

## シッフ塩基の求核付加反応による非天然型アミノ酸の合成

立川, 明

<https://doi.org/10.11501/3135150>

---

出版情報 : 九州大学, 1997, 博士 (工学), 論文博士  
バージョン :  
権利関係 :

## 第 5 章 ジチオカルボンイミド酸エステルの $\alpha,\beta$ -不飽和エステルへの Michael 付加反応

### 第 1 節 序

前章までに記述したように、(1*R*,5*R*)-カンファーとグリシンエステルから誘導できる光学的に純粋なイミンエステルのリチウムエノラートは、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステルと反応して、最高 95% のジアステレオ面選択性でアンチ付加体の *R,R*-ジアステレオマーを与える。Michael アクセプターとしてアルキリデンマロナートを用いた場合には、反応は完全にジアステレオ面選択的に進行して、2*R*,3*R* Michael 付加体を単一の異性体として与える。この高いジアステレオ面選択性を発現させる最も重要な因子は、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステルアクセプターの  $\alpha$  位置換基の存在である。

一方、第 3 章で述べたように、 $\gamma$  位にエーテル性のキラル中心をもつ (*E*)-3-(1,3-ジオキソラン-4-イル)アクリラートをアクセプターとして用いた場合には、アクセプターの  $\alpha$  位置換基が存在しなくても、主として 1,3-ジオキソラン-4-イル置換基が支配的に作用する重複不斉誘導により、完全にジアステレオ面選択的に反応が進行する。このようにして得られた Michael 付加体は、ヒドロキシルアミンで処理することにより容易にピロリジン体に誘導することが出来る。また、メチルベンジリデンアミノアセタートをドナーとして用いる環状付加反応では、一段階で容易にピロリジン体を合成することができる。

高度に官能化されたピロリジン骨格を有する生理活性天然物の中に、カイン酸をはじめとするカイノイド類と呼ばれる一群の化合物がある。1) これらは 2,3,4 位に置換基を有するピロリジン誘導体であり、2) 分子内にテルペン類の構築ユニットであるイソプレン骨格と、アミノ酸であるグルタミン酸部分を持ち、生合成的にも合成化学的にも興味のもたれる化合物であること、3) 強い薬理活性、毒性、神経興奮作用などの生理活性を有することなどから、医学、薬学、生化学及び合成化学の幅広い研究分野で多くの研究者の注目を集めている。

イミンエステルのリチウムエノラートをドナーとして用いる Michael 付加反

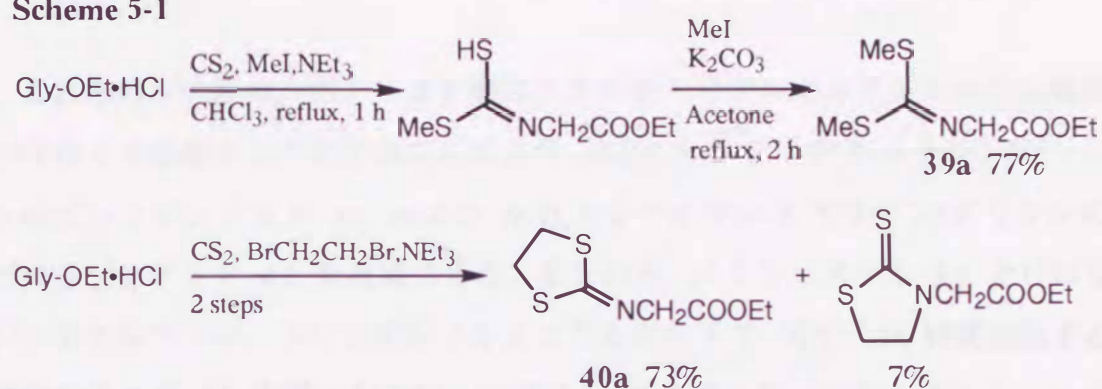
応は、多置換グルタミン酸誘導体の高収率、高立体選択的、高ジアステレオ、高エナンチオ選択的合成法を提供するので、この反応を例えばカイノイドのような有用天然物の合成に向けて展開することは有意義である。また、同じ基質を用いて環状付加反応を行うことができれば、高度に官能化されたピロリジン誘導体が直接合成できる。しかし従来これらの反応では、安定に単離できるイミンエステルのみが検討の対象とされてきた。従って、反応に利用されたイミン炭素上の置換基はアリール基などに限定され、このことが有用化合物合成への展開を妨げる大きな障害となったことも事実である。そこで、イミン炭素上に除去可能な置換基であるアルキルチオ基をもつイミンエステル基質を用いる反応を企画した。

基質として用いるジチオカルボンイミド酸エステルは、イミン炭素上に 2 つのアルキルチオ基をもつので、そのリチウムエノラートと不飽和カルボニルアクセプターとの反応で生成する Michael 付加体エノラート中間体の環化反応が、エノラートアニオンとイオウ原子との静電反発によって起こりにくくなることが予想される。従って、イミンエステルのリチウムエノラートの環状付加反応を Michael 付加反応に転換するのに用いてきた置換基の嵩高さによって制御する方法に代わる方法論となることが期待できる。

## 第 2 節 ジチオカルボンイミド酸エステルの合成

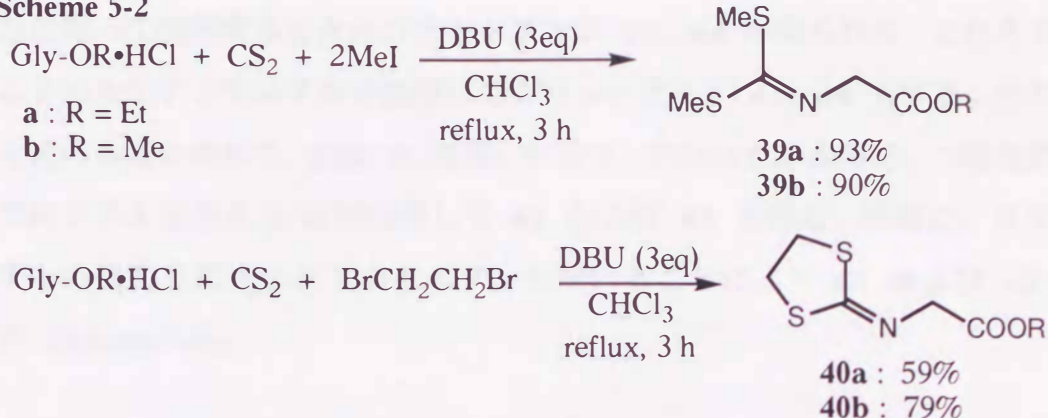
ジチオカルボンイミド酸エステルである *N*-[ビス(メチルチオ)メチレン]グリシンエステル **39** および *N*-(1,3-ジチオラン-2-イリデン)グリシンエステル **40** の一般的合成法は、アミノエステルと二硫化炭素 ( $\text{CS}_2$ )/アルキルハロゲン化物から調製した中間生成物を塩基の存在下で再度 *S*-アルキル化する二段階法<sup>1)</sup> である (Scheme 5-1)。

Scheme 5-1



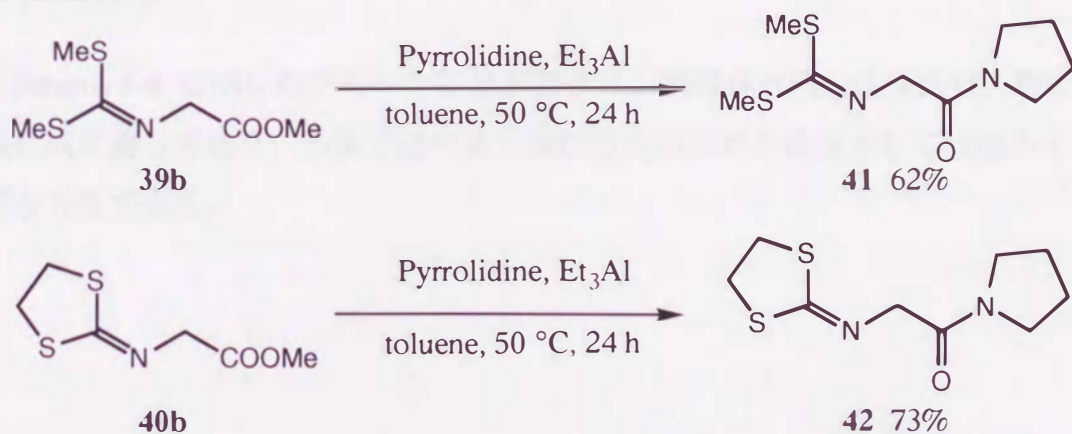
この方法ではしばしば強い不快臭を伴うチオールが副生成物として生成するため、実験室での取り扱いが困難となる。そこで一段階の反応（あるいは一容器内反応として）で目的物を高収率で得ることのできる反応条件の検討を行った。種々の塩基の存在下で、アミノエステル/ $\text{CS}_2$ /ヨウ化メチル（2 当量）の反応を行った結果、塩基として炭酸カリウム（3 当量）、 $\text{Et}_3\text{N}$ （3 当量）、あるいは、DBU と  $\text{Et}_3\text{N}$ （1:2）を用いた場合には、目的物 **39** の収率は極めて低いことが判明した。しかし、3 当量の DBU 存在下でアミノエステル/ $\text{CS}_2$ /ヨウ化メチル（2 当量）の反応をクロロホルム中（3 時間還流）で行うと、一容器中の反応で、目的とするジチオカルボンイミド酸エステル **39** を高収率で得ることができた。同様にしてアルキル化剤として 1,2-ジブromoエタンを用いる事により、ジチオラン誘導体 **40** を得ることができた (Scheme 5-2)。

Scheme 5-2



これらのジチオカルボンイミド酸エステルをトリアルキルアルミニウム触媒の存在下で直接アミド化することにより、*N*-[ビス(メチルチオ)メチレン]グリシンのピロリジンアミド **41** および *N*-(1,3-ジチオラン-2-イリデン)グリシンのピロリジンアミド **42** を合成できた。すなわち、イミンエステル **39** とピロリジンをトルエン中、トリエチルアルミニウム存在下で 50 °C、24 時間加熱する操作でアミド **41** を得た (62%)。同様に、ジチオラン型イミンエステル **40** から、*N*-(1,3-ジチオラン-2-イリデン)グリシンピロリジンアミド **42** を 73% の収率で合成することができた (Scheme 5-3)。

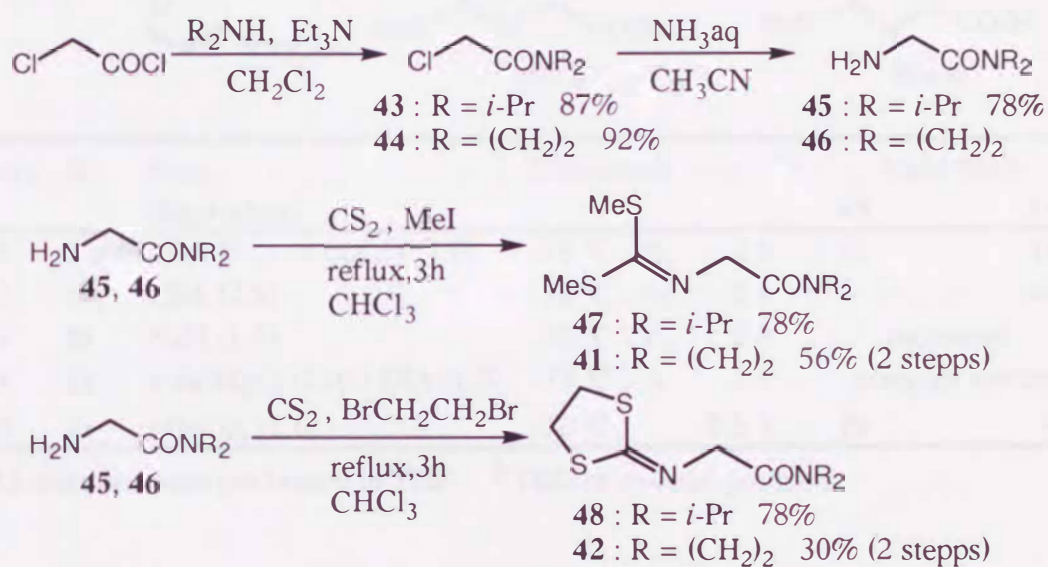
Scheme 5-3



アミドの合成に関しては、塩化クロロアセチルを出発原料とする合成法についても検討を行った。塩化クロロアセチルをジクロロメタン中、Et<sub>3</sub>N 存在下でジイソプロピルアミンあるいはピロリジンに作用させ、反応温度を 0 °C から

室温に保って攪拌するとクロロアセトアミド 43, 44 が得られる。これをアセトニトリル中アンモニア水で処理してグリシンアミド 45, 46 とする。その後は上述の方法に準じて, DBU (3 等量) 存在下, クロロホルム中で, 二硫化炭素, ヨウ化メチルを加え 3 時間還流して 47 および 41 を得た。同様に, ヨウ化メチルの代わりに 1,2-ジブromoエタンを用いることにより 48 および 42 を得た (Scheme 5-4)。

Scheme 5-4

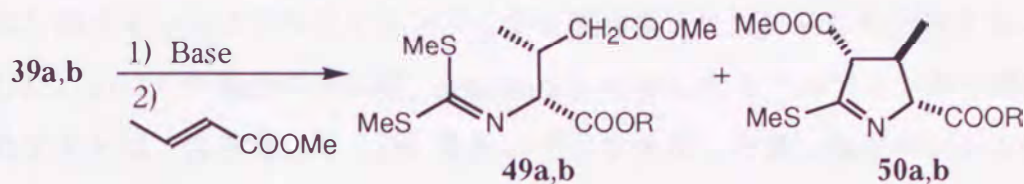


Scheme 5-4 に示したグリシンアミドのイミン誘導体合成の改良法は, 特に大量合成に適しており, 本章で述べる一連の反応の原料合成法としては極めて有効な方法である。

### 第 3 節 ジチオカルボンイミド酸エステルの Michael 付加反応

このようにして合成したジチオカルボンイミド酸エステル **39** を用いて、種々の塩基の存在下で共役エステルとの Michael 付加反応を検討した。結果を、以下の表にまとめた。

Table 5-1 Addition Reaction of Schiff Base **39** with Methyl Crotonate.<sup>a</sup>



Entry	R	Base (Equivalent)	Conditions	Yield (%) <sup>b</sup>	
				<b>49</b>	<b>50</b>
1	Me	LDA (1.0) / <i>t</i> -BuOH (1.0)	-78 °C ~ rt, 2 h	11	16
2	Me	LDA (2.0)	-78 °C ~ rt, 2 h	-	41
3	Et	NaH (1.0)	-78 °C ~ rt, 2 h	recovered	
4	Et	<i>n</i> -BuMgCl (1.0) / DIA (1.0)	-78 °C ~ rt, 2 h	complex mixture	
5	Et	<i>t</i> -BuOK (1.0)	-78 °C, 0.5 h	29	7

<sup>a</sup>All reactions were performed in THF. <sup>b</sup>Yield of isolated products.

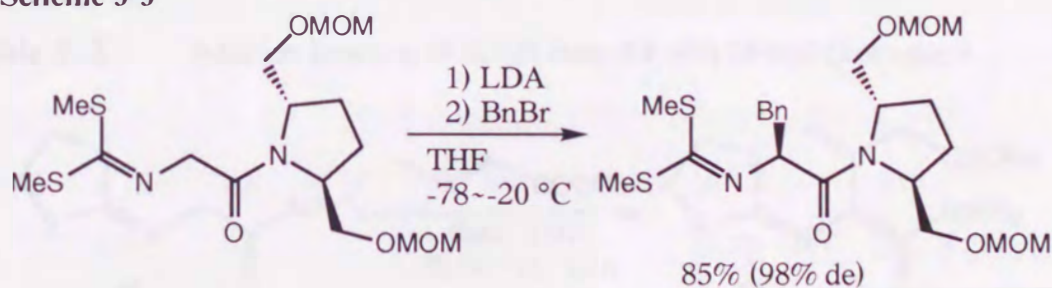
第 2 章でカンファーイミンエステルからリチウムエノラートを発生させるのに用いてきた Entry 1 の条件 (THF 中で LDA によるリチオ化の後に *t*-BuOH を添加して -78 °C でアクセプターと反応させる) を適用してクロトン酸メチルとの反応を行った。その結果、Michael 付加体 **49** と環状付加体からアルキルチオ基が脱離して生成したピロリン **50** との混合物が得られ、共に低収率であった。このことは、ジチオカルボンイミド酸エステル **39** から誘導したリチウムエノラートの Michael ドナーとしての活性が大きく低下していることを示している。そこで、2 当量の LDA を作用させる方法も検討したが、満足できる結果を得ることはできなかった。また、イミンエステル **39** は分子内にエステル基を有しており、塩基を過剰に使うことは必ずしも本質的解決とはならないため、1 当量の塩基を用いることに限定して反応条件を種々検討した

が、収率の向上を達成することはできなかった。エノラートとしては、ナトリウムエノラートとマグネシウムエノラートとの反応に比較して、リチウムエノラートとカリウムエノラートが良い結果を与えた。特に、可逆条件下でカリウムエノラートを発生させる方法が有効であったことは注目に値する。

これらの反応においては多くの場合、原料イミンエステル 39 の回収が認められず、基質の塩基性条件下での安定性に問題があると考えられる。そこで、これらのイミンエステルをイミンアミドに置き換えて反応条件を検討することとした。山口らの報告によれば、Scheme 5-5 に示したキラルアミンから誘導されたアミドは、塩基として LDA を用いてリチオ化した後、塩化ベンジルを用いてアルキル化を行うと、収率 85% (98% de) でベンジル化体を与えている。

<sup>2)</sup> この報告を参考にすれば、ジチオカルボンイミド酸アミドを用いて同様の反応を行うと、期待した反応が進行すると考えた。そこでまず、ジイソプロピルアミド体 47 および 48 を用いて、主として可逆条件下での反応の検討を行った。結果を以下の表にまとめた (Table 5-2, 5-3)。

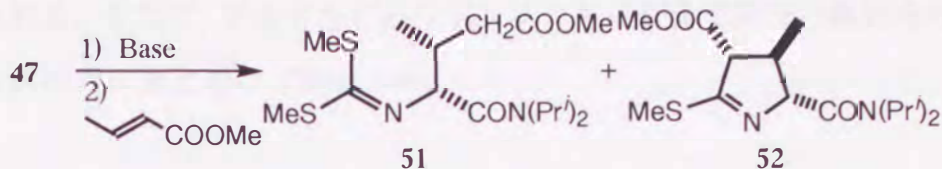
Scheme 5-5



N-ベンジリデングリシナートの可逆的リチオ化は、THF 中 LiBr/Et<sub>3</sub>N を用いて室温下で容易に進行する。これに対してシッフ塩基 47 は、Et<sub>3</sub>N や DBU ではアニオンを発生させることが困難であり、α-プロトンの酸性度の弱いことが推測される。また、種々のアルコキッドを用いた反応においても望ましい結果を得ることはできなかった。



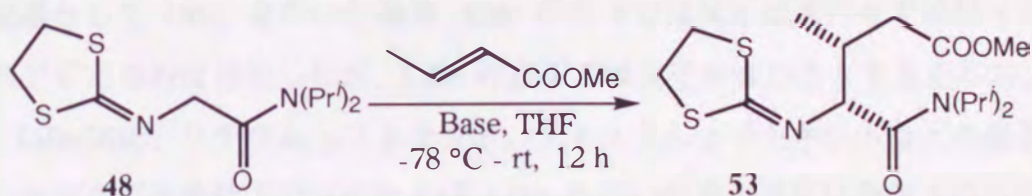
**Table 5-2** Addition Reaction of Schiff Base 47 with Methyl Crotonate.<sup>a</sup>



Entry	Base	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%) <sup>b</sup>		(Recovered) 47
				51	52	
1	KBr, NEt <sub>3</sub>	-78 ~ rt	14			recovered
2	KBr, DBU	-78 ~ rt	12			recovered
3	MeOLi	0	1	17	31	
4	MeONa	0	1	12	26	(15)
5	EtOLi	0	1	18	33	
6	EtONa	0	1	17	28	(12)
7	<i>t</i> -BuOLi	0	1	15	33	
8	<i>t</i> -BuOLi, KBr	0	1	19	34	
9	<i>t</i> -BuONa	0	1	11	29	(14)
10	<i>t</i> -BuONa, KBr	0	1	12	30	(12)
11	<i>t</i> -BuOK	-78	1	16	41	

<sup>a</sup>All reactions were performed in THF. <sup>b</sup>Yield of isolated products.

