)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 98 : 2 の位置異性体比で収量 11.8 mg、収率 49%で得た。

Table 2-1-9 Entry 5 / (SA-129)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と三塩化インジウム(44.2 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セラ

イトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オンオキシム / 2-1-7 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オンオキシム / 2-1-8 を 84 : 16 の位置異性体比で収量 9.0 mg、収率 17%で得、(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 42 : 58 の位置異性体比で収量 4.3 mg、収率 37%で得た。

Table 2-1-9 Entry 6 / (SA-130)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と塩化アルミニウム(26.7 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-1-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オンオキシム / 2-1-7 を収量 2.5 mg、収率 10%で得、(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 を収量 6.0 mg、収率 25%で得た。

Table 2-1-9 Entry 7 / (SA-131)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と三塩化鉄(32.4 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オンオキシム / 2-1-7 を収量 1.3 mg、収率 5%で得、(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 87 : 13 の位置異性体比で収量 4.3 mg、収率 18%で得た。

Table 2-1-9 Entry 8 / (SA-132)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と二塩化亜鉛(27.3 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ

過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オンオキシム / 2-1-7 を収量 3.2 mg、収率 12%で得、(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 92 : 8 の位置異性体比で収量 7.5 mg、収率 31%で得た。

Table 2-1-9 Entry 9 / (SA-133)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と二塩化パラジウム(17.7 mg, 0.10 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-1-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 95 : 5 の位置異性体比で収量 14.0 mg、収率 58%で得た。

Table 2-1-9 Entry 10 / (SA-134)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と二塩化スズ(37.9 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 を収量 8.5 mg、収率 35%で得た。

Table 2-1-9 Entry 11 / (SA-135)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)と 1.05 M の塩化ジエチルアルミニウムのヘキサン溶液(0.21 mL, 0.20 mmol)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL

× 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 を収量 3.2 mg、収率 13%で得た。

Table 2-1-9 Entry 12 / (SA-136)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)と 1.07 M の二塩化エチルアルミニウムのヘキサン溶液(0.21 mL, 0.20 mmol)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-1-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オンオキシム / 2-1-7 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オンオキシム / 2-1-8 を 55 : 45 の位置異性体比で収量 1.0 mg、収率 4%で得、(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 94 : 6 の位置異性体比で収量 5.5 mg、収率 23%で得た。

Table 2-1-9 Entry 13 / (SA-144)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と二塩化コバルト(26.0 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 76 : 24 の位置異性体比で収量 2.5 mg、収率 10%で得た。

Table 2-1-9 Entry 14 / (SA-145)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と二塩化銅(26.9 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10

mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 87 : 13 の位置異性体比で収量 6.4 mg、収率 27%で得た。

Table 2-1-9 Entry 15 / (SA-154)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(111.1 mg, 0.20 mmol)と六塩化タングステン(79.3 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 30 : 70 の位置異性体比で収量 2.0 mg、収率 8%で得た。

Table 2-1-10

2 位にメチル基を有するアゼチジン-3-オン O-メチルオキシムの
還元的開環反応の添加剤検討

Table 2-1-10 Entry 1 / (SA-138)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(55.5 mg, 0.10 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)と 1.0 M の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ のジクロロメタン溶液(0.20 mL, 0.20 mmol)を加えた後室温で攪拌し、続けて (S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a'(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 (S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-1-13 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-1-14 を 42 : 58 の位置異性体比で収量 7.9 mg、収率 29% で得、(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 28 : 72 の位置異性体比で収量 9.5 mg、収率 39% で得た。

Table 2-1-10 Entry 2 / (SA-139)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(55.5 mg, 0.10 mmol)と三塩化インジウム(44.2 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて (S)-2-メチル-N-p-ト

シルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a'(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を収量 6.1 mg、収率 25%で得た。

Table 2-1-10 Entry 3 / (SA-142)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(55.5 mg, 0.10 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL) とトリメチルシリルクロリド(0.03 mL, 0.20 mmol)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a'(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 16 : 84 の位置異性体比で収量 6.6 mg、

収率 27%で得た。

Table 2-1-10 Entry 4 / (SA-143)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(55.5 mg, 0.10 mmol)と三塩化鉄(32.4 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a'(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 4 : 96 の位置異性体比で収量 7.4 mg、収率 31%で得た。

Table 2-1-10 Entry 5 / (SA-155)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(55.5 mg, 0.10 mmol)と四臭化チタン(73.5 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a'(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリ

ウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 を収量 6.6 mg、収率 27%で得た。

Table 2-1-10 Entry 6 / (SA-156)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(55.5 mg, 0.10 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)と 1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶媒(0.20 mL, 0.20 mmol)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-1-a'(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 を収量 4.1 mg、収率 17%で得た。

Table 2-1-10 Entry 7 / (SA-160)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四ヨウ化チタン(55.5

mg, 0.10 mmol)とアルミニウム粉末(5.4 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(*S*)-2-メチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-1-a'(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)を加えることでヨウ素の還元処理を行った。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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(*S*)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-1 および 1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン / 2-1-2 を 65 : 35 の位置異性体比で収量 9.0 mg、収率 37%で得た。

第二章-第二節 実験項

四臭化チタン・四塩化チタンにより促進される
アゼチジン-3-オン O-アルキルオキシムの
位置選択的開環ハロゲン化反応

Equation 2-2-1 四臭化チタン・四塩化チタンによるアゼチジン-3-オン O-メチルオキシムの開環ハロゲン化反応(SA-220)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の 1.0 M 四塩化チタンのジクロロメタン溶媒 (0.15 mL, 0.15 mmol) に対し、ジクロロメタン溶媒 (0.85 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a (26.8 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル (5.0 mL × 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2) で単離精製して 1-トシルアミノ-3-クロロブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-1-a を E : Z = 69 : 31 の異性体比で収量 26.6 mg、収率 87% で得た。

Equation 2-2-1 四臭化チタン・四塩化チタンによるアゼチジン-3-オン O-メチルオキシムの開環ハロゲン化反応(SA-219)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン (55.1 mg, 0.15 mmol) に対し、ジクロロメタン溶媒 (1.0 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム

2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブロモブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-a を E : Z = 67 : 33 の異性体比で収量 34.1 mg、収率 97%で得た。

Table 2-2 -2

2 位にメチル基を有するアゼチジン-3-オン O-メチルオキシムの
開環ハロゲン化反応の検討

Table 2-2 -2 Entry 1 / (SA-418)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の塩化アルミニウム(20.0 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 24 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-クロロブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-1-a を $E : Z = 61 : 39$ の異性体比で収量 28.6 mg、収率 94%で得た。

Table 2-2-2 Entry 2 / (SA-419)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の二塩化亜鉛(20.4 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 24 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、1-トシルアミノ-3-クロロブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-1-a は得られなかった。

Table 2-2-2 Entry 3 / (SA-424)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の二塩化ニッケル(19.4 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 8 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL ×

3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、1-トシルアミノ-3-クロロブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-1-a は得られなかった。

Table 2-2-2 Entry 4 / (SA-425)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の三塩化鉄(24.3 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 8 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-クロロブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-1-a を E : Z = 10 : 90 の異性体比で収量 12.1 mg、収率 40%で得た。

Table 2-2-2 Entry 5 / (SA-426)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の塩化マグネシウム(14.3 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、

0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 16 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、1-トシルアミノ-3-クロロブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-1-a は得られなかった。

Table 2-2-2 Entry 6 / (SA-427)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の二塩化銅(20.2 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 16 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、1-トシルアミノ-3-クロロブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-1-a は得られなかった。

Table 2-2-2 Entry 7 / (SA-428)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の塩化リチウム(6.4 mg,

0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 14 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、1-トシルアミノ-3-クロロブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-1-a は得られなかった。

Table 2-2 -2 Entry 8 / (SA-430)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の臭化アルミニウム(40.0 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブロモブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-a を E : Z = 58 : 42 の異性体比で収量 32.7 mg、収率 94%で得た。

Table 2-2-3

四塩化チタンにより促進される開環ハロゲン化反応の条件検討

Table 2-2-3 Entry 1 / (SA-210)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の 1.0 M 四塩化チタンのジクロロメタン溶媒 (0.20 mL, 0.20 mmol) に対し、ジクロロメタン溶媒 (0.8 mL) を加えた後室温で攪拌し、続けて (S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a (26.8 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル (5.0 mL × 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2) で単離精製して 1-トシルアミノ-3-クロロブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-1-a を E : Z = 68 : 32 の異性体比で収量 26.7 mg、収率 88% で得た。

Table 2-2-3 Entry 2 / (SA-218)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の 1.0 M 四塩化チタンのジクロロメタン溶媒 (0.20 mL, 0.20 mmol) に対し、ジクロロメタン溶媒 (0.8 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a (26.8 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 4 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル (5.0 mL × 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶

液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-クロロブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-1-a を *E* : *Z* = 66 : 34 の異性体比で収量 26.8 mg、収率 88%で得た。

Table 2-2 -3 Entry 3 / (SA-220)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の 1.0 M 四塩化チタンのジクロロメタン溶媒(0.15 mL, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(0.85 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(*S*)-2-メチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-クロロブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-1-a を *E* : *Z* = 69 : 31 の異性体比で収量 26.6 mg、収率 87%で得た。

Table 2-2 -3 Entry 4 / (SA-222)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の 1.0 M 四塩化チタンのジクロロメタン溶媒(0.10 mL, 0.10 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(0.9 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(*S*)-2-メチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶

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、室温まで自然昇温させ 7 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-クロロブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-1-a を *E* : *Z* = 71 : 29 の異性体比で収量 26.1 mg、収率 86%で得た。

Table 2-2-3 Entry 5 / (SA-223)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の 1.0 M 四塩化チタンのジクロロメタン溶媒(0.15 mL, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(0.85 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(*S*)-2-メチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 21 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-クロロブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-1-a を *E* : *Z* = 48 : 52 の異性体比で収量 28.9 mg、収率 95%で得た。

