

芝 浦 工 業 大 学

博 士 学 位 論 文

常温で分離可能なアミド配座異性体の

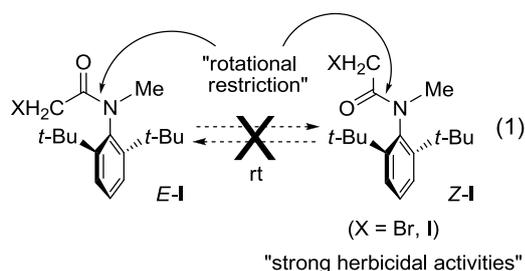
高選択的合成と構造特性

乙 武 信 敬

1. はじめに

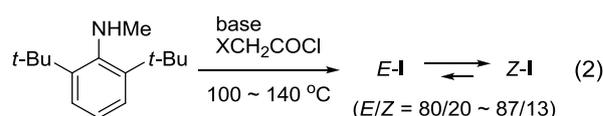
アミド C(O)-N 結合に基づく配座異性は、アミド系医薬品の活性発現やアミド化合物の化学反応性、さらには、アミド骨格を有する機能性分子の機能発現に重要な役割を果たしている。アミドの配座異性体は NMR 等でしばしば観察されるものの、常温では容易に相互変換するため、一般に単離することは困難である。事実、これまでアミド配座異性に関する研究が数多く報告されているものの、そのほとんどが動的なアミド配座異性に関するものである。

一方、アミド配座異性体が単離可能なユニークな分子として、*ortho*-*di-tert*-ブチルアニリド誘導體 **I** が Chupp らによって報告されている (式 1)。¹⁾ **I** はオルト位の 2 つの *tert*-ブチル基の立体障害によりアミド結合が回転束縛を受けており、*E*-**I** ならびに *Z*-**I** を常温で単離することができる。



当該アニリド **I** (X = Br, I) はホソムギ (*Lolium perenne* L.) の発芽・成長抑制効果 (イネ科雑草の除草効果) を有することも報告されているが、興味深いことに、**Z**-**I** は **E**-**I** に対して 100 倍以上高い活性を示すことが判明している (式 1)。²⁾ しかしながら、強い除草活性を示す **Z**-配座異性体 **Z**-**I** の立体選択的な合成方法は知られていなかった (**E**-配座異性体 **E**-**I** の高立体選択的合成も報告されていない)。すなわち、Chupp らは *N*-メチル-2,6-*di-tert*-ブチルアニリンと塩化 α -ハロアセチルとの反応で **I** を合成

しているが、高温長時間の加熱を必要とするため、生成物は **E**-**I** を主とする配座異性混合物が得られている (式 2)。¹⁾ これに加えて、検討されている基質は α -ハロアセトアニリド (X = Cl, Br, I) に限定されており、種々の基質を用いた系統的な研究も行われていない。

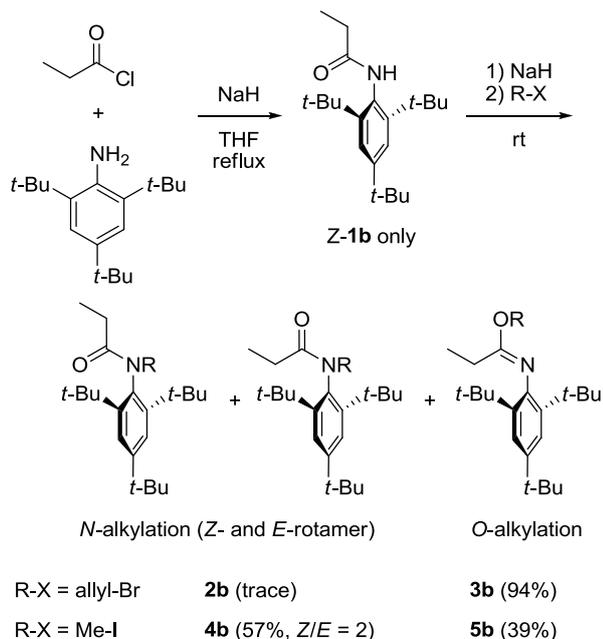


申請者は **I** が常温でアミド配座異性体を単離できるユニークな構造特性を有するにも関わらず、ほとんど研究が行われていないことから、**I** に関する研究に着手した。その結果、種々の *N*-置換型 2,4,6-*tri-tert*-ブチルアニリド誘導體における **Z**-ならびに **E**-配座異性体の高選択的な立体分岐合成に成功した。また、これらアニリドの熱力学的な挙動についても明らかにした。さらに、当該アニリドエノラートを經由する興味深い異性化現象についても見出したので、その詳細を述べる。

2. Z-配座異性体の立体選択的合成

まず、NH-型 2,4,6-*tri-tert*-ブチルアニリド誘導體 **1b** (2 級アミド) の常温下 (異性化しない条件下) での *N*-アルキル化を利用した当該アニリド **Z**-配座異性体の合成を検討した。市販の 2,4,6-*tri-tert*-ブチルアニリンに塩化プロピオニルを反応させ、THF 溶媒中で加熱還流して NH-アニリド **1b** を合成した (Scheme 1)。合成直後の **1b** は完全に **Z**-配座異性体として存在するため (溶液中常温で放置すると徐々に **E**-配座異性体へ異性化する)、引き続き **Z**-**1b** の *N*-アルキル化を行うことにより、*N*-アルキル化された 2,4,6-*tri-tert*-ブチルアニリドの **Z**-配座異

性体が選択的に得られるのではないかと考えた。



Scheme 1. Attempt of Z-selective synthesis through alkylation of NH-anilide **1**.