**Table 5-3** Addition Reaction of Schiff Base 48 with Methyl Crotonate.<sup>a</sup>



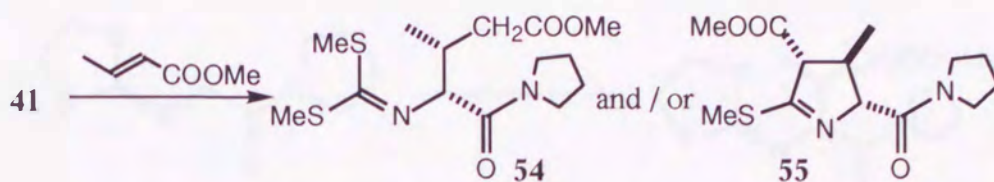
Entry	Base	Additive	Results
1	LDA	<i>t</i> -BuOH	complex mixture
2	LDA	-	complex mixture
3	DBU	LiBr	complex mixture
4	NaH	-	recovery
5	<i>t</i> -BuOK	-	complex mixture

<sup>a</sup>All reactions were performed in THF.

山口らの用いたイミンアミドはピロリジンであることを考慮すると、我々の

用いたジイソプロピルアミドの立体的高さが求核反応性を低下させていると考えられる。そこで、アミドをピロリジンアミドに変えて同様の検討を行った。結果を次の表にまとめた (Table 5-4)。

Table 5-4 Addition Reaction of Schiff Base 41 with Methyl Crotonate.<sup>a</sup>

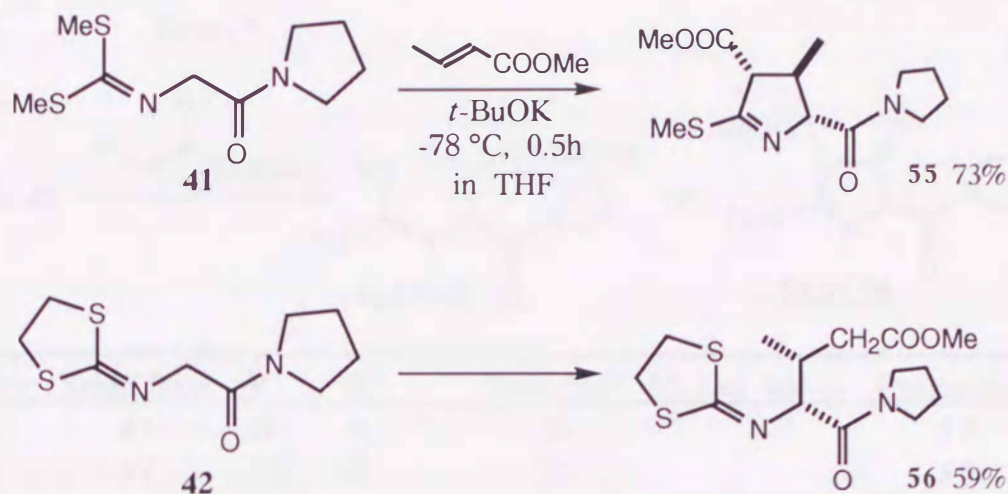


Entry	Base (equivalent)	Additive (equivalent)	Temp °C	Time h	Yield (%) <sup>b</sup>	
					54	55
1	DBU (1.1)	LiBr (1.1)	-78 to rt	14	8	24
2	DBU (1.1)	KBr (1.1)	-78 to rt	14	recovered	
3	LDA (1.1)	-	-78 to rt	8	5	30
4	<i>t</i> -BuOLi (1.1)	-	-78 to rt	8	25	15
5	<i>t</i> -BuONa (1.1)	-	-78 to rt	8	16	21
6	<i>t</i> -BuOK (1.1)	-	-78	0.5		73

<sup>a</sup>All reactions were performed in THF. <sup>b</sup>Yield of isolated products.

塩基として DBU を用いた場合、KBr 存在下では反応は進行せず原料イミンアミドを定量的に回収したが、LiBr 存在下では反応が進むことを見出した。また、LiBr/DBU、リチウム *t*-ブトキシド、ナトリウム *t*-ブトキシドなどの塩基を用いた可逆反応条件下の反応および LDA を用いた非可逆反応条件下の反応のすべてにおいて、環状付加体と Michael 付加体の両方が生成するが、それらの合計収率はいずれも低かった。ところが、塩基としてカリウム *t*-ブトキシドを用いた可逆反応条件下の反応では、環状付加体のみが立体選択的かつ高収率で得られた。一方、このエノラート生成条件を Schiff 塩基 42 に適用し、クロトン酸メチルとの反応を検討したところ、選択的に Michael 付加体のみが得られる事を見いだした (Scheme 5-6)。

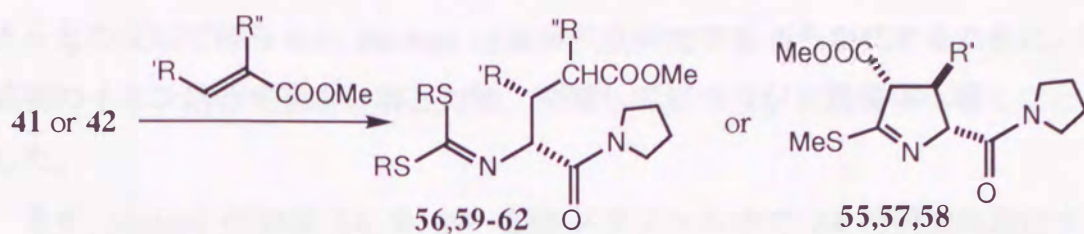
Scheme 5-6



このように、イミンエステル基質のエステル基をピロリジンアミドに置換し、エノラート生成のための塩基としてカリウム *t*-ブトキシドを用いることにより、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステルアクセプターとの反応における生成物の収率が著しく向上し、アミド基の高さを変えることによって、Michael 付加体と環状付加体とを作り分けることができることが分かった。さらに、これらイミンアミド基質 41 および 42 のカリウムエノラートと、アクリラート、クロトナート、ベンジリデンマロナートなどの種々の  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルアクセプターとの付加反応について検討した結果を下にまとめた。

表に示したように本反応は、極めて高い基質選択性を有することを見いだした。すなわち、シッフ塩基 41 を用いた場合には環状付加体を与え、42 を用いた場合には Michael 付加体を与えた。Entry 4 の結果は唯一の例外であるが、この場合にはアクセプターとして用いたジメチルベンジリデンマロネートの  $\alpha$  位置換基の立体障害の影響であると考えられる。環状付加体を与えるためには、第一の結合生成すなわち Michael 付加反応の後に第二の結合生成すなわち環化が起こらなければならない。そのためには、Michael 付加により生成したエノラートがイミン炭素へ接近しなければならない。ところが  $\alpha$ -位のエステル置換基が立体障害となり、接近の妨げとなっていると考えられる (Fig. 1)。

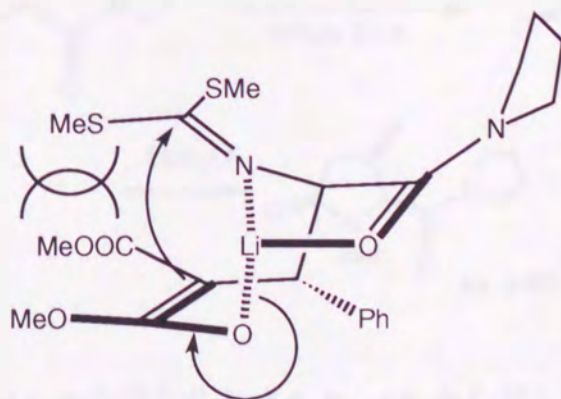
**Table 5-5** Addition Reaction of Schiff Base **41** and **42** with  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters.<sup>a</sup>



Entry	Schiff Base	R'	R''	Yield (%) <sup>b</sup>	Michael Adduct	Cycloadduct
1	<b>41</b>	H	H	30		<b>57</b>
2	<b>41</b>	CH <sub>3</sub>	H	73		<b>55</b>
3	<b>41</b>	Ph	H	82		<b>58</b>
4	<b>41</b>	Ph	COOMe	76	<b>59</b>	
5	<b>42</b>	H	H	19	<b>60</b>	
6	<b>42</b>	CH <sub>3</sub>	H	59	<b>56</b>	
7	<b>42</b>	Ph	H	31	<b>61</b>	
8	<b>42</b>	Ph	COOMe	52	<b>62</b>	

<sup>a</sup>All reactions were performed in THF. <sup>b</sup>Yield of isolated products.

アクリル酸メチルを用いた場合の収率が低いのは、エノラートの求核剤としての活性が低いため、競争的にアクリル酸メチルの重合が起こったためと考えられる。



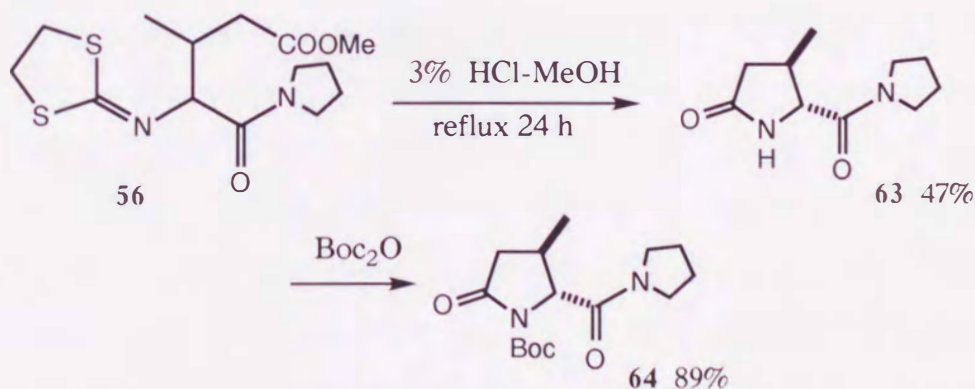
**Fig. 1**

#### 第 4 節 付加体の構造決定

ジチオカルボンイミド酸エステルから発生させたエノラートとクロトン酸メチルとの反応で得られた Michael 付加体の立体化学を明らかにするために、生成物のイミン結合を加水分解した後、閉環してピロリジン誘導体へ導くこととした。

まず、Michael 付加体 **56** を 3% 塩酸-メタノール中で 24 時間加熱還流すると、加水分解と閉環反応が一気に進行して、ピロリジン体 **63** が単一の立体異性体として得られた。続いて、このピロリジン体 **63** を塩基としてジメチルアミノピリジンを用いて Boc 化することによって、*N*-Boc 化ピロリジン **64** に誘導した (Scheme 5-7)。一方、キラルなカンファーイミンエステル **1a** のリチウムエノラートとクロトン酸メチルとの反応で単一の立体異性体として生成し、アンチ付加体であることが既に構造決定されている Michael 付加体 **65** を、エタノール中、ヒドロキシルアミン、酢酸ナトリウムで処理することによりピロリジン体 **66** へ誘導した。この 2 位エステル基をアミド化して **63** に誘導し、続いて *N*-Boc 化を行って **64** を得た (Scheme 5-8)。

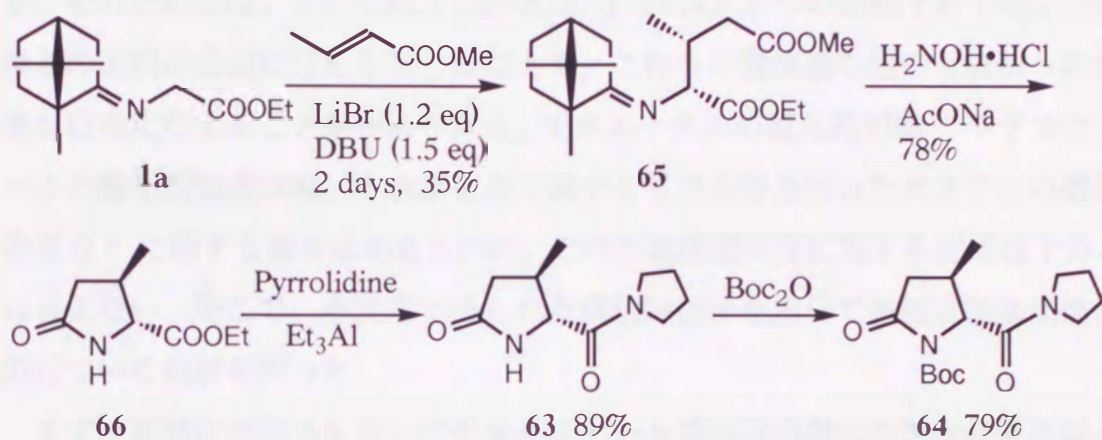
Scheme 5-7



このようにして **56** から得られた **64** と、**65** から得られた **64** のスペクトルデータを比較したところ完全に一致したことから、本反応で得られた Michael 付加体の立体化学は、これまでカンファーイミンエステルのリチウムエノラートを用いた一連の Michael 付加反応で得られた付加体と同様に、*ik* 体

(2*R*\*,3*R*\* 体, アンチ付加体) であると決定した。すなわち, 一般にキレーション遷移状態を経ることが困難とされるカリウムエノラートを用いた反応において, リチウムエノラートのキレーション遷移状態を経る反応と同一の立体化学をもつ Michael 付加体が立体選択的に生成したことは, 極めて興味深い。

Scheme 5-8



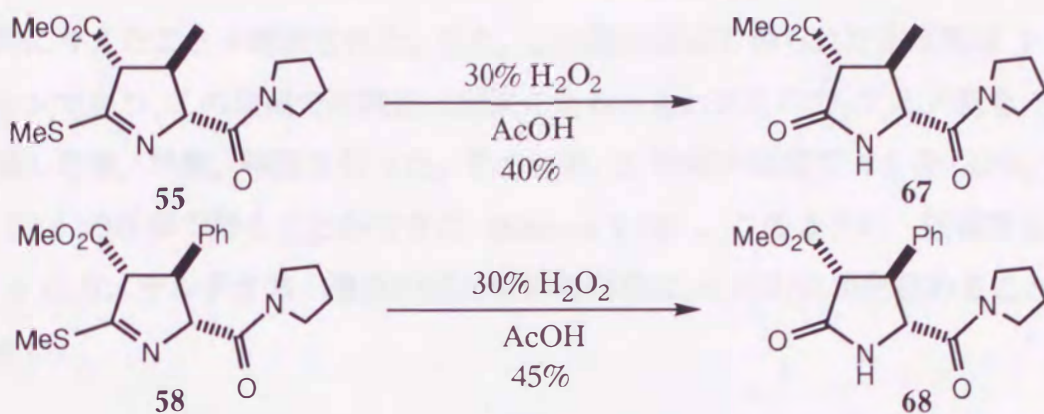
## 第 5 節 ピロリジン体の官能基変換

ジチオカルボンイミド酸エステルと共役不飽和エステルとの反応では、立体選択的にピロリジン誘導体が生成する。一方、アルカロイド系天然物中には炭素上に多くの置換基をもつピロリジン骨格の誘導体が多く見いだされているので、上記反応はカイニン酸等のピロリジン系天然物骨格の有用合成法となり得る。そのためには、反応で導入される 2, 3, 4 位の 3 つの連続不斉中心上の置換基の選択が自由に行えることに加えて、これらの置換基の他の官能基への変換が自由に行えることが求められる。チオエーテルの還元的切断<sup>3)</sup> やチオケタールの酸化的加水分解,<sup>4)</sup> 水素化ホウ素ナトリウム等を用いたエステルの選択的還元<sup>5)</sup> に関する報告はあるものの、その官能基選択性に関する記述は十分とは言えない。そこで、本反応で得られた環状付加体を用いて各種官能基変換反応について検討を行った。

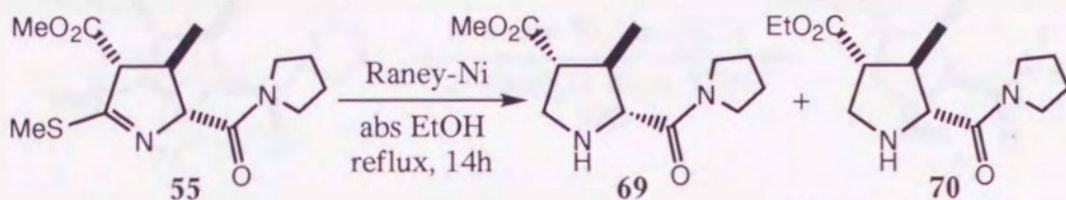
まず、過酸化水素水を用いてチオイミダート基部分の選択的加水分解を試みた。酢酸溶媒中で、環状付加体 55 に 30% 過酸化水素水を加えた後、室温で 2 時間攪拌する条件下で反応を行った。その結果、ラクタム 67 を 45% の収率で得ることができた (Scheme 5-9)。メチルシンナメートとの環状付加体 58 を用いた場合にも、上記と同一の反応条件下で、ラクタム 68 を 40% の収率で得ることができた。これらの変換反応は、収率の点で多少の問題は残るものの、チオイミダート基に対して官能基特異的な反応であり、エステルおよびアミドなどの官能基は変化することなく保存され、2, 3, 4 位の相対立体化学の変化も起こらないことから、有効な立体選択的加水分解反応であった。

さらに、環状付加体の 5 位メチルチオ基を還元的に除去することができれば、カイニン酸のように 5 位に置換基をもたないピロリジン誘導体の有用合成法となり得る。そこで環状付加体 55 にエタノール中で Raney-Ni を反応させた。還元反応が遅いので、長時間 (14 時間) 加熱還流を行った結果、少量得られた生成物は、<sup>1</sup>H NMR により、目的とする脱硫生成物であるメチルピロリジン-4-カルボキシラート 69 とエチルカルボキシラート誘導体 70 の混合物であった。

Scheme 5-9

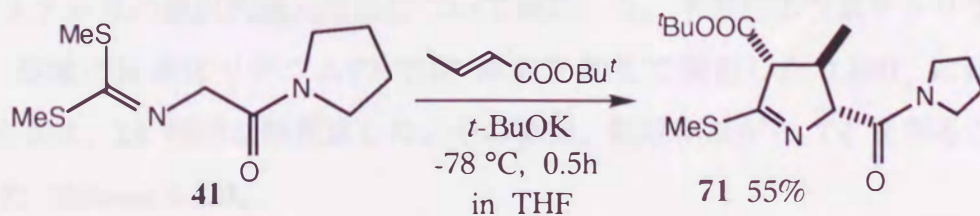


Scheme 5-10



副成生物 70 は、反応溶媒にエタノールを用いたために起こった 4 位メチルエステルのエステル交換反応生成物と考えられる。そこで、エステル交換反応を防ぐために、以下の 2 点について検討した。1) エタノールの代わりにメタノールを反応溶媒として用いること。2) 立体障害が大きくエステル交換反応を起こしにくい *t*-ブチルエステル基をもつ環状付加体を合成し、これを反応に用いること。

