

α -ニトリルカルバニオンの 求電子置換反応の立体過程

2016 年

広島大学大学院 医歯薬保健学研究科

創薬合成化学研究室

琴森 友理

主指導教員

武田 敬

目次

緒論	1
本論	19
第1章 <i>N</i> -Boc-および <i>N</i> -carbamoyl-2-cyano-6-methylpiperidine の脱プロトン化-アシル化反応の立体過程	
第1節 背景	19
第2節 <i>N</i> -Boc-および <i>N</i> -carbamoyl-2-cyano-6-methylpiperidine の合成と コンフォメーション解析	26
第3節 <i>N</i> -Boc-および <i>N</i> -carbamoyl-2-cyano-6-methylpiperidine の脱プロトン化 および求電子剤との反応	29
第4節 結論	43
第2章 鎖状キラル α -オキシおよびアミノニトリル誘導体の脱プロトン化-アシル化反応の 立体過程	
第1節 背景	44
第2節 methyl(<i>S</i>)-(1-cyano-2-phenylethyl)(methyl)carbamate (42b)および (<i>S</i>)-1-cyano-3-phenylpropyl methyl carbonate (42d)	47
第3節 鎖状キラル α -オキシおよびアミノニトリル誘導体の脱プロトン化および求電子 剤との反応	49
第4節 結論	63
結論	65
実験の部	67
第1章に関する実験の部	68
第2章に関する実験の部	75

X線結晶構造解析の結果

82

謝辞

87

略語一覽

Boc	tert-butoxycarbonyl
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyl
<i>s</i> -Bu	<i>sec</i> -butyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
ee	enantiomeric excess
Et	ethyl
er	enantiomeric ratio
HMDS	hexamethyldisilazane
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
KHMDS	potassium hexamethyldisilazide
LDA	lithium diisopropylamide
LiHMDS	lithium hexamethyldisilazide
LiTMP	lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide
Me	methyl
NaHMDS	sodium hexamethyldisilazide
NCS	<i>N</i> -Chlorosuccinimide
NMM	<i>N</i> -methylmorpholine
Ph	phenyl
<i>i</i> -Pr	isopropyl

rt	room temperature
s.m.	starting material
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine

緒論

医薬品を含む有機化合物の合成において、炭素-炭素結合形成による骨格構築は最も重要かつ中心的な課題である。1992年にアメリカ食品医薬品局(FDA)が「鏡像異性体を持つ医薬品は鏡像体の混合物ではなく、薬効のある一方の鏡像体だけを含むようにすること。混合物のまま市販する場合には不要の鏡像体が無害であることを証明すること」という、いわゆる「ラセミックスイッチ」のガイドラインを出して以来、¹片方の鏡像異性体を選択的に合成する手法、すなわち不斉合成における新しい手法の開発、特に炭素-炭素結合形成による不斉点の構築に多くの合成化学者の注目が集まっている。

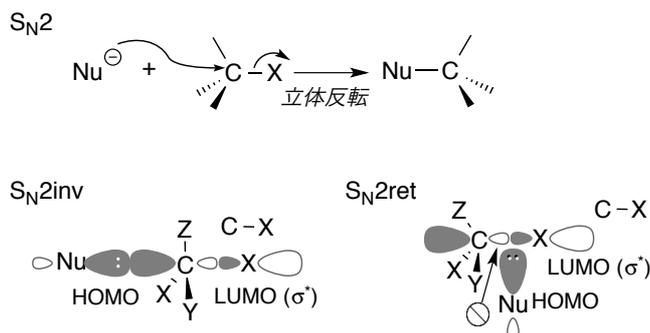
炭素-炭素結合形成反応によって不斉中心を構築する手法として古くから研究がなされ、現在では有機化学の入門書²にもその立体過程が記載されているのが二分子求核置換反応、いわゆる S_N2 反応である。 S_N2 反応は、求核剤が脱離基の背面から攻撃するため立体反転(S_N2inv)で進行するが、この選択性は前面攻撃の場合(S_N2ret)にはC—X結合のLUMOと求核剤のHOMOとの位相が合わないことによるものと軌道論で説明されている(Scheme 1)。

1) FDA, Development of New Stereoisomeric Drugs,

<http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm122883.htm>

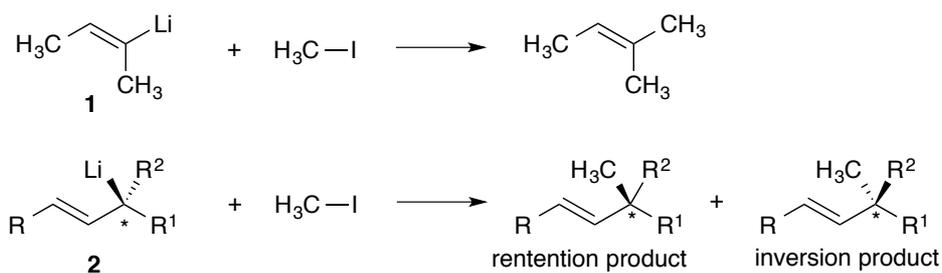
2) Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E. ポルハルト・ショアー 現代有機化学, 第6版, 上巻, p263, 化学同人.

Scheme 1



S_N2 反応における炭素求核剤としてはアルケニルリチウム **1** やアリールリチウムなどが一般的で、これらの場合求核剤の炭素は sp^2 混成なので求核剤の炭素原子上にキラリティは生じない。また、合成化学的により有用なケトンやエステルのエノレートも、たとえカルボニル基の α 位にキラリティーを有していても、脱プロトン化によってエノレートになった段階でキラリティは消失する。しかし、ベンジルアニオンやアリルアニオン **2** のように形式的 sp^3 炭素上に発生したアニオンが共役によって安定化される場合、ハロゲン化アルキルのような求電子剤との反応はおこるので、求核剤炭素上（ベンジル位、アリル位）での立体化学の問題が生ずる (Scheme 2)。

Scheme 2



すなわち、上記の S_N2 反応を求核剤 (**1**, **2**) の側から見れば、リチウムイオンのような対イオンを脱離基とする二分子求電子置換 (S_E2) 反応と捉えることができる。 S_E2 反応の立体過程は、対応する S_N2 反応とは対照的に、立体保持 (S_E2ret)、立体反転 (S_E2inv) の両方が観察されており、両過程共に軌道対称性の要請を満たしている (Scheme 3)。すなわち、

Figure 1 に示すように、リチオカルバニオンの HOMO とハロゲン化アルキルの C—X 結合の LUMO が相互作用する際に軌道の位相が揃う。³ ただ、 S_E2inv の場合、カルバニオン炭素の sp^3 混成軌道のバックローブとの相互作用であるため軌道の広がり小さい点で不利になる可能性はある。しかし、隣接基との共鳴によってカルバニオンが平面に近い形をとることができればこの問題は解消される。

Scheme 3

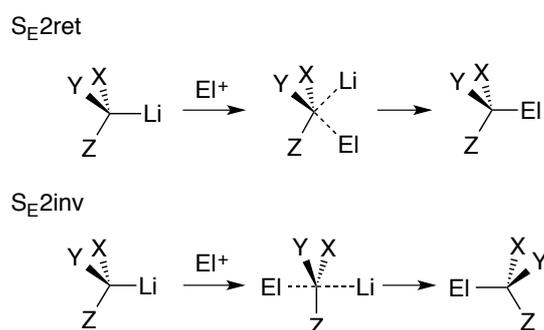
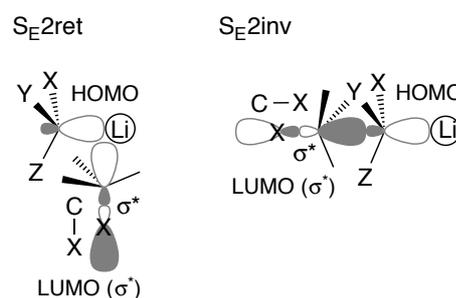


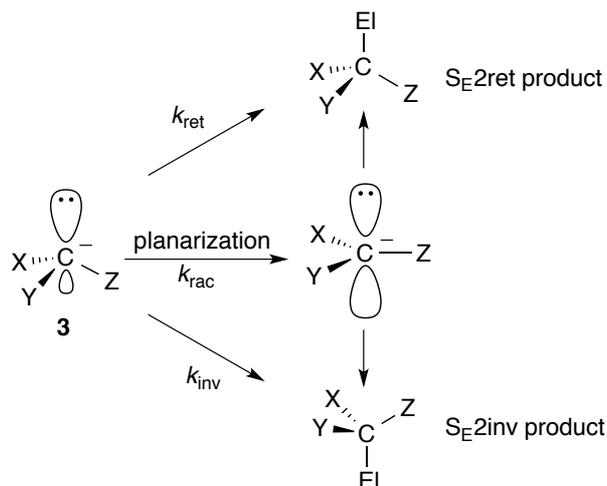
Figure 1



このような、求電子置換反応の立体化学 (S_E2ret , S_E2inv) を検討するためには、求電子剤との反応のタイムスケールで立体化学的情報を保持可能なカルバニオンを使用しなければならない。すなわち、発生させたキラルカルバニオン **3** と求電子剤との反応速度 (k_{ret} , k_{inv}) がカルバニオン **3** のラセミ化の速度 (k_{rac}) よりも十分に速くなければならない (Scheme 4)。キラルカルバニオン **3** のラセミ化の速度 (立体化学的安定性) はカルバニオン炭素上の置換基、溶媒、温度などによって大きく変化する。

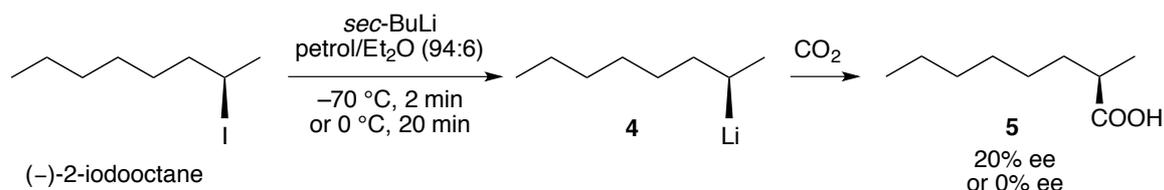
- 3) (a) Gawley, R. E.; Low, E.; Zhang, Q.; Harris, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3344–3350. (b) Gawley, R. E. In *Stereochemical Aspects of Organolithium Compounds, Topics in Stereochemistry* (Eds. R. E. Gawley, J. Siegel), Wiley, New York, 2010, Vol. 26, ch. 3. (c) Gawley, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4297–4300. (d) Clayden, J.; *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, Oxford, 2002. (e) Basu, A.; Thayumanavan, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 716–738.

Scheme 4



キラルカルバニオンの研究の歴史は比較的長く、1950年に Letsinger は (-)-2-iodooctane から金属交換反応によって発生させたリチオカルバニオン **4** を $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2分後 CO_2 でクエンチすると 20% ee に対応するカルボン酸 **5** を与えることを報告している (Scheme 5).⁴ しかし、このような立体化学的に安定と予想されるアルキル置換カルバニオンでも、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで昇温すると完全にラセミ化する。

Scheme 5



その後、カルバニオンの立体化学的安定性は溶媒に大きく依存することが Curtin らによって見出された。⁵ すなわち、pentane 中で発生させた (*S*)-2-lithiobutane は $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ で4時間、 $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ でも30分間それぞれ83%、55%立体化学を保持するが、 Et_2O を6%加えるだけで完全にラセミ化するという溶媒依存性を示す。

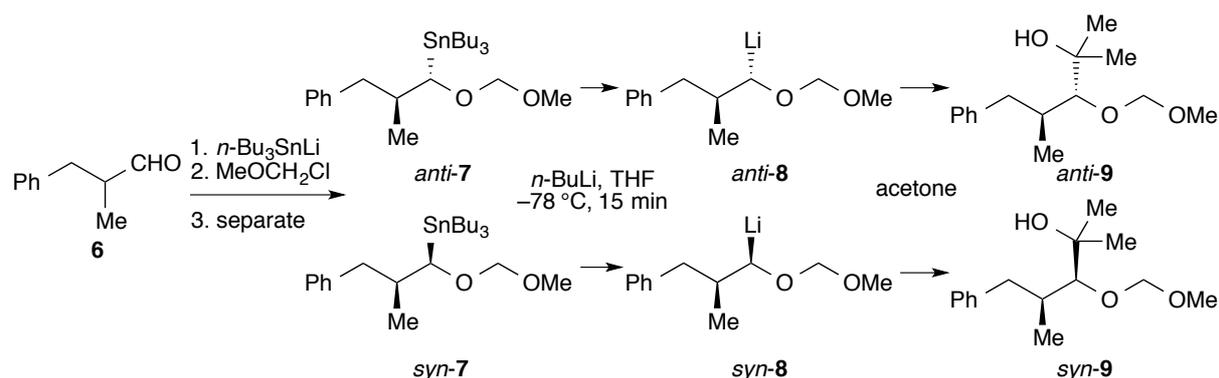
アルキル基によってのみ置換されたカルバニオンはある程度の立体化学的安定性を持ち得

4) Letsinger, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4842–4842.

5) Curtin, D. Y.; Koehl, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1967–1973.

ることが明らかになったが、合成反応としての使用に耐えうるものではなかった。しかし、1980年に Still らによって画期的な報告がなされた (Scheme 6).⁶ すなわち、 α -アルコキシスタンナン *anti*-**7**, *syn*-**7** から金属交換によって発生させたカルバニオン *anti*-**8**, *syn*-**8** をアセトンでクエンチすると対応する付加体 *anti*-**9**, *syn*-**9** を立体特異的に与えるというもので、 α 位にアルコキシ置換基が存在することによってカルバニオンは少なくとも $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 15 分間の立体化学的な寿命を持ち得ることが示された。アルコキシ基などのヘテロ原子置換基の存在によって、キラルカルバニオンの潜在的な合成化学的有用性は高まったが、アニオンを発生するためにはスズ-リチウム金属交換反応を使用する必要があり、また α -アルコキシ置換基による立体化学的安定性の増大の理由も明らかにされなかった。

Scheme 6



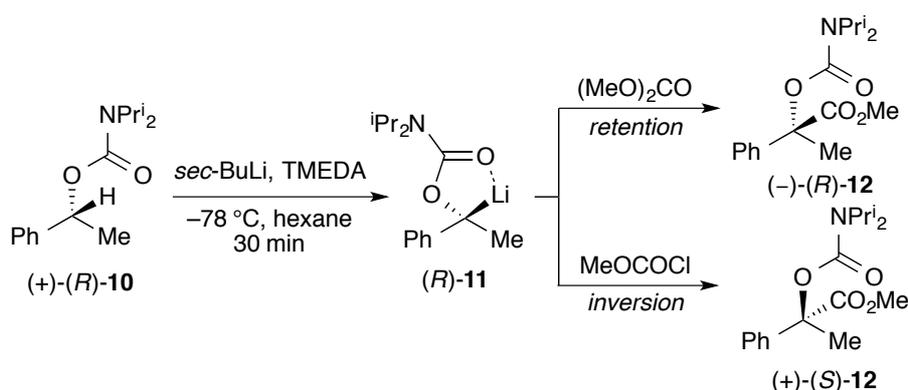
α -オキシカルバニオンに関する更なる進展は Hoppe らによってもたらされた (Scheme 7).⁷ 彼らは、ベンジルアルコールやアリルアルコールの *O*-カルバモイル誘導体 (+)-(*R*)-**10** を用いれば、tetramethylethylenediamine (TMEDA) の存在下 sec-BuLi で脱プロトン化す

6) Still, W. C.; Sreekumar *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1201–1202.

7. (a) D. Hoppe and T. Krämer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 160–162. (b) S. Dreller, M. Drybusch and D. Hoppe, *Synlett* **1991**, 397–400. (c) D. Hoppe, A. Carstens and T. Krämer *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1424–1425. (d) Carstens, A.; Hoppe, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6097–6108. (e) D. Hoppe, F. Marr and M. Brüggemann, in *Organolithiums in Enantioselective Synthesis*, ed. D. M. Hodgson, Springer, New York, 2003, pp. 61–137.

ることによってカルバニオンを発生させることが可能で、生成したベンジルアニオン(*R*)-**11**は-78 °Cで求電子剤によって捕捉可能な程度の立体化学的安定性を持ち得ることを示した。この結果は、カルバモイル基の双極子安定化効果による α -オキシプロトンの速度論的酸性度の増大とキレーションによるリチウムイオンの炭素原子への固定化効果によるものとされている。

Scheme 7

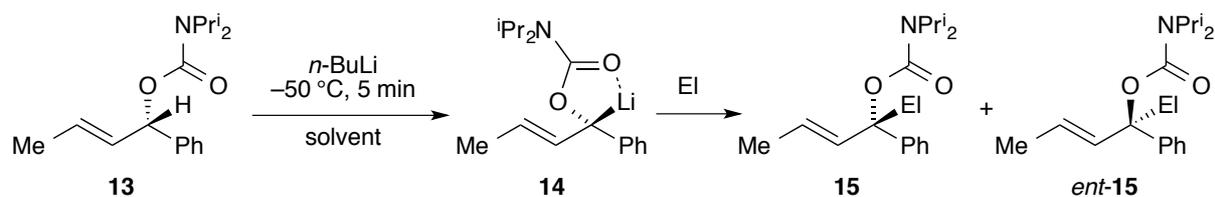


興味深い点は、求電子剤の種類に依存して立体化学が逆転することで、dimethyl carbonate では立体保持成績体 (-)-(R)-**12** が、methyl chloroformate では立体反転成績体 (+)-(S)-**12** が生成する。この立体特異性は、求核性の高い dimethyl carbonate の場合はリチウムイオンへの配位により、一方、反応性が高い (LUMO のエネルギーが低い) methyl chloroformate では、平面化したリチオカルバニオン中間体の背面攻撃によって説明されている。

さらに当研究室の池本は、よりラセミ化し易い (立体化学的に不安定な)、二重結合とフェニル基の間に発生させたカルバニオン **14** でも-50 °Cでも 30 分程度ラセミ化せずに立体化学を保持することができ、また、この安定性は溶媒によって大きく変動することを見出した (Scheme 8).⁸⁾

8) Ikemoto, H.; Sasaki, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6553–6557.

Scheme 8



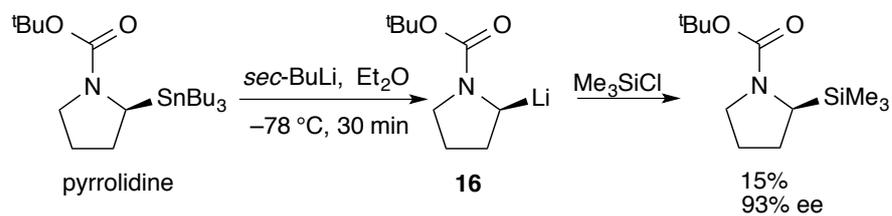
α 位が窒素原子である α -アミノカルバニオンに関しては、不斉補助基として formamidine を用いる Meyers らによる先駆的な研究⁹を初めとして、Beak, Gawley らによって主として piperidine, pyrrolidine のような環上に発生させたカルバニオン **16** を中心に精力的に研究がなされてきた (Scheme 9).¹⁰

9) Meyers, A. I.; Fuentes, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 117–118.

10) (a) Beng, T. K.; Fox, N. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 119–122. (b) Beng, T. K.; Fox, N.; Bassler, D. P.; Alwali, A.; Sincavage, K.; Silaire, A. W. V. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8647–8651. (c) Seel, S.; Thaler, T.; Takatsu, K.; Zhang, C.; Zipse, H.; Straub, B. F.; Mayer, P.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 4774–4777. (d) Krishnan, S.; Bagdanoff, J. T.; Ebner, D. C.; Ramtohul, Y. K.; Tambar, U. K.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13745–13754. (e) Wilkinson, T. J.; Stehle, N. W.; Beak, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 155–158. (f) Beak, P.; Lee, W. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1109–1117. (g) Shawe, T. T.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2751–2755. (h) Beak, P.; Lee, W. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2578–2580. (i) Beak, P.; Zajdel, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1010–1018. (j) Beak, P.; Zajdel, W. J.; Reitz, D. B. *Chem. Rev.* **1984**, 471–523. (k) Beng, T. K.; Gawley, R. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 394–397. (l) Beng, T. K.; Gawley, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12216–12217. (m) Stead, D.; Carbone, G.; O'Brien, P.; Campos, K. R.; Coldham, I.; Sanderson, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7260–7261. (n) Coldham, I.; Raimbault, S.; Whittaker, D. T. E.; Chovatia, P. T.; Leonori, D.; Patel, J. J.; Sheikh, N. S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4082–4090 (o) Gawley, R. E.; Zhang, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7515–7516.

Scheme 9

Beak (1991)



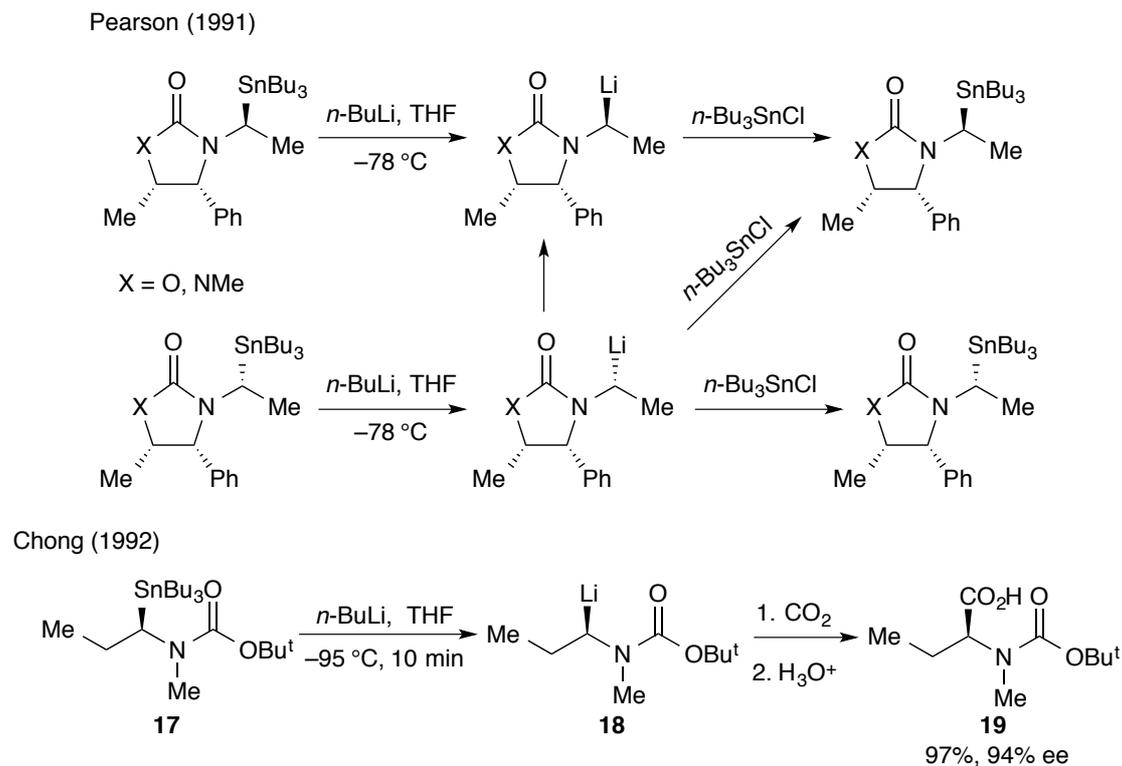
それとは対照的に、より立体化学的に不安定な鎖状誘導体に関しては報告例が少ないが、Pearson らによる *N*-oxazolidinone (X = O) および *N*-imidazolidinone (X = NMe) 基で保護された α -アミノリチオカルバニオンに関する研究が注目される (Scheme 10).¹¹ また、これらに内在するジアステレオメリックなバイアスを除去する目的で、単一のエナンチオマー **17** を用いた例が Chong らによって報告されている。¹²

11) (a) Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5651–5654. (b) Pearson, W.

H.; Lindbeck, A. C.; Kampf, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2622–2636.

12) Chong, J. M.; Park, S. B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2220.

Scheme 10

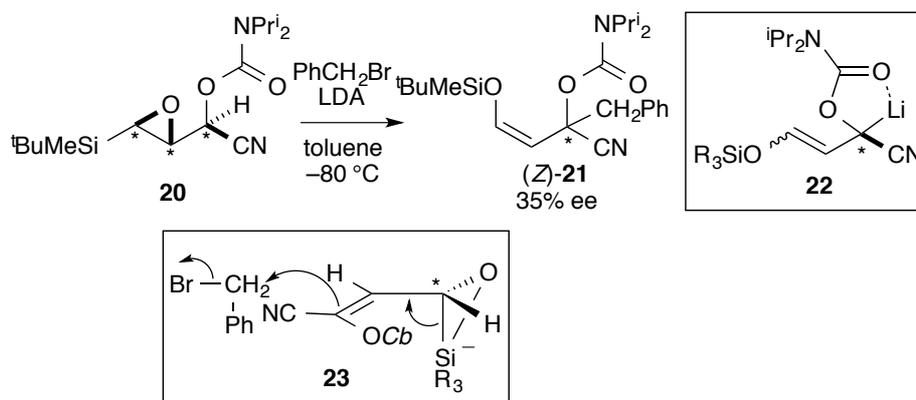


以上のように、 α -オキシおよび α -アミノニトリルカルバニオンは、酸素もしくは窒素原子上の Boc 基やカルバモイル基のような双極子安定化置換基によって立体化学的に安定化されることが明らかになってきた。しかし、巨視的時間軸 (macroscopic time scale) において立体化学的安定性が維持されるのは、すなわち、アニオン発生後求電子剤との反応のタイムスケールでラセミ化すること無く立体化学的研究を行うことができるのは、アリルベンジルアニオン **12** が限界であり、必然的にアニオンの発生にはスズ-リチウム交換反応、*n*-BuLi などの強塩基の使用が不可欠となる。したがって、使用可能な対カチオンはリチウムに限定されナトリウムやカリウムは使うことができないため、対カチオンの変化に伴う立体過程の変化に関する情報を得ることは不可能であった。

一方、当研究室では以前から、ケトン、エステル、ニトリルのような共役性電子求引基の隣接位に形式的にキラルカルバニオンを発生させ、ラセミ化させることなく捕捉できる反応

の開発を目的として研究を行ってきた。¹³ その端緒となったのは、われわれがエポキシシラン転位と名付けた Brook 転位を基軸とするアニオンリレーで、エナンチオ過剰な β -シリル- α,β -エポキシアルデヒドの *O*-カルバモイルシアノヒドリン **20** を臭化ベンジルの存在下塩基を作用させると 40 %程度のエナンチオマー過剰率で α -ベンジル化体(*Z*)-**21** が得られる (Scheme 11).¹⁴

Scheme 11



この結果は、形式的にはキラル α -ニトリルカルバニオン **22** が完全にはラセミ化せず捕捉されることに起因すると考えられるが、 α -ニトリルカルバニオンの立体化学的安定性は、Carrier による最近の計算によるとその半減期は 10^{-13} 秒程度とほぼ寿命を持たないので (Table 1),¹⁵ **23** に示すように Brook 転位とベンジル化が協奏的に進行したものと考えた。

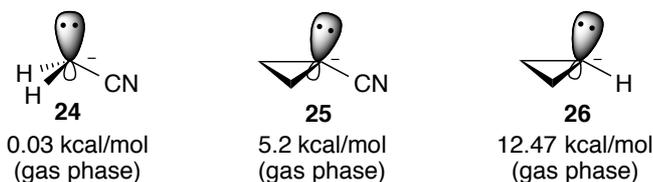
13) (a) Sasaki, M.; Takeda, K. *Synlett* **2012**, 23, 2153–2164. (b) 佐々木道子, 武田 敬 有合
化, **2013**, 71, 136-148.