Table 2-2 -4

四塩化チタンにより促進される開環ハロゲン化反応の基質検討

Table 2-2 -4 Entry 1 / (SA-489)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の 1.0 M 四塩化チタンのジクロロメタン溶媒 (0.30 mL, 0.30 mmol) に対し、ジクロロメタン溶媒 (1.7 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-エチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-2-e (56.5 mg, 0.20 mmol) のジクロロメタン溶液 (2.0 mL) を 0.8 mL、0.6 mL、0.6 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 21 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル (5.0 mL × 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2) で単離精製して 1-トシルアミノ-3-クロロペンタン-2-オン *O*-メチルオキシム / 2-2-1-e を *E* : *Z* = 54 : 46 の異性体比で収量 51.9 mg、収率 81% で得た。

Table 2-2 -4 Entry 2 / (SA-492)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の 1.0 M 四塩化チタンのジクロロメタン溶媒 (0.30 mL, 0.30 mmol) に対し、ジクロロメタン溶媒 (1.7 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-2-f (62.1 mg, 0.20 mmol) のジクロロメタン溶液 (2.0 mL) を 0.8 mL、0.6 mL、0.6 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 21 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル (5.0 mL × 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液

(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-クロロ-5-メチルヘキサン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-1-f を *E* : *Z* = 79 : 21 の異性体比で収量 48.7 mg、収率 70%で得た。

Table 2-2-4 Entry 3 / (SA-490)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の 1.0 M 四塩化チタンのジクロロメタン溶媒(0.30 mL, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.7 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(*S*)-2-イソプロピル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-b(59.3 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(2.0 mL)を 0.8 mL、0.6 mL、0.6 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 21 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(*E*)-1-トシルアミノ-3-クロロ-4-メチルペンタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-1-b を収量 55.2 mg、収率 83%で得た。

Table 2-2-4 Entry 4 / (SA-493)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の 1.0 M 四塩化チタンのジクロロメタン溶媒(0.30 mL, 0.30 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.7 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(*S*)-2-*sec*-ブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-g(62.1 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタ

ン溶液 (2.0 mL) を 0.8 mL、0.6 mL、0.6 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 21 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル (5.0 mL × 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2) で単離精製して (*E*)-1-トシルアミノ-3-クロロ-4-メチルヘキサン-2-オン *O*-メチルオキシム / 2-2-1-g を収量 42.1 mg、収率 61% で得た。

Table 2-2 -4 Entry 5 / (SA-494)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の 1.0 M 四塩化チタンのジクロロメタン溶媒 (0.30 mL, 0.30 mmol) に対し、ジクロロメタン溶媒 (1.7 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (*S*)-2-*tert*-ブチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-2-h (62.1 mg, 0.20 mmol) のジクロロメタン溶液 (2.0 mL) を 0.8 mL、0.6 mL、0.6 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 21 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル (5.0 mL × 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2) で単離精製して (*E*)-1-トシルアミノ-3-クロロ-4,4-ジメチルペンタン-2-オン *O*-メチルオキシム / 2-2-1-h を収量 42.1 mg、収率 61% で得た。

Table 2-2 -5

四臭化チタンにより促進される開環ハロゲン化反応の条件検討

Table 2-2 -5 Entry 1 / (SA-209)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(73.5 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後室温で攪拌し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、20 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブロモブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-a を E : Z = 58 : 42 の異性体比で収量 20.7 mg、収率 59% で得た。

Table 2-2 -5 Entry 2 / (SA-217)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(73.5 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 4 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブロモブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-a を $E : Z = 62 : 38$ の異性体比で収量 32.6 mg、収率 93%で得た。

Table 2-2 -5 Entry 3 / (SA-219)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブロモブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-a を $E : Z = 67 : 33$ の異性体比で収量 34.1 mg、収率 97%で得た。

Table 2-2 -5 Entry 4 / (SA-221)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(36.7 mg, 0.10 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、

0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 7 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブロモブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-a を $E : Z = 74 : 26$ の異性体比で収量 20.4 mg、収率 58%で得た。

Table 2-2 -5 Entry 5 / (SA-225)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 16 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブロモブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-a を $E : Z = 39 : 61$ の異性体比で収量 32.1 mg、収率 92%で得た。

Table 2-2 -5 Entry 6 / (SA-226)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン (55.1 mg, 0.15 mmol) に対し、ジクロロメタン溶媒 (1.0 mL) を加えた後 -20 °C に冷却し、続けて (S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a (26.8 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、-20 °C 一定で 24 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル (5.0 mL × 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2) で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブロモブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-a を E : Z = 60 : 40 の異性体比で収量 30.5 mg、収率 87% で得た。

Table 2-2 -6

四臭化チタンにより促進される開環ハロゲン化反応の溶媒検討

Table 2-2 -6 Entry 1 / (SA-219)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン (55.1 mg, 0.15 mmol) に対し、ジクロロメタン溶媒 (1.0 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a (26.8 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル (5.0 mL ×

3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-プロモブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-a を *E* : *Z* = 67 : 33 の異性体比で収量 34.1 mg、収率 97%で得た。

Table 2-2 -6 Entry 2 / (SA-447)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、プロピオニトリル溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-メチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のプロピオニトリル溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、1-トシルアミノ-3-クロロブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-a は得られなかった。

Table 2-2 -6 Entry 3 / (SA-441)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、トルエン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-メチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 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 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブロモブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-a を $E : Z = 80 : 20$ の異性体比で収量 23.2 mg、収率 66%で得た。

Table 2-2 -6 Entry 4 / (SA-437)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、クロロホルム溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のクロロホルム溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブロモブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-a を $E : Z = 69 : 31$ の異性体比で収量 17.8 mg、収率 51%で得た。

Table 2-2-6 Entry 5 / (SA-438)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、四塩化炭素溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)の四塩化炭素溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブロモブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-a を E : Z = 79 : 21 の異性体比で収量 9.5 mg、収率 27%で得た。

Table 2-2-6 Entry 6 / (SA-440)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、1,2-ジクロロエタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)の 1,2-ジクロロエタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブロモブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-a を $E : Z = 74 : 26$ の異性体比で収量 29.8 mg、収率 85%で得た。

Table 2- 2 -6 Entry 7 / (SA-448)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)を 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-メチル-N-*p*-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブロモブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-a を $E : Z = 64 : 36$ の異性体比で収量 26.3 mg、収率 75%で得た。

Table 2- 2 -6 Entry 8 / (SA-449)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(2.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-メチル-N-*p*-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-a(26.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL ×

3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブロモブタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-a を $E : Z = 65 : 35$ の異性体比で収量 23.7 mg、収率 68%で得た。

Table 2-2-7

四臭化チタンにより促進される開環ハロゲン化反応の基質検討

Table 2-2-7 Entry 1 / (SA-250)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-イソプロピル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-b(29.6 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブロモ-4-メチルペンタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-b を $E : Z = 57 : 43$ の異性体比で収量 29.6 mg、収率 78%で得た。

Table 2-2-7 Entry 2 / (SA-238)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (*E*)-(*S*)-2-イソプロピル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-2-b(29.6 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブロモ-4-メチルペンタン-2-オン *O*-メチルオキシム / 2-2-2-b を *E* : *Z* = 68 : 32 の異性体比で収量 28.4 mg、収率 75%で得た。

Table 2-2-7 Entry 3 / (SA-251)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (*Z*)-(*S*)-2-イソプロピル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-2-b(29.6 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブromo-4-メチルペンタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-b を $E : Z = 46 : 54$ の異性体比で収量 29.6 mg、収率 78%で得た。

Table 2-2-7 Entry 4 / (SA-310)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(*E*)-(*S*)-2-イソプロピル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン O-イソプロピルオキシム 2-2-c(32.4 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブromo-4-メチルペンタン-2-オン O-イソプロピルオキシム / 2-2-2-c を $E : Z = 95 : 5$ の異性体比で収量 31.6 mg、収率 78%で得た。

Table 2-2-7 Entry 5 / (SA-309)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(*Z*)-(*S*)-2-イソプロピル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-c(32.4 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、

酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブromo-4-メチルペンタン-2-オン O-イソプロピルオキシム / 2-2-2-c を E : Z = 97 : 3 の異性体比で収量 31.2 mg、収率 77%で得た。

Table 2-2-7 Entry 6 / (SA-253)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (E)-(S)-2-イソプロピル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-ターシャリーブチルオキシム 2-2-d(33.8 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して (E)-1-トシルアミノ-3-ブromo-4-メチルペンタン-2-オン O-ターシャリーブチルオキシム / 2-2-2-d を収量 17.8 mg、収率 42%で得た。

Table 2-2-7 Entry 7 / (SA-252)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、

続けて (Z)-(S)-2-イソプロピル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-ターシャリーブチルオキシム 2-2-d(33.8 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 5 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル (5.0 mL × 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2) で単離精製して (E)-1-トシルアミノ-3-ブromo-4-メチルペンタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-d を収量 14.0 mg、収率 33% で得た。

Table 2-2-8

四臭化チタンにより促進される開環ハロゲン化反応の基質検討

Table 2-2-8 Entry 1 / (SA-483)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン (147.0 mg, 0.40 mmol) に対し、ジクロロメタン溶媒 (2.0 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-エチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-e (56.5 mg, 0.20 mmol) のジクロロメタン溶液 (2.0 mL) を 0.8 mL、0.6 mL、0.6 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 19 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル (5.0 mL × 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブロモペンタン-2-オン *O*-メチルオキシム / 2-2-2-e を *E* : *Z* = 70 : 30 の異性体比で収量 67.4 mg、収率 93%で得た。

Table 2-2-8 Entry 2 / (SA-485)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(147.0 mg, 0.40 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(2.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (*S*)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-2-f(62.1 mg, 0.20 mmol)のジクロロメタン溶液(2.0 mL)を 0.8 mL、0.6 mL、0.6 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 19 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブロモ-5-メチルヘキサン-2-オン *O*-メチルオキシム / 2-2-2-f を *E* : *Z* = 73 : 27 の異性体比で収量 76.6 mg、収率 98%で得た。

Table 2-2-8 Entry 3 / (SA-466)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(73.5 mg, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (*S*)-2-*sec*-ブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム 2-2-g(31.0 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 19 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸

エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して 1-トシルアミノ-3-ブロモ-4-メチルヘキサン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-g を *E* : *Z* = 65 : 35 の異性体比で収量 30.8 mg、収率 79%で得た。

