



Title	0-シリルケテンアセタールを用いる β -ラクタム系抗生物質の立体選択的合成法の開発
Author(s)	柴田, 哲男
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3065879
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

O-シリルケテンアセタールを用いる
β-ラクタム系抗生物質の立体選択的合成法の開発

柴 田 哲 男

O-シリルケテンアセタールを用いる

β -ラクタム系抗生物質の立体選択的合成法の開発

柴 田 哲 男

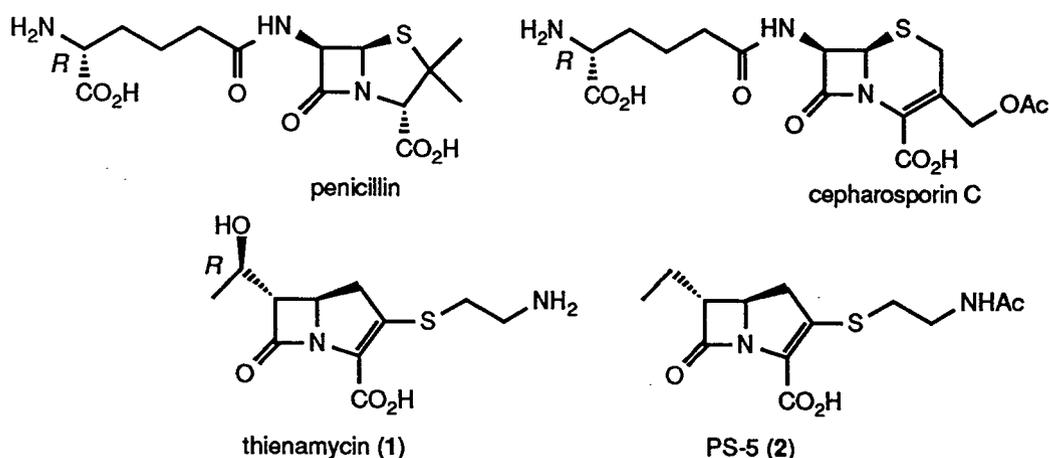
目次

総論	-----	1
各論	-----	9
第一章	O-シリルケテンアセタールを用いる β -ラクタム環の合成並びにカルバベネム類合成の重要中間体の一般合成	-----9
第一節	β -アミドスルホキシドとO-シリルケテンアセタールとの分子内 Pummerer 型反応を用いる β -ラクタム環の合成	-----9
第二節	O-シリルケテンアセタールを用いるアゼチジノン環4位への炭素官能基新導入反応の開発	-----11
第二章	O-シリルケテンアセタールを用いる光学活性カルバベネム類合成の重要中間体の立体選択的合成	---15
第一節	光学活性プロペン酸エチル誘導体に対するチオフェノールの立体選択的マイケル付加反応	-----15
第二章	光学活性チエナマイシン合成の重要中間体の立体選択的合成	-----18
第三節	光学活性 P S - 5 合成の重要中間体の立体選択的合成	-----20
第三章	アゼチジノン環4位での官能基新導入反応の開発	--22

第一節	O-シリルケテンアセタールを用いる1β-メチル及び1置換カルバペネム類合成の重要中間体の立体選択的合成	23
第二節	含シリコンヘテロ求核種を用いるアゼチジノン環4位へのヘテロ官能基新導入反応の開発	26
第三節	アルコキシスタナンを用いるアゼチジノン環4位へのアルコキシ基新導入反応の開発	30
結論		32
謝辞		33
実験の部		34
第一章第一節の実験		34
第一章第二節の実験		46
第二章第一節の実験		54
第二章第二節の実験		60
第二章第三節の実験		74
第三章第一節の実験		80
第三章第二節の実験		88
第三章第三節の実験		95
引用文献		100

緒言

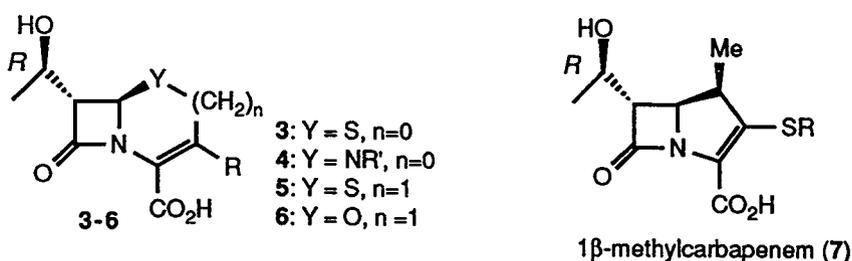
β -ラクタム系抗生物質の歴史は1929年のフレミングによるペニシリンの発見より始まった。¹⁾ 最初の抗生物質であるペニシリンは化学療法剤としてその活性を遺憾なく発揮し、現在でも重要な医薬品の一つである。1945年にはセファロスポリンが発見され、全世界で新しい β -ラクタム系抗生物質の探索、研究に力が注がれるようになった。1970年代になるとセファマイシン、チエナマイシン(1)、PS-5(2)、クラブラン酸、ノルカジンAなどが相次いで発見され、中でも、1の発見はこれまでの β -ラクタム系抗生物質の研究を大きく変えることとなった。



1はメルク社によって *Streptomyces cattleya* から単離された世界初のカルバペネム系抗生物質で、^{2, 3)} 優れた抗菌活性と広い抗菌スペクトルを有し、 β -ラクタマーゼ生産菌にも効力を有するため大変注目を集め、現在ではその同族体は40種以上見出されている。構造的には今迄の常識を破るものであり、 β -ラクタム環の置換様式はトランス体となり、硫黄は環内ではなく環外側鎖に出て、 β -ラクタム環の側鎖には、従来のアシルアミノ基ではなくアルキル基が付き、

5員環内には二重結合を有している。しかし、**1** に代表されるカルバペネム類は微生物による生産性は極めて悪いため医薬品化は難しく、有機合成による効果的な合成法の開発が望まれていた。また、異常に歪んだピシクロ環構造や3つの連続する不斉炭素を持つなど有機化学者の知的興味も集め、格好の合成ターゲットとなった。^{注)}

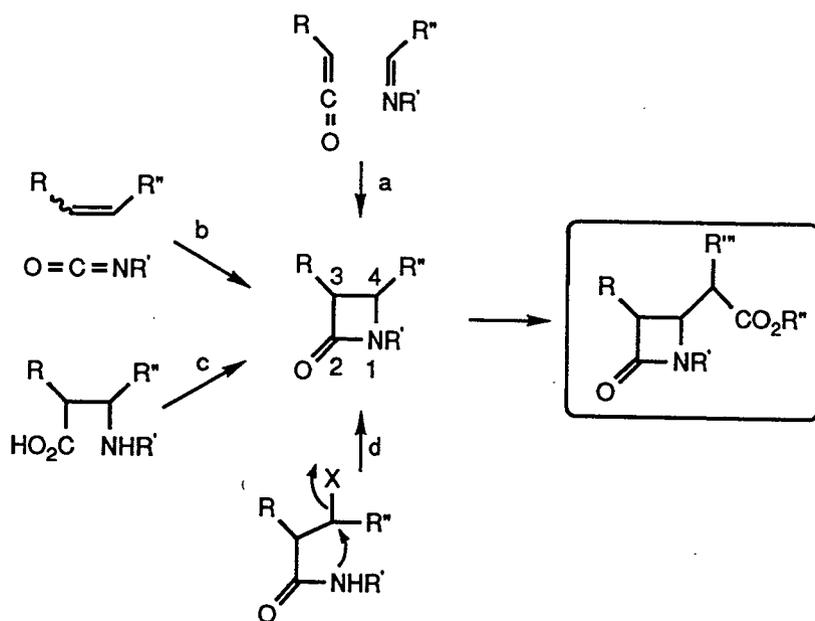
メルク社は **1** を発見するとすぐにその特異な構造に注目し、更に活性の向上を目指して **1** と同じ側鎖を持つペナムの合成を報告した。⁵⁾ 残念ながら、このもの自体の活性は低かったが、その後、同様の概念のもと、多くの **1** 型ペナムやアザペナム及びオキサセフェム類 (**3-6**) の合成が競って行われるようになり、カルバペネム骨格の化学修飾が強力に行われた。⁶⁾



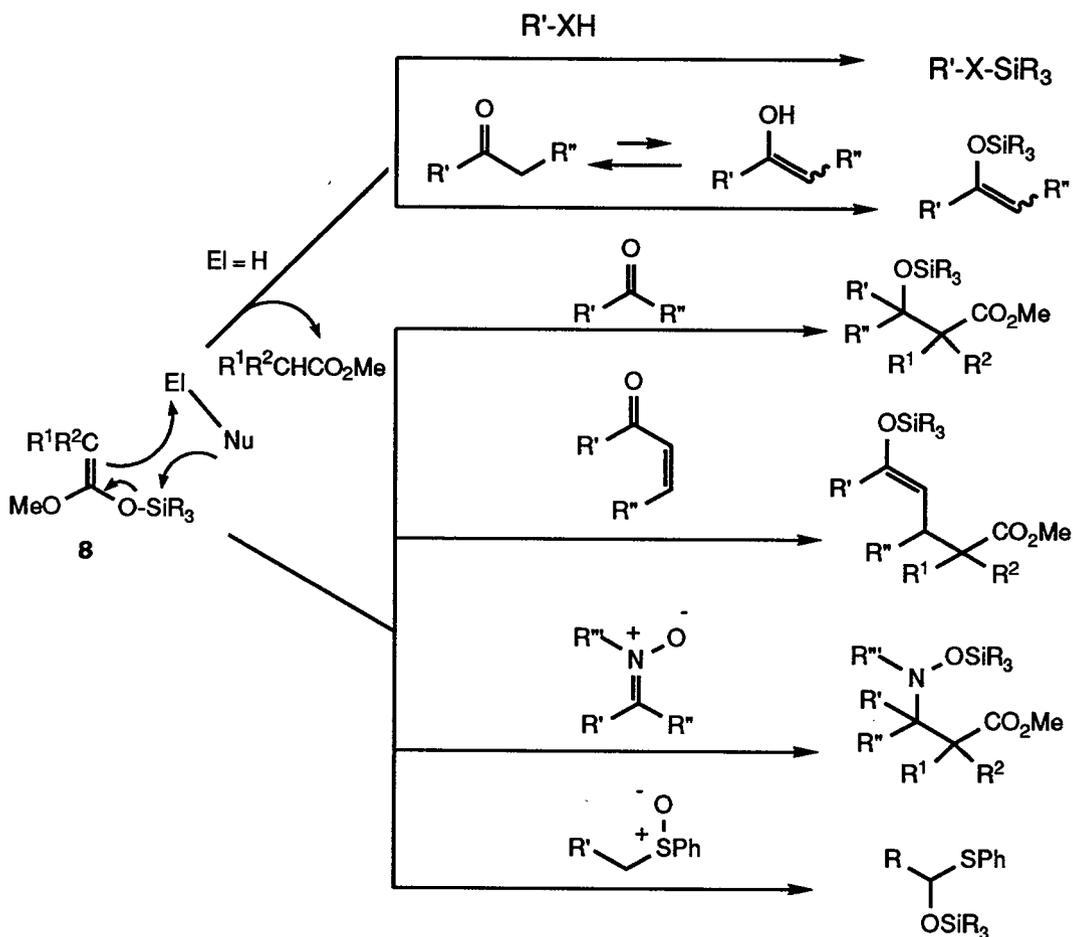
1984年、メルク研究グループは1β-メチルカルバペネム (**7**) を開発し再び世に大きなインパクトを与えた。^{7、8)} **7** は **1** の有する幅広い抗菌性を有し、また、**1** に比べて化学的にもかなり安定であるばかりか、**1** の大きな問題点であった腎デヒドロペプターゼ I に対する抵抗性も格段に高く、これまで不可能であった単独での医薬品化に大きな期待が寄せられるようになった。その後、有機化学者のターゲットは **7** に向けられ効率の良い立体選択的合成法の開発研究が爆発的に行われるようになった。

注：現在はチエナマイシン誘導体であるイミペネムが、ジヒドロペプターゼ阻害剤シラスタチン酸ナトリウムと併用されて臨床に用いられている。⁴⁾

一般に、カルバペネム類の合成においてはカルバペネム骨格は不安定なため先にβ-ラクタム環を構築し、できるだけ最終段階で5員環部分を合成する方法がとられている。従って、適当に修飾された、4位に炭素官能基を持つβ-ラクタム環の合成が重要とされている。これまでの合成研究はケテン-イミン(ルート a)あるいはイソシアネートとオレフィンの[2+2]環化付加反応(ルート b)を用いてβ-ラクタム環を合成した後、4位増炭反応によりピシクロ環構築の前駆体へと導くルートが数多く報告されてきた。⁹⁾ また、β-アミノ酸の向山反応剤等による縮合(ルート c)や、β-ラクタム環の1、4位結合の形成を鍵反応に用いる方法(ルート d)等の報告例も多い。⁹⁾ この中でも d の方法は、代表的なβ-ラクタム系抗生物質であるペニシリンの生合成ルートに類似した興味あるルートであるが、¹⁰⁾ 4位の炭素官能基の構築等に問題点があり、カルバペネム骨格合成にはほとんど用いられていない。

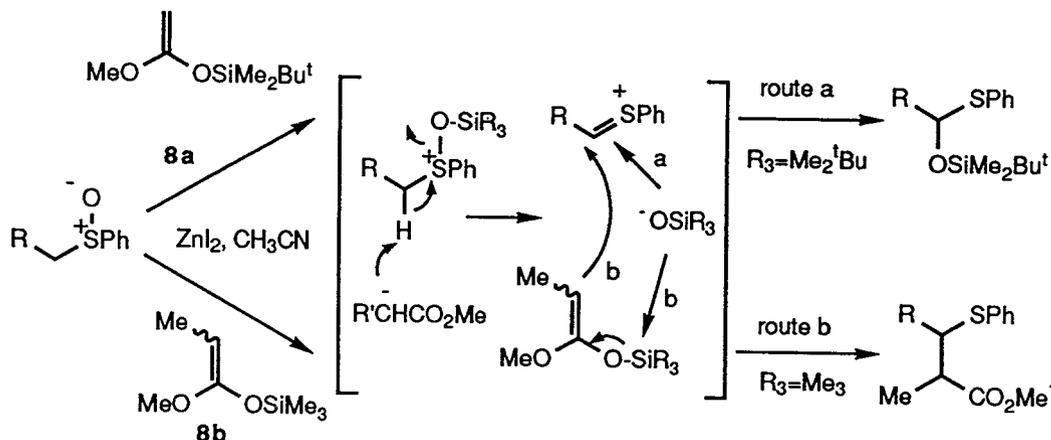


一方、著者らの研究室では、既にO-シリルケテンアセタール (8) の不安定なエノール型から安定なケト型に戻ろうとする性質を利用するシリル基トランスファー反応の開発を行っており、以下に示した反応を開発してきた。^{11、12)}

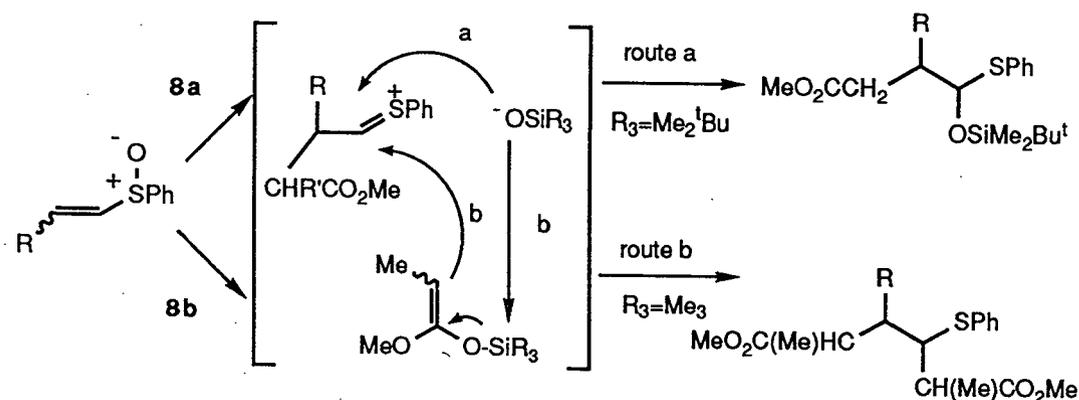


中でもスルホキシド類とは、シリル基トランスファー反応に続いて、生じたエステルによる水素引き抜き反応を起こし、用いたスルホキシドやO-シリルケテンアセタールの種類に応じて異なったタイプのPummerer型反応を起こすことを報告している。^{13、14)} 例えば、アルキルフェニルスルホキシドとの反応で、O-*t*-butyl-

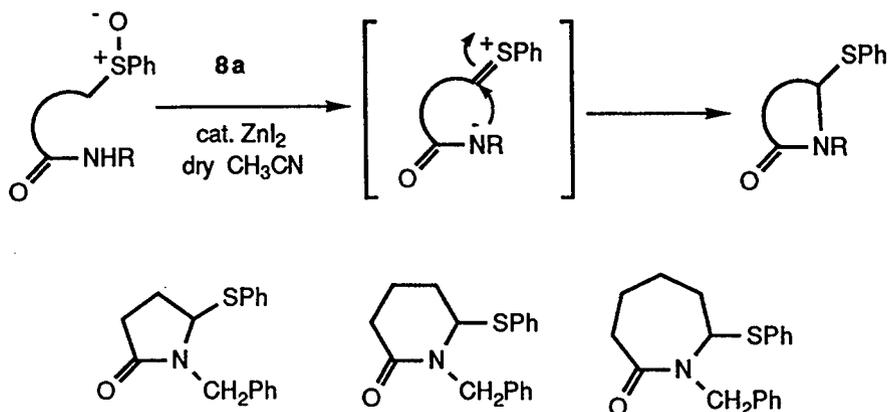
dimethylsilyl ketene acetal (**8a**) を用いた場合には Pummerer 型転位反応を起こし、*O*-trimethylsilyl ketene acetal (**8b**) を用いた場合には炭素-炭素結合形成反応を起こす。¹³⁾ これらの反応はいずれも、まずスルホキシドの酸素原子がシリル化され、続いてチオニウムカチオンを共通中間体として生じ、そこに系内に存在する求核種が攻撃すると説明されている。



ビニルスルホキシド類とは付加型 Pummerer 型反応を起こすが、この場合も **8** の種類により異なった生成物を与えることも明らかにしている。¹⁴⁾

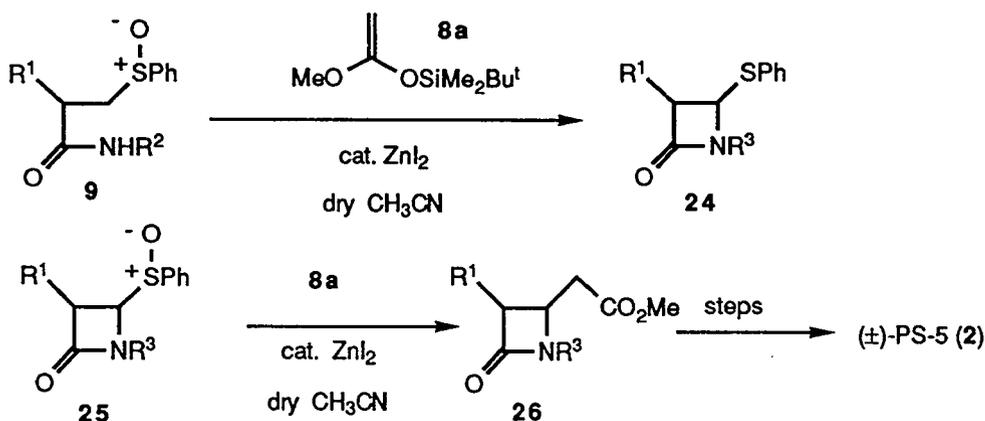


また **8a** は、分子内にアミド基を持つ ω -アミドスルホキシドと分子内 Pummerer 型環化反応を起こして、5、6、7員環ラクタムを与えることも報告している。¹⁵⁾

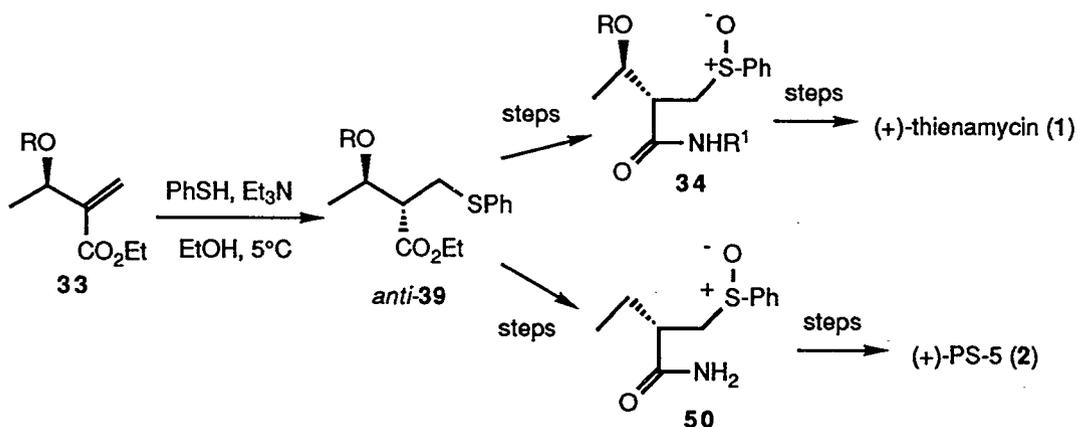


この反応は、ほぼ中性に近い緩和な条件下で収率良く進行する優れたラクタム環合成法となったので、先述のルートdによる β -ラクタム類合成への応用が期待された。そこで著者は、**8** とスルホキシドとのシリル基トランスファー反応、特に、ほぼ中性緩和な条件下で閉環反応が行える分子内 Pummerer 型環化反応を利用する β -ラクタム系抗生物質の合成研究に着手した。その結果、**8** とスルホキシドとの二つの新反応（分子内 Pummerer 型反応を用いる β -ラクタム環の新合成と β -ラクタム環4位への官能基新導入反応）を開発することに成功し、チエナマイシン等のカルバペネム系抗生物質合成の重要中間体を効率良く合成することができた。すなわち、

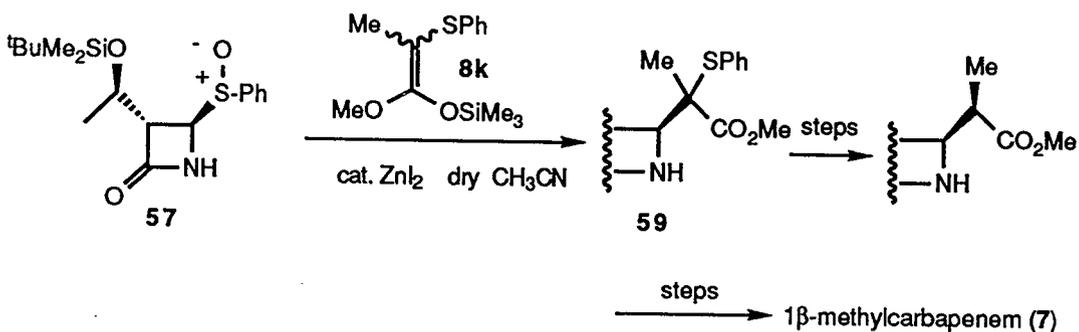
1) 分子内 Pummerer 型反応を β 位にアミド基を有するスルホキシド (**9**) に適用すると、種々の4-チオ β -ラクタム (**24**) が効率よく合成できることを明らかにした（第一章第一節）。次に、**24** より酸化して得られたスルホキシド (**25**) に **8a** を作用させるとアゼチジノン環4位で置換反応が起こり、収率良く炭素官能基を導入できることを見出し、**2** のラセミ体の合成に成功した（第一章第二節）。¹⁶⁾



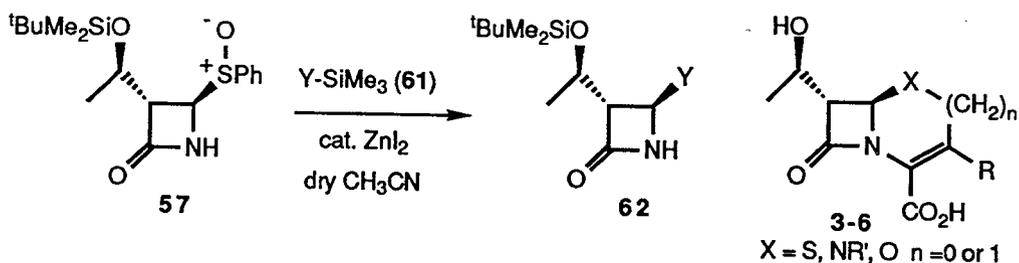
2) α 位にキラルな置換基を有する α, β -不飽和エステル (33) は、チオフェノールと立体選択的にマイケル付加反応を起こすことを見出し、光学活性 β -アミドスルホキシドを合成し、これに上記 1) の反応を適用して (+)-チエナマイシン (1) (第二章第三節) 並びに (+)-PS-5 (2) の形式全合成を行った (第二章第二節)。¹⁷⁾



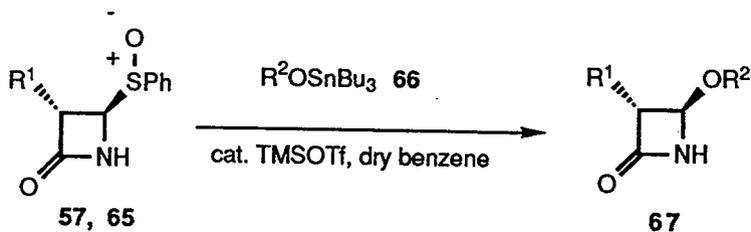
3) *O*-シリルケテンアセタール (8a-f, k) 及びシリルエノールエーテル (8g-i) を用いてアゼチジノン (57) の 4 位に炭素官能基を導入できることを見出し、4-置換体 (59) から 1β -メチルカルバペネム (7) の重要中間体の合成を行うことができた (第三章第一節)。¹⁸⁾



4) 含シリコンヘテロ求核種 (61) と4位にスルフィニル基を有するアゼチジノン (57) との置換反応により4位にヘテロ官能基を導入することに成功し、チエナマイシン型側鎖を持つペネム及びオキサセフェム類合成の重要中間体の一般合成法を確立した (第三章第二節)。¹⁹⁾



5) アゼチジノン環4位へのアルコキシ基の導入においては、ケイ素と同族のスズ化合物であるアルコキシスタナン (66) を用いる方法が優れていることを見出した (第三章第三節)。²⁰⁾



各論

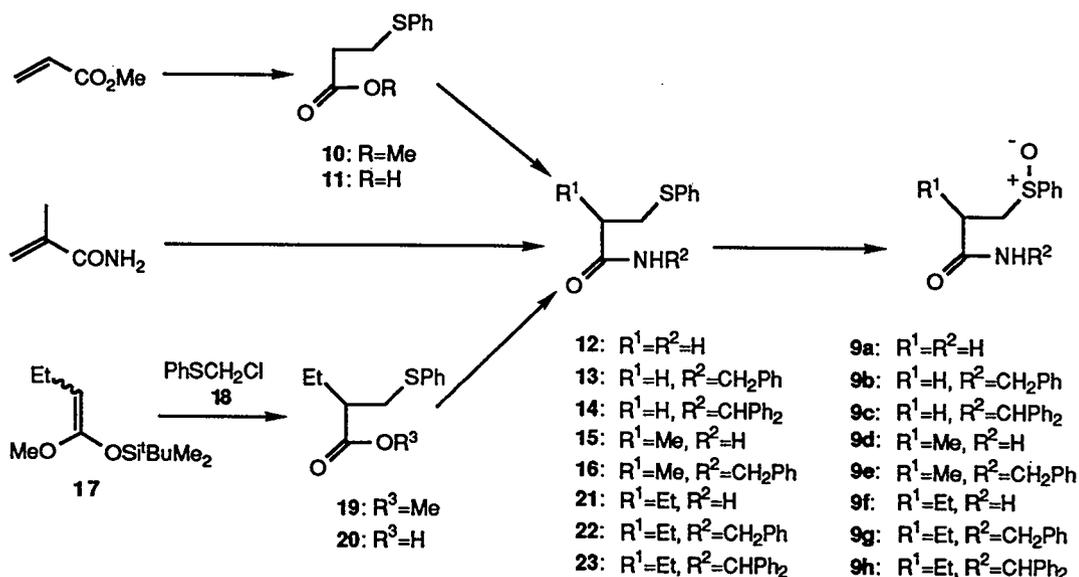
第一章 O-シリルケテンアセタールを用いる β -ラクタム環の合成並びにカルバペネム類合成の重要中間体の一般合成

β -ラクタム系抗生物質であるチエナマイシン (1) や P S - 5 (2) が発見されて以来、これらの天然に存在するカルバペネム類合成のための優れた試薬の開発や効率の良い合成法の開発に多大な努力が払われてきた。^{1、3)} 著者らの研究室では、これまで O-シリルケテンアセタール (8) とスルホキシド類とのシリル基トランスファーを伴う Pummerer 型転位反応を見出し、^{13、14)} それを分子内の系に拡張して中員環ラクタムの合成法を報告しているが、¹⁵⁾ 著者は本反応を β -ラクタム環の合成に適用すると共にカルバペネム類の一般合成法を確立することができた。¹⁶⁾

第一節 β -アミドスルホキシドと O-シリルケテンアセタールとの分子内 Pummerer 型反応を用いる β -ラクタム環の合成

原料の β -アミドスルホキシド (9a-f) は相当する α , β -不飽和エステル又はアミドより合成した。まず、アクリル酸メチルにチオフェノールを付加させて得られるエステル (10)²¹⁾ を水酸化カリウムで加水分解してカルボン酸 (11)²²⁾ とした。11 はトリメチルシリルエトキシアセチレン、²³⁾ あるいは酸クロリドを用いてアミンと縮合させアミド体 (12-14) とした後、過ヨウ素酸ナトリウムで酸化して 9a-c^{24、25)} を得た。9d は 2-メチルアクリルアミドにチオフェノールを付加させ 15 とし、続いて酸化することにより合成した。また、15 をベンジル化及び酸化して 9e を得た。9f-h はシリルケテンアセタール (17) より 4-5 工程で合成した。すなわち、17 を四塩化チタン存在下、クロロチオアニソール (18)

と反応させてエステル (19) を得、加水分解してカルボン酸 (20) とした。19 をトリメチルアルミニウム (AlMe₃) を用いてアミド (21、22) に変換後、^{2,6)} 酸化して 9f、9g を収率良く得た。また、9h は 20 より 9a-c と同様に合成した (Scheme 1)。なお、9d-h はジアステレオマーの混合物として得られた。

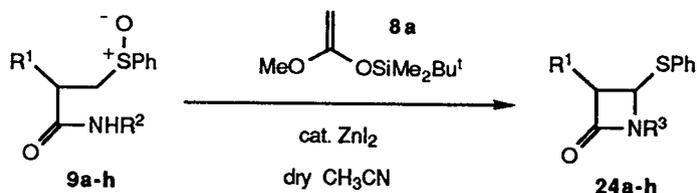


Scheme 1

この 9a-h を用いて無水アセトニトリル中、触媒量のヨウ化亜鉛存在下、O-シリルケテンアセタール (8a) との反応を検討した (Table 1)。その結果、分子内 Pummerer 型環化反応が 1 級、2 級アミドのいずれにおいても収率良く、対応する β-ラクタムが得られることがわかった。なお、これらの構造は各種スペクトルデータより決定し、立体配置については 500 MHz ¹H-NMR の 3、4 位の水素の

カップリング定数により決定した。すなわち、 J 値が 2 Hz 前後の化合物がトランス体で 5 Hz 前後の化合物がシス体である。

Table 1. Syntheses of β -Lactams (**24a-h**).



Run	Sulfoxide (9)		Reaction Conditions ^{a)}	Product (24) R ³	Yield ^{b)} (%)	Ratio ^{c)} <i>cis:trans</i>	
	R ¹	R ²					
1	H	H	9a	r.t. 1h	SiMe ₂ Bu ^t 24a	88	
2	H	CH ₂ Ph	9b	r.t. 6h	CH ₂ Ph 24b	73	
3	H	CHPh ₂	9c	r.t. 3h	CHPh ₂ 24c	93	
4	Me	H	9d	r.t. 3h	SiMe ₂ Bu ^t 24d	77	72:28
5	Me	CH ₂ Ph	9e	r.t.-65°C 5h	CH ₂ Ph 24e	77	71:29
6	Et	H	9f	r.t.-50°C 14h	SiMe ₂ Bu ^t 24f	75	63:37
7	Et	CH ₂ Ph	9g	r.t. 1d	CH ₂ Ph 24g	63	59:41
8	Et	CHPh ₂	9h	r.t.-50°C 6h	CHPh ₂ 24h	78	44:56

a) The reactions were carried out on 0.05-0.2mmol scale of sulfoxides with 2-5 equivs of **8a** in the presence of a catalytic amount (0.05-0.1eq.) of ZnI₂.

b) Isolated yields (by column chromatography on silica gel) are given.

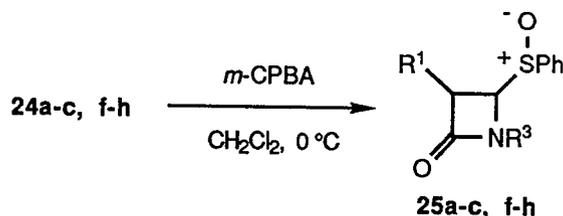
c) The ratios were determined by 500 MHz ¹H-NMR data and HPLC.

第二節 O-シリルケテンアセタールを用いる アゼチジノン環 4 位への炭素官能基新導入反応の開発

アゼチジノン環 (β -ラクタム環) 4 位への炭素官能基の導入法はいくつか報告されているが、最もよく用いられる方法は 4-アセトキシあるいは 4-クロロアゼチジノンに対する置換反応であり、通

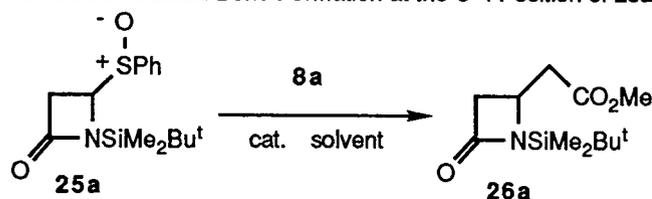
常、強塩基又は強酸性条件下で低温で行われている。^{1, 3)} 著者は第一節で得られた、4-スルフェニルアゼチジノンから合成される4-スルフィニルアゼチジノンを用いる簡便でかつ有用な4位への炭素官能基の新導入法を開発した。

まず、スルフィド (**24a**) をメタクロロ過安息香酸 (*m*-CPBA) で酸化して得られるスルホキシド (**25a**) (Scheme 2) を用いて、種々の触



媒の存在下、**8a** による4位置換反応を検討した。その結果、触媒量のヨウ化亜鉛を用いたときに最も良い結果を示した (Table 2)。すなわち、室温にて無水アセトニトリル中、触媒量のヨウ化亜鉛存在下、**25a** と **8a** を30分間反応させたところ収率良く4位置換体 (**26a**) が得られた。

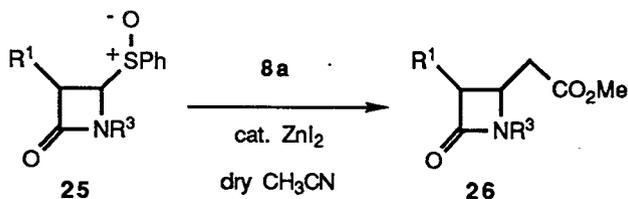
Table 2. Carbon-carbon Bond Formation at the C-4 Position of **25a**



Run	Catalyst	Solvent	Conditions	Yield (%)
1	ZnI ₂	CH ₃ CN	r. t. 30min	86
2	ZnI ₂	CH ₂ Cl ₂	r. t. 24h	50
3	ZnI ₂	THF	r. t. 4h	60
4	TiCl ₄ , TMSOTf BF ₃ OEt ₂ , SnCl ₄	CH ₃ CN	r. t. 15min- 18h	complex mixture
5	—	CH ₃ CN	r. t. 14h- 50°C 3d	0 (no reaction)

その他の4-スルフィニルアゼチジノン (**25b, c, f-h**) の場合も良い結果が得られた (Table 3)。

Table 3. Carbon-carbon Bond Formation at the C-4 Position of Azetidin-2-ones



Run	Sulfoxide (25)	R ¹	R ³	Reaction Conditions ^{a)}	Product (26)	Yield ^{b)} (%)	Ratio ^{d)} <i>trans</i> : <i>cis</i>
1	25a	H	SiMe ₂ Bu ^t	r.t. 30min	26a	86	
2	25b	H	CH ₂ Ph	r.t. 1h	26b	52	
3	25c	H	CHPh ₂	r.t. 10min	26c	89	
4	25f (<i>cis:trans</i> =63:37)	Et	SiMe ₂ Bu ^t	-20°C 1h	26f	79	94:6
5	25f (<i>cis</i>)	Et	SiMe ₂ Bu ^t	-20°C 1h	26f	73	95:5
6	25f (<i>trans</i>)	Et	SiMe ₂ Bu ^t	-20°C 1h	26f	77	95:5
7	25g (<i>cis:trans</i> =59:41)	Et	CH ₂ Ph	-20°C 10min	26g	84	89:11
8	25h (<i>cis:trans</i> =44:56)	Et	CHPh ₂	-20°C 1h	26h	80	91:9

a) The reactions were carried out on 0.05-0.2mmol scale of sulfoxides with 2 - 4 equivalents of **8a** in the presence of a catalytic amount (0.05-0.1 eq) of ZnI₂.

b) Isolated yields (by column chromatography on silica gel) are given.

c) The ratios were determined by 500 MHz ¹H-NMR data.

