

## 論文の内容の要旨

論文題目 エノラート化学種の面選択性に関する理論研究  
(Theoretical Studies on Facial Selection of Enolate Species)

氏名 生田 靖 弘

### 1. 序

エノラートは、有機化学の分野のみならず生命科学の分野においても重要な化学種である。有機化学の分野では、Michael 反応や Aldol 反応の中間体として、生命科学の分野では、酵素反応の中間体として重要な役割を担っている。近年、Meyers らは天然物合成の鍵中間体として重要な二環性ラクタムエノラートの反応性に関して大変興味深い研究報告をしている。彼らの報告によれば二環性ラクタムの  $\alpha$  位におけるアルキル化反応は高選択的なジアステレオ面選択性を示す。この反応は置換基の位置の相違、環酸素の位置の相違によって選択性が劇的に逆転することが分かっている。また、Rosenberg らは  $\beta$  位に様々な置換基を導入したブタン酸エステルエノラートの H/D 交換反応において高選択的に  $\alpha$  生成物が得られることを報告している。この系は鎖状系であり、これまで面選択性の支配因子であるとされてきたアンチペリプラナー効果を検証するのに適している。筆者はこれらの面選択性の起源に興味をもち量子化学計算の手法により、これら二つの系について研究を行い、求電子反応に対する面選択性予測理論の構築を目指した。なお計算プログラムは Gaussian 94, 98 および GAMESS を用いた。溶媒効果は、PCM 法および CPCM 法を用いた。さらに面選択の起源を理解し、予測理論の構築を目的として本研究室で開発された EFOE モデルを適用した。

### 2. Meyers の系

Figure 1. に示したように、2-isopropyl-4-oxa-5-methyl-azabicyclo[3.3.0]octan-8-one (**1**), 2-isopropyl-3-oxa-azabicyclo[3.3.0]octan-8-one (**2**), 2,2-dimethyl-4-oxa-5-methyl-azabicyclo[3.3.0]octan-8-one (**3**) および 3,3-dimethyl-4-oxa-5-methyl-azabicyclo[3.3.0] octan-8-one (**4**) のアルキル化反応において **1**, **3** は高選択的に *endo* (*endo* : *exo* = 99 : 1) 体を生成するが、**2**, **4** は高選択的に *exo* (*exo* : *endo* = 99 : 1) 体を生成する。**1** と **2** は環酸素の位置異性体であり、**3** と **4** は置換基 (ジメチル) の位置が異なる構造異性体である。これらの選択性の起源は明らかにされていない。特に **1** の *endo* 選択性は二環性ラクタムの concave 内で反

応が進行するという興味深い反応であり、この選択性の起源を明らかにするために1,5-dimethylpyrrolidin-2-one (5) をモデル化合物として実験と理論の両面から詳細な研究がなされている。本研究においても、まず5の選択性の起源を詳細に検討した。

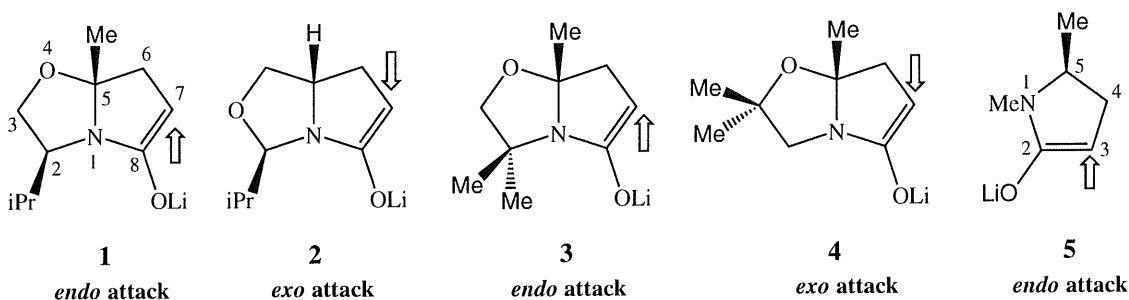


Figure 1. Diastereoselectivities of alkylation of Meyers-type enolates.