Table 2-2 -8 Entry 4 / (SA-484)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(147.0 mg, 0.40 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(2.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(*S*)-2-*tert*-ブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム 2-2-g(31.0 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 19 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(*E*)- 1-トシルアミノ-3-ブロモ-4,4-ジメチルペンタン-2-オン O-メチルオキシム / 2-2-2-h を収量 23.2 mg、収率 30%で得た。

第二章-第三節 実験項

四臭化チタン・四塩化チタンにより促進される
アゼチジン-3-オンの位置選択的開環ハロゲン化反応

Table 2-3-2

四臭化チタンを用いた開環ハロゲン化反応の検討

Table 2-3-2 Entry 1 / (RM-12)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン (73.4 mg, 0.20 mmol) に対し、ジクロロメタン溶媒 (1.0 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c (28.1 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 17 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル (5.0 mL × 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2) で単離精製して (S)-1-ブロモ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-1-c を収量 23.5 mg、収率 65% で得た。

Table 2-3-2 Entry 2 / (RM-14)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン (73.4 mg, 0.20 mmol) に対し、ジクロロメタン溶媒 (1.0 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c (28.1 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 24 時間攪拌させた。その後、

飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-1-ブロモ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-1-c を収量 21.0 mg、収率 58%で得た。

Table 2-3-2 Entry 3 / (RM-15)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 28 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-1-ブロモ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-1-c を収量 24.5 mg、収率 68%で得た。

Table 2-3-2 Entry 4 / (RM-16)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(91.9 mg, 0.25 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c(28.1 mg,

0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 24 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-1-ブロモ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-1-c を収量 22.3 mg、収率 62%で得た。

Table 2-3-2 Entry 5 / (RM-17)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、トルエン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c(28.1 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 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 24 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-1-ブロモ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-1-c を収量 17.5 mg、収率 48%で得た。

Table 2-3-2 Entry 6 / (RM-21)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg,

0.15 mmol)に対し、1,2-ジクロロエタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c(28.1 mg, 0.10 mmol)の1,2-ジクロロエタン溶液(1.0 mL)を0.4 mL、0.3 mL、0.3 mLと3回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ24時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-1-ブロモ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-1-cを収量 27.8 mg、収率 77%で得た。

Table 2-3-2 Entry 7 / (RM-23)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、テトラヒドロフラン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c(28.1 mg, 0.10 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(1.0 mL)を0.4 mL、0.3 mL、0.3 mLと3回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ24時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製を試みたが、(S)-1-ブロモ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-1-cは得られなかった。

Table 2-3-2 Entry 8 / (RM-26)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、クロロホルム溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c(28.1 mg, 0.10 mmol)のクロロホルム溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 24 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-1-ブロモ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-1-c を収量 23.5 mg、収率 65%で得た。

Table 2-3-2 Entry 9 / (RM-25)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン(55.1 mg, 0.15 mmol)に対し、四塩化炭素溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c(28.1 mg, 0.10 mmol)の四塩化炭素溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 24 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-1-ブロモ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-

オン / 2-3-1-c を収量 19.4 mg、収率 54% で得た。

Table 2-3-3

四臭化チタンを用いた開環ハロゲン化反応の添加剤検討

Table 2-3-3 Entry 1 / (RM-47)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン (55.1 mg, 0.15 mmol) とリチウムブロマイド (13.0 mg, 0.15 mmol) に対し、1,2-ジクロロエタン溶媒 (1.0 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c (28.1 mg, 0.10 mmol) の 1,2-ジクロロエタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 27 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル (5.0 mL × 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2) で単離精製して (S)-1-ブロモ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-1-c を収量 5.5 mg、収率 15% で得た。

Table 2-3-3 Entry 2 / (RM-48)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の四臭化チタン (55.1 mg, 0.15 mmol) とテトラブチルアンモニウムブロマイド (48.4 mg, 0.15 mmol) に対し、1,2-ジクロロエタン溶媒 (1.0 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c (28.1 mg, 0.10 mmol) の 1,2-ジクロロエタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3

回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 27 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-1-ブロモ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-1-c を収量 1.0 mg、収率 3%で得た。

Equation 2-3-4 四塩化チタンを用いたアゼチジン開環ハロゲン化反応 (RM-13)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の 1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶液(0.20 mL, 0.20 mmol)に対し、ジクロロメタン溶媒(0.8 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、室温まで自然昇温させ 17 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-1-クロロ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-2-c を収量 16.8 mg、収率 53%で得た。

Table 2-3-5

四塩化チタンを用いた開環ハロゲン化反応の添加剤検討

Table 2-3-5 Entry 1 / (RM-36)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の 1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶液 (0.15 mL, 0.15 mmol) と 1.0 M の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ のジクロロメタン溶液 (0.15 mL, 0.15 mmol) に対し、1,2-ジクロロエタン溶媒 (1.0 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-イソブチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c (28.1 mg, 0.10 mmol) の 1,2-ジクロロエタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 27 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル (5.0 mL \times 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2) で単離精製して (S)-1-クロロ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-2-c を収量 1.9 mg、収率 1% で得た。

Table 2-3-5 Entry 2 / (RM-37)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の三塩化アルミニウム (20.0 mg, 0.15 mmol) に対し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶液 (0.15 mL, 0.15 mmol) と 1,2-ジクロロエタン溶媒 (1.0 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-イソブチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c (28.1 mg, 0.10 mmol) の 1,2-ジクロロエタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 27 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL)

で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-1-クロロ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-2-c を収量 5.6 mg、収率 2%で得た。

Table 2-3-5 Entry 3 / (RM-38)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の三塩化鉄(24.3 mg, 0.15 mmol)に対し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶液(0.15 mL, 0.15mmol)と 1,2-ジクロロエタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c(28.1 mg, 0.10 mmol)の 1,2-ジクロロエタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 27 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-1-クロロ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-2-c を収量 3.1 mg、収率 1%で得た。

Table 2-3-5 Entry 4 / (RM-39)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の二塩化亜鉛(20.4 mg, 0.15 mmol)に対し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶液(0.15 mL, 0.15mmol)と 1,2-ジクロロエタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、

続けて (S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c(28.1 mg, 0.10 mmol)の 1,2-ジクロロエタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 27 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-1-クロロ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-2-c を収量 15.2 mg、収率 42%で得た。

Table 2-3-5 Entry 5 / (RM-40)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の二塩化パラジウム(26.6 mg, 0.15 mmol)に対し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶液(0.15 mL, 0.15mmol)と 1,2-ジクロロエタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c(28.1 mg, 0.10 mmol)の 1,2-ジクロロエタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 27 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-1-クロロ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-2-c を収量 8.4 mg、収率 2%で得た。

Table 2-3-5 Entry 6 / (RM-41)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の三塩化インジウム (33.2 mg, 0.15 mmol) に対し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶液 (0.15 mL, 0.15 mmol) と 1,2-ジクロロエタン溶媒 (1.0 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c (28.1 mg, 0.10 mmol) の 1,2-ジクロロエタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 27 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル (5.0 mL × 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2) で単離精製して (S)-1-クロロ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-2-c を収量 3.1 mg、収率 1% で得た。

Table 2-3-5 Entry 7 / (RM-49)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中の塩化リチウム (6.4 mg, 0.15 mmol) に対し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶液 (0.15 mL, 0.15 mmol) と 1,2-ジクロロエタン溶媒 (1.0 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c (28.1 mg, 0.10 mmol) の 1,2-ジクロロエタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 27 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル (5.0 mL × 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-1-クロロ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-2-c を収量 28.3 mg、収率 78%で得た。

Table 2-3-5 Entry 8 / (RM-52)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中のテトラブチルアンモニウムクロリド(41.7 mg, 0.15 mmol)に対し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶液(0.15 mL, 0.15mmol)と 1,2-ジクロロエタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c(28.1 mg, 0.10 mmol)の 1,2-ジクロロエタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 27 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(S)-1-クロロ-5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン / 2-3-2-c を収量 1.3 mg、収率 1%で得た。

第三章-第二節 実験項

 α -アミノ α' -ハロケトンを用いる

炭素-炭素結合形成反応

Equation 3-2-1 アゼチジン-3-オンの開環ハロゲン化反応および炭素-炭素結合形成反応(RM-54)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中のリチウムクロライド (6.4 mg, 0.15 mmol) に対し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶媒 (0.15 mL, 0.15 mmol) とジクロロメタン溶媒 (1.0 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c (28.1 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 27 時間攪拌させた。その後、-78 °C に冷却し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶媒 (0.12 mL, 0.12 mmol) とトリエチルアミン (19.5 μ L, 0.14 mmol) を滴下して -78 °C 一定で 30 分攪拌し、クロラル (11.7 μ L, 0.12 mmol) を滴下して、-78 °C 一定で 2 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル (5.0 mL \times 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2) で単離精製して (5S)-1,1,1,3-テトラクロロ-2-ヒドロキシ-7-メチル-5-(トシルアミノ)オクタン-4-オン / 3-2-1-c をジアステレオマー比 52 : 48、収量 14.6 mg、収率 30% で得た。

Table 3-2-2

アゼチジン-3-オンの開環ハロゲン化反応および炭素-炭素結合形成反応

Table 3-2-2 Entry 1 / (RM-55)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中のリチウムクロライド (6.4 mg, 0.15 mmol) に対し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶媒 (0.15 mL, 0.15 mmol) とジクロロメタン溶媒 (1.0 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c (28.1 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 27 時間攪拌させた。その後、-78 °C に冷却し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶媒 (0.12 mL, 0.12 mmol) とトリエチルアミン (19.5 μ L, 0.14 mmol) を滴下して -78 °C 一定で 30 分攪拌し、クロラル (21.3 μ L, 0.20 mmol) を滴下して、-78 °C 一定で 2 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル (5.0 mL \times 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2) で単離精製して (5*S*)-1,1,1,3-テトラクロロ-2-ヒドロキシ-7-メチル-5-(トシルアミノ)オクタン-4-オン / 3-2-1-c を収量 4.7 mg、収率 10% で得た。

Table 3-2-2 Entry 2 / (RM-56)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中のリチウムクロライド (12.8 mg, 0.30 mmol) に対し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶媒 (0.15 mL, 0.15 mmol) とジクロロメタン溶媒 (1.0 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (S)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c (28.1 mg,