原料スルホキシドに **25f-h** を用いた場合、用いるスルホキシドの立体配置の影響を受けることなく、3、4-トランス体が選択的に得られた。それ故、本炭素官能基導入反応は、イミニウム中間体 [A] を経て進行すると説明できる (Fig. 1)。なお、これはアゼチジノン環4位のスルフィニル基をエノールエステル等価体で置換した初めての例である。²⁷⁾

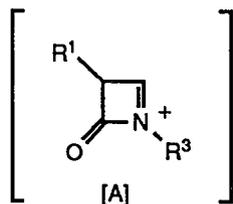
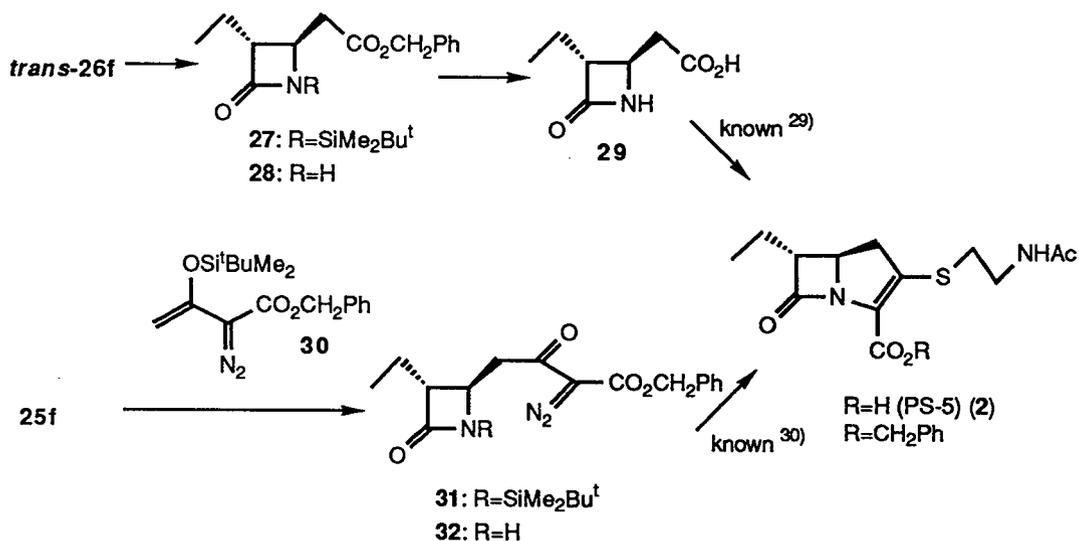


Fig. 1

最後にこの反応を用いて 2 のラセミ体合成を行った。まず、トランス-**26f** をエステル交換反応²⁸⁾によりベンジルエステル (**27**) とした後、テトラブチルアンモニウムフロリド (TBAF) で脱シリル化、続いて接触還元して文献既知のカルボン酸 (**29**)²⁹⁾ とした。**29** は既に 2 へと導かれている。さらに、**25f** をシリルエノールエーテル (**30**) を用いた置換反応にかけ、脱シリル化して P S-5 ベンジルエステル合成の中間体として知られているジアゾエステル体 (**32**)³⁰⁾ を得、上記ルートを短縮することもできた (Scheme 3)。



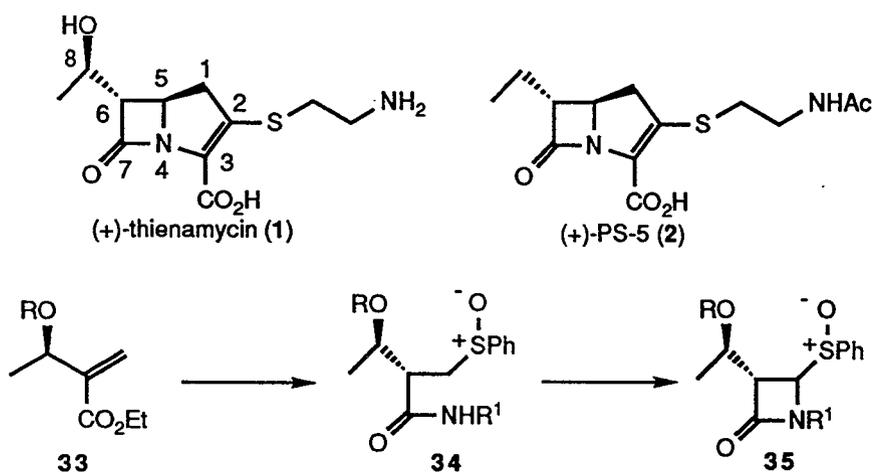
Scheme 3

第二章 O-シリルケテンアセタールを用いる光学活性カルバペネム類合成の重要中間体の立体選択的合成

第一章において、シリル基トランスファーを伴う Pummerer 型環化反応を用いる β -ラクタム環の合成と β -ラクタム環 4 位の増炭反応を見出したが、本章ではその反応を応用し、光学活性チエナマイシン (1) 並びに P S - 5 (2) の立体選択的合成を行った。¹⁷⁾

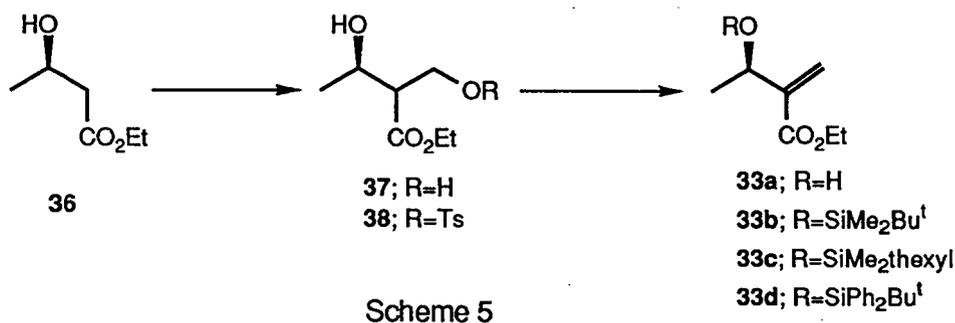
第一節 光学活性プロペン酸エチル誘導体に対するチオフェノールの立体選択的マイケル付加反応

(+)-1 を合成する際最も問題となるのは 3 つの連続する不斉炭素の立体制御と光学活性原料の適切な選択である。著者らの研究戦略は光学活性プロペン酸エチル誘導体 (33) を鍵光学活性種として選択し、マイケル付加反応を使って 33 の不斉中心を利用して隣接する炭素 (1 の 6 位に相当) に不斉誘導 (34) し、次にシリル基トランスファーを伴う Pummerer 型環化反応によって 6、8 位の絶対配置が構築されたカルバペネム骨格を形成して β -ラクタム (35) を得るというものである (Scheme 4)。



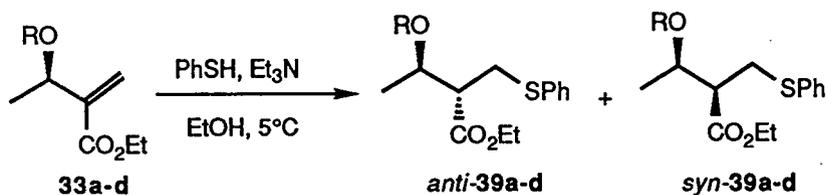
Scheme 4

原料となる不飽和エステル (33) は入手容易な (*R*)- β -ヒドロキシ酪酸エチル (36)³¹⁾ より以下のようにして合成した。まず、36 に2等量のリチウムジイソプロピルアミド (LDA) を作用させ、ホルムアルデヒドと処理してヒドロキシシメチル体 (37) を得た。1級アルコールを選択的にトシル化し、続いて塩基処理により脱トシル酸してプロペン酸エチル誘導体 (33a) とし、次にシリル化してシリルエーテル (33b-d) とした (Scheme 5)。



33a-d を用いてチオフェノールとのマイケル付加反応^{32, 33)} を検討した結果、嵩高いシリルエーテルを持つ場合 (33b-d) に立体選択的に付加体 (39b-d) を与えることを見出した (Table 4)。

Table 4. Michael Addition of Thiophenol to Chiral Propenoates (33a-d)



33	R	Product(39)	Yield (%)	<i>anti:syn</i> *
33a	H	39a	100	50:50
33b	SiMe ₂ Bu ^t	39b	99	79:21
33c	SiMe ₂ hexyl	39c	98	79:21
33d	SiPh ₂ Bu ^t	39d	96	89:11

*Determined by 500 MHz ¹H-NMR data.

なお、これらの構造は各種スペクトルデータより決定し、立体配置については、500 MHz $^1\text{H-NMR}$ により栗原らの報告^{3,4)} に準じて決定した。すなわち、高い選択性で得られた **39d** を水素化リチウムアルミニウム (LiAlH_4) で還元してジオール (**40**) とした後、1,3-ジオキサン誘導体 (**41a, b**) に変換した。ここで主生成物のカップリング定数 ($J_{4,5} = 2.4 \text{ Hz}$) が副生成物のもの ($J_{4,5} = 9.8 \text{ Hz}$) よりも小さいことから主生成物は *anti*-**39d** で副生成物は *syn*-**39d** であると判断した (Fig. 2)。

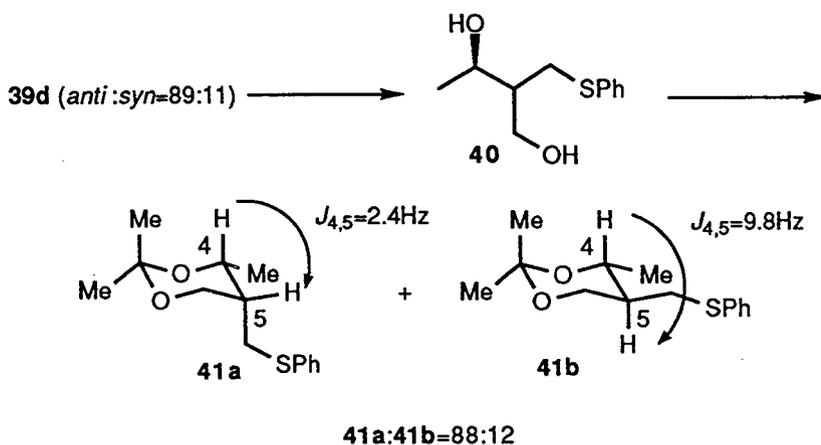


Fig. 2

反応機構の詳細については明らかではないが、可能な遷移状態を Fig. 3 に示した。すなわち、エノラートアニオンとアリル位の最も小さい H が同一平面をとり、ここでアンチ選択性を生じるのは二重結合に対して嵩高いシロキシ基の反対側より優先してプロトネーションするためと考えられる。^{3,5)}

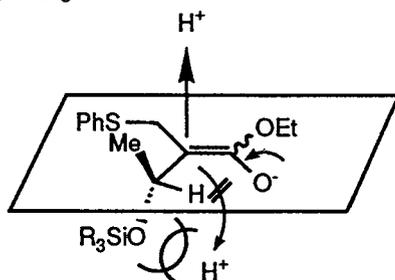
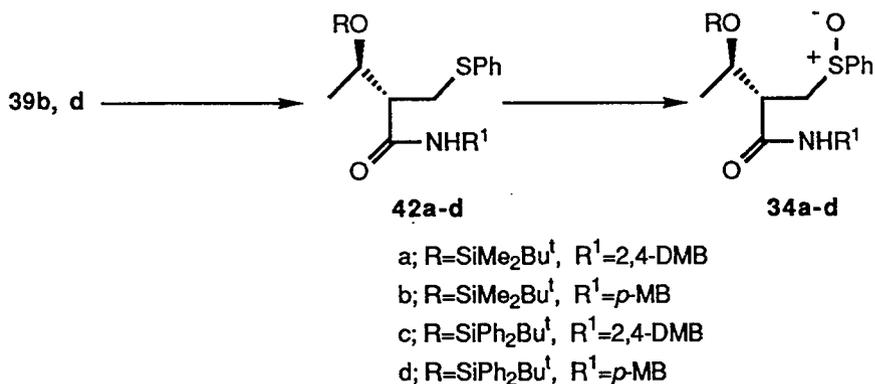


Fig. 3

第二節 光学活性チエナマイシン合成の 重要中間体の立体選択的合成

次に光学活性エステル (39) より (+)-1 の合成を行った。この際、*O*-シリルケテンアセタール (8) を二度の 鍵反応 (β -アミドスルホキシドのシリル基トランスファーを伴う Pummerer 型環化反応と、4-スルフィニルアゼチジノンの新規 4 位置換反応) に用いた。

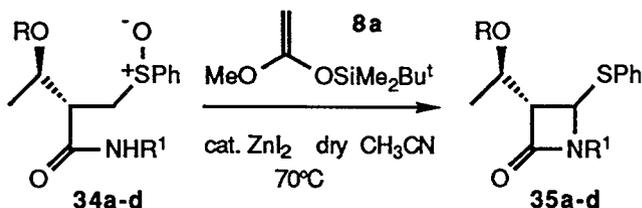
39b, d を 2, 4-ジメトキシベンジルアミン (2,4-DMBNH₂) あるいはパラメトキシベンジルアミン (*p*-MBNH₂) と AlMe₃ 存在下縮合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製してアミド (*anti*-42a-d) とし、酸化して β -アミドスルホキシド (34a-d) を得た (Scheme 6)。



Scheme 6

続いて **34a-d** を **8a** を用いる Pummerer 型環化反応により 4-フェニルチオアゼチジノン (**35a-d**) に変換した (Table 5)。

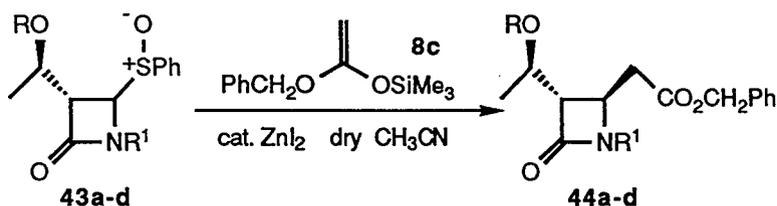
Table 5. Silicon-induced Pummerer-type Reaction of **34**



34	R	R ¹	Product (35)	Yield (%)	<i>trans:cis</i>
34a	SiMe ₂ Bu ^t	2,4-DMB	35a	65	4.1:1
34b	SiMe ₂ Bu ^t	<i>p</i> -MB	35b	56	4.0:1
34c	SiPh ₂ Bu ^t	2,4-DMB	35c	64	4.4:1
34d	SiPh ₂ Bu ^t	<i>p</i> -MB	35d	74	4.4:1

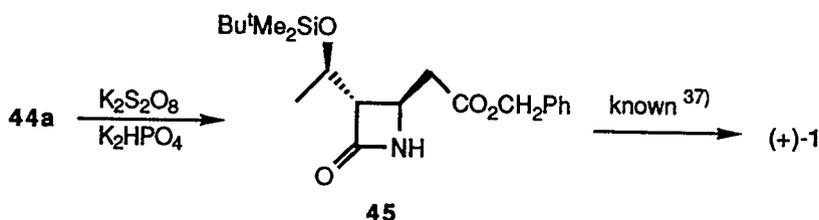
さらに **35** を酸化して再びスルホキシド体 (**43**) にした後、**8c** を用いて 4 位置換反応を行ったところ、目的の立体配置を持つトランス-アゼチジノンエステル (**44**) を得ることができた (Table 6)。

Table 6. Carbon-carbon Bond Formation of **43**



43	R	R ¹	Product (44)	Yield (%)
43a (<i>trans/cis</i> =4/1)	SiMe ₂ Bu ^t	2,4-DMB	44a	75
43a (<i>trans</i>)	SiMe ₂ Bu ^t	2,4-DMB	44a	81
43b (<i>trans</i>)	SiMe ₂ Bu ^t	<i>p</i> -MB	44b	64
43c (<i>trans</i>)	SiPh ₂ Bu ^t	2,4-DMB	44c	71
43d (<i>trans</i>)	SiPh ₂ Bu ^t	<i>p</i> -MB	44d	63

ここでも第一章第二節の場合と同じく、イミニウム中間体を経るため原料スルホキシドの立体配置にかかわらず生成物はトランス体である。そして **44a** を $K_2S_2O_8 / K_2HPO_4$ ³⁶⁾ で処理することにより、(+)-**1** の合成中間体である **45**³⁷⁾ に導くことができた (Scheme 7)。



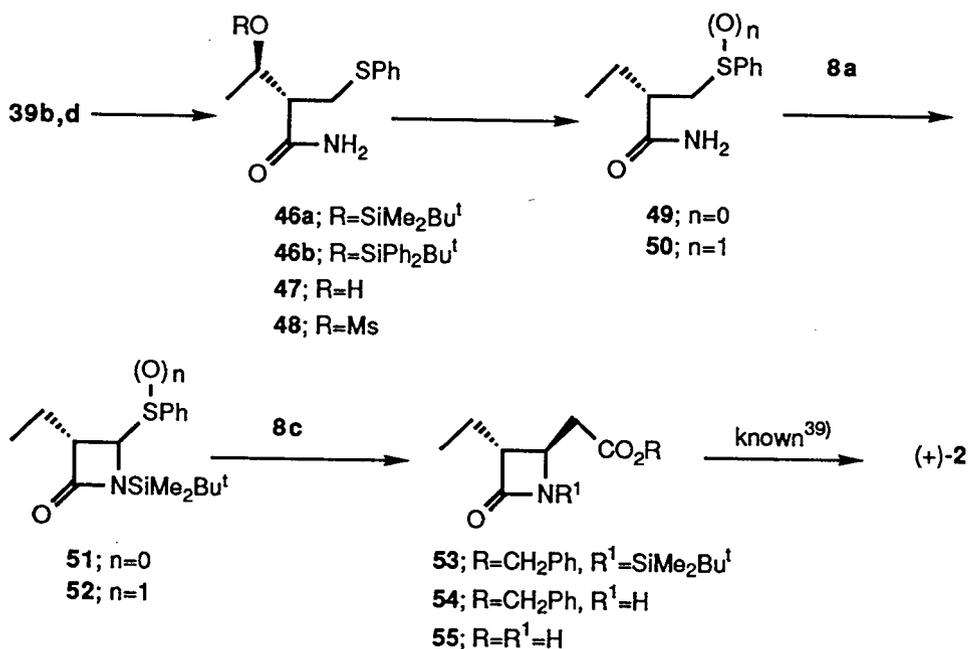
Scheme 7

第三節 光学活性 P S - 5 合成の重要中間体の立体選択的合成

次に光学活性エステル (**39**) を共通シントンとして利用する (+)-**2** の合成を試みた。合成戦略としては、不斉マイケル付加反応の際必要であった不斉中心 (β -ヒドロキシ酪酸エチルの C-3 位) を続く脱酸素段階で取り除き、アゼチジノン環の 4 位の立体配置は先と同様にトランス置換反応により構築していくというものである。

39b, d を塩化アンモニウムでアミド (**46a, b**) に導き、続いて $BF_3 \cdot OEt_2$ あるいは TBAF によって脱シリル化、更にメシル化してメシレート (**48**) を得た。**48** をヨウ化ナトリウム/亜鉛、加熱還流という藤本らの方法³⁶⁾ により脱メシロキシして脱酸素体 (**49**) を得た。なお、類似の脱酸素過程を経る (+)-**2** の合成は、千葉、中井³⁹⁾ または Georg、Kant⁴⁰⁾ によっても報告されている。これより先は

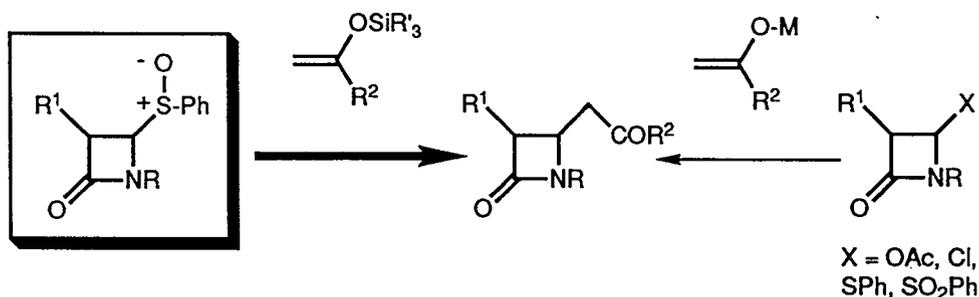
(+)-1 の合成と同じく、49 を酸化して 50 とし、8a を用いる Pummerer 型環化反応により 4-フェニルチオアゼチジノン (51) を得、酸化して再びスルホキシド体 (52) に変換後、8c を用いて 4 位置換反応を行い、トランス-アゼチジノンエステル (53) を得ることができた。最後に、53 を脱シリル化、脱ベンジル化して (+)-2 の鍵中間体である 55⁴¹⁾ を合成することができた (Scheme 8)。



Scheme 8

第三章 アゼチジノン環 4 位での官能基新導入反応の開発

一般に β -ラクタム系抗生物質の合成において、カルバペネム骨格が不安定なため、4 位に炭素官能基を有するアゼチジノン合成後、5 員環部分を形成する方法がよく用いられており、4 位に脱離基を有するアゼチジノンの置換反応が重要となっている。^{1, 3)} 最も一般的なルートは、適当に修飾された金属エノラートによる、4-アセトキシ、^{4, 2)} 4-クロロ、^{4, 3)} 4-スルフェニル、^{4, 4)} あるいは 4-スルホニルアゼチジノン^{4, 5)} のアルドール型反応によるものであり、通常、強塩基、あるいは強酸性条件下、低温で行われていた。一方、先に著者は中性緩やかな条件で進行する 4-スルフィニルアゼチジノンを出発原料とする炭素官能基新導入法を開発した (第一章、Scheme 9)。本章ではこの反応を応用し、1 β -メチルカルバペネムに代表される、より活性の強い新しいタイプの β -ラクタム系抗生物質合成の重要中間体の有用な一般合成法を開発した。



Scheme 9

第一節 1β-メチル及び1置換カルバペネム類合成の 重要中間体の立体選択的合成

活性の高いカルバペネムの発見以来、これらの化合物あるいはその類縁体の立体選択的合成法が種々報告されてきた。著者は第一章において4-スルフィニルアゼチジノンを出発原料とする炭素官能基新導入法を開発したが、本反応を利用して1置換カルバペネム^{4,6)}及び1β-メチルカルバペネム(7)^{7, 8)}合成の重要中間体の極めて有用な立体選択的合成法の開発に成功した。^{1,8)}

容易に合成可能な光学活性4-スルフェニルアゼチジノン(56)^{4,7, 注)}を酸化して得られる4-スルフィニルアゼチジノン(57)を、種々のシリルケテンアセタール(8a-f)及びシリルエノールエーテル(8g-i)^{10, 49)}と触媒量のヨウ化亜鉛存在下反応させた。その結果、2-ヘテロ置換シリルケテンアセタールなど2位の置換基の種類にかかわらず収率良く1'置換-トランス-アゼチジノンエステル(58a-h)が得られた(Table 7)。⁵⁰⁾

続いて7の選択的合成を検討した。フェニルチオ基とメチル基を併せ持つシリルケテンアセタール(8j, k)と57との置換反応後、スルフィン酸の酸化熱脱離によって得られるエキソメチレン化合物(60)を接触還元して7を選択的に得るという合成法を計画した。

注：ごく最近になって56はサントリー研究所の石黒らの方法により大量合成が可能となった。^{4,8)}

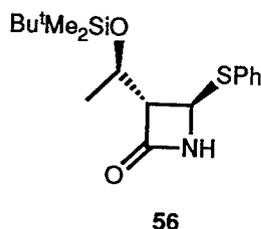
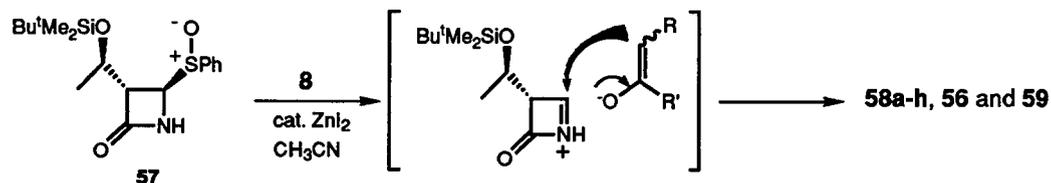


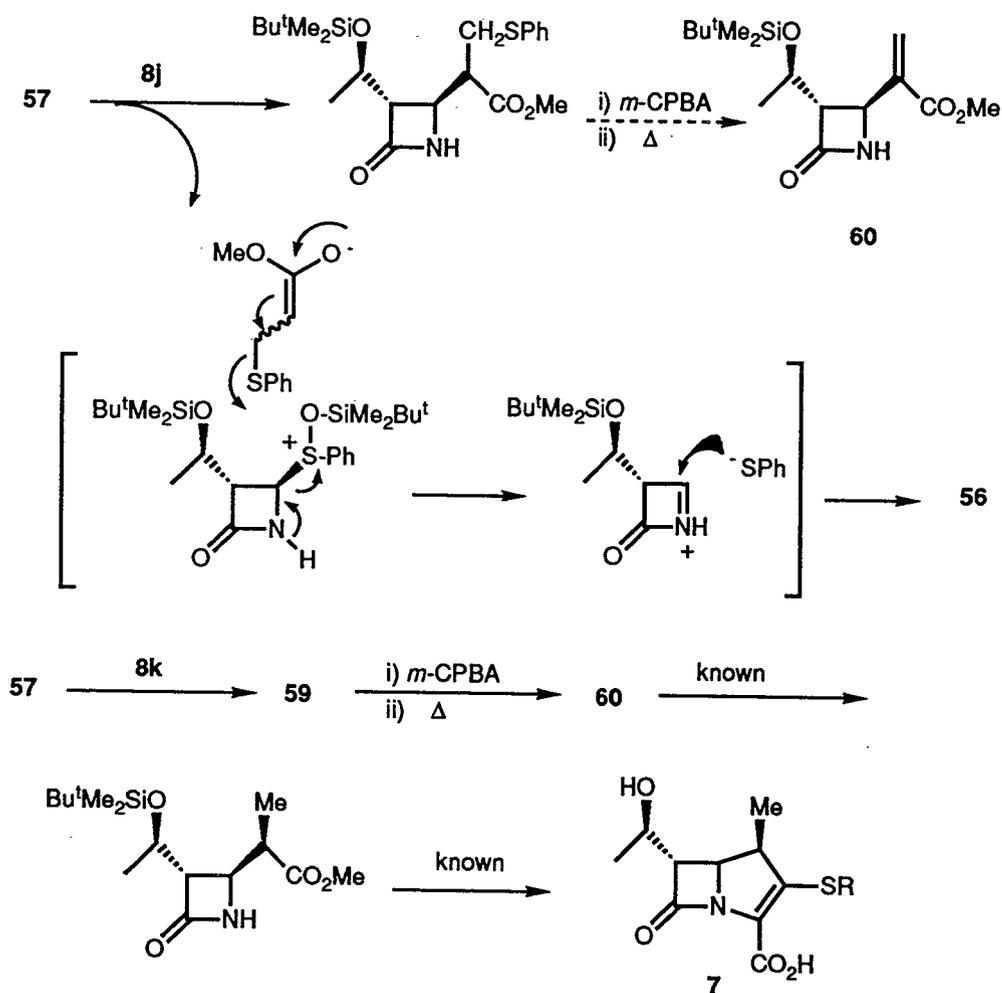
Table 7. Substitution Reaction at the C-4 Position of 4-Sulfinylazetidin-2-one with 8



Run	8	Reaction conditions	Product 58 , 56 , and 59	Yield (%)	Ratio ^a a:b
1	8a	0°C, 1h	58a ; R=H, R ¹ =SiMe ₂ Bu ^t	73	
2	8b	r. t. 1h	58b ; R=Me, R ¹ =H	96	85 : 15
3	8d	r. t. 1h	58c ; R=OMe, R ¹ =H	86	80 : 20
4	8e	r. t. 1h	58d ; R=SMe, R ¹ =H	82	80 : 20
5	8f	r. t. 1d	58e ; R=NEt ₂ , R ¹ =H	30	77 : 23
<hr/>					
6	8g	r. t. 1d	58f ; R=H	89	
7	8h	r. t. 1d	58g ; R=Me	75	77 : 23
<hr/>					
8	8i	r. t. 1d	58h	93	61 : 39 (or 39 : 61)
<hr/>					
9	8j (PhSSiMe ₃ + CH ₂ =CHCO ₂ Me)	r. t. 1h	56	79	
10	8k	r. t. 1h	59	95	50 : 50

^a) The stereochemistry of **58b-e, g** was assigned by the reported method,⁴⁸⁾ *i.e.* by reduction of the ester group followed by acetonide formation.

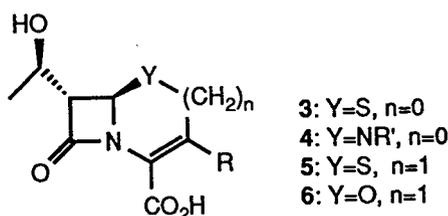
シリルケテンアセタールとして **8j**⁵¹⁾ を用いる方法では、予期に反して4-スルフィニルアゼチジノン (**56**) が選択的に得られたが、**8k** を用いた方法では目的とする **59** が95%の収率で得られた。**59** は、*m*-CPBA で酸化後、トルエン中30分間加熱還流することによって68%の収率で **60**⁵²⁾ へと導くことができた。この型の化合物の7への立体選択的水素化は数多く報告されており、⁵³⁾ 極めて高い選択性で得られている (Scheme 10)。



Scheme 10

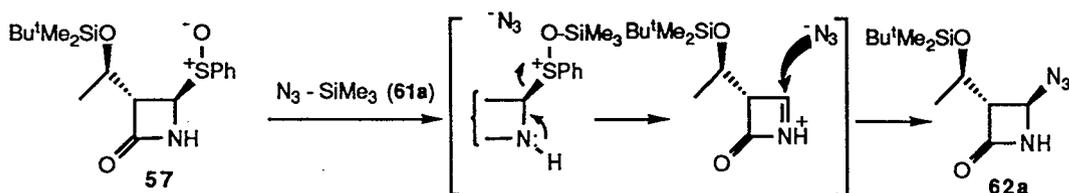
第二節 含シリコンヘテロ求核種を用いる アゼチジノン環 4 位へのヘテロ官能基新導入反応の開発

β -ラクタム系抗生物質の化学は絶え間なく進展し、例えば、チエナマイシン (1) や 1 β -メチルカルバペネム (7) のような新しい骨格を創り出すために多大な努力が払われてきた。特にこれらの抗生物質は、一般に天然のペニシリンあるいはセファロスポリンがアミド側鎖を有するのと異なり、6 α -(1-ヒドロキシ)エチル側鎖を有しているのが特徴である。それ故、近年アミド側鎖の代わりに α -(1-ヒドロキシ)エチル側鎖を持つペネム (3)^{6a)} やアザペネム (4)、^{6b)} セフェム (5)、^{6c)} あるいはオキサセフェム (6) の生物活性に興味を持たれるようになってきた。^{6d, e)} 先に、O-シリルケテンアセタール (8) のシリル基トランスファー反応を用いた新規置換反応によるカルバペネム類の合成法を述べたが、本節では、8 の代わりに含シリコンヘテロ求核種 (61) をシリル基トランスファー剤として反応させて、 α -(1-ヒドロキシ)エチル側鎖を持った新世代ペネム類合成の鍵中間体であるトランス-4-ヘテロ置換アゼチジノン (62) の新規合成法を開発した。



まず、57 とトリメチルシリルアジド (61a) との反応を種々の条件下で検討した (Table 8)。触媒を用いない場合は室温では反応は進行せず、60 °C でトランス-4-アジド体を 89 % の収率で与えた。ZnI₂、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (TMSOTf) や TiCl₄ 等の触媒存在下では室温で反応が進行し、最も良い結果は、触媒量の ZnI₂ 存在下、無水アセトニトリル中、室温で反応させたときに得られ、62a が単一生成物として定量的に得られた。

Table 8. Substitution Reaction of 4-Sulfinylazetid-2-one (57) with Trimethylsilyl Azide (61a)



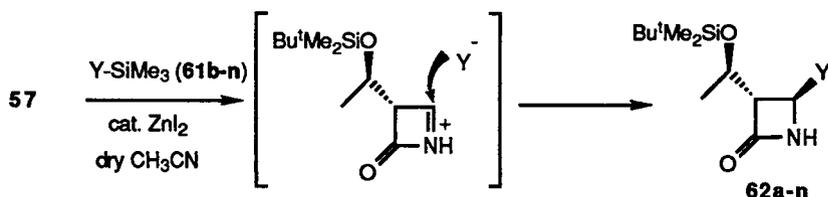
Run	Catalyst ^{a)}	Solvent	Temperature	Time	Yield (%)
1	ZnI ₂	CH ₃ CN	r.t.	4h	100
2	ZnI ₂	CH ₂ Cl ₂	r.t.	12h	91
3	ZnI ₂	THF	r.t.	9h	86
4	TMSOTf	CH ₃ CN	0°C	1h	87
5	TiCl ₄	CH ₃ CN	r.t.	5h	b)
6	TiCl ₄ (1eq)	CH ₃ CN	r.t.	5h	99
7	no catalyst	CH ₃ CN	r.t.	1d	0
8	no catalyst	CH ₃ CN	60°C	8h	89

a) 0.1 Molar equivalent of the reagent was used unless otherwise noted.

b) Less than 5% of 62a was obtained.

他の含シリコン窒素、硫黄、酸素^{5 4)} 及び 燐求核種 (61b-n)^{5 5)} のいずれの場合も、対応する 62b-n を収率良く与えた (Table 9)。すべての場合において、アシルイミニウム中間体を經由して、3、4-トランス体 (62) が高収率で得られた。ここで 62m は、既に α-(1-ヒドロキシ)エチル側鎖を持つオキサセフェムへと導かれている。^{6 c)}

Table 9. Substitution Reaction of 4-Sulfinylazetididin-2-one (**57**) with Silylated Heteronucleophiles (**61b-n**)



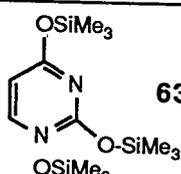
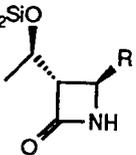
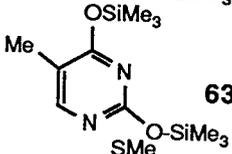
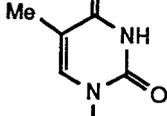
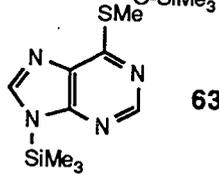
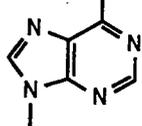
Y-SiMe ₃ (61) ^{a)}	Conditions	Product (62 , 56)	Yield (%)
	61b -20°C, 8h		62b : R= NHCOMe 67
	61c 60°C, 6h		62c : R= -N 99
MeS-SiMe ₃	61d 0°C, 3h		62d : R= Me 98
PhS-SiMe ₃	61e r.t., 1d		56 : R= Ph 79
PhCH ₂ S-SiMe ₃	61f 0°C, 1d		62f : R= CH ₂ Ph 80
PhCOS-SiMe ₃	61g r.t., 2h		62g : R= COPh 59
MeCO ₂ CH ₂ COS-SiMe ₃	61h 60°C, 1d		62h : R= COCH ₂ OCOMe 73
AcO-SiMe ₃	61i r.t., 2d		62i : R= Me 52
PhCO ₂ -SiMe ₃	61j r.t., 2d		62j : R= Ph 51
PhCH(Et)CO ₂ -SiMe ₃	61k r.t., 2d		62k : R= CH(Et)Ph 66 ^{b)}
MeCO ₂ CH ₂ CO ₂ -SiMe ₃	61l 50°C, 6h		62l : R= CH ₂ OCOMe 66
	61m r.t., 2d		62m : R= CH=CHMe (E) 79
(EtO) ₂ P-O-SiMe ₃	61n r.t., 6h		62n 77

a) Excess (3-5 molar equivalents) of **61** was used.

b) A mixture (1:1) of diastereomers was obtained.