Scheme 5-11

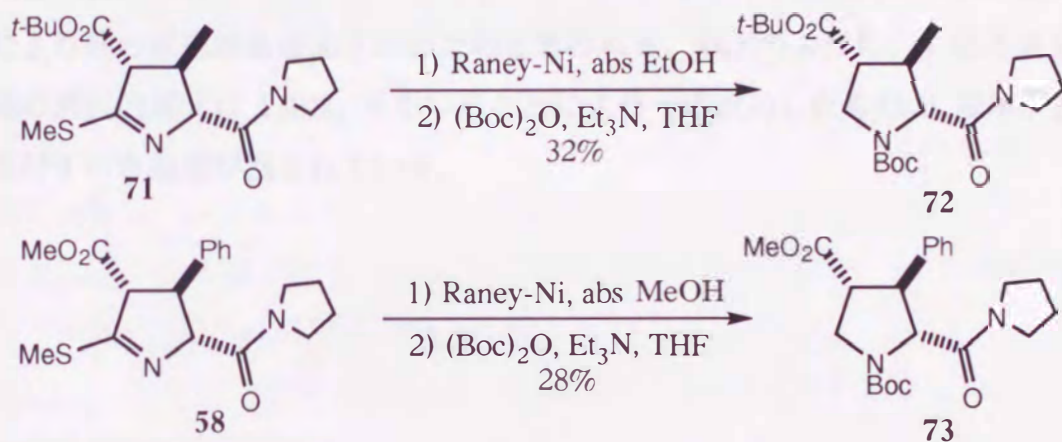


そこで、化合物 71, 58 を出発原料に用いて上記の反応を行った結果、両反応とも <sup>1</sup>H NMR においてチオメチル基のピークが消失し、またエステル交換反



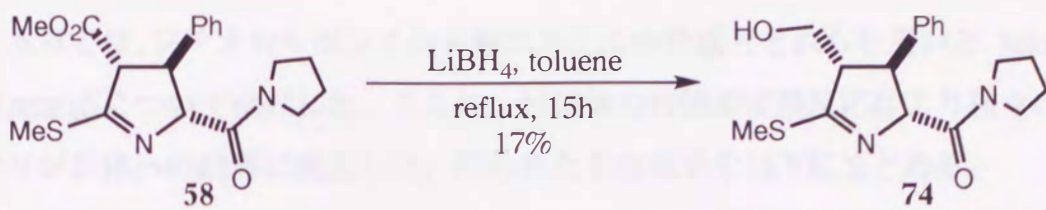
応の併発も認められないことから、目的とする 5 位無置換のピロリジン体を選択的に与えたことが確認された。また、この還元反応で得られた生成物は 2 級アミンであり、この段階での精製は困難であると思われたので、アミノ基を Boc 保護した後、単離、精製を行った。その結果、2 段階の反応で 72 を 32%、73 を 28% の収率で得ることができた (Scheme 5-12)。このように、低収率ながら 5 位のメチルチオ基の選択的還元反応の開発に、一応の成功を収めることができた。

Scheme 5-12



環状付加体 58 が有する官能基の中で、4 位エステル基は種々の反応を受けやすい官能基である。また、4 位は容易にエピ化する可能性がある。そこで、合成化学的応用を考えた時、早い段階でヒドロキシメチル基に変換して酸素上をベンジルエーテル等に変換しておく必要がある。そこで、LiBH<sub>4</sub> を用いた 4 位エステル基の選択的還元反応について検討した。水素化ホウ素ナトリウムの THF 溶液に臭素化リチウムの THF 溶液を加えて調製した LiBH<sub>4</sub> に化合物 58 を加え、13 時間加熱還流した。その結果、低収率ながら 74 を得ることができた (Scheme 5-13)。

Scheme 5-13



収率を改善するために、還元剤としてジイソブチル水素化アルミニウム (DIBAL-H) を用いて同様の反応を行った (アルゴン下, トルエン溶液中で 58 に DIBAL-H を加え, その後 30 分間還流を行った) が, 残念ながら複雑な混合物を与え, 選択的還元には成功しなかった。おそらく DIBAL-H の強い還元力により他の置換基も還元されたためと思われる。以上のように, 4 位エステル基の選択的還元は  $\text{LiBH}_4$  を用いることにより一応成功したものの, 収率が低く検討すべき課題が残されている。

## 第 6 節 結語

本章では、ジチオカルボンイミド酸エステルの合成とそれらを用いた Michael 付加反応について検討した。さらに、付加体の官能基変換反応により種々のピロリジン体への誘導に成功した。得られた主な成果を以下にまとめる。

- 1) 塩化クロロアセチルを出発物質として、種々のジチオカルボンイミド酸エステルを合成した。
- 2) ジチオカルボンイミド酸エステルと共役不飽和エステルとの Michael 付加反応を行い、用いる基質の置換基の種類、求核種の発生の条件に依存して、Michael 付加体と環状付加体が立体選択的に合成できることを見出した。
- 3) Michael 付加体と環状付加体の官能基選択的変換反応を種々行うことにより、種々の置換様式をもつピロリジンエステル体を合成できた。
- 4) さらに、ピロリンの 5 位のチオイミダート基部分を過酸化水素で酸化的に加水分解することにより、ラクタム誘導体に変換できた。
- 5) 5 位アルキルチオ基を Raney-Ni で脱硫化することにより、5 位無置換のピロリジンエステル化合物が合成された。
- 6)  $\text{LiBH}_4$  を用いた還元反応により、4 位エステル基を選択的にヒドロキシメチル基に還元することができた。

以上のことより、ジチオカルボンイミド酸エステルの立体選択的 Michael 付加反応および環状付加反応は、種々のピロリジン誘導体を合成する優れた方法となることが分かった。すなわち、カイニン酸を始めとする種々のピロリジン系アルカロイド生理活性天然物の骨格合成の際に、重要なキー反応となり得ると思われる。

## 第 7 節 実験

### Ethyl *N*-[Bis(methylthio)methylene]glycinate (39) の合成

グリシンメチルエステル塩酸塩 (5.02 g, 40 mmol) の  $\text{CHCl}_3$  溶液に DBU (18 ml, 120 mmol, 3 eq) を加え, 室温で 30 分攪拌し, 二硫化炭素 (2.4 ml, 40 mmol, 1 eq) を加え, さらに 2 時間攪拌する。この混合溶液に MeI (5.0 ml, 80 mmol, 2 eq) を加え, 3 時間攪拌の後 AcOEt で抽出する。抽出液を食塩水で洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥の後減圧下に溶媒を除去して黄色液体を得る。残差をシリカゲルカラムクロマトグラフにより精製して 39 (6.95 g, 90 % yield) を黄色油状物質として得た。  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  4.1 (2H, s,  $-\text{CH}_2$ ), 3.7 (3H, s,  $-\text{COOCH}_3$ ), 2.52 (3H, s,  $-\text{SCH}_3$ ), 2.36 (3H, s,  $-\text{SCH}_3$ ). IR (neat) 3624, 3002, 2954, 1737, 1578, 1275, 1175, 962, 881, 847, 713  $\text{cm}^{-1}$ .

### Ethyl *N*-(1,3-Dithiolane-2-ylidene)glycinate (40a).

39 と同様の方法により, グリシンメチルエステル塩酸塩 (627 mg, 5 mmol) と 1,2-ジブプロモエタン (0.43 ml, 5 mmol, 1 eq) からシリカゲルカラムクロマトグラフによる精製の後, 40a (754 mg, 79% yield) を茶色油状物質として得た。  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  4.0 (2H, s,  $-\text{CH}_2$ ), 3.7 (3H, s,  $-\text{COOCH}_3$ ), 3.4-3.5 (4H, m,  $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2\text{S}-$ ). IR (neat) 3586, 3180, 2954, 1750, 1598, 1279, 1179, 1018, 922, 887, 848, 680  $\text{cm}^{-1}$ .

### *N*-[Bis(methylthio)methylene]glycine-pyrrolidineamide (41)

ピロリジン (3.5 ml, 42 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液に 塩化クロロ酢酸 (3.3 ml, 42 mmol, 1 eq) と  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.8 ml, 42 mmol, 1 eq) を 0  $^\circ\text{C}$  で加え, 室温で 9 時間攪拌する。反応混合物を減圧下に濃縮し, これを  $\text{CH}_3\text{CN}$  に溶かしアンモニア水 (250 ml) を加え, 室温で 24 時間攪拌する。その後 3% HCl-MeOH (64.5 ml, 42 mmol, 1 eq) を加え, 減圧濃縮する。得られた残差を  $\text{CHCl}_3$  に溶かし, DBU (18.8 ml, 126 mmol, 3 eq) を加え, 30 分間攪拌し,  $\text{CS}_2$  (2.5 ml, 42 mmol, 1 eq) を加え, さらに 2 時間攪拌する。この混合溶液に MeI (5.2 ml, 84 mmol, 2 eq) を加え, 3 時間の加熱環流の後定法により処理し, シリカゲルカラムクロマトグラフにより精製し 41 (5.2 g, 53%) を黄色油状物質として得た。 IR (neat) 3472, 2970, 2874, 1711, 1645, 1575, 1440, 1251, 1192, 1116, 1022, 966, 771  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  4.2 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.4-3.5 (4H, m, pyrrolidine),

2.5 ( 3H, s, SMe ), 2.4 ( 3H, s, SMe ), 1.9-2.0 ( 4H, m, pyrrolidine ).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  169.04, 162.42, 59.46, 56.58, 56.12, 28.84, 24.15, 14.88, 14.57. (+)FABMS  $m/z$  (rel. intensity) 233( $\text{M}^++1$ , base peak), 231(21), 185(72), 134(13), 112(29). HRMS Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{ON}_2\text{S}_2$  233.3788, found 233.0782.

*N*-(1,3-Dithiolane-2-ylidene)glycine-pyrrolidineamide (**42**).

IR (neat) 2974, 2876, 2368, 1719, 1636, 1592, 1447, 1285, 1192, 1009, 916, 848, 727, 679  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  4.05 ( 2H, s,  $-\text{CH}_2-$  ), 3.3-3.7 ( 8H, m,  $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2\text{S}-$  and pyrrolidine), 1.8-2.0 ( 4H, m, pyrrolidine).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  171.67, 166.70, 61.08, 45.87, 45.42, 37.58, 34.59, 25.59, 23.58. (+)FABMS  $m/z$  (rel. intensity) 231( $\text{M}^++1$ , base peak), 230(15), 229(23), 171(38), 132(27). HRMS Calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{ON}_2\text{S}_2$  231.3629, found 231.0621.

*N*-[Bis(methylthio)methylene]glycine-diisopropylamide (**47**).

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  4.1 ( 2H, s,  $-\text{CH}_2-$  ), 2.5 ( 3H, s,  $-\text{S}-\text{CH}_3$  ), 2.3 ( 3H, s,  $-\text{S}-\text{CH}_3$  ), 1.1-1.5 ( 12H, m,  $\text{CH}_3 \times 4$  ). IR (neat) 3381, 2966, 2339, 1641, 1568, 1444, 1317, 1215, 1022, 908  $\text{cm}^{-1}$ .

*N*-(1,3-Dithiolane-2-ylidene)glycine-diisopropylamide (**48**).

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  4.1 ( 2H, s,  $-\text{CH}_2-$  ), 3.3-3.6 ( 4H, m,  $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2\text{S}-$  ), 1.1-1.5 ( 12H, m,  $\text{CH}_3 \times 4$  ). IR (neat) 3323, 2966, 2361, 1711, 1633, 1446, 1371, 1136, 1043, 848  $\text{cm}^{-1}$ .

3,4,5-trihydro-3-methoxycarbonyl-4-methyl-2-methylthio-5-pyrrole-diisopropylamide (**51**).

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  3.7 ( 3H, s, COOMe ), 3.3 ( 2H, m,  $\text{CH} \times 2$  ), 2.4 ( 3H, s, SMe ), 1.1-1.6 ( 15H, m, Me and  $\text{CH}_3 \times 4$  ).

*N*-[Bis(methylthio)methylene]glutamic- $\alpha$ -diisopropylamide- $\gamma$ -methyl ester (**52**).

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  3.6 ( 3H, s, COOMe ), 3.3 ( 2H, m,  $\text{CH} \times 2$  ), 2.6, 2.4 ( 3H each, s, SMex2 ), 1.0-1.5 ( 15H, m, Me and  $\text{CH}_3 \times 4$  ).

シッフ塩基 41 と  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルとの反応

*t*-BuOK (1 mmol, 1 eq) の THF 溶液に 41 (1 mmol, 1 eq) を -78 °C, 窒素下に加え, これに  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル (1 mmol, 1 eq) を加える。30 分間の攪拌の後 NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液によりクエンチし, 定法により処理し, シリカゲルカラムクロマトグラフにより精製した。

3,4,5-trihydro-3-methoxycarbonyl-4-methyl-2-methylthio-5-pyrrolepyrrolidineamide (55)

IR 3408, 3003, 2978, 1736, 1635, 1577, 1448, 1280, 1224, 1168, 1099, 1028, 864, 733 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  3.7 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.5 (4H, m, pyrrolidine), 2.5 (3H, s, SMe), 1.8 (4H, br, pyrrolidine), 1.0 (3H, d, *J* = 6 Hz, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  170.62, 168.66, 168.29, 79.69, 63.78, 52.42, 46.83, 46.34, 40.63, 26.29, 26.14, 24.15, 17.57, 13.81.

3-methyl-*N*-[1,3-dithiolane-2-ylidene]glutamic- $\alpha$ -pyrrolidineamide- $\gamma$ -methyl ester (56)

IR (neat) 3456, 2972, 2876, 1734, 1643, 1591, 1433, 1242, 1170, 1045, 947, 844 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  3.75 (1H, d, *J* = 5.7 Hz, CH), 3.65 (3H, s, COOMe), 3.4-3.6 (8H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- and pyrrolidine), 2.1-2.8 (4H, m, CH and CH<sub>2</sub>), 1.8-2.0 (4H, m, pyrrolidine), 1.0 (3H, d, *J* = 6 Hz, Me). <sup>13</sup>C NMR  $\delta$  17.45, 24.47, 26.87, 34.71, 35.23, 38.00, 38.61, 46.78, 47.21, 51.91, 79.22, 168.93, 171.12, 173.65. (+)FABMS *m/z* (rel. intensity) 331(M<sup>+</sup>+1, base peak), 329(16), 299(55), 232(28), 200(10), 172(16), 98(11). HRMS Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> 331.4802, found 331.1152.

3,4,5-trihydro-3-methoxycarbonyl-2-methylthio-5-pyrrole-pyrrolidineamide (57)

IR 3450, 2953, 2878, 1738, 1647, 1581, 1437, 1253, 1197, 1174, 987, 910 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  3.7 (3H, s, COOMe), 3.5 (6H, m, pyrrolidine and CH<sub>2</sub>), 2.7(1H, d, CH), 2.5 (3H, s, SMe), 1.8-2.1 (4H, m, pyrrolidine).

3,4,5-trihydro-3-methoxycarbonyl-4-phenyl-2-methylthio-5-pyrrolepyrrolidineamide (58)

IR (KBr) 3472, 2949, 2363, 1745, 1643, 1589, 1213, 1109, 769 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  7.2 (5H, br, -Ph), 4.8 (1H, d, -CH-), 3.7 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 3.2-3.4 (6H, m, pyrrolidine and -

CH-), 2.5 ( 3H, s, SMe ), 1.8-2.1 ( 4H, m, pyrrolidine ).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  174.11, 168.71, 143.19, 128.77, 128.43, 126.72, 126.39, 81.51, 47.18, 46.38, 45.93, 45.83, 25.86, 24.00, 13.48.

4-methoxycarbonyl-3-phenyl-*N*-[bis(methylthio)methylene]glutamic- $\alpha$ -pyrrolidineamido- $\beta$ -methylester (59)

IR 2978, 2955, 2878, 1747, 1722, 1649, 1543, 1427, 1269, 1244, 1207, 1014, 875, 711  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.1-7.5 (5H, m, Ph), 4.7(1H, d, CH), 3.7 ( 3H, s, COOMe ), 3.4 ( 3H, s, COOMe ), 3.1-3.4 (5H, m, pyrrolidine and CH), 2.4 ( 3H, s, SMe ), 2.5 ( 3H, s, SMe ), 2.1(1H, s, CH), 1.5-1.8 (4H, br, pyrrolidine).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  23.31, 25.78, 26.11, 45.66, 48.76, 53.64, 67.61, 126.85, 127.49, 128.92, 137.85, 161.42, 167.24, 168.07, 168.25.

3-phenyl-*N*-[1,3-dithiolane-2-ylidene]glutamic- $\alpha$ -pyrrolidineamido- $\beta$ -methylester (61)

IR 3452, 2951, 2876, 1734, 1645, 1589, 1433, 1246, 1161, 1045, 925, 848, 702  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.0-7.4 (5H, m, Ph), 3.9-4.1 (3H, m,  $\text{CH}_3$  ), 2.7-3.6 (11H, m,  $\text{CH}_2 \times 2$  and pyrrolidine), 1.5-1.8 (4H, br, pyrrolidine).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  172.76, 171.57, 168.19, 140.47, 128.83 $\times 2$ , 128.74 $\times 2$ , 127.58, 79.19, 51.96, 46.90, 46.35 $\times 2$ , 38.67, 36.81, 35.35, 26.60 $\times 2$ , 24.43.

4-methoxycarbonyl-3-phenyl-*N*-[1,3-dithiolane-2-ylidene]glutamic- $\alpha$ -pyrrolidineamide- $\beta$ -methylester (62)

IR 3452, 2951, 2876, 1732, 1645, 1589, 1433, 1244, 1157, 1045, 931, 848, 704  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7.1-7.5 (5H, m, Ph), 4.1-4.4 (3H, m,  $\text{CH}_3$  ), 3.7 ( 3H, s, COOMe ), 3.0-3.6 (11H, m,  $\text{CH}_2 \times 2$  and pyrrolidine), 1.5-1.8 (4H, br, pyrrolidine).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  171.30, 167.76 $\times 2$ , 166.67, 137.43, 128.64 $\times 2$ , 127.58 $\times 2$ , 126.88, 74.53, 54.10, 52.21, 51.75, 48.76, 45.99, 45.56, 38.00, 34.49, 25.65, 23.33.

4-methyl-5-pyrrolidineamide-2-pyrrolidinone (63).

56 (0.3 mmol) の THF 溶液に 3% HCl-MeOH を加えて 24 時間加熱環流する。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフにより精製し、無色油状物質 63 (28 mg, 47%) を得た。 IR (neat) 3269, 2966, 2878, 2058, 1693, 1633, 1259, 1190, 1116, 862  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  3.7 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz, CH), 3.2 (4H, m, pyrrolidine), 2.5 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.1 (1H, m, CH), 1.9-2.0 (4H, m, pyrrolidine), 1.1-0.9 (3H, d,  $J = 4.0$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  20.04, 23.91, 25.88, 33.82, 34.66, 35.12, 38.61, 63.14, 170.94, 177.47. (+)FABMS  $m/z$  (rel. intensity) 197 ( $\text{M}^++1$ , base peak), 98(31), 72(19), 70(13). HRMS Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_2$  197.2572, found 197.1312.