0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 27 時間攪拌させた。その後、-78 °C に冷却し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶媒(0.12 mL, 0.12 mmol)とトリエチルアミン(19.5 μ L, 0.14 mmol)を滴下して-78 °C 一定で 30 分攪拌し、クロラール(11.7 μ L, 0.12 mmol)を滴下して、-78 °C 一定で 2 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL \times 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(5*S*)-1,1,1,3-テトラクロロ-2-ヒドロキシ-7-メチル-5-(トシルアミノ)オクタン-4-オン / 3-2-1-c を収量 19.3 mg、収率 42%で得た。

Table 3-2-2 Entry 3 / (RM-57)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中のリチウムクロライド(19.1 mg, 0.45 mmol)に対し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶媒(0.15 mL, 0.15 mmol)とジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(*S*)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 27 時間攪拌させた。その後、-78 °C に冷却し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶媒(0.12 mL, 0.12 mmol)とトリエチルアミン(19.5 μ L, 0.14 mmol)を滴下して-78 °C 一定で 30 分攪拌し、クロラール(11.7 μ L, 0.12 mmol)を滴下して、-78 °C 一定で 2 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル

(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(5*S*)-1,1,1,3-テトラクロロ-2-ヒドロキシ-7-メチル-5-(トシルアミノ)オクタン-4-オン / 3-2-1-cを収量 20.0 mg、収率 43%で得た。

Table 3-2-3

アゼチジン-3-オンの開環ハロゲン化反応および炭素-炭素結合形成反応

Table 3-2-3 Entry 1 / (RM-59)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中のリチウムクロライド(19.1 mg, 0.45 mmol)に対し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶媒(0.15 mL, 0.15 mmol)とジクロロメタン溶媒(1.0 mL)を加えた後 0 °C に冷却し、続けて(*S*)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 27 時間攪拌させた。その後、-78 °C に冷却し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶媒(0.12 mL, 0.12 mmol)とテトラメチルエチレンジアミン(20.9 μ L, 0.14 mmol)を滴下して-78 °C 一定で 30 分攪拌し、クロラール(11.7 μ L, 0.12 mmol)を滴下して、-78 °C 一定で 2 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL × 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して

(5*S*)-1,1,1,3-テトラクロロ-2-ヒドロキシ-7-メチル-5-(トシルアミノ)オクタン-4-オン / 3-2-1-c を収量 19.6 mg、収率 42%で得た。

Table 3-2-3 Entry 2 / (RM-60)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中のリチウムクロライド (19.1 mg, 0.45 mmol) に対し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶媒 (0.15 mL, 0.15 mmol) とジクロロメタン溶媒 (1.0 mL) を加えた後 0 °C に冷却し、続けて (*S*)-2-イソブチル-*N-p*-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c (28.1 mg, 0.10 mmol) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 27 時間攪拌させた。その後、-78 °C に冷却し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶媒 (0.12 mL, 0.12 mmol) とピリジン (11.3 μ L, 0.14 mmol) を滴下して -78 °C 一定で 30 分攪拌し、クロラル (11.7 μ L, 0.12 mmol) を滴下して、-78 °C 一定で 2 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で反応を停止させ、酢酸エチル (10 mL) で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル (5.0 mL \times 3) で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2) で単離精製を試みたが、(5*S*)-1,1,1,3-テトラクロロ-2-ヒドロキシ-7-メチル-5-(トシルアミノ)オクタン-4-オン / 3-2-1-c は得られなかった。

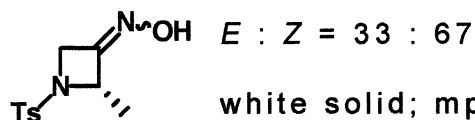
Table 3-2-3 Entry 3 / (RM-61)

アルゴン雰囲気下 30 mL ニロナス型フラスコ中のリチウムクロライド (19.1 mg, 0.45 mmol) に対し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶媒 (0.15 mL, 0.15 mmol) とジクロロメタン溶媒 (1.0 mL) を加えた後 0 °C に冷

却し、続けて(S)-2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン 2-3-c(28.1 mg, 0.10 mmol)のジクロロメタン溶液(1.0 mL)を 0.4 mL、0.3 mL、0.3 mL と 3 回に分けて滴下して、0 °C 一定で 27 時間攪拌させた。その後、-78 °C に冷却し、1.0 M の四塩化チタンのジクロロメタン溶媒(0.12 mL, 0.12 mmol)とジイソプロピルエチルアミン(24.4 μ L, 0.14 mmol)を滴下して-78 °C 一定で 30 分攪拌し、クロラル(11.7 μ L, 0.12 mmol)を滴下して、-78 °C 一定で 2 時間攪拌させた。その後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 mL)で反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で有機層を分離した。セライトろ過を行い酢酸エチル(5.0 mL \times 3)で抽出、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄を行った後、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 = 4 : 3 : 2)で単離精製して(5S)-1,1,1,3-テトラクロロ-2-ヒドロキシ-7-メチル-5-(トシルアミノ)オクタン-4-オン / 3-2-1-c を収量 26.2 mg、収率 56%で得た。

化合物の物性およびスペクトルデータ

2-メチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オンオキシム



$E : Z = 33 : 67$

white solid; mp 98-99 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 1.48$ (d, $J = 6.9$ Hz, 2.01H), 1.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.99H), 2.46 (s, 3H), 4.27 (dd, $J = 1.8, 13.8$ Hz, 0.33H), 4.32 (dd, $J = 1.8, 14.7$ Hz, 0.67H), 4.41 (dd, $J = 3.7, 13.8$ Hz, 0.33H), 4.53 (dd, $J = 3.7, 14.7$ Hz, 0.66H), 4.69-4.78 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.73-7.76 (m, 2H), 8.03-8.04 (m, 0.33H), 8.15-8.16 (m, 0.67H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3)

$\delta = 17.9, 18.6, 21.5, 21.6, 56.0, 56.5, 68.5, 68.6, 69.0, 69.1, 128.3, 129.9, 130.0, 131.7, 144.7, 150.1, 151.1$.

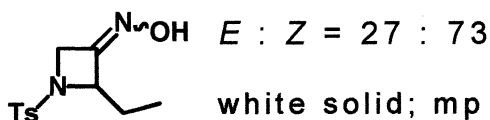
IR (neat)

3430, 2981, 2929, 2867, 1728, 1597, 1443, 1344, 1162, 1119, 1093, 948, 817, 675 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M) $^+$ 254.0725, found 254.0721.

2-エチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オンオキシム



$E : Z = 27 : 73$

white solid; mp 124-125 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 1.01$ (t, $J = 7.3$ Hz, 2.19H), 1.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.82-2.03 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 4.26-4.38 (m, 1.27H), 4.49 (dd, $J = 3.6, 15.1$ Hz, 0.73H),

4.62-4.67 (m, 0.73H), 4.80-4.83 (m, 0.27H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.73-7.75 (m, 2H), 7.90-7.91 (m, 0.27H), 7.97-7.98 (m, 0.73H).

^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3)

δ = 8.6, 8.7, 21.5, 21.6, 24.3, 26.0, 56.4, 56.6, 73.7, 74.5, 128.3, 129.9, 131.9, 144.6, 149.0, 150.6.

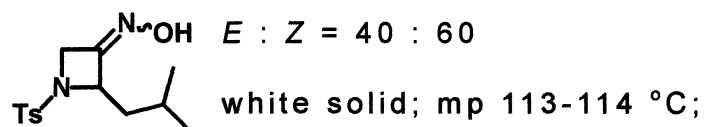
IR (neat)

3279, 2966, 2936, 2876, 1747, 1598, 1455, 1344, 1310, 1267, 1155, 1095, 1012, 936, 812, 673, 586 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M) $^+$ 268.0882, found 268.0890.

2-イソブチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オンオキシム



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ = 0.89-0.95 (m, 6H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.34 (dd, J = 1.6, 14.9 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 3.7, 15.2 Hz, 1H), 4.66-4.71 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.73-7.75 (m, 2H), 7.78-7.79 (m, 1H).

^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3)

δ = 21.6, 21.6, 22.3, 22.8, 24.4, 42.3, 56.5, 71.2, 71.2, 128.3, 129.9, 130.0, 131.8, 144.7, 151.4.

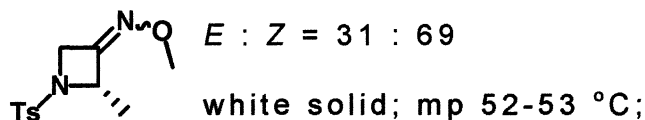
IR (neat)

3422, 2957, 2929, 2870, 1651, 1597, 1457, 1340, 1160, 1093, 1015, 982, 937, 910, 816, 733, 676 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $C_{14}H_{20}N_2O_3S$ (M)⁺ 296.1195, found 296.1197.

2-メチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 1.52$ (d, $J = 6.4$ Hz, 2.07H), 1.57 (d, $J = 6.4$ Hz, 0.93H), 2.46 (s, 3H), 3.77 (s, 0.93H), 3.79 (s, 2.07H), 4.25 - 4.30 (m, 1H), 4.43 (dd, $J = 3.1, 13.7$ Hz, 0.31H), 4.49 (dd, $J = 3.7, 14.7$ Hz, 0.69H), 4.68 - 4.75 (m, 1H), 7.36 - 7.38 (m, 2H), 7.73 - 7.76 (m, 2H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃)

$\delta = 18.1, 18.7, 21.6, 56.1, 56.7, 62.1, 62.3, 68.7, 69.2, 69.3, 128.3, 129.9, 131.8, 131.9, 144.6, 148.7, 149.4$.

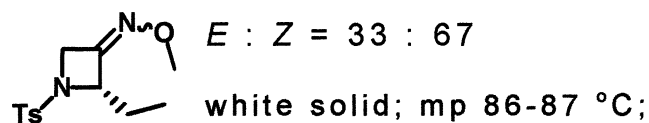
IR (neat)

2979, 2937, 2900, 2819, 1596, 1445, 1349, 1165, 1094, 1056, 1025, 977, 881, 818, 760, 710, 675, 626 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for $C_{12}H_{16}N_2O_3S$ (M)⁺ 268.0882, found 268.0870.

