

α -ニトリルカルバニオンの求電子置換反応の立体過程

薬科学専攻 D126084 琴森 友理
主指導教員 武田 敬

ハロゲン化アルキルなどの脱離基をもつ求電子剤と求核剤との二分子求核置換 (S_N2) 反応は最も基本的な有機化学反応の一つであり、その立体化学に関しては、脱離基に対する求核剤の背面攻撃を経る立体反転で進行することが確立されている。

一方、 S_N2 反応を求核剤の側から見れば、ハロゲン化アルキルが求電子剤となる二分子求電子置換 (S_E2) 反応となる。しかし、 S_N2 反応とは対照的に、キラルなアルキル、アリル、ベンジルアニオンの場合、立体保持、立体反転の両方が知られており、両過程共に軌道対称性の要請を満たしている。また、エノレートのような発生が容易なカルバニオンはキラリティを持ち得ないため、その立体化学に関する報告はなかった。

われわれは最近、鎖状のキラル α -アミノニトリル誘導体 (*N*-カルバモイル誘導体) を塩化ベンゾイル存在下、塩基で処理するとほとんどラセミ化することなくベンゾイル化体が得られることを報告した。さらに注目すべき点は、塩基の種類に依存して立体過程が逆転し、 $LiN(CH_2CH_2)_2$ (LDA)、lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (LiTMP) では立体反転、 $MN(SiMe_3)_2$ ($M = Li, Na, K, MHMDS$) では立体保持成績体が得られることである。この結果に基づき、 α 位に立体化学的安定性を増大させる双極子安定化置換基を持つ α -ニトリルカルバニオンに着目し、 S_E2 反応の立体過程を検討することにした。

(1) *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

まず、*N*-Boc および *N*-carbamoyl-2-cyano-6-methylpiperidine の脱プロトン化-アシル化を検討した。これらの化合物はカルバニオンが環上に発生するため、鎖状の基質に比べて反転に要するエネルギーが大きいことが予想された。まず、6 位のメチル基の立体効果を評価する目的で、メチル基と 2 位のシアノ基が *trans* 配置の *N*-Boc 誘導体、*N*-カルバモイル誘導体に塩基 (LiTMP, MHMDS ($M = Li, Na, K$)) を加えて完全にケテンイミネートにした後、塩化ベンゾイルを加えたところ、立体反転成績体のみが生成した。したがって、立体化学的情報を失ってケテンイミネートを經由する場合には、完全に立体反転で進行することが判明した。そこで、この両基質に対し、THF 中、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った。*N*-カルバモイル誘導体の場合、全ての塩基において立体保持が優先し、 $K > Na > Li$ の順に立体保持の割合が増加した。*N*-Boc 誘導体の場合には、KHMDS、NaHMDS で保持/反転が 50:50 程度であった。また、求電子剤の反応性を変化させたところ、求電子性が高いほど立体保持の割合が増加した。これらの結果から、(i) どの塩基を用いても、カルバニオンがその立体情報を失わない限り立体保持成績体が生成し、(ii) よりキレーション能の高いカルバモイル誘導体の方が、また、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ことが明らかとなった。

(2) 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

環状カルバニオンと比較して立体化学的に不安定な鎖状の 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、*N*-カルバモイル誘導体に加えて、*N*-メトキシカルボニル誘導体、*O*-カルバモイルおよびメトキシカルボニル誘導体について種々の塩基を用いてベンゾイル化反応を行った。その結果、ピペリジン誘導体の場合とは異なり、立体保持、立体反転の両方の経路で進行することが判明した。すなわち、強塩基である LDA では立体保持で進行するのに対し、LDA と比較すると弱い塩基である MHMDS では立体保持で進行する。*N*-カルバモイル誘導体の場合、ほぼ完全な選択性で成績体が得られるが、*N*-メトキシカルボニル誘導体の場合、立体保持／反転の経路が競合することにより、選択性が見かけ上 *N*-カルバモイル誘導体よりも低くなる。*O*-カルバモイルおよびメトキシカルボニル誘導体ではほぼラセミ化してしまうことから、酸素原子よりも窒素原子の方が α -カルバニオンの立体化学的安定性が高いことが明らかになった。