4-methyl-5-pyrrolidineamide-2-pyrrolidinone (63) from 66

ピロリジン (0.07 ml, 0.8 mmol, 1.0 eq) のトルエン (3.2 ml) 溶液に  $\text{Et}_3\text{Al}$  (1.92 ml, 1.92 mmol, 2.4 eq) および 66 (160 mg, 0.95 mmol, 1.2 eq) を室温、窒素下で加える。この混合溶液を 50  $^\circ\text{C}$  で 24 時間攪拌した後、硫酸ナトリウムでクエンチする。不溶物をセライト濾過し、減圧濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフにより精製し、黄色油状物質として 63 (180 mg, 89%) を得た。

*N*-Boc-4-methyl-5-pyrrolidineamide-2-pyrrolidinone (64)

63 (180 mg, 0.9 mmol, 1.0 eq) の THF (5 ml) 溶液に DMAP (8.6 mg, 0.07 mmol, 0.08 eq) と  $\text{Boc}_2\text{O}$  (231 mg, 1.06 mmol, 1.2 eq) を加え、窒素下、室温で 12 時間攪拌する。反応を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液でクエンチし、 $\text{AcOEt}$  で抽出の後抽出液を食塩水で洗浄、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、減圧濃縮する。得られた黄色油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフにより精製し、64 (209 mg, 79%) を得た。 IR 3483, 2976, 2361, 1755, 1712, 1653, 1452, 1255, 1155, 1086, 908, 883  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  3.7 (1H, d,  $J = 4.5$  Hz, CH), 3.2 (4H, m, Pyrrolidine), 2.5 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.1 (1H, m, CH), 1.9-2.0 (4H, m, pyrrolidine), 1.5 (9H, s, Boc), 1.1-0.9 (3H, d,  $J = 4.0$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  20.35, 25.59, 27.33, 28.33, 28.85, 38.49, 38.85, 46.08, 60.74, 64.31, 82.00, 148.71, 172.70, 173.19. (+) FABMS  $m/z$  (rel. intensity) 297 ( $\text{M}^++1$ , 2), 197 (base peak), 195 (12), 98 (12). HRMS Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_2$  297.3745, found 297.1810.



### Preparation of 66

65 (337 mg, 1 mmol, 1 eq) のエタノール (3.2 ml) 溶液に  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (139 mg, 2 mmol, 2 eq) と  $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  を加え, 室温で 30 分攪拌した後, 4 時間加熱環流する。減圧下に濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフにより精製して無色油状物質 66 (124 mg, 73%) を得た。  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  4.5- 4.2 (2H, q,  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.8 (1H, m,  $-\text{CH}$ ), 1.4 (3H, t,  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.1 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ).

### 環状付加体の $\text{H}_2\text{O}_2$ による加水分解

環状付加体の酢酸溶液に  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1 eq) を室温で加え, 2 時間の攪拌の後水を加える。この混合溶液を  $\text{AcOEt}$  で抽出し, 抽出液を食塩水で洗浄する。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ, 減圧下に濃縮して黄色油状物質を得る。これをシリカゲルカラムクロマトグラフにより精製した後, エーテルから再結晶し, 無色結晶 67 (45%) および白色固体 68 (40%) を得た。

### 3-methyloxycarbonyl-4-methyl-5-pyrrolidineamide-2-pyrrolidinone (67)

IR (KBr) 3242, 2982, 1738, 1701, 1624  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  6.76 (1H, br,  $-\text{NH}$ ), 3.95-3.99 (1H, m,  $-\text{CH}-$ ), 3.80 (3H, s,  $-\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.59-3.46 (4H, m, pyrrolidine), 3.06-3.11 (2H, m,  $-\text{CH}-$ ), 2.02-1.85 (4H, m, pyrrolidine), 1.27 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$  172.09, 168.83, 168.01, 60.74, 55.23, 52.63, 46.69, 46.47, 38.15, 26.32, 23.91, 18.42. (+)FABMS  $m/z$  (rel. intensity) 254(base peak), 223(32), 195(8), 156(100), 123(28), 98(62), 70(84), 56(42). Anal Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ ; C, 56.68, H, 7.13, N, 11.02. Found; C, 56.56, H, 6.88, N, 11.05.

### 3-methyloxycarbonyl-4-phenyl-5-pyrrolidineamide-2-pyrrolidinone (68)

IR (KBr) 3232, 2953, 1743, 1714, 1626  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  7.30-7.39 (5H, m,  $-\text{Ph}$ ), 7.00 (1H, s,  $-\text{NH}$ ), 4.39 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz,  $-\text{CH}-$ ), 4.14 (1H, dd,  $J = 7.7$  Hz, 9.7 Hz,  $-\text{CH}-$ ), 3.74 (3H, s,  $-\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.46-3.54 (4H, m, pyrrolidine), 2.48-2.52 (1H, m,  $-\text{CH}-$ ), 1.63-1.77 (4H, m, pyrrolidine).  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$  171.36, 168.46, 167.82, 138.55, 128.89, 127.76, 127.30, 60.41, 55.19, 52.48, 48.73, 46.41, 46.05, 25.89, 23.70. (+)FABMS  $m/z$  (rel. intensity) 316(base peak), 285(3), 257(5), 218(28), 186(100), 158(92), 130(32), 115(8),

98(36), 70(33), 55(28). Anal. Calcd for  $C_{17}H_{20}N_2O_4$ ; C, 64.54, H, 6.37, N, 8.86.

Found; C, 64.31, H, 6.41, N, 8.85.

3,4,5-trihydro-3-*t*-butoxycarbonyl-4-methyl-2-methylthio-5-pyrrole-pyrrolidineamide (71)

IR (neat) 3408, 2966, 1723, 1645, 1567, 1165, 878, 745  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR  $\delta$  3.3-3.5 (5H, m, pyrrolidine and -CH-), 2.5 (3H, s, SMe), 1.8-2.0 (4H, br, pyrrolidine), 1.5 (9H, s, -Bu<sup>t</sup>), 1.2 (3H, d, -CH<sub>3</sub>).

*N*-Boc- $\beta$ -phenyl- $\gamma$ -methoxycarbonylproline pyrrolidineamide (73).

58 (162 mg, 0.47 mmol) に W-4 Raney-Ni (2 g) を abs MeOH (20 ml) 中窒素下で加え、3 時間加熱環流する。反応混合物をセライト濾過し、減圧濃縮して黄色油状物質 (86 mg) を得る。これに THF (2 ml) 中で (Boc)<sub>2</sub>O (92 mg, 0.42 mmol) および Et<sub>3</sub>N (0.06 ml, 0.42 mmol) を加え 13 時間攪拌した後、AcOEt で抽出する。抽出液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を減圧除去して白色固体を得る。この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフにより精製し、エーテルにて再結晶を行い、無色針状晶 73 (55 mg, 28%) を得た。IR (KBr) 2974, 2361, 1745, 1705, 1649  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR  $\delta$  7.35-7.26 (5H, m, -Ph), 4.48 (1H, d,  $J = 7.69$  Hz, -CH-), 4.06-4.12 (1H, m, -CH-), 3.76-3.85 (4H, m, pyrrolidine), 3.59 (3H, s, -CO<sub>2</sub>Me), 3.26-3.47 (3H, m, -CH<sub>2</sub>- and -CH-), 1.63-1.75 (4H, m, pyrrolidine), 1.38 (9H, s, -Bu<sup>t</sup>).  $^{13}C$  NMR  $\delta$  171.11, 169.59, 153.15, 138.18, 128.89, 127.55, 127.49, 80.15, 65.23, 53.05, 52.06, 50.23, 49.44, 48.88, 46.06, 45.85, 28.49, 28.49, 25.96, 23.98. (+)FABMS  $m/z$  (rel. intensity) 402(base peak), 304(7), 248(20), 204(100), 144(49), 98(27), 57(30). Anal. Calcd for  $C_{22}H_{30}N_2O_5$ ; C, 65.65, H, 7.51, N, 6.96. Found; C, 65.45, H, 7.49, N, 6.96.

LiBH<sub>4</sub> による還元

LiBr · H<sub>2</sub>O (210 mg, 2 mmol, 2 eq) のトルエン溶液を 1 時間アルゴン下に加熱環流した後、減圧濃縮する。これを THF に溶解し、攪拌しながら NaBH<sub>4</sub> (76 mg, 2 mmol, 2 eq) の THF に加える。この混合溶媒を 30 分室温で攪拌し、これに 58 (346 mg, 1 mmol) の THF 溶液を加え、さらに 18 時間加熱環流する。この溶液をセライト濾過し、減圧下に濃縮して無色油状物質を得る。さらにシリカゲルカラムクロマトグラフ

により精製シ，エーテルにより再結晶して無色結晶 **74** (55 mg, 17%) を得た。 IR (KBr) 3398, 2934, 1630, 1585  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  7.22-7.34 (5H, m, -Ph), 4.84 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz, -CH-), 4.25-4.30 (1H, br, -OH), 3.82-3.97 (4H, m, pyrrolidine), 3.36-3.52 (3H, m, -CH<sub>2</sub>- and -CH-), 3.15 (1H, dd,  $J = 3.6$  Hz,  $J = 7.3$  Hz, -CH-), 2.53 (3H, s, -SMe) 1.81-1.96 (4H, m, pyrrolidine).  $^{13}\text{C NMR}$   $\delta$  175.91, 170.08, 144.84, 129.03, 126.90, 126.74, 81.73, 64.90, 63.35, 49.97, 46.73, 46.30, 25.96, 24.24, 13.79. (+)FABMS  $m/z$  (rel. intensity) 318(base peak), 287(26), 241(12), 221(14), 190(94), 174(9), 143(100), 115(35), 98(90), 70(20), 55(18). Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ; C, 64.12, H, 6.96, N, 8.80. Found; C, 64.37, H, 7.05, N, 8.92.

## 第 8 節 参考文献

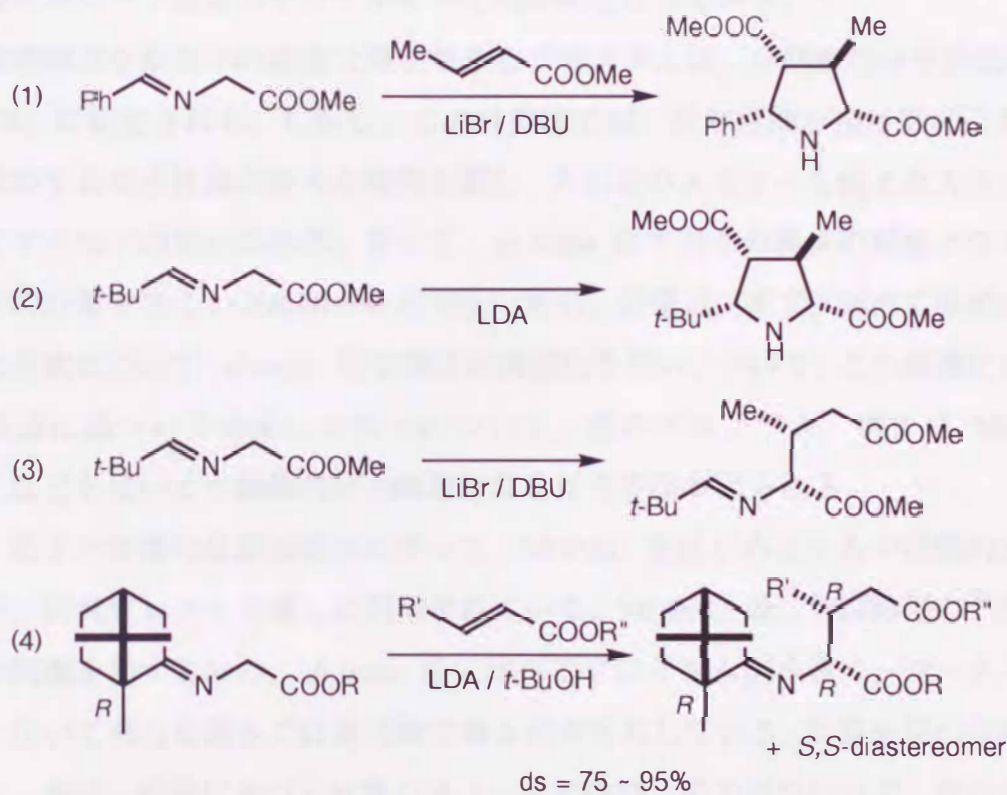
- 1) (a) D. Hoppe, L. Beckmann, *Liebigs Ann. Chem.*, 2066 (1979). (b) B. Classon, Z. Liu, B. Samuelson, *J. Org. Chem.*, **53**, 6126 (1988).
- 2) (a) S. Ikegami, T. Hayama, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3403 (1986). (b) Y. Kawanami, Y. Ito, T. Kitagawa, Y. Taniguchi, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 857 (1984).
- 3) T. Luh, C. S. Wong, *J. Org. Chem.*, **50**, 5413-5415 (1985).
- 4) (a) H. Ishibashi, N. Uemura, H. Nakatani, M. Okazaki, T. Sato, N. Nakamura, M. Ikeda, *J. Org. Chem.*, **58**, 2360-2368 (1993). (b) T. I. Reddy, B. M. Bhawal, S. Rajappa, *Tetrahedron*, **49**, 2101-2108 (1993). (c) J. Cossy, *Synthesis*, 1113-1115 (1987).
- 5) (a) K. Soai, *有機合成化学協会誌*, **45** 1148-1156 (1987). (b) H. C. Brown, S. Narasimhan, Y. M. Choi, *J. Org. Chem.*, **47**, 4702-4708 (1982). (c) H. C. Brown, S. Narasimhan, *J. Org. Chem.*, **49**, 3891-3898 (1984).

## 第6章 競争的環状付加/Michael 付加反応の分子軌道計算による解析

### 第1節 序

前章までに述べた様に、*N*-アルキリデンアミノアセタートのリチウムエノラートと $\alpha,\beta$ -不飽和エステルとの反応は、ドナー基質のイミン炭素上の置換基の違いやエノラートの発生条件の相違に応じて、環状付加体であるピロリジン誘導体あるいはMichael 付加生成物を与える (Scheme 6-1)。しかも、これらの反応で見られる極めて高い立体選択性と誘導される相対立体化学に基づけば、これらの反応生成物は同一の遷移状態を経て生成すると説明できる。もしこの仮説が正しければ、環状付加反応はMichael 付加反応生成物の二次的な分子内環化反応過程に相当することとなる。

Scheme 6-1



観察された立体構造から、これらの反応は、次のような特徴ある遷移状態構造を経て進行した結果と見ることができる。すなわち、(1) シッフ塩基から発生したリチウムエノラートは、分子内の窒素原子がさらにリチウムに配位してキレートを形成することにより、リチウムエノラートが *Z*-構造に固定されている、(2) 1,3-双極子環状付

加反応の遷移状態を経て反応が進行すること、(3) さらに、アクセプター分子のカルボニル酸素の中心金属イオンに対する配位が重要な働きをしていることである。しかし、この特徴ある遷移状態構造を直接観察することは出来ない。

計算化学の手法を用いれば、ほんの一瞬しか存在しない反応活性中間体や遷移状態の構造を知ることが出来る。最近、1,3-双極性環状付加反応への適用例も報告されるようになった。例えば第3章第4節でも述べたように、Houkらは計算化学的手法を用いて、キラルなアリルエーテル及びアリルアルコールへのニトリルオキシドの立体選択的環状付加反応の立体化学の研究を行っている。彼らの手法は、AllingerのMM2分子力場計算による構造最適化を行い、この構造を用いてさらに*ab initio* (STO-3G)法による一点計算を行って得られるエネルギー値を指標にして議論を進めるものである。<sup>1)</sup> O'DonnellらはAM1, MM2及びMDを使って、キラルな相間移動触媒を用いたシッフ塩基の不斉アルキル化の解析を行っている。<sup>2)</sup>

遷移状態構造をかなりの確度で再現できるプログラムは、非経験的分子軌道法 (*ab initio* 計算) に限定される。しかし、この計算法では、計算時間が原子数の三乗に比例して増加するため計算に膨大な時間を要し、大容量のメモリーを備えた大型計算機を必要とするなどの欠点がある。従って、*ab initio*法で我々の興味の対象となる大きさの分子の計算を行うことは殆ど非現実的である。通常は、まず、極めて単純化したモデル化合物について*ab initio*法で構造の最適化を行い、ついで、この最適化されたモデル構造に基づいて構築した分子について、別のプログラム、例えばMM2やMOPACなどを用いて半経験的分子軌道計算を行う手法が取られる。

近年、電子計算機の急速な進歩に伴って、MOPACをはじめとする半経験的分子軌道計算が、研究室レベルで盛んに利用されている。MOPACは、計算結果の信頼度の点で多少問題を残すものの、*ab initio*法に比べてプログラムが小さく、ワークステーションを用いて十分な速さで計算可能である利点を有している。計算結果の信頼度についても、最近、経験に基づく計算パラメータの改良、追加が行われて、改良が進んでいる。MOPACでは、(1) 安定化構造や生成熱の算出が行える、(2) 電子密度や分子の極性などのデータが得られる、(3) MM2に比べて取り扱える原子種が豊富である、(4) 電荷をもつ分子も取り扱うことができる、(5) 反応座標の追跡が可能である、(6) 反応の遷移状態を知ることができる。そこで、競争的環状付加/Michael付加反応についてMOPACを用いた反応座標の解析を行った。手順は次の通りである。

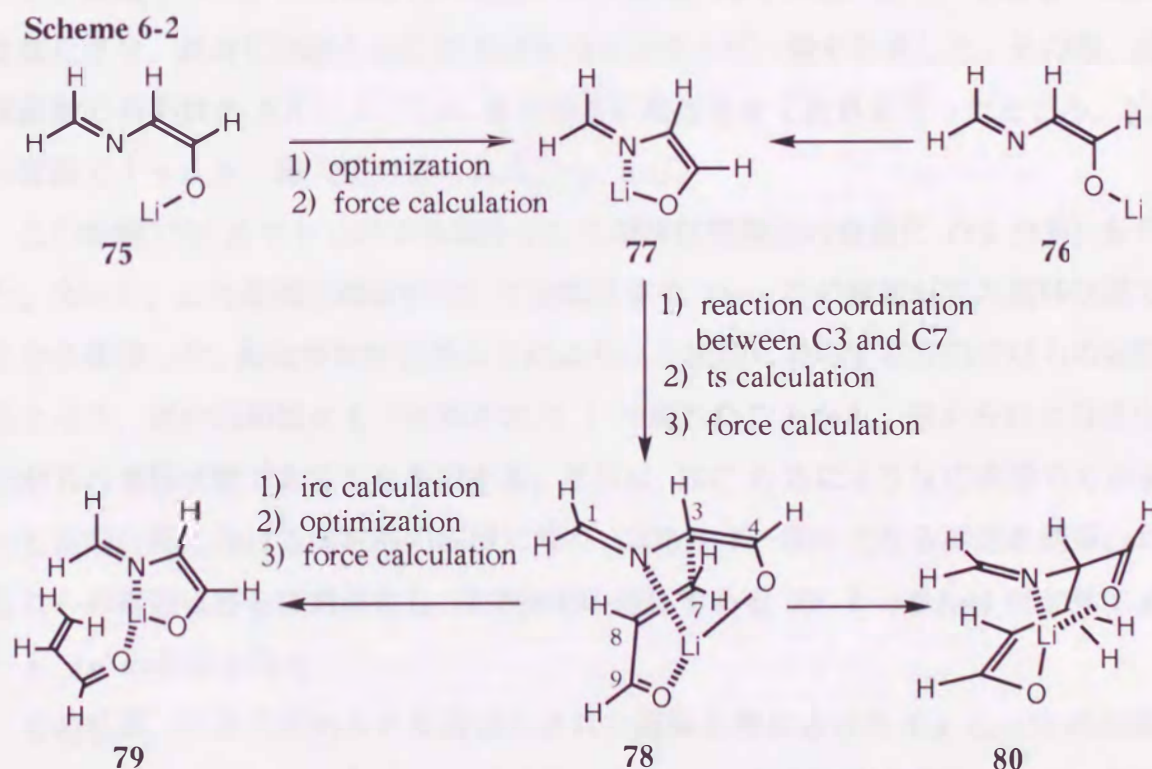
- (1) モデル化合物を使ったりチウムエノラートの構造最適化:ドナー分子のモデル化合物として *N*-メチレンアミノアセトアルデヒドのリチウムエノラートを用い, PM3 プログラムにより構造最適化を行った。
- (2) Michael 付加反応の遷移状態の構造最適化:  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル性アクセプターのモデル分子としてアクロレインを用い, これらドナー, アクセプター分子の反応に与る原子間の距離を 5 Å から徐々に接近させ, Michael 付加の遷移状態に到達した。
- (3) Michael 付加反応の反応座標の解析: 操作 (2) で得られた遷移状態から Michael 付加反応の反応座標を解析し, 反応初期の錯体構造と Michael 付加生成物の構造を得た。
- (4) 環化反応の遷移状態の構造最適化: 環化付加生成物を与える遷移状態構造の最適化を行った。
- (5) 環化反応の反応座標の解析: 第二の遷移状態から反応系, 生成系の構造の算出を行い, この反応の反応系は前記 Michael 付加生成物であり, 生成系は環状付加生成物であることを確認した。
- (6) モデル分子への置換基の導入: モデル化合物の計算で得られた最適化構造に置換基を導入し, 実際の反応に用いた基質に近い分子として構造の最適化を行い, 反応座標を作成した。