2-エチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 1.02$ - 1.07 (m, 3H), 1.82 - 1.99 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.77 (s, 0.99H), 3.79 (s, 2.01H), 4.26 - 4.30 (m, 1H), 4.37 (dd, $J = 3.7, 14.2$ Hz, 0.33H), 4.45 (dd, $J = 3.7, 15.1$ Hz, 0.67H), 4.62 - 4.66 (m, 0.67H), 4.74 - 4.78 (m, 0.33H),

7.36-7.38 (m, 2H), 7.73-7.75 (m, 2H).

^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3)

δ = 8.5, 8.7, 21.6, 24.4, 26.1, 56.6, 56.9, 62.2, 62.3, 73.8, 74.7, 128.3, 129.9, 129.9, 132.0, 144.5, 147.4, 148.8.

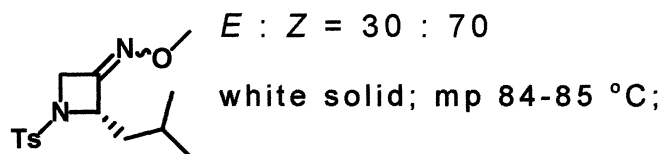
IR (neat)

2971, 2939, 2879, 2819, 1597, 1458, 1350, 1165, 1094, 1037, 885, 817, 711, 674, 619, 581 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M) $^+$ 282.1038, found 282.1032.

2-イソブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ = 0.92-0.98 (m, 6H), 1.71-1.85 (m, 2H), 1.88-2.02 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.76 (s, 0.90H), 3.78 (s, 2.10H), 4.29 (dd, J = 1.8, 15.1 Hz, 0.70H), 4.31 (dd, J = 1.4, 14.2 Hz, 0.30H), 4.43 (dd, J = 3.7, 14.2 Hz, 0.30H), 4.47 (dd, J = 3.7, 15.1 Hz, 0.70H), 4.65-4.70 (m, 0.70H), 4.72-4.76 (m, 0.30H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.73-7.75 (m, 2H).

^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3)

δ = 21.6, 21.6, 22.5, 22.7, 23.1, 24.2, 40.6, 42.5, 56.6, 56.7, 62.2, 62.3, 71.4, 128.3, 129.9, 131.9, 144.5, 148.5, 149.6.

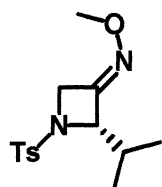
IR (neat)

2958, 2871, 2819, 1596, 1559, 1465, 1352, 1165, 1093, 1038, 886, 817, 710, 677, 617, 577 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $C_{15}H_{22}N_2O_3S$ (M)⁺ 310.1351, found 310.1339.

(E)-2-イソプロピル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム



Colorless semisolid;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.31 (dd, *J* = 1.3, 14.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 3.2, 14.2 Hz, 1H), 4.65-4.67 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.73-7.75 (m, 2H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃)

δ = 17.6, 18.1, 21.6, 30.2, 57.1, 62.1, 62.2, 79.4, 128.3, 129.9, 132.4, 144.4, 147.1.

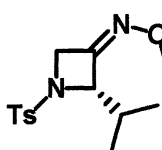
IR (neat)

2966, 2937, 2900, 2876, 2819, 1598, 1463, 1351, 1165, 1093, 1046, 880, 818, 710, 676, 626, 600 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for $C_{14}H_{20}N_2O_3S$ (M)⁺ 296.1195, found 296.1196.

(Z)-2-イソプロピル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム



white solid; mp 54-55 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.06-2.14 (m, 1H),

2.45 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (dd, $J = 1.4, 15.1$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 3.7, 15.1$ Hz, 1H), 4.52-4.54 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.73-7.75 (m, 2H).

^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3)

$\delta = 16.8, 18.0, 21.5, 31.4, 56.9, 62.2, 77.9, 128.2, 129.9, 132.1, 144.4, 148.2$.

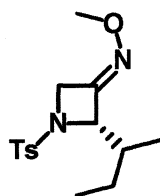
IR (neat)

2966, 2938, 2901, 2877, 2819, 1598, 1495, 1466, 1389, 1351, 1165, 1094, 1046, 882, 817, 711, 690, 661, 597 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M) $^+$ 296.1195, found 296.1189.

(*E*)-2-sec-ブチル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-メチルオキシム



Colorless semisolid;

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)

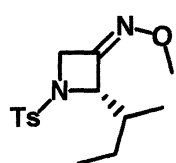
$\delta = 0.93$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.34-1.58 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.71 (dd, $J = 1.4, 14.2$ Hz, 1H), 1.74 (dd, $J = 3.3, 14.1$ Hz, 1H), 4.67-4.69 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 1H).

^{13}C -NMR (100.5 MHz, CDCl_3)

$\delta = 12.1, 15.1, 21.6, 25.3, 37.6, 57.0, 62.1, 78.7, 128.4, 129.9, 132.1, 144.4, 147.0$.

IR (neat)

2965, 2936, 2877, 2819, 2349, 1701, 1597, 1460, 1351, 1164, 1093, 1048, 817, 675 cm^{-1} .

(Z)-2-sec-ブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム

Colorless semisolid;

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

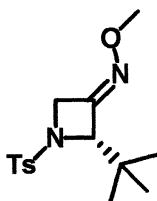
δ = 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.05 (d J = 6.9 Hz, 3H), 1.26-1.37 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.28 (dd, J = 1.4, 15.1 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 3.5, 15.0 Hz, 1H), 4.60-4.62 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.73-7.75 (m, 2H).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100.5 MHz, CDCl_3)

δ = 11.6, 13.6, 21.6, 25.3, 38.0, 56.9, 62.3, 76.9, 128.3, 129.9, 132.1, 144.4, 148.2.

IR (neat)

2965, 2936, 2878, 2819, 2381, 1922, 1706, 1599, 1461, 1352, 1167, 1092, 1049, 817, 711, 691, 592 cm^{-1} .

(E)-2-tert-ブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム

Colorless semisolid;

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 1.07 (s, 9H), 2.45 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.34-4.36 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.73-7.76 (m, 2H).

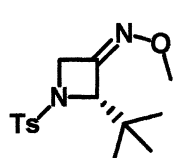
 $^{13}\text{C-NMR}$ (100.5 MHz, CDCl_3)

δ = 21.6, 26.7, 35.2, 58.0, 62.0, 83.1, 128.3, 129.9, 133.1, 144.3, 146.9.

IR (neat)

2960, 2873, 2817, 2349, 1733, 1652, 1598, 1457, 1351, 1164, 1091, 1042, 814, 679, 623, 573 cm^{-1} .

(Z)-2-tert-ブチル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-メチルオキシム



Colorless semisolid;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 1.04 (s, 9H), 2.45 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.37-4.42 (m, 3H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.73-7.75 (m, 2H).

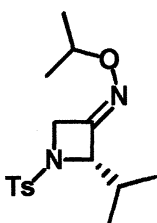
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.5 MHz, CDCl_3)

δ = 21.6, 25.4, 34.8, 57.5, 62.3, 81.6, 128.3, 129.9, 132.7, 144.4, 149.1.

IR (neat)

2962, 2905, 2872, 2819, 2344, 1922, 1705, 1599, 1463, 1351, 1167, 1045, 883, 814, 712, 691, 589 cm^{-1} .

(E)-2-イソプロピル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-イソプロピルオキシム



white solid; mp 56-57 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 1.04 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.22-2.33 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 4.19 (sept, J = 6.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 1.8, 14.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 3.7, 14.2 Hz,

1H), 4.65-4.67 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 2H), 7.73-7.75 (m, 2H).

^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3)

δ = 17.7, 18.0, 21.3, 21.5, 30.2, 57.2, 79.6, 128.3, 129.9, 132.4, 144.3, 146.1.

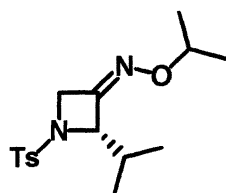
IR (neat)

2972, 2932, 2875, 1598, 1455, 1352, 1166, 1118, 1093, 1016, 970, 816, 710, 674, 616 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M) $^+$ 324.1508, found 324.1505.

(Z)-2-イソプロピル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-イソプロピルオキシム
ム



white solid; mp 68-69 °C;

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ = 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.06-2.16 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 4.22 (sept, J = 6.4 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 1.8, 15.1 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 3.7, 15.1 Hz, 1H), 4.50-4.53 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.70-7.72 (m, 2H).

^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3)

δ = 14.1, 16.9, 18.1, 20.9, 21.2, 21.4, 21.5, 31.4, 57.2, 75.9, 78.0, 128.3, 129.8, 132.3, 144.3, 147.4.

IR (neat)

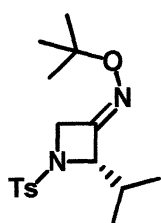
2973, 2931, 2876, 1599, 1496, 1467, 1350, 1164, 1115, 1018, 966, 891, 849, 817, 710, 685, 660, 600 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $C_{16}H_{24}N_2O_3S$ (M)⁺ 324.1508, found 324.1499.

(E)-2-イソプロピル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-tert-ブチルオキシム

white solid; mp 106-107 °C;



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (s, 9H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 4.31 (dd, *J* = 1.9, 14.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 3.2, 15.1 Hz, 1H), 4.64-4.66 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.73-7.75 (m, 2H).

¹³C-NMR (100.5 MHz, CDCl₃)

δ = 17.8, 18.0, 27.3, 30.2, 57.4, 79.3, 79.7, 128.3, 129.9, 132.6, 144.2, 145.3.

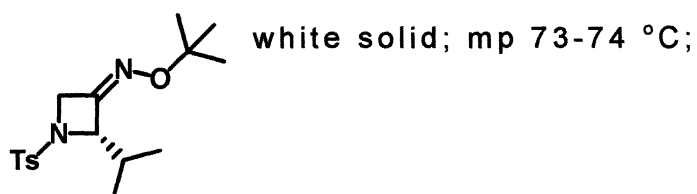
IR (neat)

2974, 2928, 2873, 1559, 1507, 1455, 1367, 1348, 1188, 1163, 1100, 1033, 945, 818, 710, 677, 612 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for $C_{17}H_{26}N_2O_3S$ (M)⁺ 338.1664, found 338.1663.