しかしながら、**Z-1b**を水素化ナトリウムで処理しアニリドアニオンを形成後、臭化アリルと反応させたところ、*N*-アリル体 **2b**は得られず、*O*-アリル体 **3b**を高収率で与えた (94%, **Scheme 1**)。また、ヨードメタンとの反応では *N*-メチル体 **4b**が得られたものの (57%), *Z*-配座選択性は低く (**Z-4b**/**E-4b** = 2), 相当量の *O*-メチル体 **5b** (39%) も生成した。なお、通常のアニリドアニオンとハロゲン化アルキルとの反応は、*N*-アルキル化体のみを与える。**Scheme 1**で観察された異常な *O*-アルキル化反応は、オルト位 *tert*-ブチル基の立体障害により、*N*-アルキル化が起こりにくくなっているためと考えられる。

さらに、種々のアルキル化を検討したところ、 π -アリル-Pd 錯体を用いて **1**のアリル化を行うと、*N*-アリル-2,4,6-*tert*-ブチルアニリドの *Z*-配座異性体 **Z-2**が選択的ならびに好収率で得られることを見出した (**Z-2**/**E-2** = 3.0 ~ >50, 70 ~ 99%, **Table 1**)。

Table 1. Z-Selective *N*-allylation of various 2,4,6-tri-*tert*-butylanilides **1**.

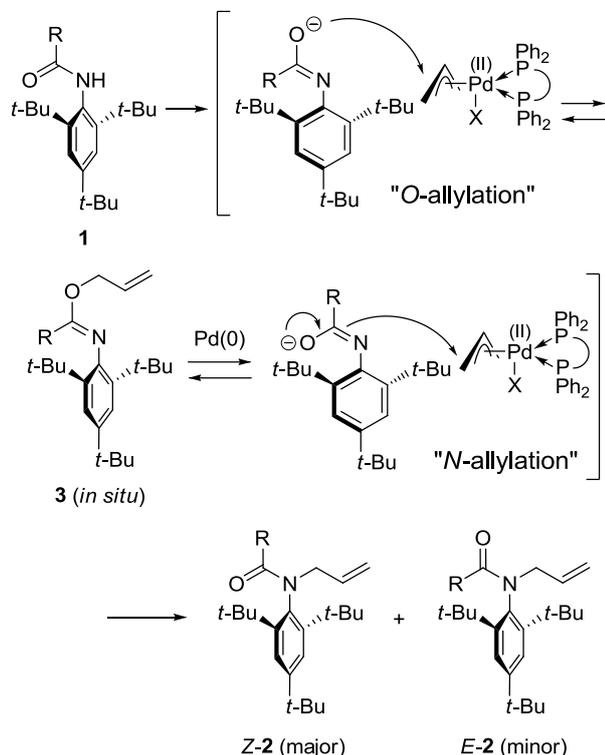
entry	1	R	2	yield (%)	Z/E
1	1a	CH ₃	2a	91	3.2
2	1b	C ₂ H ₅	2b	99	4.9
3	1c	(CH ₃) ₂ CH	2c	99	>50
4	1d	cyclo-C ₆ H ₁₁	2d	81	>50
5	1e	(<i>E</i>)-CH ₃ CH=CH	2e	70	3.0
6	1g	4-Br-C ₆ H ₄	2g	38	>50
7	1i	COOCH ₃	2i	85	>50
8	1j	(<i>E</i>)-CH ₃ CH=C(CH ₃)	2j	75	>50

また、反応機構を詳細に解析したところ、本反応が *O*-アリル化と、それに続く π -アリル-Pd-錯体の再生を伴う *O,N*-アリル基転位を経て進行していることも明らかにした (**Scheme 2**)。

つまり、本反応においても *O*-アルキル化 (*O*-アリル化) が優先するが、この過程は可逆的であり、次の *N*-アルキル化 (*N*-アリル化) が非可逆的に進行するため、*N*-アリル体 **2**が収率良く得られることになる。

なお、本反応の *Z*-配座選択性とアシル基上置換基 R との間には明確な相関性が見られた (**Table 1**)。すなわち、アシル置換基 R が立体的に嵩高くなるにつれ、その *Z*-配座選択性が向上し、イソプロピル基、シクロヘキシル基、4-ブロモフェニル基、エステル基、メチルプロペニル基を有する基質 **1c, d, g, i, j** では完全な *Z*-配座選択性が観察されている (R = Me₂CH, cyclohexyl,

4-Br-C₆H₄, COOMe, MeCH=CMe, *Z/E* > 50, entries 3, 4, 6, 7, 8). これは, R が嵩高くなるほど, R と 2,4,6-*tert*-ブチルフェニル基との立体反発が大きくなり, *E*-2 を与える遷移状態が不安定化されるためと考えられる (Fig 1).



Scheme 2. Mechanism for *N*-allylation of 2,4,6-*tert*-butylanilide derivatives **1** with π -allyl-Pd catalyst.

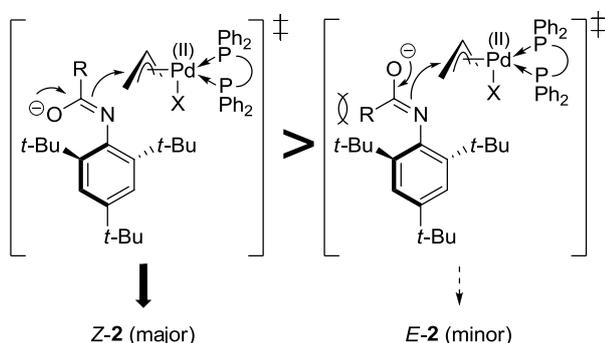


Fig 1. Possible mechanism for *Z*-selective *N*-allylation.