次に、4-ヌクレオシド同族体の合成を試みた。核酸塩基のトリメチルシリル体 (63a-c) を 57 と同様の条件下反応させると、ウラシル、チミン及びアデニンで置換された 64a-c が高収率で得られた (Table 10)。

Table 10. Preparation of 4-Nucleoside Analogues

Run	Y-SiMe ₃ (63) ^{a)}	Conditions	Product (64)	Yield (%)
1	 63a	r.t., 1d	 64a: R=	89
2	 63b	70°C, 4h	 64b: R=	83
3	 63c	70°C, 5h	 64c: R=	57

a) Excess (3-5 molar equivalents) of 63 was used.

従来のこの型の反応は、4-アセトキシあるいは4-クロロアゼチジノンを出発原料に用いて強塩基性条件下で行われていた。^{5,6)}ここに示した、容易に得られる 57 を用いる置換反応は、ほぼ中性に近い緩和な条件下で、収率良く種々のヘテロ官能基を導入できるという特徴を有している。

第三節 アルコキシスタナンを用いる アゼチジノン環4位へのアルコキシ基新導入反応の開発

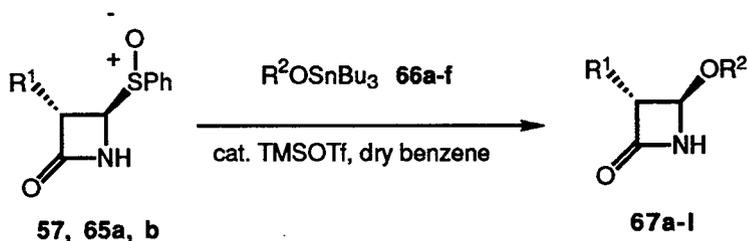
4-アルコキシアゼチジノンはクラバム⁵⁷⁾ やオキサセフェム誘導体といったβ-ラクタム系抗生物質の前駆体として広く用いられてきた。⁵⁸⁾ これまで、4-アルコキシ体は無溶媒あるいはベンゼン中メチルプロピオラート存在下、4-アルキルスルフィニル又は4-ベンゼンチアゾロチオアゼチジノンと過剰のヒドロキシ化合物と加熱還流条件下反応させる方法⁵⁹⁾ や、4-アセトキシ体のベンゼン中、酢酸亜鉛存在下加熱還流させる方法で得られることが報告されている。⁶⁰⁾

先に著者は、4-スルフィニルアゼチジノンがO-シリルケテンアセタール(8)あるいは含シリコンヘテロ求核種(61、63)と容易に反応して、それぞれ4-アルキル、4-ヘテロ置換アゼチジノン類を高収率で与えることを述べた。しかし、57は種々の含シリコンヘテロ求核種とほぼ中性条件下で反応するが、シリルアルコキシド類がこの条件ではO-Si結合の開裂が難しく反応しないため、4-アルコキシアゼチジノンの合成には適さなかった。最近になって、グリコシル化反応において、O-メタル結合の開裂が容易で求核性が大きいヒドロキシ化合物として有機スズ誘導体が使われた例が報告されたので、⁶¹⁾ 著者もアルコキシ求核種としてアルコキシスタナン(66)を用いたところ、収率良くアゼチジノン環4位のアルコキシル化反応を起こすことを見出した。

まず、57と66aの反応を種々の条件で行った。最も良い結果は室温、ベンゼン中、触媒量のTMSOTfを用いた場合で、トランス-67aが82%の収率で得られた。⁶²⁾ 立体的に嵩高いアルコキシスタナン(66e、f)を含む他のアルコキシスタナン(66b-f)も、3位置換(57、65a⁶³⁾)、無置換(65b)ともに収率良く反応し、対応する67を与えた(Table 11)。67dは既にα-(1-ヒドロキシ)エチル

側鎖を持つオキサセフェムへと導かれている。⁶⁴⁾

Table 11. Substitution Reaction of 4-Sulfinylazetid-2-ones with Tributyltin Alkoxides



Run	Sulfoxide (57,65a,b) R ¹	Tributyltin alkoxide R ²	Reaction Conditions ^a	Product (67)	Yield ^b (%)
1	57 Me(Bu ^t Me ₂ SiO)CH ^c	66a CH ₂ Ph	r.t. 2h	67a	82
2	57	66b Me	r.t. 2h	67b	84
3	57	66c Et	r.t. 3h	67c	81
4	57	66d Allyl	r.t. 6h	67d	78
5	57	66e <i>i</i> -Pr	r.t. 16h	67e	64
6	57	66f <i>t</i> -Bu	r.t. 13h	67f	53
7	65a Et	66b	r.t. 3h	67g	70
8	65a	66d	r.t. 8h	67h	74
9	65a	66e	r.t. 12h	67i	64
10	65b H	66b	r.t. 3h	67j	74
11	65b	66d	r.t. 5h	67k	74
12	65b	66e	r.t. 15h	67l	68

^a The reactions were carried out at 0.1-1mmol scale of sulfoxides with 2.0-2.2 equiv of **66** in the presence of a catalytic amount (0.05-0.1 equiv) of TMSOTf. ^b Isolated yields by column chromatography (silica gel) are given. ^c Chiral **57** was used in the reaction.

結論

1) *O*-シリルケテンアセタールを用いる分子内 Pummerer 型反応を β -アミドスルホキシドに適用すると、種々の 4-チオ- β -ラクタムが効率良く合成されることを明らかにし、これを酸化して得られたスルホキシドと *O*-シリルケテンアセタールを用いるアゼチジノン環 4 位での新規炭素官能基導入法を見出し、カルバペネム類合成の鍵中間体の一般合成法を確立した。

2) α 位にキラルな置換基を有する α, β -不飽和エステルは、チオフェノールと立体選択的マイケル付加反応を起こすことを見出し、光学活性 β -アミドスルホキシドを合成し、これに上記 1) の反応を適用して、光学活性チエナマイシン並びに光学活性 P S - 5 の形式全合成を行った。

3) *O*-シリルケテンアセタール及びシリルエノールエーテルと 4-スルフィニルアゼチジノンとの新規炭素官能基導入反応を用いて、1- β -メチルカルバペネム合成の重要中間体の合成を行うことができた。

4) 含シリコンヘテロ求核種と 4 位にスルフィニル基を有するアゼチジノンとの置換反応により、4 位にヘテロ官能基を導入することに成功し、チエナマイシン型側鎖を持つペネム及びオキサセフェム類合成の重要中間体の一般合成法を確立した。

5) アゼチジノン環 4 位へのアルコキシ基の導入においては、ケイ素と同族のスズ化合物であるアルコキシスタナンを用いる方法が優れていることを見出した。

謝辞

本研究に際して終始懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました恩師北泰行教授に心より感謝いたします。

実験に際し御協力頂きました田村修博士、三木隆修士、東條隆修士、吉田直樹修士、竹村由美子学士、福井誠二学士、河野則征学士、奥野隆行学士、種々御便宜を頂きました藤岡弘道助教授、赤井周司博士、春田純一博士の他、大阪大学薬学部薬品合成化学教室の方々に感謝致します。

また元素分析を施行せられた元井律子技官、千原洋子技官並びに藤原久美子技官、核磁気共鳴スペクトルの測定に御便宜を頂きました鈴木美代子博士、質量分析スペクトルを測定せられた千原洋子技官並びに藤原久美子技官に感謝致します。

末筆ながら、本研究に際し終始御激励を賜りました田村恭光名誉教授（現近畿大学教授）に深く感謝し、厚く御礼申し上げます。

最後に博士課程において経済的援助を賜りました日本育英会、並びに研究奨励費を支給して下さいました日本学術振興会に感謝致します。

実験の部

融点 (mp) 及び沸点 (bp) はすべて未補正である。融点は柳本微量融点測定器を用いて測定した。赤外線吸収 (IR) スペクトルは日本分光 HPIR-102 型を用いて測定した。核磁気共鳴 ($^1\text{H-NMR}$) スペクトルは HITACHI R-600 型 (60 MHz)、R-22 型 (90 MHz)、JEOL JNM-FX90Q 型 (90 MHz)、JNM-FX270 型 (270 MHz)、JEOL JNM-GX500 型 (500 MHz) 又は HITACHI 250RT (250 MHz) を用い、tetramethylsilane を内部標準物質として測定した。質量分析 (MS) スペクトルは JEOL JMS-D300 型又は ESCO EMD-05A 型を用い 20 eV 又は 70 eV の直接法で測定し、高分解能質量分析 (Exact MS) スペクトルは JEOL JMS-D300 型を用いて測定した。旋光度は Perkin-Elmer 241 型を用いて測定した。カラムクロマトグラフィーの吸着剤は Merck Kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM) を使用した。分取薄層クロマトグラフィー (prep. TLC) は Merck pre-coated TLC plates、silica gel 60 F₂₅₄ を使用した。

第一章第一節の実験

O-Methyl-O-*t*-butyldimethylsilyl Ketene Acetal (8a)

シリルケテンアセタール (8a) は文献記載^{1,2)}の方法で合成した。

Methyl 3-(Phenylthio)propionate (10)

アクリル酸メチル (4.3 g, 50 mmol)、チオフェノール (5.5 g, 50 mmol) のメタノール溶液 (8 ml) に、トリエチルアミン (0.5 ml) を加え、5分間室温で、ついで 50-60 °C に昇温して 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を減圧蒸留で精製し 10 (9.2 g, 94%) を得た。無色油状物：bp 108-110 °C/2 mmHg (lit.¹⁹⁾ 113-115 °C/2 mmHg). IR 及び $^1\text{H-NMR}$ データは文献値^{2,1)}と一致した。

3-(Phenylthio)propionic Acid (11)

10 (7.6 g, 38.5 mmol) のエタノール (50 ml) 溶液に、水酸化カリウム (6.47 g) 水溶液 (50 ml) を加え、1 時間加熱還流した。室温になるまで放冷し 10% 塩酸で酸性とした後、塩化メチレンで 2 回抽出した。合せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、再結晶して **11** (4.7 g, 67%) を得た。mp 58-59°C (hexane) (lit.²²⁾ 58-60 °C) . IR ν_{\max} (CHCl₃): 2200-3600, 1710 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.63 (2H, t, $J=7$ Hz, CH₂C=O), 3.13 (2H, t, $J=7$ Hz, CH₂SPh), 7.17-7.34 (5H, m, ArH), 8.4-9.0 (1H, br, COOH). MS m/z : 182 (M⁺).

3-(Phenylthio)propionamide (12)

11 (204.7 mg, 1.12 mmol) の塩化チオニル (2.7 g, 22.7 mmol) 溶液に *N,N*-dimethylformamide (DMF) を触媒量加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に、氷冷下 28 % アンモニア水溶液を加え、1 時間攪拌した。濃塩酸で酸性とし、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt : hexane = 3:1) で精製し **12** (127.3 mg, 63%) を得た。mp 119 °C (CH₂Cl₂-hexane). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3540, 3420, 1685 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.47 (2H, t, $J=7$ Hz, CH₂C=O), 3.14 (2H, t, $J=7$ Hz, CH₂SPh), 7.1-7.4 (5H, m, ArH). Anal. Calcd for C₉H₁₁NOS: C, 59.63; H, 6.13; N, 7.73; S, 17.69. Found: C, 59.26; H, 6.03; N, 7.60; S, 17.45.

N-Benzyl-3-(phenylthio)propionamide (13)

室温で **11** (56 mg, 0.308 mmol) のジクロロエタン (1 ml) 溶液に、ベンジルアミン (34.9 mg, 0.326 mmol) のジクロロエタン (1 ml) 溶液、HgO (3 mg, 0.0138 mmol)、トリメチルシリルエトキシアセチレン (71 mg, 0.50 mmol) を加え、60 °C で 8 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ : Et₂O = 20:1) で精製し **13** (80 mg, 96%) を得た。mp 127 °C (CH₂Cl₂-hexane). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3440, 1665 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.51 (2H, t, $J=7$ Hz, CH₂C=O), 3.26 (2H, t, $J=7$ Hz, CH₂SPh), 4.41 (2H, d, $J=6$ Hz, CH₂Ph), 5.8-6.0 (1H, br, NH), 7.27 (10H, m,

ArH). MS m/z 271 (M^+). Anal. Calcd for $C_{16}H_{17}NOS$: C, 70.80; H, 6.33; N, 5.16; S, 11.81. Found: C, 70.99; H, 6.37; N, 5.04; S, 11.60.

N-(1,1-Diphenylmethyl)-3-(phenylthio)propionamide (14)

先と同様に、**11** (100.7 mg, 0.553 mmol)、ジフェニルメチルアミン (126.5 mg, 0.691 mmol)、HgO (6.7 mg, 0.0309 mmol)、トリメチルシリルエトキシアセチレン (160.0 mg, 1.13 mmol) のジクロロエタン (1 ml) 溶液を、60 °C で 6 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt =4:1) で精製し **14** (194.1 mg, quant.) を得た。mp 131-133 °C (CH_2Cl_2 -hexane). IR ν_{max} ($CHCl_3$): 3445, 1665 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.50 (2H, t, $J=7$ Hz, $CH_2C=O$), 3.20 (2H, t, $J=7$ Hz, CH_2SPh), 6.22 (1H, s, $CHPh_2$), 7.22 (15H, m, ArH). MS m/z 347 (M^+). Exact mass calcd for $C_{22}H_{21}NOS$: 347.1344. Found: 347.1346.

2-Methyl-3-(phenylthio)propionamide (15)

氷冷下、2-メチルアクリルアミド (1.0 g, 11.7 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液にチオフェノール (1.29 g, 11.7 mmol)、トリエチルアミン (47.4 mg, 0.468 mmol) を加え、室温で 2-3 時間攪拌した。メタノールを留去し、塩化メチレンで希釈し、5%水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3$: MeOH = 20:1) で精製し **15** (1.49 g, 65%) を得た。mp 73 °C (CH_2Cl_2 -hexane). IR ν_{max} ($CHCl_3$): 3540, 3500, 1680 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.28 (3H, d, $J=7$ Hz, Me), 2.40-2.71 (1H, m, $>CHC=O$), 2.96 (1H, dd, $J=6, 13$ Hz, $CHHSPH$), 3.28 (1H, dd, $J=7.5, 13$ Hz, $CHHSPH$), 5.7-6.4 (2H, br, NH_2), 7.18-7.40 (5H, m, ArH). MS m/z 195 (M^+). Anal. Calcd for $C_{10}H_{13}NOS$: C, 61.50; H, 6.72; N, 7.17; S, 16.42. Found: C, 61.42; H, 6.70; N, 7.05; S, 16.23.

N-Benzyl-2-methyl-3-(phenylthio)propionamide (16)

窒素雰囲気下、-25 °C で、水素化ナトリウム (60%, 47 mg, 1.18 mmol) の

無水 tetrahydrofuran (THF, 2 ml) 溶液に **15** (199 mg, 1.02 mmol) を加え、20 分間攪拌した。DMF (1 ml), 臭化ベンジル (0.13 ml, 1.09 mmol) を加え -25 °C で30分間、室温で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を止め、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 3:1) で精製し **16** (122 mg, 42 %) を得た。mp 55-56 °C (CH₂Cl₂-hexane). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3450, 1665 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (3H, d, *J*=7 Hz, Me), 2.34-2.58 (1H, m, >CHC=O), 3.00 (1H, dd, *J*=6, 13 Hz, CHHSPH), 3.31 (1H, dd, *J*=8, 13 Hz, CHHSPH), 4.44 (2H, d, *J*=6 Hz, CH₂Ph), 6.02 (1H, br, NH), 7.37 (10H, m, ArH). MS *m/z*: 285 (M⁺). Exact mass calcd for C₁₇H₁₉NOS: 285.1185. Found: 285.1185.

Methyl 2-(Phenylthiomethyl)butanoate (**19**)

窒素雰囲気下、-78 °C で、クロロチオアニソール (**18**, 1.36 g, 8.56 mmol) の無水塩化メチレン (18 ml) 溶液に四塩化チタン (TiCl₄, 1.73 g, 9.12 mmol) を滴下し、シリルケテンアセタール (**17**, 2.23 g, 10.3 mmol) を加え、4.5 時間攪拌した。反応液を水にあげ、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : ether = 20:1) で精製し **19** (1.16 g, 60 % from **18**) を得た。bp 90-95 °C / 0.25 mmHg (浴温). IR ν_{\max} (CHCl₃): 1730 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.89 (3H, t, *J*=7 Hz, Me), 1.66 (2H, q, *J*=7 Hz, CH₂Me), 2.56 (1H, m, >CHC=O), 2.99 (1H, dd, *J*=6, 13 Hz, CHHSPH), 3.18 (1H, dd, *J*=8, 13 Hz, CHHSPH), 3.67 (3H, s, OMe), 7.12 (5H, m, ArH). MS *m/z*: 224 (M⁺).

2-(Phenylthiomethyl)butanoic Acid (**20**)

19 (42.9 mg, 0.191 mmol) のメタノール (2 ml) 溶液に、水酸化ナトリウム (213 mg, 8.875 mmol) 水溶液 (2 ml) を加え、1.5 時間加熱還流した。室温になるまで放冷し10 % 塩酸で酸性とした後、塩化メチレンで2回抽出した。合せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1) で精製し **20** (25.8 mg, 64 %) を得た。bp 80-85 °C / 0.15 mmHg (浴温)。IR ν_{max} (CHCl_3): 2400-3600, 1710 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J=7$ Hz, Me), 1.75 (2H, quint, $J=7$ Hz, CH_2Me), 2.56 (1H, m, $>\text{CHC}=\text{O}$), 2.98 (1H, dd, $J=6, 14$ Hz, CHHSPh), 3.18 (1H, dd, $J=8, 14$ Hz, CHHSPh), 7.20-7.38 (5H, m, ArH), 9.67 (1H, br, COOH). MS m/z : 210 (M^+).

2-(Phenylthiomethyl)butanamide (21)

窒素雰囲気下、塩化アンモニウム (238.5 mg, 4.46 mmol) の無水ベンゼン (3 ml) 溶液に氷冷下、トリメチルアルミニウム (AlMe_3 , 1.0 M solution in hexane, 4.5 ml, 4.5 mmol) を滴下しそのまま 20 分間攪拌、室温で 45 分間攪拌した。**19** (200.0 mg, 0.893 mmol) の無水ベンゼン (2 ml) 溶液を加え 3 時間加熱還流した。再び氷冷し、5 % 塩酸で過剰の AlMe_3 を溶解させた後、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH = 25:1) で精製し **21** (91.4 mg, 49 %) を得た。無色結晶: mp 79-80 °C (CH_2Cl_2 / hexane)。IR ν_{max} (CHCl_3): 3540, 3420, 1680 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J=7$ Hz, Me), 1.63 (2H, quint, $J=7$ Hz, CH_2Me), 2.27 (1H, m, $>\text{CHC}=\text{O}$), 2.97 (1H, dd, $J=5.5, 12$ Hz, CHHSPh), 3.18 (1H, dd, $J=8, 12$ Hz, CHHSPh), 5.45-6.10 (2H, br, NH_2), 7.11-7.33 (5H, m, ArH). MS m/z : 209 (M^+). Exact mass calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NOS}$: 209.0874. Found: 209.0875.

N-Benzyl-2-(phenylthiomethyl)butanamide (22)

窒素雰囲気下、ベンジルアミン (789.0 mg, 7.37 mmol) の無水ベンゼン (2 ml) 溶液に -10 °C、 AlMe_3 (1.0 M solution in hexane, 7.4 ml, 7.4 mmol) を滴下しそのまま 20 分間攪拌、室温で 45 分間攪拌した。**19** (509.0 mg, 2.27 mmol) の無水ベンゼン (2 ml) 溶液を加え 2 時間加熱還流した。氷冷し、5 % 塩酸で過剰の AlMe_3 を溶解させた後、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウム

で乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt = 4:1) で精製し **22** (556.0 mg, 82 %)を得た。無色結晶 : mp 87-88 °C (AcOEt - hexane). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3440, 1665 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (3H, t, *J*=7 Hz, Me), 1.61-1.83 (2H, m, CH₂Me), 2.14-2.33 (1H, m, >CHC=O), 3.07 (1H, dd, *J*=5.5, 13.5 Hz, CHHSPH), 3.29 (1H, dd, *J*=8.5, 13.5 Hz, CHHSPH), 4.49 (2H, d, *J*=6 Hz, CH₂Ph), 5.87 (1H, br, NH), 7.26-7.38 (10H, m, Ar). MS *m/z*: 299 (M⁺). Anal. Calcd for C₁₈H₂₁NOS: C, 72.20; H, 7.07; N, 4.08; S, 10.70. Found: C, 72.20; H, 7.03; N, 4.57; S, 10.68.

N-(1,1-Diphenylmethyl)-2-(phenylthiomethyl)butanamide (23)

化合物 **13**、**14** と同様に、**20** (77.9 mg, 0.371 mmol)、ジフェニルメチルアミン (81.5 mg, 0.445 mmol)、HgO (6.4 mg, 0.0295 mmol)、トリメチルシリルエトキシアセチレン (108.3 mg, 0.763 mmol) のジクロロエタン (4 ml) 溶液を、60 °C で7日間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : AcOEt =6:1) で精製し **23** (118.3 mg, 85 %)を得た。無色結晶 : mp 87-89 °C (CHCl₃-hexane). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3450, 1670 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.87 (3H, t, *J*=7 Hz, Me), 1.66 (2H, q, *J*=7 Hz, CH₂Me), 2.23 (1H, m, >CHC=O), 3.03 (1H, dd, *J*=5.5, 13 Hz, CHHSPH), 3.15 (1H, dd, *J*=8.5, 13 Hz, CHHSPH), 6.09 (1H, brd, *J*=8 Hz, NH), 6.27 (1H, d, *J*=8 Hz, CHPh₂), 7.19-7.24 (15H, m, ArH). MS *m/z*: 375 (M⁺). Anal. Calcd for C₂₄H₂₅NOS: C, 76.76; H, 6.71; N, 3.73; S, 8.54. Found: C, 76.51; H, 6.71; N, 3.75; S, 8.16.

β -アミドスルホキシド (**9a-h**) の一般合成法

スルフィド (**12-16**, **21-23**, 1 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液に過ヨウ素酸ナトリウム (NaIO₄, 1.5 mmol) を加え、室温で1晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を水にあけ、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂-MeOH, AcOEt) で精製し対応するスルホキシド **9** を得た。

3-(Phenylsulfinyl)propionamide (9a)

12 (60.4 mg, 0.336 mmol) と NaIO₄ (117.5 mg, 0.549 mmol) より **9a** (61.7 mg, 93 %) を得た。無色結晶：mp 135 °C (MeOH- EtOH-hexane) (lit.²²) 129-130.5 °C). ¹H-NMR および IR データは、文献記載のスペクトルデータと一致した。

N-Benzyl-3-(phenylsulfinyl)propionamide (9b)

13 (65 mg, 0.217 mmol) と NaIO₄ (70 mg, 0.327 mmol) より **9b** (68.3 mg, quant.) を得た。無色結晶：mp 94 °C (CH₂Cl₂-hexane). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3445, 1665, 1035 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.24-3.39 (4H, m, CH₂C=O, CH₂S(O)Ph), 4.42 (2H, d, *J*=6 Hz, CH₂Ph), 7.32 (5H, s, CH₂Ph), 7.58 (5H, s, S(O)Ph). MS *m/z* 287 (M⁺). Anal. Calcd for C₁₆H₁₇NO₂S: C, 66.86; H, 5.97; N, 4.87; S, 11.6. Found: C, 66.56; H, 5.98; N, 4.73; S, 11.01.

N-(1,1-Diphenylmethyl)-3-(phenylsulfinyl)propionamide (9c)

14 (53.6 mg, 0.154 mmol) と NaIO₄ (49.6 mg, 0.231 mmol) より **9c** (48.2 mg, 86 %) を得た。無色結晶：mp 157-158 °C (CHCl₃-hexane). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3440, 1665, 1035 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.44-3.34 (4H, m, CH₂C=O, CH₂S(O)Ph), 6.17 (1H, d, *J*=8 Hz, CHPh₂), 7.18 (10H, m, CHPh₂), 7.43 (5H, s, S(O)Ph). MS *m/z* 363 (M⁺). Exact mass calcd for C₂₂H₂₁NO₂S: 363.1293. Found: 363.1313.

2-Methyl-3-(phenylsulfinyl)propionamide (9d)

15 (104 mg, 0.53 mmol) と NaIO₄ (145 mg, 0.68 mmol) より **9d** (107.3 mg, 96 %) をジアステレオマーの混合物 (1:1) として得た。無色結晶：mp 99-105 °C (CH₂Cl₂-hexane) (lit.²²) 108-110 °C). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3350, 3200, 1675, 1020 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.23, 1.44 (total 3H, each d, *J*=7 Hz, Me), 2.5-3.9 (total 3H, m, >CHC=O, CH₂SPh), 6.04, 6.17, 6.78, 7.03 (total 2H, each brs, NH₂), 7.5 (5H, m, S(O)Ph). MS *m/z*: 211 (M⁺).

N-Benzyl-2-methyl-3-(phenylsulfinyl)propionamide (9e)

16 (113 mg, 0.40 mmol) と NaIO_4 (110 mg, 0.514 mmol) より **9e** (103 mg, 86 %) をジアステレオマーの混合物 (1:1) として得た。無色結晶 : mp 112-122 °C (CH_2Cl_2 -hexane). IR ν_{max} (CHCl_3): 3450, 1665, 1040 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23, 1.42 (total 3H, each d, $J=7$ Hz, Me), 2.78-3.40 (total 3H, m, $>\text{CHC}=\text{O}$, CH_2SPh), 4.28, 4.30 (1H, each d, $J=5.5$ Hz, CH_2Ph), 4.49 (1H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2Ph), 6.70-6.95 (1H, br, NH), 7.20, 7.27 (total 5H, each s, CH_2Ph), 7.49 (5H, s, S(O)Ph). MS m/z : 301 (M^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$: C, 67.73; H, 6.37; N, 4.65; S, 10.64. Found: C, 67.65; H, 6.41; N, 4.52; S, 10.47.

2-(Phenylsulfinylmethyl)butanamide (9f)

21 (45.3 mg, 0.217 mmol) と NaIO_4 (69.6 mg, 0.325 mmol) より **9f** (51.7 mg, quant.) をジアステレオマーの混合物 (4:1) として得た。無色結晶 : mp 120-128 °C (CH_2Cl_2 -hexane). IR ν_{max} (CHCl_3): 3530, 3410, 1680, 1030 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88, 1.00 (total 3H, each t, $J=7.5$ Hz, Me), 1.6-2.0 (2H, m, CH_2Me), 2.6-3.2 (total 3H, m, $>\text{CHC}=\text{O}$, CH_2SPh), 5.5-6.0 (2H, br, NH_2), 7.3-7.6 (5H, m, ArH). MS m/z : 225 (M^+). Exact mass calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$: 225.0824. Found: 225.0825.

N-Benzyl-2-(phenylsulfinylmethyl)butanamide (9g)

22 (12 mg, 0.04 mmol) と NaIO_4 (20 mg, 0.093 mmol) より **9g** (12 mg, 95 %) をジアステレオマーの混合物として得た。無色結晶 : mp 125-130 °C (CH_2Cl_2 -hexane). IR ν_{max} (CHCl_3): 3440, 1665, 1030 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92, 1.00 (total 3H, each t, $J=7$ Hz, Me), 1.7-2.1 (2H, m, CH_2Me), 2.6-2.9 (1H, br, $>\text{CHC}=\text{O}$), 2.9-3.3 (2H, m, $\text{CH}_2\text{S(O)Ph}$), 4.32, 4.41, 4.59, 4.61 (total 2H, each d, $J=6$ Hz, CH_2Ph), 6.70 (1H, br, NH), 7.36-7.41 (5H, m, CH_2Ph), 7.60-7.64 (5H, m, S(O)Ph). MS m/z : 315 (M^+). Exact mass calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 315.1290. Found: 315.1265.

N-(1,1-Diphenylmethyl)-2-(phenylsulfinylmethyl)butanamide (9h)

23 (85.4 mg, 0.228 mmol) と NaIO_4 (73.1 mg, 0.342 mmol) より **9h** (57.7 mg,

65 %) をジアステレオマーの混合物として得た。無色結晶：mp 175-176 °C (CHCl₃-hexane). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3445, 1665, 1030 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.87, 0.97 (total 3H, each t, $J=7$ Hz, Me), 1.47-2.01 (2H, m, CH₂Me), 2.54-3.33 (total 3H, m, >CHC=O, CH₂S(O)Ph), 6.14, 6.32 (total 1H, each d, $J=8$ Hz, CHPh₂), 7.18, 7.24 (total 10H, each s, CHPh₂), 7.38-7.42 (5H, m, S(O)Ph). MS m/z : 391 (M⁺), 390 (M⁺-1), 376 (M⁺-Me).

β -アミドスルホキシド (**9a-h**) とシリルケテンアセタール (**8a**) の反応の一般操作法

窒素雰囲気下、スルホキシド (**9**, 1 mmol) とシリルケテンアセタール (**8a**, 3-5 mmol) を触媒量のヨウ化亜鉛 (ZnI₂, 0.05-0.1 mmol) 存在下、無水アセトニトリル (10 ml) 中、室温で Table 1 に示した時間反応させた。反応液を塩化メチレンで希釈、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt-hexane) で精製し対応する β -ラクタム (**24**) を得た。

N-(*t*-Butyldimethylsilyl)-4-(phenylthio)azetidin-2-one (**24a**)

9a (102.5 mg, 0.520 mmol) と **8a** (293.5 mg, 1.56 mmol) と ZnI₂ (8.3 mg, 0.026 mmol) より **24a** (134.8 mg, 88 %) を得た。無色油状物。IR ν_{\max} (CHCl₃): 1740 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.31, 0.32 (total 6H, each s, Me₂Si), 1.00 (9H, s, *tert*-Bu), 3.03 (1H, dd, $J=2, 15$ Hz, 3-H), 3.51 (1H, dd, $J=5, 15$ Hz, 3-H), 4.90 (1H, dd, $J=2, 5$ Hz, 4-H), 7.24-7.42 (5H, m, ArH). Exact mass calcd for C₁₅H₂₃NOSSi: 293.1268. Found: 293.1243.

N-Benzyl-4-(phenylthio)azetidin-2-one (**24b**)

9b (90.0 mg, 0.314 mmol) と **8a** (300 mg, 0.60 mmol) と ZnI₂ (13 mg, 0.041 mmol) より **24b** (134.8 mg, 88 %) を得た。無色油状物。IR ν_{\max} (CHCl₃): 1750 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.89 (1H, dd, $J=2, 15$ Hz, 3-H), 3.32 (1H, dd, $J=5, 15$ Hz, 3-H), 4.13, 4.79 (2H, AB-q, $J=15$ Hz, CH₂Ph), 4.83 (1H, dd, $J=2, 5$ Hz,

4-H), 7.16-7.42 (10H, m, ArH). Exact mass calcd for $C_{16}H_{15}NOS$: 269.0875. Found: 269.0882.

N-(1,1-Diphenylmethyl)-4-(phenylthio)azetidin-2-one (24c)

9c (29.4 mg, 0.08 mmol) と **8a** (48 mg, 0.255 mmol) と ZnI_2 (5.9 mg, 0.019 mmol) より **24c** (26.0 mg, 93 %) を得た。無色結晶 : mp 90 °C ($CHCl_3$ -hexane). IR ν_{max} ($CHCl_3$): 1755 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.94 (1H, dd, $J=2.5, 15$ Hz, 3-H), 3.28 (1H, dd, $J=4.5, 15$ Hz, 3-H), 4.79 (1H, dd, $J=2.5, 4.5$ Hz, 4-H), 5.71 (1H, s, $CHPh_2$), 7.20, 7.22, 7.27 (15H, each s, ArH). Exact mass calcd for $C_{22}H_{19}NOS$: 345.1187. Found: 345.1190.

N-(*t*-Butyldimethylsilyl)-3-methyl-4-(phenylthio)azetidin-2-one (24d)

9d (59.4 mg, 0.282 mmol) と **8a** (309.2 mg, 1.65 mmol) と ZnI_2 (9 mg, 0.028 mmol) より **24d** (66.7 mg, 77 %) をジアステレオマー混合物 (*cis* : *trans* = 72 : 28) として得た。これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで *cis*-**24d** と *trans*-**24d** に分離することができた。*cis*-**24d**: 無色油状物. IR ν_{max} ($CHCl_3$): 1735 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.27 (6H, s, Me_2Si), 0.98 (9H, s, *tert*-Bu), 1.36 (3H, d, $J=8$ Hz, Me), 3.69 (1H, qd, $J=8, 5$ Hz, 3-H), 5.04 (1H, d, $J=5$ Hz, 4-H), 7.24 (5H, m, ArH). MS m/z : 307 (M^+). *trans*-**24d**: 無色油状物. IR ν_{max} ($CHCl_3$): 1735 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.29 (6H, s, Me_2Si), 0.98 (9H, s, *tert*-Bu), 1.27 (3H, d, $J=8$ Hz, Me), 3.19 (1H, qd, $J=8, 2$ Hz, 3-H), 4.49 (1H, d, $J=2$ Hz, 4-H), 7.18-7.40 (5H, m, ArH). MS m/z : 307 (M^+).

N-Benzyl-3-methyl-4-(phenylthio)azetidin-2-one (24e)

9e (31.0 mg, 0.103 mmol) と **8a** (24 mg, 0.128 mmol) と ZnI_2 (6 mg, 0.0188 mmol) より **24e** (22.2 mg, 77 %) をジアステレオマー混合物 (*cis* : *trans* = 71 : 29) として得た。これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで *cis*-**24e** と *trans*-**24e** に分離することができた。*cis*-**24d**: 無色油状物. IR ν_{max} ($CHCl_3$): 1735 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44 (3H, d, $J=8$ Hz, Me), 3.64 (1H, qd, $J=8, 5$ Hz, 3-H), 4.09, 4.78 (2H, AB-q, $J=15$ Hz, CH_2Ph), 5.03 (1H, d, $J=5$ Hz, 4-H),

7.09-7.40 (10H, m, ArH). Exact mass calcd for $C_{17}H_{17}NOS$: 283.1029. Found: 283.1009. *trans*-24e: 無色油状物. IR ν_{\max} ($CHCl_3$): 1745 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.33 (3H, d, $J=8$ Hz, Me), 3.02-3.28 (1H, m, 3-H), 4.44 (1H, d, $J=2$ Hz, 4-H), 4.11, 4.88 (2H, AB-q, $J=15$ Hz, CH_2Ph), 7.19-7.42 (10H, m, ArH). Exact mass calcd for $C_{17}H_{17}NOS$: 283.1030. Found: 283.1005.

N-(*t*-Butyldimethylsilyl)-3-ethyl-4-(phenylthio)azetidin-2-one (24f)

9f (150.0 mg, 0.667 mmol) と 8a (377.4 mg, 2.01 mmol) と ZnI_2 (10.0 mg, 0.0313 mmol) より 24f (159.3 mg, 75 %) をジアステレオマー混合物 (*cis* : *trans* = 63 : 37) として得た。これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで *cis*-24f と *trans*-24f に分離することができた。*cis*-24f: 無色油状物. IR ν_{\max} ($CHCl_3$): 1735, 1580 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.23, 0.26 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.98 (9H, s, *tert*-Bu), 1.07 (3H, t, $J=7$ Hz, Me), 1.70-1.20 (2H, m, CH_2Me), 3.47 (1H, td, $J=7.5, 5$ Hz, 3-H), 5.03 (1H, d, $J=5$ Hz, 4-H), 7.13-7.31 (5H, m, ArH). Exact mass calcd for $C_{17}H_{27}NOSSi$: 321.1583. Found: 321.1589. *trans*-24f: 無色油状物. IR ν_{\max} ($CHCl_3$): 1735, 1580 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.18 (6H, s, Me_2Si), 0.87 (3H, t, $J=7$ Hz, Me), 0.99 (9H, s, *tert*-Bu), 1.60-1.87 (2H, m, CH_2Me), 3.13 (1H, td, $J=7.5, 2$ Hz, 3-H), 4.56 (1H, d, $J=2$ Hz, 4-H), 7.20-7.37 (5H, m, ArH). Exact mass calcd for $C_{17}H_{27}NOSSi$: 321.1579. Found: 321.1571.

N-Benzyl-3-ethyl-4-(phenylthio)azetidin-2-one (24g)

9g (125.8 mg, 0.399 mmol) と 8a (384 mg, 2.04 mmol) と ZnI_2 (17.0 mg, 0.0533mmol) より 24g (74.7 mg, 63 %) をジアステレオマー混合物 (*cis* : *trans* = 59 : 41) として得た。これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで *cis*-24g と *trans*-24g に分離することができた。*cis*-24g: 淡黄色油状物. IR ν_{\max} ($CHCl_3$): 1745 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.11 (3H, t, $J=7$ Hz, Me), 1.81 (2H, m, CH_2Me), 3.34 (1H, td, $J=7, 5$ Hz, 3-H), 3.99, 4.68 (2H, AB-q, $J=15$ Hz, CH_2Ph), 4.90 (1H, d, $J=5$ Hz, 4-H), 6.9-7.4 (10H, m, ArH). Exact mass calcd for $C_{18}H_{19}NOS$: 297.1185. Found: 297.1179. *trans*-24g: 無色結晶 : mp 45-46 °C (CH_2Cl_2 -hexane). IR ν_{\max} ($CHCl_3$): 1745 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.95 (3H, t, $J=7$

Hz, Me), 1.6-2.0 (2H, m, CH_2Me), 3.0 (1H, td, $J=7$, 2 Hz, 3-H), 4.02, 4.73 (2H, AB-q, $J=15$ Hz, CH_2Ph), 4.45 (1H, d, $J=2$ Hz, 4-H), 6.9-7.4 (10H, m, ArH). Exact mass calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NOS}$: 297.1185. Found: 297.1177.