14) Sasaki, M.; Kawanishi, E.; Shirakawa, Y.; Kawahata, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K.;
Takeda, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3061–3064.

15) (a) Carrier, P. *Chirality* **2003**, 15, 340. (b) P. R. Carrier, D. C. Hsu, S. A. Bryson in
Stereochemical Aspects of Organolithium Compounds, Topics in Stereochemistry, Vol. 26
(Eds.: R. E. Gawley, J. Siegel), Wiley, New York, 2010, chap. 2.

Table 1

α-ニトリルカルバニオンのエナンチオメリ化障壁



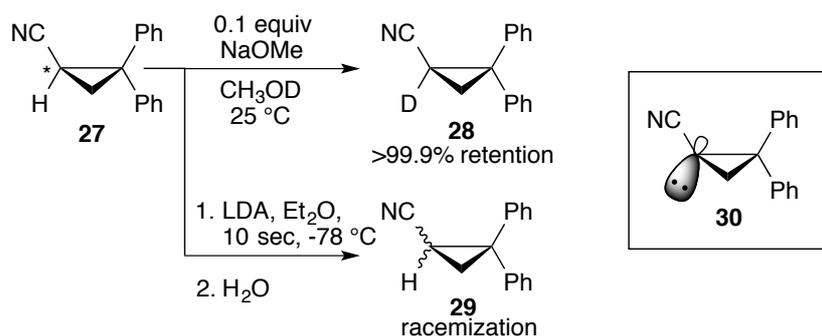
エナンチオメリ化障壁および温度とラセミ化の半減期との関係

ΔG^\ddagger (kcal/mol)	$t_{1/2}(\text{rac})$			
	-100 °C	-78 °C	0 °C	25 °C
10	0.41 sec	1.4×10^{-2} sec	6.2×10^{-6} sec	1.2×10^{-6} sec
12	2.3 min	2.4 sec	2.5×10^{-4} sec	3.5×10^{-5} sec
14	13 h	7 min	9.8×10^{-3} sec	1.0×10^{-3} sec

これまで、α-ニトリルカルバニオンがラセミ化せずに捕捉された例は Walborsky によるシクロプロパンニトリル **27** の重水素交換反応があるのみである (Scheme 12).¹⁶ これはシクロプロパンの角ひずみに起因する平面化の阻害によるものであり、実際シクロプロパンニトリルカルバニオン **25** のエナンチオメリ化障壁はアセトニトリル **24** のそれと比較すると約 170 倍の大きさである。しかし、この系においても、LDA で-78°C、10 秒間処理した後水でクエンチすると完全にラセミ化する。

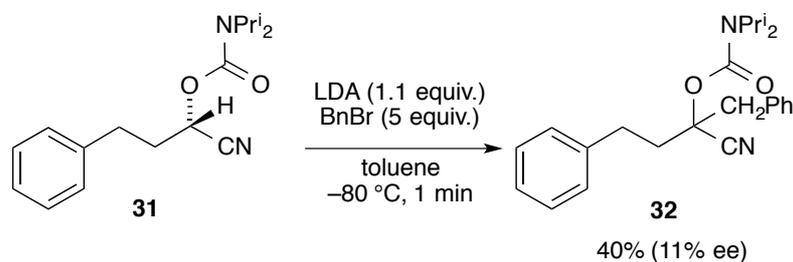
16. (a) Walborsky, H. M.; Youssef, A. A.; Motes, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2465–2466. (b) Walborsky, H. M.; Motes, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2445–2450. (c) Fleming, F. F.; Zhang, Z. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 747–789. (d) Carlier, P. R.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1319–1322. (e) Patwardhan, N. N.; Gao, M.; Carlier, P. R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12250–12253. (f) Gao, M.; Patwardhan, N. N.; Carlier, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14390–14400.

Scheme 12



計算および Walborsky らによる結果は、キラル α -ニトリルカルバニオンを発生させラセミ化させることなく捕捉することは不可能であることを示しているが、Scheme 11 の反応が協奏的に進行していることの確証を得る目的で、*O*-カルバモイルシアノヒドリン誘導体 **31** を臭化ベンジルの存在下 LDA で処理したところ、予想に反し 10% ee 程度ではあるが完全にラセミ化することなくベンジル化体 **32** が得られた (Scheme 13).¹⁴

Scheme 13

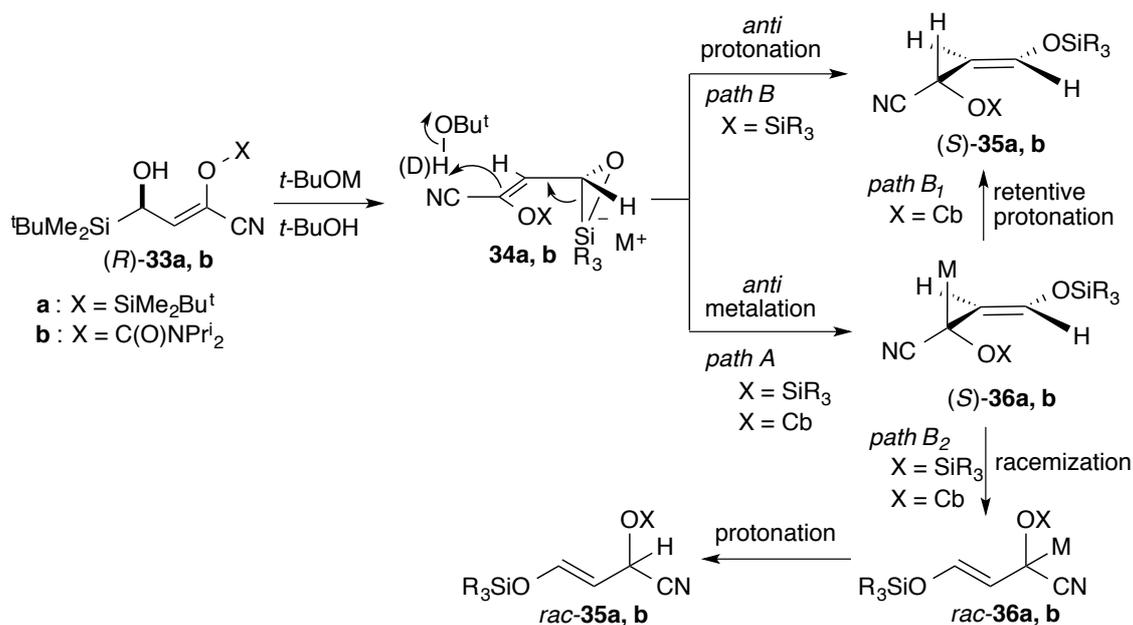


この結果は、 α -ニトリルリチオカルバニオンが少なくとも一部は立体化学的情報を失わずに存在し得ることを示唆している。そこで、リチオカルバニオン中間体を経由している可能性について、(*R*)- α -シリルアルコール **33** の *tert*-ブタノール中 *tert*-BuOLi 触媒による Brook 転位/プロトン化反応における不斉誘起に着目して検証された (Scheme 14)。すなわち、リチオカルバニオン **36** ($M = \text{Li}$) を経由するのであれば、生成するニトリルの α -プロトン化体 **35** のエナンチオマー比は *O*-置換基の立体化学的安定化効果によって大きく変動するはずで、一方、**36** を経由せず協奏的プロトン化によって不斉転写が起こっているのであれば、安定化

効果の違いによる影響は少ないはずである。実際には、*O*-シリル体 **33a** は 36% ee, *O*-カルバモイル体 **33b** は 63% ee で α -プロトン化体 (**35a, b**) が得られたが、溶媒を重-*tert*-ブタノールに変えると、*O*-シリル体 **33a** の場合は 18% ee に著しく低下したが、*O*-カルバモイル体 **33b** では 65% ee と実験誤差の範囲内で変化しなかった。この結果およびいくつかの機構的な実験の結果に基づいて、当研究室の藤原によって次のような機構が提出された。¹⁷ (1) α -カルバニオンに対する立体化学的安定化効果が小さなシリル基の場合、ラセミ化の度合いは、シリケート中間体から協奏的なプロトン化を経て直接 **35** になるか (経路 *B*)、メタロ α -ニトリルカルバニオン中間体 **36** を経由か (経路 *A-B₂*) で決定され、後者の場合は立体情報を維持できずにラセミ化する。(2) カルバモイル誘導体の場合、**34** の直接的プロトン化はおこらずに協奏的なメタル化によってメタロ α -ニトリルカルバニオン中間体 **36** が生成した後、立体保持でプロトン化され (*S*)-**35** を与えるか、ラセミ化する経路に分かれる。したがって、カルバモイル基によって立体化学的に安定化されたキラル α -ニトリルカルバニオン (*S*)-**36b** は、これまでの常識に反し、溶媒によるプロトン化のような極めて速い反応を用いればそのキラリティを保持できる可能性が高まった。

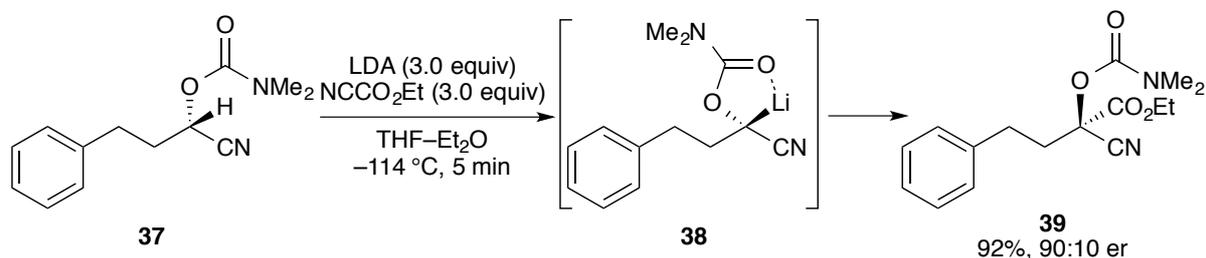
17) Sasaki, M.; Fujiwara, M.; Kotomori, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5823–5828.

Scheme 14



当研究室の竹川はこの結果に基づき、シアノヒドリン誘導体 **37** を用いて脱プロトン化/求電子剤による捕捉反応における不斉誘起を検討した (Scheme 15)。水酸基上の双極子安定化置換基 X の種類、塩基と求電子剤の種類と当量関係、溶媒、温度などの条件検討を徹底的に行ったところ、トルエン中で臭化ベンジル/LDA の組合せではわずか 11% ee だったものが、THF-Et₂O (2:1) 求電子剤としてシアノギ酸エチルの存在下、-114°C で LDA を加えるという条件を用いると 80% ee (er = 90:10) まで不斉収率が向上することがわかった。¹⁸

Scheme 15



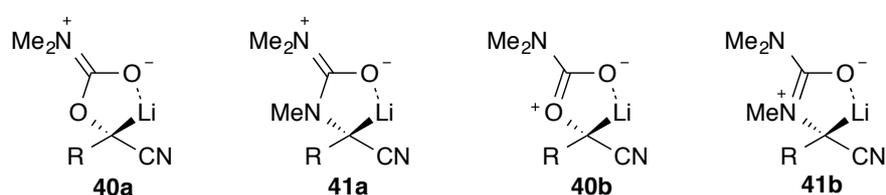
キラル α -ニトリルカルバニオン **38** を発生させラセミ化する前に捕捉できるという、これまでの教科書的常識を覆す結果は、カルバモイルオキシ基によるカルバニオンの立体化学的

18) Sasaki, M.; Takegawa, T.; Ikemoto, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2897–2899.

安定化が従来考えられてきた以上に極めて大きいこと示している。

カルバニオンの立体化学的安定化の更なる向上を意図し、カルバモイルオキシ基 **40** をウレイド基 **41** に変える試みがなされた。ウレイド基 **41** はカルバモイルオキシ基 **40** と比較して、酸素原子上の電子密度の上昇によるリチウム-炭素結合のより強力な固定化とカルバニオンに隣接する窒素原子上での正電荷の発生による酸性度の増大の効果が予想された (Figure 2)。

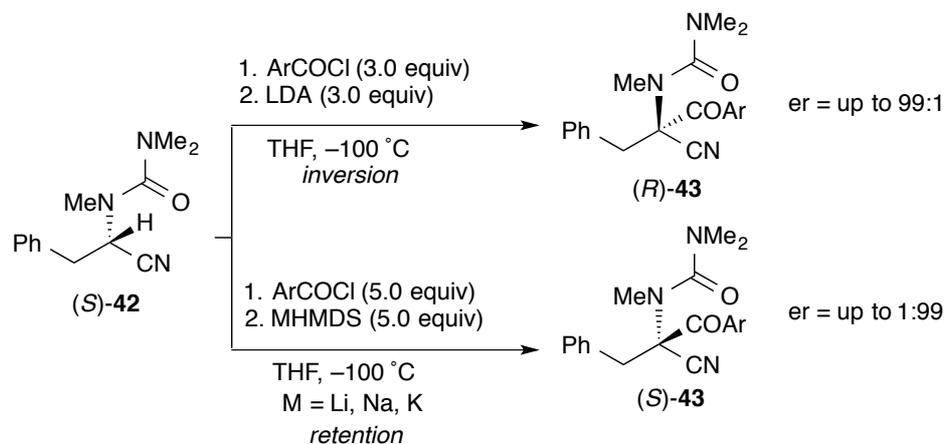
Figure 2



さらに、**42** はアミノ酸から誘導が容易であるため単一のエナンチオマーの入手が容易であるという利点も備えていた。**37** の場合と比較して求電子剤、溶媒、反応条件の若干の変動はあったものの、予想通りほぼ完全なエナンチオ選択性で対応する置換体 **43** が得られた (Scheme 16).¹⁹ 特に注目すべき点は、使用する塩基によって生成する主エナンチオマーが逆転するいわゆるエナンチオダイバージェントなエナンチオ選択性を示す点で、LDA では立体反転成績体 (*R*)-**43** が、 $\text{MN}(\text{SiMe}_3)_2$ (MHDMS, M = Li, Na, K) の場合立体保持成績体 (*S*)-**43** が生成する。

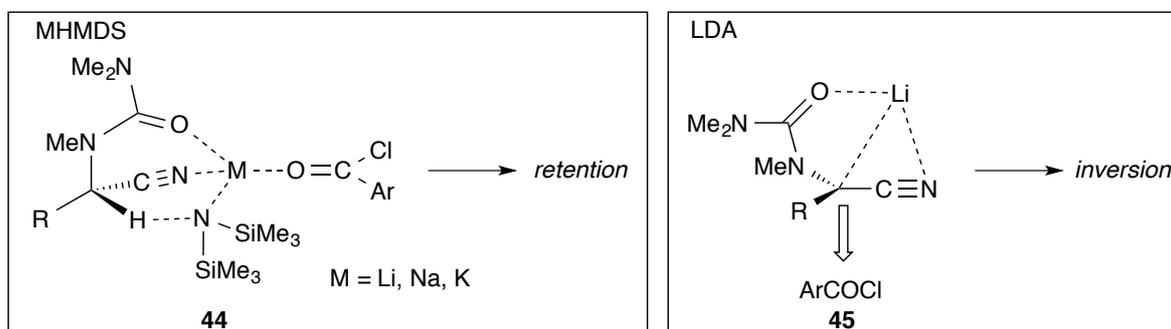
19) Sasaki, M.; Takegawa, T.; Sakamoto, K.; Kotomori, Y.; Otani, Y.; Ohwada, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12956–12960.

Scheme 16



塩基に依存するエナンチオダイバージェンスは、LDA と比較して塩基性が低い MHMDS 系の塩基では、共存する求電子剤（塩化アロイル）のカルボニル酸素原子が塩基の対カチオンに配位することによって塩基性が増大し、その結果メタルカチオンの近傍に塩化アロイルが存在することになり、立体保持成績体の生成比が増すということの説明されている (Scheme 17)。また、密度汎関数 (DFT) 法を用いた遷移状態の構造とエネルギーの計算結果もこの仮説を支持している。一方 LDA の場合は塩基性が大きく、またリチウム-炭素結合の共有結合性がナトリウムやカリウムと比較して高いため、面性キラリティを保持したリチオカルバニオン中間体を経る経路が提出されている。

Scheme 17



この経路に基づけば、立体反転が起こるためにはカルバニオン炭素が平面化しなければならないが、 α -ニトリルカルバニオンの構造はケトンエノレートなどと比較すると複雑で

“nucleophilic chameleons” との異名をとるほど、置換基、溶媒、温度、対カチオンなどの影響を受けて変化する。その際メタロカチオンは炭素上および窒素上の両方に存在することが可能であり、それに伴って solvent-separated ion pair **46**, C-メタロカルバニオン **47**, N-メタロカルバニオン **48**, メタロケテンイミネート **49** へとその構造を変化させる (Figure 3).

Figure 3

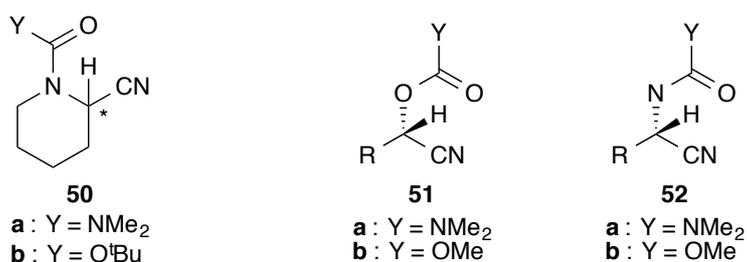


α -ニトリルカルバニオンの求電子置換反応の立体過程を明らかにするためには、上記の構造変化が遅いことが好ましい。すなわち、C-メタロカルバニオン **47** の段階で求電子剤による捕捉が起これば立体保持が、また、N-メタロカルバニオン **48**, メタロケテンイミネート **49** では立体化学的情報を失っているのでラセミ体が優先する可能性が高い。solvent-separated ion pair **46** の場合は、置換基にも依存するが、メタル-炭素の結合が切断されているので、たとえ正四面体構造を維持していてもラセミ化している可能性が高い。いずれにしても、われわれが研究を開始する時点では、 α -ニトリルカルバニオン求電子置換反応の立体過程はおろか、キラリティに関して言及している論文は、シクロプロパンニトリルのような特殊な場合を除いては皆無であった。

α -ニトリルカルバニオンの求電子置換反応の立体過程の研究におけるわれわれのアプローチは、カルバニオンの構造変化に対応できる速度で捕捉可能な基質、求電子剤、および反応条件を見出すことである。以前のわれわれの研究から明らかになっていることは、 -100°C 程度の温度で、過剰の求電子剤の存在下過剰の塩基で脱プロトン化を行うのが必須であるということである。そこで本研究では、基質の構造変化を抑制する方法として、一つはニトリ

ルカルバニオンを環上に発生させること²⁰に着目し、2-シアノピペリジン誘導体 **50** の反応を検討することにした。また、 α -ニトリルカルバニオンの立体構造には α 位に存在する双極子安定化置換基が大きく影響することが分かっているので、窒素上の置換基としてカルバモイル基 **50a**、Boc 基 **50b** の両方に着目した。また、さらに情報を得るために、鎖状の基質について α -オキシニトリル誘導体 **51a**, **51b**, α -アミノニトリル誘導体 **52a**, **52b** の反応を比較し、 α -ニトリルカルバニオンの求電子置換反応の立体過程の詳細を解明することを目的に研究に着手した。

Figure 4



20) Gawley, R. E.; Low, E.; Zhang, Q.; Harris, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3344–3350.

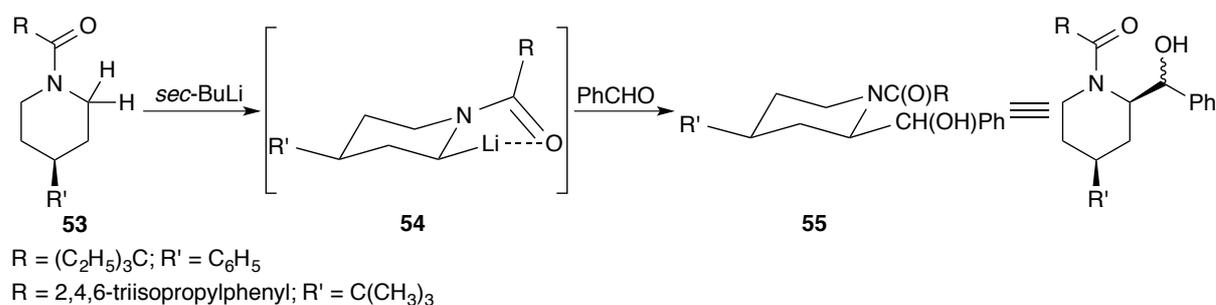
本論

第1章 N-BocおよびN-carbamoyl-2-cyano-6-methylpiperidineの脱プロトン化-アシル化反応の立体過程

第1節 背景

1984年にBeakらによってN-acylpiperidine誘導体**53**をsec-BuLiで処理すると脱プロトン化がおこってアルキル化剤やアルデヒドのような求電子剤と反応すること、またその際、反応がエカトリアル位選択的に進行することが報告された (Scheme 18).²¹⁾

Scheme 18



その後、多くの piperidine 誘導体の求電子置換反応が報告されたが、^{22,23,24} 2位に置換基を

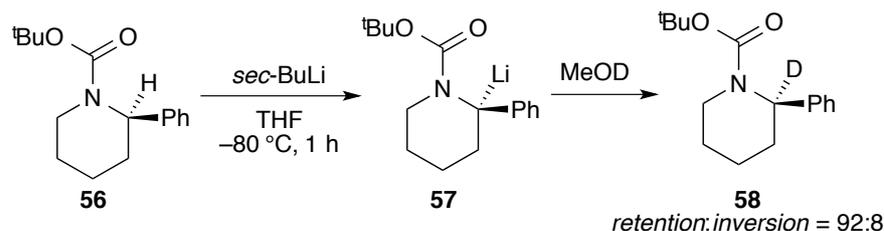
21) Beak, P.; Zajdel, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1010–1018.

22) (a) Mitchell, E. A.; Peschiulli, A.; Lefevre, N.; Meerpoel, L.; Maes, B. U. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10092–10142. (b) Beak, P.; Basu, A.; Gallagher, D.; Park, Y.; Thayumanavan, S. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552–560.

23) (a) Beng, T. K.; Fox, N. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 119–122. (b) Beng, T. K.; Fox, N.; Bassler, D. P.; Alwali, A.; Sincavage, K.; Silaire, A. W. V. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8647–8651. (c) Seel, S.; Thaler, T.; Takatsu, K.; Zhang, C.; Zipse, H.; Straub, B. F.; Mayer, P.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 4774–4777. (d) Krishnan, S.; Bagdanoff, J. T.; Ebner, D. C.; Ramtohul, Y. K.; Tambar, U. K.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13745–13754. (e) Wilkinson, T. J.; Stehle, N. W.; Beak, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 155–158. (f) Beak, P.; Lee, W. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1109–1117. (g) Shawe, T. T.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2751–2755. (h) Beak, P.; Zajdel, W. J.; Reitz, D. B. *Chem. Rev.* **1984**, 471–523.

有する piperidine 誘導体の 2 位における置換反応の立体過程に関する研究はほとんど知られていない。しかし最近, Gawley らは (*R*)-*N*-Boc-2-phenylpiperidine **56** を $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ において *sec*-BuLi で処理した後に MeOD を加えると, 立体保持で重水素化が起こることを報告した (Scheme 19).²⁵

Scheme 19



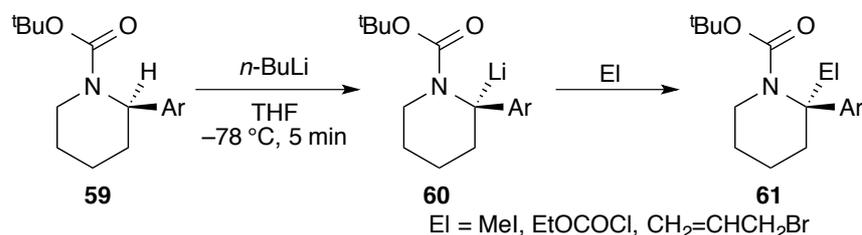
さらに Coldham らは (*R*)-*N*-Boc-2-aryl piperidine **59** に対し, 求電子剤としてヨウ化メチル, クロロギ酸エチル, 臭化アリルを用いてもほぼ完全な選択性で立体保持成績体 **61** が

24) (a) Beng, T. K.; Gawley, R. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 394–397. (b) Beng, T. K.; Gawley, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12216–12217. (c) Stead, D.; Carbone, G.; O’Brien, P.; Campos, K. R.; Coldham, I.; Sanderson, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7260–7261. (d) Coldham, I.; Raimbault, S.; Whittaker, D. T. E.; Chovatia, P. T.; Leonori, D.; Patel, J. J.; Sheikh, N. S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4082–4090. (e) Coldham, I.; Leonori, D.; Beng, T. K.; Gawley, R. E. *Chem. Commun.* **2009**, 5239–5241. (f) Coldham, I.; Raimbault, S.; Chovatia, P. T.; Patel, J. J.; Leonori, D.; Sheikh, N. S.; Whittaker, D. T. E. *Chem. Commun.* **2008**, 4174–4176. (g) Pizzuti, M. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3464–3466. (h) Coldham, I.; O’Brien, P.; Patel, J. J.; Raimbault, S.; Sanderson, A. J.; Stead, D.; Whittaker, D. T. E. *Tetrahedron Asymmetry*, **2007**, *18*, 2113–2119. (i) Coldham, I.; Patel, J. J.; Raimbault, S.; Whittaker, D. T. E. *Chem. Commun.* **2007**, 4534–4536. (j) McGrath, M. J.; Bilke, J. L.; O’Brien, P. *Chem. Commun.* **2006**, 2607–2609. (k) Bailey, W. F.; Beak, P.; Kerrick, S. T.; Ma S.; Wiberg, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1889–1896. (l) Gawley, R. E.; Zhang, Q. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5763–5769. (m) Gawley, R. E.; Zhang, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7515–7516. (n) Gawley, R. E.; Zhang, Q. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 6077–6088.

25) Beng, T. K.; Woo, J. S.; Gawley, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14764–14771.