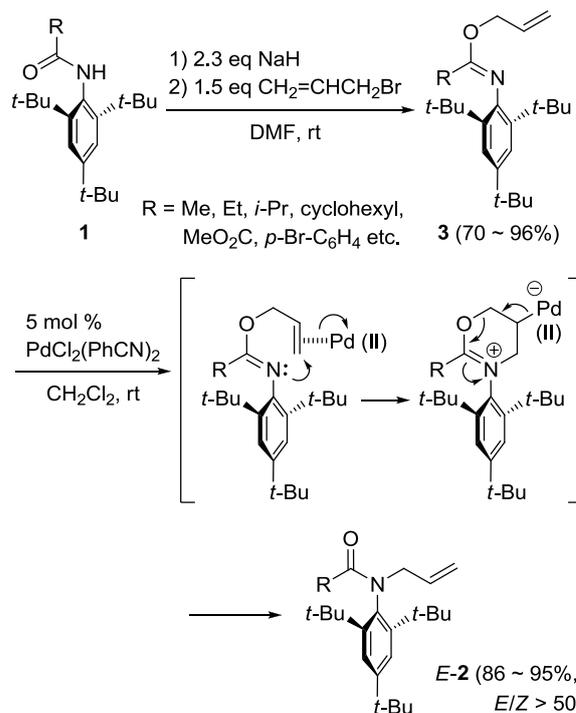
以上のように, π -アリル-Pd 触媒を用いることにより, 種々の *N*-アリル-2,4,6-*tert*-ブチルアニリド誘導体 **2a-j** の *Z*-配座選択的な合成方法の確立に成功した. 熱力学的に不安定なアニリド *Z*-配座異性体の立体選択的な合成はこれまで全く報告されておらず, 学術的に大変興味深い. ま

た, 高活性なアニリド系除草剤 (Chupp らが報告している **I** と同様の骨格を有する) の開発という観点からも, 有用な知見を提供するものである.

3. *E*-配座異性体の立体選択的合成

Scheme 1 に示したように, 2,4,6-*tert*-ブチル-NH-アニリド **1b** に対して, NaH を用いてアニリドアニオンを形成後, 臭化アリルを反応させると, 良好な収率で *O*-アリルイミデート **3** が得られる (94%). 本反応は種々のアニリド **1** (R = Me, Et, Me₂CH, cyclohexyl, MeO₂C, 4-Br-C₆H₄ etc.) に適用可能であり, いずれも良好な収率で *O*-アリル体 **3** を与えた (70 ~ 96%, Scheme 3).

さらに, 得られた **3** を PdCl₂(PhCN)₂ 触媒で処理すると, Claisen 型 *O,N*-アリル基転位が室温下で進行し, (*E*)-*N*-アリル-2,4,6-*tert*-ブチルアニリド *E*-2 が良好な収率で得られた (86 ~ 95%, Scheme 3). またこの際, 全ての基質においてほぼ完全な *E*-配座選択性が観察された (*E/Z* > 50).



Scheme 3. Stereoselective synthesis of *E*-rotamer *E*-2 through *O*-allylation and Pd(II)-catalyzed Claisen rearrangement.

Table 1 の結果を併せると, これまで全く報告例のないアミド配座異性体の高選択的

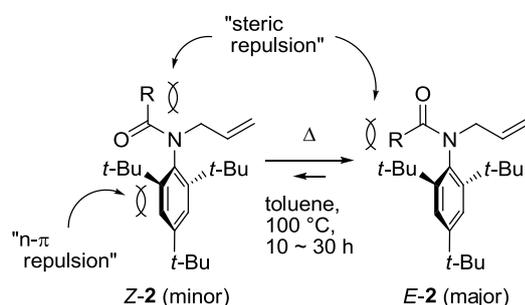
立体分岐合成に成功したことになる。また、最近このように立体選択的に合成されたアニリド配座異性体が、アミド配座異性の関与する反応における機構解明のプロープ分子として利用できることも報告されている。³⁾

4. アミド配座異性体の熱力学的挙動

Z-配座選択的に合成した種々の N-アリル-2,4,6-tri-tert-ブチルアニリド誘導体 Z-2a-j をトルエン溶媒中 100 °C で加熱したところ、熱異性化により全ての基質で E-2a-j が優先した平衡混合物を与えた ($E/Z = 1.4 \sim 10.1$, Table 2). また、この平衡比は置換基 R が嵩高くなるほど低下する傾向が見られた。

この結果については、以下のように説明可能である。Z-2 は、アシル基上の R 置換基と窒素原子上のアリル基間の立体反発、ならびに、カルボニル酸素の非共有電子対とアミド面に直交したフェニル基間の n- π 反発により、E-2 に比べ不安定であると考えられる。一方、置換基 R が嵩高い場合、tert-ブチルフェニル基との立体反発による不安定化も大きくなり、E/Z 比が拮抗する。

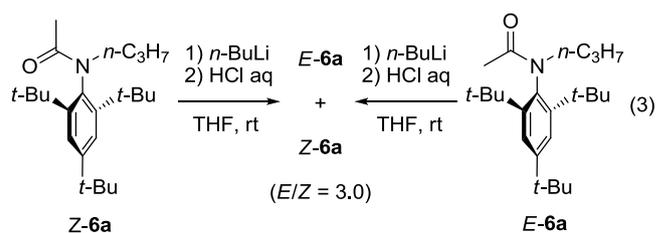
Table 2. Thermal stabilities of anilide rotamers.