5の存在可能な化学種は下記の5種類である。(F; Liが酸素原子のみ結合, N; Liが窒素と酸素に配位, C-endo; Liがendo側からC=Cのπ電子に配位, C-exo; Liがexo側からC=Cのπ電子に配位, A; 自由エノラトアニオン) これらの構造は、1位と5位のメチル基の配座によって、trans (Xc) と cis (Xc); X = E, N, C or A) の2つの幾何異性体が考えられる。

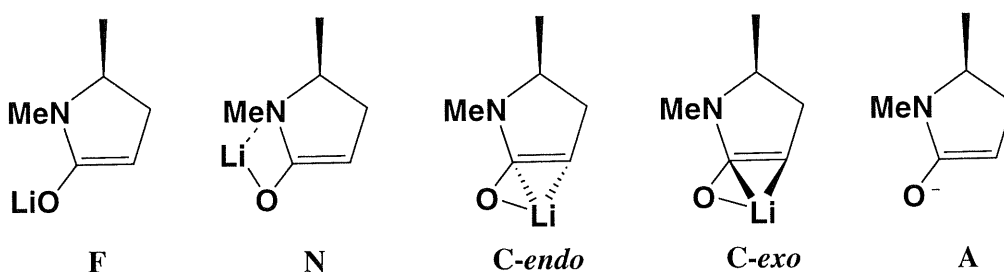
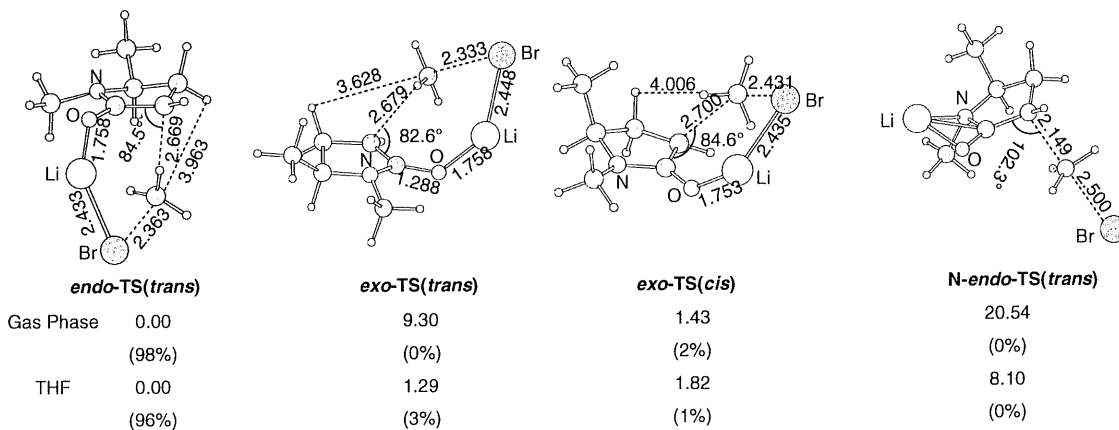


Figure 2. Possible enolates of 5. Arrows show *endo/exo* selectivity.

気相中で存在する主な化学種は *Ct-endo* (98.3%) であり、*Ct-exo* (1.0%) と *Cc-exo* (0.7%) がわずかに存在する。テトラヒドロフラン (THF) 中では、気相と同様、*Ct-endo* (99.2%) が主な化学種であり、*Ct-exo* (0.1%)、*Cc-exo* (0.3%) および *Ft* (0.4%) がごく少量存在する。これらのエノラト化学種の反応性を検討するため、Exterior Frontier Orbital Extension Model (EFOE Model) を適用したところ *Ct-endo*、*Ct,c-exo* はリチウムが存在する面で、フロンティア軌道の広がり (EFOE density(%)) 及び試薬接近可能空間 (PDAS( $\text{au}^3$ )) が大きい。最も安定な *Ct-endo* の *exo* 側 (リチウムの存在しない側) の PDAS は  $19.7\text{au}^3$  であり、この値は、シクロヘキサノンのアキシアル側の PDAS ( $19.4\text{au}^3$ ) と同程度である。そのため、メチル試薬は *exo* 側から接近不可能であることがわかる。また、*Ct,c-exo* も同様の考察から、*endo* 側のメチル化は困難であると考えられる (PDAS =  $17.9\text{-}23.4\text{au}^3$ )。さらに、EFOE density が、*Ct-endo* の *endo* 側、*Ct,c-exo* の *exo* 側で大きい (1.540 – 1.780%) ことから *Ct-endo* は *endo*、*Ct,c-exo* は *exo* 側で反応が進行すると考えられる。