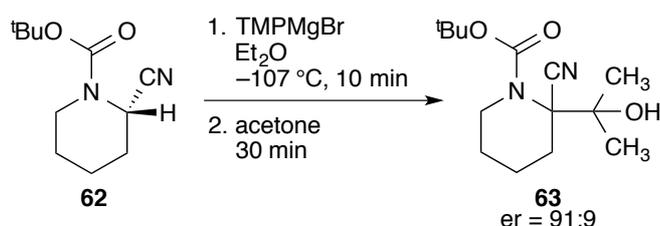
得られることを報告している (Scheme 20)²⁶

Scheme 20



アリール基のかわりにシアノ基が導入された基質では、生成するカルバニオンの立体化学的安定性が著しく低下するが、Coldham らは、われわれの鎖状の基質の結果に基づき,¹⁹ (S)-N-Boc-2-arylpiperidine **62** を $-107\text{ }^\circ\text{C}$ においてマグネシウム塩基で処理した後にアセトンを加えると高いエナンチオ選択性で成績体 **63** が得られることを報告している (Scheme 21).²⁷ しかし、成績体 **63** は痕跡量しか得られず、絶対構造の決定にも至っていない。また、マグネシウム塩基を利用しているため、2-アリール誘導体 **59** との直接的な比較は不可能である。

Scheme 21



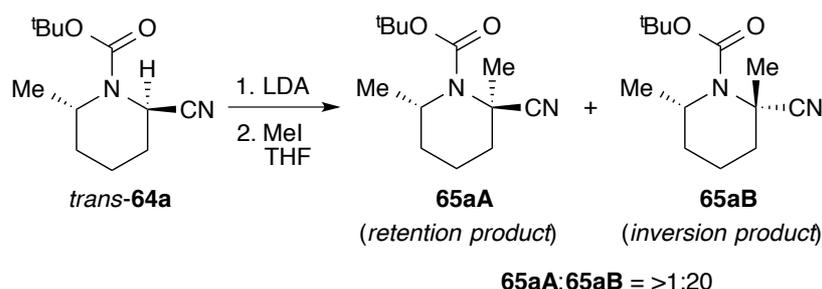
Rychnovsky らは *trans*-N-Boc-2-cyano-6-methylpiperidine *trans*-**64a** を LDA で処理した後、ヨウ化メチルを加えると *trans*-ジメチル誘導体 **65aB** が高い選択性で生成すること

26) Cochrane, E. J.; Leonori, D.; Hassallb, L. A.; Coldham, I. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9910–9913.

27) Barker, G.; Alshawish, M. R.; Skilbeck, M. C.; Coldham I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7700–7703.

を報告している (Scheme 22).²⁸ この基質は 6 位にメチル基が存在するため、立体保持および立体反転置換成績体がジアステレオマーの関係になる。すなわち、立体保持で反応が進行すれば *cis*-ジメチル誘導体 **65aA** が、立体反転で反応が進行すれば *trans*-ジメチル誘導体 **65aB** が生成することになる。

Scheme 22



この結果は *N*-リチオケテンイミネート **66a** に対するヨウ化メチルの攻撃が、アキシアル位の 6-メチル基との立体反発によって不利になるため、もしくはより有利な配座をとるよう反転した *C*-リチオニトリル誘導体 *cis*-**67a** に対するヨウ化メチルの立体保持置換反応が起きたためと説明されている (Scheme 23)。メチル基がアキシアル配座をとることは、*N*-Boc 基との A^{1,3}-strain の解消に起因することが NMR 実験や計算化学によって確立されている。²⁹ 一方、 α -リチオニトリルでの反転によって **65aB** が生成することは、*N*-Boc 基とエクアトリアルリチウムのより安定なキレーション構造によるものとされている。したがって、この系での立体反転成績体 **65aB** の生成は、エナンチオ過剰の鎖状の基質におけるラセミ化に対応していることを示唆する。また、この結果は、2-アリアルピペリジン誘導体は同様の

28) a) Wolckenhauer, S. A.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2745–2748. b)

Wolckenhauer, S. A.; Rychnovsky, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3371–3381.

29) (a) Wilkinson, T. J.; Stehle, N. W.; Beak, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 155–158. (b) Beak, P.;

Lee, W. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1109–1117. (c) Beak, P.; Lee, W. K. *J. Org. Chem.*

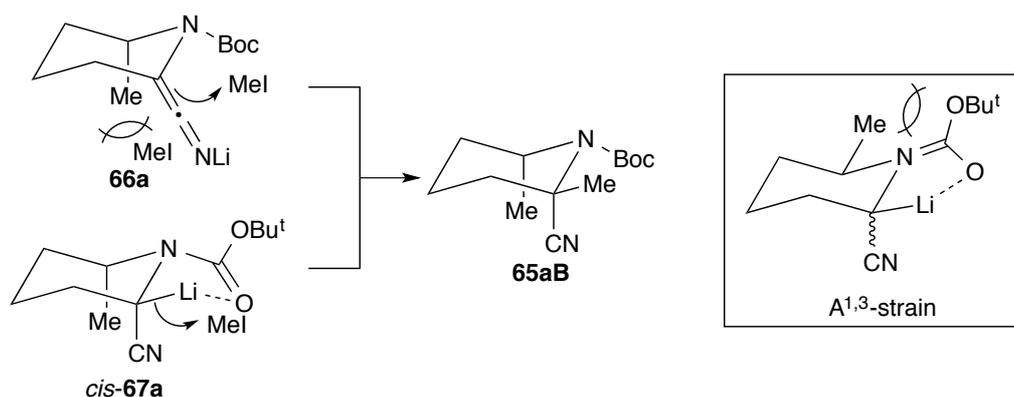
1990, *55*, 2578–2580. (d) Chow, Y. L.; Colon, C. J.; Tam, N. J. S. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*,

2821–2825. (e) Fraser, R. R.; Grindley, T. B. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *47*, 4169–4172. (c)

Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841–1860.

条件下立体保持成績体を与えるという Gawley, Coldham による報告 (Scheme 19, Scheme 20) とは対照的なものであり, α -ニトリルカルバニオンの立体化学的不安定さを示している.

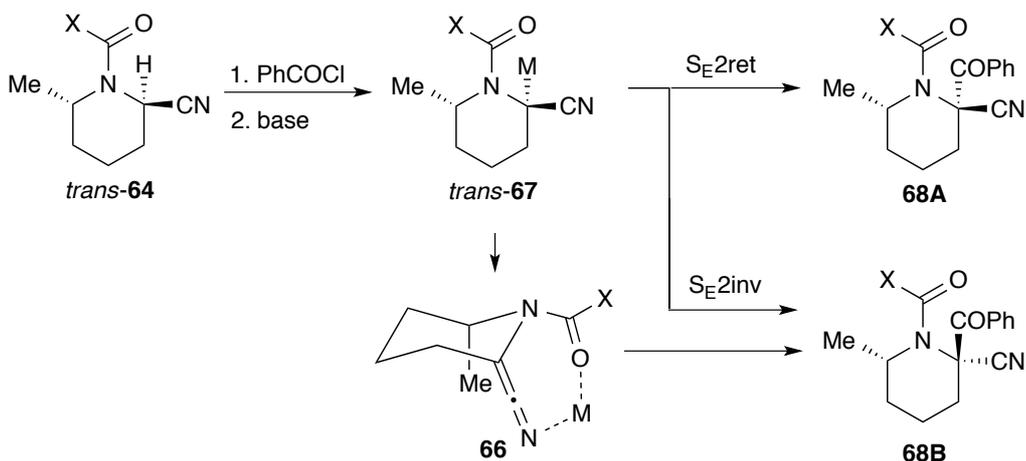
Scheme 23



以上の結果は, 塩基による脱プロトン化が求電子剤が存在しない条件下行われているので, 巨視的時間軸での立体化学的安定性を持たない α -ニトリルカルバニオンの場合, 当然の帰結ではある. しかし, 求電子剤の存在下脱プロトン化を行うと, 立体情報を失ってケテンイミネート **66** になる過程と求電子剤によって捕捉される過程が競合することになる. その際, 立体保持成績体 **68A** が生成すれば求電子剤による捕捉の速度がケテンイミネートへの平面化のそれより速いことを示している (Scheme 24). ケテンイミネートを經由することなく, α -ニトリルカルバニオンが立体反転を伴って捕捉される, いわゆる S_E2_{inv} 機構で反応が進行する可能性もあるが, カルバニオンが環上に固定されているため, 鎖状の基質と比較してこの機構は抑制されることが予測される. また, 諸論に記したように鎖状の基質を塩化ベンゾイル存在下, MHMDS (特に NaHMDS, KHMDS) で処理した場合はほぼ完全な選択性で立体保持成績体得られることが明らかになっているので, 少なくともこれらの塩基を用いた場合の立体反転成績体に対する立体保持成績体の割合は, α -ニトリルカルバニオンの立体化学的安定性を反映する可能性が高い. その結果, 求電子剤の反応性の違い, また双極子安定化置換基の α -ニトリルカルバニオンの立体化学的安定性に対する効果の違いを立体保持・反

転成績体の生成比として評価することができ、さらに、他の条件を固定すれば Li, Na, K³⁰ といった対カチオンの違いと立体化学的安定性や化学的安定性との関係という、これまでほとんど明らかにされていない情報についても得られる可能性が高い。

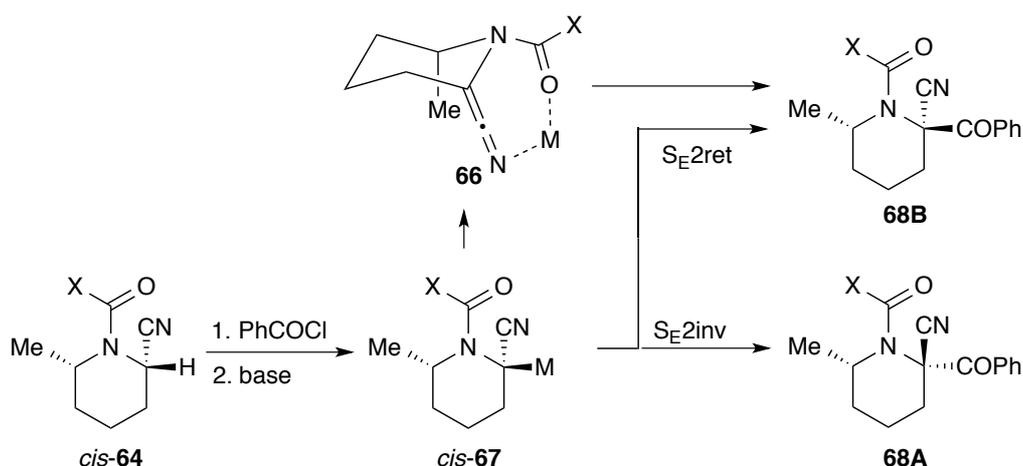
Scheme 24



また、対応する *cis*-64 を原料として用いた場合、メチル基による立体的なバイアスが逆転する。すなわち、ケテンイミネート **66** 経由で反応した場合の成績体が、立体保持成績体 **68B** となる。したがって、*cis*-64 でも、LDA, LiTMP を用いた場合にはメチル基の立体障害の影響を凌駕して鎖状の基質と同様に S_E2inv 機構で進行するのかどうかに興味を持たれる。

30) (a) Stork, G.; Boeckman, R. K., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2016–2017. (b) Zook, H. D.; Gumby, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1386–1389. (c) Kronzer, F. J.; Sandel, V. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5750–5759.

Scheme 25



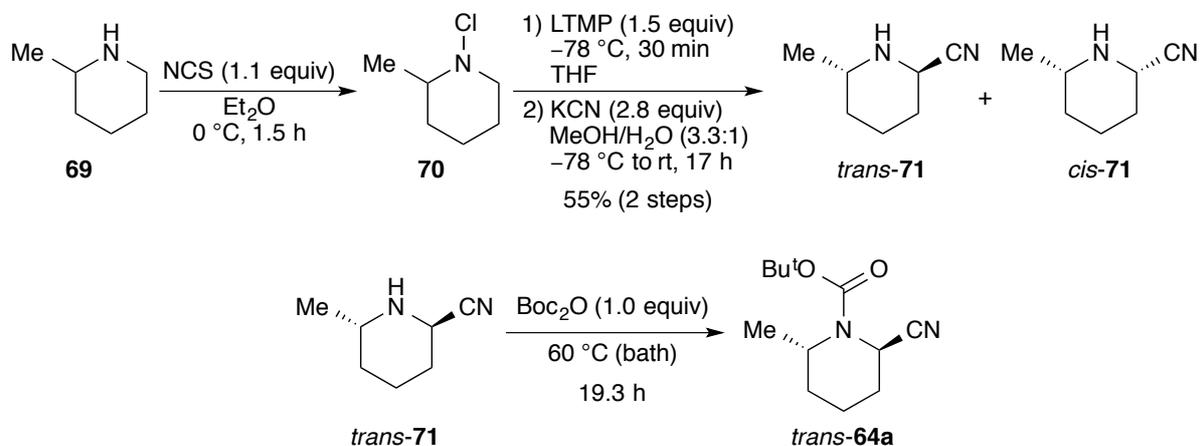
そこで、*N*-Boc-2-cyano-6-methylpiperidine **64a** および、双極子安定化置換基の構造が及ぼす影響を検討するために対応する *N*-カルバモイル体³¹ **64b** を用いて種々の塩基を用いた反応を検討することにした。

31) (a) Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8546–8548. (b) Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C.; Kampf, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2622–2636. (c) Beak, P.; Reitz, D. B. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 275–316. (d) Beak, P.; Brubaker, G. R.; Farney, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3621–3627. (e) Beak, P.; Farney, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4771–4772. (f) Gawley, R. E.; Zhang, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7515–7516. Also, see: (g) Reich, H. J.; Kulicke, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6621–6622.

第2節 *N*-Bocおよび *N*-carbamoyl-2-cyano-6-methylpiperidine の合成とコンフォメーション解析

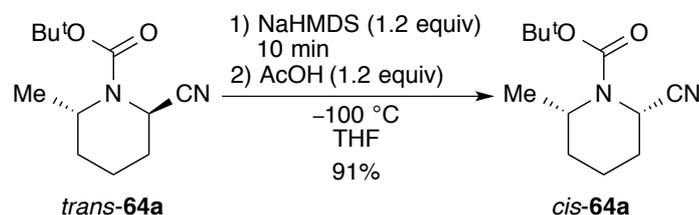
trans-*N*-Boc-2-cyano-6-methylpiperidine **trans-64a** は Rychnovsky らによって報告された手法²⁸にしたがって、2-methylpiperidine **69** を *N*-クロロ化し、lithium 2,2,6,6-tetra-methylpiperidide (LiTMP) による脱離/KCN によるシアノ化を行い 2-cyano-6-methylpiperidine **71** とした後、Boc₂O と反応させることで得た (Scheme 26).

Scheme 26



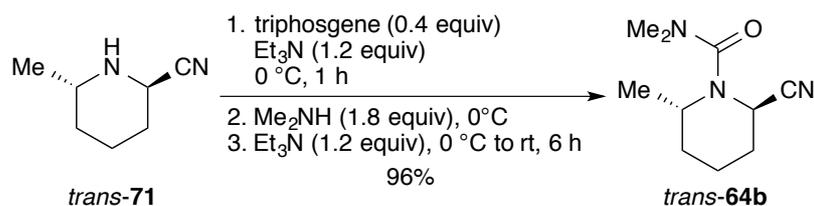
cis-**64a** は *trans*-**64a** を NaHMDS で脱プロトン化し、酢酸で再プロトン化することで得た (Scheme 27).

Scheme 27



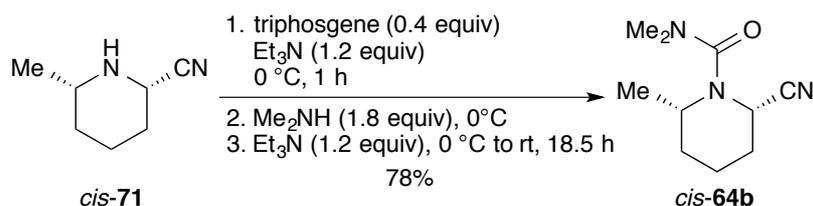
trans-*N*-carbamoyl-2-cyano-6-methylpiperidine **trans-64b** は、2-cyano-6-methylpiperidine *trans*-**71** を triphosgene 次いで dimethylamine と反応させて得た (Scheme 28).

Scheme 28



cis-64b は, *cis*-71 を Scheme 28 と同様の条件で処理することで得た (Scheme 29).

Scheme 29



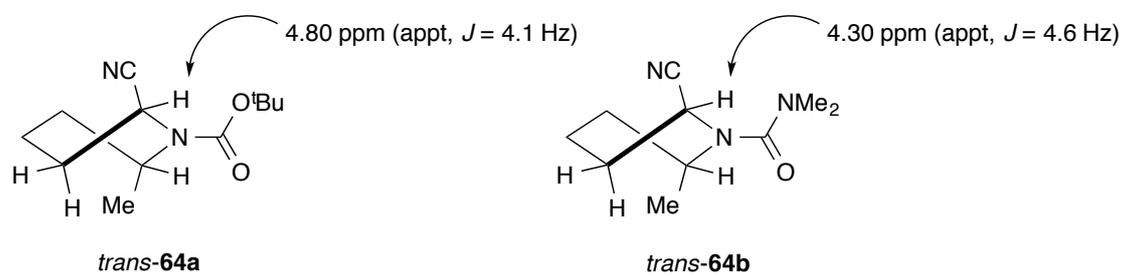
原料となる *N*-Boc-および *N*-carbamoyl-2-cyano-6-methylpiperidine *trans*-64a, b の溶液中でのコンフォメーションについての情報を得る目的で, THF-*d*₈ を溶媒として用いて ¹H-NMR を測定したところ, C-2 位のプロトン由来のピークが特徴的なカップリングを示した (Figure 5). すなわち, *trans*-64a では 4.80 ppm に $J = 4.1$ Hz で, *trans*-64b では 4.30 ppm に $J = 4.6$ Hz で, 両方とも doublet of doublets (apparent triplet) のピークとして観察された. したがって, これらの基質は一般的に安定と考えられる chair 型ではなく, シアノ基, メチル基の両方が pseudo axial³²である twist-boat 型のコンフォメーションをとっていることが示唆される. これは, メチル基と窒素上の置換基 (Boc 基, カルバモイル基)との立体反発 ($A^{1,3}$ -strain) を避けるため, また, アノマー効果³³ (窒素上にカルボニル基が存在するため減弱している可能性はある) によってシアノ基が axial 配置をとるため, と

32) (a) Tait, M. B.; Butterworth, S.; Clayden, *J. Org. Lett.* **2015**, *17*, 1236–1239. (b) Acquadro, F.; Oulyadi, H.; Venturello, P.; Maddaluno, *J. Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8759–8763. (c) Watson, P. S.; Jiang, B.; Scott, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3679–3681. (d) Paulsen, H.; Todt, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 899–900.

33) (a) Booth, H.; Mark Dixon, J.; Khedhair, K. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6161–6174. (b) Bonin, M.; Romero, J. R.; Grierson, D. S.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2392–2400.

考えられる。

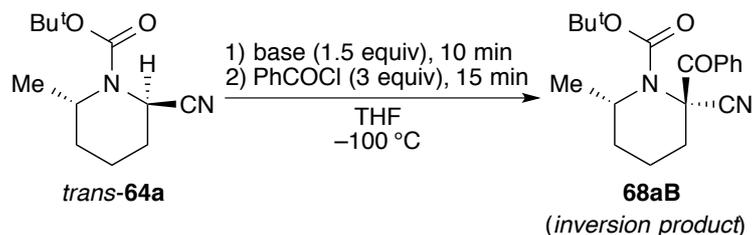
Figure 5



第3節 N-Boc-および N-carbamoyl-2-cyano-6-methylpiperidine の脱プロトン化および求電子剤との反応

Rychnovsky らが *trans*-**64a** のメチル化を行った際の条件は, *trans*-**64a** の THF 溶液に $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ において DMPU の存在下 LDA を加え, 1.5 時間後にヨウ化メチルを加えさらに 1.5 時間反応させるというものである. 脱プロトン化に 1.5 時間要するとは考えにくいから, *trans*-**64a** を $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ において 1.5 当量の LDA で 10 分間処理した後 3.0 当量の塩化ベンゾイルを加えたところ, 75%の収率で **68aB** が単一のジアステレオマーとして得られた (Table 2, entry 1). **68aB** は Rychnovsky らのメチル化と同様に α -リチオニトリルが立体反転を起こした後に塩化ベンゾイルが反応した成績体 (立体反転成績体) であることから, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 分という条件でも α -リチオニトリルの立体情報は保持されない, ということが示唆された. LiTMP, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS についても同様の条件で反応を行った (entries 2-5). LiHMDS の場合は, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ では脱プロトン化が進行しなかったため, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応を行ったところ, 88%の収率で **68aB** が得られた. その他の塩基では一部原料が回収されるものの, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応が進行し, **68aB** のみが得られるという結果に変化はなかった.

Table 2



entry	base	yield (%)	
		68aB	64a
1	LDA	75	16
2	LiTMP	88	–
3 ^a	LiHMDS	61	23
4	NaHMDS	50	28
5	KHMDS	68	6

^aReaction was conducted at $-60\text{ }^\circ\text{C}$.

N-カルバモイル誘導体 *trans*-**64b** についても同様の検討を行ったところ、 $-100\text{ }^\circ\text{C}$ では脱プロトン化が進行しなかったため、 $-60\text{ }^\circ\text{C}$ で反応を行った (Table 3)。また、その際に生成する α -メタロ体が不安定であり、かなりの割合で分解がおこるため、塩基による処理時間を3分間に短縮した。ただし LiHMDS の場合は脱プロトン化が顕著に遅いため 15 分間とした。その結果、いずれの塩基を用いた場合も立体反転成績体 **68bB** が高い選択性 (93:7~98:2) で得られた。わずかに立体保持成績体 **68bA** が生成しているのは、脱プロトン化が3分では完結しないため、塩化ベンゾイルを加えた後に脱プロトン化が起こった結果と考えることができる。

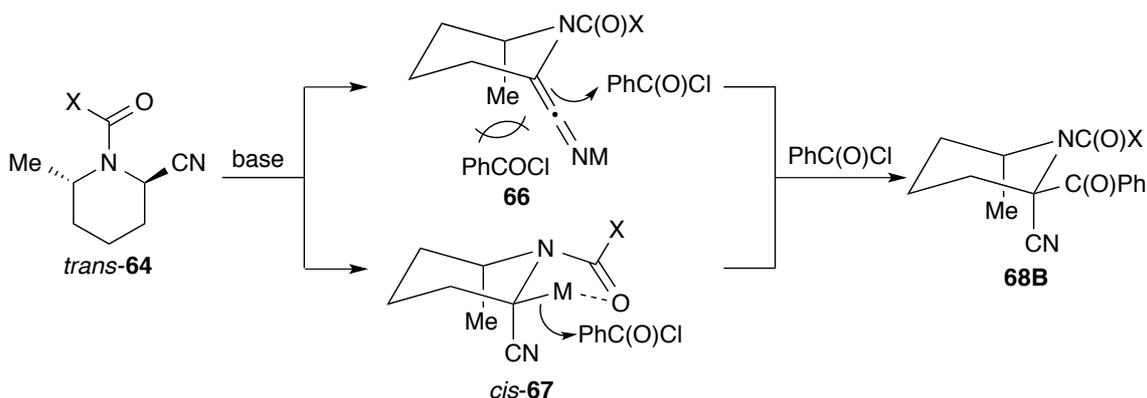
Table 3

entry	base	yield (%)	
		68b (68bB:68bA)	64b
1	LiTMP	36 (96:4)	18
2 ^a	LiHMDS	36 (93:7)	40
3	NaHMDS	48 (98:2)	29
4	KHMDS	35 (98:2)	39

^aReaction time for deprotonation is 15 min.

Table 2 および Table 3 の結果から, *trans*-**64a, b** から生成したメタロ体は同一の安定な構造 (**66** もしくは *cis*-**67**) を経由して **68aB, 68bB** が生成したと考えることができる (Scheme 30).

Scheme 30



次に, 塩化ベンゾイル存在下, 塩基を加えるという条件で反応を行うことにした (Table 4). *trans*-**64a** の場合, 立体情報を失った場合に立体反転成績体が生成することから, 立体保持成績体が得られれば, 立体情報を失う前, 言い換えれば **66** もしくは *cis*-**67** に変化する前に

塩化ベンゾイルと反応したということを示す。実際に *trans*-**64a** を $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ において 3 当量の塩化ベンゾイル存在下、3 当量の LiTMP で 15 分間処理したところ、76%の収率でベンゾイル化体 **68** が得られた (Table 4, entry 1)。立体保持成績体：立体反転成績体の割合 (**68aA**:**68aB**) は 10:90 であり、立体保持成績体 **68aA** も生成することが明らかとなった。LiHMDS を用いた場合には原料回収のみでベンゾイル化体 **68** は得られなかったが、NaHMDS では **68aA**:**68aB** = 60:40, KHMDS では **68aA**:**68aB** = 80:20 と、さらに立体保持成績体 **68aA** の割合が上昇した (entries 2~4)。反応温度を $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ に上昇させて反応を行ったところ、LiTMP, LiHMDS ではほぼ立体反転成績体 **68aB** のみとなった (entries 5, 6)。NaHMDS, KHMDS でも $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ の場合よりも立体反転成績体 **68aB** の割合が増加した (entries 7, 8)。

Table 4

trans-**64a** $\xrightarrow[\text{THF, 15 min}]{\begin{matrix} 1. \text{ PhCOCl (3 equiv)} \\ 2. \text{ base (3 equiv)} \end{matrix}}$ **68aA** (retention product) + **68aB** (inversion product)

entry	base	temp. ($^{\circ}\text{C}$)	yield (%)	<i>ret.inv</i> (68aA : 68aB)
1	LiTMP	-100	76	10:90
2	LiHMDS	-100	–	–
3	NaHMDS	-100	85	60:40
4	KHMDS	-100	95	80:20
5	LiTMP	-60	96	2:98
6	LiHMDS	-60	92	2:98
7	NaHMDS	-60	95	47:53
8	KHMDS	-60	93	50:50

trans-**64b** についても同様の反応を検討した。ただし $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ では脱プロトン化が進行しなかったため、 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ でのみ反応を行った (Table 5)。その結果、いずれの塩基でも、

trans-**64b** を−60 °C で処理した時 (Table 5, entries 1~4) よりも立体保持成績体の割合が上昇し, LiTMP, LiHMDS を用いた場合でも立体保持成績体が主成績体 (**68bA**:**68bB** = 74:26, 77:23)となった. KHMDS を用いた場合には, −40 °C で反応を行っても選択性は 94:6 から 87:23 とわずかに低下するのみであった (entry 5).

Table 5

entry	base	temp. (°C)	yield (%)	ret.inv (68bA : 68bB)
1	LiTMP	−60	83	74:26
2	LiHMDS	−60	86	77:23
3	NaHMDS	−60	75	76:24
4	KHMDS	−60	78	94:6
5 ^a	KHMDS	−40	69	87:13

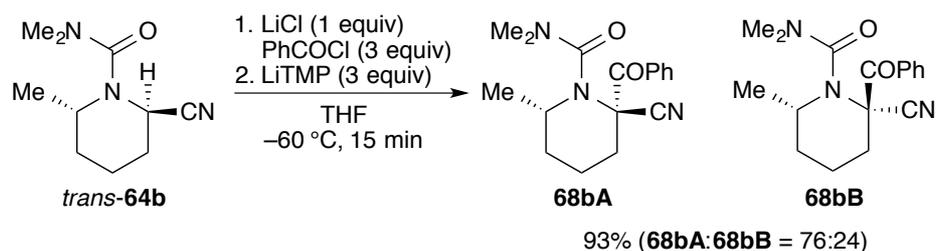
^a2 equiv of KHMDS was used.