entry	2	R	E/Z
1	2a	CH ₃	10.1
2	2b	C ₂ H ₅	6.0
3	2c	(CH ₃) ₂ CH	1.4
4	2d	cyclo-C ₆ H ₁₁	1.4
5	2e	(E)-CH ₃ CH=CH	4.9
6	2g	4-Br-C ₆ H ₄	3.5
7	2i	COOCH ₃	4.0
8	2j	(E)-CH ₃ CH=C(CH ₃)	2.2

5. アニリドエノラートの構造特性

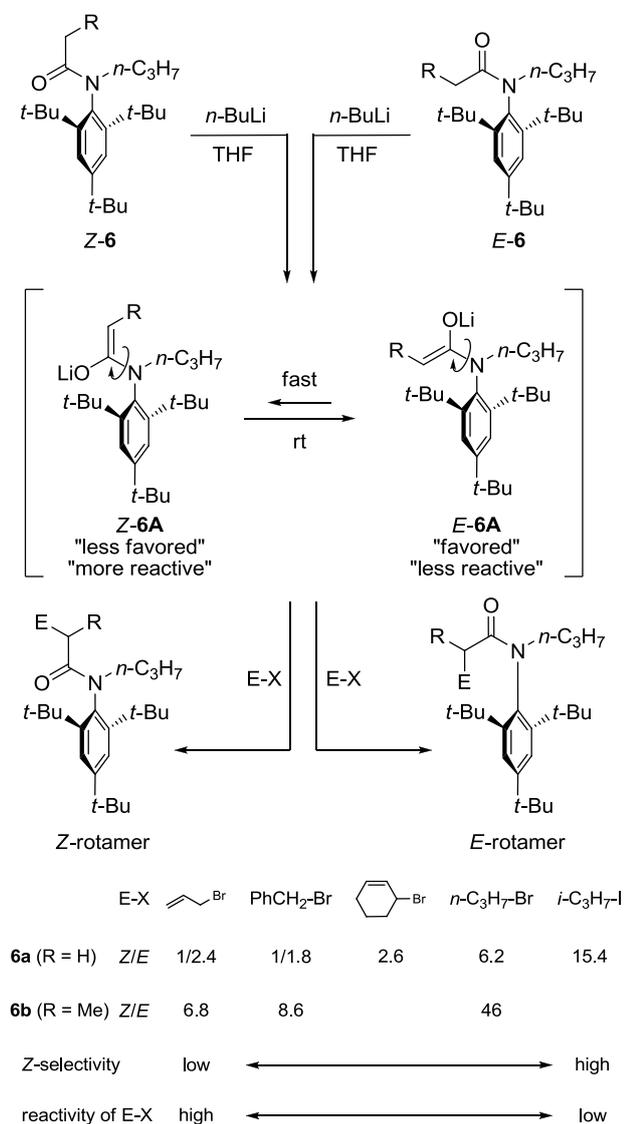
N-n-プロピル-2,4,6-tri-tert-ブチルアセトアニリド 6a と n-ブチルリチウムの反応により調製したアニリドエノラートをプロトン化したところ、Z-配座異性体 Z-6a ならびに E-配座異性体 E-6a のどちらを用いても、同一の比 ($E/Z = 3.0$) で配座異性混合物が得られることを見出した (式 3). この結果は、アニリドエノラートの配座異性体が容易に相互変換していることを示している。



また、2,4,6-tri-tert-ブチルアニリドエノレートとハロゲン化アルキルとの反応では、アルキル化剤の反応性と Z-配座選択性の間に興味深い相関性が観察された。すなわち、用いるハロゲン化アルキルの反応性が低下するにつれて、生成する α -アルキル化生成物の Z-配座選択性が向上した。特に、アセトアニリドエノレート 6A (R = H) との反応では、用いるハロゲン化アルキルの反応性の低下に伴い、配座選択性の逆転が見られており、大変興味深い (Scheme 4). また、アセトアニリド 6a に比べ α -アルキル化に対する反応性が低いプロピオンアニリドエノレート (R = Me) の反応では、検討した全てのアルキル化で Z-配座異性体が主生成物として得られた (Scheme 4).

この結果については、以下のように考えている。すなわち、アニリドエノレート 6A においては、E-6A が Z-6A に比べ熱力学的にやや安定であり、高反応性の親電子剤との反応では、6A の平衡比が生成物の配座異性体比に反映され、E-体が主生成物として得られる。一方、ハロゲン化アルキルもしくはアニリドエノラートの反応性が低下している場合、エノラートの相互変換速度に比べてアルキル化反応がゆっくりと進行す

るため、生成物の配座異性体比は平衡比ではなく、エノラートの相対的反応性によって決定されると考えられる。*E-6A* は反応点の α -炭素が2つのオルト-*tert*-ブチル基で遮蔽されており、反応性が低下している。したがって、より反応性の高い *Z-6A* が優先して反応するため、*Z*-配座異性体が主として得られると推定される。



Scheme 4. Relationship between *Z*-rotamer selectivity and reactivity of electrophiles.