この基底状態とつながっている遷移状態を計算したところ実験の選択性とよく一致した (Figure 3)。気相中では、*endo-TS* (*trans*) の経路が 98% で、*exo-TS* (*cis*) が 2%、THF 中では、*endo-TS* (*trans*) が 96%、

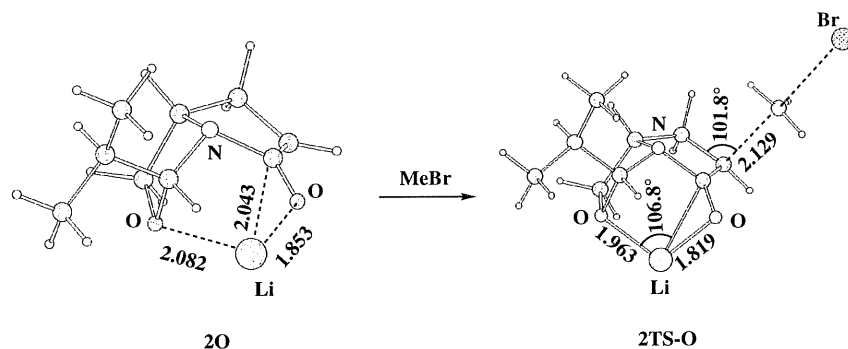
*exo*-TS が4%であり、実験の選択性(99:1)に近く、5の系では溶媒効果はあまり重要ではないことが分かった。以上の結果から本反応の選択性は基底状態の安定性と構造的特徴(EFOE density および PDAS)によって予測可能であることが明らかになった。



**Figure 3.** Transition structures of the alkylation of **5** (bond lengths are in Å and angles in degrees). Numbers indicate relative total energies in kcal mol<sup>-1</sup> (ZPE-corrected)(top) and relative abundance (bottom; in parenthesis) in gas phase and in THF solution.

次に**1**, **2**の選択性を検討したところ溶媒効果を考慮しないと実験値を再現できないことがわかった。つまり二環性ラクタムでは、単環性の場合と異なり溶媒効果がかなり重要な因子になり得る可能性を見いだした。特に**2**の系は溶媒効果による安定化を受ける典型であり、下記に記すようなリチウムが環酸素とカルボニル酸素に配位した基底状態(**2O**)が気相中およびTHF中で最も安定であった。ところが、**2O**と繋がっている遷移状態**2TS-O**は気相中では不安定(0%)であったにも関わらず、THF中で非常に安定化され最も安定な遷移状態(95%)になった。この結果はTHFのような誘電率( $\epsilon = 7.53$  D)が小さい溶媒に対しても溶媒効果を考慮すべきであるということを示唆している。

なお、**3**, **4**についても同様に検討したところ類似の結果を得ている。



**Figure 4.** The structures of the most stable complex of **2O** and of transition state of **2TS-O**(B3LYP/6-31G(d); bond lengths are in Å and angles in degree).

これまで多くの研究がなされてきたシクロヘキサノンのヒドリド還元などのように基質自身が大きな極性を持たない場合は気相中の計算により選択性の予測は可能であったが、エノラートなど極性が高い化学種の選択性を予測するときは溶媒効果を考慮すべきであるという知見を得た。

### 3. Rosenberg の系

Rosenberg らはブタン酸エステルエノラート (ethyl butanoate) の  $\beta$  位に様々な置換基 ( $X = \text{OEt}, \text{OPh}, t\text{Bu}, \text{OtBu}, \text{OMe}, \text{CF}_3, \text{CH}(\text{COOEt})_2, \text{Ph}, \text{CN}, \text{CHMe}_2, \text{CH}_2\text{CMe}_3, \text{CH}_2\text{Me}$ ) を導入し, H/D 交換反応を行なったところ全ての置換基で高選択的に  $\alpha$  生成物が得られることを報告している. (下図)