第 2 節 *N*-メチレンアミノアセトアルデヒドのリチウムエノラートとアクロレインとの反応：モデル系の座標解析

本章第 1 節で述べた「*N*-アルキリデンアミノアセタートのリチウムエノラートと  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルとの反応において、環状付加反応は Michael 付加反応生成物の二次的な分子内環化反応過程に相当する」との仮説に基づいて、予想される遷移状態の構造を計算化学的手法<sup>3)</sup>を用いて最適化することにした。計算プログラムとしては MOPAC6 および MOPAC93<sup>4)</sup> を利用し、パラメータはすべてプログラム内部に含まれるものを用いた。モデル系にリチウムイオンが含まれるため、MOPAC6 の場合は MNDO<sup>5)</sup> 法を、MOPAC93 の場合は PM3<sup>6)</sup> 法を用いて計算を行った。また分子設計支援システム ANCHOR II<sup>7)</sup> を用いて分子構造の発生および入力データの作成を行った。

実際に反応で用いた分子を用いて遷移状態の構造解析を行うことは、計算に長時間を要するため、まず基本骨格だけを含むモデル化合物を用いて構造最適化、反応座標の解析を行った。そこで、ドナー分子としては *N*-メチレンアミノアセトアルデヒドのリチウム *Z*-エノラートを、アクセプター分子としてはアクロレインを選択した。

Scheme 6-2 に反応座標解析の手順を示した。



Scheme 中<sup>1)</sup> ts calculation とは、遷移状態における構造の最適化を行うものであり、



キーワード *ts* を使用することから、TS 計算と呼ばれる。通常（基底状態）の構造最適化では *ef* を用い、そのことから EF 計算と呼ばれる。また *irc calculation* とは、遷移状態の構造から反応座標に沿って反応系（または生成系）の構造を算出する手法の一つで、固有反応座標計算と呼ばれる手法である。計算には *force* 計算結果から力の定数を引き出すことが必要であるため、必ず前もって *force* 計算を実行しておく必要がある。キーワード *irc* を用いるため IRC 計算と呼ばれる。

まず、標準的な結合長や結合角を組み合わせて、*N*-メチレンアミノアセトアルデヒドのリチウム *Z*-エノラートの座標を入力した。リチウムイオンの位置としては、イミン窒素原子との間でキレートが形成することを考慮して分子の内側に配置させた 75 と、リチウムイオンが分子の外側に配置した 76 を作り、それぞれの構造の最適化を行った。その結果、どちらも同じ分子内キレーション構造 77 として最適化された。

次に、1,3-双極子環状付加反応の遷移状態を想定して、このリチウムエノラート 77 の C1, C3 にアクセプターの不飽和部分 C7, C8 が平行となるようにアクロレインを配置した (78)。この時、アクロレインの酸素原子がリチウムイオンに配位できるエンド配置とした。この様にして作成した錯合体 78 の C3 と C7 間の原子間距離を変化させ、最適化構造とこの構造がもつエンタルピー量を計算した。その際、原子間距離の初期値を 5 Å とし、1 Å まで徐々に接近させて計算を行ったところ、2.2 Å の距離でエネルギー極大値が得られた (Fig. 6-1)。

この距離での *Z*-マトリクスを取り出して遷移状態構造の最適化 (TS 計算) を行った。次いで、この最適化構造を用いて振動計算を行い、この構造が真の遷移状態であるかを確認した。振動解析を行うことにより反応座標に対応する方向では力の定数が負となり、虚の振動数をもつ振動がただ 1 つ現れたことから、求められた最適化構造が真の遷移状態であることが分かる。さらに、IRC 計算により反応座標の方向すなわち振動計算における虚数解の両側に降り、エネルギー極小となる構造を誘導した。これらの構造はさらに最適化し、反応初期の錯体である 79 と Michael 付加体エノラート 80 の構造を得た。

その結果、計算で求められた最適化された遷移状態における C3 と C7 の距離は 2.19 Å であったが、C1 と C8 の原子間距離は 3.65 Å とかなり離れており、これは、協奏的 1,3-双極性環状付加反応に予想される遷移状態構造とはみなし難い。そこで、

C3 と C7 の距離と C1 と C8 の距離の変化量を等しくして反応座標解析を行い、協奏的環状付加反応の遷移状態の探索を試みたが、両方の結合が生成したところでエネルギー値が極大を示し、遷移状態に該当する構造を得ることはできなかった。これらの結果から、本反応は協奏的に進行するものではなく 2 段階反応であると結論される。従って、環状付加体に相当する生成物を与えるための第二の遷移状態が存在すると予想される。そこで、第二の遷移状態の探索を検討した。計算は以下の 2 通りの方法に依った。

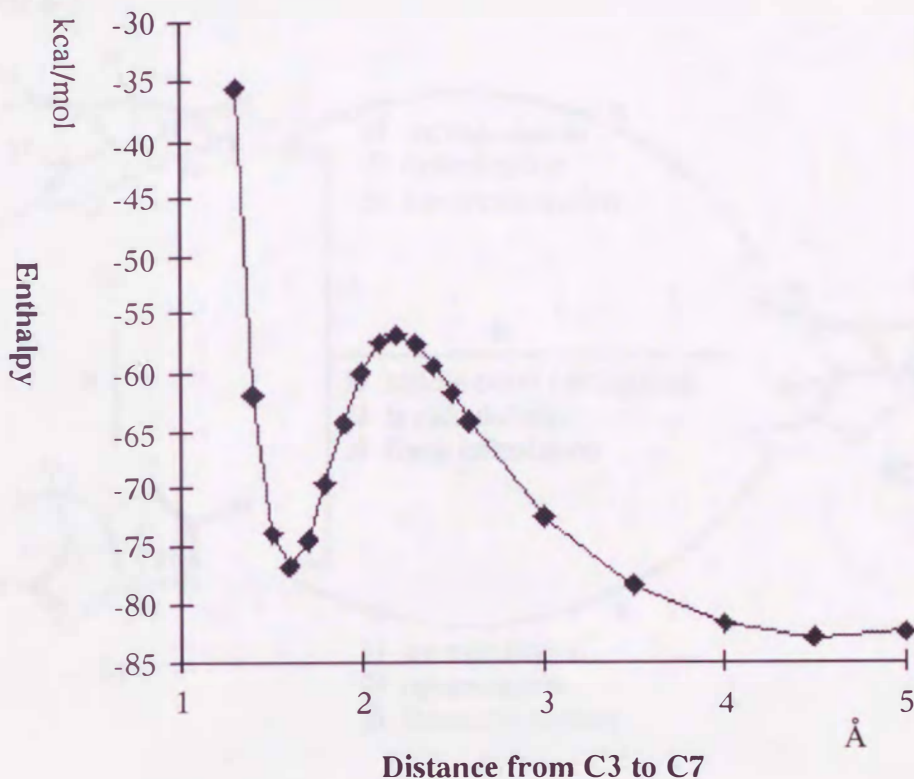


Fig 6-1 Reaction coordination of C3-C7 distance

第一の方法：鞍点計算による遷移状態の探索

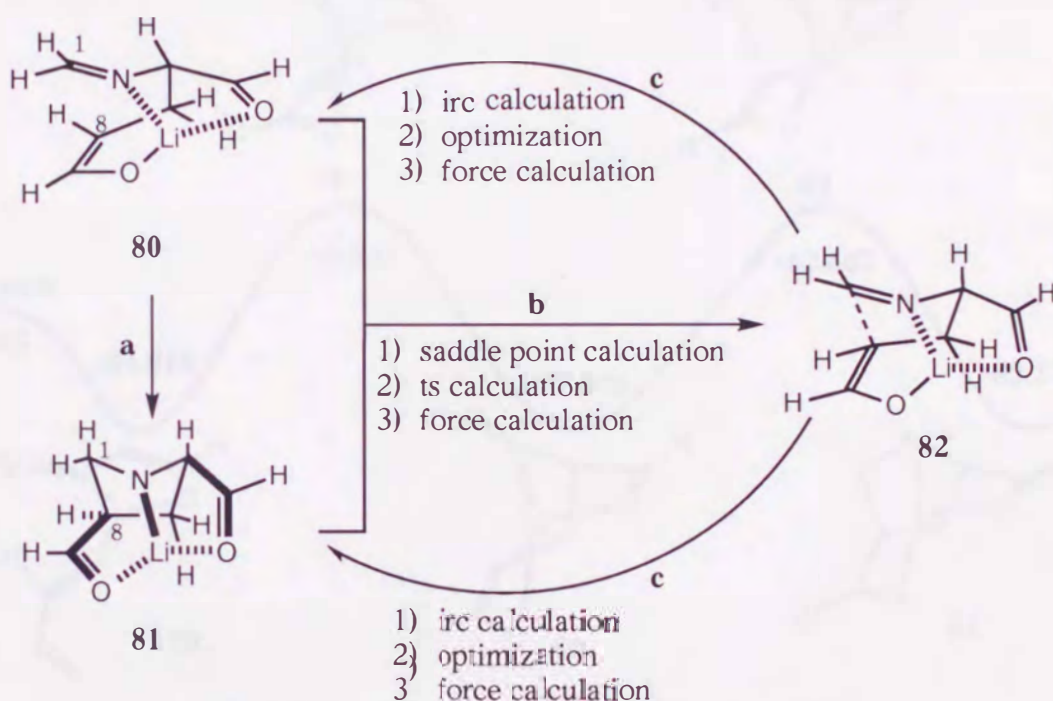
a: まず、Michael 付加体エノラート 80 の構造を用いて、C1 と C8 を徐々に変化させて結合が形成される距離に接近させ、構造最適化を行って環化生成物 81 に導く。

b: 80 及び 81 の 2 つの構造から、鞍点計算 (saddle 計算) により C1 と C8 の原子間に第二の結合が生成する反応の遷移状態構造 82 を算出した。鞍点計算により得られた構造をさらに TS 計算で構造最適化を行い、振動解析により 82 が真の遷移状態であることを確かめた。

c: この様にして得られた遷移状態構造 82 から IRC 計算を行うことにより, 反応系すなわち Michael 付加体 80 と, 生成系すなわち環化体 81 の構造を誘導し, それぞれ構造の最適化と振動解析を行った。

以上の手順で得られた遷移状態 82 における C1 と C8 の平衡距離は 2.18 Å であった。また, 遷移状態の構造から反応座標の解析を行い, 82 から 80 および 81 の構造を得た。また, 第二の遷移状態から得られた Michael 付加体 80 と第一の遷移状態から得られた 80 とが構造, 生成熱とも全く一致することを確認した。

Scheme 6-3



### 第二の方法: C1-C8 間での反応座標計算による遷移状態の探索

80 の C1-C8 間の距離を少しずつ縮めて反応座標を作成し, エネルギー極大となったところで TS 計算を行なった。この結果得られた遷移状態の構造は, 第一の方法で得られた 82 と全く一致した。

以上のようにして得られた計算結果を, 以下の Fig. 6-2 と Table 6-1 に示した。図中の数値は 298 K における生成熱 (kcal/mol) であり, MNDO 計算の結果である。表中の数値は, 反応系 (ドナーとアクセプター) が全く相互作用していない状態, すなわち, 無限遠の距離にあるときのエネルギーを基準にしたエネルギー差を示している。実際にはそれぞれ構造最適化したドナーとアクセプターの生成熱を単純に加えたも

のを基準としている。すなわち、表中 78 の  $\Delta H = 3.7$  kcal/mol は Michael 付加反応の活性化エネルギーに相当し、80 の  $\Delta H = -16.5$  kcal/mol は Michael 付加反応の生成熱に相当する。表に示した結果をまとめると、活性化エネルギーは第一の遷移状態が第二の遷移状態よりも高い。一方、生成熱は Michael 付加体よりも環状体の方が低くなっている。すなわち、*N*-メチレンアミノアセトアルデヒドのリチウム *Z*-エノラートとアクロレインとの反応は、速度論的にも熱力学的にも、環状付加体の生成まで進行することを意味している。

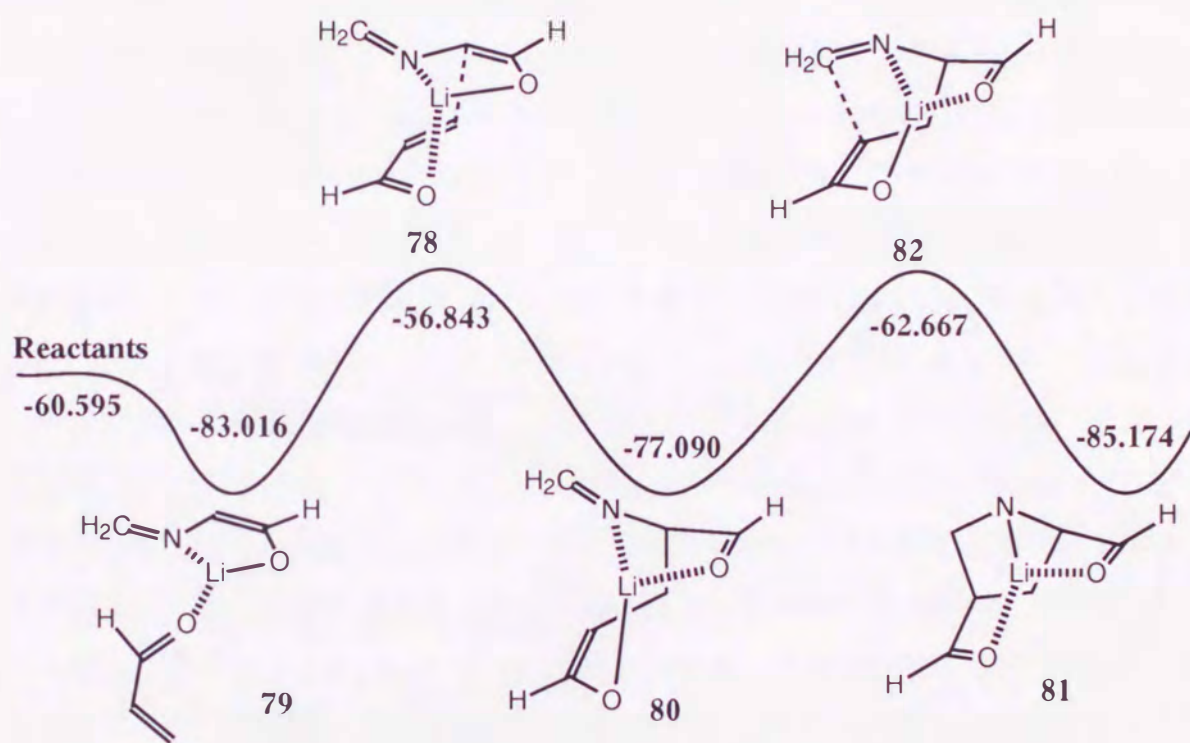


Fig 6-2 Reaction pathways of model compound.

**Table 6-1** MNDO- and PM3-calculated Energies (in kcal/mol) for the Transition States and Energy Minima along the Reaction Pathway Leading to the Michael Adduct and the 1,3-Dipolar Cycloadduct.

Entry	Method	$\Delta H^a$			
		78	80	82	81
1	MNDO	3.7	-16.5	-2.1	-24.6
2	PM3	2.1	-13.3	-1.7	-18.9

<sup>a</sup> The potential energies are relative to the energy of reactants.