以上の結果は、アニリドエノラートが親電子剤の反応性を認識し、柔軟に配座を変化させて生成物を与えていることになり、大変興味深い。このように、アニリドの配座的剛直性に加え、アニリドエノラートの配座的柔軟性という新たな構造特性を見出した。

以上述べたように、常温でも分離可能なアミド配座異性体の高選択的立体分岐合成に成功した。また、当該アニリドの熱力学的安定性についても明らかにした。さらに、アニリドエノラートを経由する当該アニリドの興味深い異性化現象を見出した。本研究は、アミド配座異性体の立体分岐合成という極めてユニークな反応である点に加え、現在活発に研究が行われている Pd 化学やアミド配座異性に関する分野に対しても有用な知見を提供するものである。また、高活性なアニリド系除草剤の開発や、アミド化合物の反応性に関連した反応機構解明のためのプローブ分子、機能性分子への展開など、有用性の面からも意義のある研究と考えられる。

【研究結果の掲載誌】

1. Nobutaka Ototake, Takeo Taguchi, Osamu Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5458.
2. Nobutaka Ototake, Masashi Nakamura, Yasuo Dobashi, Haruhiko Fukaya, Osamu Kitagawa, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5090.
3. Nobutaka Ototake, Isao Takahashi, Shiori Tsukagoshi, Tatsuki Maeda, Osamu Kitagawa, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1013.
4. Shiori Tsukagoshi, Nobutaka Ototake, Yusuke Ohnishi, Mayu Shimizu, Osamu Kitagawa, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6845.

【参考文献】

- 1) J. P. Chupp, J. F. Olin, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2297.
- 2) W. T. Molin, C. A. Porter, J. P. Chupp, K. Naylor, *Pest. Biochem. Phys.* **1990**, *36*, 277.
- 3) X. Li, D. P. Curran, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 612.

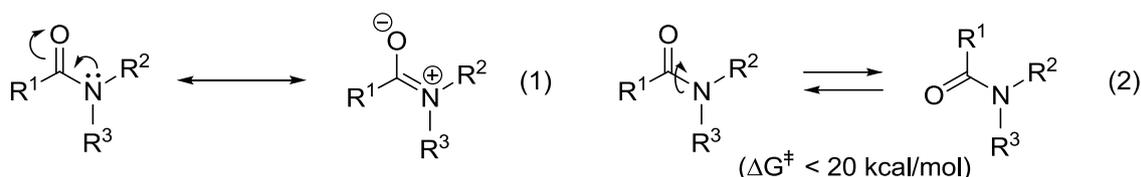
常温で分離可能なアミド配座異性体の
高選択的合成と構造特性

緒論	・ ・ ・	1
第一章 Z-配座異性体の立体選択的合成	・ ・ ・	10
第一節 NH-型 2,4,6-tri- <i>tert</i> -ブチルアニリド誘導体の配座解析	・ ・ ・	10
第二節 Z-配座異性体の立体選択的合成： 反応条件の最適化と反応機構	・ ・ ・	16
第三節 反応基質の検討	・ ・ ・	21
第二章 E-配座異性体の立体選択的合成	・ ・ ・	25
第一節 O-アイルイミデートの合成	・ ・ ・	27
第二節 Claisen 型 O,N-アイル基転位による E-配座異性体の立体選択的合成	・ ・ ・	28
付記 当該アニリドを用いたアミド配座異性体と 反応性に関する研究	・ ・ ・	30
第三章 アミド配座異性体の熱力学的挙動と立体化学の決定	・ ・ ・	33
第一節 アミド配座異性体の熱力学的安定性	・ ・ ・	33
第二節 アニリド配座異性体の立体化学の決定	・ ・ ・	37
第四章 2,4,6-tri- <i>tert</i> -ブチルアニリドエノラートの構造特性	・ ・ ・	41
第一節 アニリドエノラートのプロトン化における異性化	・ ・ ・	41
第二節 アセトアニリドエノラートの α -アルキル化による異性化	・ ・ ・	44
第三節 プロピオンアニリドエノラートの α -アルキル化による異性化	・ ・ ・	49
結論	・ ・ ・	53
実験の部	・ ・ ・	56
引用文献	・ ・ ・	98
謝辞	・ ・ ・	100

緒論

アミド結合は、有機化学において最も重要な結合の1つである。例えば、生体を構成するタンパク質は、アミノ酸同士による膨大な数のアミド結合によって構築されている。また、合成高分子のひとつであるナイロンも、アミド結合によって多数のモノマーが結合したポリアミド化合物である。さらに、このような高分子化合物のみならず、低分子の医薬品や電子材料等においても、アミド骨格を有するものが数多く知られている。

アミド化合物の C(O)-N 結合は、共鳴によりいくぶんかの二重結合性を帯びている (式 1)。そのため、その回転障壁は sp^3 性窒素原子を有するアミンの C-N 結合と比較して高くなっており ($\Delta G^\ddagger = 10 \sim 20$ kcal/mol), 非対称アミド ($R^2 \neq R^3$) では、しばしば NMR 等で C(O)-N 結合に基づく配座異性体の存在を観察できる (式 2)¹。アミドの配座異性体は、アミド系医薬品の活性発現やアミド化合物の化学反応性、さらには、アミド骨格を有する機能性分子の機能発現に重要な役割を果たしており、従って、アミドの配座異性に関する研究はこれまで多くのグループにより行われてきた¹⁻⁹。



例えば、抗炎症薬インドメタシンにおいては、アミド結合に基づく配座の違いによって薬理活性の強さが大きく異なることが知られている³。このうち、より活性の高い配座異性体 (パラクロロフェニル基とインドールのベンゼン環がシス配置) のイソスターとして、副作用が軽減されたスリンダク (抗炎症薬) が創製されていることは、アミド配座異性の重要性を語る上で大変興味深い実例である (Figure 1)。