N-(1,1-Diphenylmethyl)-3-ethyl-4-(phenylthio)azetidin-2-one (24h)

9h (51.4 mg, 0.131 mmol) と **8a** (124.3 mg, 0.661 mmol) と ZnI_2 (3.8 mg, 0.012mmol) より **24h** (38.3 mg, 78 %) をジアステレオマー混合物 (*cis* : *trans* = 44 : 56) として得た。これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで *cis*-**24h** と *trans*-**24h** に分離することができた。*cis*-**24h**: 黄色油状物. IR ν_{max} (CHCl_3): 1745 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (3H, t, $J=7$ Hz, Me), 1.9 (2H, m, CH_2Me), 3.32 (1H, td, $J=7$, 4.5 Hz, 3-H), 4.92 (1H, d, $J=4.5$ Hz, 4-H), 5.76 (1H, s, CHPh_2), 7.0-7.4 (15H, m, ArH). Exact mass calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NOS-SPH}$: 264.1388. Found: 264.1393. *trans*-**24h**: 無色結晶 : mp 83-84 °C (CH_2Cl_2 -hexane). IR ν_{max} (CHCl_3): 1745 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, t, $J=7$ Hz, Me), 1.5-1.9 (2H, m, CH_2Me), 3.09 (1H, td, $J=7$, 2 Hz, 3-H), 4.48 (1H, d, $J=2$ Hz, 4-H), 5.71 (1H, s, CHPh_2), 7.0-7.4 (15H, m, ArH). Exact mass calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NOS-SPH}$: 264.1389. Found: 264.1389.

第一章第二節の実験

4-Phenylsulfinylazetididin-2-one (25a-c, f-h) の一般合成法

氷冷下、4-phenylthioazetididin-2-one (24a-c, f-h, 1 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液に *m*-CPBA (80 %, 1 mmol) を加え 30 分間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt-hexane) で精製し対応するスルホキシドを得た。

N-(*t*-Butyldimethylsilyl)-4-(phenylsulfinyl)azetididin-2-one (25a)

24a (23.3 mg, 0.0795 mmol) と *m*-CPBA (80 %, 17.1 mg, 0.0795 mmol) より 25a (24.7 mg, quant.) を得た。無色油状物。IR ν_{\max} (CHCl₃): 1760, 1045 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.38, 0.40, 0.42, 0.43 (total 6H, each s, Me₂Si), 1.06 (9H, s, *tert*-Bu), 2.70 (1/2 x 1H, dd, *J*=5, 15.5 Hz, 3-H), 2.79 (1/2 x 1H, dd, *J*=3, 16.5 Hz, 3-H), 3.10 (1/2 x 1H, dd, *J*=5.5, 16.5 Hz, 3-H), 3.60 (1/2 x 1H, dd, *J*=2, 15.5 Hz, 3-H), 4.29 (1/2 x 1H, dd, *J*=2, 5 Hz, 4-H), 4.43 (1/2 x 1H, dd, *J*=2, 5.5 Hz, 4-H), 7.49-7.67 (5H, m, ArH). Exact mass calcd for C₁₅H₂₃NO₂SSi-*tert*-Bu: 252.0512. Found: 252.0511.

N-Benzyl-4-(phenylsulfinyl)azetididin-2-one (25b)

24b (46.9 mg, 0.174 mmol) と *m*-CPBA (80 %, 37.6 mg, 0.174 mmol) より 25b (45.9 mg, 93 %) を得た。無色油状物。IR ν_{\max} (CHCl₃): 1765, 1445, 1375, 1085, 1040 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.65 (1H, dd, *J*=5, 15 Hz, 3-H), 3.42 (1H, dd, *J*=2, 15 Hz, 3-H), 4.17 (1H, dd, *J*=2, 5 Hz, 4-H), 4.29, 4.76 (2H, AB-q, *J*=15 Hz, CH₂Ph), 7.22-7.56 (10H, m, ArH). Exact mass calcd for C₁₆H₁₅NO₂S-S(O)Ph: 236.1017. Found: 236.1073.

N-(1,1-Diphenylmethyl)-4-(phenylsulfinyl)azetididin-2-one (25c)

24c (23.1 mg, 0.067 mmol) と *m*-CPBA (80 %, 15.1 mg, 0.0704 mmol) より 25c

(16.2 mg, 67 %) を得た。無色結晶。IR ν_{\max} (CHCl₃): 1760, 1050 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.63 (68/100 x 1H, dd, $J=5$, 15 Hz, 3-H), 2.99 (32/100 x 2H, d, $J=4$ Hz, 3-H), 3.63 (68/100 x 1H, dd, $J=2$, 15 Hz, 3-H), 4.13 (68/100 x 1H, dd, $J=2.5$, 5 Hz, 4-H), 4.53 (32/100 x 1H, dd, $J=5$ Hz, 4-H), 5.68 (32/100 x 1H, s, CHPh₂), 6.18 (68/100 x 1H, s, CHPh₂), 7.40 (15H, each s, ArH). Exact mass calcd for C₂₂H₁₉NO₂S-S(O)Ph: 236.1017. Found: 236.1073.

N-(*t*-Butyldimethylsilyl)-3-ethyl-4-(phenylsulfinyl)azetidin-2-one (25f, *cis* : *trans* = 63 : 37)

24f (*cis:trans* =63:37, 24 mg, 0.0748 mmol) と *m*-CPBA (80 %, 16.1 mg, 0.0748mmol) より 25f (21.3 mg, 85 %) を得た。無色油状物。

(3*S**,4*S**)-*N*-(*t*-Butyldimethylsilyl)-3-ethyl-4-(phenylsulfinyl)azetidin-2-one (*cis*-25f)

24f (*cis*, 13.7 mg, 0.0427 mmol) と *m*-CPBA (80 %, 9.6 mg, 0.0448 mmol) より 25f (*cis*, 21.3 mg, 85 %) を得た。無色油状物。IR ν_{\max} (CHCl₃): 1750, 1030 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.22, 0.29 (total 1/3 x 6H, each s, Me₂Si), 0.26, 0.30 (total 2/3 x 6H, each s, Me₂Si), 0.82 (3H, t, $J=7$ Hz, Me), 1.02 (1/3 x 9H, s, *tert*-Bu), 1.04 (2/3 x 9H, s, *tert*-Bu), 1.27-1.78 (2/3 x 2H, m, CH₂Me), 2.18-2.51 (1/3 x 2H, m, CH₂Me), 3.24-4.73 (total 1H, m, 3-H), 4.42 (2/3 x 1H, d, $J=5.5$ Hz, 4-H), 4.62 (1/3 x 1H, d, $J=5.5$ Hz, 4-H), 7.44-7.62 (5H, m, ArH). Exact mass calcd for C₁₇H₂₇NO₂SSi - *tert*-Bu: 280.0824. Found: 280.0819.

(3*S**,4*R**)-*N*-(*t*-Butyldimethylsilyl)-3-ethyl-4-(phenylsulfinyl)azetidin-2-one (*trans*-25f)

24f (*trans*, 5.5 mg, 0.0171 mmol) と *m*-CPBA (80 %, 3.7 mg, 0.0171mmol) より 25f (*trans*, 5.7 mg, 99 %) を得た。無色油状物。IR ν_{\max} (CHCl₃): 1750, 1030 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.33, 0.38, 0.40 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.53-0.71 (total 3H, m, Me), 1.04 (9H, s, *tert*-Bu), 1.18-1.49 (2H, m, CH₂Me), 2.91 (1/2 x 1H, td, $J=7$, 2 Hz, 3-H), 3.69 (1/2 x 1H, td, $J=7$, 2 Hz, 3-H), 4.00, 4.13 (total 1H,

each d, $J=2$ Hz, 4-H), 7.47-7.62 (5H, m, ArH). Exact mass calcd for $C_{17}H_{27}NO_2SSi\text{-}tert\text{-Bu}$: 280.0828. Found: 280.0838.

N-Benzyl-3-ethyl-4-(phenylsulfinyl)azetidin-2-one (25g)

24g (13.6 mg, 0.0458 mmol) と *m*-CPBA (80 %, 9.9 mg, 0.0458 mmol) より 25g (*cis:trans*=59:41, 7.6 mg, 53 %) を得た。無色油状物。IR ν_{\max} ($CHCl_3$): 1755, 1035 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.18-1.33 (total 3H, m, Me), 2.07-3.33 (total 2H, m, CH_2 Me), 2.98 (59/100 x 1H, d, $J=15.5$ Hz, $CHHPh$), 3.4-3.8 (59/100 x 1H, td, $J=4.5, 8$ Hz, 3-H), 3.8-4.0 (41/100 x 1H, m, 3-H), 4.27-4.56 (59/100 x 2H, m, $CHHPh$, 4-H, 41/100 x 1H, m, $CHHPh$), 4.83 (41/100 x 1H, d, $J=14.5$ Hz, $CHHPh$), 6.5-6.8, 7.1-7.4 (total 5H, m, CH_2Ph), 7.5-7.8 (5H, m, $S(O)Ph$). MS m/z : 313 (M^+), 312 (M^+-1), 188 ($M^+-S(O)Ph$).

N-(1,1-Diphenylmethyl)-3-ethyl-4-(phenylsulfinyl)azetidin-2-one (25h)

24h (41.9 mg, 0.0112 mmol) と *m*-CPBA (80 %, 24.2 mg, 0.112 mmol) より 25h (*cis:trans*=44:56, 33.9 mg, 78 %) を得た。無色油状物。IR ν_{\max} ($CHCl_3$): 1760, 1045 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.41, 0.59 (56/100 x 3H, t, $J=7$ Hz, Me), 1.15-1.55 (56/100 x 2H, m, CH_2 Me, 44/100 x 3H, m, Me), 1.98-2.51 (44/100 x 2H, br, CH_2 Me), 3.04, 3.68 (56/100 x 1H, td, $J=7, 2$ Hz, 3-H), 3.35-3.58 (44/100 x 1H, m, 3-H), 3.71, 4.12 (56/100 x 1H, d, $J=2$ Hz, 4-H), 4.41, 4.47 (44/100 x 1H, d, $J=5$ Hz, 4-H), 4.60, 5.27 (44/100 x 1H, s, $CHPh_2$), 5.70, 6.12 (56/100 x 1H, s, $CHPh_2$), 6.98-7.53 (15H, m, ArH). Exact mass calcd for $C_{24}H_{23}NO_2S\text{-}SPh$: 264.1388. Found: 264.1399.

4-スルフィニルアゼチジノン (25a-c, f-h) とシリルケテンアセタール (8a) の反応の一般操作法

窒素雰囲気下、4-スルフィニルアゼチジノン (25, 1 mmol) とシリルケテンアセタール (8a, 2-4 mmol) を触媒量のヨウ化亜鉛 (ZnI_2 , 0.05-0.1 mmol) 存在下、無水アセトニトリル (10 ml) 中、Table 2 及び 3 に示した条件で反応させた。反応液を塩化メチレンで希釈、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

で洗淨、水層を塩化メチレンで抽出、合せた有機層を飽和食塩水で洗淨し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt-hexane) で精製し対応するアゼチジノンエステル (**26**) を得た。

N-(*t*-Butyldimethylsilyl)-4-(methoxycarbonylmethyl)azetidin-2-one (**26a**)

i) **25a** (10.3 mg, 0.033 mmol) と **8a** (23.3 mg, 0.124 mmol) と ZnI_2 (1.1 mg, 0.0033 mmol)、 CH_3CN (0.5 ml) より **26a** (7.3 mg, 86 %) を得た。無色油状物。IR ν_{max} (CHCl_3): 1730 cm^{-1} 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.22, 0.25 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.96 (9H, s, *tert*-Bu), 2.49 (1H, dd, $J=9.8$, 15.9 Hz, CHHCO_2Me), 2.77 (1H, dd, $J=2.5$, 15.9 Hz, 3-H), 2.87 (1H, dd, $J=3.7$, 15.9 Hz, CHHCO_2Me), 3.30 (1H, dd, $J=5.5$, 15.9 Hz, 3-H), 3.70 (3H, s, OMe), 3.89 (1H, m, 4-H). Exact mass calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Si}$ - *tert*-Bu: 200.0740. Found: 200.0737. ii) **25a** (17.4 mg, 0.0563 mmol) と **8a** (21.2 mg, 0.113 mmol) と ZnI_2 (1.8 mg, 0.0056 mmol)、 CH_2Cl_2 (1 ml) より **26a** (7.2 mg, 50 %) を得た。 iii) **25a** (14.7 mg, 0.048 mmol) と **8a** (17.9 mg, 0.0952 mmol) と ZnI_2 (1.5 mg, 0.0048 mmol)、THF (1 ml) より **26a** (7.3 mg, 60 %) を得た。

N-Benzyl-4-(methoxycarbonylmethyl)azetidin-2-one (**26b**)

25b (16.0 mg, 0.056 mmol) と **8a** (34 mg, 0.18 mmol) と ZnI_2 (5 mg, 0.0157 mmol) より **26b** (6.7 mg, 52 %) を得た。無色油状物。IR ν_{max} (CHCl_3): 1740, 1440, 1400 cm^{-1} 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.50 (2H, dd, $J=2$, 6.5 Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.67 (1H, dd, $J=2$, 14.5 Hz, 3-H), 3.11 (1H, dd, $J=5$, 14.5 Hz, 3-H), 3.56 (3H, s, OMe), 3.76-4.02 (1H, m, 4-H), 4.20, 4.45 (2H, AB-q, $J=15$ Hz, CH_2Ph), 7.22 (5H, s, ArH). Exact mass calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: 233.1047. Found: 233.1047.

N-(1,1-Diphenylmethyl)-4-(methoxycarbonylmethyl)azetidin-2-one (**26c**)

25c (12.0 mg, 0.0294 mmol) と **8a** (12.5 mg, 0.0665 mmol) と ZnI_2 (1.1 mg, 0.00332 mmol) より **26c** (9.1 mg, 89 %) を得た。無色油状物。IR ν_{max} (CHCl_3): 1745 cm^{-1} 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 (1H, d, $J=1.2$ Hz, CHHCO_2Me), 2.44 (1H, s,

CH₂HCO₂Me), 2.74 (1H, dd, $J=2.4, 14.2$ Hz, 3-H), 3.22 (1H, dd, $J=5, 14.2$ Hz, 3-H), 3.60 (3H, s, OMe), 4.00 (1H, m, 4-H), 5.95 (1H, s, CHPh₂), 7.27 (10H, m, ArH). Exact mass calcd for C₁₉H₁₉NO₃: 309.1363. Found: 309.1355.

N-(*t*-Butyldimethylsilyl)-3-ethyl-4-(methoxycarbonylmethyl)azetidin-2-one (26f)

i) **25f** (*cis:trans*=63:37, 13.6 mg, 0.0404 mmol) と **8a** (15.2 mg, 0.0808 mmol) と ZnI₂ (1.3 mg, 0.0040 mmol) より **26f** (9.1 mg, 79 %, *trans:cis*=94:6) を得た。なお、これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで *trans*-**26f** と *cis*-**26f** に分離できた。ii) **25f** (*cis*, 21.0 mg, 0.0623 mmol) と **8a** (23.4 mg, 0.125 mmol) と ZnI₂ (2.0 mg, 0.0062 mmol) より **26f** (9.1 mg, 79 %, *trans:cis*=95:5) を得た。iii) **25f** (*trans*, 20.2 mg, 0.0599 mmol) と **8a** (22.6 mg, 0.120 mmol) と ZnI₂ (1.9 mg, 0.0060 mmol) より **26f** (9.1 mg, 79 %, *trans:cis*=95:5) を得た。*trans*-**26f**: 無色油状物。IR ν_{\max} (CHCl₃): 1730 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.20, 0.25 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.96 (9H, s, *tert*-Bu), 1.00 (3H, t, $J=7.2$ Hz, Me), 1.75 (2H, m, CH₂Me), 2.50 (1H, dd, $J=9.8, 15.5$ Hz, CHHCO₂Me), 2.84 (1H, dd, $J=4.3, 15.5$ Hz, CHHCO₂Me), 2.88 (1H, ddd, $J=2.4, 6.0, 7.0$ Hz, 3-H), 3.59 (1H, ddd, $J=2.4, 4.3, 9.8$ Hz, 4-H), 3.70 (3H, s, OMe). Exact mass calcd for C₁₄H₂₇NO₃Si - *tert*-Bu: 228.053. Found: 228.1041. *cis*-**26f**: 無色油状物。IR ν_{\max} (CHCl₃): 1730 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.20, 0.23 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.95 (9H, s, *tert*-Bu), 1.06 (3H, t, $J=7.2$ Hz, Me), 1.65-1.81 (2H, m, CH₂Me), 2.58 (1H, dd, $J=9.8, 16.5$ Hz, CHHCO₂Me), 2.70 (1H, dd, $J=5.5, 16.5$ Hz, CHHCO₂Me), 3.28 (1H, ddd, $J=5.5, 5.9, 10.5$ Hz, 3-H), 3.70 (3H, s, OMe), 4.09 (1H, ddd, $J=4.3, 5.5, 9.8$ Hz, 4-H). MS m/z : 228 (M^+ -*tert*-Bu).

N-Benzyl-3-ethyl-4-(methoxycarbonylmethyl)azetidin-2-one (26g)

25g (6.9 mg, 0.0220 mmol) と **8a** (8.3 mg, 0.0441 mmol) と ZnI₂ (0.7 mg, 0.0022 mmol) より **26g** (4.8 mg, 84 %, *trans:cis*=89:11) を得た。無色油状物。IR ν_{\max} (CHCl₃): 1725, 1440, 1400 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.98 (89/100 x 3H, t, $J=7.3$ Hz, Me), 1.08 (11/100 x 3H, t, $J=7.3$ Hz, Me), 1.65-1.84 (2H, m, CH₂Me), 2.47 (11/100 x 2H, d, $J=6.7$ Hz, CH₂CO₂Me), 2.48 (89/100 x 1H, dd, $J=7.3, 15.9$

Hz, CHHCO₂Me), 2.58 (89/100 x 1H, dd, *J*=6.1, 15.9 Hz, CHHCO₂Me), 2.85 (89/100 x 1H, ddd, *J*=1.8, 7.0, 8.0 Hz, 3-H), 3.19 (11/100 x 1H, ddd, *J*=5.5, 6.9, 9.0 Hz, 3-H), 3.55 (89/100 x 1H, ddd, *J*=1.8, 6.1, 7.3 Hz, 4-H), 3.58 (11/100 x 3H, s, OMe), 3.61 (89/100 x 3H, s, OMe), 4.03 (11/100 x 1H, dt, *J*=5.5, 6.7 Hz, 4-H), 4.17, 4.55 (89/100 x 2H, AB-q, *J*=15.3 Hz, CH₂Ph), 4.25, 4.55 (11/100 x 2H, AB-q, *J*=15.3 Hz, CH₂Ph), 7.24-7.35 (10H, m, ArH). Exact mass calcd for C₁₅H₁₉NO₃: 261.1362. Found: 261.1362.

N-(1,1-Diphenylmethyl)-3-ethyl-4-(methoxycarbonylmethyl)azetidin-2-one (26h)

25h (30.3 mg, 0.779 mmol) と **8a** (29.3 mg, 0.156 mmol) と ZnI₂ (2.4 mg, 0.0078 mmol) より **26h** (21.0 mg, 80 %, *trans:cis*=91:9) を得た。無色油状物。IR ν_{\max} (CHCl₃): 1735, 1495, 1440, 1380 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.97 (91/100 x 3H, t, *J*=7.3 Hz, Me), 1.09 (9/100 x 3H, t, *J*=7.3 Hz, Me), 1.75 (2H, m, CH₂Me), 2.345 (9/100 x 1H, dd, *J*=5.5, 17 Hz, CHHCO₂Me), 2.38 (91/100 x 1H, dd, *J*=8.5, 15.9 Hz, CHHCO₂Me), 2.44 (91/100 x 1H, dd, *J*=5.5, 15.9 Hz, CHHCO₂Me), 2.46 (9/100 x 1H, dd, *J*=8, 17 Hz, CHHCO₂Me), 2.85 (91/100 x 1H, dt, *J*=1.8, 7.3 Hz, 3-H), 3.20 (9/100 x 1H, ddd, *J*=5.5, 6.1, 9.8 Hz, 3-H), 3.57 (9/100 x 3H, s, OMe), 3.59 (91/100 x 3H, s, OMe), 3.66 (91/100 x 1H, ddd, *J*=1.8, 5.5, 8.5 Hz, 4-H), 4.15 (9/100 x 1H, dt, *J*=5.5, 9.8 Hz, 4-H), 5.92 (9/100 x 1H, s, CHPh₂), 5.95 (91/100 x 1H, s, CHPh₂), 7.24-7.40 (15H, m, ArH). Exact mass calcd for C₂₁H₂₃NO₃: 337.1676. Found: 337.1671.

(3*R**,4*R**)-4-(Benzyloxycarbonylmethyl)-*N*-(*t*-butyldimethylsilyl)-3-ethylazetidin-2-one (27)

窒素雰囲気下、*trans*-**26f** (11.1 mg, 0.0389 mmol) のベンジルアルコール (0.5 ml) 溶液に、チタニウムテトライソプロポキシド (11.1 mg, 0.0389 mmol) を加えた。80°Cで2時間攪拌した後、1N塩酸を加え、水層をエーテルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt:hexane=1:5) で精製し **27** (13.8mg, 98%) を得た。

無色油状物. IR ν_{\max} (CHCl_3): 1730 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.18, 0.22 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.91 (9H, s, *tert*-Bu), 1.00 (3H, t, $J=8\text{ Hz}$, Me), 1.51-1.84 (2H, m, CH_2Me), 2.47 (1H, dd, $J=9.8, 15\text{ Hz}$, CHHCO_2Me), 2.76-2.98 (2H, m, CHHCO_2Me , 3-H), 3.58 (1H, ddd, $J=2.5, 4, 9.5\text{ Hz}$, 4-H), 5.09 (2H, s, CH_2Ph), 7.33 (5H, s, ArH). Exact mass calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{Si}$ - *tert*-Bu: 304.1369. Found: 304.1371.

(3*R**,4*R**)-4-(Benzyloxycarbonylmethyl)-3-ethylazetidin-2-one (28)

27 (13.6 mg, 0.0377 mmol) の THF (1 ml) 溶液に、氷冷下、 $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (14.8 mg, 0.0470 mmol) と酢酸 (4.8 mg, 0.0754 mmol) の THF (0.5 ml) 溶液を加えた。30分間攪拌した後、塩化メチレンで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=20:1$) で精製し **28** (7.9 mg, 85%) を得た。無色油状物. IR ν_{\max} (CHCl_3): $3420, 1550\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$, Me), 1.76 (2H, m, CH_2Me), 2.64-2.82 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, 3-H), 3.67 (1H, m, 4-H), 5.11 (2H, s, CH_2Ph), 5.96-6.11 (1H, br, NH), 7.31 (5H, s, ArH). Exact mass calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 247.1209. Found: 247.1224.

(3*R**,4*R**)-4-Carboxymethyl-3-ethylazetidin-2-one (29)

水素雰囲気下、**28** (7.4 mg, 0.030 mmol) のエタノール (1 ml) 溶液に、室温下、10% Pd-C (4.2 mg) を加えた。10分間攪拌した後、Pd-C を濾過して除き、減圧濃縮して得られた残渣を再結晶して精製し **29** (3.3 mg, 70%) を得た。無色結晶: mp $105\text{-}108\text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 -benzene) (lit.²⁷) mp $105\text{-}108\text{ }^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 -benzene). IR ν_{\max} (CHCl_3): $3420, 2280\text{-}3600, 1730\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$, Me), 1.73, 1.82 (2H, each quint, $J=7.3, 14.7\text{ Hz}$, CH_2Me), 2.61 (1H, dd, $J=9.8, 16.5\text{ Hz}$, CHHCO_2H), 2.79 (1H, dd, $J=4.3, 16.5\text{ Hz}$, CHHCO_2H), 2.80-2.83 (1H, m, 3-H), 3.65 (1H, ddd, $J=1.8, 4.3, 9.8\text{ Hz}$, 4-H), 6.53 (1H, br, NH). MS m/z : 158 (M^++1).

(3R*,4R*)-4-(3-Benzyloxycarbonyl-3-diazo-2-oxopropyl)-N-(*t*-butyldimethylsilyl)-3-ethylazetid-2-one (31)

窒素雰囲気下、**25f** (42.0 mg, 0.125 mmol) とシリルエノールエーテル (**30**, 103.8 mg, 0.3125 mmol) を触媒量の ZnI_2 (4.0 mg, 0.0125 mmol) 存在下、無水アセトニトリル (1 ml) 中、室温で 15 分間反応させた。反応液を塩化メチレンで希釈、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、水層を塩化メチレンで抽出、合せた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt-hexane) で精製し **31** (21.6 mg, 40 %) を得た。無色油状物。IR ν_{max} (CHCl_3): 2150, 1725, 1645 cm^{-1} 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.24, 0.25 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.97 (9H, s, *tert*-Bu), 0.99 (3H, t, $J=7.3$ Hz, Me), 1.77 (2H, m, CH_2Me), 2.81 (1H, dt, $J=1.8, 6.7$ Hz, 3-H), 3.02 (1H, dd, $J=9.8, 17.1$ Hz, CHHCO), 3.45 (1H, dd, $J=3.7, 17.1$ Hz, CHHCO), 3.65 (1H, m, 4-H), 5.28, 5.29 (2H, each s, CH_2Ph), 7.38 (5H, s, ArH). Exact mass calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si} - \text{tert-Bu}$: 372.1378. Found: 372.1378.

(3R*,4R*)-4-(3-Benzyloxycarbonyl-3-diazo-2-oxopropyl)-3-ethylazetid-2-one (32)^{29, 30)}

31 (25.1 mg, 0.0585 mmol) の THF (1 ml) 溶液に、氷冷下、 $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (18.4 mg, 0.0585 mmol) と酢酸 (7.0 mg, 0.117 mmol) の THF (0.5 ml) 溶液を加えた。30 分間攪拌した後、塩化メチレンで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt=3:2) で精製し **32** (17.0 mg, 93 %) を得た。無色油状物。IR ν_{max} (CHCl_3): 3460, 2180, 1760, 1720, 1645 cm^{-1} 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, t, $J=7$ Hz, Me), 1.73 (2H, m, CH_2Me), 2.75 (1H, m, 3-H), 3.00 (1H, dd, $J=8, 18$ Hz, CHHCO), 3.41 (1H, dd, $J=4, 18$ Hz, CHHCO), 3.68 (1H, m, 4-H), 5.26 (2H, s, CH_2Ph), 7.41 (5H, s, ArH)。 (これらの値は文献値²⁹⁾とよく一致している。)

第二章第一節の実験

Ethyl (3R)-3-Hydroxy-2-hydroxymethylbutanoate (37)

窒素雰囲気中、氷冷下 *n*-butyllithium (1.5 M solution in hexane, 26.1 ml, 39.2 mmol) を diisopropylamine (5.7 ml, 40.9 mmol) の無水 THF (100 ml) 溶液に加えた。同条件で 15 分間攪拌後 -78 °C に冷却した。Ethyl (3R)-hydroxybutanoate (36, 2.354 g, 17.8 mmol) の無水 THF (10 ml) 溶液を滴下し 30 分間攪拌した後 -23 °C まで昇温、さらに同条件で 30 分間攪拌した。ここでパラホルムアルデヒド (145 °C で熱分解したもの、5.0 g, 167 mmol) を 45 分間かけて加えた。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてクエンチし AcOEt で希釈し 1 N 塩酸で洗浄した。水層を AcOEt で抽出し先の有機層と合せて飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (80 % AcOEt in hexane) で精製し 37 (1.9429 g, 67 %) を得た。淡黄色油状物。[α]_D²⁶ -40.9° (c=0.81, CHCl₃)。IR ν_{\max} (CHCl₃): 3450, 1710 cm⁻¹。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25 (3H, d, *J*=7 Hz, MeCH<), 1.28 (3H, t, *J*=7 Hz, MeCH₂), 2.43-2.71 (1H, m, >CHCO₂Et), 3.18, (2H, brs, OH x 2), 3.96 (3H, m, >CHMe, CH₂OH), 4.21 (2H, q, *J*=7 Hz, CH₂Me)。MS *m/z*. 163 (M⁺+1)。

Ethyl (3R)-3-Hydroxy-2-(*p*-toluenesulfonylmethyl)butanoate (38)

窒素雰囲気下、37 (1.784 g, 11.0 mmol) の無水塩化メチレン (10 ml) 溶液に氷冷下、ピリジン (16 ml)、パラトルエンスルホンクロリド (2.31 g, 12.1 mmol) を加えた後、5 °C で 5 日間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮してピリジンを除き水を加えて塩化メチレンで 3 回抽出した。合せた有機層を 10 % 塩酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し 38 (2.863 g, 82.4 % crude yield) を得た。このものはこれ以上精製せずに次の反応に用いた。なお、スペクトルデータはシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 % AcOEt in hexane) で精製したものより得た。単黄色油状物。IR ν_{\max} (CHCl₃): 3540, 1720, 1365, 1175 cm⁻¹。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.21 (3H, d, *J*=7 Hz, MeCH<), 1.24 (3H, t, *J*=7 Hz, MeCH₂), 2.16 (1H, brm,

OH), 2.44 (3H, s, Me-Ar), 2.70 (1H, m, >CHCO₂Et), 4.16 (2H, q, *J*=7 Hz, CH₂Me), 4.19 (3H, m, CH₂OTs, >CHMe), 7.29 (2H, brd, *J*=8 Hz, ArH), 7.15 (2H, brd, *J*=8 Hz, ArH). Exact mass calcd for C₁₄H₂₀O₆S: 316.0981. Found: 316.0981.

Ethyl 2-[(*R*)-1-Hydroxyethyl]propenoate (33a)

Crude **38** (2.599 g) のトルエン (8ml) 溶液に室温下、1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-7-undecene (DBU, 2.502 g, 16.5 mmol) のトルエン (13 ml) 溶液を滴下しそのまま 5 分間攪拌した。反応混合物を水にあげ塩化メチレンで 3 回抽出し、合せた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた残渣を減圧蒸留して **33a** (1.0929 g, 76 % from **7**) を得た。無色油状物。b.p. 58-62°C / 0.8 mmHg. $[\alpha]_D^{26} +18.36^\circ$ (*c*=1.83, CHCl₃). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3500, 3000, 1700, 1630 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (3H, t, *J*=7 Hz, MeCH₂), 1.40 (3H, t, *J*=6.5 Hz, MeCH<), 2.92 (1H, brs, OH), 4.26 (2H, q, *J*=7 Hz, CH₂Me), 4.64 (1H, q, *J*=6.5 Hz, >CHMe), 5.84, 6.23 (2H, each s, CH₂C<). Anal. Calcd for C₇H₁₂O₃: C, 58.31; H, 8.39. Found: C, 58.50; H, 8.68.

シリルエーテル (33b-d) の一般合成法

33a (20 mmol) の DMF (15 ml) 溶液にイミダゾール (44 mmol), トリアルキルシリルクロライド (22 mol) を加え、1-2 日間室温にて攪拌した。反応液をヘキサン、水に分配し水層をヘキサンの抽出。合せた有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製しシリルエーテル (**33b-d**) を得た。

Ethyl 2-[(*R*)-1-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]propenoate (33b)

33a (4.003 g, 28.01 mmol)、イミダゾール (7.6185 g, 112.04 mmol) と *t*-butyldimethylsilylchloride (8.4303 g, 56.02 mmol) より **33b** (7.2236 g, 100 %) を得た。無色油状物。b.p. 130-140 °C / 20 mmHg. $[\alpha]_D^{20} +28.7^\circ$ (*c*=0.5, CHCl₃). IR ν_{\max} (CHCl₃): 1710, 1630 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.04, 0.06 (6H, each s,

Me₂Si), 0.90 (9H, s, Si^tBu), 1.27 (3H, d, *J*=6.5 Hz, MeCH<), 1.31 (3H, t, *J*=7 Hz, MeCH₂), 4.22 (2H, q, *J*=7 Hz, CH₂Me), 4.69 (1H, m, >CHMe), 5.90, 6.14 (2H, each m, CH₂=C). *Anal.* Calcd for C₁₃H₂₆O₃Si: C, 60.42; H, 10.14. Found: C, 60.61; H, 10.09.

Ethyl 2-[(*R*)-1-(Dimethylhexylsiloxy)ethyl]propenoate (33c)

33a (273.3 mg, 1.90 mmol)、イミダゾール (284.2 mg, 4.18 mmol) と dimethylhexylsilylchloride (0.411 ml, 2.09 mmol) より 33c (482 mg, 89 %) を得た。無色油状物。IR ν_{\max} (CHCl₃): 2950, 1710, 1630 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.06, 0.12 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.88 (6H, s, Me₂C<), 0.94 (6H, d, *J*=6.5 Hz, Me₂CHC<), 1.30 (3H, d, *J*=6.5 Hz, MeCH<), 1.33 (3H, t, *J*=7 Hz, MeCH₂), 1.67 (1H, m, >CHMe₂), 4.23 (2H, q, *J*=7 Hz, CH₂Me), 4.71 (1H, q, *J*=6.5 Hz, >CHMe), 5.95, 6.19 (2H, each m, CH₂=C). Exact Mass Calcd for C₁₅H₃₀O₃Si-C₆H₁₃: 201.0944. Found: 201.0914.

Ethyl 2-[(*R*)-1-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)ethyl]propenoate (33d)

33a (2.84 g, 19.7 mmol)、イミダゾール (2.98 g, 43.4 mmol) と *t*-butyldiphenylsilylchloride (5.65 ml, 21.7 mmol) より 33b (7.56 g, 100 %) を得た。無色油状物。b.p. 140-150 °C / 0.1 mmHg (bulb-to-bulb). $[\alpha]_D^{21}$ +36.03° (c=0.82., CHCl₃). IR ν_{\max} (CHCl₃): 2950, 1710, 1630 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05 (9H, s, Si^tBu), 1.17 (3H, d, *J*=6.5 Hz, MeCH<), 1.19 (3H, t, *J*=7 Hz, MeCH₂), 4.09 (2H, q, *J*=7 Hz, CH₂Me), 4.72 (1H, q, *J*=6.5 Hz, >CHMe), 6.04, 6.18 (2H, each m, CH₂=C), 7.24-7.74 (10H, m, ArH). *Anal.* Calcd for C₂₂H₃₀O₃Si: C, 72.21; H, 7.90. Found: C, 72.34; H, 7.95.

α,β -不飽和エステル (33a-d) への選択的マイケル付加反応の一般操作法

α,β -不飽和エステル (33a-d, 1 mmol) のエタノール (4 ml) 溶液に氷冷下、チオフェノール (2 mmol)、トリエチルアミンを加え 5 °C で 1 - 2 日間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% AcOEt in hexane) で精製し付加体をジアステレオマー混合物として

得た。なお、ジアステレオマーの比率は 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ により決定した。

Ethyl (3R)-3-Hydroxy-2-(phenylthiomethyl)butanoate (39a)

33a (211 mg, 1.46 mmol) とチオフェノール (322 mg, 2.93 mmol)、トリエチルアミン (0.6 ml) より **39a** (371 mg, 99.9 %, *anti:syn*=50:50) を得た。淡黄色油状物 : IR ν_{max} (CHCl_3): 3500, 3000, 1730 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22, 1.23 (total 3H, each d, $J=6.7$ Hz, MeCH), 1.27, 1.28 (total 3H, each t, $J=7.3$ Hz, MeCH_2), 2.29 (1/2 x 1H, d, $J=4.9$ Hz, OH), 2.53 (1/2 x 1H, d, $J=7.9$ Hz, OH), 2.62-2.69 (1H, m, $>\text{CHCO}_2$), 3.21 (1/2 x 1H, dd, $J=5.5, 13.4$ Hz, CHHSPh), 3.24 (1/2 x 2H, d, $J=7.3$ Hz, CH_2SPh), 3.27 (1/2 x 1H, dd, $J=8.6, 13.4$ Hz, CHHSPh), 4.07 (1H, m, $>\text{CHMe}$), 4.17 (2H, q, $J=7.3$ Hz, CH_2Me), 7.19-7.39 (5H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$: 254.0974. Found: 259.0972.