また, 本反応では, 反応の進行とともに無機塩である LiCl, NaCl, KCl が生成する. LiCl³⁴は LiTMP などの塩基と混合会合体を形成することが報告されており, それらの形成が反応の選択性に影響を与えている可能性がある. 反応機構を検討する上でその影響を明らかにしておく必要があるため, あらかじめ 1 当量の LiCl を加えて反応を行った (Scheme 31). その結果, LiCl 非存在化の場合 (Table 5, entry 1) と比較して, 収率, 反応性に大きな変化はなかった.

34) (a) Hall, P. L.; Gilchrist, J. H.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9571–9574.

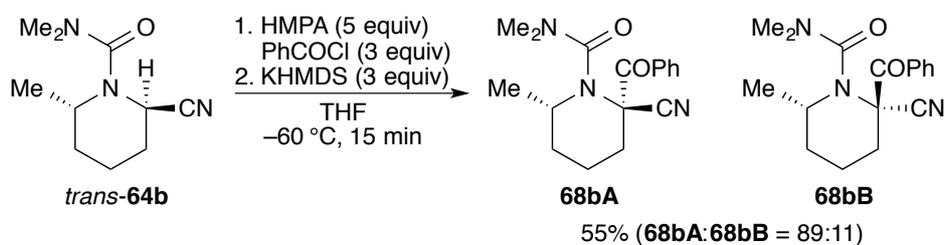
(b) Hall, P. L.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9575–9585

Scheme 31



さらに最も高い選択性を示した KHMDS を用いた反応 (Table 5, entry 4) にキレーションを阻害する HMPA³⁵ を 5 当量加えて反応を行ったが、選択性が大きく低下することはなかった (Scheme 32)

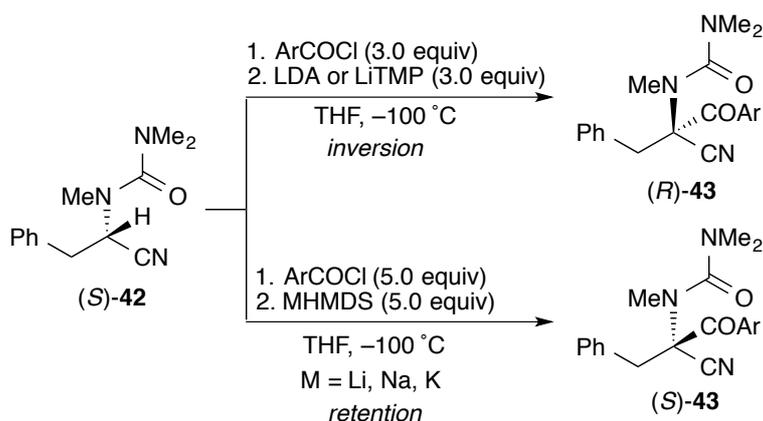
Scheme 32



ここで、*trans*-**64b** を用いた反応において、塩基として LiTMP を用いた場合も立体保持成績体 **68bA** が優先することに着目した。対応する鎖状の基質 (*S*)-**42** の反応では、LiHMDS, NaHMDS, KHMDS を用いた場合は立体保持成績体 (*S*)-**43** が優先するが、LiTMP を用いた場合はほぼ完全なエナンチオ選択性で立体反転成績体 (*R*)-**43** が生成することが明らかになっている (Scheme 33).

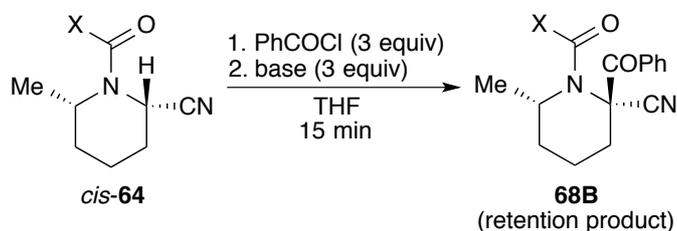
35) Reich, H. J.; Kulicke, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 273–274.

Scheme 33



このことから、鎖状の場合とは異なり、環状の基質では立体反転を伴う経路 (S_E2inv)が存在しない可能性が示唆された。そこで、*cis*-**64a, b**を用いて同様の反応を検討した (Table 6)。本基質の場合、第1節に記したように、立体反転成績体 **68A** が得られた場合、 S_E2inv 機構で進行したことになる。その結果、いずれの塩基を用いた場合も、特に LiTMP を用いても **68A** は生成しなかった。この結果も S_E2inv 機構が存在しないことを支持するものである。

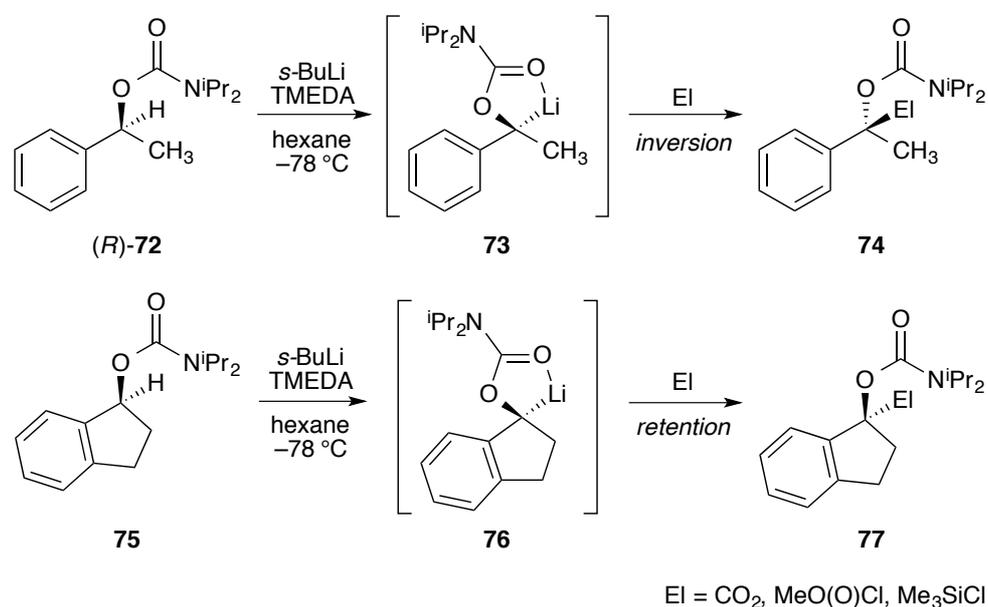
Table 6



entry	<i>cis</i> - 64	base	temp. (°C)	yield (%)	s.m. (%)
1	64a	LiTMP	-100	60	19
2	64a	LiHMDS	-100	14	86
3	64a	NaHMDS	-100	55	17
4	64a	KHMDS	-100	70	18
5	64b	LiTMP	-60	84	–
6	64b	LiHMDS	-60	82	–
7	64b	NaHMDS	-60	72	–
8	64b	KHMDS	-60	80	–

また, Hoppe らは, ベンジルリチオ誘導体 (*R*)-**72** と求電子剤との反応が, リチウムカチオンとの強いキレーションが形成可能な求電子剤の場合を除いて, 基本的には立体反転で進行するのに対し, 環状の 1-indanol 誘導体 **75** ではほとんどの場合立体保持で進行することを報告している (Scheme 34).³⁶これは, われわれの反応と同一の傾向を示している. 彼らは, この結果を, 計算化学による検討により, 1-indanol 誘導体 **75** のカルバニオン中心が環上に固定されていることによる平面化障壁の上昇によるものと結論づけている.

Scheme 34



以上の実験結果に基づき, 以下のような反応機構を提出する (Scheme 35). (1)

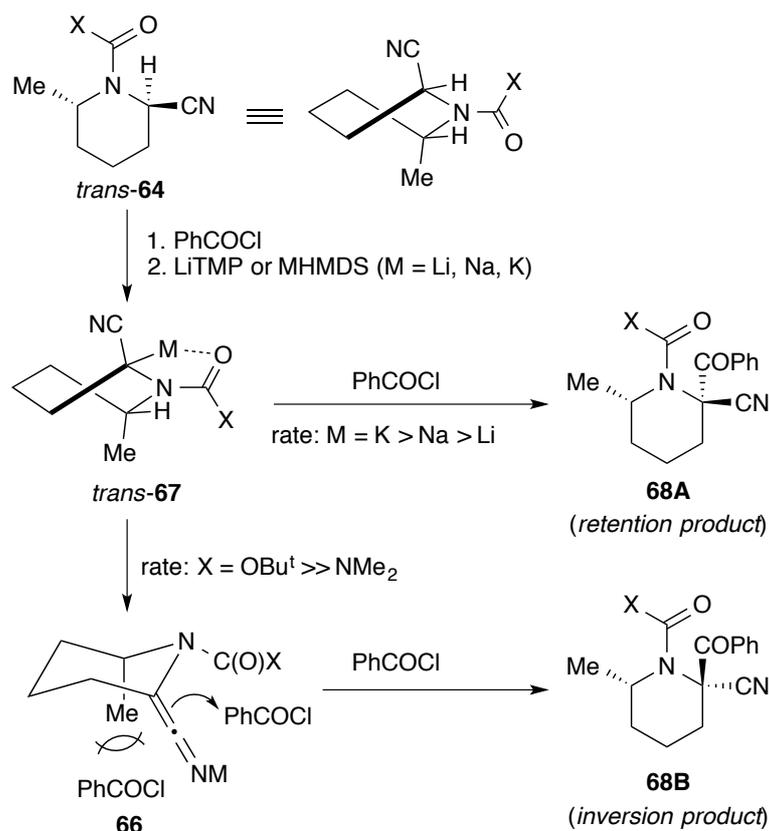
twist-boat 型のコンフォメーションから脱プロトン化がおり, 生成したメタロカルバニオンはキレーション構造 *trans*-**67** となる, (2) そのコンフォメーションを保持した状態で塩化ベンゾイルと反応すると, S_E2ret 機構を経て立体保持成績体 **68A** が生成する, (3) *trans*-**67** が塩化ベンゾイルと反応する前にケテンイミネート **66** へと変換された場合には **68B** となる, というものである. この機構に基づいて, Table 4 および Table 5 の結果を解釈すると以下

36) (a) Hoppe, D.; Carstens, A.; Krämer, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1424–1425. (b) Derwing, C.; Frank, H.; Hoppe, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 3519–3524.

のようになる。すなわち、カルバモイル誘導体 *trans*-**64b** からの成績体が Boc 誘導体 *trans*-**64a** からのものよりも立体保持成績体の割合が高いのは、*trans*-**67** におけるキレーション能力がカルバモイル基の方が高いことを反映していると考えられる。また、いずれの場合も温度が低い程立体保持成績体の割合が高くなるのは、*trans*-**67** のケテンイミネート **66** への変換が抑制された結果と考えれば説明可能である。特に注目すべき点は、塩基の対カチオンが、リチウム、ナトリウム、カリウム、とイオン性が高くなるにつれて立体保持成績体が高くなっていることである。イオン性が高くなるとカルバニオン中心との共有結合性が弱まるためにカルバニオンが立体化学的に不安定になるが³⁷、それにもかかわらず、立体保持成績体の割合が高いということは、カルバニオンが求電子剤によってより速く捕捉される (*trans*-**67**→**68A**) ためと考えられる。

37) Peoples, P. R.; Grutzner, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4709–4715.

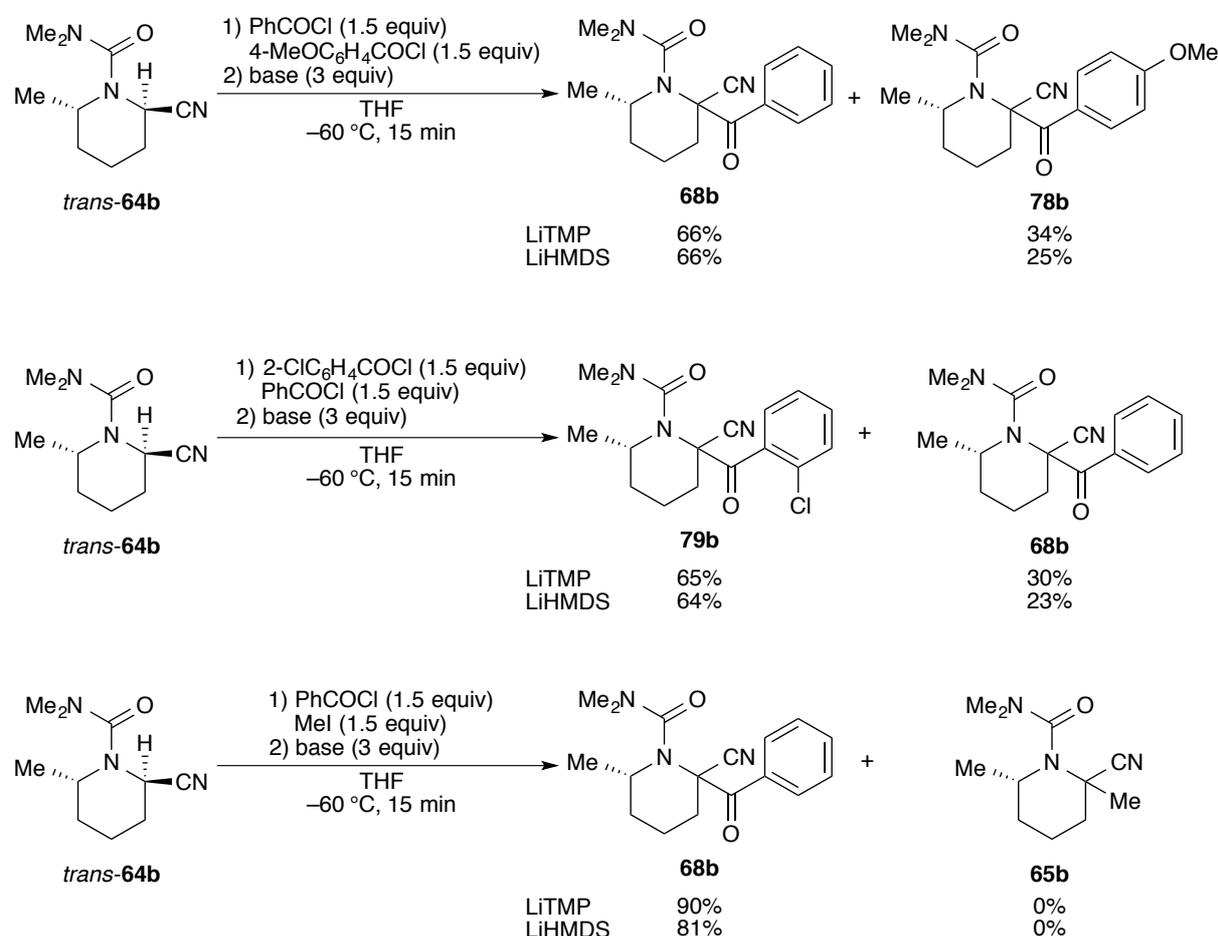
Scheme 35



そこで、カルバニオンに対する反応性の異なる求電子剤を用いて、実際にカルバニオンの捕捉速度が立体保持：立体反転比に影響を及ぼすのかどうかを明らかにすることにした。立体的な差異を最小限にするため、求電子剤として、塩化ベンゾイルよりも反応性の低い塩化 *p*-メトキシベンゾイルおよび反応性の高い塩化 *p*-ニトロベンゾイルを用いることを考えた。しかし、塩化 *p*-ニトロベンゾイルは反応条件下分解したため、塩化 *o*-クロロベンゾイルを用いることにした。しかし、アロイルクロライドは、カルボニル酸素原子が対カチオンに配位することにより反応を加速する可能性がある。カチオンに対する配位能は、求電子剤としての反応性と逆に塩化 *o*-クロロベンゾイル、塩化ベンゾイル、塩化 *p*-メトキシベンゾイルの順に高くなる。また、*o*-置換基の有無などの立体的な要因などにより反応性が逆転する可能性もある。そこで、競合実験により反応性の違いを確認することにした。すなわち、原料に対して二種類の求電子剤の 1 : 1 の混合物存在下塩基を加えれば (Scheme 36)、反応性の高

求電子剤が反応した成績体の方が収率良く生成するはずである。塩基としては、LiTMPとLiHMDSを用いた。その結果、いずれの塩基を用いた場合も予想通り、塩化 *p*-メトキシベンゾイルは塩化ベンゾイルよりも反応性が低く、塩化 *o*-クロロベンゾイルは反応性が高いということが確認できた。また、ヨウ化メチルと塩化ベンゾイルの競合実験も併せて行った。その結果、メチル化体は全く生成せず、予想はしていたものの、塩化ベンゾイルの方がかなり反応性が高いことも明らかになった。

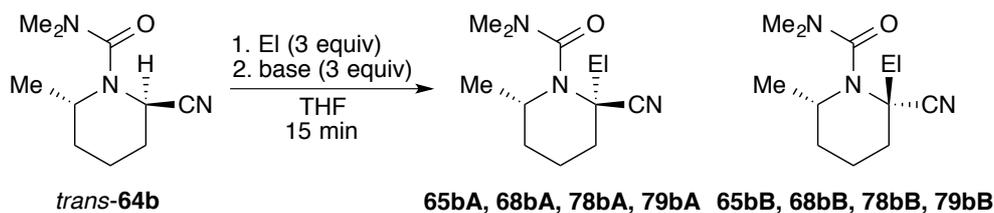
Scheme 36



求電子剤間の反応性の違いが明らかになったので、塩化 *p*-メトキシベンゾイル、塩化ベンゾイル、塩化 *o*-クロロベンゾイルおよびヨウ化メチルを用いて反応を行った (Table 7)。塩基としてLiTMPを用いた場合、立体保持成績体：立体反転成績体比が、塩化 *p*-メトキシベンゾイルでは 48:52 (entry 1)、塩化ベンゾイルでは 74:26 (entry 2)、塩化 *o*-クロロベン

ゾイルでは 89:11 (entry 3)と、求電子剤の反応性が高くなる程立体保持成績体の割合が高くなるという予想通りの結果となった。ヨウ化メチルではほぼ完全に立体反転成績体のみが得られた (entry 4)。塩基として LiHMDS を用いた場合も、LiTMP と同じ傾向が観察された (entries 5~8)。したがって、 α リチオニトリルと求電子剤との反応は基本的に立体保持で進行すること、アロイルクロライドと求電子剤との反応の速度はニトリルカルバニオンがケテンイミネートに変換される速度と同程度であることが明らかになった。塩基として NaHMDS, KHMDS を用いた場合には、三種類の塩化アロイル間に大きな違いは観察されなかった (entries 9~11, 13~15)。これについては、アニオンの反応性が高いため、求電子剤間の反応性の違いが認識されなかった可能性が考えられる。ただし、塩化 *o*-クロロベンゾイルを用いた反応では、NaHMDS では 22%, KHMDS では 27%と化学収率が低い (entries 11,15)。これは、塩化 *o*-クロロベンゾイルが塩基と反応したためである可能性が高く、これによって求電子剤の濃度も低下することになるので、単純に比較することはできない。また、注目すべきことに、ヨウ化メチルの反応においても、NaHMDS では立体保持成績体：立体反転成績体比が 57:43, KHMDS では 75:25 と、立体保持成績体が優先した (entries 12, 16)。ヨウ化メチルは、ヨウ素原子が金属カチオンに配位しつつ立体保持で S_N2 反応がおこる機構は軌道対称性の観点から許容されないため、求電子剤が金属カチオンに配位すること無く立体保持で進行し得るということが確認された。

Table 7

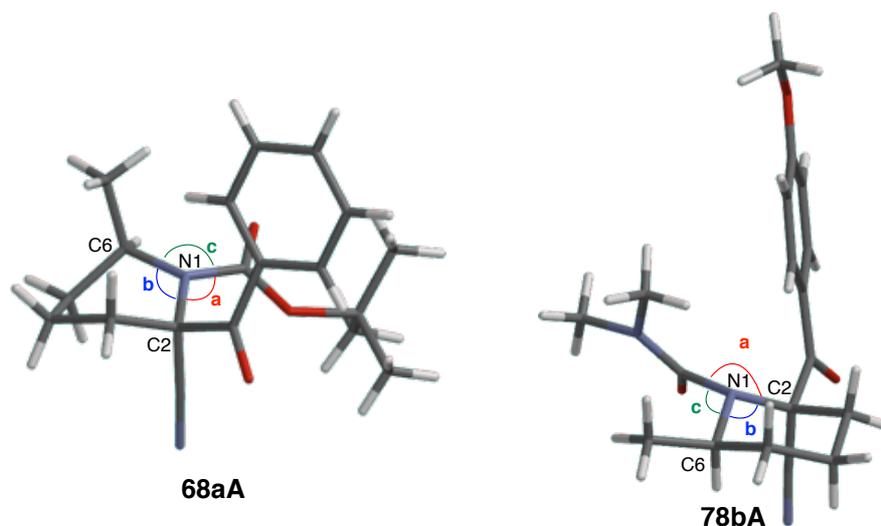


entry	base	Electrophile	product	yield (%)	<i>ret.inv</i> (A:B)
1	LiTMP	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ COCl	78b	93	48:52
2	LiTMP	C ₆ H ₅ COCl	68b	83	74:26
3	LiTMP	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ COCl	79b	91	89:11
4	LiTMP	MeI	65b	75	1:99
5	LiHMDS	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ COCl	78b	87	27:73
6	LiHMDS	C ₆ H ₅ COCl	68b	86	77:23
7	LiHMDS	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ COCl	79b	83	97:3
8	LiHMDS	MeI	65b	71	3:97
9	NaHMDS	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ COCl	78b	96	82:18
10	NaHMDS	C ₆ H ₅ COCl	68b	75	76:24
11	NaHMDS	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ COCl	79b	22 ^a	80:20
12	NaHMDS	MeI	65b	88	57:43
13	KHMDS	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ COCl	78b	86	93:7
14	KHMDS	C ₆ H ₅ COCl	68b	78	94:6
15	KHMDS	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ COCl	79b	27 ^b	94:6
16	KHMDS	MeI	65b	83	75:25

^aRecovered 64% of the starting material. ^b Recovered 54% of the starting material.

成績体の相対配置は、*N*-Boc 誘導体のベンゾイル化体 **68aA** と *N*-カルバモイル誘導体の *o*-メトキシベンゾイル化体 **78bA** の X 線結晶構造解析に基づいて決定した (Figure 6).

Figure 6



ここで、Boc 誘導体 *trans*-**64a** とカルバモイル誘導体 *trans*-**64b** におけるピペリジン環の立体配座の違いに着目した。環上の窒素原子を含む3つの結合の結合角の和³⁸ ($a + b + c$) は、**68aA** が 357.0° 、**78bA** が 333.9° であった。また、pyramidalization angle³⁹は **68aA** が 17.5° 、**78bA** が 43.1° であった。このことは、*N*-Boc 誘導体 *trans*-**64a** の窒素原子がより平面化していることを示している。平面化しているということは、環上の窒素原子からカルボニル基により電子が流れ込んでいることを示しており、これは酸素原子の方が窒素原子よりも電気陰性度が大きいことに起因するものである。したがって、*N*-Boc 誘導体 *trans*-**64a** の方が環内の窒素原子上に発生している正電荷が大きいということであり、このことから、*N*-カルバモイル誘導体 *trans*-**64b** よりも脱プロトン化が ocorrênciaやすかった結果が説明可能である。また、その正電荷によって発生したカルバニオンが安定化される結果求電子剤に対する反応性が低くなり、立体保持成績体の割合が低下した可能性もある。

38) Derwing, C.; Frank, H.; Hoppe, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 3519–3524.

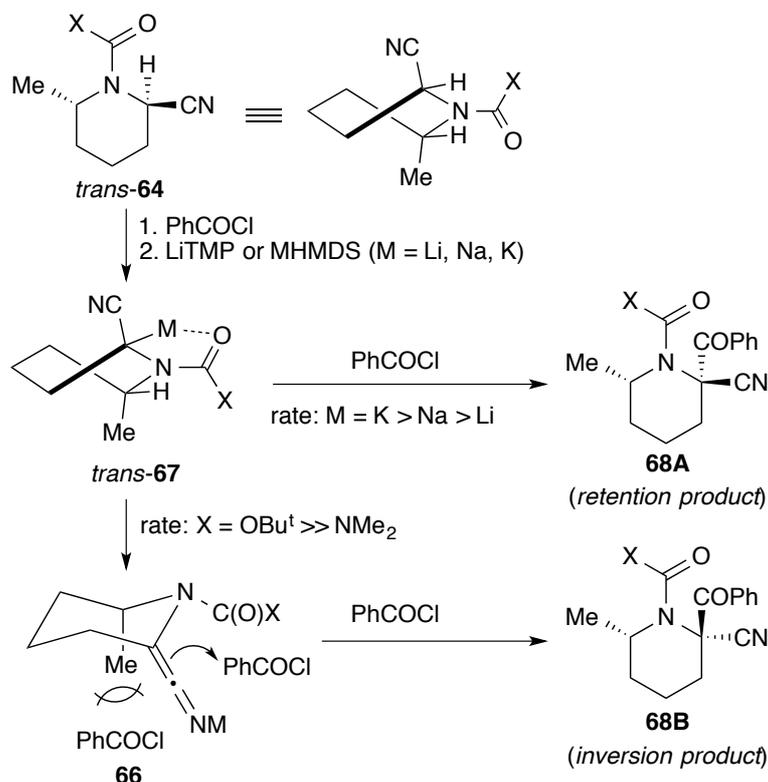
39) (a) Wiberg, K. B.; Castejon, H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6327–6334. (b) Fleming, F. F.;

Shook, B. C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1–23.