また、白血病治療薬タミバロテンでは、アミド窒素原子上にメチル基を導入すると、ヒト前骨髄球性白血病細胞 HL-60 の分化誘導活性が大きく低下することが報告されている (Figure 2)⁴。これは、窒素原子上のメチル置換基によりアミド結合の優先配座が変化したことに起因する。すなわち、N-H 体 (2級アミド) では *Z* 配座 (2つの芳香環がトランス配置) が優位であるのに対し、N-メチル体 (3級アミド) では *E* 配座 (2つの芳香環がシス配置) が優位になったためと考えられている。

アミド配座異性は、合成反応においても大きな影響を及ぼしている⁵。例えば、アミドテザーを有する基質の分子内 Diels-Alder 反応では、アミド窒素原子上のア

ルキル置換基 R によって反応性が大きく変化することが報告されている (Figure 3) ^{5a}. すなわち, 窒素原子上にペンタジエンル基を持つアクリル酸アミド誘導体において, *N*-*tert*-ブチル体 (R = *t*-Bu) の反応性が *N*-メチル体 (R = Me) に比べ, 大きく向上していることが明らかとなっている (活性化エネルギーの差 3.4 kcal/mol). この理由としては, ジエン部とジエノフィル部が同じ側にある反応可能な配座異性体の割合が, *N*-*tert*-ブチル体においてより高いためと考えられている.

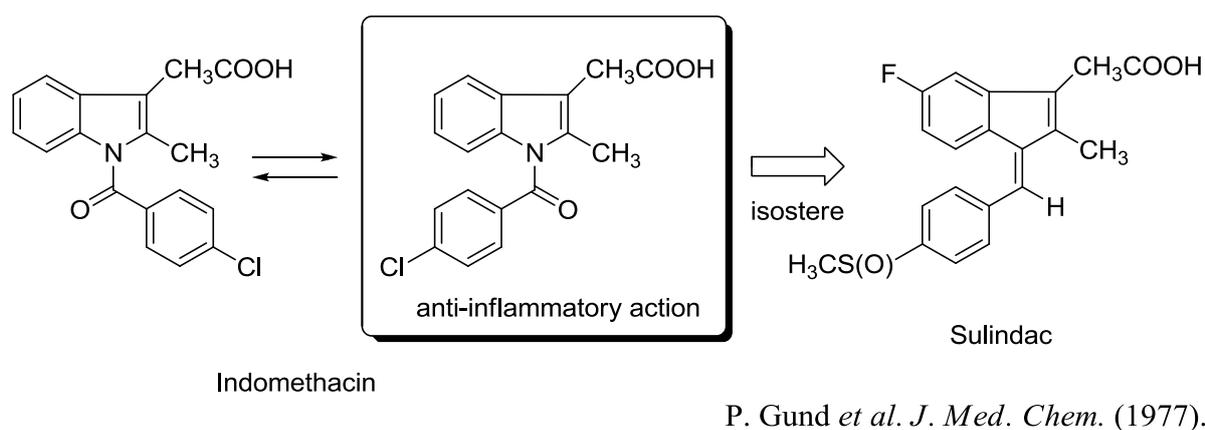


Figure 1. Anti-inflammatory drugs Indomethacin and Sulindac.

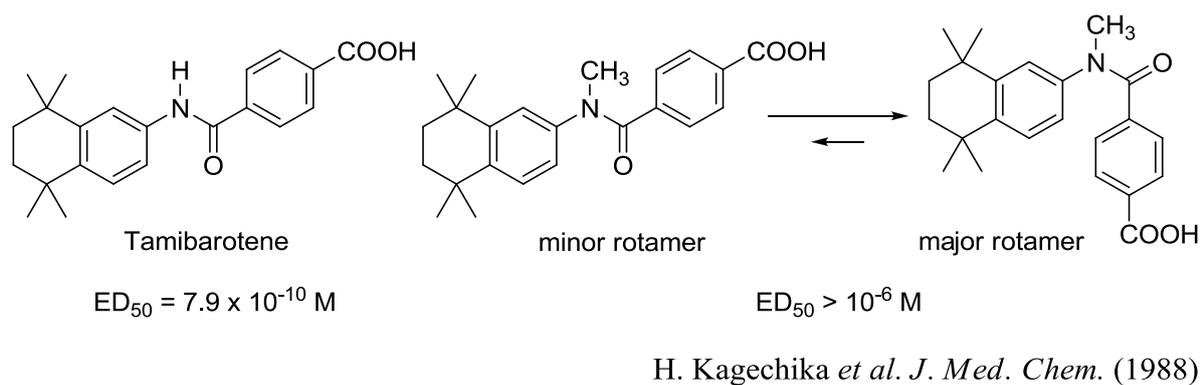


Figure 2. Differentiation-inducing activity on human promyelocytic leukemia cells HL-60.