Ethyl (3R)-3-(*t*-Butyldimethylsiloxy)-2-(phenylthiomethyl)butanoate (39b)

33b (474 mg, 1.84 mmol) とチオフェノール (404 mg, 3.67 mmol)、トリエチルアミン (0.7 ml) より **39b** (670 mg, 99 %, *anti:syn*=79:21) を得た。無色油状物 : IR ν_{max} (CHCl_3): 1725 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.02, 0.04 (total 21/100 x 6H, each s, Me_2Si), 0.05 (79/100 x 6H, s, Me_2Si), 0.86 (21/100 x 9H, s, *t*-Bu), 1.16 (3H, d, $J=6.7$ Hz, MeCH), 1.25 (3H, t, $J=7.3$ Hz, MeCH_2), 2.62 (79/100 x 1H, ddd, $J=3.7, 6.7, 10.4$ Hz, $>\text{CHCO}_2$), 2.70 (21/100 x 1H, ddd, $J=5.5, 6.7, 7.8$ Hz, $>\text{CHCO}_2$), 3.12 (79/100 x 1H, dd, $J=10.4, 13.5$ Hz, CHHSPh), 3.13 (21/100 x 2H, d, $J=8$ Hz, CH_2SPh), 3.29 (79/100 x 1H, dd, $J=3.7, 13.5$ Hz, CHHSPh), 4.01 (79/100 x 1H, quint, $J=6.7$ Hz, $>\text{CHMe}$), 4.11 (79/100 x 2H, q, $J=7.3$ Hz, CH_2Me), 4.15 (21/100 x 3H, m, $>\text{CHMe}$, CH_2Me), 7.16-7.36 (5H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SSi-}t\text{-Bu}$: 311.1137. Found: 311.1137. *Anal.* Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SSi}$: C, 61.91; H, 8.75. Found: C, 61.90; H, 9.11.

Ethyl (3R)-3-(Dimethylhexylsiloxy)-2-(phenylthiomethyl)butanoate (39c)

33c (209 mg, 0.731 mmol) とチオフェノール (161 mg, 1.46 mmol)、トリエチルアミン (0.3 ml) より **39c** (281 mg, 97 %, *anti:syn*=79:21) を得た。無色油

状物 : IR ν_{\max} (CHCl₃): 2975, 1725 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.05 (21/100 x 6H, s, Me₂Si), 0.08, 0.09 (total 79/100 x 6H, each s, Me₂Si), 0.80, 0.81 (total 21/100 x 6H, each s, Me₂C<), 0.82, 0.83 (total 79/100 x 6H, each s, Me₂C<), 0.85, 0.86 (total 21/100 x 6H, each d, *J*=5.5 Hz, Me₂CH), 0.870, 0.874 (total 79/100 x 6H, each d, *J*=6.7 Hz, Me₂CH), 1.12 (21/100 x 3H, d, *J*=6.1 Hz, MeCH<), 1.16 (79/100 x 3H, d, *J*=6.1 Hz, MeCH<), 1.25 (79/100 x 3H, t, *J*=7.3 Hz, MeCH₂), 1.26 (21/100 x 3H, t, *J*=7.3 Hz, MeCH₂), 2.62 (79/100 x 1H, ddd, *J*=3.7, 6.7, 10.4 Hz, >CHCO₂), 2.69 (21/100 x 1H, dt, *J*=9.8, 4.9 Hz, >CHCO₂), 3.19 (79/100 x 1H, dd, *J*=10.4, 13.4 Hz, CHHSPH), 3.14 (21/100 x 2H, d, *J*=13.4 Hz, CH₂SPh), 3.28 (79/100 x 1H, dd, *J*=3.7, 13.4 Hz, CHHSPH), 3.98 (21/100 x 1H, quint, *J*=6.1 Hz, >CHMe), 4.01 (79/100 x 1H, quint, *J*=6.1 Hz, >CHMe), 4.119, 4.122 (total 79/100 x 2H, each q, *J*=7.3 Hz, CH₂Me), 4.132, 4.144 (total 21/100 x 2H, each q, *J*=7.3 Hz, CH₂Me), 7.16-7.37 (5H, m, ArH). Exact Mass Calcd for C₂₁H₃₆O₃SSi-C₆H₁₃: 311.1137. Found: 311.1157.

Ethyl (3*R*)-3-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-2-(phenylthiomethyl)butanoate (39d)

33d (330 mg, 0.865 mmol) とチオフェノール (190 mg, 1.73 mmol)、トリエチルアミン (0.3 ml) より 39d (407 mg, 96 %, *anti:syn*=89:11) を得た。無色油状物 : IR ν_{\max} (CHCl₃): 2950, 1725 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.03 (12H, s, *t*-Bu, MeCH<), 1.21 (89/100 x 3H, t, *J*=7.3 Hz, MeCH₂), 1.22 (11/100 x 3H, t, *J*=7.3 Hz, MeCH₂), 2.75 (1H, ddd, *J*=4.3, 6.1, 10.4 Hz, >CHCO₂), 3.12 (89/100 x 1H, dd, *J*=10.4, 13.4 Hz, CHHSPH), 3.20 (11/100 x 2H, m, CH₂SPh), 3.24 (89/100 x 1H, dd, *J*=4.3, 13.4 Hz, CHHSPH), 4.10 (3H, m, >CHMe, CH₂Me), 7.24-7.66 (15H, m, ArH). Exact Mass Calcd for C₂₉H₃₆O₃SSi-*t*-Bu: 435.1499. Found: 434.1464.

(3*R*)-3-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-1-(phenylthio)butane (40)

窒素雰囲気中、氷冷下 lithium aluminum hydride (46.2 mg, 1.22 mmol) の無水 THF (2 ml) 懸濁液に 39d (119 mg, 0.243 mmol) の無水 THF (3 ml) 溶液を滴下し 10 分間攪拌した。反応液に AcOEt (10 ml) 及び水 (1 ml) を加え不溶物をセライト濾過して除いた。母液を減圧濃縮して得られる残渣を薄層シリカ

ゲルクロマトグラフィー (50 % AcOEt in hexane) で精製し **40** (39.2 mg, 76 %) を得た。無色油状物 : IR ν_{\max} (CHCl₃): 3625, 3575-3200 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.249 (89/100 x 3H, each d, $J=6.8$ Hz, MeCH<), 1.303 (11/100 x 3H, each d, $J=6.8$ Hz, MeCH<), 1.695 (11/100 x 1H, m, >CHCH₂S), 1.825 (89/100 x 1H, m, >CHCH₂S), 2.097 (1H, dd, $J=4.5, 5.2$ Hz, HOCH₂), 2.336 (1H, d, $J=5.0$ Hz, HOCH<), 2.444 (1H, d, $J=5.0$ Hz, HOCH<), 3.027 (89/100 x 1H, dd, $J=9.1, 13.3$ Hz, CHHSPh), 3.083 (11/100 x 1H, dd, $J=5.5, 13.3$ Hz, CHHSPh), 3.140 (89/100 x 1H, dd, $J=4.4, 13.3$ Hz, CHHSPh), 3.180 (11/100 x 1H, dd, $J=6.0, 13.3$ Hz, CHHSPh), 3.830 (89/100 x 1H, dt, $J=10.4, 4.2$ Hz, CHHOH), 3.873 (11/100 x 1H, m, CHHOH), 4.025 (89/100 x 1H, dt, $J=10.4, 5.2$ Hz, CHHOH), 4.063 (11/100 x 1H, m, CHHOH), 4.122 (11/100 x 1H, m, >CHOH), 4.178 (89/100 x 1H, tq, $J=3.4, 6.8$ Hz, >CHOH), 7.15-7.41 (5H, m, ArH). Exact Mass Calcd for C₁₁H₁₆O₂S: 212.0869. Found: 212.0844.

(4R)-5-(Phenylthiomethyl)-1,1,4-trimethyl-1,3-dioxane (41)

40 (*anti:syn*=89:11, 32.2 mg, 1.52 mmol) の 2,2-dimethoxy-propane (2 ml) 溶液に室温で、*p*-toluenesulfonic acid (3 mg) を加えて 5 分間攪拌した。反応混合物をそのまま薄層シリカゲルクロマトグラフィー (10 % AcOEt in hexane) で精製し **41** (34.5 mg, 90 %) を得た。無色油状物 : IR ν_{\max} (CHCl₃): 3020, 1150, 1080 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.195 (88/100 x 3H, d, $J=6.1$ Hz, MeCH<), 1.213 (12/100 x 3H, d, $J=6.1$ Hz, MeCH<), 1.388, 1.447 (total 12/100 x 6H, each s, Me₂C<), 1.402, 1.454 (total 88/100 x 6H, each s, Me₂C<), 1.426 (88/100 x 1H, m, >CHCH₂S), 1.807 (12/100 x 1H, m, >CHCH₂S), 2.637 (12/100 x 1H, dd, $J=9.2, 12.8$ Hz, CHHSPh), 3.024 (12/100 x 1H, dd, $J=3.7, 12.8$ Hz, CHHSPh), 3.200 (88/100 x 2H, d, $J=7.3$ Hz, CH₂SPh), 3.683 (12/100 x 1H, dd, $J=10.5, 11.6$ Hz, CHHO), 3.808 (12/100 x 1H, dq, $J=9.8, 6.1$ Hz, CHMe), 3.964 (88/100 x 1H, dd, $J=2.4, 11.9$ Hz, CHHO), 3.990 (12/100 x 1H, dd, $J=5.0, 11.6$ Hz, CHHO), 4.117 (88/100 x 1H, dd, $J=1.2, 11.9$ Hz, CHHO), 4.227 (88/100 x 1H, dq, $J=2.4, 6.1$ Hz, >CHMe), 7.13-7.37 (5H, m, ArH). Exact Mass Calcd for C₁₄H₂₀O₂S: 252.1184. Found: 252.1184.

第二章第二節の実験

アミド (**42a-d**) の一般合成法

窒素雰囲気中、氷冷下 アミン (20 mmol) の無水 benzene (20 ml) 懸濁液 (または溶液) に AlMe_3 (1.0 M solution in hexane, 20 mmol) をゆっくり加え 20 分間攪拌。その後室温まで昇温し、さらに 40 分間攪拌した。ここで **39b** (又は **39d**) (5 mmol) の無水 benzene (30 ml) 溶液を滴下し 3 日間加熱還流した。反応液に 10 % 塩酸水溶液 (25 ml) を加えて過剰の AlMe_3 を分解し水にあけた。AcOEt:Et₂O=1:1 で抽出し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 % AcOEt in hexane) で精製し **42** をジアステレオマー混合物として得た。これらはローバーシリカゲルカラムクロマトグラフィーで *anti* 体、*syn* 体に分けることができた。

(2*S*,3*R*)-3-(*t*-Butyldimethylsiloxy)-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(phenylthiomethyl)butanamide (*anti*-**42a**) 及び (2*R*,3*R*)-3-(*t*-Butyldimethylsiloxy)-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(phenylthiomethyl)butanamide (*syn*-**42a**)

39b (1.79 g, 4.86 mmol) と 2,4-dimethoxybenzylamine hydrochloride (3.97 g, 19.44 mmol)、 AlMe_3 (1.0 M solution in hexane, 19.4 ml, 19.4 mmol) より **42a** (1.82 g, 77 %, *anti:syn*=79:21) を得た。淡黄色油状物: *Anal.* Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{SSi}$: C, 63.76; H, 8.03; N, 2.86; S, 6.55. Found: C, 63.71; H, 8.13; N, 2.84; S, 6.46.

anti-**42a**: $[\alpha]_D^{22}$ -21.11° ($c=2.24$, CHCl_3). IR ν_{max} (CHCl_3): 3350, 1665 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.024, 0.031 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.823 (9H, s, *t*-Bu), 1.05 (3H, d, $J=6.1$ Hz, MeCH <), 2.41 (1H, dt, $J=6.1, 7.4$ Hz, $>\text{CHCO}$), 3.04 (1H, dd, $J=6.1, 14.0$ Hz, CHHSPH), 3.36 (1H, dd, $J=7.9, 14.0$ Hz, CHHSPH), 3.77, 3.79 (total 6H, each s, OMe x 2), 4.11 (1H, quint, $J=6.1$ Hz, $>\text{CHMe}$), 4.27 (1H, dd, $J=6.1, 14.0$ Hz, NHCHHAr), 4.42 (1H, dd, $J=6.1, 14.0$ Hz, NHCHHAr), 6.48 (1H, brm, NH), 6.40-7.35 (8H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{SSi}$: 489.2366. Found: 489.2366.

syn-42a: $[\alpha]_D^{22} +0.748^\circ$ ($c=1.07$, CHCl_3). IR ν_{max} (CHCl_3): 3400, 1660 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.054, 0.072 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.78 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 1.18 (3H, d, $J=6.5$ Hz, $\text{MeCH}<$), 2.37 (1H, ddd, $J=3.7, 5.9, 8.9$ Hz, $>\text{CHCO}$), 3.30 (1H, dd, $J=8.9, 13.5$ Hz, CHHSPh), 3.51 (1H, dd, $J=5.9, 13.5$ Hz, CHHSPh), 3.78, 3.79 (total 6H, each s, $\text{OMe} \times 2$), 4.21-4.27 (1H, m, $>\text{CHMe}$), 4.24, 4.44 (total 2H, each dd, $J=5.5, 14.0$ Hz, NHCH_2Ar), 6.86 (1H, brs, NH), 6.40-7.40 (8H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{SSi}$: 489.2366. Found: 489.2359.

(2*S*,3*R*)-3-(*t*-Butyldimethylsiloxy)-*N*-(*p*-methoxybenzyl)-2-(phenylthiomethyl)-butanamide (*anti*-42b) 及 $\bar{\nu}$ (2*R*,3*R*)-3-(*t*-Butyldimethylsiloxy)-*N*-(*p*-methoxybenzyl)-2-(phenylthiomethyl)butanamide (*syn*-42b)

39b (207 mg, 0.564 mmol) と *p*-methoxybenzylamine (386 mg, 2.82 mmol)、 AlMe_3 (1.0 M solution in hexane, 2.8 ml, 2.8 mmol) より **42b** (202 mg, 78 %, *anti:syn*=80:20) を得た。黄色油状物。

anti-42b: $[\alpha]_D^{22} -19.80^\circ$ ($c=0.970$, CHCl_3). IR ν_{max} (CHCl_3): 3010, 1660 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.020, 0.034 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.80 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 1.09 (3H, d, $J=6.1$ Hz, $\text{MeCH}<$), 2.46 (1H, dt, $J=6.3, 7.9$ Hz, $>\text{CHCO}$), 3.03 (1H, dd, $J=6.3, 14.0$ Hz, CHHSPh), 3.40 (1H, dd, $J=7.9, 14.0$ Hz, CHHSPh), 3.79 (3H, s, OMe), 4.15 (1H, quint, $J=6.3$ Hz, $>\text{CHMe}$), 4.30, 4.41 (total 2H, each dd, $J=5.5, 14.6$ Hz, NHCH_2Ar), 6.44 (1H, brm, NH), 6.81-7.40 (9H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{SSi}$: 459.2263. Found: 459.2281.

syn-42b: $[\alpha]_D^{22} +14.44^\circ$ ($c=2.106$, CHCl_3). IR ν_{max} (CHCl_3): 3010, 1660 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.057, 0.079 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.76 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 1.21 (3H, d, $J=6.1$ Hz, $\text{MeCH}<$), 2.40 (1H, ddd, $J=3.7, 6.1, 9.2$ Hz, $>\text{CHCO}$), 3.05 (1H, dd, $J=9.2, 13.4$ Hz, CHHSPh), 3.28 (1H, dd, $J=6.1, 13.4$ Hz, CHHSPh), 3.79 (3H, s, OMe), 4.22 (1H, dd, $J=4.9, 14.7$ Hz, NHCH_2Ar), 4.25 (1H, dq, $J=3.7, 6.1$ Hz, $>\text{CHMe}$), 4.48 (1H, dd, $J=6.1, 14.7$ Hz, NHCH_2Ar), 6.90 (1H, brs, NH), 6.83-7.36 (9H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{SSi}$: 459.2260. Found: 459.2253.

(2*S*,3*R*)-3-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(phenylthiomethyl)butanamide (*anti*-42c) 及び ψ^{δ} (2*R*,3*R*)-3-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(phenylthiomethyl)butanamide (*syn*-42c)

39b (1.32 g, 2.67 mmol) と 2,4-dimethoxybenzylamine hydrochloride (1.64 g, 8.02 mmol)、AlMe₃ (1.0 M solution in hexane, 8.0 ml, 8.0 mmol) より **42c** (1.04 g, 63 %, *anti:syn*=88:12) を得た。淡黄色油状物。

anti-42c: $[\alpha]_D^{25}$ -10.20° (c=1.57, CHCl₃). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3375 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.93 (3H, d, *J*=6.1 Hz, MeCH<), 0.98 (9H, s, *t*-Bu), 2.58 (1H, dt, *J*=4.9, 7.3 Hz, >CHCO), 2.90 (1H, dd, *J*=7.3, 14.0 Hz, CHHSPH), 3.32 (1H, dd, *J*=7.3, 14.0 Hz, CHHSPH), 3.71, 3.79 (total 6H, each s, OMe x 2), 4.18 (1H, dq, *J*=4.9, 6.1 Hz, >CHMe), 4.32, 4.45 (total 2H, each dd, *J*=6.1, 14.0 Hz, NHCH₂Ar), 6.56 (1H, brt, *J*=6.1 Hz, NH), 6.3-7.7 (18H, m, ArH). Exact Mass Calcd for C₃₆H₄₃NO₄SSi: 613.2679. Found: 613.2677.

syn-42c: $[\alpha]_D^{26}$ +5.585° (c=0.716, CHCl₃). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3378 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.986 (9H, s, *t*-Bu), 1.08 (3H, d, *J*=6.7 Hz, MeCH<), 2.260 (1H, ddd, *J*=3.7, 6.7, 7.7 Hz, >CHCO), 3.174 (1H, dd, *J*=6.7, 13.4 Hz, CHHSPH), 3.24 (1H, dd, *J*=7.7, 13.4 Hz, CHHSPH), 3.72, 3.81 (total 6H, each s, OMe x 2), 4.10 (1H, dq, *J*=3.7, 6.7 Hz, >CHMe), 4.27, 4.40 (total 2H, each dd, *J*=5.5, 14.0 Hz, NHCH₂Ar), 6.20 (1H, brt, *J*=5.5 Hz, NH), 6.4-7.7 (18H, m, ArH). Exact Mass Calcd for C₃₆H₄₃NO₄SSi: 613.2681. Found: 613.2681.

(2*S*,3*R*)-3-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-*N*-(*p*-dimethoxybenzyl)-2-(phenylthiomethyl)butanamide (*anti*-42d) 及び ψ^{δ} (2*R*,3*R*)-3-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-*N*-(*p*-dimethoxybenzyl)-2-(phenylthiomethyl)butanamide (*syn*-42d)

39d (3.25 g, 6.61 mmol) と *p*-methoxybenzylamine (4.53 g, 33.1 mmol)、AlMe₃ (1.0 M solution in hexane, 33.1 ml, 33.1 mmol) より **42d** (3.35 g, 87 %, *anti:syn*=89:11) を得た。淡黄色油状物。

anti-42d: $[\alpha]_D^{23}$ -13.32° (c=2.82, CHCl₃). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3358, 1666 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (9H, s, *t*-Bu), 0.97 (3H, d, *J*=5.8 Hz, MeCH<), 2.62 (1H, dt, *J*=5.8, 7.0 Hz, >CHCO), 2.90 (1H, dd, *J*=7.0, 14.0 Hz, CHHSPH), 3.35

(1H, dd, $J=7.0, 14.0$ Hz, CHHSPH), 3.79 (3H, s, OMe), 4.21 (1H, quint, $J=5.8$ Hz, >CHMe), 4.31, 4.45 (total 2H, each dd, $J=5.5, 14.5$ Hz, NHCH₂Ar), 6.49 (1H, brs, NH), 6.84 (2H, d, $J=8.4$ Hz, Ar), 7.16-7.59 (17H, m, ArH). Exact Mass Calcd for C₃₅H₄₁NO₃SSi: 583.2577. Found: 583.2577.

syn-42d: $[\alpha]_D^{26} +5.585^\circ$ ($c=0.716$, CHCl₃). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3378 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.98 (9H, s, *t*-Bu), 1.11 (3H, d, $J=6.1$ Hz, MeCH<), 2.27 (1H, m, >CHCO), 3.18 (1H, dd, $J=6.7, 13.4$ Hz, CHHSPH), 3.26 (1H, dd, $J=8.6, 13.4$ Hz, CHHSPH), 3.80 (3H, s, OMe), 4.10 (1H, dq, $J=3.5, 6.1$ Hz, >CHMe), 4.13 (1H, dd, $J=4.9, 14.7$ Hz, NHCHHAr), 4.45 (1H, dd, $J=5.8, 14.7$ Hz, NHCHHAr), 6.05 (1H, brm, NH), 6.85-7.62 (19H, m, ArH). Exact Mass Calcd for C₃₅H₄₁NO₃SSi: 583.2574. Found: 583.2567.

β -アミドスルホキシド (34a-d) の一般合成法

スルフィド (*anti-42a-d*, 1 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液に過ヨウ素酸ナトリウム (NaIO₄, 1.5 mmol) を加え、室温で1晩攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し不溶物を濾過して除いた後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30-50 % AcOEt in hexane) で精製し対応するスルホキシド **34** を 1:1 のジアステレオマー混合物として得た。

(2*S*,3*R*)-3-(*t*-Butyldimethylsiloxy)-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(phenylsulfinylmethyl)butanamide (34a)

anti-42a (1.25 g, 2.55 mmol) と NaIO₄ (819 mg, 3.83 mmol) より **34a** (1.15 g, 89 %) を得た。無色油状物 : IR ν_{\max} (CHCl₃): 3460, 3400, 1660, 1620, 1595, 1040 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.0098, 0.021, 0.041, 0.048 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.79, 0.82 (total 9H, each s, *t*-Bu), 1.03, 1.09 (total 3H, each d, $J=6.1$ Hz, MeCH<), 2.76 (1/2 x 1H, dd, $J=3.0, 12.5$ Hz, CHHS), 2.69 (1/2 x 1H, q, $J=6.1$ Hz, >CHCO), 2.85 (1/2 x 1H, dd, $J=6.1, 13.5$ Hz, CHHS), 3.01 (1/2 x 1H, ddd, $J=3.0, 5.0, 10.5$ Hz, >CHCO), 3.26 (1H, dd, $J=10.5, 12.5$ Hz, CHHS), 3.37 (1H, dd, $J=6.1, 13.5$ Hz, CHHS), 3.78, 3.79, 3.79, 3.81 (total 6H, each s, OMe x 2), 3.96 (1/2 x 1H, quint, $J=6.1$ Hz, >CHMe), 4.11 (1/2 x 1H, dq, $J=5.0, 6.1$ Hz,

>CHMe), 4.15, 4.34 (total 1/2 x 2H, each dd, $J=5.5, 14.0$ Hz, NHCH_2Ar), 4.31, 4.50 (total 1/2 x 2H, each dd, $J=5.5, 15.0$ Hz, NHCH_2Ar), 6.70, 6.91 (total 1H, brt, $J=5.5$ Hz, NH), 6.39-7.69 (8H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{SSi}$: 505.2315. Found: 505.2314.

(2*S*,3*R*)-3-(*t*-Butyldimethylsiloxy)-*N*-(*p*-methoxybenzyl)-2-(phenylsulfinylmethyl)butanamide (34b)

anti-42b (155 mg, 0.339 mmol) と NaIO_4 (119 mg, 0.554 mmol) より 34b (125 mg, 78 %) を得た。無色油状物 : IR ν_{max} (CHCl_3): 3355, 1655, 1027 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.015, 0.029, 0.048 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.78, 0.79 (total 9H, each s, *t*-Bu), 1.05, 1.14 (total 3H, each d, $J=6.1$ Hz, MeCH <), 2.64 (1/2 x 1H, dd, $J=3.0, 12.8$ Hz, CHHS), 2.77 (1/2 x 1H, dt, $J=5.9, 6.1$ Hz, >CHCO), 2.85 (1/2 x 1H, dd, $J=6.1, 13.4$ Hz, CHHS), 3.06 (1/2 x 1H, ddd, $J=3.0, 4.9, 10.5$ Hz, >CHCO), 3.30 (1/2 x 1H, dd, $J=10.5, 12.8$ Hz, CHHS), 3.39 (1/2 x 1H, dd, $J=5.9, 13.4$ Hz, CHHS), 3.79, 3.80 (total 3H, each s, OMe), 3.99 (1/2 x 1H, dq, $J=4.9, 6.1$ Hz, >CHMe), 4.16, 4.23, 4.34, 4.53 (total 2H, each dd, $J=5.8, 14.3$ Hz, NHCH_2Ar), 4.16 (1/2 x 1H, m, >CHMe), 6.74, 6.95 (total 1H, brs, NH), 6.82-7.70 (9H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{SSi}$: 475.2213. Found: 475.2225.

(2*S*,3*R*)-3-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-*N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-(phenylsulfinylmethyl)butanamide (34c)

anti-12c (597 mg, 0.975 mmol) と NaIO_4 (417 mg, 1.95 mmol) より 34a (404 mg, 66 %) を得た。無色油状物 : IR ν_{max} (CHCl_3): 3450, 3390, 1660, 1039 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91, 0.94 (total 3H, each d, $J=6.0$ Hz, MeCH <), 0.976, 0.980 (total 9H, each s, *t*-Bu), 2.55 (1/2 x 1H, dd, $J=1.2, 11.3$ Hz, CHHS), 2.69 (1/2 x 1H, dd, $J=6.1, 13.5$ Hz, CHHS), 2.86 (1/2 x 1H, dt, $J=6.1, 4.5$ Hz, >CHCO), 3.13 (1/2 x 2H, m, >CHCO, CHHS), 3.35 (1/2 x 1H, dd, $J=6.1, 13.5$ Hz, CHHS), 3.72, 3.75, 3.78 (total 6H, each s, OMe x 2), 3.93, 4.09 (total 1H, each dq, $J=4.5, 6.0$ Hz, >CHMe), 4.23, 4.39 (total 1/2 x 2H, each dd, $J=5.1, 13.9$ Hz, NHCH_2Ar),

4.36, 4.54 (total 1/2 x 2H, each dd, $J=6.0, 13.9$ Hz, NHCH_2Ar), 6.68, 6.87 (total 1H, brn, NH), 6.39-7.62 (18H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{SSi-HOSPh}$: 503.2488. Found: 503.2486.

(2*S*,3*R*)-3-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-*N*-(*p*-methoxybenzyl)-2-(phenylsulfinyl-methyl)butanamide (34d)

anti-**42d** (2.43 g, 4.16 mmol) と NaIO_4 (1.34 g, 6.25 mmol) より **34d** (2.07 g, 83 %) を得た。無色粉末状物 : mp 41-43 °C (CH_2Cl_2 -hexane). IR ν_{max} (CHCl_3): 3450, 3380, 1655, 1040 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94, 1.00 (total 3H, each d, $J=6.1$ Hz, MeCH), 0.957, 0.959 (total 9H, each s, *t*-Bu), 2.55 (1/2 x 1H, d, $J=9.8$ Hz, CHHS), 2.72 (1/2 x 1H, dd, $J=6.1, 14.0$ Hz, CHHS), 2.92 (1/2 x 1H, dt, $J=4.5, 6.1$ Hz, $>\text{CHCO}$), 3.16 (1/2 x 2H, m, $>\text{CHCO}$, CHHS), 3.34 (1/2 x 1H, dd, $J=6.1, 14.0$ Hz, CHHS), 3.79 (3H, s, OMe), 3.97, 4.15 (total 1H, each m, $>\text{CHMe}$), 4.18, 4.55 (total 1/2 x 2H, each dd, $J=6.1, 14.6$ Hz, NHCH_2Ar), 4.36 (total 1/2 x 2H, m, NHCH_2Ar), 6.70, 6.93 (total 1H, each brn, NH), 6.82-7.62 (19H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{SSi-HOSPh}$: 473.2385. Found: 473.2380.

β -アミドスルホキシド (34a-d) とシリルケテンアセタール (8a) の反応の一般操作法

窒素雰囲気下、スルホキシド (**34**, 1 mmol) とシリルケテンアセタール (**8a**, 3-5 mmol) を触媒量のヨウ化亜鉛 (ZnI_2 , 0.05-0.1 mmol) 存在下、無水アセトニトリル (10 ml) 中、70°C で 8 時間反応させた。反応液を塩化メチレンで希釈、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt-hexane) で精製し対応する β -ラクタム (**35**) を得た。

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-(phenylthio)azetid-2-one (*trans*-**35a**) 及 β (3*S*,4*S*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-

1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-(phenylthio)azetidin-2-one (cis-35a)

34a (952 mg, 1.89 mmol) と **8a** (1.77 g, 9.43 mmol)、 ZnI_2 (60.3 mg, 0.189 mmol) より *trans*-**35a** (481 mg, 52%)、*cis*-**35a** (116 mg, 13%) を得た。淡黄色油状物。 *trans*-**35a**: $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -36.09° ($c=1.05$, CHCl_3)。 IR ν_{max} (CHCl_3): 1750, 1620, 1595 cm^{-1} 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.074, 0.015 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.77 (9H, s, *t*-Bu), 1.18 (3H, d, $J=6.7$ Hz, $\underline{\text{MeCH}}$ <), 2.92 (1H, dd, $J=2.4, 3.7$ Hz, 3-H), 3.74, 3.80 (total 6H, each s, OMe x 2), 4.14 (1H, dq, $J=3.7, 6.7$ Hz, $>\underline{\text{CHMe}}$), 4.29, 4.50 (2H, AB-q, $J=15.3$ Hz, NCH_2Ar), 4.91 (1H, d, $J=2.4$ Hz, 4-H), 6.35-7.40 (8H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{SSi-}t\text{-Bu}$: 430.1505. Found: 430.1504.

cis-**35a**: $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -35.08° ($c=1.23$, CHCl_3)。 IR ν_{max} (CHCl_3): 1745, 1615, 1590 cm^{-1} 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.012 (6H, s, Me_2Si), 0.93 (9H, s, *t*-Bu), 1.45 (3H, d, $J=6.7$ Hz, $\underline{\text{MeCH}}$ <), 3.44 (1H, t, $J=5$ Hz, 3-H), 3.59, 3.75 (total 6H, each s, OMe x 2), 4.11, 4.56 (2H, AB-q, $J=15.0$ Hz, NCH_2Ar), 4.43 (1H, m, $>\underline{\text{CHMe}}$), 4.95 (1H, d, $J=5.0$ Hz, 4-H), 6.15-7.31 (8H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{SSi}$: 487.2210. Found: 487.2198.

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-1-(*p*-methoxybenzyl)-4-(phenylthio)azetidin-2-one (*trans*-35b) 及 U^{S} (3*S*,4*S*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-1-(*p*-methoxybenzyl)-4-(phenylthio)azetidin-2-one (*cis*-35b)

34b (67.8 mg, 0.143 mmol) と **8a** (134 mg, 0.715 mmol)、 ZnI_2 (4.60 mg, 0.0143 mmol) より *trans*-**35b** (67.8 mg, 52%)、*cis*-**35b** (11.6 mg, 13%) を得た。淡黄色油状物。

trans-**35b**: $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -23.13° ($c=1.58$, CHCl_3)。 IR ν_{max} (CHCl_3): 1745, 1520 cm^{-1} 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.0098, 0.034 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.80 (9H, s, *t*-Bu), 1.17 (3H, d, $J=6.1$ Hz, $\underline{\text{MeCH}}$ <), 2.98 (1H, brs, 3-H), 3.79 (6H, s, OMe), 4.10, 4.63 (2H, AB-q, $J=15.0$ Hz, NCH_2Ar), 4.18 (1H, dq, $J=3.5, 6.1$ Hz, $>\underline{\text{CHMe}}$), 4.90 (1H, d, $J=1.8$ Hz, 4-H), 6.80, 7.10 (total 4H, each d, $J=8.6$ Hz, ArH), 7.14-7.35 (5H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{SSi-}t\text{-Bu}$: 400.1400. Found: 400.1400.

cis-**35b**: $[\alpha]_D^{22}$ -33.83° (c=0.541, CHCl₃). IR ν_{\max} (CHCl₃): 1745 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.11, 0.12 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.92 (9H, s, *t*-Bu), 1.44 (3H, d, *J*=6.1 Hz, MeCH<), 3.46 (1H, t, *J*=4.8 Hz, 3-H), 3.76 (3H, s, OMe), 3.94, 4.65 (2H, AB-q, *J*=15.0 Hz, NCH₂Ar), 4.43 (1H, dq, *J*=4.8, 6.1 Hz, >CHMe), 4.96 (1H, d, *J*=4.8 Hz, 4-H), 6.70, 6.80 (total 4H, each d, *J*=8.5 Hz, ArH), 6.83-7.33 (5H, m, ArH). Exact Mass Calcd for C₂₅H₃₅NO₃SSi-*t*-Bu: 400.1403. Found: 400.1411.

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)ethyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-(phenylthio)azetidin-2-one (*trans*-**35c**) 及 ʘ⁸ (3*S*,4*S*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)ethyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-(phenylthio)azetidin-2-one (*cis*-**35c**)

34c (371 mg, 0.590 mmol) と **8a** (555 mg, 2.95 mmol)、ZnI₂ (18.8 mg, 0.0590 mmol) より *trans*-**35c** (189 mg, 52%)、*cis*-**35c** (42.9 mg, 12%) を得た。淡黄色油状物。 *trans*-**35c**: $[\alpha]_D^{27}$ -22.88° (c=0.961, CHCl₃). IR ν_{\max} (CHCl₃): 1740, 1620, 1590 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.93 (9H, s, *t*-Bu), 1.00 (3H, d, *J*=6.1 Hz, MeCH<), 2.95 (1H, dd, *J*=2.4, 5.3 Hz, 3-H), 3.68, 3.78 (total 6H, each s, OMe x 2), 4.26 (1H, dq, *J*=5.3, 6.1 Hz, >CHMe), 4.27, 4.54 (2H, AB-q, *J*=15.2 Hz, NCH₂Ar), 4.85 (1H, d, *J*=2.4 Hz, 4-H), 6.37 (18H, m, ArH). Exact Mass Calcd for C₃₆H₄₁NO₄SSi: 611.2525. Found: 611.2526.

cis-**35c**: $[\alpha]_D^{23}$ -26.01° (c=0.961, CHCl₃). IR ν_{\max} (CHCl₃): 1750, 1615, 1590 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.07 (9H, s, *t*-Bu), 1.30 (3H, d, *J*=6.7 Hz, MeCH<), 3.48 (1H, d, *J*=4.2, 5.1 Hz, 3-H), 3.60, 3.76 (total 6H, each s, OMe x 2), 4.15, 4.60 (2H, AB-q, *J*=15.1 Hz, NCH₂Ar), 4.38 (1H, dq, *J*=4.2, 6.7 Hz, >CHMe), 4.97 (1H, d, *J*=5.1 Hz, 4-H), 6.2-7.9 (18H, m, ArH). Exact Mass Calcd for C₃₆H₄₁NO₄SSi: 611.2526. Found: 611.2534.

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)ethyl]-1-(*p*-methoxybenzyl)-4-(phenylthio)azetidin-2-one (*trans*-**35d**) 及 ʘ⁸ (3*S*,4*S*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)ethyl]-1-(*p*-methoxybenzyl)-4-(phenylthio)azetidin-2-one (*cis*-**35d**)

34d (61.5 mg, 0.103 mmol) と **8a** (96.5 mg, 0.513 mmol)、ZnI₂ (3.30 mg,

0.0103 mmol) より *trans*-**35d** (36.3 mg, 60 %), *cis*-**35a** (13.5 mg, ただし、このものは *anti*-**42d** との分離不可能な混合物 (*cis*-**35d**:*anti*-**42d**=8:5) である。) を得た。淡黄色油状物. *trans*-**35d**: $[\alpha]_D^{25}$ -20.29° (c=0.273, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.96 (9H, s, *t*-Bu), 0.99 (3H, d, *J*=6.7 Hz, MeCH<), 2.99 (1H, dd, *J*=1.8, 4.9 Hz, 3-H), 3.78 (3H, s, OMe), 4.10, 4.63 (2H, AB-q, *J*=14.6 Hz, NCH₂Ar), 4.22 (1H, dq, *J*=4.9, 6.7 Hz, >CHMe), 4.84 (1H, d, *J*=1.8 Hz, 4-H), 6.7-7.6 (19H, m, ArH). Exact Mass Calcd for C₃₅H₃₉NO₃SSi:581.2417. Found: 581.2417. Anal. Calcd for C₃₅H₃₉NO₃SSi: C, 72.25; H, 6.76; N, 2.41; S, 5.51. Found: C, 72.31; H, 6.71; N, 2.37; S, 5.42.

cis-**35d**: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.07 (9H, s, *t*-Bu), 1.30 (3H, d, *J*=6.7 Hz, MeCH<), 3.50 (1H, d, *J*=4.3, 5.5 Hz, 3-H), 3.76 (3H, s, OMe), 3.96, 4.70 (2H, AB-q, *J*=15.3 Hz, NCH₂Ar), 4.37 (1H, dq, *J*=4.3, 6.7 Hz, >CHMe), 4.98 (1H, d, *J*=5.5 Hz, 4-H), 6.7-7.8 (19H, m, ArH). MS *m/z*: 524 (M⁺-*t*-Bu).