第4節 結論

N-Boc-および *N*-carbamoyl-2-cyano-6-methylpiperidine *trans*-**64a, b** を塩化アロイルの存在下アミド塩基で処理した場合の求電子置換反応は、基本的に立体保持で進行することが明らかになった (Scheme 37). 発生したメタロカルバニオン *trans*-**67** がケテンイミネート **66** になった後に塩化アロイルと反応すれば立体反転成績体が生成するが、その割合は、双極子安定化置換基のキレーション能、対カチオンのイオン性、求電子剤の反応性に大きく影響される。すなわち、よりキレーション能の高いカルバモイル基の方が Boc 基よりも、また、求電子剤の反応性が高い程立体保持の割合が高くなり、より反応性の高いカルバニオン、すなわち対カチオンのイオン性が高いほど ($K > Na > Li$) 立体保持の割合が高くなる。後者の結果は、カルバニオンの化学的反応性の増大とともに立体化学的安定性は低下するという一般的傾向とは逆であり、 α -ニトリルカルバニオンの高い求核性に起因する興味深い知見である。

Scheme 37

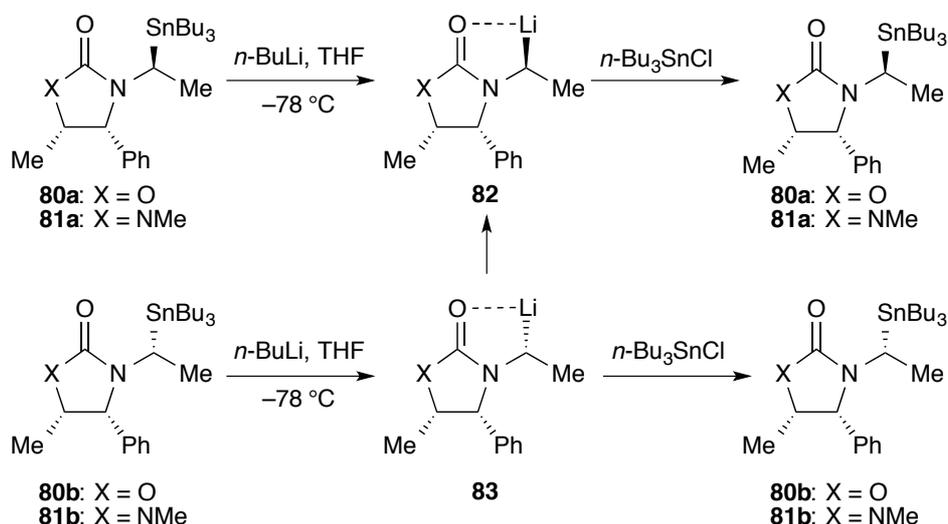


第2章 鎖状キラル α -オキシおよびアミノニトリル誘導体の脱プロトン化-アシル化反応の立体過程

第1節 背景

α -アミノリチオカルバニオンの立体化学的安定性に対して隣接位の置換基が影響を及ぼすことが、1991年に Pearson らによって報告された (Scheme 38).¹¹ すなわち、オキサゾリジノン誘導体 **80a** を n -BuLi で処理してリチオ化し 5 分後に n -Bu₃SnCl を加えると、再び **80a** となる。しかし **80b** を同様の反応に付した場合は、まず生成したリチオ体 **83** が安定な **82** に異性化した後に n -Bu₃SnCl と反応して **80a**⁴⁰ が生成する。この結果は、生成したリチオカルバニオンが 5 分以内に異性化することを示している。一方、ウレイド誘導体 **81b** を n -BuLi で処理して 15 分後に n -Bu₃SnCl を加えた場合は **81a** : **81b** = 1.0:2.4 の成績体を得られた。すなわち、ウレイド誘導体から生成したリチオカルバニオンの方が異性化しにくい、ということが示された。

Scheme 38



ジアステレオメリックなバイアスがかからない基質については、Chong らが 1992 年、 α -アミノ有機リチウムの Boc 保護体 **85** を発生させ、二酸化炭素と反応させた場合、 -95°C ,

40) 実際にはエナンチオマーを用いているが、説明を簡便にするため鏡像体を表記している。

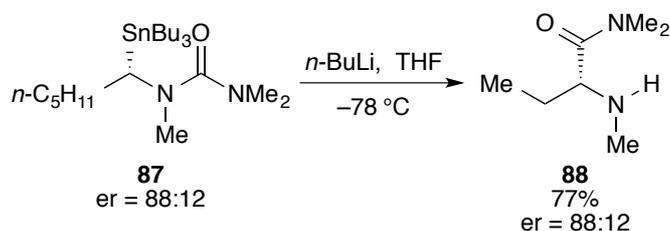
10 分間では全くラセミ化しないことを報告している (Table 8, entry 1).¹² $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ではわずかにラセミ化し, $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ では 24% ee まで鏡像体過剰率が低下する (entries 2, 5). また, HMPA を加えると, 顕著にラセミ化がおこる (entry 4).

Table 8

entry	temp. ($^{\circ}\text{C}$)	time (min)	additive	yield (%)	ee (%)
1	-95	10	–	97	94
2	-78	10	–	93	92
3	-78	180	–	76	80
4	-78	180	HMPA	50	0
5	-55	120	–	69	24

Chong らはウレイド誘導体の方がラセミ化しにくいという Pearson らの結果に基づき, ウレイド誘導体 **87** で同様の反応を検討したが, アシル基の 1,2-転位が起こることが明らかになった (Scheme 39). また, 本反応においてアシル基は完全な立体保持で導入された.⁴¹

Scheme 39

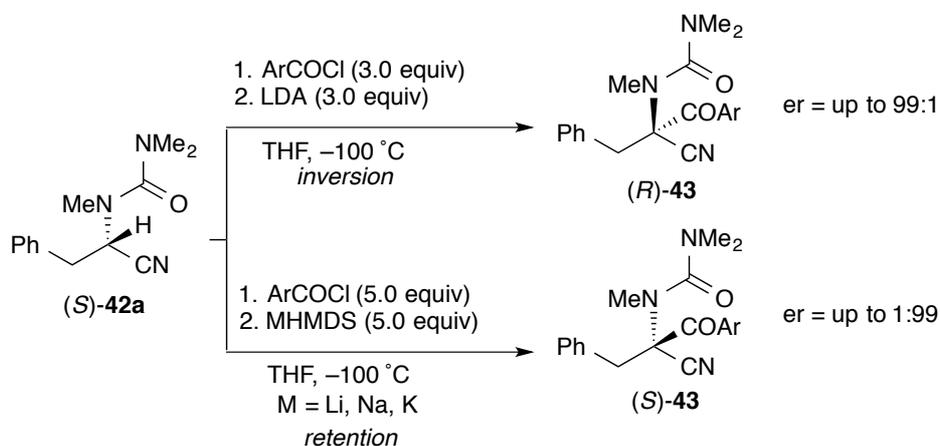


このような転位が進行してしまうため, 鎖状の α -アミノリチオカルバニオンの立体化学的安定性に対して, アルコキシカルボニル基とカルバモイル基が及ぼす影響を直接比較した例はこれまでに存在しなかった. しかし最近われわれは, (*S*)-**42a** を塩化アロイルの存在下,

41) Kells, K. W.; Ncube, A.; Michael Chong, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2247-2257.

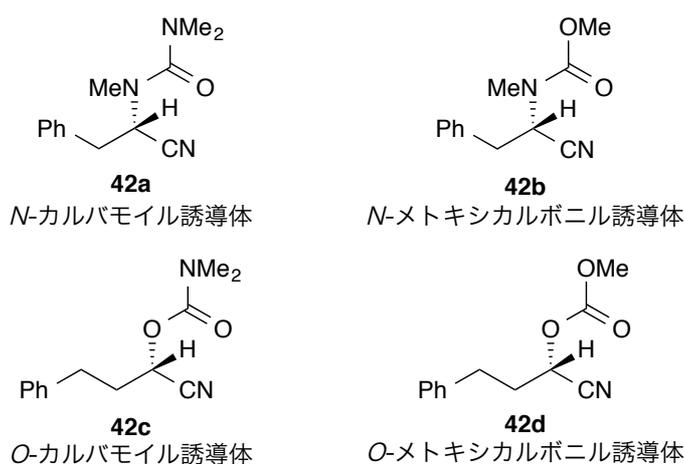
LDA で処理すると、アシル基の転位はおこらず、完全な立体反転を伴ってアロイル化体 (*R*)-**43** が得られることを見出した (Scheme 40).¹⁹

Scheme 40



したがって、対応するアルコキシカルボニル誘導体を用いて同様の反応を行えば、それらの置換基が及ぼす効果を比較できると考えた。さらに、本反応では $\text{MN}(\text{SiMe}_3)_2$ (MHDMS, M = Li, Na, K) の場合立体保持成績体が生成するというエナンチオダイバージェントな選択性が観察されている。この選択性に対する置換基の影響にも興味を持たれる。そこで、Figure 6 に示す 4 種類の基質を用いて網羅的に検討することにした。

Figure 6

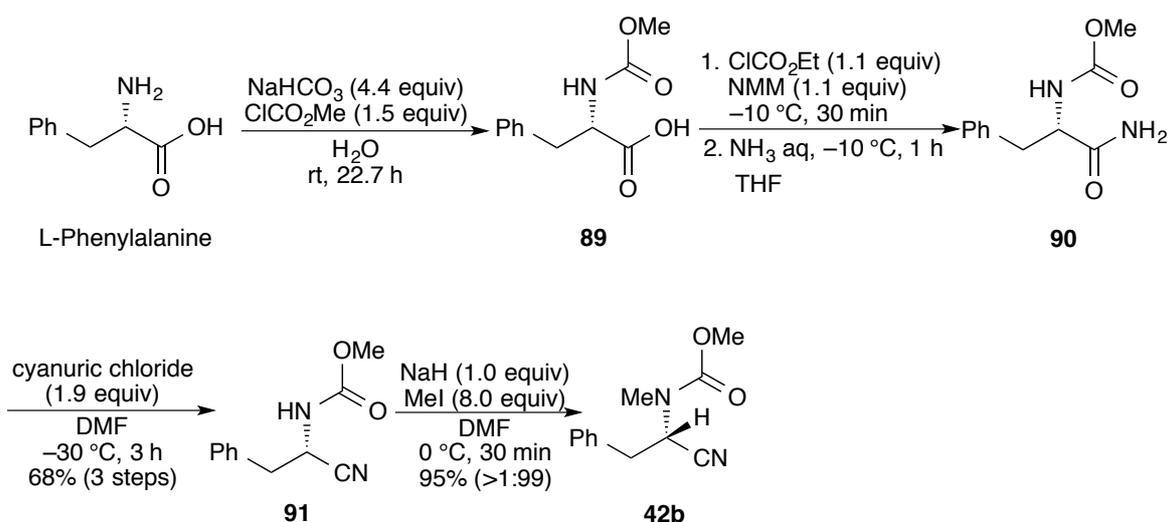


第2節 methyl (S)-(1-cyano-2-phenylethyl)(methyl)carbamate(**42b**) および (S)-1-cyano-3-phenylpropyl methyl carbonate (**42d**)の合成

N-カルバモイル誘導体 **42a** は文献¹⁹にしたがってL-フェニルアラニンから、*O*-カルバモイル誘導体**42c**は文献¹⁴にしたがって酵素による光学分割で得た光学活性シアノヒドリンから合成した。

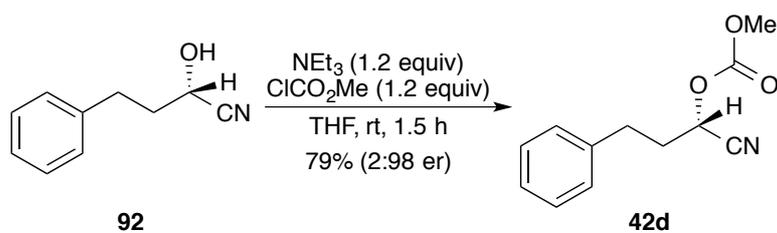
N-メトキシカルボニル誘導体 **42b** の合成は Scheme 41 に示すように行った。L-フェニルアラニンをH₂O中クロロギ酸メチルと炭酸水素ナトリウムで処理して*N*-メトキシカルボニル体**89**とした後、THF中*N*-メチルモルフォリン(NMM)存在下、クロロギ酸エチルで処理した後にアンモニア水を加え1級アミド**90**へと変換した。次いで、**90**をDMF中、シアヌル酸クロライドで処理することで*N*-メトキシカルボニルニトリル体**91**を3工程68%で得た。最後に、DMF中ヨウ化メチル存在下、水素化ナトリウムで処理することでメチル化反応を行い、目的の*N*-メトキシカルボニル誘導体**42b**を95%(er = 99:1)で得ることができた。

Scheme 41



O-メトキシカルボニル誘導体 **42d** は、酵素による光学分割で得た光学活性なシアノヒドリン **92** を THF 中クロロギ酸メチルおよびトリエチルアミンで処理することで、79% (er = 2:98) で得られた (Scheme 42).

Scheme 42



第3節 鎖状キラル α -オキシおよびアミノニトリル誘導体の脱プロトン化および求電子剤との反応

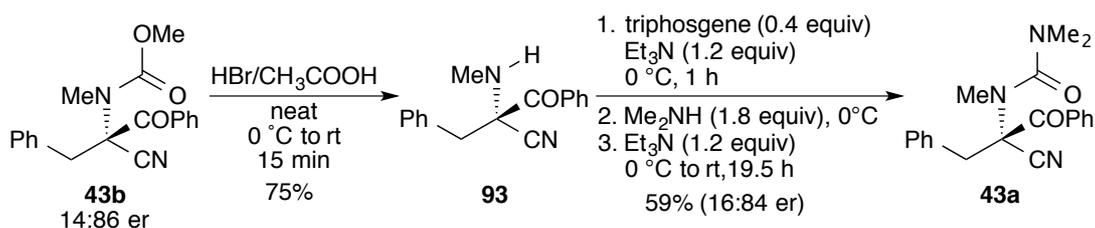
4種類の基質 **42a**~**42d** を THF 中 $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ において、塩化ベンゾイルの存在下塩基(LDA, LiHMDS, NaHMDS, KHMDS) で処理した (Table 9). その結果、成績体のエナンチオマー比に大きな違いが観察された. *N*-カルバモイル誘導体 **42a** からは、LDA の場合は立体反転成績体、その他の塩基では立体保持成績体がほぼ完全なエナンチオ選択性で得られた. LiHMDS の場合にはやや選択性の低下が見られた (*er* = 93:7). *N*-メトキシカルボニル誘導体 **42b** から得られた成績体では塩基によって選択性が大きく変化した. まず、LDA の場合は *N*-カルバモイル誘導体 **42a** と同様高い選択性で立体反転成績体を得られた. LiHMDS の場合は **42a** とは異なり立体反転成績体が優先し、選択性は 37:63 と中程度であった. NaHMDS, KHMDS では立体保持成績体が優先したが、KHMDS の方が高い選択性を示した (80:20 vs 91:9). *O*-カルバモイル誘導体 **42c** では選択性が著しく低下したが、LDA の場合は立体反転成績体が、NaHMDS, KHMDS の場合は立体保持成績体が優先するという同一の傾向を示した. ただし、LiHMDS では脱プロトン化が進行しなかった. *O*-メトキシカルボニル誘導体 **42d** から得られた **43d** はすべての塩基の場合で完全なラセミ体として得られた. エナンチオ選択性の高さを比較すると、 α -オキシニトリルよりも α -アミノニトリルの方が (**42a** vs **42c**, **42b** vs **42d**), メトキシカルボニル誘導体よりもカルバモイル誘導体の方が (**42a** vs **42b**, **42c** vs **42d**) 選択性が高い傾向にある. 後者については、Pearson らによる報告 (Scheme 37) と一致する.

Table 9

42a-d		(S)-43a-d		(R)-43a-d					
		42a		42b		42c		42d	
		X = NMe		X = NMe		X = O		X = O	
		Y = NMe ₂		Y = OMe		Y = NMe ₂		Y = OMe	
entry	base	yield (%)	S:R	yield (%)	S:R	yield (%)	S:R	yield (%)	S:R
1	LDA	96	1:99	70	4:96	86	40:60	92	50:50
2	LiHMDS	10	93:7	49	37:63	0	–	29	50:50
3	NaHMDS	96	99:1	92	80:20	92	54:46	99	50:50
4	KHMDS	81	99:1	92	91:9	92	53:47	95	50:50

成績体 **43b** の絶対配置は **42b** をベンゾイルクロライド存在下、KHMDS で処理して得られたエナンチオマー比 14:86 の成績体を脱メトキシカルボニル化したのちに、絶対構造既知¹⁹のウレイド誘導体 **43a** に導き、キラルカラムによる分析を行うことで決定した (Scheme 43).

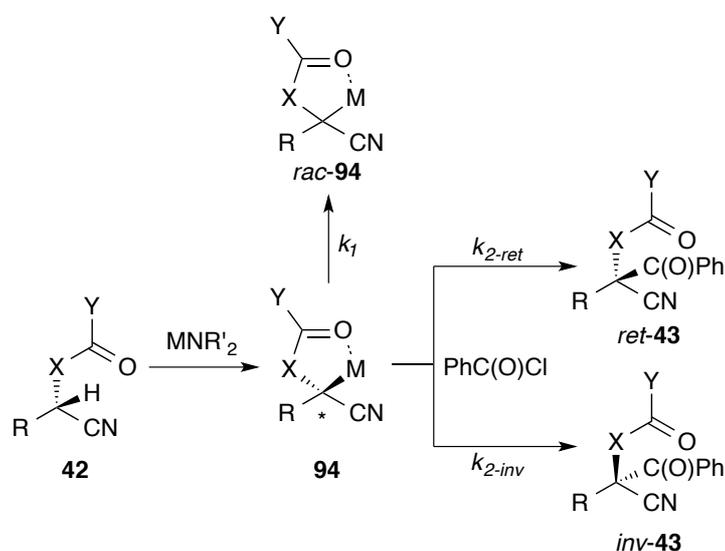
Scheme 43



本反応のエナンチオ選択性に影響を及ぼす因子は、カルバニオン **94** の立体化学的安定性 (Scheme 44, k_1) のみではない。 **94** と求電子剤との反応速度 (k_2) にも影響を受ける可能性がある。すなわち、 **94** と求電子剤との反応が速いほどカルバニオンのラセミ化が抑えられる。また、立体保持：立体反転の割合 ($k_{2-ret} : k_{2-inv}$) にも影響を受ける。前章で議論した piperidine 誘導体由来の α -シアノカルバニオンの場合は、ケテンイミネートになって立体情報を失わな

い限り立体保持で求電子剤と反応することが明らかになったが、鎖状の基質 **42** を LDA で処理した場合には立体反転成績体が優先することから、カルバニオンが立体反転で求電子剤と反応する経路 (**94** → *inv*-**43**) が存在する。したがって、カルバニオンがラセミ化しなくとも、立体保持、立体反転の2つの経路が競合していれば、見かけ上エナンチオマー比は低下する。

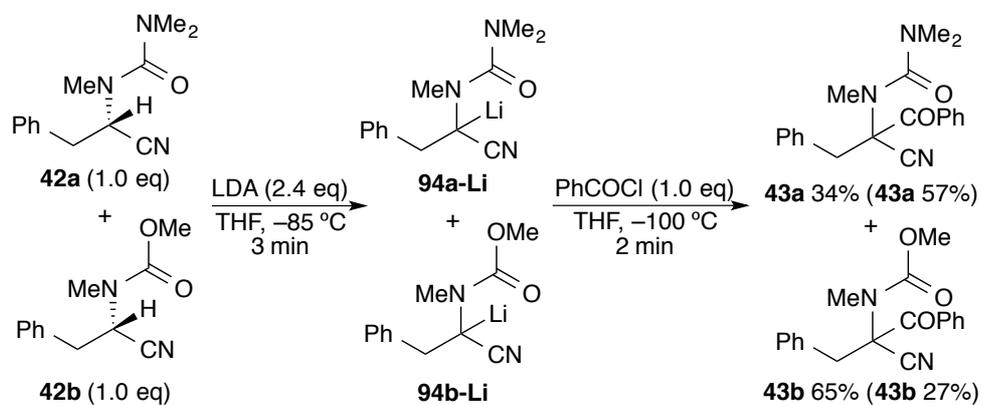
Scheme 44



まず、**42a-d** と求電子剤との反応速度がエナンチオマー比に対して影響を及ぼしている可能性についての情報を得るために競合実験を行うことにした。すなわち、**42a** (1.0 当量) と **42b** (1.0 当量) の THF 溶液に過剰量 (2.4 当量) の LDA を加え $-85\text{ }^\circ\text{C}$ で3分間処理することによって **42a**, **42b** とともに完全に脱プロトン化した後に、 $-100\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却し 1.0 当量の塩化ベンゾイルを加えた (Scheme 45)。その結果、**42a** のベンゾイル化体 **43a** が 34% 生成し、57% の **42a** が回収されたのに対し、**42b** ではベンゾイル化体 **43b** が 65% 生成し、27% の **42b** が回収された。**42a**, **42b** の脱プロトン化が完全に進行していることは、回収された **42a** と **42b** がラセミ化していることから確認した。この結果はリチオ体 **94b-Li** の方が、**94a-Li** よりも求電子剤に対する反応速度が速いことを示している。求電子剤の存在下

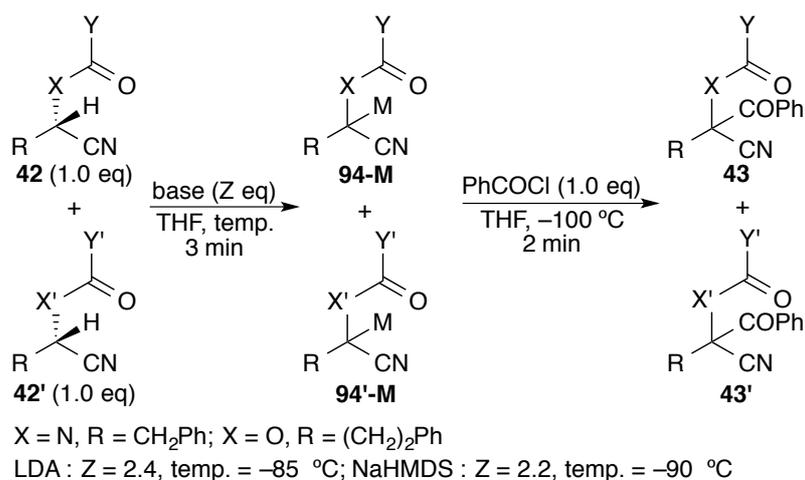
反応を行った時のエナンチオマー比は **42a** が 1:99, **42b** が 4:96 なので, この場合, 反応速度がエナンチオマー比に直接的に反映されていないことが明らかになった.

Scheme 45



上記の競合実験をすべての基質の組み合わせについて, LDA, NaHMDS を用いて行った. ただし, **42d** から生成するアニオンは不安定で, 求電子剤非存在下では分解したため, 除外した. 結果を Table10 に示す.

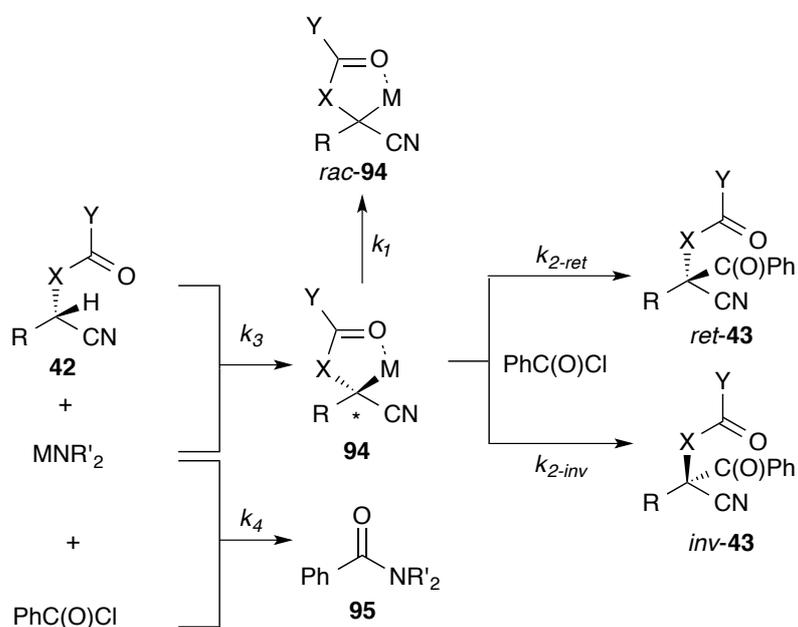
Table 10



		43a (42a)	43b (42b)	43c (42c)
		X = NMe	X = NMe	X = O
		Y = NMe ₂	Y = OMe	Y = NMe ₂
s.m.	base	yield (%)	yield (%)	yield (%)
42a and 42b	LDA	34 (57)	65 (27)	–
42a and 42c	LDA	24 (57)	–	65 (11)
42b and 42c	LDA	–	49 (37)	48 (30)
42a and 42b	NaHMDS	12 (74)	79 (0)	–
42a and 42c	NaHMDS	65 (5)	–	23 (67)
42b and 42c	NaHMDS	–	76 (0)	16 (75)

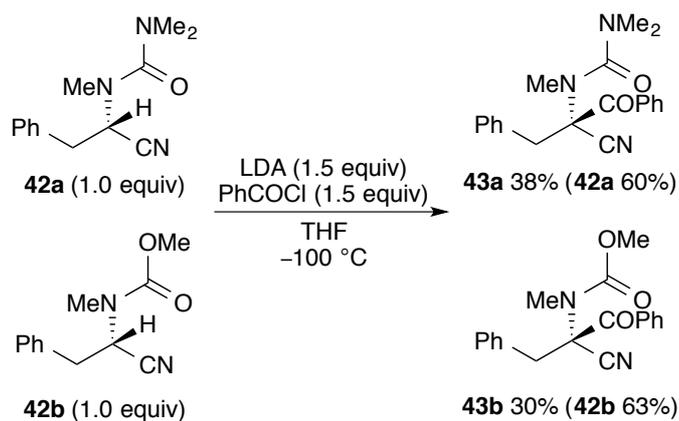
競合実験の結果から、リチオカルバニオンの反応性は **94b-Li** \approx **94c-Li** > **94a-Li**, ソジ
 オカルバニオンの反応性は, **94b-Na** > **94a-Na** > **94c-Na** の順であることがわかった
 (Figure 7). 対カチオンの違いに依存して反応性の順番が変化するというのは興味深い結果
 である. Y = NMe₂ の基質で比較すると, リチオアニオンの場合は α -オキシカルバニオンの
 方が, ソジオカルバニオンの場合は α -アミノカルバニオンの方が反応性が高い (**94c-Li** >
94a-Li, 94a-Na > **94c-Na**). リチオアニオンの場合, α 位が窒素原子の方が金属-カルボ
 ニル酸素間のキレーションが強くなり, 反応性が低下したと考えれば説明可能である. 反応
 性が低いにもかかわらず, ほとんど完全なエナンチオ選択性で反応が進行する結果は, この
 キレーションによるカルバニオンの立体化学的安定化効果がかなり大きいと考えることがで

Scheme 46



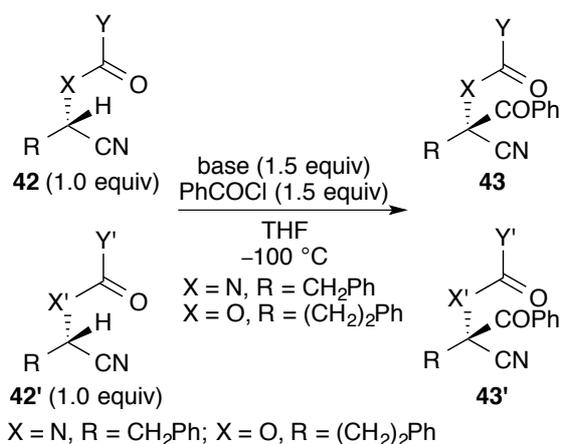
そこで、**42a** (1.0 当量)と **42b** (1.0 当量)および塩化ベンゾイル (1.5 当量)の THF 溶液に $-100\text{ }^\circ\text{C}$ において 1.5 当量の LDA を加えた (Scheme 46)。その結果、**42a** のベンゾイル化体 **43a** が 38%生成し、60%の **42a** が回収された。そして **42b** のベンゾイル化体 **43b** は 30%生成し、63%の **42b** が回収された。回収された **42a** と **42b** のそれぞれの鏡像体比に変化はなかったので、脱プロトン化がおこなっているにもかかわらずベンゾイル化されていないという可能性は除外された。すなわち、脱プロトン化された基質はすべて塩化ベンゾイルと反応したことになるため、**42a** の方がわずかに脱プロトン化が速いということが明らかになった。