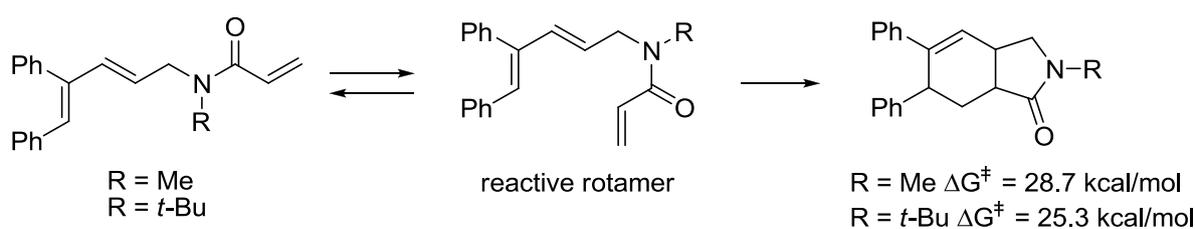
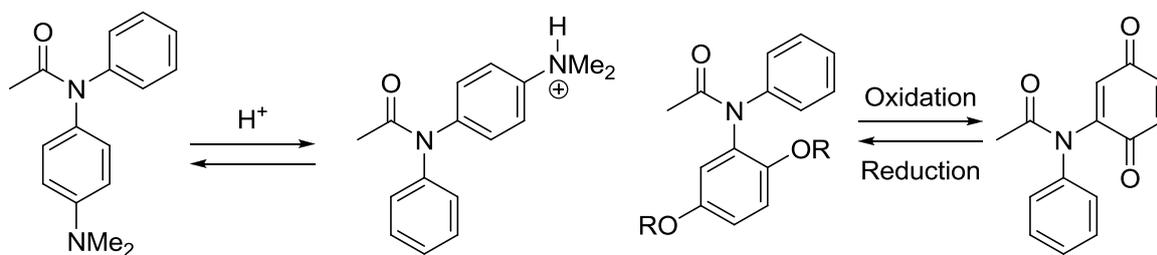


Figure 3. Intramolecular Diels-Alder reaction of substrates bearing amide tether.

さらに、アミド化合物の配座異性は、機能性分子の分野においても注目を集めている。すなわち、影近・東屋らはプロトン酸の添加によって配座が変化する *N*-アリール型のアセトアニリド誘導体を報告している (Figure 4)^{6a}。また、岡本らは酸化-還元反応 (ヒドロキノンとパラキノンの相互変換) を利用する *N,N*-ジアリール型アニリドの配座異性体間の可逆的構造変換に成功している (Figure 4)^{6b}。さらに、これらの構造変換を利用して、分子スイッチ等の機能性分子への展開が期待されている。

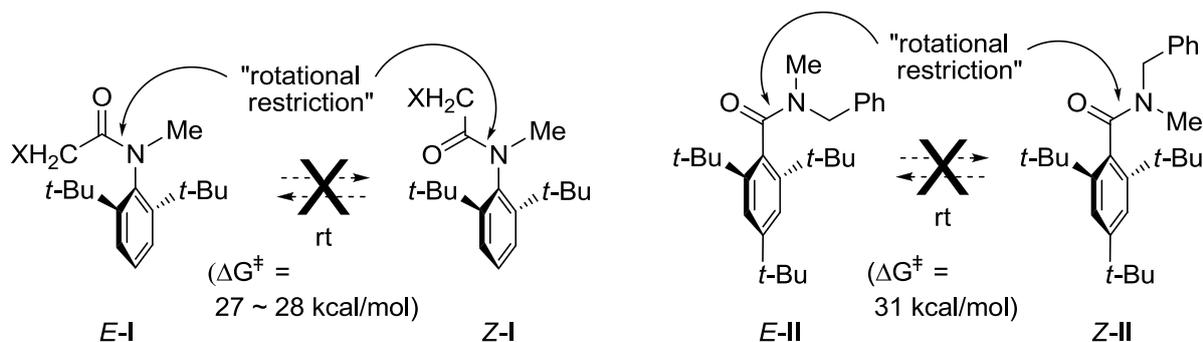


H. Kagechika *et al.* *Org Lett.* (2003).

I. Okamoto *et al.* *Org. Lett.* (2007).

Figure 4. Conformational switching of anilide derivatives.

一方、アミドの配座異性体は通常常温で単離できるほど安定ではなく (アミド結合の回転障壁は通常 20 kcal/mol 以下であり、アミド配座異性体間の相互変換が常温で容易に生じるため)、配座異性体が分離された例はあまり知られていない⁷⁻⁹。その数少ない例として、Chupp らによって報告された 2,6-di-*tert*-ブチルアニリド誘導体 **I**⁷ や、Staab らにより見出された 2,4,6-tri-*tert*-ブチルベンズアミド誘導体 **II**⁸ などが挙げられる。これらの分子は、芳香環のオルト位にある 2 つの *tert*-ブチル基による立体障害のため、アミド C(O)-N 結合の回転障壁が増大しており ($\Delta G^\ddagger = 27 \sim 31$ kcal/mol)、*E*-配座異性体と *Z*-配座異性体を常温下でそれぞれ安定に単離することができる (Figure 5)。



J. P. Chupp *et al.* *J. Org. Chem.* (1967).

H. A. Staab *et al.* *Tetrahedron Lett.* (1966).

Figure 5. Several examples of separable amide rotamers.

これらの研究は 45 年以上前に行われたものであるが、そのユニークな構造特性にも関わらず、その後構造論や合成法に関しては、全く検討が行われてこなかった。一方、モンサント社の Chupp らは 2,6-di-*tert*-ブチルハロアセトアニリド誘導体 **I** (X = Cl, Br, I) の生理活性に関して興味深い報告を行っている。すなわち、モンサント社では、アラクロールやブタクロール等 2,6-ジ置換ハロアセトアニリド骨格を有するイネ科雑草に対する除草剤の開発に成功しているが (Figure 6), Chupp らは、2,6-di-*tert*-ブチル体 **IA** にもホソムギ (*Lolium perenne* L.) の発芽・成長抑制効果 (イネ科雑草の除草効果) があることを見出した^{7b}。興味深いことに、2つの配座異性体 **Z-IA** (カルボニル酸素と *tert*-ブチルフェニル基がシス配置) 及び **E-IA** (カルボニル酸素と *tert*-ブチルフェニル基がトランス配置) 間で、それらの活性に大きな差があることが判明しており、**Z-IA** は **E-IA** に対して 100 倍以上高い活性を示している (Figure 7)。なお、Figure 6 に示した除草剤においても、**Z**-配座異性体は **E**-配座異性体に比べ除草活性は強いと考えられるが、これらの場合、配座異性体間の相互変換が常温でも容易に生じるため、問題とはならない。