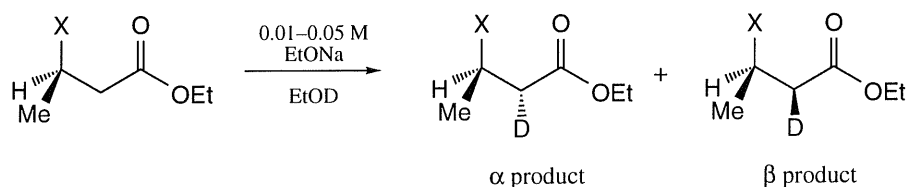


Figure 5. H/D exchange reaction of  $\beta$ -X-ethyl-butanoate ester with ethanol-*d*.

Rosenberg らは, 充分な量のクラウンエーテルを用い, リチウムを補足しながら実験を行うことによって, エノラートアニオンが反応種であるとしている.

一方, 当研究室では, ヘテロ原子効果により選択性がどのように変化するかを検討するために 3 位の置換基を OMe, SMe, SeMe を導入し, 3 分の 1 当量程度のリチウム存在下で同様の研究を行ってきた.

本研究では, アンチペリプラナー効果を含め, 面選択性の本質であるとみなされてきた遷移状態効果を検証し, 鎖式系の選択性予測を試みた. その結果, リチウムエノラートの系では, 置換基の金属に対する配位能等の諸条件によって反応に関与するリチウム原子の個数が異なる可能性を見いだした. さらに Rosenberg が主張している「エノラートアニオンが反応活性種であるときの選択性は Felkin-Anh モデルにより説明可能である」という説明を検証した. その結果, 最も安定な遷移状態 ( $\alpha\text{TS-CN}$ ) は確かに Felkin-Anh モデルが提唱する構造であったが, それは見た目だけであり本質的ではないことを NBO 法により明らかにした. ( $\sigma_{\text{OH}} \rightarrow \sigma_{\text{CX}}^*$  および  $\sigma_{\text{CX}} \rightarrow \sigma_{\text{CH}}^*$  の安定化エネルギーを定量的に求めたところ選択性とは無関係であることを示した. (最も大きな値は  $\beta$  選択性を示す  $\beta\text{TS-CN}$  であった. ))

Table 1. Second-order perturbation analysis with natural bond orbital (NBO) method on the transition state of H/D exchange reaction of 3-cyano methyl butanoate ester enolates with methanol.(HF/6-31+G(d))

compounds <sup>a</sup>	Population (%)	AP Effects (kcal mol <sup>-1</sup> )			Total	AP angle <sup>b</sup>
		$\sigma_{\text{CH}} \rightarrow \sigma_{\text{CX}}^*$	$\sigma_{\text{CX}} \rightarrow \sigma_{\text{CH}}^*$			
$\alpha\text{TS-CN}$	52.9	8.30	1.24	9.54	174.0	
$\alpha\text{TS-Me}$	10.3	5.17	1.57	6.74	155.1	
$\alpha\text{TS-H}$	0.7	7.30	1.08	8.38	169.9	
$\beta\text{TS-CN}$	7.0	8.47	1.16	9.63	178.9	
$\beta\text{TS-Me}$	16.3	6.35	1.93	8.28	179.4	
$\beta\text{TS-H}$	12.7	7.31	1.08	8.39	176.9	
$\alpha : \beta = 64 : 36$						

<sup>a</sup>Antiperiplanar bond (X) is revealed as  $\alpha\text{TS-X}$  or  $\beta\text{TS-X}$ . <sup>b</sup>AP angle is dihedral angle between the incipient bond (forming bond) and antiperiplanar bond.

### 4. まとめ

エノラートが関与する上記 2 つの反応系における面選択性の起源について量子化学計算により, 溶媒効果を含めた予測理論の構築が必要であり, アンチペリプラナー効果などのような分子内での安定化よりも外的環境 (溶媒効果) が選択性に効いているという新たな知見を得ることができた. 今後, 本研究の結果を基に, 実験データの無い未知の反応の選択性予測理論の確立への展開を考えている.