Scheme 47



上記の競合実験をすべての基質の組み合わせについて、LDA, NaHMDS を用いて行った。結果を Table 11 に示す。ただし、**42d** を NaHMDS で処理した場合は回収された **42d** がラセミ化していたため、除外した。しかしこの事実から、**42d** は NaHMDS による脱プロトン化が非常に速く、かつ求電子剤との反応速度が他の基質に比較して遅い、ということが推測される。

Table 11



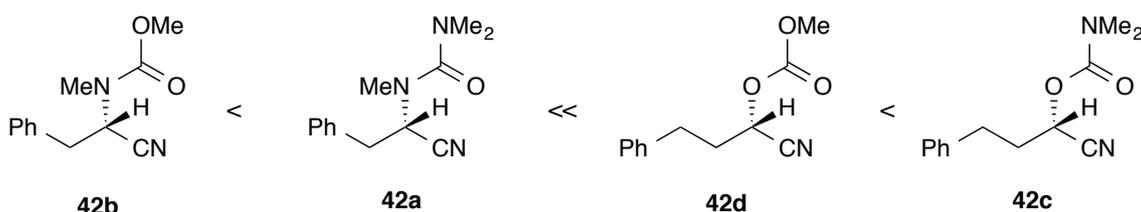
		43a (42a)	43b (42b)	43c (42c)	43d (42d)
		X = NMe	X = NMe	X = O	X = O
		Y = NMe ₂	Y = OMe	Y = NMe ₂	Y = OMe
s.m.	base	yield (%)	yield (%)	yield (%)	yield (%)
42a and 42b	LDA	38 (60)	30 (63)	–	–
42a and 42c	LDA	32 (66)	–	66 (28)	–
42a and 42d	LDA	38 (48)	–	–	61 (34)
42b and 42c	LDA	–	17 (72)	60 (37)	–
42b and 42d	LDA	–	21 (77)	–	34 (63)
42c and 42d	LDA	–	–	55 (44)	36 (59)
42a and 42b	NaHMDS	10 (84)	81 (0)	–	–
42a and 42c	NaHMDS	46 (50)	–	40 (60)	–
42b and 42c	NaHMDS	–	71 (22)	9 (87)	–

競合実験の結果から、LDAによる脱プロトン化の起こりやすさは、**42c** > **42d** >> **42a** > **42b**、NaHMDSによる脱プロトン化の起こりやすさは、(**42d** >) **42b** >> **42a** > **42c** の順であることが明らかになった (Figure 8)。したがって少なくとも、脱プロトン化の起こりやすさとエナンチオ選択性に直接的な相関関係はないことがわかった。また、脱プロトン化の速度の順番も塩基の違いによって変化した。LDAの場合は、 α -オキシ誘導体 **42c**, **42d** の方が α -アミノ誘導体 **42a**, **42b** よりも脱プロトン化が速い。これは酸素原子の方が窒素原子よりも電気陰性度が大きいことからプロトンの酸性度が高くなっていると考えれば説明可

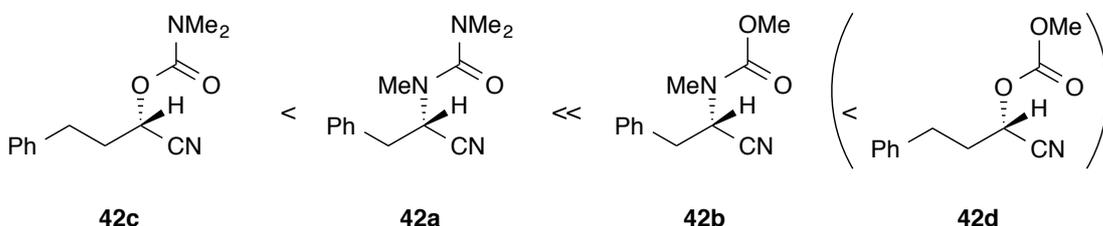
能である。一般的に速度論的酸性度が高いプロトンを脱プロトン化して生成したカルバニオンはラセミ化しやすい傾向にあるので、実際に **42c**, **42d** がほとんどラセミ化している結果と合致する。NaHMDS の場合は、 α 位の原子よりも末端の置換基 Y の影響を大きく受けている。すなわち、Y = NMe₂ の **42a**, **42c** のほうが、Y = OMe の **42b**, **42d** よりも脱プロトン化が遅い。これは NaHMDS が嵩高いため、基質の立体障害の影響を大きく受けるためではないかと考えている。

Figure 8

Base : LDA



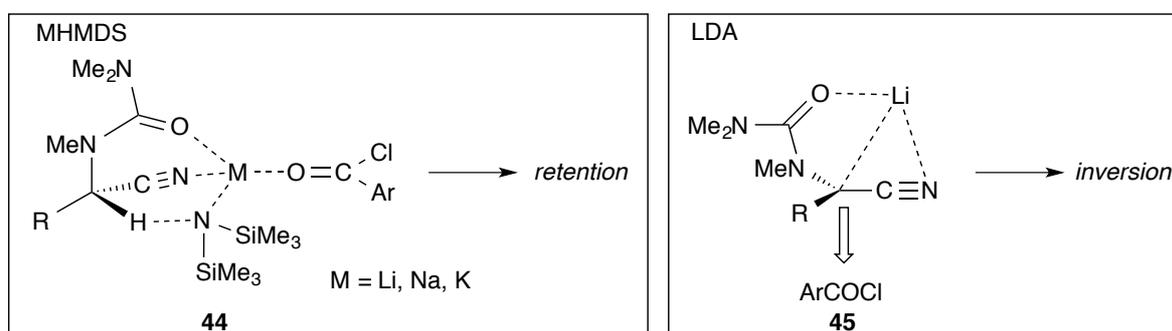
Base : NaHMDS



以上の検討の結果、アニオンの反応性、脱プロトン化の速度はエナンチオマー比と少なくとも相関はないということが明らかになった。ここで高いエナンチオマー比が観察された α -アミノ誘導体 **42a**, **42b** の結果について考察する。**42a** (Y = NMe₂)の方が**42b** (Y = OMe)よりもエナンチオ選択性が高いことは、Pearson らによる結果 (Scheme 38) とも一致するので、一見するとウレイド基の高いキレーション能に基づいて説明可能のように見える。しかし、Scheme 44 で示したように、立体保持と立体反転の経路が競合している可能性もある。特に、LiHMDS を用いた場合、**42a** からの成績体は立体保持 : 立体反転 = 93:7, **42b**

からの成績体は立体保持：立体反転 = 37:63 と、選択性が逆転している結果は、生じたアニオンのラセミ化のしやすさだけでは説明することができない。われわれは、以前、**42a** のエナンチオダイバージェンスを以下のように説明した。すなわち、LDA と比較して塩基性が低い MHMDS 系の塩基では、共存する求電子剤（塩化アロイル）のカルボニル酸素原子が塩基の対カチオンに配位することによって塩基性が増大し、その結果メタルカチオンの近傍に塩化アロイルが存在することになり、立体保持成績体の生成比が増す (Scheme 48)。一方 LDA の場合は塩基性が大きく、またリチウム-炭素結合の共有結合性がナトリウムやカリウムと比較して高いため、面性キラリティを保持し、かつ背面が大きく空いたリチオカルバニオン中間体 **45** を経て立体反転で進行するというものである。密度汎関数 (DFT) 法を用いた遷移状態の構造とエネルギーの計算結果もこの仮説を支持している。

Scheme 48



この時、塩化ベンゾイルによる塩基の対カチオンへの配位が大きな影響を及ぼしているのであれば、配位能の大きな置換塩化ベンゾイルを用いればより立体保持成績体の割合が高くなると考え種々の塩化アロイルを用いて反応を行っている (Table 12)。例えば、塩化 *p*-メトキシベンゾイルは、メトキシ基の電子供与性により、塩化ベンゾイルより強くカチオンに配位するが、求電子剤としての反応性は低い。塩化 *p*-メトキシベンゾイルを用いて反応を行ったところ、LDA を塩基として用いた場合には、エナンチオ選択性が 4:96 から 19:81 に低下したのに対し、NaHMDS では 97:3 から 95:5 とほとんど変化が見られなかった。立体反

転で進行する LDA の場合のみ選択性が低下するという結果は上記の仮説を支持するものである。塩化 *o*-フルオロベンゾイル、および塩化 *o*-クロロベンゾイルは *p*-メトキシ体とは逆に、カチオンへの配位能力は低く、求電子剤としての反応性は高い。これらの求電子剤を用いた場合には、エナンチオマー比にほとんど変化がなかった。これは配位の低さを反応性の高さが補った結果であると考えられる。以上のように、塩基に対する求電子剤の配位が立体保持成績体の生成に関わっている可能性は示唆されたが、反応が高エナンチオ選択的に進行するため、選択性の差が小さく結論づけるには至らなかった。

Table 12

Reaction scheme: 42a (a chiral amide with a phenyl group, a dimethylamino group, and a cyano group) reacts with 1. ArCOCl (3 equiv) and 2. base (3 equiv) at -100 °C for 10 min to produce a mixture of (S)-43a(Ar) and (R)-43a(Ar).

		<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ COCl		C ₆ H ₅ COCl		<i>o</i> -FC ₆ H ₄ COCl		<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ COCl	
entry	base	yield (%)	er (<i>ret.inv</i>)	yield (%)	er (<i>ret.inv</i>)	yield (%)	er (<i>ret.inv</i>)	yield (%)	er (<i>ret.inv</i>)
1	LDA	83	19:81	81	4:96	84	6:94	69	7:93
2	NaHMDS	90	95:5	95	97:3	91	97:3	90	98:2

それに対し、**42b** はエナンチオ選択性が中程度であるため、変化が分かりやすいのではないかと考え、同様の検討を行った (Table 13)。その結果、LDA, LiHMDS の場合は求電子剤を変化させても大きな変化が観察されなかったが、NaHMDS の場合は、塩化 *o*-クロロベンゾイルでは 65:37、塩化ベンゾイルでは 80:20、塩化 *p*-メトキシベンゾイルでは 90:10 と、配位能が上昇するにつれて立体保持成績体の割合が顕著に上昇した (entry 3)。このことから、NaHMDS の場合は、求電子剤が塩基に配位することによって立体保持で反応が起こりやすくなっていることが強く示唆される。また、塩化 *p*-メトキシベンゾイルよりも反応性の高い塩化 *o*-クロロベンゾイルでエナンチオ選択性が低下している結果は、ラセミ化ではなく、

キラルカルバニオンの立体反転を伴う経路 (S_E2inv) が共存していることを示唆する。

LiHMDS の場合に LDA と比較して顕著に選択性が低下していることも、LiHMDS では脱プロトン化の際に求電子剤が配位して立体保持で進行する経路 (S_E2ret) と、生じたカルバニオンの背面から求電子剤が反応して立体反転で進行する経路 (S_E2inv) が共存している結果であり、**42a** の場合よりも後者の経路が優先したと考えられる。**42a** の LiHMDS, 塩化ベンゾイルとの反応は化学収率が 10%であるのに対し、**42b** では 49%であることから、**42b** は少なくとも一部は求電子剤が配位することなく LDA-like な機構によって反応が進行していることを示している。以上の検討から鎖状の α -アミノニトリルカルバニオンに対する求電子剤の反応は、環状の piperidine 誘導体とは異なり、立体保持、立体反転の両方の経路で進行し、その割合は、求電子剤のカチオンへの配位能力に大きな影響をうけることが明らかになった。

Table 13

entry	base	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ COCl		C ₆ H ₅ COCl		<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ COCl	
		yield (%)	er (<i>ret.inv</i>)	yield (%)	er (<i>ret.inv</i>)	yield (%)	er (<i>ret.inv</i>)
1	LDA	82	6:94	70	4:96	58	5:95
2	LiHMDS	50	54:46	49	37:63	49	44:56
3	NaHMDS	97	90:10	92	80:20	90	65:35

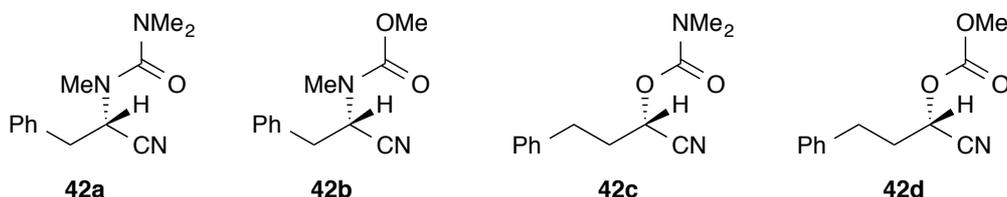
42a (Y = NMe₂) と **42b** (Y = OMe)での選択性の違いは実験結果に基づき、以下のように推測する。塩基性の強い LDA を用いた場合は、塩基のみで脱プロトン化がおり、生じたリチオカルバニオンがある程度平面化し背面が大きく空くために、立体反転で進行する。こ

の時、**94a-Li** および **94b-Li** は両方とも、塩化ベンゾイルとの反応のタイムスケールにおいてラセミ化することはない。MHNDS (M = Li, Na, K) を用いた場合、塩化アロイルに配位しながら脱プロトン化がおこるため、立体保持で進行する。**42a** の場合は、以下の2つの理由により立体保持の割合が高くなる：(1) 脱プロトン化の速度が遅い (Table 11 参照) ことから、塩化アロイルが配位することによって塩基性が高まった塩基によって脱プロトン化が起こる割合が高い、2) ウレイド基の強いキレーション能によってカルバニオンの平面化が抑制される。**42b** の場合は、かなり立体反転の経路が競合し、その割合は $\text{Li} > \text{Na} > \text{K}$ の順に高くなる。これは、環状の piperidine 誘導体の場合と同様に、対カチオンの反応性が高いほど ($\text{Li} < \text{Na} < \text{K}$) 平面化するよりも速くカルバニオンが捕捉されるためではないかと考えられる。今後、カルバニオン種 **94a-M**, **94b-M**, **94a-Li**, **94b-Li** の構造や、脱プロトン化の遷移状態の構造を計算化学によって求めることで、この仮説の検証を行えるのではないかと考えている。 α -オキシ誘導体 **42c** と **42d** に関しては立体保持と立体反転がほぼ 1:1 で進行している可能性も除外はできないが、LDA を用いた場合でも選択性が低いので、現在のところラセミ化している可能性が高いと考えている。これについても計算化学による検証が期待される。

第4節 結論

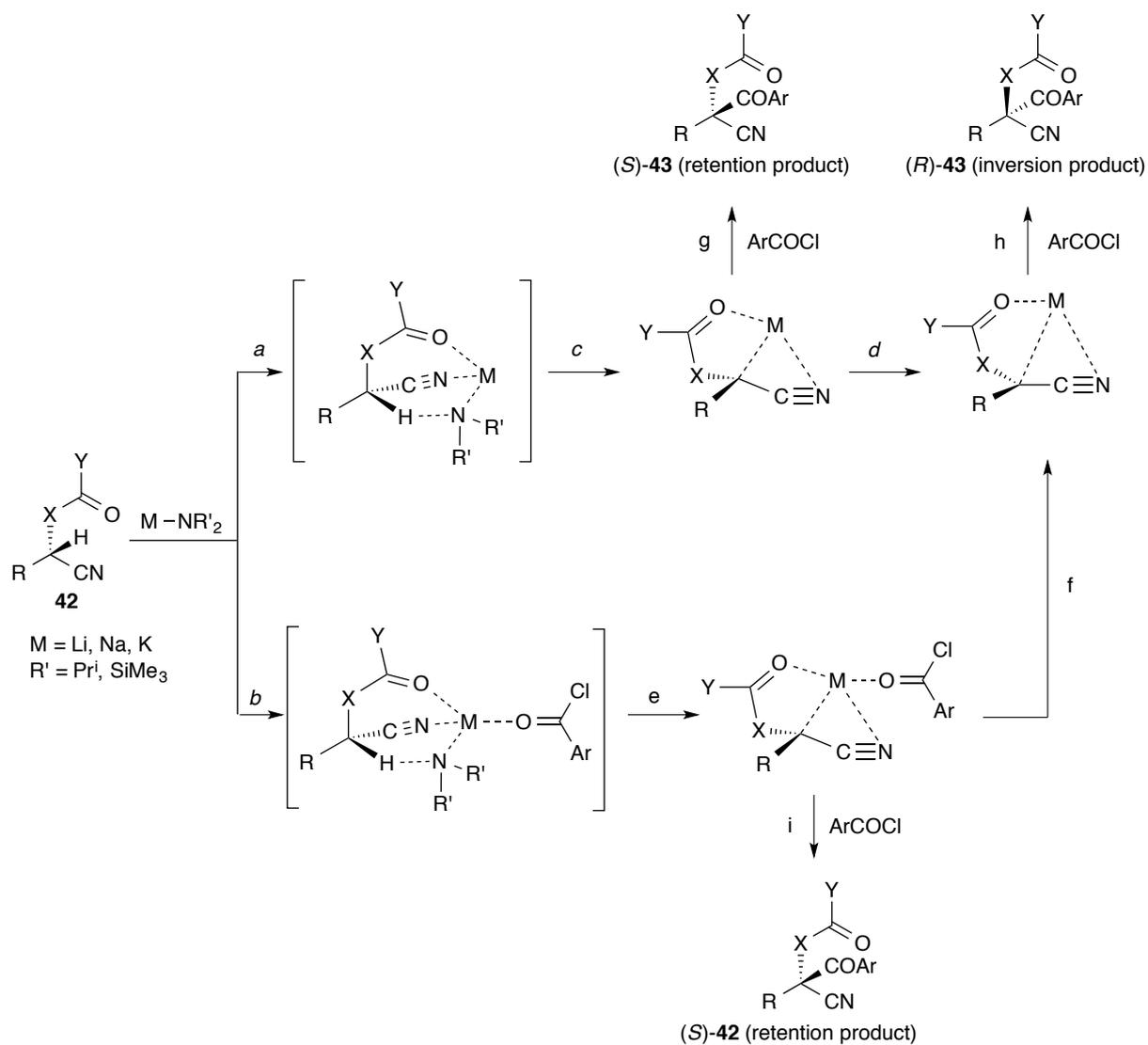
4種類の変極子安定化置換基を有する鎖状のニトリル誘導体 **42a-42d** (Figure 9) を塩化ベンゾイルの存在下アミド塩基で処理し、求電子置換反応の立体過程について検討を行った。その結果、 α -アミノ誘導体 **42a, 42b** の場合に高い選択性が観察され、piperidine 誘導体とは異なり、立体保持、立体反転の両方の経路で反応が進行することが明らかになった。すなわち、強塩基である LDA を用いると立体反転で進行し、LDA と比較すると弱い塩基であるヘキサメチルジシラジドを用いた場合には立体保持で進行する。**42a** の場合はいずれの基を用いた場合もほぼ完全な立体選択性で成績体が得られるが、**42b** の場合は立体保持/立体反転の経路が競合することにより、選択性が見かけ上 **42a** よりも低くなる。変極子安定化置換基の末端構造の違い ($Y = \text{NMe}_2$ vs $Y = \text{OMe}$) によって、カルバニオンのラセミ化の程度が変化するだけでなく、求電子置換反応の立体過程が逆転することは興味深い。

Figure 9



実験結果に基づき、本反応の機構をまとめると以下のようになる (Scheme 49)。脱プロトン化の際に、塩基のみで脱プロトン化がおこる step *a* もしくは塩化アロイルが塩基に配位してから脱プロトン化が起こる step *b* が競合する。step *a* の場合、カルバニオンが炭素-金属結合が切断されることなく平面化する (step *d*) と大きく空いた背面から求電子剤が反応するので立体反転成績体が生成する。step *b* の場合、求電子剤がメタロカチオンの近傍に存在するため、立体保持で反応が進行しやすくなる (step *i*)。ただし、求電子剤の反応性が低い場合はカルバニオンの構造が変化し (step *f*)、立体反転で進行する可能性もある。これに加えて、一度でもカルバニオン中心の炭素-金属結合が切断されれば、ラセミ化が起こる。

Scheme 49

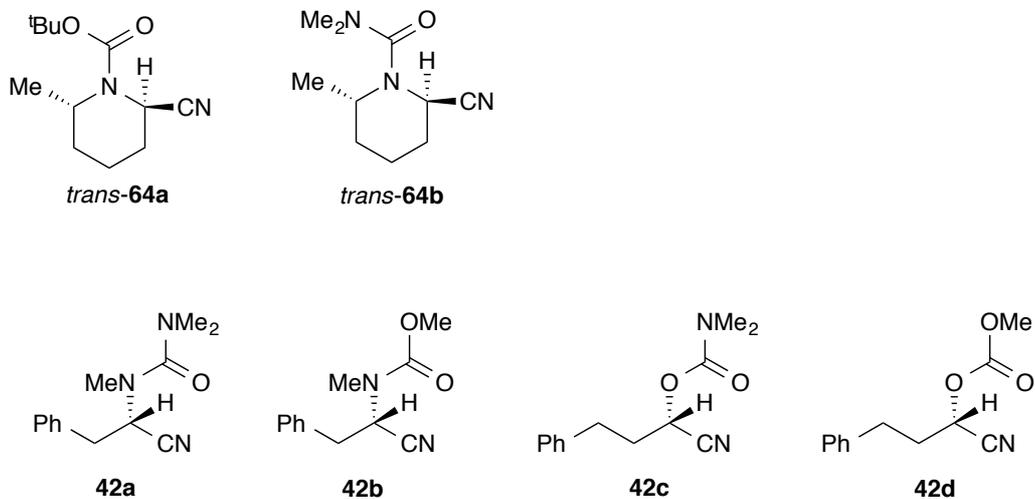


結論

これまでのカルバニオンの求電子置換反応の立体過程に関する研究は、ベンジルカルバニオンのような、ある程度立体化学的に安定化されたものに限られており、実際の合成に利用される共役性電子求引基の α 位に発生させたカルバニオンについては報告例がなかった。また、ベンジル位の脱プロトン化には *sec*-BuLi 程度の強塩基が必要であるため、対カチオンの効果 (Li, Na, K) を検討することは不可能であった。著者らは、 $-100\text{ }^\circ\text{C}$ での α -ニトリルカルバニオンの塩化アロイルによる捕捉がラセミ化の速度と競合するほど速いという当研究室で得られた知見に基づき、 α -ニトリルカルバニオンの求電子置換反応の立体過程を詳細に検討した。

基質としては、環状のシアノピペリジン誘導体 *trans*-**64a**, *trans*-**64b** および、鎖状の α -オキシニトリル誘導体 **42c**, **42d**, α -アミノニトリル誘導体 **42a**, **42b** (Figure 9) を用い、基本的な反応条件は、塩化アロイルの存在下、低温 ($-60\text{ }^\circ\text{C} \sim -100\text{ }^\circ\text{C}$) においてアミド塩基を加えてニトリルカルバニオンを発生させる、というものである。その結果、以下のことが明らかになった。

Figure 9



- 1) 環上に固定されたメタロカルバニオンは、平面化のエネルギー障壁が高いため、基本的に立体保持で進行する。立体保持の割合は、双極子安定化置換基のキレーション能が大きく ($\text{NMe}_2 > \text{OBu}^t$)、対カチオンのイオン性が高いほど ($\text{K} > \text{Na} > \text{Li}$) 大きくなる。
- 2) 鎖状の α -ニトリルメタロカルバニオンでも、 α -アミノ誘導体 **42a**, **42b** の場合、ラセミ化がかなり抑制される。
- 3) 鎖状の α -ニトリルメタロカルバニオンは容易に平面化することが可能であるため、立体反転、立体保持の両方の経路が競合する。その割合は、双極子安定化置換基の構造、基質の酸性度、塩基の強さ、対カチオンの塩基性、求電子剤の配位能、のバランスによって決定される。

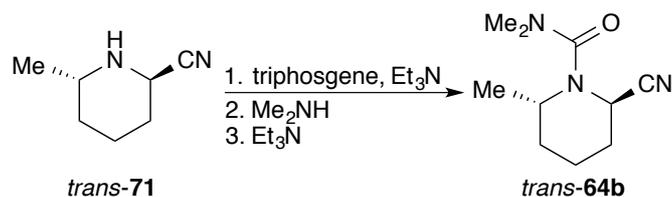
以上の結果は、 α -ニトリルカルバニオンの求電子置換反応の立体過程を初めて明らかにしたものである。また、カルバニオンの構造が正四面体構造から平面構造に変化する過程における求電子剤による捕捉のタイミングが、立体保持：立体反転の比率を決定しているということが示唆された。今後、計算化学による検討と組み合わせることによって、より詳細に反応の全体像が明らかになることが期待される。

実験の部

General. All moisture-sensitive reactions were performed under a positive pressure of nitrogen. Anhydrous MgSO_4 was used for drying all organic solvent extracts in workup unless otherwise indicated, and removal of the solvents was performed with a rotary evaporator. Dry solvents and reagents were obtained by using standard procedures. Thin-layer chromatography was performed on precoated glass-backed silica gel 60 F-254 plates. For routine chromatography, the following adsorbents were used: silica gel 60N of particle size 63-210 μm or 40-50 μm . Liquid chromatography under medium pressures (MPLC) was carried out using prepacked columns (22 mm x 100 mm (5 mm silica gel) or 22 mm x 300 mm (10 mm silica gel)). ^1H NMR spectra (500 MHz) were taken in CDCl_3 with reference to CHCl_3 (δ 7.26) or in C_6D_6 with reference to $\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$ (δ 7.20). ^{13}C NMR spectra (125 MHz) were measured in CDCl_3 with reference to the CDCl_3 triplet (δ 77.2) or in C_6D_6 with reference to the C_6D_6 triplet (δ 128.0). The assignment of ^1H and ^{13}C NMR spectra was based on H-H decoupling and HMQC experiments.