以上のように、モデル化合物について Michael 付加反応を経る段階的環状付加反応

の反応座標を作成することができた。しかし、ここで用いたモデル反応系は実際の反応に用いた基質とは置換基の電子的性質と立体的な嵩高さがかなり異なるため、実際の遷移状態構造を忠実に表わしてはいないので、エネルギー障壁の高さにも違いがあるものと考えられる。次節では、モデル化合物に種々の置換基を導入して計算した結果について述べる。

### 第3節 メチル *N*-アルキリデンアミノアセタートとメチルクロトナートの反応: 実際の反応系の座標解析

前節に記述したように、モデル化合物を使った計算化学の手法により、*N*-アルキリデンアミノアセタートのリチウムエノラートと  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物との反応には、Michael 反応の遷移状態とそれに続く環化の遷移状態の2つが存在し、モデル系では前者が律速段階となっていることを明らかにすることができた。このモデル系の遷移状態構造に種々の置換基を導入して反応座標を作成すれば、実際の反応を計算機で追跡することができることになる。また、主としてイミン基質の置換基の種類により反応生成物のタイプが異なることを計算化学的に裏付けできるかが興味深い。

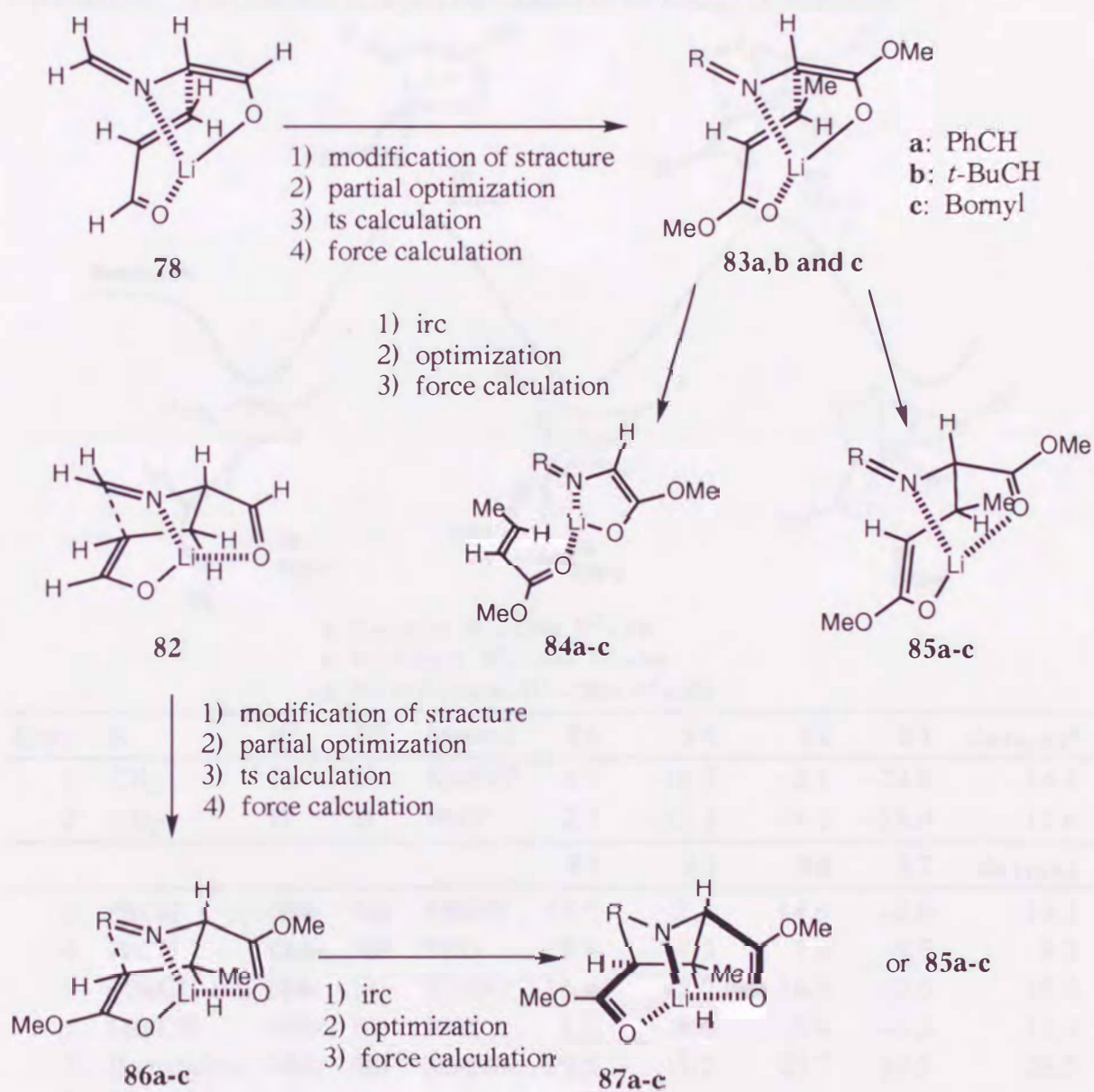
ドナー分子としてはメチル *N*-ベンジリデンアミノアセタート、*N*-(2,2-ジメチル-1-プロピリデン)アミノアセタートおよび *N*-ボルニリデンアミノアセタートを用い、アクセプターにはメチルクロトナートを用いた。Scheme 6-4 に示した手順に従って、置換基を導入した。遷移状態構造 78 および 82 の C1 上に種々の置換基、C4 および C9 上にメトキシ基、C7 上にメチル基をそれぞれ導入して新しい入力データを作成した。これらの構造最適化はまず C3-C7 間の距離を固定しての EF 計算、次に全体構造の TS 計算の二段階で行った。二段階に分けて最適化を行った理由は、TS 計算では分子に大きな歪みが生じた場合、反応座標を外れてエネルギーの壁を最大値まで昇ってしまう可能性があるからである。この様にして得られた構造は、前節と同じように振動計算を行うことによって真の遷移状態であるかを確かめると共に、IRC 計算によってこれらの遷移状態構造が Michael 付加体と環化体の遷移状態であることを確認した。また、IRC 計算で得られた構造もさらに最適化し、振動計算を行った。

Table 6-2 に種々の置換基を導入した基質を用いて計算した結果を、モデル化合物の結果と併せてまとめた。生成熱については、やはり、反応系の生成熱を基準としたときの相対値を示した。

算出された生成熱を比較すると、まず遷移状態 83a と 86a ではベンジリデン誘導体の場合、83a を経る活性化エネルギーが 86a のそれよりも高くなっているため、反応は環化段階まで進行することが理解できる。ジメチルプロピリデン誘導体の場合には、MNDO 計算では 83b の、PM3 計算では 86b のエネルギー準位が高くなっているものの、その差は僅かである。しかし、ボルニリデン誘導体の場合には、活性化エネルギーは完全に逆転してしまい、86c の方がかなり高くなっている。すなわち、

イミン窒素上の置換基がベンジリデン基, ジメチルプロピリデン基, ボルニリデン基と立体的に嵩高くなるに伴って, 環化段階 86 の活性化エネルギーが相対的に高くなり, 反応が Michael 付加の段階で停止する傾向が読み取れる。実際, ベンジリデン誘導体は環状付加体を与え, ボルニリデン誘導体は Michael 付加で反応が停止し, ちょうど中間に位置するジメチルプロピリデン誘導体では, 反応条件の違いに依存するものの, Michael 付加体と環状付加体の両方を生成している。

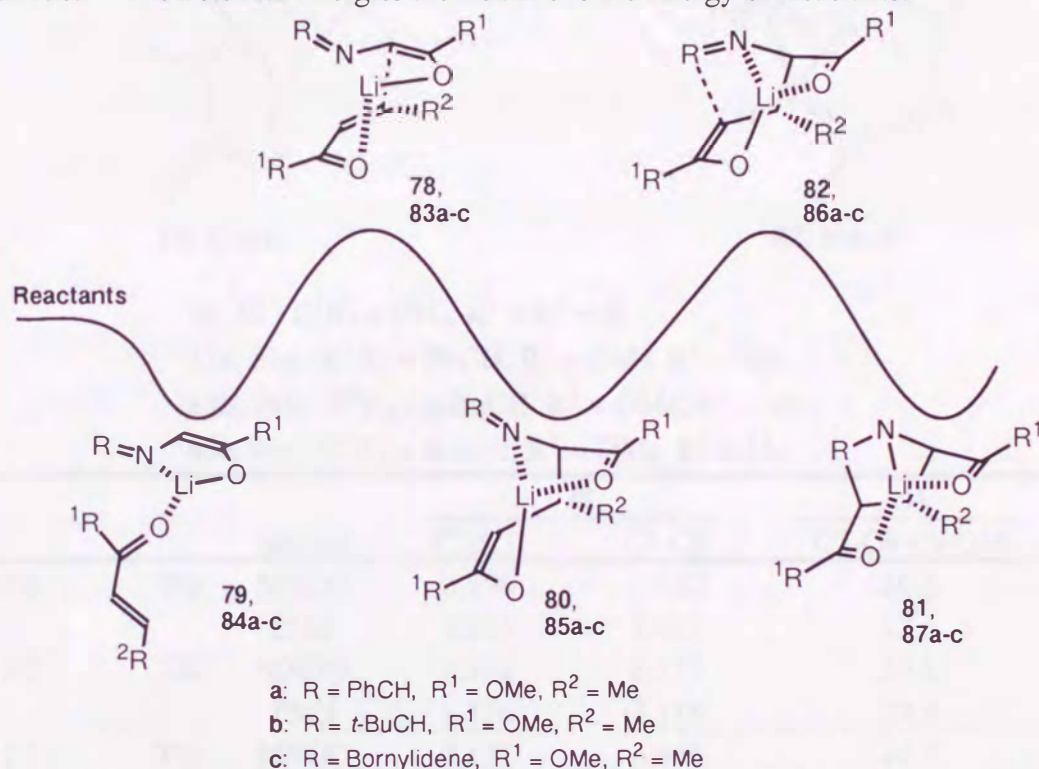
Scheme 6-4



また, 各生成物の生成熱を比較すると, ベンジリデン誘導体, ジメチルプロピリデ

ン誘導体の場合には、環状付加体が Michael 付加体よりも安定であるが、ボルニリデン誘導体の場合には、これが逆転して環状付加体の方が不安定となっている。すなわち、熱力学的にも、ベンジリデン体とジメチルプロピリデン体の場合は環状付加体が生成し、ボルニリデン体の場合は Michael 付加体の生成がより有利であると言える。これらの計算結果は実験結果と非常によく一致している。

**Table 6-2** MNDO- and PM3-calculated Energies (in kcal/mol) for the Transition States and Energy Minima Along the Reaction Pathway Leading to the Michael Adduct and the 1,3-Dipolar Cycloadduct. The Potential Energies are Relative to the Energy of Reactants.



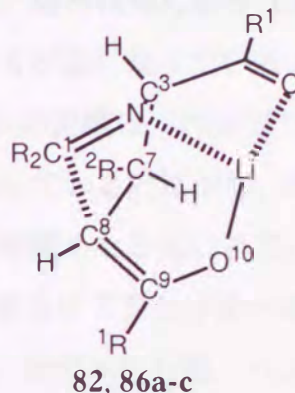
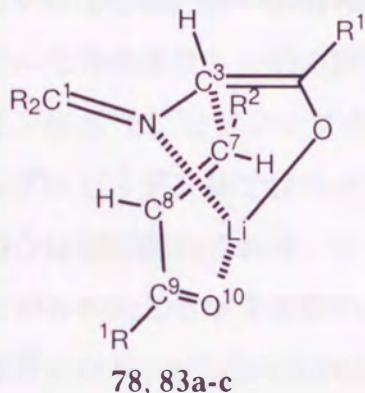
Entry	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Method	78	80	82	81	$\Delta_{80\text{to}82}^a$
1	CH <sub>2</sub>	H	H	MNDO <sup>b</sup>	3.7	-16.5	-2.1	-24.6	14.4
2	CH <sub>2</sub>	H	H	PM3 <sup>c</sup>	2.1	-13.3	-1.7	-18.9	11.6
					83	85	86	87	$\Delta_{85\text{to}86}$
3	PhCH	OMe	Me	MNDO	19.5	2.3	14.6	-8.6	12.3
4	PhCH	OMe	Me	PM3	8.6	-1.3	7.9	-9.5	9.2
5	<i>t</i> -BuCH	OMe	Me	MNDO	16.4	-2.0	16.0	-2.5	18.0
6	<i>t</i> -BuCH	OMe	Me	PM3	8.1	-3.0	8.4	-6.3	11.4
7	Bornylidene	OMe	Me	MNDO	19.5	1.2	29.7	12.7	28.5
8	Bornylidene	OMe	Me	PM3	7.8	-4.4	12.9	-3.1	17.3

<sup>a</sup>Energy barrier for the cyclisation step (kcal/mol) relative to the energy of the corresponding Michael adduct. <sup>b</sup>MNDO calculations have been examined by mopac6. <sup>c</sup>PM3 calculations have been examined by mopac93.



そこで、反応に用いたイミン基質の炭素上の置換基の違いによりなぜこのような活性化エネルギーの変化が生じたのかを調べるために、それぞれの遷移状態構造の違いを詳細に検討した。Table 6-3 に遷移状態構造の C3-C7 および C1-C8 の原子間距離 (AL) と二面角 (DA) C7-C8-C9-O10 の値をまとめた。

**Table 6-3** Interatomic Distances and Dihedral Angles of Transition State Structures.



78, 82 :  $C^1R_2 = CH_2$ ,  $R^1 = R^2 = H$

83a, 86a :  $C^1R_2 = PhCH$ ,  $R^1 = OMe$ ,  $R^2 = Me$

83b, 86b :  $C^1R_2 = t-BuCH$ ,  $R^1 = OMe$ ,  $R^2 = Me$

83c, 86c :  $C^1R_2 = Boryl$ ,  $R^1 = OMe$ ,  $R^2 = Me$

		Method	AL		DA
			C3-C7	C1-C8	C7-C8-C9-O10
78	TS1	MNDO	2.190	3.652	20.3
		PM3	2.113	3.451	17.6
82	TS2	MNDO	1.593	2.175	29.2
		PM3	1.576	2.116	23.4
83a	TS1	MNDO	2.131	3.445	24.7
		PM3	2.065	3.420	20.3
86a	TS2	MNDO	1.605	2.215	44.4
		PM3	1.589	2.167	34.7
83b	TS1	MNDO	2.141	3.581	30.2
		PM3	2.095	3.470	20.5
86b	TS2	MNDO	1.600	2.164	49.4
		PM3	1.584	2.128	38.6
83c	TS1	MNDO	2.139	3.690	28.6
		PM3	2.102	3.421	22.7
86c	TS2	MNDO	1.598	2.175	52.4
		PM3	1.584	2.183	41.2

計算結果、使用したハミルトニアン (MNDO または PM3) による構造上の際だった違いは認められなかった。それぞれの基質の反応座標に沿った構造の変化は、モデル化合物を使ったシュミレーションの結果と一見非常に良く似ているように見える。しかしながらモデル化合物と置換基を導入した化合物の第一、及び第二の遷移状態体構造の比較を行ったところ、有用な知見が得られた。

まずモデル化合物の第一の遷移状態と他の基質では、遷移状態にある C3-C7 の距離はモデル化合物よりも、他の置換基を有する基質の方が近くなっている。またその時のイミン炭素 C1 とアクセプターのオレフィン C8 の距離は、ベンジリデン体とジメチルプロピリデン体ではモデル化合物よりも接近しているのに対し、ボルニリデン体の場合は逆に離れており、イミン部分の置換基が嵩高くなるにつれて、分子全体の構造に歪みが生じる様子が認められる。この歪みはさらにアクセプターのエステル部分で顕著になり、C7-C8-C9-O10 の二面角をとると、モデル化合物、ベンジリデン体、ジメチルプロピリデン体、ボルニリデン体の順に大きくなっていて立体障害のため共役安定化がなくなっていく様子が分かる。

第二の遷移状態ではこの傾向は更に著しく、同じ位置の二面角はモデル、ベンジリデン、ジメチルプロピリデン、ボルニリデン体の順に 29, 44, 49, 及び 52 度である。第二の遷移状態において、この順に活性化エネルギーが増大するのは、立体障害の違いによって生じる分子構造の歪みと、それに伴う共役安定化の減少によるものである事が、この二面角の違いから読みとれる。

以上述べてきたように、計算化学の手法を活用することにより、本反応が二段階反応であることや、反応座標に及ぼす置換基効果について明らかにすることができた。

#### 第 4 節 Michael 付加反応の反応機構：高立体選択性発現の理由

実験的に明らかにされていることは、*N*-アルキリデンアミノアセタートのリチウムエノラートと  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルとの反応は、Michael 付加の段階で停止するとしてもあるいは環化体に至るとしても、ほぼ完全なアンチ (あるいはエンド) 選択性を示すことである。上述の計算の結果、反応は段階的に進行することが明らかなので、この高い立体選択性は Michael 付加の段階で獲得されたものに相違ない。協奏的な環状付加反応の遷移状態を経るのであれば、高い立体選択性が発現することは容易に理解できるとしても、何故 Michael 付加反応がこのように高いアンチ選択性を示したのであろうか。

最近、ヘテロ置換酢酸誘導体のリチウム *Z*-エノラートをドナーとして用いる  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物との Michael 付加反応が、金政らによって詳細に検討された。<sup>8)</sup> その結果、Michael 付加反応の立体選択性は、ヘテロ置換基の種類、その上のアルキル基の嵩高さ、酢酸誘導体の種類 (エステル、アミド) およびアミド窒素上のアルキル基の数と嵩高さなどに依存して変化することが明らかにされた。これらの結果を参考にすれば、前述の Michael 付加反応の高いアンチ選択性の発現は、分子内キレーションによって固定された構造を有するヘテロ置換酢酸誘導体のリチウム *Z*-エノラートに特有の結果ではなく、次のような特別な因子が選択性を決めていると推定される。すなわち、「反応が協奏的な環状付加反応の遷移状態に極めて近い構造 78 を経て進む時、結合形成には至らないものの、C1-C8 間に強い引力的な軌道相互作用が働く」との仮説である。

このような、キレーション相互作用と引力的軌道相互作用に基づく遷移状態構造の剛直性が、遷移状態構造の中に反映されているかを調べるために、計算による探索を試みた。手順を Scheme 6-5 に示した。

まず、78 がこの種の Michael 付加反応の最も安定な遷移状態であるかを調べるために、次の操作を行って可能な他の遷移状態構造を探策した。まず、この構造の C3-C7 結合距離を固定して N2-C3-C7-C8 の二面角を 30 度間隔で 360 度回転させ、その中から極小値を示した角度で *Z*-マトリクスを取りだし、さらに構造最適化を行った。この操作で新たに得られた遷移状態構造は 88 のみであった。また、実際の反応では生成しないものの、アクセプター分子が逆のジアステレオ面で反応する場合の遷移状態を検索すべく計算を行った。そこで、88 のホルミル基の位置を変えて入力

データを作成し、遷移状態 89 を得た。さらに、89 の二面角 N2-C3-C7-C8 の回転によりキレーション安定化できる遷移状態 90 を得た。これらの構造は、振動計算により真の遷移状態となり得ることを確認し、さらに IRC 計算により 2 つの基底状態へ誘導した。

Scheme 6-5

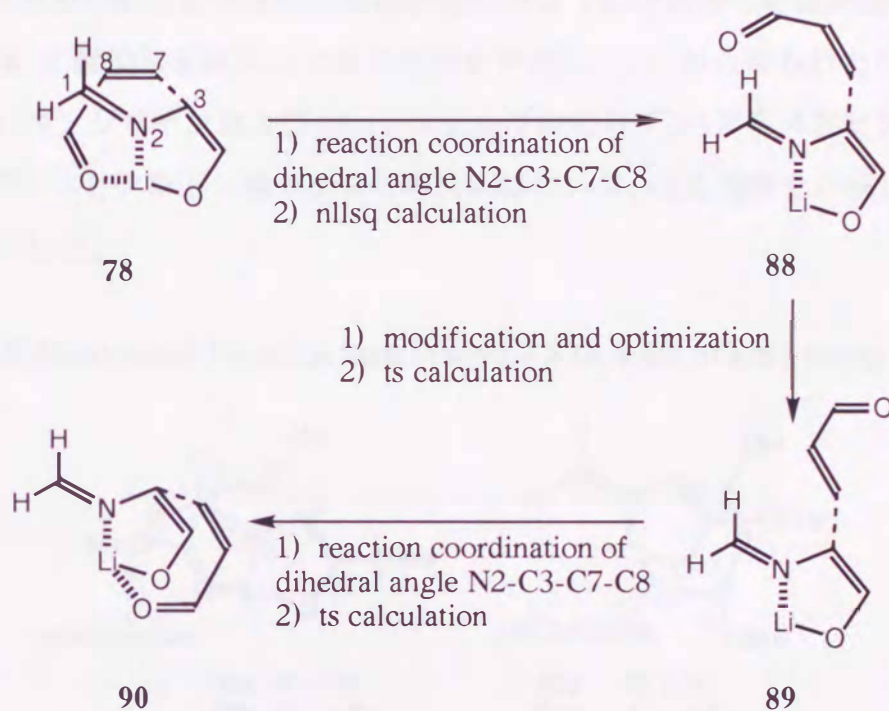


Table 6-4  $\Delta H^\ddagger$  and  $\Delta H$  of Model Compounds Calculated by Using PM3 Parameters.

Entry		$\Delta H^\ddagger$ (kcal/mol) <sup>a</sup>	$\Delta H$ (kcal/mol) <sup>a</sup>
1	78	2.1	-13.3
2	88	25.4	17.8
3	89	25.8	17.5
4	90	3.3	-13.3

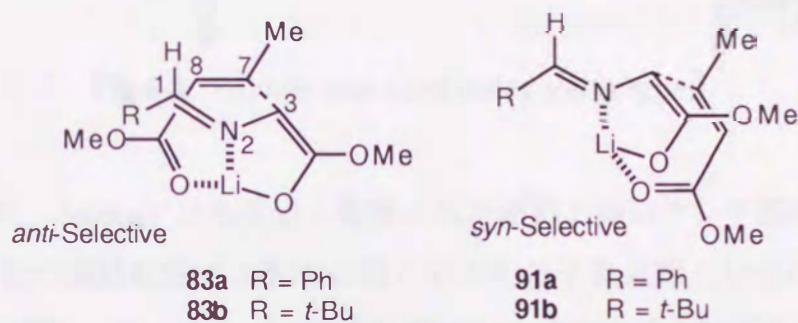
<sup>a</sup>  $\Delta H^\ddagger$  and  $\Delta H$  represent the energy barrier and the heat of the formation on going from the reactants to the Michael adduct, respectively.