4-Phenylsulfinylazetidin-2-one (43a-d) の一般合成法

氷冷下、4-phenylthioazetidin-2-one (**35**, 1 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に *m*-CPBA (80 %, 1 mmol) を加え 30 分間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 % AcOEt in hexane) で精製し対応するスルホキシドをジアステレオマー混合物として得た。

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-(phenylsulfinyl)azetidin-2-one (*trans*-**43a**)

trans-**35a** (358 mg, 0.734 mmol) と *m*-CPBA (80 %, 166 mg, 0.771 mmol) より *trans*-**43a** (330 mg, 89 %) を得た。淡黄色油状物: IR ν_{\max} (CHCl₃): 1765, 1615, 1590, 1050 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: -0.11, -0.10, -0.10, -0.01 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.001 (55/100 x 3H, d, *J*=6.5 Hz, MeCH<), 0.70, 0.88 (total 9H, each s, *t*-Bu), 0.97 (45/100 x 3H, d, *J*=6.5 Hz, MeCH<), 3.01 (45/100 x 1H, dd, *J*=1.8, 3.5 Hz, 3-H), 3.50 (55/100 x 1H, brs, 3-H), 3.78, 3.79, 3.81, 3.90 (total 6H, each

s, OMe x 2), 4.03-4.11 (1H, m, >CHMe), 4.14, 4.45 (45/100 x 2H, AB-q, $J=14.7$ Hz, NCH₂Ar), 4.40 (55/100 x 1H, d, $J=1.8$ Hz, 4-H), 4.51, 4.81 (55/100 x 2H, AB-q, $J=14.7$ Hz, NCH₂Ar), 4.60 (45/100 x 1H, d, $J=1.8$ Hz, 4-H), 6.38-7.52 (8H, m, ArH). Exact Mass Calcd for C₂₆H₃₇NO₅SSi-*t*-Bu: 446.1457. Found: 446.1458. (このものは 55:45 の異性体混合物である。)

(3*S*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-(phenylsulfinyl)azetidin-2-one (43a, *trans/cis* mixture)

35a (*trans/cis*=4.1/1, 34.3 mg, 0.0704 mmol) と *m*-CPBA (80 %, 15.2 mg, 0.0704 mmol) より 43a (*trans/cis* mixture, 29.0 mg, 82 %) を得た。黄色油状物: IR ν_{\max} (CHCl₃): 1770, 1040 cm⁻¹. MS m/z : 378 (M⁺-S(O)Ph), 377 (M⁺-HOSPh). ¹H-NMR (CDCl₃) (signals of *cis*-43a) δ : 0.14, 0.16, 0.68, 0.18 (total 20/100 x 6H, each s, Me₂Si), 0.89, 0.98 (total 20/100 x 9H, each s, *t*-Bu), 1.39, 1.53 (total 20/100 x 3H, d, $J=6.1$ Hz, MeCH<), 2.77, 4.20 (10/100 x 2H, AB-q, $J=15.0$ Hz, NCH₂Ar), 3.42 (10/100 x 1H, dd, $J=5.0, 9.5$ Hz, 3-H), 3.52, 4.63 (10/100 x 2H, AB-q, $J=15.0$ Hz, NCH₂Ar), 3.55 (10/100 x 1H, dd, $J=3.5, 5.0$ Hz, 3-H), 3.62, 3.67, 3.73, 3.75 (total 20/100 x 6H, each s, OMe x 2), 4.26, 4.34 (total 20/100 x 1H, each d, $J=5.0$ Hz, 4-H), 4.60 (10/100 x 1H, m, >CHMe), 4.76 (10/100 x 1H, dq, $J=9.5, 6.1$ Hz, >CHMe), 6.08-7.70 (20/100 x 8H, m, ArH). (このものは 4:4:1:1 の異性体混合物である。)

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-1-(*p*-methoxybenzyl)-4-(phenylsulfinyl)azetidin-2-one (*trans*-43b)

trans-35b (110 mg, 0.241 mmol) と *m*-CPBA (80 %, 57.2 mg, 0.265 mmol) より *trans*-43b (330 mg, 89 %) を得た。無色油状物: IR ν_{\max} (CHCl₃): 1760, 1610, 1590, 1060 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : -0.049, -0.040, -0.008, 0.002 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.16 (55/100 x 3H, d, $J=6.7$ Hz, MeCH<), 0.79 (9H + 45/100 x 3H, s, *t*-Bu, MeCH<), 3.22 (45/100 x 1H, m, 3-H), 3.54 (55/100 x 1H, brs, 3-H), 3.78, 3.83 (total 3H, each s, OMe), 4.04, 4.56 (45/100 x 2H, AB-q, $J=15.0$ Hz, NCH₂Ar), 4.14 (1H, m, >CHMe), 4.34 (55/100 x 1H, d, $J=2.0$ Hz, 4-H), 4.45,

4.61 (55/100 x 2H, AB-q, $J=15.0$ Hz, NCH_2Ar), 4.53 (45/100 x 1H, d, $J=2.0$ Hz, 4-H), 6.7-7.6 (9H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{SSi-}t\text{-Bu}$: 416.1350. Found: 416.1347. (このものは 55:45 の異性体混合物である。)

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)ethyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-(phenylsulfanyl)azetidin-2-one (trans-43c)

trans-35c (171 mg, 0.279 mmol) と *m*-CPBA (80 %, 66.2 mg, 0.307 mmol) より *trans*-43c (330 mg, 89 %) を得た。無色油状物: IR ν_{max} (CHCl_3): 1770, 1050 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.11 (45/100 x 3H, d, $J=6.1$ Hz, MeCH <), 0.88, 0.96 (total 9H, each s, *t*-Bu), 0.90 (55/100 x 3H, d, $J=6.1$ Hz, MeCH <), 3.15 (45/100 x 1H, dd, $J=1.8, 6.1$ Hz, 3-H), 3.54 (55/100 x 1H, brs, 3-H), 3.66, 3.79, 3.79, 3.90 (total 6H, each s, OMe x 2), 3.99, 5.00 (45/100 x 2H, AB-q, $J=14.6$ Hz, NCH_2Ar), 4.05 (45/100 x 1H, quint, $J=6.1$ Hz, $>\text{CHMe}$), 4.14, 4.45 (45/100 x 2H, AB-q, $J=14.7$ Hz, NCH_2Ar), 4.40 (55/100 x 1H, d, $J=1.8$ Hz, 4-H), 4.18 (55/100 x 1H, dq, $J=2.0, 6.1$ Hz, $>\text{CHMe}$), 4.52 (45/100 x 1H, d, $J=1.8$ Hz, 4-H), 4.60 (55/100 x 2H, AB-q, $J=14.7$ Hz, NCH_2Ar), 6.28-7.66 (18H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{SSi-}t\text{-Bu}$: 570.1767. Found: 570.1757. (このものは 55:45 の異性体混合物である。)

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)ethyl]-1-(*p*-methoxybenzyl)-4-(phenylsulfanyl)azetidin-2-one (trans-43d)

trans-35d (78.1 mg, 0.134 mmol) と *m*-CPBA (80 %, 28.3 mg, 0.148 mmol) より *trans*-43c (66.4 mg, 83 %) を得た。無色油状物: IR ν_{max} (CHCl_3): 1765, 1050 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.059, 0.71 (total 3H, each d, $J=6.1$ Hz, MeCH <), 0.96, 0.97 (total 9H, each s, *t*-Bu), 3.30 (41/100 x 1H, dd, $J=1.8, 5.5$ Hz, 3-H), 3.56 (59/100 x 1H, brs, 3-H), 3.77, 3.81 (total 3H, each s, OMe), 3.94, 4.55 (45/100 x 2H, AB-q, $J=15.3$ Hz, NCH_2Ar), 4.10 (41/100 x 1H, quint, $J=6.1$ Hz, $>\text{CHMe}$), 4.23 (59/100 x 1H, dq, $J=1.8, 6.1$ Hz, $>\text{CHMe}$), 4.48 (1H, brs, 4-H), 4.54, 4.65 (59/100 x 2H, AB-q, $J=15.3$ Hz, NCH_2Ar), 6.71-7.63 (19H, m, Ar). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{SSi-}t\text{-Bu}$: 540.1663. Found: 540.1663. (このものは 59:41 の

異性体混合物である。)

4-スルフィニルアゼチジノン (43a-d) とシリルケテンアセタール (8c) の反応の一般操作法

窒素雰囲気下、4-スルフィニルアゼチジノン (43, 0.1 mmol) とシリルケテンアセタール (8c, 0.2 mmol) を触媒量のヨウ化亜鉛 (ZnI_2 , 0.01 mmol) 存在下、無水アセトニトリル (1 ml) 中、室温で3時間反応させた。反応液を塩化メチレンで希釈、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、水層を塩化メチレンで抽出、合せた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30% AcOEt in hexane) で精製し対応する β -ラクタムエステル (44) を得た。

(3S,4R)-4-(Benzyloxycarbonylmethyl)-3-[(R)-(t-butyl)dimethylsiloxy]ethyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)azetid-2-one (44a)

i) *trans*-43a (21.7 mg, 0.0431 mmol) と 8c (19.2 mg, 0.086 mmol) と ZnI_2 (1.40 mg, 0.0862 mmol) より 44a (18.4 mg, 81%) を得た。無色油状物: $[\alpha]_D^{22}$ -3.675° ($c=0.816$, CHCl_3). IR ν_{max} (CHCl_3): 1740, 1615, 1590 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.024, 0.023 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.79 (9H, s, *t*-Bu), 1.10 (3H, d, $J=6.1$ Hz, MeCH), 2.49 (1H, dd, $J=7.0, 14.6$ Hz, CHHCO_2), 2.71 (1H, dd, $J=5.5, 14.6$ Hz, CHHCO_2), 2.88 (1H, dd, $J=1.8, 4.0$ Hz, 3-H), 3.77 (6H, s, OMe x 2), 3.96 (1H, m, 4-H), 4.14 (1H, dq, $J=4.0, 6.1$ Hz, $>\text{CHMe}$), 4.20, 4.33 (2H, AB-q, $J=15.0$ Hz, NCH_2Ar), 5.03 (2H, s, CH_2Ph), 6.40-7.36 (8H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{Si}$: 527.2700. Found: 527.2695. ii) 43a (*trans/cis*=4.1:1, 45.5 mg, 0.0903 mmol) と 8c (30.1 mg, 0.135 mmol) と ZnI_2 (2.90 mg, 0.00903 mmol) より 44a (35.6 mg, 75%) を得た。

(3S,4R)-4-(Benzyloxycarbonylmethyl)-3-[(R)-(t-butyl)dimethylsiloxy]ethyl]-1-(p-methoxybenzyl)azetid-2-one (44b)

trans-43b (32.6 mg, 0.0691 mmol) と 8c (30.7 mg, 0.138 mmol) と ZnI_2 (2.00

mg, 0.00691 mmol) より **44b** (22.0 mg, 64 %) を得た。無色油状物: $[\alpha]_D^{26} -3.506^\circ$ ($c=1.11$, CHCl_3). IR ν_{\max} (CHCl_3): 1740, 1615 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.022, 0.052 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.84 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 1.15 (3H, d, $J=6.1$ Hz, MeCH <), 2.54 (2H, dd, $J=3.8, 6.7$ Hz, CH_2CO_2), 2.88 (1H, dd, $J=2.1, 4.5$ Hz, 3-H), 3.76 (3H, s, OMe), 4.00 (1H, dt, $J=2.1, 6.7$ Hz, 4-H), 4.16 (1H, dq, $J=4.5, 6.1$ Hz, $>\text{CHMe}$), 4.25, 4.30 (2H, AB-q, $J=15.0$ Hz, NCH_2Ar), 5.01 (2H, d, $J=2.6$ Hz, CH_2Ph), 6.81, 7.16 (total 4H, each d, $J=8.5$ Hz, ArH), 7.2-7.4 (5H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{Si-}t\text{-Bu}$: 440.1890. Found: 440.1887.

(3*S*,4*R*)-4-(Benzyloxycarbonylmethyl)-3-[(*R*)-(*t*-butyldiphenylsiloxy)ethyl]-1-(2,4-dimethoxybenzyl)azetidin-2-one (**44c**)

43c (72.7 mg, 0.116 mmol) と **8c** (51.5 mg, 0.232 mmol) と ZnI_2 (3.70 mg, 0.0116 mmol) より **44c** (47.8 mg, 63 %) を得た。無色油状物: $[\alpha]_D^{30} -3.79^\circ$ ($c=0.816$, CHCl_3). IR ν_{\max} (CHCl_3): 1740, 1620, 1590 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.945 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 0.948 (3H, d, $J=6.1$ Hz, MeCH <), 2.52, 2.72 (total 2H, each dd, $J=6.1, 15.3$ Hz, CH_2CO_2), 2.92 (1H, dd, $J=2.0, 4.8$ Hz, 3-H), 3.73, 3.76 (total 6H, s, OMe x 2), 3.98 (1H, dt, $J=2.0, 6.1$ Hz, 4-H), 4.19 (1H, m, $>\text{CHMe}$), 4.22, 4.37 (2H, AB-q, $J=15.3$ Hz, NCH_2Ar), 5.01 (2H, s, CH_2Ph), 6.3-7.3 (18H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{NO}_6\text{Si-}t\text{-Bu}$: 594.2312. Found: 594.2319.

(3*S*,4*R*)-4-(Benzyloxycarbonylmethyl)-3-[(*R*)-(*t*-butyldiphenylsiloxy)ethyl]-1-(*p*-methoxybenzyl)azetidin-2-one (**44d**)

43d (50.2 mg, 0.0841 mmol) と **8c** (28.0 mg, 0.126 mmol) と ZnI_2 (2.30 mg, 0.00841 mmol) より **44d** (28.0 mg, 54 %) を得た。淡黄色油状物: IR ν_{\max} (CHCl_3): 1740 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 0.99 (3H, d, $J=6.5$ Hz, MeCH <), 2.54 (2H, d, $J=6.0$ Hz, CH_2CO_2), 2.91 (1H, dd, $J=2.4, 5.5$ Hz, 3-H), 3.75 (3H, s, OMe), 3.99 (1H, dt, $J=2.4, 6.0$ Hz, 4-H), 4.15 (1H, m, $>\text{CHMe}$), 4.26 (2H, s, NCH_2Ar), 4.97 (2H, s, CH_2Ph), 6.74, 7.09 (total 4H, each d, $J=9.0$ Hz, ArH), 7.21-7.73 (15H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{Si-}t\text{-Bu}$: 564.2206. Found: 564.2211.

(3*S*,4*R*)-4-(Benzyloxycarbonylmethyl)-3-[(*R*)-(t-butyl)dimethylsiloxy]ethyl]-azetidin-2-one (45)

窒素雰囲気下、**44a** (15.3 mg, 0.0290 mmol) と $K_2S_2O_8$ (78.3 mg, 0.290 mmol) 及び K_2HPO_4 (25.2 mg, 0.145 mmol) の無水アセトニトリル／水 (1/1, 2 ml) 溶液中、65-75 °C にて 1.5 時間反応させた。反応液を酢酸エチルで希釈、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、さらに水層を酢酸エチルで抽出、合せた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (40 % AcOEt in hexane) で精製し **45** (6.10 mg, 56 %) を得た。無色結晶: $[\alpha]_D^{24} +14.46^\circ$ ($c=0.558$, $CHCl_3$). mp 91-92 °C (hexane). (lit.³⁴) $[\alpha]_D^{24} +17.4^\circ$ ($c=1.57$, $CHCl_3$). mp 92-93 °C (hexane)). IR ν_{max} ($CHCl_3$): 3450, 1760, 1730 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.066, 0.70 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.87 (9H, s, *t*-Bu), 1.19 (3H, d, $J=6.1$ Hz, \underline{MeCH} <), 2.61 (1H, dd, $J=9.8, 16.4$ Hz, $\underline{CHHCO_2}$), 2.79 (1H, dd, $J=3.6, 16.4$ Hz, $\underline{CHHCO_2}$), 2.81 (1H, dd, $J=2.0, 5.0$ Hz, 3-H), 3.99 (1H, ddd, $J=2.0, 3.6, 9.8$ Hz, 4-H), 4.18 (1H, dq, $J=5.0, 6.1$ Hz, $>\underline{CHMe}$), 5.15 (2H, s, CH_2Ph), 6.01 (1H, s, NH), 7.26-7.39 (5H, m, ArH). (これらの値は文献値³⁴) とよく一致している。)

第二章第三節の実験

(2*S*,3*R*)-3-(*t*-Butyldimethylsiloxy)-2-(phenylthiomethyl)butanamide (*anti*-46a) 及び (2*R*,3*R*)-3-(*t*-Butyldimethylsiloxy)-2-(phenylthiomethyl)butanamide (*syn*-46a)

42 の一般合成法と同様に 39b (646 mg, 1.75 mmol) と塩化アンモニウム (376 mg, 7.02 mmol)、AlMe₃ (1.0 M solution in hexane, 7.0 ml, 7.0 mmol) より 46a (526 mg, 89 %, *anti:syn*=80:20) を得た。

anti-46a: 無色結晶、mp 67-68 °C (hexane), $[\alpha]_D^{20} +10.4^\circ$ (c=0.82, CHCl₃). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3500, 3350, 1680 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.06, 0.09 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.888 (9H, s, *t*-Bu), 1.16 (3H, d, *J*=6.0 Hz, MeCH<), 2.56 (1H, dt, *J*=6.0, 7.3 Hz, >CHCO), 2.96 (1H, dd, *J*=7.3, 13.9 Hz, CHHSPH), 3.39 (1H, dd, *J*=7.3, 13.9 Hz, CHHSPH), 4.19 (1H, quint, *J*=6.0 Hz, >CHMe), 5.38, 6.31 (total 2H, each brs, NH₂), 7.16-7.38 (5H, m, ArH). Exact Mass Calcd for C₁₇H₂₉NO₂SSi: 339.1685. Found: 339.1680. Anal. Calcd for C₁₇H₂₉NO₂SSi: C, 60.13; H, 8.61; N, 4.12; S, 9.44. Found: C, 60.27; H, 8.75; N, 4.13; S, 9.32.

syn-46a: 無色油状物、 $[\alpha]_D^{20} -4.4^\circ$ (c=0.39, CHCl₃). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3500, 3350, 1680 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.14 (6H, s, Me₂Si), 0.91 (9H, s, *t*-Bu), 1.26 (3H, d, *J*=6.1 Hz, MeCH<), 2.40 (1H, ddd, *J*=3.8, 6.3, 8.3 Hz, >CHCO), 3.08 (1H, dd, *J*=8.3, 13.3 Hz, CHHSPH), 3.26 (1H, dd, *J*=6.3, 13.3 Hz, CHHSPH), 4.28 (1H, dq, *J*=3.8, 6.1 Hz, >CHMe), 5.38, 6.31 (total 2H, each brs, NH₂), 7.16-7.38 (5H, m, ArH). Exact Mass Calcd for C₁₇H₂₉NO₂SSi- *t*-Bu: 282.0992. Found: 282.0975.

(2*S*,3*R*)-3-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-2-(phenylthiomethyl)butanamide (*anti*-46b) 及び (2*R*,3*R*)-3-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-2-(phenylthiomethyl)butanamide (*syn*-46b)

42 の一般合成法と同様に 39d (1.30 g, 2.64 mmol) と塩化アンモニウム (705 mg, 13.2 mmol)、AlMe₃ (1.0 M solution in hexane, 13.2 ml, 13.2 mmol) より 46b (920 mg, 75 %, *anti:syn*=88:12) を得た。

anti-46b: 無色結晶、mp 94-97 °C (hexane), $[\alpha]_D^{22} +27.11^\circ$ (c=1.51, CHCl₃). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3500, 3400, 3350, 1680 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.03 (3H, d, *J*=6.1

Hz, MeCH<), 1.09 (9H, s, *t*-Bu), 2.72 (1H, dt, $J=4.3, 7.3$ Hz, >CHCO), 2.83 (1H, dd, $J=7.3, 14.0$ Hz, CHHSPh), 3.31 (1H, dd, $J=7.3, 14.0$ Hz, CHHSPh), 4.25 (1H, dq, $J=4.3, 6.1$ Hz, >CHMe), 5.46, 6.33 (total 2H, each brs, NH₂), 7.15-7.34 (15H, m, ArH). Exact Mass Calcd for C₂₇H₃₃NO₂SSi-*t*-Bu: 406.1295. Found: 406.1288.

syn-46b: 無色結晶、mp 142-144 °C (CH₂Cl₂/hexane), $[\alpha]_D^{22} +29.74^\circ$ ($c=1.049$, CHCl₃). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3500, 3400, 3350, 1680 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.06 (9H, s, *t*-Bu), 1.14 (3H, d, $J=6.7$ Hz, MeCH<), 2.33 (1H, dt, $J=3.1, 7.3$ Hz, >CHCO), 3.22 (1H, d, $J=7.3$ Hz, CHHSPh), 3.23 (1H, d, $J=7.3$ Hz, CHHSPh), 4.15 (1H, dq, $J=3.1, 6.7$ Hz, >CHMe), 5.33, 5.83 (total 2H, each brs, NH₂), 7.15-7.22 (15H, m, ArH). Anal. Calcd for C₂₇H₃₃NO₂SSi: C, 69.93; H, 7.17; N, 3.02; S, 6.90. Found: C, 70.15; H, 7.16; N, 3.09; S, 6.90.

(2S,3R)-3-Hydroxy-2-(phenylthiomethyl)butanamide (47)

i) 窒素雰囲気下、*anti-46a* (934 mg, 2.76 mmol) の無水アセトニトリル (18 ml) 溶液中、氷冷下、BF₃ · OEt₂ (0.78 ml, BF₃=47 %) を滴下し、15分間反応させた。反応液を塩化メチレンで希釈、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、水層を塩化メチレンで抽出、合せた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を再結晶し **47** (614 mg, 99 %) を得た。無色結晶: mp 117.5-119 °C (CH₂Cl₂ - hexane). $[\alpha]_D^{19} -109.4^\circ$ ($c=0.38$, MeOH). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3200-3500, 1675 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃ with CD₃OD) δ : 1.17 (3H, d, $J=6.5$ Hz, MeCH<), 2.47 (1H, m, >CHCO), 2.72 (1H, brs, OH), 3.19 (2H, d, $J=7.0$ Hz, CH₂SPh), 4.02 (1H, m, >CHMe), 5.96, 6.47 (total 2H, each brm, NH₂), 7.09-7.40 (5H, m, ArH). Exact Mass Calcd for C₁₁H₁₅NO₂S: 225.0823. Found: 225.0833. Anal. Calcd for C₁₁H₁₅NO₂S: C, 58.64; H, 6.71; N, 6.22; S, 14.23. Found: C, 58.45; H, 6.84; N, 6.25; S, 13.99. ii) *anti-46b* (521.6 mg, 1.127 mmol) のTHF (10 ml) 溶液に、氷冷下、Bu₄NF · xH₂O (710 mg) のTHF (10 ml) 溶液を加えた。5分間攪拌した後、塩化メチレンで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を再結晶し **47** (208 mg, 83 %) を得た。

(2S,3R)-3-[(Methanesulfonyl)oxy]-2-(phenylthiomethyl)butanamide (48)

窒素雰囲気下、**47** (40.0 mg, 0.178 mmol) の無水塩化メチレン (3 ml) 中、氷冷下、トリエチルアミン (0.05 ml, 0.359 mmol)、メタンスルホニルクロリド (0.03 ml, 0.178 mmol) を滴下し、10 分間反応させた。反応液を塩化メチレンで希釈、水で洗浄、水層を塩化メチレンで抽出、合せた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 % MeOH in CH₂Cl₂) で精製し **48** (46.2 mg, 85 %) を得た。無色油状物: $[\alpha]_D^{19} +2.8^\circ$ (c=0.69, CHCl₃). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3520, 3400, 1690, 1355, 1330, 1175 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (3H, d, *J*=7 Hz, MeCH<), 2.71-2.87 (1H, m, >CHCO), 3.02 (3H, s, MeSO₂), 3.13-3.24 (2H, m, CH₂SPh), 5.29 (1H, quint, *J*=7 Hz, >CHMe), 5.89 (2H, brs, NH₂), 7.16-7.36 (5H, m, ArH). Exact Mass Calcd for C₁₂H₁₇NO₄S₂: 303.0596. Found: 303.0586.

(2S)-2-(Phenylthiomethyl)butanamide (49)

窒素雰囲気下、**48** (746 mg, 2.20 mmol) のジメトキシエタン (25 ml) 溶液中、ヨウ化ナトリウム (1.65 g, 11.0 mmol)、亜鉛末 (1.43 g, 21.9 mmol) を加え 3.5 時間加熱還流した。亜鉛末をセライトを用いて除き、母液を約半分の量まで濃縮した。さらに溶液を塩化メチレンで希釈、水で洗浄、水層を塩化メチレンで抽出、合せた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 % MeOH in CH₂Cl₂) で精製し **49** (443 mg, 96 %) を得た。無色結晶: mp 78-79 °C (CH₂Cl₂-hexane). $[\alpha]_D^{23} -61.8^\circ$ (c=0.21, CHCl₃). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3530, 3490, 3400, 1680 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.936 (3H, t, *J*=7.2 Hz, MeCH₂), 1.63 (2H, m, CH₂Me), 2.29 (1H, m, >CHCO), 3.00 (1H, dd, *J*=5.6, 13.0 Hz, CHHSPH), 3.21 (1H, dd, *J*=8.6, 13.0 Hz, CHHSPH), 5.69, 6.07 (total 2H, each brs, NH₂), 7.31 (5H, brs, ArH). Anal. Calcd for C₁₁H₁₅NOS: C, 63.12; H, 7.22; N, 6.69; S, 15.32. Found: C, 62.97; H, 7.11; N, 6.66; S, 15.15.

(2S)-2-(Phenylsulfinylmethyl)butanamide (50)

34の場合と同様に 49 (398 mg, 1.903 mmol) と NaIO₄ (611 mg, 2.86 mmol) より 50 (390 mg, 92 %) をジアステレオマーの混合物として得た。無色結晶 : mp 161-170 °C (CH₂Cl₂-hexane). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3475, 3420, 1680, 1035 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.90 (17/100 x 3H, each t, *J*=7.3 Hz, Me), 1.02 (83/100 x 3H, each t, *J*=7.3 Hz, Me), 1.85 (83/100 x 2H, quint, *J*=7.3 Hz, CH₂Me), 1.86 (17/100 x 2H, quint, *J*=7.3 Hz, CH₂Me), 2.74 (17/100 x 1H, dd, *J*=2.9, 13.0 Hz, CHHS), 2.79 (1H, m, >CHCO), 2.86 (83/100 x 1H, dd, *J*=7.5, 13.4 Hz, CHHS), 3.16 (83/100 x 1H, dd, *J*=4.9, 13.4 Hz, CHHS), 3.18 (17/100 x 1H, dd, *J*=2.5, 13.0 Hz, CHHS), 5.42, 6.04 (total 83/100 x 2H, each brs, NH₂), 5.67, 6.43 (total 17/100 x 2H, each brs, NH₂), 7.49-7.68 (5H, m, ArH). Anal. Calcd for C₁₁H₁₅NO₂S: C, 58.64; H, 6.71; N, 6.22; S, 14.23. Found: C, 58.25; H, 6.69; N, 6.16; S, 14.05.

(3*S*)-*N*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-3-ethyl-4-(phenylthio)azetidin-2-one (51)

35の場合と同様に 50 (47.5 mg, 0.211 mmol) と 8a (139 mg, 0.739 mmol) と ZnI₂ (6.70 mg, 0.0211 mmol) より 51 (36.6 mg, 54 %) をジアステレオマー混合物 (*cis* : *trans* = 63 : 37) として得た。淡黄色油状物: IR ν_{\max} (CHCl₃): 1745 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.17, 0.18, 0.225, 0.231 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.81 (37/100 x 3H, t, *J*=7.3 Hz, Me), 0.91, 0.92 (total 9H, each s, *tert*-Bu), 1.01 (63/100 x 3H, t, *J*=7.3 Hz, Me), 1.52-1.90 (2H, m, CH₂Me), 3.07 (37/100 x 1H, ddd, *J*=2.0, 6.5, 8.8 Hz, 3-H), 3.42 (63/100 x 1H, ddd, *J*=4.9, 7.3, 8.5 Hz, 3-H), 4.51 (37/100 x 1H, d, *J*=2.0 Hz, 4-H), 5.00 (63/100 x 1H, d, *J*=2.0 Hz, 4-H), 7.16-7.40 (5H, m, ArH). Exact mass calcd for C₁₇H₂₇NOSSi: 321.1583. Found: 321.1583. *cis*-51: [α]_D³⁰ +126.4° (*c*=2.247, CHCl₃). *trans*-51: [α]_D²⁷ -96.03° (*c*=0.924, CHCl₃).

(3*S*)-1-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-3-ethyl-4-(phenylsulfinyl)azetidin-2-one (52)

43の場合と同様に 51 (32.1 mg, 0.10 mmol) と *m*-CPBA (80 %, 23.7 mg, 0.11 mmol) より 52 (31.6 mg, 94 %) を得た。淡黄色油状物: IR ν_{\max} (CHCl₃): 1750, 1035, 1030 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.22, 0.26, 0.30, 0.31, 0.37, 0.38,

0.41, 0.42 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.44, 0.58, 0.84 (total 80/100 x 3H, each t, $J=7.5$ Hz, Me), 1.03 (9H + 20/100 x 3H, m, *tert*-Bu), 1.21-1.41, 1.49, 1.90, 2.34 (total 2H, each m, CH₂Me), 2.91 (20/100 x 1H, d, $J=2.0$ Hz, 3-H), 3.35, 3.49 (60/100 x 1H, dt, $J=11.0, 5.5$ Hz, 3-H), 3.68 (20/100 x 1H, m, 3-H), 3.98 (20/100 x 1H, d, $J=2.0$ Hz, 4-H), 4.13 (20/100 x 1H, d, $J=2.5$ Hz, 4-H), 4.41, 4.62 (total 60/100 x 1H, each d, $J=5.5$ Hz, 4-H), 7.50-7.71 (5H, m, ArH). Exact mass calcd for C₁₇H₂₇NO₂SSi-*tert*-Bu: 280.0827. Found: 280.0828. (なお、この化合物は 40:20:20:20 の異性体混合物である。)

(3R,4R)-4-(Benzyloxycarbonylmethyl)-1-(*tert*-butyldimethylsilyl)-3-ethylazetid-2-one (53)

44 の場合と同様に 52 (31.6 mg, 0.0938 mmol) と 8c (25.0 mg, 0.1126 mmol) と ZnI₂ (3.0 mg, 0.00938 mmol) より 53 (14.6 mg, 43%) を得た。淡黄色油状物: $[\alpha]_D^{25} -36.4^\circ$ ($c=0.481$, CHCl₃). IR ν_{\max} (CHCl₃): 1725 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.19, 0.23 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.95 (9H, s, *tert*-Bu), 0.96 (3H, t, $J=7.3$ Hz, Me), 1.68 (2H, m, CH₂Me), 2.53 (1H, dd, $J=9.8, 15.3$ Hz, CHHCO₂), 2.87 (1H, dt, $J=2.5, 7.3$ Hz, 3-H), 2.88 (1H, dd, $J=4.0, 15.3$ Hz, CHHCO₂), 3.59 (1H, ddd, $J=2.5, 4.0, 9.8$ Hz, 4-H), 5.12 (2H, s, CH₂Ph), 7.3-7.6 (5H, m, ArH). Exact mass calcd for C₃₀H₃₁NO₃Si - *tert*-Bu: 304.1366. Found: 304.1358.

(3R,4R)-4-(Benzyloxycarbonylmethyl)-3-ethylazetid-2-one (54)

53 (95.5 mg, 0.265 mmol) の THF (1 ml) 溶液に、氷冷下、Bu₄NF · 3H₂O (100 mg, 0.371 mmol) と酢酸 (31.8 mg, 0.530 mmol) の THF (2 ml) 溶液を加えた。10 分間攪拌した後、塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50% AcOEt in hexane) で精製し 54 (65.5 mg, 100%) を得た。無色油状物: $[\alpha]_D^{25} +33.7^\circ$ ($c=1.11$, CHCl₃). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3425, 1755, 1730 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.99 (3H, t, $J=7.1$ Hz, Me), 1.72 (2H, m, CH₂Me), 2.6-2.9 (3H, m, CH₂CO₂, 3-H), 3.64 (1H, ddd, $J=2.1, 6.0, 8.6$ Hz, 4-H), 5.13 (2H, s, CH₂Ph), 6.24 (1H, br, NH), 7.35 (5H, s, ArH). Exact

mass calcd for $C_{14}H_{17}NO_3-NHCO$: 204.1151. Found: 204.1152.

(3R,4R)-4-Carboxymethyl-3-ethylazetidin-2-one (55)

水素雰囲気下、**54** (25.0 mg, 0.101 mmol) のエタノール (2 ml) 溶液に、室温で 10 % Pd-C (4.2 mg) を加えた。1 日間攪拌した後、Pd-C を濾過して除き、減圧濃縮して得られた残渣を再結晶で精製し **55** (10.9 mg, 69 %) を得た。無色結晶：mp 105-107 °C (CH_2Cl_2 -benzene). $[\alpha]_D^{24} +13.65^\circ$ (c=0.300, EtOH). (lit.³⁹⁾ mp 113-115 °C (CH_2Cl_2 -benzene). $[\alpha]_D^{25} +16^\circ$ (c=1, EtOH). IR ν_{max} ($CHCl_3$): 3400, 3100-3350, 1750, 1725 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.03 (3H, t, $J=7.3$ Hz, Me), 1.71, 1.82 (each 1H, each d, quint, $J=7.3, 14.6$ Hz, CH_2 Me), 2.55 (1H, dd, $J=9.8, 16.5$ Hz, $CHHCO_2H$), 2.78 (1H, dd, $J=4.0, 16.5$ Hz, $CHHCO_2H$), 2.75-2.81 (1H, m, 3-H), 3.64 (1H, m, 4-H), 7.08 (1H, brs, NH). Exact mass calcd for $C_7H_{11}NO_3$: 157.0739. Found: 157.0747.

第三章第一節の実験

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-4-(phenylsulfinyl)azetid-2-one (57)

第一章の化合物 **25** あるいは第二章の化合物 **43** の合成法と同じく、(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-butyldimethylsiloxy)ethyl]-4-(phenylthio)azetid-2-one (**56**, 1.61 g, 4.76 mmol) と *m*-CPBA (80 %, 1.07 g, 5.03 mmol) より **57** (1.41 g, 84 %, 4:1 の異性体混合物) を得た。無色結晶: mp 85-87 °C (CH₂Cl₂-hexane). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3450, 1775, 1050 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : -0.015, 0.005, 0.017, 0.027 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.53, 0.88 (total 3H, each d, *J*=6.8 Hz, MeCH<), 0.81, 0.83 (total 9H, each s, *t*-Bu), 3.37, 3.51 (total 1H, each brs, 3-H), 4.20 (1H, qd, *J*=6.8, 2.0 Hz, >CHMe), 4.52 (1H, d, *J*=1.8 Hz, 4-H), 6.23, 6.31 (total 1H, each brs, NH), 7.6 (5H, m, ArH). *Anal.* Calcd for C₁₇H₂₇NO₃SSi: C, 57.97; H, 7.65; N, 3.97; S, 9.07. Found: C, 57.67; H, 7.90; N, 3.93; S, 8.95.

オーシリルケテンアセタール (**8e**, **f** and **8k**) の一般合成法

窒素雰囲気下、氷冷下にて *n*-butyllithium in hexane (12 mmol) を diisopropylamine (12 mmol) の無水 THF 溶液に加えた。同条件で 15 分間攪拌後 -78 °C に冷却した。エステル (10 mmol) を滴下し 30 分間攪拌した後、トリメチルシリルクロリド (TMSCl, 20 mmol) をゆっくりと加え、30 分間かけて室温まで昇温した。1 時間攪拌後、ペンタンを加え析出する塩をすばやくセライト濾過して除き、減圧濃縮して得られた残渣を減圧蒸留で精製しオーシリルケテンアセタール (**8e**, **f** and **8k**) を *E* 体、*Z* 体及び α -シリルエステル体との混合物として得た。

1-Methoxy-2-methylthio-1-(trimethylsiloxy)ethylene (**8e**)

メチルチオ酢酸メチル (3.00 g, 0.025 mmol) 及び TMSCl (4.8 ml, 0.038 mmol) より **8e** (3.25 g, 68 %) を得た。無色油状物. bp 80-83 °C / 11 mmHg. IR ν_{\max} (CHCl₃): 1615, 1580 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.12, 0.25, 0.33 (total 9H, each s, SiMe₃), 2.00, 2.13 (total 3H, each s, SMe), 3.51, 3.57, 4.14 (total 4H, each s,

MeO, CH=). Exact Mass Calcd for $C_7H_{16}O_2SSi$: 192.0638. Found: 192.0617. *Anal.* Calcd for $C_7H_{16}O_2SSi$: C, 43.75; H, 8.33. Found: C, 43.74; H, 8.49.