第 1 章に関する実験

Preparation of *trans*-2-Cyano-*N,N*,6-trimethylpiperidine-1-carboxamide (*trans*-64b)



To a cooled (ice-water) solution of triphosgene (793 mg, 2.94 mmol) in Et₂O (24.2 mL) was added triethylamine (1.23 mL, 8.82 mmol). After being stirred for 10 min, a solution of *trans*-6-methylpiperidine-2-carbonitrile²⁸ *trans*-71 (913 mg, 7.35 mmol) in Et₂O (6.85 mL) was added. After being stirred for 1 h, dimethylamine (2.0 M in THF, 6.62 mL, 13.23 mmol) and triethylamine (1.23 mL, 8.82 mmol) were added successively. After stirring for 6 h at the room temperature, the mixture was filtered through a pad of Celite using AcOEt and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel (40–50 μm) 70 g, elution with hexane/AcOEt = 1:1) to give *trans*-64b (1.37 g, 96 %) as a colorless oil. *R*_f = 0.29 (hexane:AcOEt=1:1); IR (NaCl) 2941, 1659 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.08 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.31–1.43 (m, 1H), 1.65–1.77 (m, 3H), 1.83–1.94 (m, 2H), 2.92 (s, 6H), 3.35–3.43 (m, 1H), 4.08 (app t, *J* = 5.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18.2, 19.5, 29.3, 31.7, 37.2, 47.3, 50.4, 118.3, 163.4; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (*m/z*): [M + Na]⁺ calcd for C₁₀H₁₇N₃ONa 218.1264, found 218.1260.

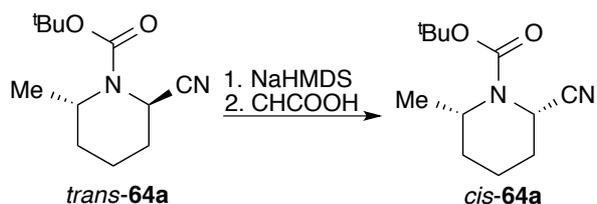
¹H NMR Data in THF-*d*₈ (*trans*-2-Cyano-*N,N*,6-trimethylpiperidine-1-carboxamide (*trans*-64a))

¹H NMR (THF-*d*₈) δ 1.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.50–1.58 (m, 1H), 1.67–1.77 (m, 2H), 1.89–2.06 (m, 3H), 3.87–3.95 (m, 1H), 4.80 (app t, *J* = 4.1 Hz, 1H)

¹H NMR Data in THF- *d*₈ (*trans*-2-Cyano-*N,N*,6-trimethylpiperidine-1-carboxamide (*trans*-64b))

¹H NMR (THF-*d*₈) δ 1.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.32–1.44 (m, 1H), 1.65–1.79 (m, 3H), 1.87–1.93 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 3.30–3.38 (m, 1H), 4.30 (app t, *J* = 4.6 Hz, 1H).

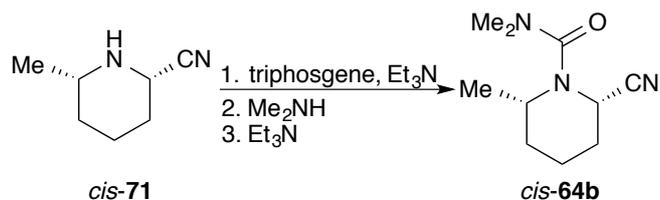
Preparation of *cis*-2-Cyano-6-methylpiperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (*cis*-64a)



To a cooled (–100 °C) solution of *trans*-64a (200.6 mg, 0.894 mmol) in THF (16.8 mL) was added dropwise a solution of NaHMDS (0.98 M in THF, 1.1 mL, 1.07 mmol) over a period of 7 min. The

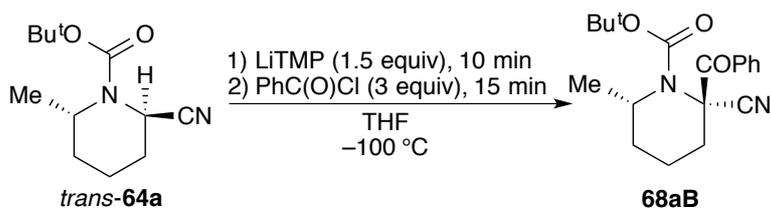
mixture was stirred at the same temperature for 10 min before addition of CH₃COOH (1.0 M in THF, 1.1 mL, 1.07 mmol). The mixture was diluted with Et₂O (20 mL) and saturated aq NaHCO₃ (20 mL). The aqueous phase was extracted with Et₂O (20 mL x 2). The combined organic phases were washed with saturated brine (20 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel (40–50 μm) 15 g, elution with hexane/AcOEt = 7:1) to give *cis*-**64a**¹ (182 mg, 91%) as a colorless oil.

Preparation of *cis*-2-Cyano-*N,N*,6-trimethylpiperidine-1-carboxamide (*cis*-**64b**)



To a cooled (ice-water) solution of triphosgene (252 mg, 0.934 mmol) in Et₂O (7.7 mL) was added triethylamine (391 μL, 2.80 mmol). After being stirred for 10 min, a solution of *cis*-6-methylpiperidine-2-carbonitrile¹ *cis*-**71** (290 mg, 2.34 mmol) in Et₂O (2.2 mL) was added. After being stirred for 1 h, dimethylamine (2.0 M in THF, 2.1 mL, 4.20 mmol) and triethylamine (391 μL, 2.80 mmol) were added successively. After stirring for 18.5 h at the room temperature, the mixture was filtered through a pad of Celite using AcOEt and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel (40–50 μm) 35 g, elution with hexane/AcOEt = 1:1) to give *cis*-**64b** (357 mg, 78 %) as a pale yellow solid. Recrystallization (hexane/AcOEt) gave colorless prisms. *R*_f = 0.19 (hexane:AcOEt = 1:1); mp 78–79 °C; IR (KBr) 2959, 1647 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.55–1.63 (brd, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.63–1.84 (m, 3H), 1.94–2.07 (m, 2H), 2.86 (s, 6H), 3.81–3.90 (m, 1H), 4.56 (dd, *J* = 2.5, 5.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 16.2, 17.8, 29.0, 29.7, 38.7, 43.1, 51.0, 121.2, 164.6; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (*m/z*) : [M + Na]⁺ calcd for C₁₀H₁₇N₃ONa 218.1264, found 218.1258.

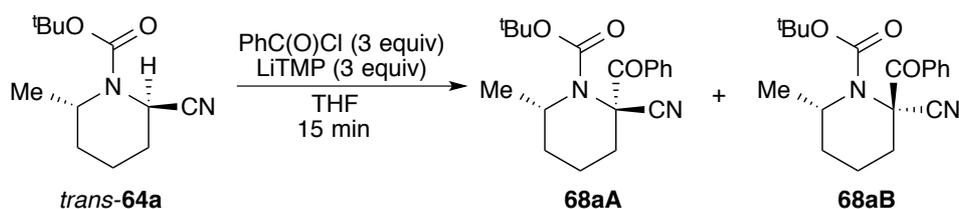
General Procedure for Acylation of *trans*-**64a**: Reaction of *trans*-**64a** with (1) LiTMP and (2) benzoyl chloride (Table 2 entry 2)



To a cooled (–100 °C) solution of *trans*-**64a** (22.5 mg, 0.10 mmol) in THF (1.72 mL) was added dropwise a solution of LiTMP (0.8 M in THF, 188 μL, 0.15 mmol) over a period of 4 min. The mixture was stirred at the same temperature for 10 min before addition of a solution of benzoyl

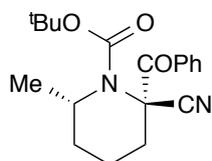
chloride (3.0 M in THF, 100 μ L, 0.30 mmol). After being stirred at the same temperature for 15 min, CH₃COOH (1.0 M in THF, 150 μ L, 0.15 mmol) was added. The mixture was diluted with Et₂O (10 mL) and saturated aq NaHCO₃ (10 mL). The aqueous phase was extracted with Et₂O (10 mL x 2). The combined organic phases were washed with water (10 mL) and saturated brine (10 mL), dried, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel (40–50 μ m) 10 g, elution with hexane/AcOEt = 5:1) to give **68aB** (29 mg, 88%) as a colorless oil.

General Procedure for Acylation of *trans*-64a: Reaction of *trans*-64a with LiTMP and benzoylchloride (Table 4 entry 1)



To a cooled (–100 °C) solution of *trans*-**64a** (22.7 mg, 0.101 mmol) and benzoyl chloride (35 μ L, 0.304 mmol) in THF (1.61 mL) was added dropwise a solution of LiTMP (0.8 M in THF, 380 μ L, 0.304 mmol) over a period of 5 min. The mixture was stirred at the same temperature for 15 min before addition of CH₃COOH (1.0 M in THF, 304 μ L, 0.304 mmol) was added. The mixture was diluted with Et₂O (10 mL) and saturated aq NaHCO₃ (10 mL). The aqueous phase was extracted with Et₂O (10 mL x 2). The combined organic phases were washed with water (10 mL) and saturated brine (10 mL), dried, and concentrated. The residual yellow solid was subjected to column chromatography (silica gel (40–50 μ m) 10 g, elution with hexane/AcOEt = 5:1) to give **68a** (25.2 mg, 76% **68aA**:**68aB** = 10:90) as a white solid.

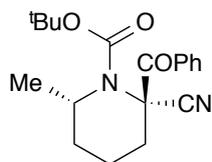
(2R*, 6S*)-2-benzoyl-2-cyano-6-methylpiperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (68aA**)**



Compound **68a** was obtained from *trans*-**64a** (22.7 mg) using NaHMDS and benzoyl chloride in 85% yield (28.4 mg, **68aA**: **68aB** = 60:40). Separation of isomers by MPLC (elution with hexane/AcOEt = 5:1) gave **68aA** as a white solid. Recrystallization (hexane/CH₂Cl₂) gave colorless prisms. R_f = 0.20 (hexane:AcOEt = 5:1); mp 139–140 °C; IR (KBr) 2969, 1712 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24 (s, 9H), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.73–1.80 (m 1H), 1.88–2.07 (m, 2H), 2.24–2.44 (m, 3H), 4.27–4.36 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.8, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.1, 22.1, 26.4, 28.0, 30.5, 48.4, 65.1, 83.4, 119.3, 128.6, 129.1, 133.4, 154.4, 191.7; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (m/z) : [M + Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₄N₂O₃Na 351.1679, found

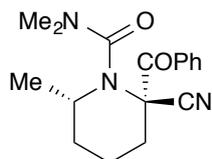
351.1680.

(2S*, 6S*)-2-benzoyl-2-cyano-6-methylpiperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (68aB)



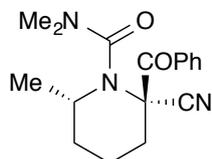
Compound **68aB** was obtained from *trans*-**64a** (22.5 mg) using LiHMDS and benzoyl chloride in 61% yield (20.2 mg) as a colorless oil (Table 2, entry 3). $R_f = 0.17$ (hexane:AcOEt = 5:1); IR (NaCl) 2979, 1694 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 50 °C) δ 1.21 (brs, 9H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.79–2.01 (m, 3H), 2.04–2.20 (m, 2H), 2.20–2.29 (brd, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.56 (brs, 1H), 7.41 (brdd, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.53 (brt, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.09 (brs, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.5, 16.7 and 17.7, 27.5 and 28.0, 29.3, 33.9, 48.2 and 48.7, 63.9 and 64.9, 82.6 and 84.5, 119.4, 128.3, 128.6, 128.8, 129.2, 132.1, 132.8, 133.6, 153.8 and 155.7, 189.8 and 190.7; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ 351.1679, found 351.1679.

(2R*, 6S*)-2-Benzoyl-2-cyano-N,N,6-trimethylpiperidine-1-carboxamide (68bA)



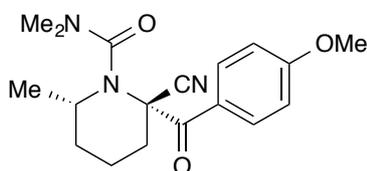
Compound **68b** was obtained from *trans*-**64b** (19.7 mg) using LiTMP and benzoyl chloride in 83% yield (25.2 mg, **68bA**:**68bB** = 74:26) (Table 5, entry 1). Separation of isomers by column chromatography (silica gel (40–50 μm), elution with CH_2Cl_2 /acetone = 30:1) gave **68bA** as a white solid. Recrystallization (hexane/AcOEt) gave colorless needles. $R_f = 0.29$ (CH_2Cl_2 :acetone = 30:1); mp 101–102 °C; IR (KBr) 2940, 1643 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 1.40–1.52 (m, 1H), 1.76–1.82 (brd, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.86–2.10 (m, 3H), 2.30–2.34 (dt, $J = 12.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.00 (s, 6H), 3.40 (dq, $J = 12.0, 5.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.5, 8.2$ Hz, 2H), 7.56 (tt, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 19.3, 21.3, 33.4, 35.6, 37.9, 54.2, 68.0, 118.2, 128.5, 129.4, 133.4, 134.6, 164.2, 193.5; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ 322.1526, found 322.1528.

(2S*, 6S*)-2-Benzoyl-2-cyano-N,N,6-trimethylpiperidine-1-carboxamide (68bB)



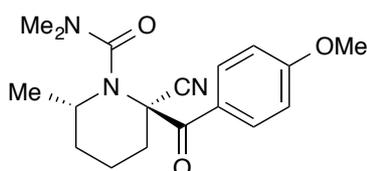
Compound **68b** was obtained from *trans*-**64b** (19.7 mg) using LiTMP and benzoyl chloride in 83% yield (25.2 mg, **68bA**:**68bB** = 74:26) (Table 5, entry 1). Separation of isomers by column chromatography (silica gel (40–50 μm), elution with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone} = 30:1$) gave **9bB** as a white solid. Recrystallization (hexane/AcOEt) gave colorless needles. $R_f = 0.22$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone} = 30:1$); mp 146–147°C; IR (KBr) 2964, 1689, 1638 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.74–1.18 (brd, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.82–1.90 (m, 1H), 1.92–2.01 (m, 1H), 2.01–2.10 (m, 1H), 2.12–2.24 (m, 1H), 2.33–2.39 (m, 1H), 2.76 (s, 6H), 4.04–4.10 (m, 1H), 7.39 (t, $J = 7.8$, Hz, 2H), 7.50 (tt, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 16.2, 17.2, 29.3, 35.0, 38.2, 51.5, 63.2, 121.1, 128.1, 129.2, 132.6, 134.7 164.0, 193.6; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{ONa}$ 322.1526, found 322.1527.

(2R*, 6S*)-2-Cyano-2-(4-methoxybenzoyl)-N,N,6-trimethylpiperidine-1-carboxamide (78bA)



Compound **78b** was obtained from *trans*-**64b** (20.6 mg) using NaHMDS and *p*-methoxybenzoyl chloride in 96% yield (33.2 mg, **78bA**:**78bB** = 82:18) (Table 7, entry 9). Separation of isomers by column chromatography (silica gel (40–50 μm), elution with hexane/AcOEt = 1:1) gave **78bA** as a white solid. Recrystallization (hexane/ CH_2Cl_2) gave colorless needles. $R_f = 0.29$ (hexane:AcOEt = 1:1); mp 158–159 °C; IR (KBr) 2929, 1676, 1645 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.39–1.49 (m, 1H), 1.75–1.84 (m, 1H), 1.84–1.98 (m, 2H), 1.98–2.11 (m, 1H), 2.31–2.38 (brd, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.03 (s, 6H), 3.40 (ddq, $J = 11.9, 2.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.92 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 19.3, 21.4, 33.5, 35.8, 37.9, 54.0, 55.7, 67.3, 113.8, 118.7, 126.7, 132.2, 163.9, 164.3, 190.9; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$ 352.1632, found 352.1633.

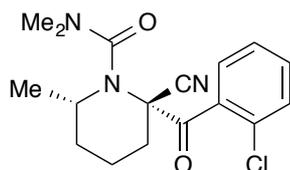
(2S*, 6S*)-2-Cyano-2-(4-methoxybenzoyl)-N,N,6-trimethylpiperidine-1-carboxamide (78bB)



Compound **78b** was obtained from *trans*-**64b** (20.1 mg) using LiTMP and *p*-methoxybenzoyl chloride in 93% yield (31.7 mg, **78bA**:**78bB** = 48:52) (Table 7, entry 1). Separation of isomers by column chromatography (silica gel (40–50 μm), elution with hexane/AcOEt = 1:1) gave **78bB** as a white solid. Recrystallization (hexane/ CH_2Cl_2) gave white powder. $R_f = 0.13$ (hexane:AcOEt = 1:1);

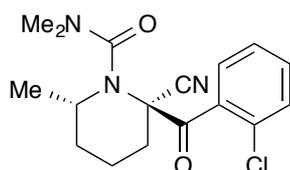
mp 199–200 °C; IR (KBr) 2952, 1680, 1643 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.77 (brd, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.81–1.88 (m, 1H), 1.90–2.10 (m, 2H), 2.13–2.25 (m, 1H), 2.35 (brd, 12.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 4.07 (app quin, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 16.2, 17.2, 29.3, 35.1, 38.2, 51.5, 55.6, 63.1, 113.4, 121.4, 126.6, 131.9, 163.3, 164.0, 191.2; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$ 352.1632, found 352.1629.

(2R*, 6S*)-2-Cyano-2-(2-chlorobenzoyl)-N,N,6-trimethylpiperidine-1-carboxamide (79bA)



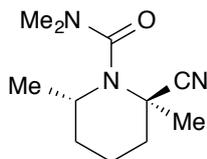
Compound **79b** was obtained from *trans*-**64b** (19.6 mg) using LiTMP and 2-chlorobenzoyl chloride in 91% yield (30.6 mg, **79bA**:**79bB** = 89:11) (Table 7, entry 3). Separation of isomers by column chromatography (silica gel (40–50 μm), elution with hexane/AcOEt = 1.5:1) gave **79bA** as a white solid. $R_f = 0.50$ (hexane:AcOEt = 1:1); mp 150–151 °C; IR (KBr) 2936, 1718, 1661 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.40–1.52 (m, 1H), 1.78 (brd, $J = 13.1$, 1H), 1.81–1.92 (m, 2H), 1.92–2.00 (m, 1H), 2.21 (brd, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.07 (s, 6H), 3.28–3.37 (dq, $J = 11.9, 6.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.34–7.44 (m, 3H), 8.00 (dd $J = 6.5$ Hz, 1.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 19.3, 21.0, 33.3, 34.6, 38.1, 54.4, 70.2, 117.5, 126.4, 130.1, 130.2, 130.6, 132.1, 135.9, 164.4, 195.0; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{Na}$ 356.1136, found 356.1139.

(2S*, 6S*)-2-Cyano-2-(2-chlorobenzoyl)-N,N,6-trimethylpiperidine-1-carboxamide (79bB)



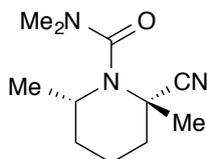
Compound **79b** was obtained from *trans*-**64b** (19.6 mg) using LiTMP and 2-chlorobenzoyl chloride in 91% yield (30.6 mg, **79bA**:**79bB** = 89:11) (Table 7, entry 3). Separation of isomers by column chromatography (silica gel (40–50 μm), elution with hexane/AcOEt = 1.5:1) gave **79bB** as a white solid. $R_f = 0.44$ (hexane:AcOEt = 1:1); mp 147–148 °C; IR (KBr) 2953, 1723, 1640 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.70 (brd, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.77–1.93 (m, 3H), 1.97–2.08 (m, 1H), 2.32 (brd, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.94 (s, 6H), 4.00–4.07 (m, 1H), 7.33–7.42 (m, 3H), 8.22–8.27 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.9, 17.2, 29.0, 35.0, 38.3, 51.4, 63.2, 120.9, 126.2, 129.9, 130.6, 131.0, 131.9, 135.6, 164.8, 194.5; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{Na}$ 356.1136, found 356.1139.

***trans*-2-Cyano-*N,N*,2,6-tetramethylpiperidine-1-carboxamide (65bA)**



Compound **65bA** was obtained from *trans*-**64b** (19.7 mg) using KHMDS and methyl iodide in 83% yield (17.8 mg, **65bA**:**65bB** = 75:25) (Table 7, entry 16). Separation of isomers by MPLC (elution with hexane/Et₂O = 1:4) gave **65bA** as a white solid. *R_f* = 0.18 (hexane:AcOEt = 1:1); mp 74–75 °C; IR (KBr) 2937, 1658 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.19–1.32 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.53–1.61 (m, 1H), 1.67–1.88 (m, 3H), 1.91 (brd, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.04 (brs, 6H), 3.08–3.16 (ddq, *J* = 11.9, 2.4, 6.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 19.6, 21.6, 25.4, 33.3, 37.3, 38.2, 53.3, 55.6, 120.7, 163.3; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (*m/z*) : [M + Na]⁺ calcd for C₁₁H₁₉N₃ONa 232.1420, found 232.1419.

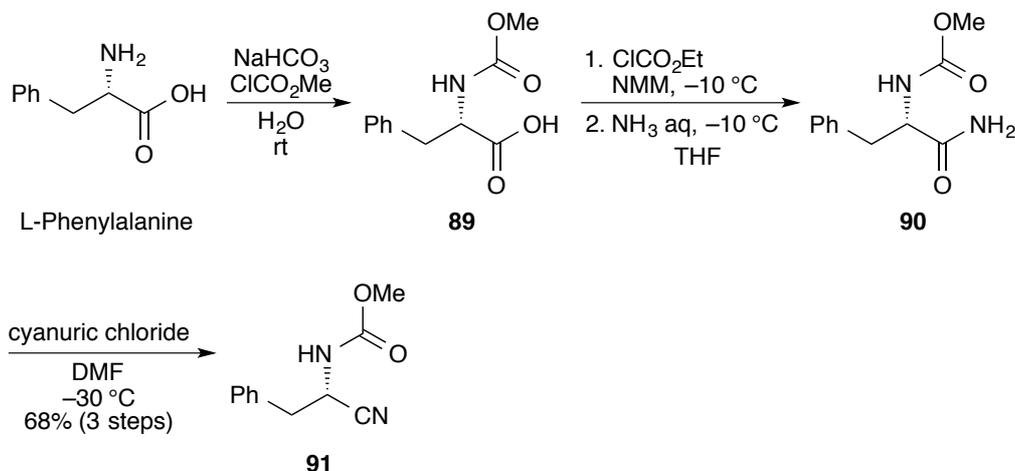
***cis*-2-Cyano-*N,N*,2,6-tetramethylpiperidine-1-carboxamide (65bB)**



Compound **65bB** was obtained from *trans*-**64b** (19.6 mg) using LiTMP and methyl iodide in 75% yield (19.9 mg, **65bA**:**65bB** = 1:99) (Table 7, entry 4). Recrystallization (hexane/CH₂Cl₂) gave colorless prisms (hexane/CH₂Cl₂). *R_f* = 0.18 (hexane:AcOEt = 1:1); mp 95 °C; IR (KBr) 2942, 1658 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 50 °C) δ 1.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.55–1.68 (m, 3H), 1.70–1.78 (m, 1H), 1.94–2.10 (m, 2H), 2.93 (s, 6H), 3.56–3.64 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 16.1, 16.5, 28.2, 30.1, 37.3, 39.6, 49.1, 51.8, 124.1, 163.4; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (*m/z*) : [M + Na]⁺ calcd for C₁₁H₁₉N₃ONa 232.1420, found 232.1419.

第 2 章に関する実験

Preparation of methyl (*S*)-(1-cyano-2-phenylethyl)carbamate (**91**)



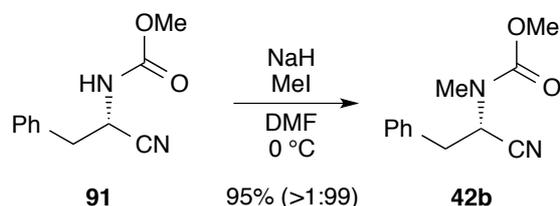
To a solution ($25\text{ }^\circ\text{C}$) of L-Phenylalanine (2.0 g, 12.1 mmol) and NaHCO_3 (4.5 g, 53.3 mmol) in H_2O (16 mL) was added methyl chloroformate (1.4 mL, 18.2 mmol). After being stirred at the same temperature for 22.7 h, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 (40 mL) and H_2O (10 mL), and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (20 mL x 2). The aqueous phase was acidified to pH 1 with 2 N HCl, and extracted with AcOEt (20 mL x 3). The combined organic phases were washed with saturated brine (10 mL), dried, filtered, and concentrated. The product was used in the following step without further purification.

To a cooled (in an ice-salt bath) solution of the above crude product in THF (54 mL) was added *N*-methylmorpholine (1.30 mL, 11.8 mmol) and ethyl chloroformate (1.13 mL, 11.8 mmol). After being stirred at same temperature for 30 min, aqueous NH_3 solution (4.7 mL) was added over 7 min. After being stirred for 1 h, CH_2Cl_2 (40 mL) was added and the phases were separated. The organic phase was successively washed with water (40 mL) and saturated brine (40 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. Hexane was added to the product and the heterogeneous solution was filtered and concentrated.

To a cooled ($-30\text{ }^\circ\text{C}$) solution of amide **90** (2.1 g) in DMF (47 mL) was added cyanuric chloride (3.3 g, 17.7 mmol). After being stirred at same temperature for 3 h, the mixture was diluted with cooled 0.5 M NaOH (60 mL) and extracted with AcOEt (30 mL x 3). The combined organic phases were successively washed with water (50 mL x 2) and saturated brine (40 mL), dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel (63–210 μm) 70 g, elution with hexane/AcOEt = 2:1) to give nitrile **91** (1.46 g, 59%, 3 steps) as a white solid. Recrystallization (hexane/AcOEt) gave colorless needles. $R_f = 0.28$ (hexane:AcOEt = 2:1); mp $104\text{--}105\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{27} -42.9$ (c 0.52, CHCl_3); IR (KBr) 3317, 3062, 3035, 2971, 2936, 1695 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , $50\text{ }^\circ\text{C}$) δ 3.08 (dd, $J = 6.9, 13.9$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 5.8, 13.9$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.86 (brs, 1H), 4.90 (brs, 1H), 7.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.30–7.40 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 39.2,

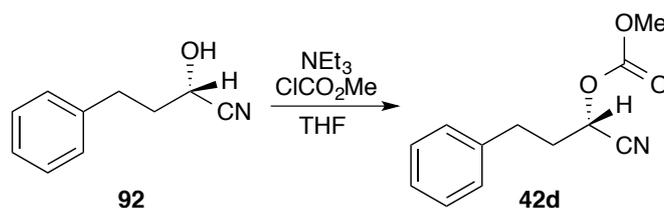
43.9, 53.2, 118.2, 128.2, 129.3, 129.7, 133.8, 155.7; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (m/z) : $[M + Na]^+$ calcd for $C_{11}H_{12}N_2O_2Na$ 277.0791, found 227.0788.

Preparation of (*S*)-1-cyano-3-phenylpropyl methyl carbonate (**42b**)



To a cooled (0 °C) solution of nitrile **91** (1.00 g), methyl iodide (2.45 mL, 39.2 mmol) in DMF (9.8 mL) was added NaH (60% dispersion in mineral oil, 196 mg, 4.90 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 30 min and then saturated NH_4Cl (30 mL) and AcOEt (30 mL) was added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (30 mL x 3). The combined organic phases were successively washed with water (30 mL x 3) and saturated brine (20 mL), dried and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel (40-50 μm) 60 g, elution with hexane/AcOEt = 2:1) to give **42b** (1.02 g, 95%, >1:99 er) as a colorless oil. R_f = 0.23 (hexane:CH₂Cl₂:Et₂O = 10:10:1); $[\alpha]_D^{25}$ -47.3 (c 1.06, CHCl₃) (>1:99 er); CHIRALPAK[®] AD-H (4.8 x 250 mm), hexane/EtOH = 20:1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 220 nm, t_r = 14.8 min (minor) and 17.2 min (major); IR (NaCl) 2956, 1716 cm^{-1} ; ¹H NMR (CDCl₃, 50 °C) δ 2.96 (s, 3H), 3.05 (dd, J = 7.6, 13.8 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 8.0, 13.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 5.32 (brs, 1H), 7.21–7.36 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 30.8 and 31.1, 37.7 and 38.1, 49.9, 53.6, 117.2, 127.9, 129.0, 129.3, 134.3, 155.3 and 156.4; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (m/z) : $[M + Na]^+$ calcd for $C_{12}H_{14}N_2O_2Na$ 241.0948, found 241.0948.