新たに得られた 3 つの遷移状態を用いて反応座標を作成した結果について、78 の結果と併せて表に示した。遷移状態 88 と 89 を与える反応初期の錯体では、アクセプターはオレフィンの  $\pi$  電子で Li イオンに配位している。生成熱を比較すると、遷移状態においてアクセプターのカルボニル酸素がリチウムイオンに配位していな

い 88 と 89 では、活性化エネルギー、反応生成熱共に非常に高く、他の 2 つに比較して明らかに不利な遷移状態である。従って、これら 2 つの反応座標については以後考慮の対象とせず、78 と 90 から得られた反応座標についてさらに詳細な検討を行った。78 と 90 は、前者が少し安定であるものの、反応生成熱においては殆ど差がない。しかし、活性化エネルギーは前者が 1.2 kcal/mol 安定と算出された。このことからエネルギー的に最も妥当な遷移状態構造は 78 であることは間違いない。

さらに、90 に置換基を導入して反応座標を作成し、78 から得られた反応座標と比較した。*N*-ベンジリデンおよび *N*-(ジメチルプロピリデン)アミノアセタートのリチウムエノラートとクロトン酸メチルとの反応について、反応座標を作成した結果を Table 6-5 に示した。

**Table 6-5** PM3-calculated Transition State Structures 83a, b and 91a, b Leading to *anti*- and *syn*-Adducts.



	$\Delta H^\ddagger$	$\Delta H$
<b>83a</b>	8.63 kcal/mol	-1.31 kcal/mol
<b>91a</b>	9.66	-1.46
<b>83b</b>	8.07	-3.02
<b>91b</b>	8.31	-3.69

これらの活性化エネルギーを比較すると、実際の Michael 付加反応がアンチ選択的に進行することが理解できる。

では、アンチ体とシン体を与える反応の活性化エネルギーの差は何に起因するのだろうか。その理由を知るために、基底状態にあるモデル化合物の分子軌道を調べた。下の図はドナー分子の HOMO 軌道とアクセプター分子の LUMO 軌道を 78 と 90 の構造に合わせて配置したものである。最初に結合が形成される C3 と C7 の分子軌道の位相を結合性に合せると、78 に対応した配置では、C1 と C8 の分子軌道の

位相が一致しており、この場合には、引力的二次軌道相互作用による安定化が働くことを示している。一方、90 では、C4 と C8 の軌道の位相が逆転しており、斥力的二次軌道相互作用による不安定化が存在する。非結合性相互作用の観点からは、遷移状態 90 が圧倒的に有利であると考えられるが、78 の引力的二次軌道相互作用が遷移状態の安定化に有利に働き、結局、遷移状態 78 を経る反応からアンチ選択的な Michael 付加反応が進行したと推定できる。

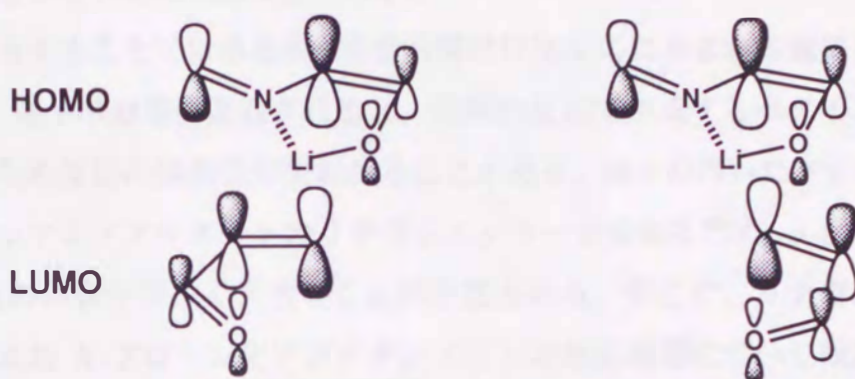


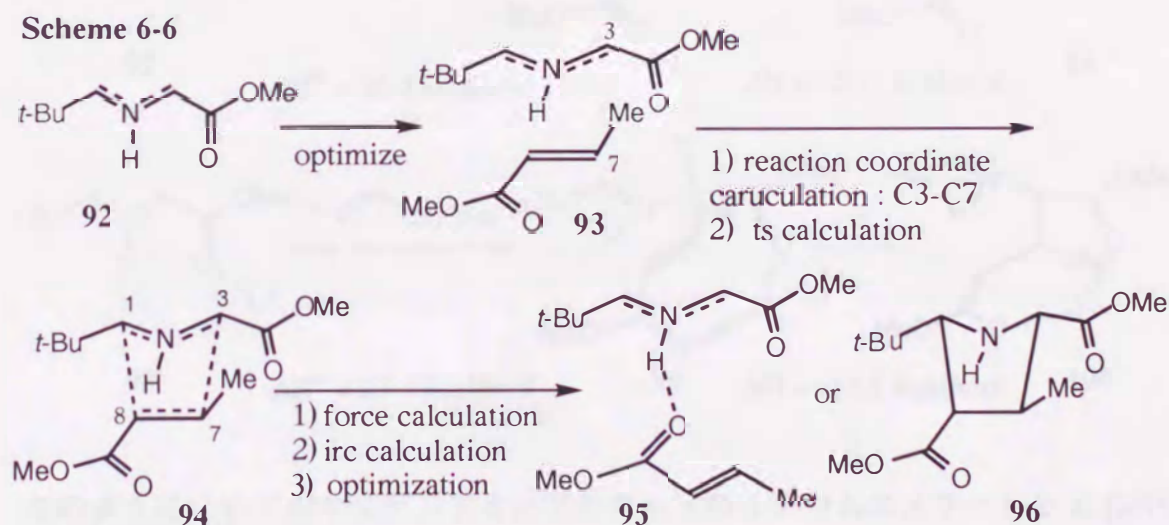
Fig 6-3 Frontier orbitals of donor and acceptor

以上のように、Michael 付加反応で観察された極めて高いアンチ選択性は、協奏的 双極性環状付加の遷移状態で支配的に働く引力的分子軌道相互作用によってもたらされた可能性が高い (78 や 83 の遷移状態構造)。また、アクセプターのカルボニル酸素原子がリチウムイオンに配位することにより、遷移状態が大きく安定化されることも明らかとなった。

## 第 5 節 *N*-プロトン化アゾメチンイリドの反応：反応機構解析

以上述べてきたように半経験的分子軌道計算により、*N*-アルキリデンアミノアセタートのリチウムエノラートと  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルとの反応との Michael 付加を経る段階的環状付加の反応機構が明らかにされ、また、この反応座標に及ぼすイミン炭素上の置換基の効果についても解明することができた。モデル化合物の計算からは、協奏的環状付加反応の遷移状態を見出すことはできなかった。では、協奏的環状付加の経路が存在しないのは何故であろうか。

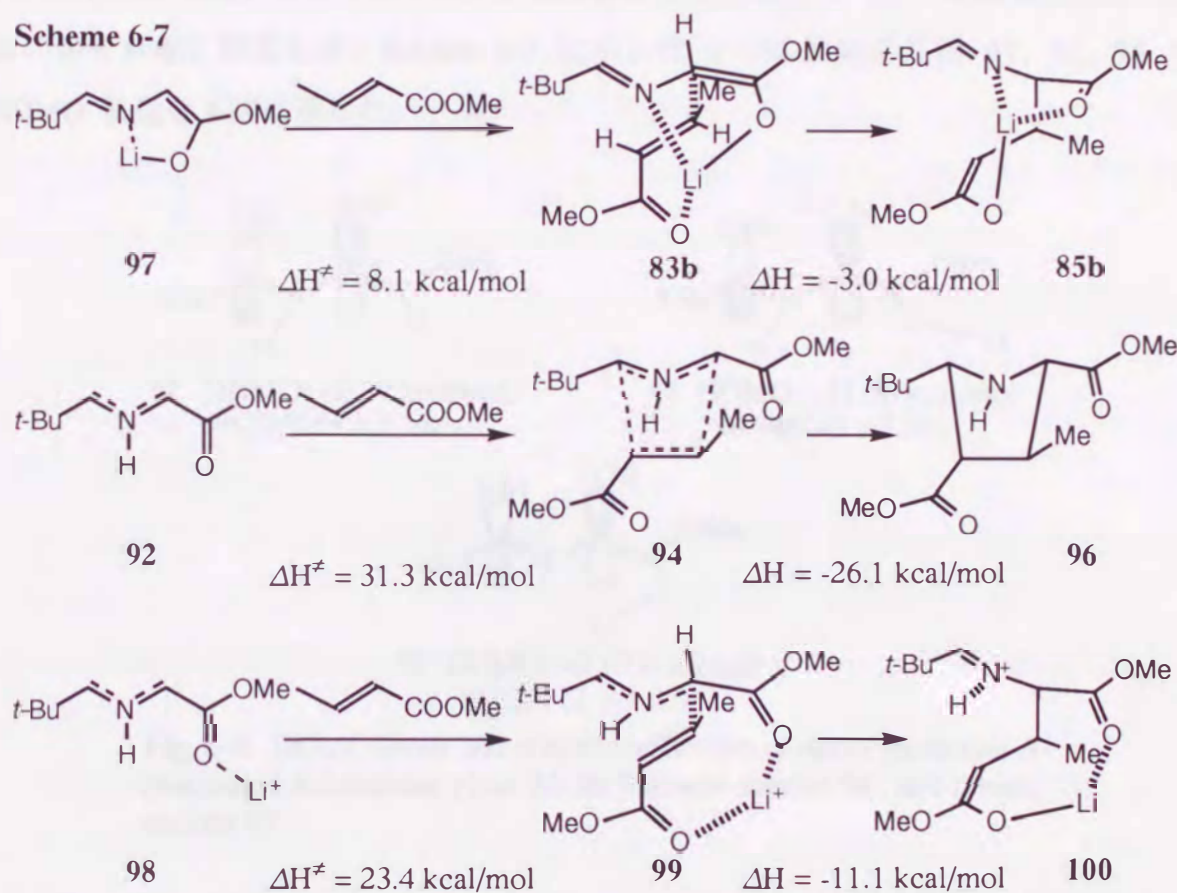
一般的に言えることではあるが、協奏的環状付加反応に含まれる基質に置換基が導入されて  $\pi$  電子の分極が促進されると、段階的反應で生成するベタイン中間体が安定化されるため反応の協奏性が失われることがある。我々の用いたドナー分子は、*N*-アルキリデンアミノアセタートのリチウムエノラートであるため、 $\alpha$ -炭素上における HOMO 軌道の係数が著しく大きいことが予想される。そこで、リチウムイオンをプロトンに替えた *N*-プロトン化アゾメチンイリドの反応座標について検討した。手順は次の通りである。



基質としては、メチル *N*-(2,2-ジメチルプロピリデン)アミノアセタートのエノラートアニオンを用い、イミン窒素原子上をプロトン化して 92 とした。これにメチルクロトナートを平行に配置し (93)、C3-C7 間の距離を変えて反応座標を作成し、遷移状態を探した。この操作で得られた遷移状態構造 94 は、協奏的環状付加反応の遷移状態に対応することが見い出された。すなわち、94 から IRC 計算によって誘導さ

れた生成物の構造は環状付加体 **96** であり、結局 *N*-プロトン化アゾメチンイリド **92** は協奏的環状付加反応を起こすことが判明した。

これに対して、*N*-プロトン化アゾメチンイリド **92** の同様な反応解析をリチウムイオン存在下で行うと、反応は Michael 付加の段階で停止し、協奏的に環状付加体へ至る反応は起こらないことが示された。これらの活性化エネルギー及び生成熱を以下にまとめる。



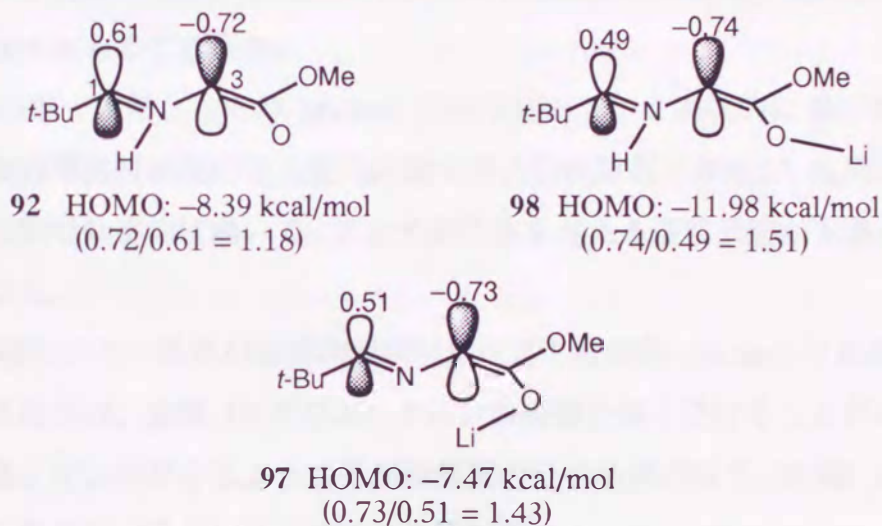
このように、*N*-アルキリデンアミノアセタートのリチウムエノラートと  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルとの反応は Michael 付加体を与える。それに対し、*N*-プロトン化アゾメチンイリドは協奏的環状付加を起こす。同じ反応をリチウムイオン存在下で行うと、反応座標は再び Michael 付加へと変化する。このような結果は、協奏的環状付加反応の遷移状態が、共存させた金属イオンの種類と性質に応じて、漸次段階的反應へと変化するを示している。このことはさらに、段階的反應 (Michael 反應) の遷移状態においても協奏的環状付加反應の立体選択性を支配した引力的軌道相互作用が残存し



得ることを示している。

これら一連の計算結果から、リチウムイオンの存在が反応経路を決める重要な鍵を握っていると言える。また、協奏反応による環状付加と段階反応による環状付加の経路の両方が同時に存在して、それらの活性化エネルギーに差があるのではなくて、反応に用いる基質によってどちらかの反応経路のみが存在することが分かった。

では、リチウムイオンの存在下と非存在下とで、何故このように異なった反応経路を経るのか、また、リチウムイオンがどのように反応に関与して反応経路を区別しているのかを詳細に検討した。Scheme 6-7 に示した 3 つの反応活性種 97, 92, 98 の HOMO 軌道を下図に示した。



**Fig. 6-4.** HOMO levels and orbital coefficients of donor molecules *N*-protonated azomethine ylide 92, its lithiated species 98, and lithium enolate 97.

協奏反応の遷移状態に至る 92 では、反応点となる C1 及び C3 上の軌道係数の大きさがほぼ 1:1 と釣り合っているのに対し、リチウムイオンが存在すると 98 に見られるように C3 位の軌道係数が C1 位のその 1.5 倍に成長している。またリチウムエノラート 97 の場合にも C3 位の係数が大きい。このように、リチウムイオンに基質が配位することにより 1,3-双極子の反応部位に相当する原子上に電子密度の偏りが生じるため、C1 位と C3 位の反応性に大きく差ができ、そのため協奏的結合形成よりも一方的な結合形成が有利となって、専ら段階的な Michael 付加が進行したと説明できる。

## 第 6 節 結語

半経験的分子軌道計算を用いた理論的解析に基づいて、*N*-アルキリデンアミノアセタートのリチウムエノラートと  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルとの反応で観察された、基質の反応性、反応機構、立体選択性などが説明できることを見出した。主たる知見は以下のものである。

1) *N*-アルキリデンアミノアセタートのリチウムエノラートと  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルとの反応は段階的に進行し、立体 (アンチ) 選択的 Michael 付加反応の後に立体選択的な環化過程を経て環状付加体を与えることが明らかにされた。

2) イミン炭素上の置換基の立体的嵩高さの違いに依存して、反応が停止する段階を説明することができた。この計算で求められた置換基効果は、観察された実験事実とよく一致するものであった。

3) 反応の第一段階としての Michael 付加反応がアンチ選択的に進行する理由は、一般の協奏的環状付加反応で支配的に働く引力的軌道相互作用が、反応に関与しない不飽和結合間で効率的に働いて、アンチ異性体を与える遷移状態が大きく安定化されたことによる。

4) この種のドナー基質が協奏的環状付加反応と段階的 Michael 付加反応のいずれの経路を進むかは、金属 (リチウム) イオンの影響を強く受けることが示された。これは、金属イオンの存在によって不飽和基質の分子軌道の偏り (分極) が促進され、結合形成の協奏性が崩れたためであると理解される。

計算化学的手法による解析は、必ず実験結果をリアルに再現するものではなく、入力データに依存するところが大きい。また、ソフト的に合わない部分や、パラメータの不足している部分もあり、誰でも手軽に実験事実とよく合う結果を引き出すためには開発が待たれる。本研究で、合成化学的に興味のもたれる大きさの分子について反応座標を作成し、実験結果とよく合う結果を得たことの意義は大きく、合成化学者の一助となると思われる。

## 第 7 節 参考文献

- 1) K. N. Houk, S. R. Moses, Y. Wu, N. G. Rondan, V. Jäger, R. Schohe, F. R. Fronczek, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3880-3882 (1984).
- 2) K. B. Lipkowitz, M. W. Cavanaugh, B. Baker, M. J. O'Donnell, *J. Org. Chem.*, **56**, 5181-5192 (1991).
- 3) (a) I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, Ltd., 1978. (b) M. L. McKee, M. Page, *Computing Reaction Pathways on Molecular Potential Energy Surface*, in *Reviews in Computational Chemistry*, Vol. 4, K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd, Eds., VCH Publishers, INC., New York, 1993.
- 4) MOPAC'93, J. J. P. Stewart, Fujitsu Limited, Tokyo, Japan, 1993.
- 5) (a) M. J. S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, **99**, 4899. (b) MNDO Lithium parameters from MNDOC by W. Thiel, QCPE #438, V.2, p63, 1982.
- 6) (a) J. J. P. Stewart, *J. Comp. Chem.* 1989, **10**, 209. (b) PM3 Lithium parameters: E. Anders, R. Koch, P. Freunsch, *J. Comp. Chem.* 1993, **14**, 1301.
- 7) ANCHOR II is a molecular design support system for SUN computers developed by FUJITSU Ltd., Kureha Chemical Industry, Co. Ltd., 1992.
- 8) (a) S. Kanemasa, M. Nomura, E. Wada, *Chem. Lett.*, 1735-1738 (1991). (b) S. Kanemasa, M. Nomura, Y. Taguchi, *Chem. Lett.*, 1801-1804 (1992). (c) S. Kanemasa, K. Ueno, K. Onimura, T. Kikukawa, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **51**, 10453-10462 (1995). (d) S. Kanemasa, M. Nomura, S. Yoshinaga, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **51**, 10463-10476 (1995).