(Z)-2-イソプロピル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン O-tert-ブチルオキシム



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18 (s, 9H), 2.05-2.16 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 4.29 (dd, J = 1.0, 14.6 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 3.2, 14.6 Hz, 1H), 4.55-4.57 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.74-7.76 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.5 MHz, CDCl_3)

δ = 16.8, 18.2, 21.6, 27.2, 31.5, 57.3, 78.1, 79.1, 128.3, 129.8, 132.5, 144.2, 146.6.

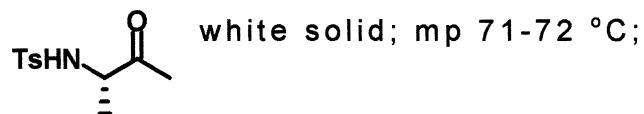
IR (neat)

2973, 2932, 2876, 1559, 1507, 1458, 1354, 1164, 1094, 1021, 952, 815, 710, 680, 600 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M) $^+$ 338.1664, found 338.1655.

(S)-3-(トシルアミノ)ブタン-2-オン



$[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +0.596$ (c = 0.059, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 1.35 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.93 (dq, J = 6.2, 7.3 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.70-7.72 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.5 MHz, CDCl_3)

$\delta = 18.9, 21.5, 26.2, 57.7, 127.1, 129.8, 136.9, 143.7, 205.4.$

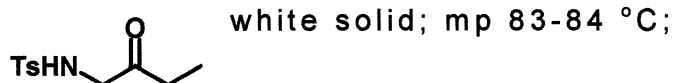
IR (neat)

3276, 2984, 2928, 1717, 1598, 1424, 1335, 1163, 1127, 1092, 816, 667, 551 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$) $^{+}$ 198.0589, found 198.0592.

1-(トシルアミノ)ブタン-2-オン



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 1.03$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.37 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.83 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 5.29 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.5 MHz, CDCl_3)

$\delta = 7.5, 21.5, 33.4, 51.0, 127.2, 129.8, 136.1, 143.8, 204.1.$

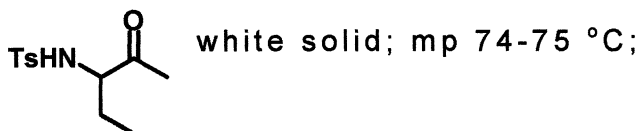
IR (neat)

3280, 2973, 2922, 1717, 1411, 1328, 1163, 1094, 814, 547 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$) $^{+}$ 184.0432, found 184.0437.

3-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 0.86$ (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 3H), 1.62 (ddq, $J = 6.9, 7.3, 14.4$ Hz, 1H),

1.87 (ddq, $J = 4.8, 7.3, 14.4$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.89 (ddd, $J = 4.8, 6.6, 6.9$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.69-7.72 (m, 2H).

^{13}C -NMR (100.5 MHz, CDCl_3)

$\delta = 8.7, 21.5, 25.3, 26.6, 62.8, 127.1, 129.7, 136.8, 143.6, 205.3$.

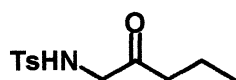
IR (neat)

3273, 2972, 2935, 2878, 1715, 1598, 1453, 1422, 1334, 1238, 1163, 1125, 1092, 816, 670 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$) $^+$ 212.0745, found 212.0752.

1-(トシルアミノ)ペンタン-2-オン



white solid; mp 81-82 °C;

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 0.84$ (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.55 (tq, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 2H), 2.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.82 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 5.30 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 2H).

^{13}C -NMR (100.5 MHz, CDCl_3)

$\delta = 13.5, 17.1, 21.5, 41.9, 51.4, 127.2, 129.8, 136.1, 143.8, 203.6$.

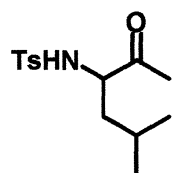
IR (neat)

3277, 2956, 2918, 1717, 1597, 1445, 1407, 1321, 1159, 1163, 1088, 810, 668 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$) $^+$ 184.0432, found 184.0435.

5-メチル-3-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン



white solid; mp 59-60 °C;

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 0.89 (d, J = 2.7 Hz, 6H), 1.31 (ddd, J = 4.5, 9.7, 14.0 Hz, 1H), 1.42 (ddd, J = 4.0, 9.7, 14.0 Hz, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.90 (ddd, J = 4.0, 8.4, 9.7 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.69-7.71 (m, 2H).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100.5 MHz, CDCl_3)

δ = 21.4, 23.3, 24.5, 26.8, 41.2, 60.7, 127.3, 129.8, 136.8, 143.8, 206.5.

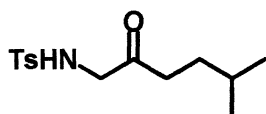
IR (neat)

3241, 2956, 2875, 1722, 1597, 1163, 1089, 1030, 821, 664 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$) $^+$ 240.1058, found 240.1061

4-メチル-1-(トシルアミノ)ヘキサン-2-オン



white solid; mp 82-83 °C;

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 0.83 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.42 (m, 3H), 2.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.83 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 5.34 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 2H).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100.5 MHz, CDCl_3)

δ = 22.2, 22.3, 27.6, 32.4, 38.2, 51.3, 127.3, 129.6, 136.1, 143.9, 204.1.

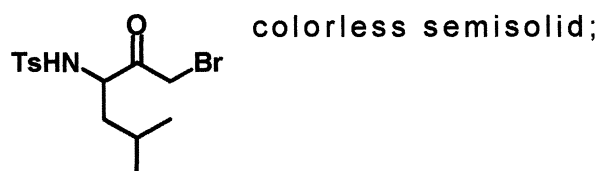
IR (neat)

3293, 3073, 2953, 2871, 1719, 1602, 1160, 1064, 813, 681 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ (M)⁺ 283.1242, found 283.1246.

1-ブロモ-5-メチル-3-トシルアミノヘキサン-2-オン



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ = 0.78 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.29-1.51 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.85 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 5.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.70-7.72 (m, 2H).

^{13}C -NMR (100.5 MHz, CDCl_3)

δ = 21.0, 21.5, 23.0, 24.4, 31.4, 41.3, 57.9, 127.3, 129.8, 136.2, 144.0, 201.0.

IR (neat)

3281, 2959, 2871, 1732, 1598, 1494, 1421, 1335, 1162, 1092, 961, 926, 815, 706, 669 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_2\text{BrO}$)⁺ 240.1058, found 240.1052.

(E)-3-クロロ-1-トシルアミノブタン-2-オン O-メチルオキシム



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 1.60 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.68 (dd, J = 6.4, 15.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.94 (dd, J = 7.3, 15.1 Hz, 1H), 4.64 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.20-5.23 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.5 MHz, CDCl_3)

δ = 21.3, 21.5, 38.4, 55.8, 62.5, 127.1, 129.8, 136.5, 143.8, 154.2.

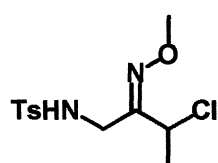
IR (neat)

3289, 2981, 2939, 2901, 2873, 2822, 1598, 1494, 1443, 1331, 1219, 1162, 1093, 1042, 997, 908, 815, 667 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ (M) $^+$ 304.0648, found 304.0644.

(Z)-3-クロロ-1-トシルアミノブタン-2-オン O-メチルオキシム



colorless semisolid;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.88 (dd, J = 6.0, 16.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 4.6, 16.5 Hz, 1H), 5.12-5.17 (m, 1H), 5.23 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.5 MHz, CDCl_3)

δ = 21.5, 21.7, 41.4, 47.9, 62.5, 127.3, 129.7, 136.4, 143.6, 152.3.

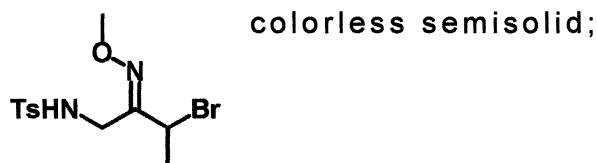
IR (neat)

3287, 2978, 2938, 2901, 2873, 2822, 1598, 1494, 1444, 1332, 1230, 1163, 1094, 1043, 909, 814, 666 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $C_{12}H_{17}ClN_2O_3S$ (M)⁺ 304.0648, found 304.0655.

(E)-3-ブロモ-1-トシルアミノブタン-2-オン O-メチルオキシム



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.67 (dd, *J* = 6.4, 15.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.96 (dd, *J* = 7.4, 15.1 Hz, 1H), 4.71 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.27-5.30 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.74-7.76 (m, 2H).

¹³C-NMR (100.5 MHz, CDCl₃)

δ = 21.5, 21.9, 39.2, 46.2, 62.5, 127.1, 129.8, 136.5, 143.8, 154.7.

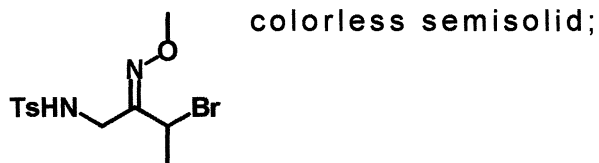
IR (neat)

3290, 2977, 2938, 2821, 1598, 1494, 1442, 1331, 1162, 1092, 1041, 991, 815, 669 cm⁻¹.

HRMS (EI)

Calculated for $C_{12}H_{17}BrN_2O_3S$ (M)⁺ 348.0143, found 348.0131.

(Z)-3-ブロモ-1-トシルアミノブタン-2-オン O-メチルオキシム



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.65 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.89 (dd, *J* = 5.9, 16.5 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 5.0, 16.5 Hz, 1H), 5.12-5.14 (m, 1H), 5.26 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.76-7.78 (m, 2H).

^{13}C -NMR (100.5 MHz, CDCl_3)

$\delta = 21.5, 22.0, 35.3, 41.6, 62.6, 127.3, 129.7, 136.4, 143.7, 152.0.$

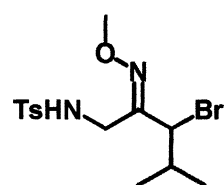
IR (neat)

3286, 2974, 2937, 2867, 2821, 1598, 1442, 1332, 1162, 1093, 1047, 910, 813, 666 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$ (M) $^+$ 348.0143, found 348.0129.