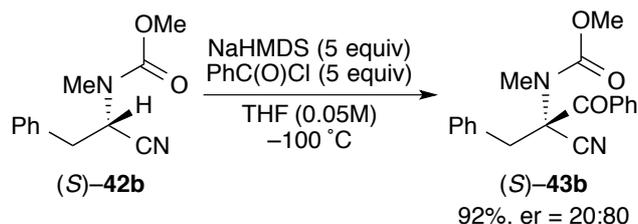
Preparation of (*S*)-1-cyano-3-phenylpropyl methyl carbonate (**42d**)



To a solution (25 °C) of **92** (600 mg, 3.72 mmol)¹⁴ and triethylamine (623 μL , 4.47 mmol) in THF (15 mL) was added methyl chloroformate (343 μL , 4.47 mmol). After being stirred at the same temperature for 1.5 h, the mixture was diluted with H₂O (20 mL) and AcOEt (20 mL), and extracted with AcOEt (20 mL x 2). The combined organic phases were dried, filtered, and concentrated. The residual oil was subjected to column chromatography (silica gel (40–50 μm) 35 g, elution with hexane/AcOEt = 4:1) to give **42d** (645 mg, 79%, 2:98 er) as a colorless oil. R_f = 0.34 (hexane:AcOEt = 4:1); $[\alpha]_D^{24}$ -40.8 (c 1.05, CHCl₃) (2:98 er); CHIRALPAK[®] AD-H (4.8 x 250 mm), hexane/EtOH = 100:3, flow rate 1.0 mL/min, detection at 220 nm, t_r = 12.9 min (minor) and

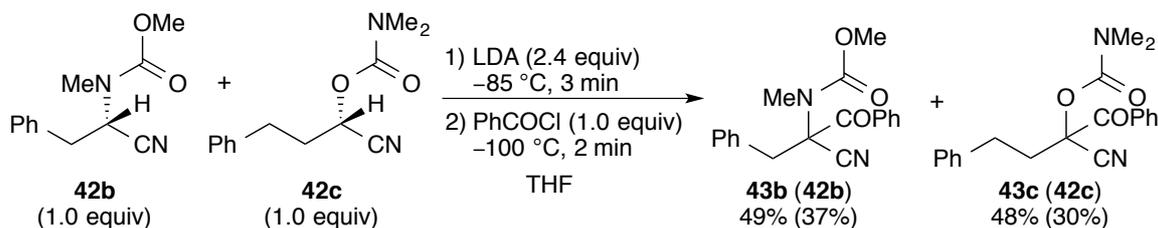
16.5 min (major); IR (NaCl) 2960, 1762 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.20–2.36 (m, 2H), 2.88–2.92 (m, 2H), 5.14 (dd, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 7.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.1, 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 30.6, 34.0, 56.0, 64.3, 116.5, 126.9, 128.5, 129.0, 138.9, 154.3; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ 242.0788, found 242.0786.

General Procedure for Acylation of (S)-42b: Reaction of (S)-42b with NaHMDS and benzoyl chloride



To a cooled ($-100\text{ }^\circ\text{C}$) solution of (*S*)-**42b** (13:87 er, 32.1 mg, 0.147 mmol) and benzoyl chloride (85 μL , 0.735 mmol) in THF (2.10 mL) was added dropwise a solution of NaHMDS (0.99 M in THF, 747 μL , 0.735 mmol) over a period of 6 min. The mixture was stirred at the same temperature for 10 min before addition of CH_3COOH (1.0 M in THF, 735 μL , 0.735 mmol). The mixture was diluted with Et_2O (10 mL) and saturated aq NaHCO_3 (10 mL) and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O (10 mL x 2). The combined organic phases were washed with water (10 mL) and saturated brine (10 mL), dried, filtered, and concentrated. The residual with solid was subjected to column chromatography (silica gel (40–50 μm) 13 g, elution with hexane/ CH_2Cl_2 / $\text{Et}_2\text{O} = 10:10:1$) to give **43b** (43.5 mg, 92%, 20:80 er) as a white solid.

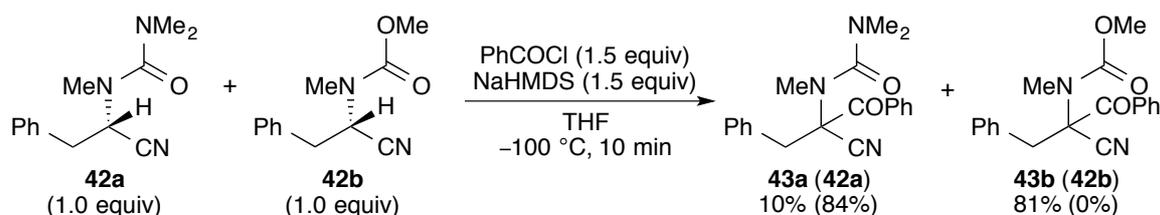
General Procedure for Competition Experiment (1)



To a cooled ($-85\text{ }^\circ\text{C}$) solution of **42b** (21.8 mg, 0.10 mmol) and **42c** (23.2 mg, 0.10 mmol) in THF (1.70 mL) was added dropwise a solution of LDA (1.2 M in THF, 200 μL , 0.24 mmol) over a period of 5 min. The mixture was stirred at the same temperature for 3 min. The mixture was cooled to $-100\text{ }^\circ\text{C}$ before addition of a solution of benzoyl chloride (1.0 M in THF, 100 μL , 0.10 mmol). After being stirred at the same temperature for 2 min, CH_3COOH (1.0 M in THF, 240 μL , 0.24 mmol) was added. The mixture was diluted with Et_2O (10 mL) and saturated aq NaHCO_3 (10 mL). The aqueous phase was extracted with Et_2O (10 mL x 2). The combined organic phases were

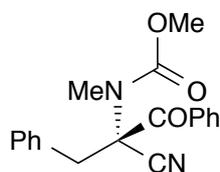
washed with water (10 mL) and saturated brine (10 mL), dried, and concentrated. The residual mixture of yellow solid and oil was subjected to column chromatography (silica gel (40–50 μm) 13 g, elution with hexane/ CH_2Cl_2 / Et_2O = 10:10:1) to give **43b** (15.8 mg, 49%) as a white solid and **43c** (16.1 mg, 48%) as a white solid. **42b** (8.1 mg, 37%, 47:53 er) and **42c** (6.9 mg, 30%, 49:51 er) were recovered.

General Procedure for Competition Experiment (2)



To a cooled ($-100\text{ }^\circ\text{C}$) solution of **42a** (22.6 mg, 0.098 mmol), **42b** (21.3 mg, 0.098 mmol) and benzoyl chloride (17 μL , 0.146 mmol) in THF (1.79 mL) was added dropwise a solution of NaHMDS (0.99 M in THF, 149 μL , 0.146 mmol) over a period of 3 min. The mixture was stirred at the same temperature for 10 min before addition of CH_3COOH (1.0 M in THF, 146 μL , 0.146 mmol) was added. The mixture was diluted with Et_2O (10 mL) and saturated aq NaHCO_3 (10 mL). The aqueous phase was extracted with Et_2O (10 mL x 2). The combined organic phases were washed with water (10 mL) and saturated brine (10 mL), dried, and concentrated. The residual white solid was subjected to column chromatography (silica gel (40–50 μm) 9 g, elution with hexane/ CH_2Cl_2 / Et_2O = 10:10:1 to 2:1:3) to give **43a** (3.3 mg, 10%) as a white solid and **43b** (25.5 mg, 81%) as a white solid. **42a** (19 mg, 84%, >99:1 er) was recovered.

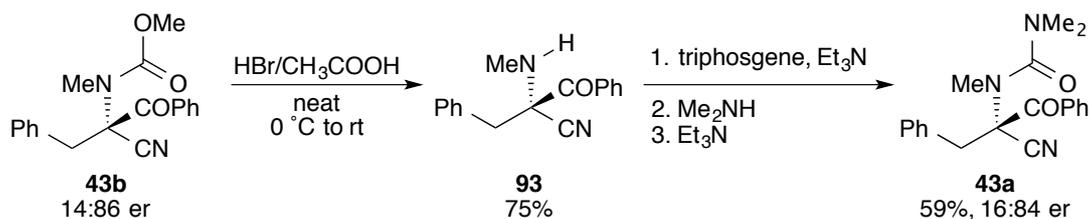
Methyl (*S*)-(2-cyano-1-oxo-1,3-diphenylpropan-2-yl)(methyl)carbamate (**43b**)



43b was obtained from (*S*)- **42b** (13:87 er, 32.1 mg) using NaHMDS and benzoyl chloride in 92% yield (43.5 mg, 28:72 er). Recrystallization (hexane/ AcOEt) gave colorless prisms. R_f = 0.35 (hexane: CH_2Cl_2 : Et_2O = 1:1:0.1); mp $151\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{27}$ 86.2 (c 0.36, CHCl_3) (28:72 er); CHIRALPAK[®] AD-H (4.8 x 250 mm), hexane/ EtOH = 20:1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, t_r = 10.9 min (minor) and 14.5 min (major); IR (KBr) 3388, 2957, 1710, 1692 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.71 (s, 3H), 3.51 (brs, 3H), 3.58 (d, J = 14 Hz, 1H), 3.78 (brd, J = 14 Hz, 1H), 7.25–7.40 (m, 5H), 7.44 (dd, J = 7.3, 7.5 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.3 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 34.8, 40.6, 67.6, 116.1, 128.1, 128.5, 128.7, 129.0, 130.7, 133.5, 133.8, 155.0, 189.1;

HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (m/z): $[M + Na]^+$ calcd for $C_{19}H_{18}N_2O_3Na$ 345.1210, found 345.1211.

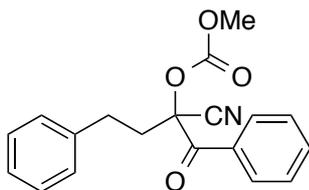
Determination of Absolute Configuration of **43b**



To a cooled (ice-bath) of **43b** (81.7 mg, 0.253 mmol, 14:86 er) was added a solution of HBr (ca 0.5M in CH₃COOH, 0.8 mL). The mixture was stirred at rt for 45 min and then diluted with CH₂Cl₂ (5 mL). Saturated NaHCO₃ was added until pH 7 was reached and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (10 mL x 3). The combined organic phases were washed with saturated brine (10 mL), dried, filtered, and concentrated. The residual yellow oil was subjected to column chromatography (silica gel (40–50 μm) 10 g, elution with hexane/CH₂Cl₂/Et₂O = 1:1:0.1) to give **93** (46.6 mg, 75%) as a pale yellow oil. $R_f = 0.33$ (hexane:CH₂Cl₂:Et₂O = 10:10:1); $[\alpha]_D^{28}$ 31.0 (c 1.47, CHCl₃); IR (NaCl) 3336, 3064, 2944, 1684 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.80 (brs, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.37 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 7.29–7.39 (m, 5H), 7.49 (dd, $J = 7.5, 8.4$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 1.0, 8.4$ Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 32.3, 43.7, 73.8, 117.9, 128.5, 128.8, 129.1, 130.2, 130.7, 132.5, 133.7, 134.2, 193.8; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (m/z): $[M + Na]^+$ calcd for $C_{17}H_{16}N_2ONa$ 265.1335, found 265.1337.

To a cooled (ice-water) solution of triphosgene (17.5 mg, 0.059 mmol) in Et₂O (1.22 mL) was added triethylamine (25 μL, 0.177 mmol). After being stirred for 10 min, a solution of **93** (39 mg, 0.148 mmol) in Et₂O (963 μL) was added. After being stirred for 71 min, dimethylamine (2.0 M in THF, 133 μL, 0.266 mmol) and triethylamine (25 μL, 0.177 mmol) were added successively. After stirring for 19.3 h at the room temperature, the mixture was filtered through a pad of Celite using AcOEt and concentrated. The residual pale yellow solid was subjected to column chromatography (silica gel (40–50 μm) 20 g, elution with hexane/CH₂Cl₂/Et₂O = 10:10:1 to 2:1:3) to give **43a** (29.2 mg, 59 %, 16:84 er) as a white solid and **93** (6.1 mg, 35%) as a pale yellow oil.

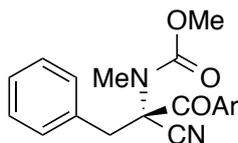
2-Cyano-1-oxo-1,4-diphenylbutan-2-yl methyl carbonate (**43d**)



43d was obtained from **42d** (33.1 mg) using NaHMDS and benzoyl chloride in 99% yield (48.3 mg, 50:50 er). a Colorless oil. $R_f = 0.31$ (hexane:AcOEt = 4:1); CHIRALPAK[®] AD-H (4.8 x 250 mm), hexane/EtOH = 20:1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_r = 13.1$ min and 17.7 min; IR

(NaCl) 3029, 2961, 1768, 1700 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.48–2.66 (m, 2H), 2.97–3.10 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 7.18–7.25 (m, 3H), 7.30 (dd, $J = 7.30$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 7.2, 8.5$ Hz, 2H), 7.65 (t, $J = 7.2$, 1H), 8.10 (dd, $J = 0.9, 8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 30.3, 39.1, 56.3, 80.8, 115.9, 126.9, 128.5, 128.9, 129.2, 129.3, 131.9, 134.6, 139.0, 153.5, 188.8; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ 346.1050, found 346.1053.

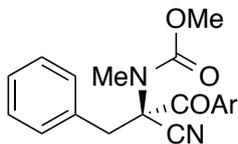
Methyl (S)-(2-cyano-1-(2-fluorophenyl)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)(methyl)carbamate (43b (Ar = 2-FC₆H₄)):



Ar = 2-FC₆H₄

43b (Ar = 2-FC₆H₄) was obtained from **42b** (33.9 mg) using NaHMDS and *o*-fluorobenzoyl chloride in 89% yield (47.0 mg, 5:95 er). Purification by MPLC (elution with hexane/CH₂Cl₂/Et₂O = 1:1:0.05) gave **43b (Ar = 2-FC₆H₄)** as a white solid. $R_f = 0.35$ (hexane:CH₂Cl₂:Et₂O = 1:1:0.1); mp 84–85 °C; $[\alpha]_D^{26}$ 101.3 (c 1.00, CHCl₃) (5:95 er); CHIRALPAK[®] AD-H (4.8 x 250 mm), hexane/*i*-PrOH = 30:1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_r = 18.0$ min (minor) and 19.8 min (major); IR (KBr) 3448, 3032, 2961, 1712, 1692 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.63 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.83 (brs, 1H), 7.12 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.27–7.39 (m, 5H), 7.51 (dd, $J = 6.7, 12.6$ Hz, 2H), 7.75 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 35.4, 40.3 and 41.6, 53.6, 69.4, 115.3, 116.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.0$ Hz), 123.7, 124.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 15.3$ Hz), 128.1, 129.0, 130.7, 131.8, 133.9, 134.4, 155.5, 160.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 250.9$ Hz), 188.6; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Na}$ 363.1118, found 363.1115.

Methyl (S)-(1-(2-chlorophenyl)-2-cyano-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)(methyl)carbamate (43b (Ar = 2-ClC₆H₄)):

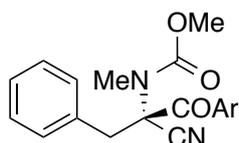


Ar = 2-ClC₆H₄

43b (Ar = 2-ClC₆H₄) was obtained from **42b** (33.8 mg) using LDA and *o*-chlorobenzoyl chloride in 68% yield (37.3 mg, 92:8 er). Purification by MPLC (elution with hexane/CH₂Cl₂/Et₂O = 1:1:0.05) gave **43b (Ar = 2-ClC₆H₄)** as a white solid. $R_f = 0.38$ (hexane:CH₂Cl₂:Et₂O = 1:1:0.1); mp 124–125 °C; $[\alpha]_D^{27}$ -202.6 (c 0.90, CHCl₃) (92:8 er); CHIRALCEL[®] OD-H (4.8 x 250 mm), hexane/*i*-PrOH = 20:1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_r = 8.9$ min (major) and 15.0 min (minor); IR (KBr) 3444, 1723, 1691 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.66 (s, 3H), 3.52–3.70 (m, 1H),

3.61 (s, 3H), 3.80 (brs, 1H), 7.25–7.39 (m, 6H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 35.3, 40.2 and 41.5, 54.0, 68.5, 116.1, 126.0, 128.2, 128.6, 129.0, 130.6, 131.8, 132.5, 133.6, 155.8, 190.1; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{Na}$ 379.0820, found 379.0825.

Methyl (S)-(2-cyano-1-(4-methoxyphenyl)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)(methyl)carbamate (43b (Ar = 4-MeOC₆H₄)):



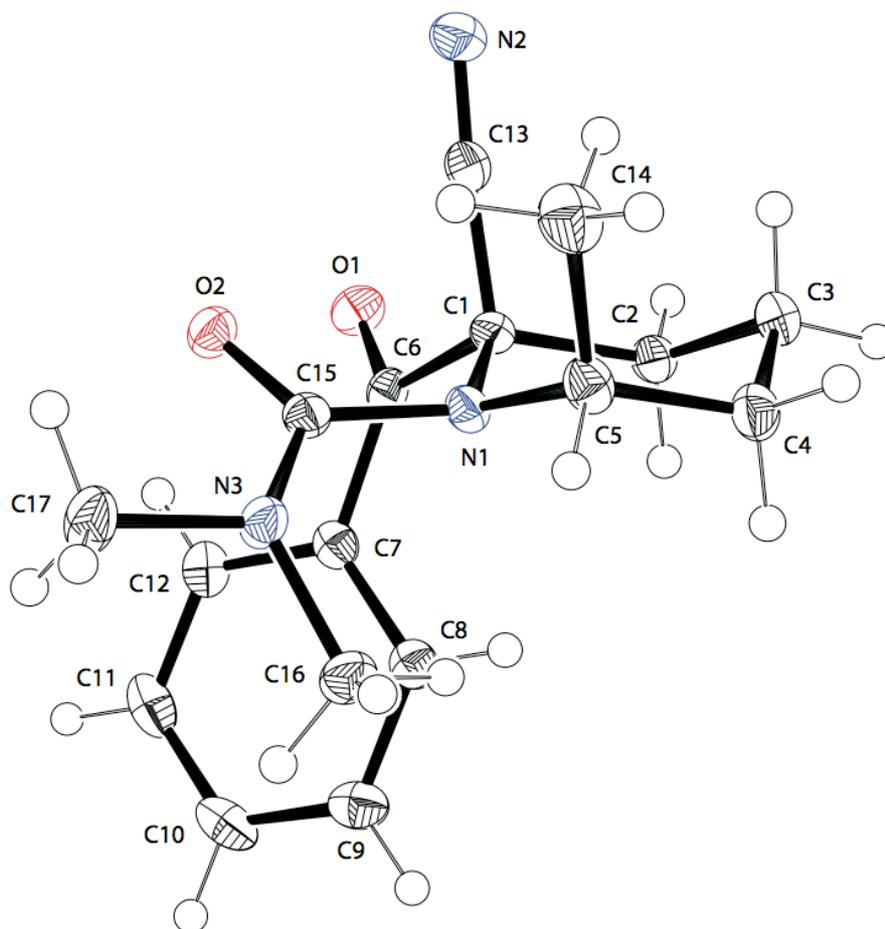
Ar = 4-MeOC₆H₄

43b (Ar = 4-MeOC₆H₄) was obtained from **42b** (33.7 mg) using NaHMDS and *p*-methoxybenzoyl chloride in 97% yield (52.9 mg, 10:90 er). Purification by MPLC (elution with hexane/ CH_2Cl_2 / Et_2O = 1:1:0.1) gave **43b (Ar = 4-MeOC₆H₄)** as a white solid. $R_f = 0.23$ (hexane: CH_2Cl_2 : Et_2O = 1:1:0.1); mp 113–114 °C; $[\alpha]_D^{28}$ 118.3 (c 1.00, CHCl_3) (10:90 er); CHIRALPAK[®] AD-H (4.8 x 250 mm), hexane/ EtOH = 10:1, flow rate 1.0 mL/min, detection at 254 nm, $t_r = 14.8$ min (minor) and 28.3 min (major); IR (KBr) 2966, 1704 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.71 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.54 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.77 (brd, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.25–7.39 (m, 5H), 7.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 34.7, 40.5, 53.4, 55.6, 67.5, 114.0, 116.3, 126.1, 128.0, 128.9, 130.7, 130.9, 133.9, 155.0, 163.8, 187.3; HRMS-ESI-LTQ Orbitrap (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ 375.1315, found 375.1318.

Crystal Data of 68aA

Empirical formula	C17 H21 N3 O2
Formula weight	299.37
Temperature	100 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
Unit cell dimensions	a = 9.0012(9) Å α = 90°. b = 11.5929(11) Å β = 106.1940(10)°. c = 15.9110(17) Å γ = 90°.
Volume	1594.4(3) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.247 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.083 mm ⁻¹
F(000)	640
Crystal size	0.480 x 0.250 x 0.070 mm ³
Theta range for data collection	2.205 to 26.674°.
Index ranges	-11<=h<=11, -14<=k<=14, -19<=l<=18
Reflections collected	15178
Independent reflections	3131 [R(int) = 0.0172]
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3131 / 0 / 202
Goodness-of-fit on F ²	1.063
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0323, wR2 = 0.0799
R indices (all data)	R1 = 0.0362, wR2 = 0.0827
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.260 and -0.206 e.Å ⁻³

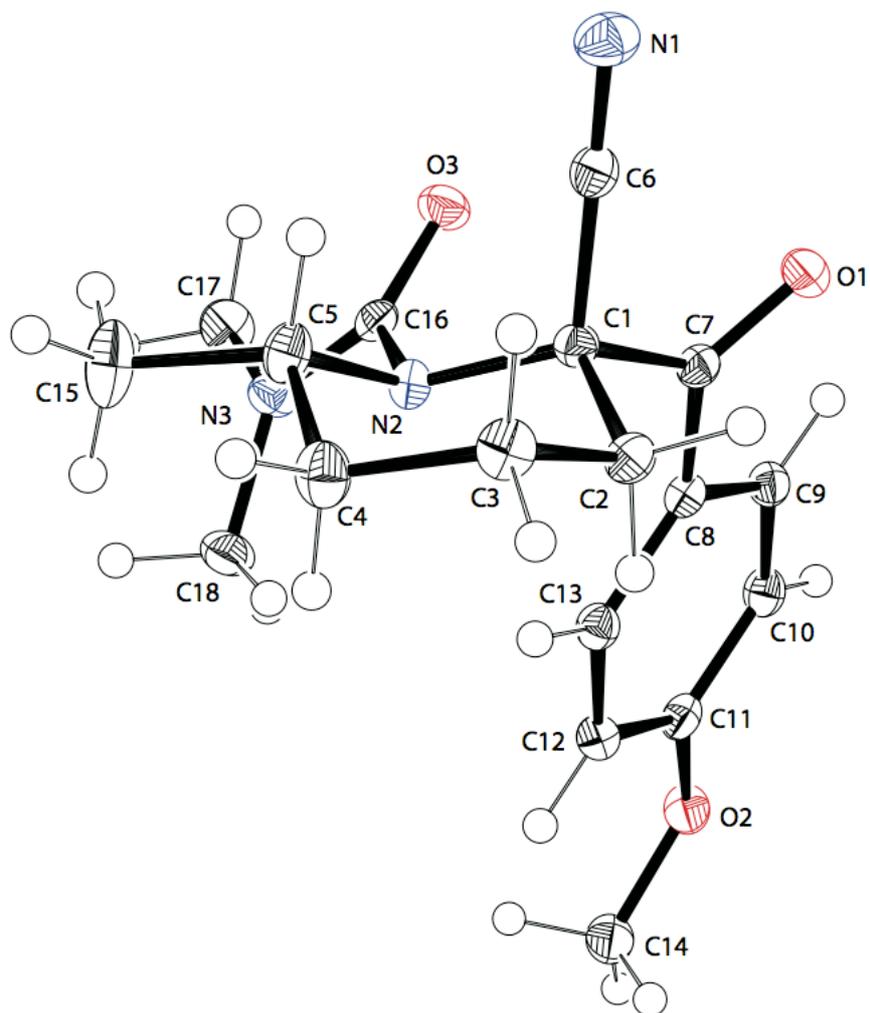
ORTEP Drawing of 68aA



Crystal Data of 78bA

Empirical formula	C18 H23 N3 O3
Formula weight	329.39
Temperature	100 K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
Unit cell dimensions	a = 9.1671(6) Å α = 90°. b = 11.7222(7) Å β = 101.7530(10)°. c = 15.8315(10) Å γ = 90°.
Volume	1665.56(18) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.314 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.736 mm ⁻¹
F(000)	704
Crystal size	0.400 x 0.250 x 0.200 mm ³
Theta range for data collection	5.167 to 72.652°.
Index ranges	-11<=h<=11, -13<=k<=14, -17<=l<=19
Reflections collected	14527
Independent reflections	3105 [R(int) = 0.0191]
Completeness to theta = 67.679°	95.3 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3105 / 0 / 221
Goodness-of-fit on F ²	1.128
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0358, wR2 = 0.1002
R indices (all data)	R1 = 0.0384, wR2 = 0.1094
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.284 and -0.239 e.Å ⁻³

ORTEP Drawing of 78bA



学位論文の基礎となる原著

1. Michiko Sasaki, Tomo Takegawa, Kunihiro Sakamoto, Yuri Kotomori, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Kei Takeda
Enantiodivergent Deprotonation/Acylation of α - Amino Nitriles
Angew. Chem. Int. Ed. **2013**, *52*, 12956–12960.
2. Yuri Kotomori, Michiko Sasaki, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Kei Takeda
Stereochemical Course of Deprotonation–Acylation of *N*-Boc- and
N-Carbamoyl-2-cyano-6-methylpiperidines
J. Org. Chem. **2015**, *80*, 11013–11020.

謝辞

本研究を行うにあたり、始終御懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました武田 敬 教授、佐々木 道子 准教授に謹んで感謝致します。

本研究に関して適切な御指導、御助言を頂きました、太田 茂 教授に深く感謝致します。

本研究に関して有益な御討論をして頂きました創薬合成化学研究室の皆様へ感謝致します。

X 線結晶構造解析を行って下さいました徳島文理大学 山口 健太郎 教授、川幡 正俊 講師に感謝致します。

質量分析を行って頂きました、広島大学自然科学研究支援開発センター 加治屋 大介 助教、網本 智子氏に感謝致します。