## 第 7 章 総括

有機合成化学の重要な使命の一つは、容易に入手できる化合物から出発して、欲しい構造の有機化合物だけを選択的に、可能な限り短段階で、収率良く合成する方法を提供することにある。なかでも炭素-炭素結合形成反応は、有機合成の骨格をなす反応としての重要性の観点から、研究の中心的課題となっている。種々の炭素-炭素結合形成反応が知られているが、その中で、立体選択的 Michael 付加反応の有機合成化学的重要性は高い。何故なら、炭素求核剤をドナー分子として用い、電子求引性置換基で活性化された電子不足アルケンをアクセプター分子として用いる立体選択的 Michael 付加反応では、新たに形成される結合の両端に不斉中心が構築され、さらに生成物に導入された電子求引性置換基等を利用しての炭素骨格のさらなる伸長や官能基変換反応を行うことができるからである。ドナー分子およびアクセプター分子に対しては、種々の誘導体の入手が極めて容易であることと併せて、合成手法として限らない魅力をもつ反応と位置付けることができる。しかしながら、Michael 付加反応を立体選択的に進行させるための立体制御手法は、過去必ずしも十分には研究されておらず、専ら単なる炭素骨格伸長反応としての利用がなされてきた。アルドール反応の拡張共役系として、この反応の立体化学制御が注目され始めたのは、最近のことである。

このような状況下で金政らは、(アルキリデンアミノ) 酢酸エステルから調製したリチウム Z-エノラートの  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物に対する新規な立体選択的環状付加反応について報告した。この反応では、形式的にアゾメチンイリド 1,3-双極子の電子構造をもつエノラートの窒素隣接両  $sp^2$  炭素上の分子軌道が、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物の不飽和結合と相互作用しながら接近し、さらにリチウムイオンがアクセプターのカルボニル基酸素に配位してこれを活性化するため、結局、6 中心間に引力相互作用が働く剛直な遷移状態が形成される。そのため、高い立体選択性が発現したと解釈されている。著者は、本反応の遷移状態構造の特徴を活かしてキラリティー制御を含めた立体選択的

炭素-炭素結合形成反応に展開できれば、新規な不斉 Michael 付加反応が開発できると着想した。この目的達成のために解決しなければならない問題点は、1) 双極性環状付加反応を Michael 付加反応の段階で停止させるための基質の工夫、2) 剛直な遷移状態を経る反応による高いアンチ選択性の達成、3) 付加体のアルキリデンアミノ基の  $\alpha$  位でのエピ化の防止（反応の速度論的支配）、4) 反応系に効率的な不斉制御子を組み込んでの高いキラリティー選択性の達成、などである。

本論文は、*N*-アルキリデングリシナートのリチウムエノラートと  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルとの反応を、一般性のある炭素-炭素結合形成手法へと展開する目的で、種々のイミンエステルを用いた共役オレフィンエステル、アルデヒド、イミン類との付加反応について検討した結果をまとめたものである。その結果、以下の新しい知見を得た。

1) 入手容易な光学的に純粋なカンファーとグリシンエステルとから調製したキラルなイミンエステル **1a** のリチウムエノラートは、剛直な不斉場の構築に好都合である。すなわち、不斉補助基として働くカンファーは回転束縛の大きいイミン結合で基質に連結されており、さらに 1 位のメチル基の立体障害のためイミンの幾何構造が *E* 型に固定される。加えて、カンファー部分の立体的嵩張りのため、環状付加反応の第 2 の炭素-炭素結合形成が困難となり、Michael 付加反応だけが選択的に起こる。加えて、この立体的嵩張りのため、反応終了後の  $\alpha$  位炭素上でのエピ化も完全に抑えられ、反応は完全に速度論的に支配されて、アンチ選択的かつジステレオ選択的に付加生成物を与える。

イミンエステルとブチルリチウムまたは LDA から非可逆的に発生させたりチウムエノラートは高い安定性を有し、1 当量程度の水の存在下ではクエンチされることなく高収率で Michael 付加生成物を与える。むしろ、1 当量の *t*-BuOH の添加が有効であり、収率やジステレオ選択性を改善させた。さらに、この非可逆条件下の反応においてすら、 $\alpha$  位炭素上でのエピ化を完全に抑え得たことは驚きであった。おそらく、カンファー不斉補助基の嵩高さがリチウム

アミドの接近を妨げて、脱プロトン化を困難にしたものと考えられる。アクセプター分子が嵩高い *t*-ブチルエステル基を有すると、反応のジアステレオ選択性の向上に効果的であった。一方で、アクセプター分子の  $\alpha$  位に適当な置換基を導入すると、反応は完全にジアステレオ面選択的に進行する。これらの事実は本反応の不斉誘導の機構を考察する上で重要な知見である。

以上の様に、軌道相互作用とキレーションで高度に安定化された剛直な遷移状態を経る新しい不斉 Michael 付加反応の開発に成功した。この反応により、アンチの相対立体化学をもつ連続した 2 つの三級不斉炭素の効率的な不斉構築が可能になった。さらに、本反応では、非天然型の (*R*)-グルタミン酸エステル誘導体を短段階、高収率で得ることが出来るので、今後の医薬品合成への応用等の観点から、合成化学的に高い利用価値を有すると思われる。

2) カンファーとグリシンとから調製できるキラルなイミンエステルを用いる Michael 付加反応は、不斉炭素と反応点が距離的に離れている (1,4-不斉誘導) にも拘わらず、高いジアステレオ面選択性を示す。特にアクセプターの  $\alpha$  位に置換基を導入すると、それがメチル基のように小さな置換基であっても、ジアステレオ面を完全に識別することができる。一方、 $\alpha$  位無置換のアクセプターを用いた場合に観察されるジアステレオ面選択性は最高 95% 止まりであり、 $\alpha$  位無置換のアクセプターを用いる反応におけるジアステレオ面選択性には改善の余地が残されている。そこで、ジアステレオ面選択性を支配する因子を調べるために、キラルなアクセプターを用いる重複不斉誘導を検討した。

$\beta$ -位に不斉源を導入したアクセプター分子として、天然産のマンニトールから容易に合成できる  $\beta$ -(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)アクリラートをを用いた。このキラルアクセプター分子とキラリティーがマッチングペアをなすキラルなカンファーイミンエステルとは完全に立体選択的に反応し、単一の付加体ジアステレオマーを生成した。ラセミ体のカンファーイミンエステルとキラルな  $\beta$ -ジオキソラニルアクリラートをを用いた反応においても、上述の付加体ジアステレオマーが単一のジアステレオマーとして生成することから、イミン

エステルのカンファ-不斉補助基による不斉誘導とアクセプターの  $\beta$ -ジオキソラニル不斉補助基による不斉誘導とでは、後者による不斉誘導が圧倒的に支配的に働いていると結論できる。このキラリティー支配性の序列は、アキラルなイミンエステルのリチウムエノラートと  $\beta$ -ジオキソラニルアクリラートとの反応において単一のジアステレオマーが得られることから支持される。驚くことに、アクセプター不飽和エステルの  $\beta$  位不斉補助基によるキラリティー支配性の強さは、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル基のみならず、1,3-ジオキソラン-4-イル基あるいは単に  $\gamma$  位の置換基がアセトキシル基でも、完全なキラリティー制御が達成できる。これらの結果に基づいて、イミンエステルのリチウムエノラートと不飽和エステルとの Michael 付加反応の遷移状態構造および反応に与るジアステレオ面を決める因子についての一般的な考察ができた。

本反応で重複不斉誘導に用いたキラルアクセプターは、単に高い光学収率を与えるのみでなく、生成するグルタミン酸誘導体の  $\beta$  位に 1,2-ジヒドロキシエチル基を導入することができ、これらはさらに種々の官能基に変換できることから、合成化学的価値は高いと考えられる。また  $\beta$ -ジオキソラニルアクリラートは、アキラルなイミンエステル基質に対しても高ジアステレオ面選択的に反応することから、合成化学的応用範囲がさらに広がったと言える。

3) 以上のように、キラルイミンエステル基質を用いた不飽和エステルとの Michael 付加反応が、高ジアステレオ選択的に進行することを見いだした。不飽和エステルの親電子性をアルデヒドのそれと比較すれば、キラルイミンエステルのリチウムエノラートはアルデヒドに対して高い反応性をもつと予想される。立体化学の制御が可能であれば、この反応は  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸のジアステレオ選択的合成法として有用であろう。

このような観点でアルデヒドとの反応を検討した。まず、アキラルなイミンエステルから発生させた種々の金属エノラートと *p*-ニトロベンズアルデヒドとの反応では、反応時間の経過に伴ってアンチ選択性が向上することから、反応は熱力学的に支配されて、安定なアンチ体が生成したと解釈される。反応を

速度論支配下で行うため、アクセプターを脂肪族アルデヒドに変えて非可逆条件下で発生させたエノラートとの反応を行った。その結果、チタンエノラートを用いた時に最も高い選択性が観察され、高アンチ選択的に反応が進行した。特に、嵩高い置換基をもつ脂肪族アルデヒドで高いアンチ選択性を示した。

この立体選択的アルドール反応のキラリティー制御を行うために、最近金政らが開発した不斉補助基である光学的に純粋な 2,2-ジアルキルオキサゾリジンを用いた。これをアルキリデンアミノ酢酸のアミドとしてイミンアミドに組み込んで反応に用いた結果、高いジアステレオ面選択性が観察された。特に、4位にベンジル遮蔽基をもつオキサゾリジン不斉補助基が最も優れていて、非可逆的に発生させたチタンエノラートは *t*-ブチルアルデヒドと単ジアステレオマーを与えた。

本反応により、光学活性セリン誘導体を合成することが可能となった。しかも天然型アミノ酸から容易に入手できる不斉源により、非天然型の (*R*)-セリンを合成できた。セリン誘導体が生理活性物質や不斉補助基、不斉触媒中に多く見られることから、この新規なアンチアルドール付加反応の合成化学的価値は高いと思われる。今後生理活性物質や医薬品等の合成に用いられることが期待できる。

4) さらに、ベンジリデンアミノ酢酸エステルから誘導されたチタンエノラートが、立体選択的に 2 量化することを見いだした。このイミンへの立体選択的環状付加反応の結果と併せて、*N*-アルキリデンカルバミン酸エステルは、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステルの  $\alpha$ -位炭素を窒素原子で置き換えたアクセプターとみなすことができ、従って、1,3-双極子環状付加反応の遷移状態を経て高ジアステレオ選択的に Michael 付加することが期待できる。そこでキラルなカンファーマイミンエステルのエノラートと *N*-アルキリデンカルバミン酸エステルとの反応を検討した。

カンファーマイミンエステルのエノラートと *N*-アルキリデンカルバミン酸エステルとの反応は、LDA を用いた非可逆条件下では、72~82% の選択性でシ



ン体を主生成物として生成したが、Michael 付加反応の時に効果の見られた *t*-ブチルアルコールの添加はシン選択性を低下させた。LDA の代わりにジエチル亜鉛を用いた場合には 10% ほどの選択性の向上が認められた。さらに、LiBr 存在下でアミン塩基を作用させる可逆条件下では、90% を越えるシン選択性が観察された。結局、室温で LiBr/DBU 存在下に反応を行うことによりシン：アンチ=94:6 まで向上したが、シン体のジアステレオマー比は期待した程向上せず、今後の課題を残すこととなった。

本研究の結果、イミンエステルのエノラートの *N*-アルキリデンカルバミン酸エステルへの新規なシン選択的付加反応を見いだした。本反応により、1,2-ジアミンのシン選択的合成が可能となった。ジアミン類が生理活性物質の合成中間体やキラル不斉素子、キラル触媒配位子等によく用いられていることから、合成化学的有用性は極めて高いと思われる。しかしながら、合成化学的に活用するためには、まだまだ満足に行くジアステレオ面選択性が発現したとは言えない。

5) カンファールイミンエステルと  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物との Michael 付加反応によって、多置換グルタミン酸誘導体のジアステレオ選択的合成が可能になった。また、イミンエステルを用いる高立体選択的環状付加反応を用いれば、1 段階でピロリジン誘導体を合成することが可能である。これらの反応は、種々の生理活性物質への応用が期待される。しかし、これらグルタミン酸およびピロリジン誘導体の置換基の中には、合成化学的展開を計るには必ずしも好都合ではないものが含まれている。そこで、後の変換反応を考え、イミン上にアルキルチオ基を有するイミンエステルを用いた付加反応および生成物の官能基変換反応を検討した。

出発原料であるイミドジチオカルボナートエステルおよびアミドに対しては、文献記載の方法を改良し、塩化クロロアセチルを出発物質とした大量合成可能なルートを開発した。種々のイミドジチオカルボナートエステルおよびアミドを用いて  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物への付加反応を行った。イミドジチオカ

ルボナートエステルを用いた反応では, Michael 付加体と環状付加体の両方が低収率で生成したが, アミド誘導体を用いた反応では, 基質の置換基の種類, 求核種の発生の条件に依存して, Michael 付加体と環状付加体を作り分けることができた。さらに, 本反応で得られた Michael 付加体と環状付加体の官能基選択的変換反応を行うことにより, 種々の置換様式をもつピロリジン誘導体を合成できた。環状付加生成物であるピロリン体の 5 位チオイミダート基は, 過酸化水素で酸化的に選択的に加水分解することでラクタム誘導体に変換できる。同じ官能基を Raney-Ni で還元すれば 5 位無置換のピロリジン誘導体が合成される。さらに,  $\text{LiBH}_4$  を用いる還元反応により, 4 位エステル基のみを選択的にヒドロキシメチル基に還元することができた。

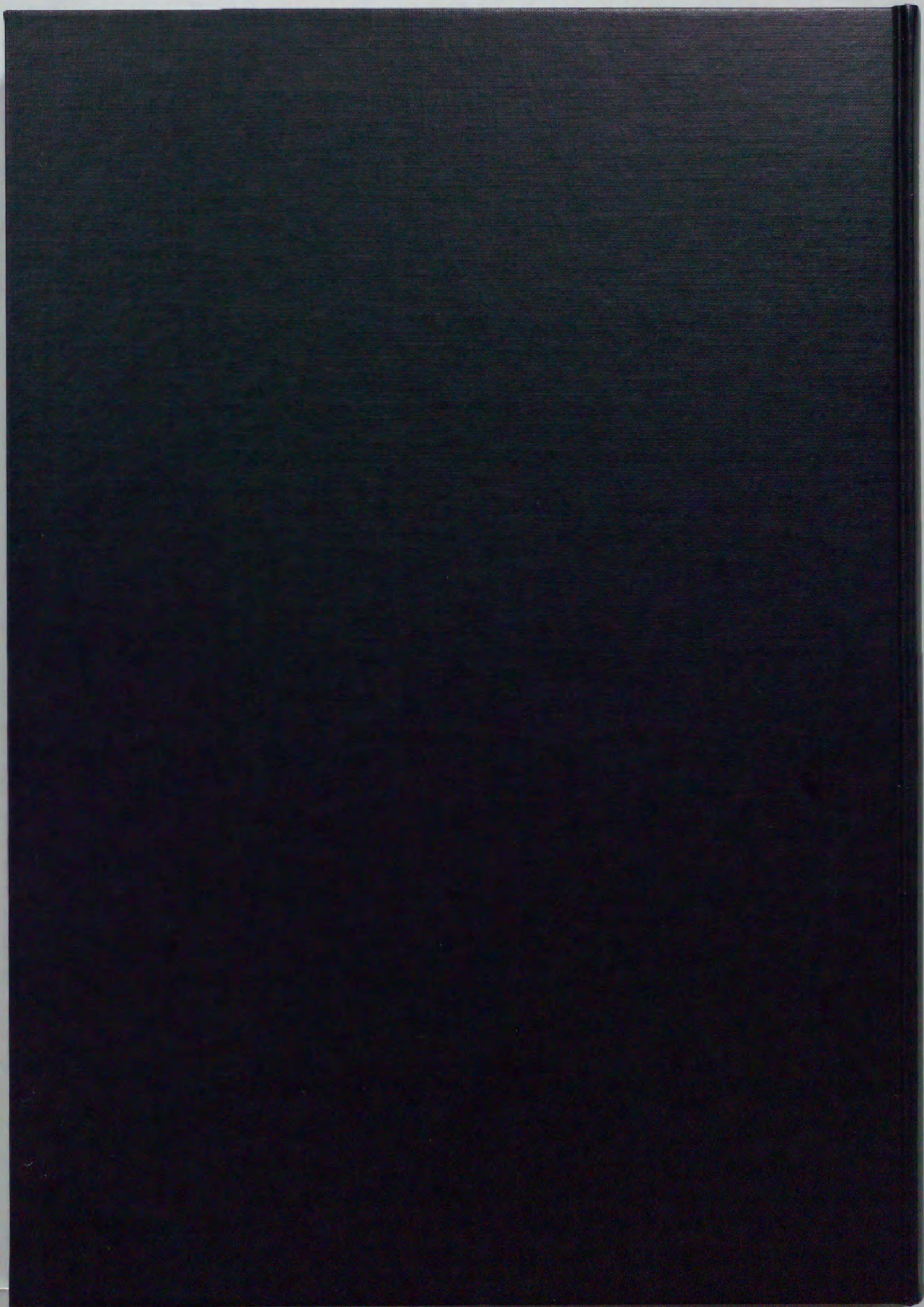
以上のようにイミドジチオカルボン酸エステルおよびアミドの立体選択的 Michael 付加反応および環状付加反応は, 種々のピロリジン誘導体を合成する優れた方法となり得る。カイニン酸をはじめとする種々のピロリジン系アルカロイド生理活性天然物の骨格合成の際に, 重要なキー反応となり得ると思われる。

6) 本論文で明らかにした *N*-アルキリデンアミノアセタートの  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物に対する付加反応の高い立体選択的性は, その剛直な遷移状態構造に起因すると説明できる。このことを確認するために, 計算化学的な手法を用いて, 反応の理論的解析を行った。半経験的分子軌道計算を用いた理論的解析に基づいて, *N*-アルキリデンアミノアセタートのリチウムエノラートと  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルとの反応で観察された基質の反応性, 反応機構, 立体選択性などが説明できた。主たる知見は以下のようである。

まず第一に, *N*-アルキリデンアミノアセタートのリチウムエノラートと  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルとの反応は段階的に進行し, 立体 (アンチ) 選択的 Michael 付加反応の後に立体選択的な環化過程を経て環状付加体を与える。第二に, イミン炭素上の置換基の立体的嵩高さの違いに依存して, 反応が停止する段階を説明できる。すなわち, イミン炭素上の置換基が嵩高くなるにつれて第二の遷移状態および環化生成物の生成エネルギーが増大し, そのため Michael 付加で反

応が停止すると予測された。この計算で求められた置換基効果は、観察された実験事実とよく一致するものであった。第三に、反応の第一段階である Michael 付加反応がアンチ選択的に進行する理由を明らかにした。すなわち一般の協奏的環状付加反応で支配的に働く引力的軌道相互作用が、反応に関与しない不飽和結合間、ドナーのイミン炭素とアクセプターの  $\alpha$ -位炭素間で効率的に働き、アンチ異性体を与える遷移状態が大きく安定化されたことによると説明できる。第四に、この種のドナー基質が協奏的環状付加反応と段階的 Michael 付加反応のいずれの経路を進むかは、金属（リチウム）イオンの影響を強く受けることが示された。これは、金属イオンの存在によって不飽和基質の分子軌道の偏り（分極）が促進され、結合形成の協奏性が崩れたためであると理解される。

計算化学的手法による解析は、必ず実験結果をリアルに再現するものではなく、入力データに依存するところが大きい。また、ソフト的に合わない部分や、パラメータの不足している部分もあり、誰でも手軽に実験事実とよく合う結果を引き出すためには開発が待たれる。本研究で、合成化学的に興味のもたれる大きさの分子について反応座標を作成し、実験結果とよく合う結果を得たことの意義は大きく、合成化学者の一助となると思われる。



inches 1 2 3 4 5 6 7 8  
cm 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

# Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM: Kodak



Blue

Cyan

Green

Yellow

Red

Magenta

White

3/Color

Black

# Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM: Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