2-Diethylamino-1-methoxy-1-(trimethylsiloxy)ethylene (8f)

ジエチルアミノ酢酸メチル (3.00 g, 0.021 mmol) 及び TMSCl (5.9 ml, 0.047 mmol) より **8f** (2.40 g, 71 %) を得た。無色油状物。bp 70 °C/4 mmHg. IR ν_{max} ($CHCl_3$): 1730, 1685 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.046, 0.13, 0.21, 0.23 (total 9H, each s, $SiMe_3$), 0.99, 1.01, 1.04 (total 6H, each t, $J=7.5$ Hz, $MeCH_2$ x 2), 2.52, 2.57, 2.63 (total 4H, each q, $J=7.5$ Hz, CH_2Me x 2), 3.30, 3.50, 3.57, 3.70, 3.88, 3.99 (total 4H, each s, MeO, CH=). Exact Mass Calcd for $C_{10}H_{23}NO_2Si$: 217.1497. Found: 217.1502. *Anal.* Calcd for $C_{10}H_{23}NO_2Si$: C, 55.24; H, 10.68; N, 6.49. Found: C, 54.93; H, 10.56; N, 6.47.

1-Methoxy-2-methyl-2-phenylthio-1-(trimethylsiloxy)ethylene (8k)

1-メチルー1-フェニルチオ酢酸メチル (3.00 g, 0.015 mmol) 及び TMSCl (2.9 ml, 0.023 mmol) より **8k** (3.02 g, 75 %) を得た。無色油状物。bp 105 °C/0.25 mmHg. IR ν_{max} ($CHCl_3$): 1640, 1580 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.25, 0.31 (total 9H, each s, $SiMe_3$), 1.84 (1/2.5 x 3H, each s, Me), 1.87 (1.5/2.5 x 3H, each s, Me), 3.63 (1.5/2.5 x 3H, s, MeO), 3.64 (1/2.5 x 3H, s, MeO), 7.05-7.35 (5H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $C_{13}H_{20}O_2SSi$: 268.0954. Found: 268.0965. *Anal.* Calcd for $C_{13}H_{20}O_2SSi$: C, 58.16; H, 7.51. Found: C, 58.0; H, 7.4.

4-スルフィニルアゼチジノン (57) とシリルケテンアセタール (8a-f, k) 又はシリルエノールエーテル (8g-i) の反応の一般操作法

窒素雰囲気下、4-スルフィニルアゼチジノン (**57**, 0.1 mmol) とシリルケテンアセタールあるいはシリルエノールエーテル (**8**, 0.2-0.5 mmol) を触媒量のヨウ化亜鉛 (ZnI_2 , 0.01 mmol) 存在下、無水アセトニトリル (2 ml) 中、Table 7 に示した条件で反応させた。反応液を塩化メチレンで希釈、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、水層を塩化メチレンで抽出、合せた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得

られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt in hexane) で精製し対応する β -ラクタムエステル (**58**, **59**) を得た。

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-*N*-*t*-butyldimethylsilyl-4-(methoxycarbonylmethyl)azetidin-2-one (**58a**)

57 (50.0 mg, 0.14 mmol) と **8a** (106 mg, 0.565 mmol) と ZnI_2 (4.5 mg, 0.0141 mmol) より **58a** (43.0 mg, 73 %) を得た。無色油状物: IR ν_{max} (CHCl_3): 1720 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.037, 0.059, 0.20, 0.22 (total 12H, each s, Me_2Si x 2), 0.87, 0.93 (total 18H, each s, *t*-Bu x 2), 1.12 (3H, d, $J=6.2$ Hz, $\underline{\text{MeCH}}$ <), 2.52 (1H, dd, $J=8.8, 14.3$ Hz, $\underline{\text{CHHCO}}_2$), 2.79 (1H, dd, $J=4.6, 14.3$ Hz, $\underline{\text{CHHCO}}_2$), 2.98 (1H, dd, $J=2.7, 4.2$ Hz, 3-H), 3.67 (3H, s, OMe), 3.96 (1H, ddd, $J=2.7, 4.6, 8.8$ Hz, 4-H), 4.17 (1H, dq, $J=4.2, 6.2$ Hz, $>\underline{\text{CHMe}}$). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Si}$: 415.2574. Found: 415.2577.

(3*S*,4*S*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-4-(methoxycarbonylethyl)azetidin-2-one (**58b**)

57 (100 mg, 0.282 mmol) と **8b** (272 mg, 1.70 mmol) と ZnI_2 (9.00 mg, 0.0281 mmol) より **58b** (85.1 mg, 96 %, $1\alpha:1\beta=77:23$) を得た。無色結晶: mp 128-133 $^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 -hexane). IR ν_{max} (CHCl_3): 3400, 1760, 1725 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.0603, 0.0604 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.86 (23/100 x 9H, s, *t*-Bu), 0.87 (77/100 x 9H, s, *t*-Bu), 1.14 (23/100 x 3H, d, $J=6.2$ Hz, $\underline{\text{MeCH}}$ <), 1.227 (23/100 x 3H, d, $J=7.0$ Hz, $\underline{\text{MeCHCO}}_2$), 1.229 (77/100 x 6H, d, $J=7.0$ Hz, $\underline{\text{MeCH}}$ <, $\underline{\text{MeCHCO}}_2$), 2.53 (23/100 x 1H, dq, $J=8.8, 14.3$ Hz, CHCO_2), 2.69 (23/100 x 1H, dq, $J=6.0, 7.0$ Hz, CHCO_2), 2.76 (77/100 x 1H, ddd, $J=1.2, 2.0, 5.2$ Hz, 4-H), 2.97 (23/100 x 1H, ddd, $J=0.8, 2.4, 4.2$ Hz, 4-H), 3.68 (77/100 x 1H, dd, $J=2.0, 9.8$ Hz, 3-H), 3.86 (23/100 x 1H, dd, $J=2.2, 6.0$ Hz, 3-H), 3.69 (23/100 x 3H, s, OMe), 3.71 (77/100 x 3H, s, OMe), 4.17 (77/100 x 1H, dq, $J=7.0, 5.2$ Hz, $>\underline{\text{CHMe}}$), 4.18 (23/100 x 1H, dq, $J=4.2, 6.2$ Hz, $>\underline{\text{CHMe}}$), 6.01 (23/100 x 1H, brs, NH), 6.11 (77/100 x 1H, brs, NH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Si-t-Bu}$: 258.1161. Found: 258.1171.

(3*S*,4*S*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-4-(1-methoxy-1-methoxycarbonyl-methyl)azetidin-2-one (58c)

57 (50.0 mg, 0.141 mmol) と 8d (71.4 mg, 0.419 mmol) と ZnI₂ (4.50 mg, 0.0141 mmol) より 58c (41.6 mg, 86 %, 1 α :1 β =80:20) を得た。無色結晶: mp 111-113 °C (CH₂Cl₂-hexane). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3420, 1755 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.059 (20/100 x 6H, s, Me₂Si), 0.064 (80/100 x 6H, s, Me₂Si), 0.86 (20/100 x 9H, s, *t*-Bu), 0.87 (80/100 x 9H, s, *t*-Bu), 1.10 (20/100 x 3H, d, *J*=6.1 Hz, MeCH<), 1.14 (80/100 x 3H, d, *J*=6.1 Hz, MeCH<), 3.13 (20/100 x 1H, m, 3-H), 3.17 (80/100 x 1H, m, 3-H), 3.43, 3.79 (each 20/100 x 3H, each s, OMe x 2), 3.46, 3.80 (each 80/100 x 3H, each s, OMe x 2), 3.87 (80/100 x 1H, d, *J*=5.5 Hz, >CHOMe), 3.88 (20/100 x 1H, dd, *J*=2.3, 7.5 Hz, 4-H), 3.59 (80/100 x 1H, dd, *J*=2.4, 5.5 Hz, 4-H), 4.23 (1H, dq, *J*=3.0, 6.1 Hz, >CHMe), 5.78 (80/100 x 1H, brs, NH), 5.94 (20/100 x 1H, brs, NH). (その他のシグナルは帰属できなかった。) *Anal.* Calcd for C₁₅H₂₉NO₅Si: C, 54.35; H, 8.82; N, 4.23. Found: C, 54.3; H, 8.75; N, 4.2.

(3*S*,4*S*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-4-(1-methoxycarbonyl-1-methyl-thiomethyl)azetidin-2-one (58d)

57 (100 mg, 0.282 mmol) と 8e (163 mg, 0.848 mmol) と ZnI₂ (9.00 mg, 0.0282 mmol) より 58d (81.0 mg, 82 %, 1 α :1 β =80:20) を得た。無色針状晶: mp 109-111 °C (CH₂Cl₂-hexane). IR ν_{\max} (KBr): 1760, 1736 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.063, 0.073 (6H, s, Me₂Si), 0.86 (20/100 x 9H, s, *t*-Bu), 0.87 (80/100 x 9H, s, *t*-Bu), 1.15 (20/100 x 3H, d, *J*=6.0 Hz, MeCH<), 1.26 (80/100 x 3H, d, *J*=6.8 Hz, MeCH<), 2.18 (80/100 x 3H, s, SMe), 2.21 (20/100 x 3H, s, SMe), 2.92 (80/100 x 1H, dd, *J*=2.0, 6.8 Hz, 3-H), 3.01 (20/100 x 1H, m, 3-H), 3.24 (80/100 x 1H, d, *J*=10 Hz, CHSMe), 3.30 (80/100 x 1H, d, *J*=7.5 Hz, CHSMe), 3.76 (80/100 x 3H, s, OMe), 3.79 (20/100 x 3H, s, OMe), 4.02 (80/100 x 1H, dd, *J*=2.3, 10.0 Hz, 4-H), 4.27 (80/100 x 1H, dq, *J*=2.0, 6.8 Hz, >CHMe), 5.97 (80/100 x 1H, brs, NH), 6.12 (20/100 x 1H, brs, NH). (その他のシグナルは帰属できなかった。) *Anal.* Calcd for C₁₅H₂₉NO₄SSi: C, 51.84; H, 8.41; N, 4.03; S, 9.22. Found: C,

52.05; H, 8.3; N, 3.95; S, 9.1.

(3*S*,4*S*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-4-(diethylamino-1-methoxy-carbonylmethyl)azetididin-2-one (58e)

57 (100 mg, 0.282 mmol) と 8f (185 mg, 0.852 mmol) と ZnI₂ (9.00 mg, 0.0282 mmol) より 58e (31.2 mg, 30 %, 1 α :1 β =77:23) を得た。無色結晶: mp 71-73 °C (hexane). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3420, 1760, 1720 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.063 (6H, s, Me₂Si), 0.871 (9H, s, *t*-Bu), 1.01 (23/100 x 6H, t, *J*=7.3 Hz, MeCH₂< x 2), 1.04 (77/100 x 6H, t, *J*=6.8 Hz, MeCH₂< x 2), 1.14 (23/100 x 3H, d, *J*=6.8 Hz, MeCH<), 1.20 (77/100 x 3H, d, *J*=6 Hz, MeCH<), 2.4-2.7 (4H, m, CH₂Me x 2), 2.80 (77/100 x 1H, dd, *J*=1.8, 2.0 Hz, 3-H), 2.97 (23/100 x 1H, m, 3-H), 3.272 (77/100 x 1H, d, *J*=9.8 Hz, >CHNEt₂), 3.33 (23/100 x 1H, d, *J*=7.9 Hz, >CHNEt₂), 3.69 (23/100 x 3H, s, OMe), 3.72 (77/100 x 3H, s, OMe), 3.93 (77/100 x 1H, dd, *J*=2.5, 9.0 Hz, 4-H), 4.27 (77/100 x 1H, dq, *J*=1.8, 6.0 Hz, >CHMe), 5.79 (77/100 x 1H, brs, NH), 6.00 (23/100 x 1H, brs, NH). Exact Mass Calcd for C₁₈H₃₆N₂O₄Si: 372.2444. Found: 372.2452.

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-4-benzoylmethylazetididin-2-one (58f)

57 (50.0 mg, 0.141 mmol) と 8g (70.0 mg, 0.421 mmol) と ZnI₂ (4.50 mg, 0.0141 mmol) より 58f (43.9 mg, 89 %) を得た。淡黄色結晶: mp 93-95 °C (CH₂Cl₂-hexane). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3420, 1760, 1680 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.075, 0.083 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.87 (9H, s, *t*-Bu), 1.25 (3H, d, *J*=6.2 Hz, MeCH<), 2.89 (1H, ddd, *J*=0.6, 2.4, 5.4 Hz, 3-H), 3.17 (1H, dd, *J*=10.2, 17.6 Hz, CHHCO), 3.47 (1H, dd, *J*=3.6, 17.6 Hz, CHHCO), 4.13 (1H, ddd, *J*=2.4, 3.0, 10.2 Hz, 4-H), 4.23 (1H, dq, *J*=6.2, 5.4 Hz, >CHMe), 6.13 (1H, brs, NH), 7.4-8.0 (5H, m, ArH). Anal. Calcd for C₁₉H₂₉NO₃SSi: C, 65.67; H, 8.41; N, 4.03. Found: C, 65.8; H, 8.35; N, 3.9.

(3*S*,4*R*)-1-(Benzoyl)ethyl-3-[(*R*)-(*t*-butyldimethylsiloxy)ethyl]azetididin-2-one

(58g)

57 (50 mg, 0.141 mmol) と **8h** (70.0 mg, 0.414 mmol) と ZnI_2 (4.50 mg, 0.0141 mmol) より **58g** (38.5 mg, 75 %, $1\alpha:1\beta=77:23$) を得た。無色粉末状物: mp 102-105 °C (CH_2Cl_2 -hexane). IR ν_{max} (CHCl_3): 3420, 1755, 1675 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.027, 0.046 (total 23/100 x 6H, each s, Me_2Si), 0.071, 0.083 (total 77/100 x 6H, each s, Me_2Si), 0.84 (23/100 x 9H, s, *t*-Bu), 0.87 (77/100 x 9H, s, *t*-Bu), 1.14 (23/100 x 6H, d, $J=6.5$ Hz, Me x 2), 1.27 (77/100 x 6H, d, $J=6.5$ Hz, Me x 2), 2.85 (77/100 x 1H, dd, $J=1.5, 6.5$ Hz, 3-H), 2.89 (77/100 x 1H, dd, $J=2.0, 6.5$ Hz, 3-H), 3.49 (77/100 x 1H, dq, $J=10.0, 6.5$ Hz, CHCOPh), 3.71 (23/100 x 1H, dq, $J=5.0, 6.5$ Hz, CHCOPh), 3.98 (23/100 x 1H, dd, $J=2.0, 5.0$ Hz, 4-H), 3.99 (77/100 x 1H, dd, $J=1.5, 10.0$ Hz, 4-H), 4.17 (23/100 x 1H, quint, $J=6.5$ Hz, $>\text{CHMe}$), 4.20 (77/100 x 1H, quint, $J=6.5$ Hz, $>\text{CHMe}$), 5.95 (77/100 x 1H, brs, NH), 6.14 (23/100 x 1H, brs, NH), 7.47-7.90 (5H, m, ArH). *Anal.* Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}$: C, 66.44; H, 8.64; N, 3.87. Found: C, 66.3; H, 8.65; N, 3.75.

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-4-(2-oxocyclohexyl)azetidin-2-one

(58h)

57 (50 mg, 0.141 mmol) と **8i** (144 mg, 0.848 mmol) と ZnI_2 (4.50 mg, 0.0141 mmol) より **58h** (43.0 mg, 93 %, $1\alpha:1\beta=39:61$ or $61:39$) を得た。黄色油状物: IR ν_{max} (CHCl_3): 3425, 1750, 1710 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.050, 0.061 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.86, 0.87 (total 9H, each s, *t*-Bu), 1.21 (61/100 x 3H, d, $J=6.0$ Hz, Me), 1.23 (39/100 x 3H, d, $J=6.0$ Hz, Me), 1.24-1.54 (total 9H, m, cyclohexyl), 2.68 (61/100 x 1H, dd, $J=1.8, 6.0$ Hz, 3-H), 2.86 (39/100 x 1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz, 3-H), 3.60 (61/100 x 1H, dd, $J=1.8, 9.8$ Hz, 4-H), 4.08 (39/100 x 1H, dd, $J=2.4, 3.4$ Hz, 4-H), 4.15 (61/100 x 1H, quint, $J=6.0$ Hz, $>\text{CHMe}$), 4.18 (39/100 x 1H, quint, $J=6.0$ Hz, $>\text{CHMe}$), 5.82 (39/100 x 1H, brs, NH), 6.13 (61/100 x 1H, brs, NH). *Exact Mass* Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}$: 325.2070. Found: 325.2059.

(3*S*,4*S*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-4-(1-methoxycarbonyl-1-phenylthio-

ethyl)azetidin-2-one (59)

57 (150 mg, 0.425 mmol) と 8k (342 mg, 1.28 mmol) と ZnI_2 (13.5 mg, 0.0425 mmol) より 59 (117 mg, 95 %, $1\alpha:1\beta=1:1$) を得た。無色結晶: mp 89.5-90.5 °C (light petroleum). IR ν_{max} ($CHCl_3$): 3400, 1755, 1720 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.050, 0.058, 0.085 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.86, 0.88 (total 9H, each s, *t*-Bu), 1.20 (1/2 x 3H, d, $J=6.1$ Hz, $\underline{Me}CH<$), 1.32 (1/2 x 3H, d, $J=6.7$ Hz, $\underline{Me}CH<$), 1.40, 1.47 (total 3H, each s, $MeC<$), 3.07 (1/2 x 1H, dd, $J=1.8, 2.4$ Hz, 3-H), 3.19 (1/2 x 1H, t, $J=1.8$ Hz, 3-H), 3.63, 3.70 (total 3H, each s, OMe), 4.04 (1/2 x 1H, d, $J=2.4$ Hz, 4-H), 4.24 (1/2 x 1H, d, $J=1.8$ Hz, 4-H), 4.25 (1H, m, $>CHMe$), 5.80, 6.01 (total 1H, each brs, NH), 7.29-7.56 (5H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $C_{21}H_{33}NO_4SSi$: 423.1899. Found: 423.1907. Anal. Calcd for $C_{21}H_{33}NO_4SSi$: C, 59.54; H, 7.85; N, 3.41; S, 7.57. Found: C, 59.4; H, 8.0; N, 3.2; S, 7.78.

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-4-phenylthioazetidin-2-one (56)

窒素雰囲気下、トリメチルシリルチオフェノール (129 mg, 0.710 mmol)、アクリル酸メチル (61.1 mg, 0.710 mmol) とヨウ化亜鉛 (4.53 mg, 0.0142 mmol) の無水アセトニトリル (1 ml) 溶液を室温にて 1 時間反応させた後、57 (50.0 mg, 0.142 mmol) の無水アセトニトリル (1 ml) 溶液を加えた。1 時間後、反応液を減圧濃縮して得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィ (20 % AcOEt in hexane) で精製し 56 (38.0 mg, 79 %) を得た。無色結晶: mp 119-120 °C (light petroleum). IR ν_{max} ($CHCl_3$): 3400, 1765 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.051, 0.061 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.87 (9H, s, *t*-Bu), 1.20 (3H, d, $J=6.4$ Hz, $\underline{Me}CH<$), 3.03 (1H, ddd, $J=0.7, 2.2, 3.5$ Hz, 3-H), 4.22 (1H, qd, $J=6.4, 3.5$ Hz, $>CHMe$), 5.07 (1H, dd, $J=0.4, 2.2$ Hz, 4-H), 6.15 (1H, brs, NH), 7.34-7.50 (5H, m, ArH). MS m/z : 280 (M^+-57).

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-4-(methoxycarbonylethylene)-azetidin-2-one (60)

氷冷下、59 (24.1 mg, 0.057 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に *m*-CPBA (80 %, 46.4 mg, 0.216 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液を加え 10 分間攪拌

した。反応液を塩化メチレンで希釈、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた無色結晶 (スルホキシド、25.3 mg, mp 122-124°C (hexane)、Exact Mass Calcd for $C_{21}H_{35}NO_5SSi$: 439.1848. Found: 439.1853.) をトルエン (10 ml) に溶かし、1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィーで精製し **60** (10.8 mg, 68 %) を得た。無色結晶: mp 130.5-131.5 °C (hexane). IR ν_{max} ($CHCl_3$): 3400, 1760, 1720, 1630 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.071, 0.083 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.87 (9H, s, *t*-Bu), 1.26 (3H, d, $J=6.4$ Hz, \underline{MeCH} <), 3.07 (1H, d, $J=3.6$ Hz, 3-H), 3.79 (3H, s, OMe), 4.26 (1H, qd, $J=6.6, 3.6$ Hz, $>CHMe$), 4.57 (1H, brs, 4-H), 5.898 (1H, s, $\underline{CHH}=\text{}$), 5.903 (1H, brs, NH), 6.35 (1H, s, $\underline{CHH}=\text{}$). Exact Mass Calcd for $C_{15}H_{27}NO_4SSi$: 313.1709. Found: 317.1712. Anal. Calcd for $C_{15}H_{27}NO_4SSi$: C, 57.47; H, 8.68; N, 4.47. Found: C, 57.3; H, 8.7; N, 4.5.

第三章第二節の実験

4-スルフィニルアゼチジノン (57) と含シリコンヘテロ求核種 (Y-SiMe₃, 61a-n, 63a-c) との反応の一般操作法

窒素雰囲気下、4-スルフィニルアゼチジノン (57, 0.1 mmol) と Y-SiMe₃ (61a-n, 63a-c, 0.3-0.5 mmol) を触媒量のヨウ化亜鉛 (ZnI₂, 0.01 mmol) 存在下、無水アセトニトリル (2 ml) 中、Table 8、9 及び 10 に示した条件下反応させた。反応液を塩化メチレンで希釈、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、水層を塩化メチレンで抽出、合せた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt in hexane) で精製し対応する 4-ヘテローβ-ラクタム (62, 64) を得た。

(3*S*,4*R*)-4-Azido-3-[(*R*)-(t-butyl)dimethylsiloxy]ethyl]azetidino-2-one (62a)

57 (53.1 mg, 0.15 mmol)、61a (104 mg, 0.903 mmol)、ZnI₂ (4.80 mg, 0.0105 mmol) より 62a (41.5 mg, 100 %) を得た。無色結晶: mp 67-69 °C (light petroleum). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3400, 2100, 1780 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.067, 0.084 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.87 (9H, s, t-Bu), 1.26 (3H, d, *J*=6.5 Hz, MeCH<), 3.18 (1H, dd, *J*=2.0, 3.7 Hz, 3-H), 4.23 (1H, dq, *J*=3.7, 6.5 Hz, >CHMe), 5.02 (1H, d, *J*=2.0 Hz, 4-H), 6.43 (1H, brs, NH). Anal. Calcd for C₁₁H₂₂N₄O₂Si: C, 48.86; H, 8.20; N, 20.71. Found: C, 48.96; H, 8.25; N, 20.64.

(3*S*,4*S*)-4-Acetoamido-3-[(*R*)-(t-butyl)dimethylsiloxy]ethyl]azetidino-2-one (62b)

57 (93.7 mg, 0.265 mmol)、61b (162 mg, 0.796 mmol)、ZnI₂ (8.60 mg, 0.0265 mmol) より 62b (50.0 mg, 67 %) を得た。無色結晶: mp 125-127 °C (light petroleum). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3450, 3400, 1760, 1670 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.09 (6H, s, Me₂Si), 0.86 (9H, s, t-Bu), 1.23 (3H, d, *J*=6.7 Hz, MeCH<), 2.03 (3H, s, MeCO), 2.98 (1H, dd, *J*=2.0, 4.0 Hz, 3-H), 4.18 (1H, m, >CHMe), 5.52 (1H, dd, *J*=2.0, 8.5 Hz, 4-H), 6.56 (1H, brs, NH), 6.72 (1H, brd, *J*=8.5 Hz, NH). Exact Mass Calcd for C₁₃H₂₆N₂O₃Si: 229.1006. Found: 229.1001.

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-4-imidazolazetid-2-one (62c)

57 (32.3 mg, 0.0915 mmol)、**61c** (25.6 mg, 0.183 mmol)、ZnI₂ (2.90 mg, 0.00915 mmol) より **62a** (26.7 mg, 99 %) を得た。無色結晶: mp 82-83 °C (light petroleum). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3420, 1780 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.09, 0.11 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.89 (9H, s, *t*-Bu), 1.23 (3H, d, *J*=6.1 Hz, MeCH<), 3.30 (1H, dd, *J*=1.8, 3.1 Hz, 3-H), 4.30 (1H, dq, *J*=3.1, 6.1 Hz, >CHMe), 5.79 (1H, d, *J*=1.8 Hz, 4-H), 6.79 (1H, brs, NH), 7.15 (2H, brs, CH=CH), 7.70 (1H, brs, N=CH). *Anal.* Calcd for C₁₄H₂₅N₃O₂Si · 1/3 H₂O: C, 55.77; H, 8.60; N, 13.94. Found: C, 55.59; H, 8.59; N, 13.75. Exact Mass Calcd for C₁₄H₂₅N₃O₂Si-*t*-Bu: 238.1010. Found: 238.1010.

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-4-methylthioazetid-2-one (62d)

57 (50.0 mg, 0.142 mmol)、**61d** (35.7 mg, 0.283 mmol)、ZnI₂ (4.50 mg, 0.0142 mmol) より **62d** (38.3 mg, 98 %) を得た。無色結晶: mp 78-79 °C (light petroleum) (lit.⁶⁰ no data). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3400, 1760 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.057 (6H, s, Me₂Si), 0.86 (9H, s, *t*-Bu), 1.22 (3H, d, *J*=6.3 Hz, MeCH<), 2.14 (3H, s, SMe), 3.10 (1H, ddd, *J*=0.9, 2.3, 3.8 Hz, 3-H), 4.23 (1H, dq, *J*=3.8, 6.3 Hz, >CHMe), 4.78 (1H, d, *J*=2.3 Hz, 4-H), 6.30 (1H, brs, NH). Exact Mass Calcd for C₁₂H₂₅NO₂SSi-*t*-Bu: 218.0672. Found: 218.0679.

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-4-phenylthioazetid-2-one (56)

57 (50.4 mg, 0.143 mmol)、**61e** (78.0 mg, 0.428 mmol)、ZnI₂ (4.50 mg, 0.0142 mmol) より **56** (38.2 mg, 79 %) を得た。無色結晶: mp 119-120 °C (light petroleum) (lit.^{45,46} no data). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3400, 1765 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.051, 0.061 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.87 (9H, s, *t*-Bu), 1.20 (3H, d, *J*=6.4 Hz, MeCH<), 3.03 (1H, ddd, *J*=0.7, 2.2, 3.5 Hz, 3-H), 4.22 (1H, qd, *J*=6.4, 3.5 Hz, >CHMe), 5.07 (1H, dd, *J*=0.4, 2.2 Hz, 4-H), 6.15 (1H, brs, NH), 7.34-7.50 (5H, m, Ph). MS *m/z*: 280 (M⁺-*t*-Bu).

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-4-(phenylmethylthio)azetid-2-one

(62f)

57 (50.0 mg, 0.142 mmol)、61f (55.5 mg, 0.284 mmol)、ZnI₂ (4.50 mg, 0.0142 mmol) より 62f (39.6 mg, 80 %) を得た。無色結晶: mp 66-67 °C (light petroleum). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3410, 1760 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.019, 0.041 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.85 (9H, s, *t*-Bu), 1.15 (3H, d, *J*=6.4 Hz, MeCH<), 3.03 (1H, dd, *J*=2.6, 3.5 Hz, 3-H), 3.85 (2H, s, CH₂Ph), 4.18 (1H, qd, *J*=6.4, 3.5 Hz, >CHMe), 4.75 (1H, dd, *J*=2.6 Hz, 4-H), 5.68 (1H, brs, NH), 7.31 (5H, m, Ph). Anal. Calcd for C₁₈H₂₉NO₂SSi: C, 61.54; H, 8.26; N, 3.39; S, 9.12. Found: C, 61.31; H, 8.17; N, 4.15; S, 9.02.

(3*S*,4*R*)-4-Benzoylthio-3-[(*R*)-(*t*-butyldimethylsiloxy)ethyl]azetid-2-one (62g)

57 (48.0 mg, 0.136 mmol)、61g (106 mg, 0.544 mmol)、ZnI₂ (4.50 mg, 0.0142 mmol) より 62g (29.1 mg, 59 %) を得た。無色結晶: mp 111-114 °C (light petroleum). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3450, 1775, 1665 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.098 (6H, s, Me₂Si), 0.90 (9H, s, *t*-Bu), 1.25 (3H, d, *J*=6.3 Hz, MeCH<), 3.28 (1H, dd, *J*=2.5, 3.8 Hz, 3-H), 4.30 (1H, qd, *J*=6.3, 3.8 Hz, >CHMe), 5.47 (1H, d, *J*=2.5 Hz, 4-H), 6.51 (1H, brs, NH), 7.4-8.0 (5H, m, ArH). Anal. Calcd for C₁₈H₂₇NO₃SSi: C, 59.17; H, 7.40; N, 3.84; S, 8.78. Found: C, 58.90; H, 7.59; N, 3.59; S, 8.48.

(3*S*,4*R*)-4-(Acyloxyacetylthio)-3-[(*R*)-(*t*-butyldimethylsiloxy)ethyl]azetid-2-one

(62h)

57 (103 mg, 0.292 mmol)、61h [アセトニトリル (2 ml) 中、butyryloxythioacetic acid (78.3 mg, 0.584 mmol) と 1-methoxy-1-(trimethylsiloxy)propane (187 mg, 1.17 mmol) より合成したもの]、ZnI₂ (9.60 mg, 0.030 mmol) より 62h (76.5 mg, 73 %) を得た。無色結晶: mp 52-54 °C (light petroleum). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3400, 1765, 1690 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.053, 0.063 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.86 (9H, s, *t*-Bu), 1.19 (3H, d, *J*=6.5 Hz, MeCH<), 2.18 (3H, s, OAc), 3.18 (1H, dd, *J*=2.4, 3.7 Hz, 3-H), 4.25 (1H, qd, *J*=6.5, 3.7 Hz, >CHMe), 4.73 (2H, s, OCH₂CO), 5.33 (1H, dd, *J*=2.4 Hz, 4-H), 6.47 (1H, brs, NH). Exact Mass

Calcd for $C_{15}H_{27}NO_5Si-tBu$: 304.0673. Found: 304.0665.

(3R,4R)-4-Acetoxy-3-[(R)-(t-butyl)dimethylsilyloxy]ethyl]azetididin-2-one (62i)

57 (47.2 mg, 0.134 mmol)、61i (35.2 mg, 0.267 mmol)、 ZnI_2 (4.30 mg, 0.0134 mmol) より 62i (20.0 mg, 52 %) を得た。無色結晶: mp 103-105 °C (light petroleum) (lit.^{40b}) 104-106 °C). IR ν_{max} ($CHCl_3$): 3400, 1760 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.06 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.86 (9H, s, *t*-Bu), 1.25 (3H, d, $J=6.3$ Hz, $MeCH<$), 2.10 (3H, s, OAc), 3.17 (1H, dd, $J=1.2, 3.5$ Hz, 3-H), 4.22 (1H, m, $>CHMe$), 5.83 (1H, d, $J=1.2$ Hz, 4-H), 6.56 (1H, brs, NH). MS m/z : 230 ($M^+ - tBu$).

(3R,4R)-4-Benzoyloxy-3-[(R)-(t-butyl)dimethylsilyloxy]ethyl]azetididin-2-one (62j)

57 (22.2 mg, 0.0629 mmol)、61j (24.4 mg, 0.126 mmol)、 ZnI_2 (2.00 mg, 0.00629 mmol) より 62j (11.2 mg, 51 %) を得た。無色結晶: mp 103-105 °C (light petroleum) (lit.⁶¹) 100-102 °C). IR ν_{max} ($CHCl_3$): 3450, 1790, 1720 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.10 (6H, s, Me_2Si), 0.85 (9H, s, *t*-Bu), 1.31 (3H, d, $J=6.0$ Hz, $MeCH<$), 3.34 (1H, dd, $J=1.0, 3.5$ Hz, 3-H), 4.26 (1H, qd, $J=6.0, 3.5$ Hz, $>CHMe$), 6.08 (1H, d, $J=1.0$ Hz, 4-H), 6.65 (1H, brs, NH), 7.3-8.2 (5H, m, Ph). MS m/z : 292 ($M^+ - tBu$).

(3R,4R)-3-[(R)-(t-Butyl)dimethylsilyloxy]ethyl]-4-(phenylbutyroyloxy)azetididin-2-one (62k)

57 (50.0 mg, 0.142 mmol)、61k (66.9 mg, 0.284 mmol)、 ZnI_2 (4.50 mg, 0.0142 mmol) より 62k (36.3 mg, 66 %) を得た。黄色油状物: IR ν_{max} ($CHCl_3$): 3420, 1780, 1735 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : -0.010, 0.027, 0.034, 0.054 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.81, 0.84 (total 9H, each s, *t*-Bu), 0.90 (3H, d, $J=7.3$ Hz, $MeCH_2$), 1.16, 1.24 (total 3H, each d, $J=6.3$ Hz, $MeCH<$), 1.81, 2.09 (total 2H, each m, CH_2Me), 3.10 (1/2 x 1H, dd, $J=1.3, 4.4$ Hz, 3-H), 3.13 (1/2 x 1H, dd, $J=1.3, 3.8$ Hz, 3-H), 3.46 (1H, dd, $J=7.6$ Hz, OCOMe), 4.15 (1H, m, $>CHMe$), 5.79, 5.85 (total 1H, each d, $J=1.3$ Hz, 4-H), 6.39, 6.50 (total 1H, each brs, NH),

7.27 (5H, m, ArH). Exact Mass Calcd for $C_{21}H_{33}NO_4Si-t-Bu$: 334.1474. Found: 334.1494.

(3R,4R)-4-(Acyloxycarbonyloxy)-3-[(R)-(t-butyl)dimethylsilyloxy]ethyl]azetid-2-one (62l)

57 (61.6 mg, 0.174 mmol)、**61l** [hexamethyldisilazane (4 ml) 中 acyloxy-carboxylic acid (61.8 mg, 0.523 mmol) と trimethylsilylchloride (0.44 ml) より合成したもの]、 ZnI_2 (5.40 mg, 0.0170 mmol) より **10l** (40.0 mg, 66 %) を得た。無色結晶: mp 69-79 °C (light petroleum). IR ν_{max} ($CHCl_3$): 3450, 1790, 1760 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.062, 0.067 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.86 (9H, s, *t*-Bu), 1.25 (3H, d, $J=6.7$ Hz, $MeCH<$), 2.16 (3H, s, OAc), 3.21 (1H, dd, $J=1.2, 3.1$ Hz, 3-H), 4.22 (1H, qd, $J=6.7, 3.1$ Hz, $>CHMe$), 4.50, 4.73 (2H, AB-q, $J=15.9$ Hz, OCH_2CO), 5.95 (1H, dd, $J=1.2$ Hz, 4-H), 6.62 (1H, brs, NH). Anal. Calcd for $C_{15}H_{27}NO_6Si$: C, 52.17; H, 7.83; N, 4.06. Found: C, 51.93; H, 7.73; N, 4.11.

(3R,4R)-4-Butenoyloxy-3-[(R)-(t-butyl)dimethylsilyloxy]ethyl]azetid-2-one (62m)

57 (33.0 mg, 0.0935 mmol)、**61m** (44.3 mg, 0.280 mmol)、 ZnI_2 (2.90 mg, 0.00940 mmol) より **10m** (23.2 mg, 79 %) を得た。無色結晶: mp 72-75 °C (light petroleum) (lit.^{6d}) no data). IR ν_{max} ($CHCl_3$): 3430, 1780, 1720, 1655 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 0.061, 0.066 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.86 (9H, s, *t*-Bu), 1.26 (3H, d, $J=6.3$ Hz, $MeCH<$), 1.91 (3H, dd, $J=1.5, 6.7$ Hz, $MeC=$), 3.20 (1H, dd, $J=1.7, 5.0$ Hz, 3-H), 4.23 (1H, qd, $J=6.3, 3.0$ Hz, $>CHMe$), 5.85 (1H, dd, $J=1.5, 13.4$ Hz, $=CHCO$), 5.90 (1H, brs, 4-H), 6.49 (1H, brs, NH), 7.06 (1H, dq, $J=6.7, 13.4$ Hz, $=CHMe$). Exact Mass Calcd for $C_{15}H_{27}NO_4Si-t-Bu$: 256.1005. Found: 256.1008.