(E)-3-ブロモ-4-メチル-1-トシルアミノペンタン-2-オン O-メチルオキシム



white solid; mp 107-108 °C;

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 0.96$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.11 - 2.20 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 5.5, 14.2$ Hz, 1H), 3.82 - 3.88 [m, 4H, including a singlet of OCH_3 at $\delta = 3.85$ (3H)], 4.25 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.24 - 5.27 (m, 1H), 7.32 - 7.34 (m, 2H), 7.75 - 7.78 (m, 2H).

^{13}C -NMR (100.5 MHz, CDCl_3)

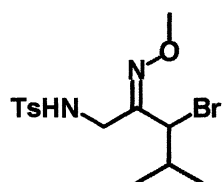
$\delta = 20.6, 21.4, 21.5, 32.6, 39.0, 60.6, 62.6, 127.2, 129.8, 136.4, 143.8, 153.9.$

IR (neat)

3272, 2968, 2937, 2871, 2824, 1595, 1493, 1457, 1410, 1334, 1210, 1164, 1094, 1047, 998, 908, 865, 835, 819, 663, 607 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}-\text{Br}$) $^+$ 297.1273, found 297.1261.

(Z)-3-ブロモ-4-メチル-1-トシルアミノペンタン-2-オン O-メチルオキシム

colorless semisolid;

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 0.81 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.89-1.99 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.82 (dd, J = 5.9, 16.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.04 (dd, J = 4.5, 16.4 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.19-5.21 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.76-7.78 (m, 2H).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100.5 MHz, CDCl_3)

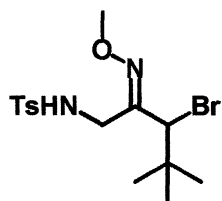
δ = 19.5, 21.1, 21.5, 32.3, 42.1, 49.2, 62.5, 127.3, 129.7, 136.4, 143.6, 151.3.

IR (neat)

3287, 2967, 2936, 2873, 2821, 1598, 1494, 1460, 1334, 1162, 1093, 1050, 910, 868, 814, 706, 668 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M-Br) $^+$ 297.1273, found 297.1273.

(E)-1-トシルアミノ-3-ブロモ-4-メチルヘキサン-2-オン O-メチルオキシム

colorless semisolid;

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 1.10 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 3.56 (dd, J = 4.4, 13.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (1H, J = 8.3, 13.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 5.26-5.29 (m, 1H), 7.33-7.34 (m, 2H), 7.75-7.77 (m, 2H).

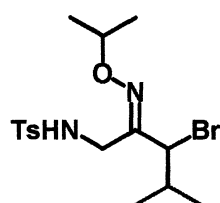
^{13}C -NMR (100.5 MHz, CDCl_3)

$\delta = 21.5, 27.6, 36.2, 40.2, 62.6, 64.9, 127.3, 129.8, 136.0, 143.8, 153.6.$

IR (neat)

3278, 2966, 2935, 2910, 2873, 2823, 2383, 1599, 1460, 1412, 1329, 1166, 1044, 813, 665 cm^{-1} .

**(E)-3-ブロモ-4-メチル-1-トシルアミノペンタン-2-オン O-イソプロピル
オキシム**



white solid; mp 59-60 °C;

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)

$\delta = 0.95$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.08 - 2.19 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.63 (dd, $J = 5.0, 13.7$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 8.3, 13.7$ Hz, 1H), 4.26 - 4.35 (m, 2H), 5.26 (dd, $J = 5.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.32 - 7.34 (m, 2H), 7.75 - 7.77 (m, 2H).

^{13}C -NMR (100.5 MHz, CDCl_3)

$\delta = 20.6, 21.3, 21.5, 32.5, 39.2, 61.1, 76.9, 127.2, 129.8, 136.2, 143.7, 153.0.$

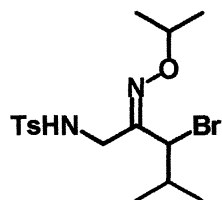
IR (neat)

3290, 2975, 2930, 2873, 1456, 1330, 1164, 1118, 1094, 977, 815, 668 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M-Br) $^+$ 325.1586, found 325.1580.

(Z)-3-ブロモ-4-メチル-1-トシルアミノペンタン-2-オン O-イソプロピルオキシム



colorless semisolid;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 0.79 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.81 (dd, J = 5.9, 16.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 4.6, 16.5 Hz, 1H), 4.27 (sept, J = 6.4 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.24-5.27 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.76-7.78 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3)

δ = 19.4, 21.1, 21.4, 21.4, 21.5, 32.5, 42.2, 49.7, 76.8, 127.2, 129.6, 136.4, 143.5, 150.3.

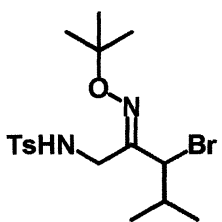
IR (neat)

3284, 2974, 2930, 2873, 1598, 1457, 1335, 1163, 1119, 1094, 1006, 872, 814, 669 cm^{-1} .

HRMS (EI)

Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (M-Br) $^+$ 325.1586, found 325.1592.

(E)-3-ブロモ-4-メチル-1-トシルアミノペンタン-2-オン O-ターシャリーブチルオキシム



colorless semisolid;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ = 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.61 (dd, J = 5.5, 13.7 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 7.8, 13.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 9.1 Hz, 1H) 5.27-5.30 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.5 MHz, CDCl_3)

δ = 20.5, 21.3, 21.5, 27.4, 32.5, 39.4, 61.5, 80.5, 127.2, 129.8, 136.3, 143.7, 152.2.

IR (neat)

3289, 2977, 2930, 2873, 1597, 1453, 1411, 1388, 1366, 1331, 1261, 1164, 1093, 975, 859, 813, 667 cm^{-1} .

HRMS (EI)

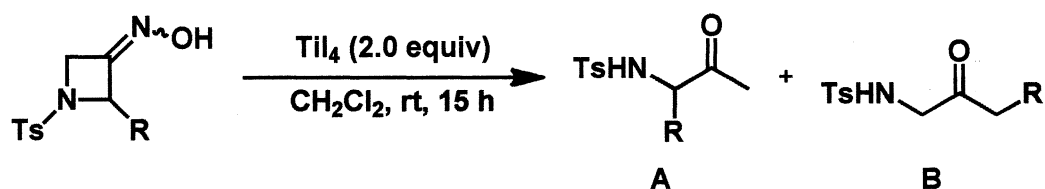
Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M-C}_4\text{H}_8\text{Br}$) $^+$ 283.1116, found 283.1107.

総括

本研究は、「ハロゲン化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オン O-アルキルオキシムの位置選択的開環反応」と題し、アゼチジンの環歪みと、ハロゲン化チタンの **Lewis** 酸性に注目することで、位置選択的な開環反応に関する研究について述べたもので、全三章二節より成る。

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窒素原子を一つ含んだ四員環構造のアゼチジンの従来知られている開環を利用した反応について種々述べた。

第二章においては、ハロゲン化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オン誘導体の位置選択的開環反応と題し、第一節では 2-アルキル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン-オキシムおよび O-アルキルオキシムに対して四ヨウ化チタンを作用させることで、位置選択的開環反応を行い、2-アルキル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン-オキシムで反応を行った場合では少置換側で選択的に開環が進行するのに対し、2-アルキル-N-p-トシルアゼチジン-3-オン-O-アルキルオキシムで反応を行った場合では多置換側で選択的に開環が進行することを見出した。アゼチジン-3-オンを基質に用いた場合では少置換側での開環が選択的に進行するのに対して、基質をオキシム体、及びオキシムエーテル体とすることで開環の位置選択性の制御が可能であることを示した。



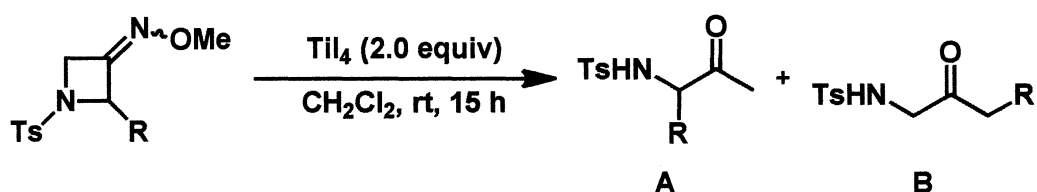
R = Me, Yield 57%, A : B = 90 : 10

R = Et, Yield 48%, A : B = 100 : 0

R = *i*Bu, Yield 44%, A : B = 91 : 9

R = *i*Pr (*E*-isomer), Yield 46%, A : B = 100 : 0

R = *i*Pr (*Z*-isomer), Yield 53%, A : B = 100 : 0

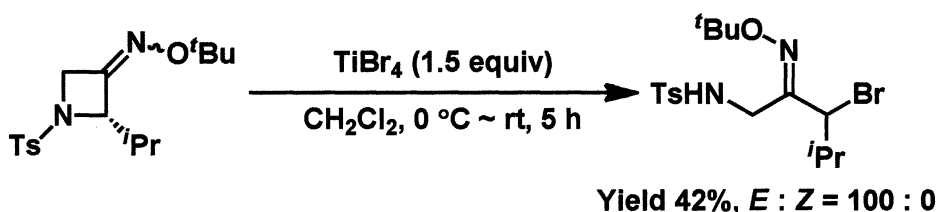
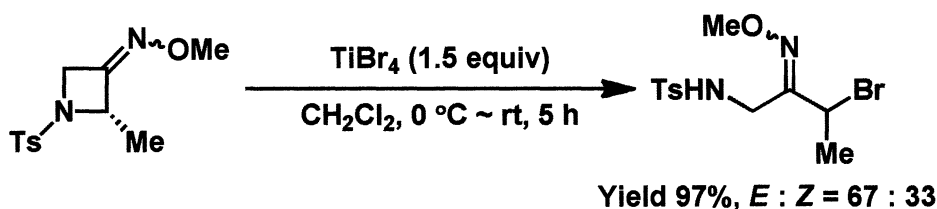
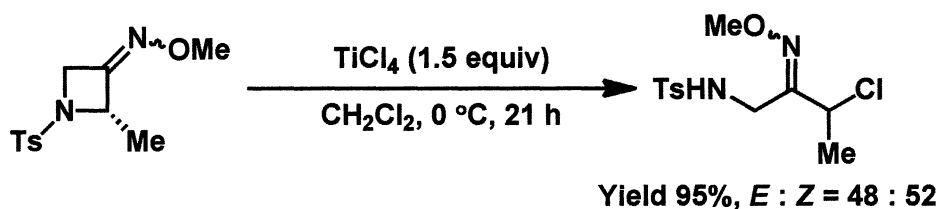