(3S,4R)-3-[(R)-(t-Butyl)dimethylsilyloxy]ethyl]-4-diethylphosphonylazetid-2-one (62n)

57 (50.0 mg, 0.141 mmol)、**61n** (127 mg, 0.706 mmol)、 ZnI_2 (4.50 mg, 0.0142 mmol) より **62n** (40.0 mg, 77 %) を得た。無色油状物: IR ν_{max} ($CHCl_3$):

3400, 1780, 1250, 1140 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.059, 0.065 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.86 (9H, s, *t*-Bu), 0.88 (3H, d, $J=6.3$ Hz, MeCH <), 1.34 (6H, t, $J=7.0$ Hz, $(\text{MeCH}_2\text{O})_2$), 3.38 (1H, ddt, $J=1.0, 9.8, 2.5$ Hz, 3-H), 3.92 (1H, dd, $J=2.5, 9.8$ Hz, 4-H), 4.17 (4H, dq, $J=1.0, 7.0$ Hz, $(\text{MeCH}_2\text{O})_2$), 4.23 (1H, qd, $J=6.3, 3.0$ Hz, $>\text{CHMe}$), 6.20 (1H, brs, NH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{PSi}$: 365.1786. Found: 365.1781.

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-4-[1-(2,4-dihydroxypyrimidinyl)]-azetidin-2-one (64a)

57 (50.0 mg, 0.142 mmol)、63a (109 mg, 0.425 mmol)、 ZnI_2 (4.50 mg, 0.0142 mmol) より 64a (42.9 mg, 89 %) を得た。無色結晶: mp 234-235 $^\circ\text{C}$ (light petroleum). IR ν_{max} (CHCl_3): 3400, 1780, 1710, 1690 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.087, 0.11 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.88 (9H, s, *t*-Bu), 1.29 (3H, d, $J=6.1$ Hz, MeCH <), 3.19 (1H, dd, $J=1.8, 3.7$ Hz, 3-H), 4.29 (1H, qd, $J=6.1, 3.7$ Hz, $>\text{CHMe}$), 5.84 (1H, dd, $J=1.8, 8.0$ Hz, 4-H), 6.21 (1H, brs, $=\text{CHCO}$), 6.30 (1H, brs, NH), 7.49 (1H, d, $J=8.0$ Hz, $>\text{NCH}=\text{}$), 8.57 (1H, brs, NH). *Anal.* Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$: C, 53.07; H, 7.42; N, 12.38. Found: C, 52.97; H, 7.38; N, 12.37.

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-4-[1-(2,4-dihydroxy-5-methylpyrimidinyl)]azetidin-2-one (64b)

57 (300 mg, 0.850 mmol)、63b (1.10 g, 4.07 mmol)、 ZnI_2 (45.0 mg, 0.141 mmol) より 64b (248 mg, 83 %) を得た。無色結晶: mp 213-214 $^\circ\text{C}$ (light petroleum). IR ν_{max} (CHCl_3): 3400, 1780, 1710, 1685 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.080, 0.10 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.87 (9H, s, *t*-Bu), 1.27 (3H, d, $J=6.0$ Hz, MeCH <), 1.96 (3H, d, $J=1.3$ Hz, $\text{COCMe}=\text{}$), 3.19 (1H, dd, $J=1.8, 3.5$ Hz, 3-H), 4.27 (1H, qd, $J=6.0, 3.5$ Hz, $>\text{CHMe}$), 6.22 (1H, d, $J=1.8$ Hz, 4-H), 6.35 (1H, brs, NH), 7.31 (1H, d, $J=1.3$ Hz, $\text{NCH}=\text{}$), 8.70 (1H, brs, NH). *Anal.* Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$: C, 54.01; H, 7.70; N, 11.89. Found: C, 53.82; H, 7.50; N, 11.76.

(3*S*,4*R*)-3-[(*R*)-(*t*-Butyldimethylsiloxy)ethyl]-4-[9-(6-methylthio)adeninyl]-

azetidin-2-one (64c)

57 (78.8 mg, 0.223 mmol)、63c [hexamethyldisilazane (5.7 ml) 中、6-methylthioadenine (112.6 mg, 0.677 mmol) と trimethylsilylchloride (0.6 ml) より合成したもの]、ZnI₂ (7.00 mg, 0.022 mmol) より 64c (49.9 mg, 57 %) を得た。無色結晶: mp 162-153 °C (light petroleum). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3400, 1780, 1560 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.11, 0.12 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.89 (9H, s, *t*-Bu), 1.26 (3H, d, *J*=6.0 Hz, MeCH<), 2.71 (3H, s, MeS), 3.68 (1H, dd, *J*=1.8, 3.0 Hz, 3-H), 4.34 (1H, qd, *J*=6.3, 3.0 Hz, >CHMe), 6.26 (1H, d, *J*=1.8 Hz, 4-H), 6.88 (1H, brs, NH), 8.16, 8.72 (total 2H, each s, ArH), 8.70 (1H, brs, NH). *Anal.* Calcd for C₁₇H₂₇N₅O₄SSi: C, 51.88; H, 6.91; N, 17.79; S, 8.15. Found: C, 51.65; H, 6.80; N, 17.95; S, 8.16.

第三章第三節の実験

4-Phenylsulfinylazetidin-2-one (65a, b) の一般合成法

氷冷下、4-phenylthioazetidin-2-one (1 mmol) の塩化メチレン溶液に *m*-CPBA (80 %, 1.1 mmol) を加え 30 分間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し対応するスルホキシドをジアステレオマー混合物として得た。

(3*S**,4*R**)-3-Ethyl-4-(phenylsulfinyl)azetidin-2-one (65a)

(3*S**,4*R**)-3-ethyl-4-(phenylthio)azetidin-2-one⁶²⁾ (930 mg, 4.50 mmol) と *m*-CPBA (80 %, 949 mg, 4.40 mmol) より **65a** (833 mg, 83 %) を得た。無色結晶: mp 103-105 °C (CH₂Cl₂ - hexane). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3400, 1770, 1090 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.71 (3H, t, *J*=7.3 Hz, MeCH₂), 1.61 (2H, m, MeCH₂), 3.56 (1H, tdd, *J*=7, 3.3, 2 Hz, 3-H), 4.26 (1H, d, *J*=2 Hz, 4-H), 6.24 (1H, brs, NH), 7.64 (5H, m, ArH). Exact Mass Calcd for C₁₁H₁₃NO₂: 223.0667. Found: 223.0669.

4-(Phenylsulfinyl)azetidin-2-one (65b)

4-(phenylthio)azetidin-2-one⁵⁴⁾ (515 mg, 2.88 mmol) と *m*-CPBA (80 %, 682 mg, 3.16 mmol) より **65b** (404 mg, 72 %) を得た。無色結晶: mp 124-127 °C (CH₂Cl₂ - hexane) (lit.⁵⁴⁾ 107-108 °C). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3400, 1780, 1080 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.01 (1H, ddd, *J*=15.3, 4.8, 1.8 Hz, 3-H), 3.39 (1H, dt, *J*=15.3, 1.8 Hz, 3-H), 4.45 (1H, dd, *J*=4.8, 1.8 Hz, 4-H), 6.44 (1H, brs, NH), 7.61 (5H, m, ArH). MS *m/z*: 195 (M⁺). Anal. Calcd for C₉H₉NO₂S: C, 47.52; H, 6.93; N, 13.86. Found: C, 47.13; H, 6.97; N, 13.52.

4-スルフィニルアゼチジノン (57, 65a, b) とトリブチルチンアルコキシド (RO-SnBu₃, 66) との反応の一般操作法

窒素雰囲気下、4-スルフィニルアゼチジノン (**57**, **65a, b**, 0.1 mmol) と RO-SnBu₃ (**66a-f**, 0.22 mmol) を触媒量のトリメチルシリルトリフルオロメタ

ンスルホナート (TMSOTf, 0.01 mmol) 存在下、無水ベンゼン (1 ml) 中、Table 11 に示した条件下反応させた。反応液を飽和フッ化カリウム水溶液 (3 ml) でクエンチし酢酸エチル (3 ml) を加えて 1 時間激しく攪拌した。その後、水層を酢酸エチル/ヘキサン = 1 / 1 で抽出、合せた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (AcOEt in hexane) で精製し対応する 4-アルコキシ-β-ラクタム (67) を得た。

(3R,4R)-4-Benzyloxy-3-[(R)-(t-butyl)dimethylsiloxy]ethyl]azetid-2-one (67a)

57 (46.3 mg, 0.132 mmol)、66a (115 mg, 0.290 mmol)、TMSOTf (2.90 mg, 0.0130 mmol) より 67a (36.3 mg, 82 %) を得た。無色針状晶: mp 55-57 °C (light petroleum). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3400, 1760, 1080 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.054, 0.070 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.87 (9H, s, t-Bu), 1.24 (3H, d, *J*=6.3 Hz, MeCH<), 3.10 (1H, dd, *J*=1.3, 4.3 Hz, 3-H), 4.16 (1H, dq, *J*=4.3, 6.3 Hz, >CHMe), 4.59 (2H, AB-q, *J*=10.3 Hz, CH₂Ph), 5.18 (1H, d, *J*=1.3 Hz, 4-H), 6.42 (1H, brs, NH), 7.35 (5H, s, ArH). Anal. Calcd for C₁₈H₂₉NO₃Si: C, 64.49; H, 8.66; N, 4.18. Found: C, 64.36; H, 8.57; N, 4.18.

(3R,4R)-3-[(R)-(t-Butyl)dimethylsiloxy]ethyl]-4-methoxyazetid-2-one (67b)

57 (50.9 mg, 0.144 mmol)、66b (96.8 mg, 0.317 mmol)、TMSOTf (3.10 mg, 0.0140 mmol) より 67b (31.4 mg, 84 %) を得た。無色針状晶: mp 56-58 °C (light petroleum). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3430, 1770, 1100 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.062 (6H, s, Me₂Si), 0.86 (9H, s, t-Bu), 1.25 (3H, d, *J*=6.4 Hz, MeCH<), 3.00 (1H, dd, *J*=1.1, 4.2 Hz, 3-H), 3.36 (3H, s, OMe), 4.19 (1H, dq, *J*=4.2, 6.2 Hz, >CHMe), 4.98 (1H, d, *J*=1.2 Hz, 4-H), 6.60 (1H, brs, NH). Anal. Calcd for C₁₂H₂₅NO₃Si: C, 55.54; H, 9.73; N, 5.40. Found: C, 55.25; H, 9.67; N, 5.29.

(3R,4R)-3-[(R)-(t-Butyl)dimethylsiloxy]ethyl]-4-ethoxyazetid-2-one (67c)

57 (43.4 mg, 0.123 mmol)、66c (86.2 mg, 0.270 mmol)、TMSOTf (3.00 mg, 0.0120 mmol) より 67c (27.0 mg, 81 %) を得た。無色針状晶: mp 58-61 °C

(light petroleum). IR ν_{\max} (CHCl_3): 3400, 1760, 1080 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.055, 0.072 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.85 (9H, s, *t*-Bu), 1.23 (3H, d, $J=7.0$ Hz, MeCH_2), 1.24 (3H, d, $J=6.4$ Hz, MeCH), 2.99 (1H, dd, $J=1.1, 4.2$ Hz, 3-H), 3.54 (2H, q, $J=7.0$ Hz, CH_2Me), 4.12 (1H, dq, $J=4.2, 6.4$ Hz, $>\text{CHMe}$), 5.03 (1H, d, $J=1.1$ Hz, 4-H), 6.63 (1H, brs, NH). *Anal.* Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Si}$: C, 57.14; H, 9.89; N, 5.13. Found: C, 56.88; H, 9.93; N, 5.10.

(3R,4R)-4-Allyloxy-3-[(R)-(t-butyl)dimethylsilyloxy]ethyl]azetididin-2-one (67d)

57 (49.3 mg, 0.141 mmol)、66d (106 mg, 0.308 mmol)、TMSOTf (3.10 mg, 0.0140 mmol) より 67d (31.0 mg, 78 %) を得た。無色針状晶: mp 37-39 °C (light petroleum). IR ν_{\max} (CHCl_3): 3400, 1760, 1080 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.055, 0.069 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.86 (9H, s, *t*-Bu), 1.25 (3H, d, $J=6.3$ Hz, MeCH), 3.05 (1H, dd, $J=1.0, 4.0$ Hz, 3-H), 4.06 (2H, ddd, $J=1.5, 3.5, 5.5$ Hz, OCH_2), 4.16 (1H, dq, $J=4.0, 6.3$ Hz, $>\text{CHMe}$), 5.10 (1H, d, $J=1.0$ Hz, 4-H), 5.23 (1H, ddd, $J=1.5, 3.5, 10.5$ Hz, $\text{CHH}=\text{CH}$), 5.32 (1H, ddd, $J=1.5, 3.5, 17.3$ Hz, $\text{CHH}=\text{CH}$), 5.92 (1H, ddt, $J=5.5, 10.5, 17.3$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 6.43 (1H, brs, NH). *Anal.* Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Si}$: C, 58.95; H, 9.47; N, 4.91. Found: C, 58.73; H, 9.55; N, 4.87.

(3R,4R)-3-[(R)-(t-Butyl)dimethylsilyloxy]ethyl]-4-isopropoxyazetididin-2-one (67e)

57 (50.4 mg, 0.143 mmol)、66e (105 mg, 0.314 mmol)、TMSOTf (3.20 mg, 0.0143 mmol) より 67e (26.4 mg, 64 %) を得た。無色針状晶: mp 60-61 °C (light petroleum). IR ν_{\max} (CHCl_3): 3430, 1765, 1100 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.060, 0.072 (total 6H, each s, Me_2Si), 0.87 (9H, s, *t*-Bu), 1.20, 1.21, 1.25 (total 9H, each d, $J=6.3$ Hz, Me_2CH , MeCH), 2.99 (1H, dd, $J=1.0, 4.3$ Hz, 3-H), 3.76 (1H, heptet, $J=6.3$ Hz, CHMe_2), 4.16 (1H, dq, $J=4.3, 6.3$ Hz, $>\text{CHMe}$), 5.12 (1H, d, $J=1.0$ Hz, 4-H), 6.35 (1H, brs, NH). *Anal.* Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}$: C, 58.54; H, 10.11; N, 4.89. Found: C, 58.34; H, 10.20; N, 4.86.

(3R,4R)-4-t-Butoxy-3-[(R)-(t-butyl)dimethylsilyloxy]ethyl]azetididin-2-one (67f)

57 (54.7 mg, 0.155 mmol)、**66f** (123 mg, 0.341 mmol)、TMSOTf (3.40 mg, 0.0155 mmol) より **67f** (24.7 mg, 53 %) を得た。無色針状晶: mp 82-85 °C (light petroleum). IR ν_{\max} (CHCl₃): 3430, 1760, 1090 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.056, 0.068 (total 6H, each s, Me₂Si), 0.87 (9H, s, *t*-Bu), 1.21 (3H, d, *J*=6.0 Hz, MeCH<), 1.25 (9H, s, *t*-BuO), 2.99 (1H, dd, *J*=1.3, 3.0 Hz, 3-H), 4.19 (1H, dq, *J*=3.0, 6.0 Hz, >CHMe), 5.32 (1H, d, *J*=1.3 Hz, 4-H), 6.22 (1H, brs, NH). *Anal.* Calcd for C₁₂H₃₁NO₃Si: C, 59.80; H, 10.30; N, 4.65. Found: C, 59.52; H, 10.35; N, 4.64.

(3*R**,4*R**)-3-Ethyl-4-methoxyazetidín-2-one (67g)

65a (41.4 mg, 0.186 mmol)、**66b** (130 mg, 0.408 mmol)、TMSOTf (4.10 mg, 0.0186 mmol) より **67g** (16.8 mg, 70 %) を得た。無色油状物: IR ν_{\max} (CHCl₃): 3430, 1760, 1100 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05 (3H, t, *J*=7.6 Hz, MeCH₂), 1.68, 1.78 (total 2H, each d.quint, *J*=6.3, 7.6 Hz, CH₂Me), 3.00 (1H, ddd, *J*=1.1, 6.3, 7.6 Hz, 3-H), 3.32 (3H, s, OMe), 4.70 (1H, d, *J*=1.1 Hz, 4-H), 6.54 (1H, brs, NH). Exact Mass Calcd for C₈H₁₁NO₂: 129.0787. Found: 129.0787.

(3*R**,4*R**)-4-Allyloxy-3-ethylazetidín-2-one (67h)

65a (49.0 mg, 0.220 mmol)、**66d** (166 mg, 0.483 mmol)、TMSOTf (4.80 mg, 0.0220 mmol) より **67h** (25.1 mg, 74 %) を得た。無色油状物: IR ν_{\max} (CHCl₃): 3400, 1760, 1080 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (3H, t, *J*=7.4 Hz, MeCH₂), 1.64 (2H, m, *J*=6.3, 7.6 Hz, CH₂Me), 2.94 (1H, td, *J*=7.4, 1.3 Hz, 3-H), 3.97 (2H, dt, *J*=5.5, 1.0 Hz, OCH₂), 4.71 (1H, d, *J*=1.3 Hz, 4-H), 5.16 (1H, ddd, *J*=1.0, 2.5, 11 Hz, CHH=C), 5.24 (1H, ddd, *J*=1.0, 2.5, 17 Hz, CHH=C), 5.84 (1H, ddt, *J*=5.5, 11, 17 Hz, CH=CH₂), 6.52 (1H, brs, NH). Exact Mass Calcd for C₉H₁₃NO₂: 155.0945. Found: 155.0935.

(3*R**,4*R**)-3-Ethyl-4-isopropoxyazetidín-2-one (67i)

65a (43.6 mg, 0.196 mmol)、**66e** (143 mg, 0.430 mmol)、TMSOTf (4.40 mg, 0.0200 mmol) より **67i** (19.8 mg, 64 %) を得た。無色油状物: IR ν_{\max} (CHCl₃): 3430, 1760, 1100 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05 (3H, t, *J*=7.3 Hz, MeCH₂), 1.21

(6H, d, $J=6.0$ Hz, Me_2CH), 1.71 (2H, m, CH_2Me), 2.97 (1H, td, $J=7.3, 1.3$ Hz, 3-H), 3.75 (1H, heptet, $J=6.0$ Hz, CHMe_2), 4.81 (1H, d, $J=1.3$ Hz, 4-H), 6.45 (1H, brs, NH). Exact Mass Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 157.1100. Found: 157.1093.

4-Methoxyazetididin-2-one (67j)

65b (21.0 mg, 0.108 mmol)、**66b** (76.1 mg, 0.237 mmol)、TMSOTf (2.40 mg, 0.0108 mmol) より **67j** (8.1 mg, 74 %) を得た。無色油状物: bp 115 °C (0.05 mmHg, 浴温)。IR ν_{max} (CHCl_3): 3340, 1770, 1100 cm^{-1} 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89 (1H, dd, $J=1.8, 15$ Hz, 3-H), 3.08 (1H, dt, $J=1.5, 3.5$ Hz, 3-H), 3.37 (3H, s, OMe), 5.03 (1H, dd, $J=1.8, 3.5$ Hz, 4-H), 6.55 (1H, brs, NH)。Anal. Calcd for $\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_2$: C, 47.52; H, 6.93; N, 13.86. Found: C, 47.13; H, 6.97; N, 13.52.

4-Allyloxyazetididin-2-one (67k)

65b (31.4 mg, 0.161 mmol)、**66d** (122 mg, 0.354 mmol)、TMSOTf (3.60 mg, 0.0160 mmol) より **67k** (15.2 mg, 74 %) を得た。無色油状物: bp 115 °C (0.05 mmHg, 浴温)。IR ν_{max} (CHCl_3): 3400, 1760, 1080 cm^{-1} 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90 (1H, dd, $J=1.5, 15$ Hz, 3-H), 3.11 (1H, ddd, $J=3.0, 4.3, 15$ Hz, 3-H), 4.05 (2H, dt, $J=5.5, 1.5$ Hz, OCH_2), 5.09 (1H, dd, $J=1.5, 4.3$ Hz, 4-H), 5.23 (1H, ddd, $J=1.5, 3.0, 17.3$ Hz, $\text{CHH}=\text{C}$), 5.32 (1H, ddd, $J=1.5, 3.0, 17.3$ Hz, $\text{CHH}=\text{C}$), 5.91 (1H, ddt, $J=17.3, 10.3, 5.6$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.75 (1H, brs, NH)。Exact Mass Calcd for $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2$: 127.0633. Found: 127.0633.

4-Isopropoxyazetididin-2-one (67l)

65b (30.5 mg, 0.156 mmol)、**66e** (129 mg, 0.372 mmol)、TMSOTf (3.40 mg, 0.0169 mmol) より **67l** (13.6 mg, 68 %) を得た。無色結晶: mp 58-59 °C (hexane/ CH_2Cl_2)。IR ν_{max} (CHCl_3): 3430, 1770, 1100 cm^{-1} 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19, 1.20 (total 6H, each d, $J=6.3$ Hz, Me_2CH), 2.80 (1H, dd, $J=1.3, 15$ Hz, 3-H), 3.13 (1H, ddd, $J=3.0, 4.0, 15$ Hz, 3-H), 3.13 (1H, heptet, $J=6.3$ Hz, CHMe_2), 5.11 (1H, dd, $J=1.3, 4.0$ Hz, 4-H), 6.49 (1H, brs, NH)。Exact Mass Calcd for $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$: 129.0790. Found: 129.0791.

引用文献

- 1) R. D. G. Cooper, "Topics in Antibiotic Chemistry," Vol. 3 ed by P. G. Sammes, Ellis Horwood, England, 1980, p. 101-138; T. Kametani, K. Fukumoto, and M. Ihara, *Heterocycles*, 17, 463 (1982); T. Nagahara and T. Kametani, *ibid.*, 25, 729 (1987).
- 2) G. A. Schonberg, B. H. Arison, O. D. Hensens, J. Hirshfield, K. Hoogsteen, E. A. Kaczka, R. E. Rhodes, J. K. Kahan, F. M. Kahan, R. W. Ratcliffe, E. Walton, L. J. Ruswinkle, R. B. Morin, and B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 649 (1978).
- 3) W. Durckheeimer, J. Blumbacch, R. Lattrell, and K. H. Scheunemann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 24, 180 (1985); M. Shibuya, *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, 41, 62 (1983); R. Labia and C. Morin, *J. Antibiotics*, 37, 1103 (1984); Y. Sugimura and T. Hiraoka, *Yakugaku Zasshi*, 107, 175 (1987); A. G. M. Barret and M. A. Sturgess, *Tetrahedron*, 44, 5615 (1988); D. J. Hart and D. C. Ha, *Chem. Rev.*, 89, 1447 (1989).
- 4) S. R. Norrby, K. Alestig, B. Bjornegard, L. A. Burman, F. Ferber, J. L. Huber, K. H. Jones, F. M. Kahan, J. S. Kahan, H. Kropp, M. A. P. Meisinger, and J. G. Sundelof, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 23, 300 (1983).
- 5) F. DiNinno, T. R. Beattie, and B. G. Christensen, *J. Org. Chem.*, 42, 2960 (1977).
- 6) a) H. R. Pfaendler, J. Goster, and R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 2039 (1980); A. Yoshida, T. Hayashi, N. Takeda, S. Oida, and E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 768 (1983); H. -G. Caprao, E. Francotte, B. Kohler, G. Rihs, P. Schneider, R. Scartazzini, O. Zak, and W. Tosch, *J. Antibiotics*, 41, 759 (1988); M. Altamura, P. Cesti, F. Francalanci, and M. Marchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1989, 1225. b) T. Shibata, Y. Sugimura, S. Sato, and K. Kawazoe, *Heterocycles*, 23, 3069 (1985). c) S. Nishimura, N. Yasuda, H. Sasaki, Y. Matsumoto, T. Kamimura, K. Sakane,

- and T. Takaya, *J. Antibiotics*, 42, 159 (1989). d) S. Nishimura, H. Sasaki, N. Yasuda, Y. Matsumoto, T. Kamimura, K. Sakane, and T. Takaya, *J. Antibiotics*, 42, 1124 (1989); M. Murakami, T. Aoki, and W. Nagata, *Heterocycles*, 30, 567 (1990). 6e) M. Murakami, T. Aoki, M. Matsuura, and W. Nagata, *J. Antibiotics*, 43, 1411 (1990).
- 7) D. H. Shih, F. Baketr, L. Cama, and B. G. Christensen, *Heterocycles*, 21, 29 (1984).
- 8) Y. Nagao, *Kagaku*, 42, 190 (1987); Y. Itoh and S. Terashima, *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, 47, 606 (1989).
- 9) K. Hirai, *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, 50, 112 (1992).
- 10) S. W. Queener, N. Neuss, In "Chemistry and Biology of β -lactam Antibiotics", R. B. Morin, M. Gorman Eds.; Academic Press; New York, 1982, Vol. 3, pp 2-81.
- 11) Y. Kita, *Yakugaku Zasshi*, 106, 269 (1986); Y. Kita, O. Tamura, and Y. Tamura, *Yuki Gousei Kagaku Kyoukai Shi*, 44, 1118 (1986).
- 12) Y. Kita, J. Haruta, J. Segawa, and Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 4311; Y. Kita, J. Haruta, T. Fujii, J. Segawa, and Y. Tamura, *Synthesis*, 1981, 451; Y. Kita, H. Yasuda, Y. Sugiyama, F. Fukata, J. Haruta, and Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, 24, 1273 (1983).
- 13) Y. Kita, H. Yasuda, O. Tamura, F. Itoh, and Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, 25, 4681 (1984); Idem, *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 4235 (1985).
- 14) Y. Kita, O. Tamura, F. Itoh, H. Yasuda, T. Miki, and Y. Tamura, *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 562 (1987).
- 15) Y. Kita, O. Tamura, T. Miki, and Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, 28, 6479 (1987); Y. Kita, T. Miki, N. Shibata, and O. Tamura, *Chem. Pharm. Bull.*, 38, 1473 (1990).
- 16) Y. Kita, O. Tamura, N. Shibata, and T. Miki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1989, 1862; Y. Kita, N. Shibata, O. Tamura, and T. Miki, *Chem. Pharm. Bull.*, 39, 2225 (1991).
- 17) Y. Kita, N. Shibata, T. Miki, Y. Takemura, and Y. Tamura, *J. Chem. Soc.*,

- Chem. Commun.*, 1990, 727; Idem, *Chem. Pharm. Bull.*, 40, 12 (1992).
- 18) Y. Kita, N. Shibata, T. Tohjo, and N. Yoshida, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1992, 1795.
- 19) Y. Kita, N. Shibata, N. Yoshida, and T. Tohjo, *Tetrahedron Lett.*, 32, 2375 (1991); Idem, *Chem. Pharm. Bull.*, 40, 1773 (1992).
- 20) Y. Kita, N. Shibata, N. Yoshida, and T. Tohjo, *Chem. Pharm. Bull.*, 40, 1004 (1992).
- 21) H. O. Fong, W. R. Hardstaff, D. G. Kety, R. F. Langler, R. H. Morse, and D. -N. Sandoval, *Can. J. Chem.*, 57, 1206 (1979).
- 22) A. L. J. Beckwith and C. J. Easton, *Tetrahedron*, 39, 3995 (1983).
- 23) Y. Kita, S. Akai, M. Yoshigi, Y. Nakagima, H. Yasuda, and Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, 25, 6207 (1984); Y. Kita, S. Akai, N. Ajimura, M. Yoshigi, T. Tugoshi, H. Yasuda, and Y. Tamura, *J. Org. Chem.*, 51, 4150 (1986); Y. Kita, S. Akai, M. Yamamoto, M. Taniguchi, and Y. Tamura, *Synthesis*, 1989, 334.
- 24) T. Kaneko, Y. Okamoto, and K. Harada, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1511.
- 25) T. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 5490 (1985).
- 26) J. I. Levin, E. Turos, and S. M. Weinreb, *Synth. Commun.*, 12, 989 (1982).
- 27) アリルスタナンを用いる反応が1例報告されている; H. Fliri and C. P. Mak, *J. Org. Chem.*, 50, 3438 (1984).
- 28) D. Seebach, E. Hungerbuhler, R. Naef, P. Schnurrenberger, B. Weidmann, and M. Züger, *Synthesis*, 1982, 138.
- 29) T. Kametani, T. Honda, A. Nakayama, Y. Sasaki, T. Mochizuki, and K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1981, 2228.
- 30) T. Kametani, T. Honda, A. Nakayama, and K. Fukumoto, *Heterocycles*, 14, 1967 (1980).
- 31) D. Seebach and M. Züger, *Hel. Chim. Acta*, 65, 495 (1982); T. Sugai, M. Fujita, and K. Mori, *Nippon Kagaku Kaishi*, 1983, 1315.
- 32) P. Permuter and M. Tabone, *Tetrahedron Lett.*, 29, 949 (1988).

- 33) G. H. Posner in *Asymmetric synthesis*, Vol. 2 part A, ed. by J. D. Morrison, Academic Press, New York, 1983, chapter 8; A. Bernardi, M. G. Beretta, L. Colombo, C. Gennari, G. Poli, and C. Scolastico, *J. Org. Chem.*, 50, 4442 (1985).
- 34) Y. Matsubara, R. Yoneda, S. Harusawa, and T. Kurihara, *Heterocycles*, 27, 667 (1988).
- 35) J. K. Cha, W. J. Christ, and Y. Kishi, *Tetrahedron*, 40, 2247 (1984); H. Kawasaki, K. Tomioka, and K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 26, 3031 (1985).
- 36) M. Shiozaki, N. Ishida., T. Hiraoka, and H. Maruyama, *Tetrahedron*, 40, 1795 (1984); M. Shiozaki, N. Ishida., T. Hiraoka, and H. Yanagisawa, *Tetrahedron Lett.*, 22, 5205 (1981); N. Ikota, O. Yoshida, and K. Koga, *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 1929 (1982); T. Iimori and M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 26, 1523 (1985).
- 37) T. N. Salzman, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, and F. A. Bouffard, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 6161 (1980); D. G. Melillo, T. Liu, K. Ryan, M. Sletzinger, and I. Shinkai, *Tetrahedron Lett.*, 22, 913 (1981).
- 38) Y. Fujimoto and T. Tatuno, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 3325.
- 39) T. Chiba and T. Nakai, *Chem. Lett.*, 1987, 2187.
- 40) G. I. George and J. Kant, *J. Org. Chem.*, 53, 629 (1988).
- 41) D. Favara, A. O. Sale, P. Consonni, and A. Depadoi, *Tetrahedron Lett.*, 23, 3105 (1982).
- 42) a) S. Mickel, *Aldrichmica Acta*, 18, 95 (1985); A. G. M. Barrett and P. Quayle, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1981, 1076; P. J. Reider, R. Rayford, and E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.*, 23, 379 (1982). b) A. Yoshida, T. Hayashi, N. Takeda, S. Oida, and E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, 29, 2899 (1981); A. Martel and J. P. Daris, U. S. Patent 1986, No. 4,596,677; M. Endo, *Syn. Commun.*, 17, 1029 (1987); F. Shirai and T. Nakai, *J. Org. Chem.*, 52, 5491 (1987); T. Shibata and Y. Sugimura, *J. Antibiotics*, 42, 374 (1989); Y. Ito, A. Sakai, K. Tamoto, M. Sunagawa, and S. Terashima, *Tetrahedron*, 47, 2801. なお、アセトキシアゼチジノンは

現在鐘淵化学工業より市販されている。

- 43) H. Onoue, M. Narisada, S. Uyeo, H. Matsumura, K. Okada, T. Yano, and W. Nagata, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3867 (1979).
- 44) T. Kametani, N. Kanaya, T. Mochizuki, and T. Honda, *Heterocycles*, **19**, 1023 (1982); K. Prasad, P. Kmeussel, G. Shulz, and P. Shutz, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1247 (1982); T. Kametani and H. Honda, *Heterocycles*, **19**, 1861 (1982); T. Kametani, S. -D. Chu, A. Itoh, S. Maeda, and T. Honda, *J. Org. Chem.*, **53**, 2683 (1988); S. Mori, H. Iwahara, and S. Takechi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5391 (1988); L. C. Blaszcak, H. K. Armour, and N. G. Halligan, *ibid.*, **31**, 5693 (1990).
- 45) T. Kobayashi, N. Ishida, and T. Hiraoka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 736; C. M. Cimarusti, D. P. Bonner, H. Breuer, H. W. Chang, A. W. Fritz, D. M. Floyd, T. P. Kissick, W. H. Koster, D. Kronenthal, F. Massa, R. H. Mueller, J. Pluscec, W. A. Slusarchyk, R. B. Sykes, M. Taylor, and E. R. Weaver, *Tetrahedron*, **39**, 2577 (1983).
- 46) W. Koller, A. Linkies, H. Pietsch, H. Rehling, and D. Reuschling, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **21**, 537 (1982); T. Shiba, K. Iino, T. Tanaka, T. Hashimoto, Y. Kamayama, and Y. Sugimura, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4739 (1985); Y. Nagao, T. Abe, H. Shimizu, T. Kumagai, and Y. Inoue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 821; R. L. Rosati, L. V. Kapili, P. Morrissey, and J. A. Resema, *J. Med. Chem.*, **33**, 291 (1990); J. H. Bateson, A. M. Robins, and R. Southgate, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1991**, 2339.
- 47) M. Shibasaki, A. Nishida, and S. Ikegami, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 1324.
- 48) M. Ishiguro, H. Iwata, T. Nakatsuka, and M. Otsuki, *Jpn. Kokai*, **1986**, 207373; M. Ishiguro, H. Iwata, T. Nakatsuka, R. Tanaka, Y. Maeda, T. Nishihara, T. Noguchi, and T. Nishio, *J. Antibiotics*, **41**, 1685 (1988).
- 49) A. Wissner, *J. Org. Chem.*, **44**, 4617 (1979); C. H. Heathcock, K. Davidsen, K. T. Hug, and L. A. Fippin, *ibid.*, **51**, 3027 (1986); H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, and H. D. Olmstead, *ibid.*, **34**, 2324 (1969).

- 50) **58b-e, g** の立体配置は文献既知の方法または $^1\text{H-NMR}$ の比較により決定した; D. H. Shih, J. A. Fayter, L. D. Cama, B. G. Christensen, and J. Hirshfield, *Tetrahedron Lett.*, 26, 583 (1985).
- 51) D. A. Evans, L. K. Truesdale, K. G. Grimm, and S. L. Nesbitt, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 5009 (1977).
- 52) C. H. Kim, B. Luh, and R. A. Partyka, *Tetrahedron Lett.*, 28, 507 (1987).
- 53) T. Iimori and M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 27, 2149 (1986); M. Sunagawa, H. Matsumura, T. Yano, A. Sakai and S. Takata, EP 1985, 180,189; L. M. Fuentes, I. Shinkai, A. King, R. Puric, R. A. Reamer, S. M. Schmitt, L. Cama, and B. G. Christensen, *J. Org. Chem.*, 52, 2563 (1987); T. Ohta, H. Takaya, M. Kitamura, K. Nagai, and R. Noyori, *J. Org. Chem.*, 52, 3176 (1987); A. V. R. Rao, M. K. Gurjar, V. B. Khare, B. Ashok, and M. N. Desmukh, *Tetrahedron Lett.*, 31, 271 (1990); T. Honda, T. -C. Wang, and S. -D. Chu, *Chem. Lett.*, 1990, 531; M. Kitamura, K. Nagai, Y. Hsiao, and R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, 31, 549 (1990).
- 54) シリル化された求核種のほとんどはトリエチルアミン存在下、 TMSCl にて相当するヘテロ求核種をシリル化して用い、湿気に不安定なもの (**61h, 63a, b**) は文献 1 2 の方法で合成した。
- 55) M. M. Champbell, N. I. Carruthers, S. J. Mickel, and P. H. Winton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 200.
- 56) K. Clauß, O. Grimm, and G. Prossel, *Liebigs Ann, Chem.*, 1974, 539.
- 57) A. G. Brown, D. F. Corbett, and T. T. Howarth, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1977, 359; P. H. Bentley and E. Hunt, *ibid.*, 1978, 518; Idem, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1980, 2222.
- 58) C. L. Branch, J. H. C. Nayler, and M. J. Pearson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1978, 1450; M. M. Campbell and K. H. Nelson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 532.
- 59) M. D. Bachi and A. Gross, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1983, 1157.
- 60) M. Murakami, M. Matuura, T. Aoki, and W. Nagata, *Synlett.*, 1990, 681; M. Murakami, T. Aoki, and W. Nagata, *ibid.*, 1990, 684.

- 61) J. Thiem and W. Klaffke, *J. Org. Chem.*, 54, 2006 (1989); T. Ogawa and M. Matsui, *Carbohydr. Res.*, 51, C13 (1976); A. G. Davies, *Synthesis*, 1969, 56.
- 62) 反応を無触媒あるいは他のルイス酸存在下、他の溶媒中で行った場合は、収率が低かった。
- 63) W. Nagata, *Pure & Appl. Chem.*, 61, 325 (1989); S. Nishimura, H. Sasaki, N. Yasuda, Y. Matsumoto, K. Kamimura, K. Sakane, and T. Takaya, *J. Antibiotics*, 42, 1124 (1989).
- 64) S. Hanessian, A. Bedeschi, C. Battistini, and N. Mongelli, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 1438 (1985).
- 65) M. Ihara, A. Nakayama, K. Fukumoto, and T. Kametani, *Tetrahedron*, 38, 2489 (1982).