R = Me Yield 53%, A : B = 4 : 96

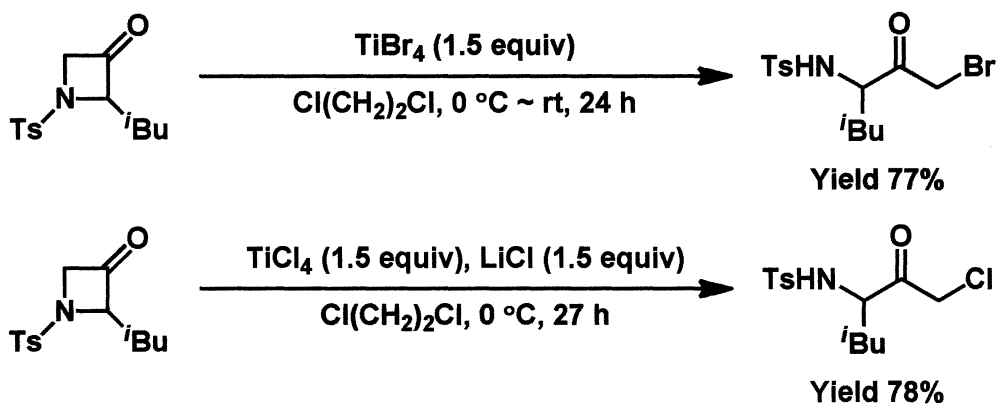
R = Et Yield 17%, A : B = 35 : 65

R = *i*Bu Yield 16%, A : B = 0 : 100

第二節では 2-アルキル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オン *O*-アルキルオキシムに対して四臭化チタン、または四塩化チタンを作用させることで、位置選択的開環ハロゲン化反応を行い、多置換側選択的な開環ハロゲン化反応が高収率で進行することを見出した。四ヨウ化チタンの場合と異なり、ハロゲン化物イオンの求核性が、ヨウ化物イオンよりも臭化物イオンや塩化物イオンの方が弱いため、ハロゲン化された生成物が得られた。また、オキシム部位の置換基をかさ高い *tert*-ブチル基とすることで、*E* 体の生成物のみが得られることを見出した。

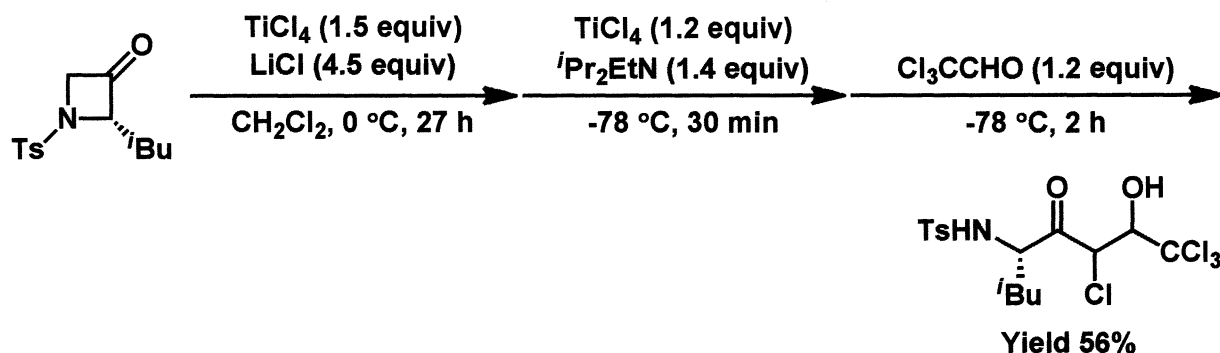


第三節では 2-アルキル-*N*-*p*-トシルアゼチジン-3-オンの四臭化チタン、または四塩化チタンを用いる位置選択的開環ハロゲン化反応を行い、多置換側選択的な開環ハロゲン化反応が進行することを見出した。四塩化チタンを用いた開環ハロゲン化反応では、塩素源としてリチウムクロライドを添加することで収率が向上することを見出した。



第三章においては、 α -アミノ- α' -ハロケトン誘導体を用いる新規炭素-炭素結合形成反応と題し、第一節では従来の α -ハロカルボニル化合物の反応として、**Reformatsky** 反応、ラジカル反応、アルドール反応などについて種々述べた。第二節では第二章三節で述べた反応に続

き、Lewis 酸、塩基、求電子剤を加えることで付加反応が進行することを見出した。



アゼチジン-3-オン誘導体に対し、ハロゲン化チタンを作用させることで、還元的開環反応または開環ハロゲン化反応が進行することを見出した。基質、または試薬によって開環の位置選択性が制御でき、その応用として塩基、求電子剤を用いることで炭素-炭素結合形成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、アミノケトンやアミノオキシム誘導体、また 1,4-アミノアルコール誘導体は合成中間体として非常に有用な化合物であり、有機合成に広く用いられることが期待される。

参考文献

序論

- 1) 有機化学 奥山格 著 丸善株式会社 (2008)

第一章

- 1) John McMurry, マクマリー有機化学
- 2) H. Hart, L. E. Craine, D. J. Hart, ハート基礎有機化学 三訂版 培風館 (2002)
- 3) 國枝武久, 永松朝文, 日比野俐, 前波勇, 村上秦興, ヘテロ環の化学—医薬品の基礎— 化学同人 (2002)
- 4) D. W. Kwon, Y. H. Kim, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9488.
- 5) P. Davoli, I. Moretti, F. Prati, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 518.
- 6) M. T. Hancock, A. R. Pinhas, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7125.
- 7) B. Mudryk, T. Cohen, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5657.
- 8) K. T. Mead, H. L. Yang, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2991.
- 9) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Commun.* **2000**, 757.
- 10) T. Inagaki, Y. Nakamura, M. Sawaguchi, N. Yoneda, S. Ayuba, S. Hara, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4117.
- 11) D. M. Hodgson, T. J. Miles, J. Witherington, *Synlett* **2002**, 310.
- 12) M. Barberis, P. G. Losada, S. Pleite, J. R. Rodriguez, J. F. Soriano, J. Mendiola, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4847.
- 13) A. K. Ghosh, S. Kulkarni, C. Xu, P. E. Fanwick, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4509.
- 14) T. Fujiwara, Y. Tsuruta, T. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8435.
- 15) D. Roberto, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7539.

- 16) J. O. Baeg, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3092.
- 17) V. K. Yadav, V. Sriramurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16366.
- 18) M. K. Ghorai, K. Das, A. Kumar, A. Das, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5393.
- 19) M. K. Ghorai, A. Kumar, K. Das, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5441.
- 20) M. V. Sanchez, S. Lankhdar, F. Couty, G. Evano, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5501.
- 21) M. V. Sanchez, F. Couty, G. Evano, D. Prim, J. Marrot, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5861.
- 22) S. Dwivedi, S. Gandhi, N. Rastogi, V. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5375.
- 23) B. A. B. Prasad, A. Bisai, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4829.
- 24) S. Baktharaman, S. Selvakumar, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4335.
- 25) S. Hata, D. Fukuda, I. Hachiya, M. Shimizu, *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 473.
- 26) S. Hata, D. Fukuda, I. Hachiya, M. Shimizu, *Heterocycles* **2012**, 84, 301.

第二章

- 1) T. Axenrod, C. Wantnick, H. Yazdekhashti, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1959.
- 2) J. P. Waldo, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9643.
- 3) M. Shimizu, A. Yoshida, T. Fujisawa, *Synlett* **1992**, 204.

第三章

- 1) T. Ishihara, T. Yamanaka, T. Ando, *Chem. Lett.* **1984**, 13, 1165.
- 2) Y. Shen, Y. Zhang, Y. Zhou, *Chem. Commun.* **1998**, 2195.
- 3) T. Mukaiyama, A. Kagayama, K. Igarashi, I. Shiina, *Chem. Lett.* **1999**, 28, 1157.
- 4) Y. Hashimoto, S. Kikuchi, *Chem. Lett.* **2002**, 31, 126.
- 5) J. D. Parrish, D. R. Shelton, R. D. Little, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3615.
- 6) A. Iida, S. Nakazawa, H. Nakatsuji, T. Misaki, Y. Tanabe, *Chem. Lett.* **2007**, 36, 48.
- 7) R. E. Estevez, M. Paradas, A. Millan, T. Jimenez, R. Robles, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1616.
- 8) T. Tsuritani, K. Yagi, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5613.
- 9) T. Tsuritani, H. Shinokubo, K. Oshima, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 122.
- 10) T. C. Wabnitz, S. Saaby, K. A. Jorgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 828.
- 11) S. C. Yoon, K. Kim, Y. J. Park, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7334.
- 12) D. P. Curran, M. H. Chen, E. Spletzer, C. M. Seong, C. T. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8872.
- 13) H. S. Dang, K. M. Kim, Brian. P. Roberts, *Chem. Commun.* **1989**, 1413.
- 14) H. Yorimitsu, H. Shinokubo, S. Matsubara, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7776.
- 15) S. Usugi, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 2049.
- 16) E. J. Enholm, S. Lavieri, T. Cordova, I. Ghiviriga, *Tetrahedron Lett.*

2003, *44*, 531.

- 17) C. D. Dobbeleer, A. Ates, J. C. Vanherk, I. E. Marko, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3889.
- 18) J. D. Nguyen, J. W. Tucker, M. D. Konieczynska, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4160.
- 19) M. Murakata, T. Jono, Y. Mizuno, O. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11713.
- 20) K. Hiroi, M. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7071.
- 21) T. Imamoto, T. Kusumoto, M. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5233.
- 22) H. C. Brown, M. F. Zou, P. V. Ramachandran, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7875.
- 23) Y. Tanabe, N. Matsumoto, T. Higashi, T. Misaki, T. Itoh, M. Yamamoto, K. Mitarai, Y. Nishii, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8269.
- 24) J. Nebot, P. Romea, F. Urpi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7518.