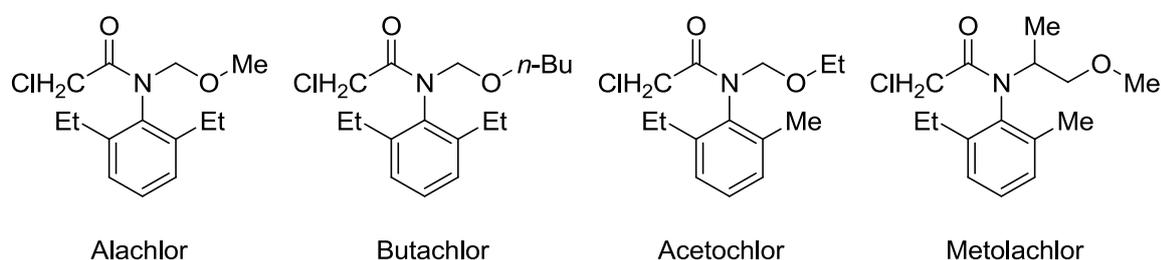
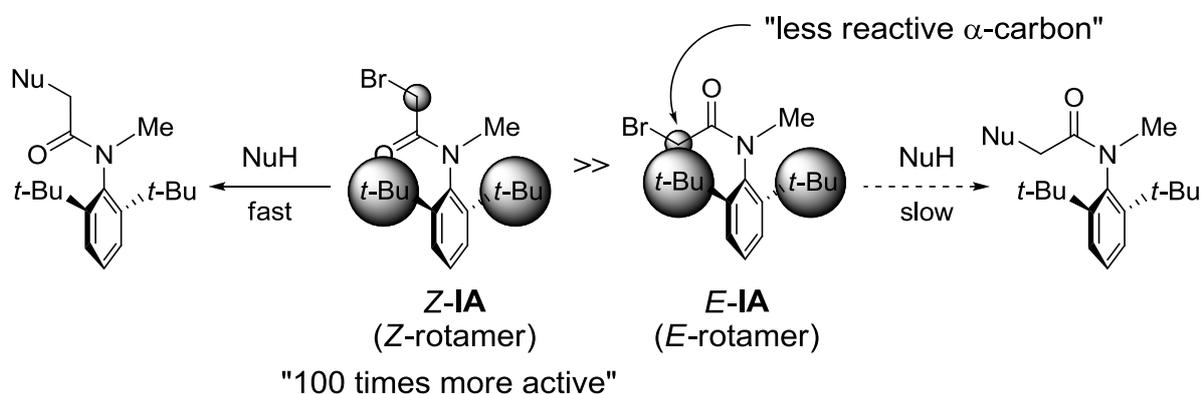


Figure 6. Commercially available herbicides having 2,6-di-substituted haloacetanilide structure.



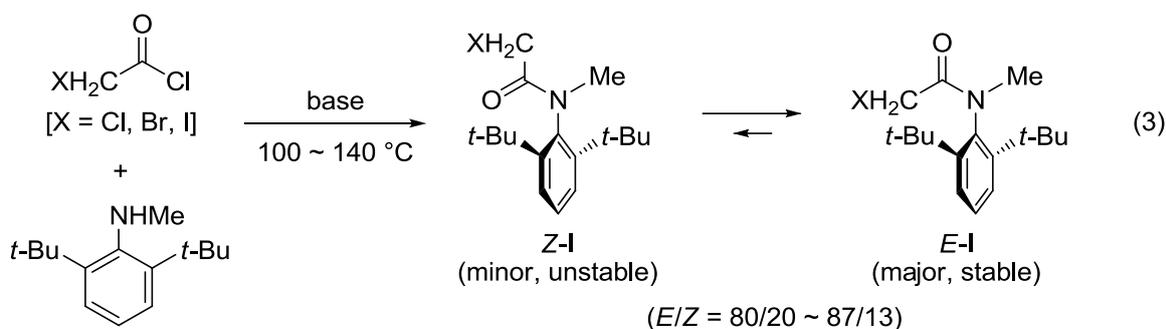
J. P. Chupp *et al.* *Pest. Biochem. Phys.* (1990).

Figure 7. Inhibitory activity on growth and germination of ryegrass.

この活性の差は **Z-IA** と **E-IA** の立体因子により説明されている (Figure 7)。すなわち、**Z-IA** は酵素に取り込まれた際に、酵素内の求核性官能基により α -位の臭素原子が容易に置換反応を受け、強い酵素阻害活性を示す。これに対し **E-IA** で

は、 α -炭素原子が2つのオルト-*tert*-ブチル基で遮蔽されているため、置換反応を受け難く活性が **Z-IA** に比べて極端に低下していると考えられている。

しかしながら、Chupp らは生理活性の強い **Z-I** を選択的に合成することには成功していない。すなわち、Chupp らは当該アニリドを、塩化ハロアセチルと *N*-メチル-2,6-*di-tert*-ブチルアニリンとの反応によって合成しているが、アニリンの低反応性のために長時間の加熱を必要とする。その結果、配座異性体間での異性化が生じ、生成物は熱力学的に安定な **E-I** が優先した平衡混合物 (**E-I/Z-I** = 4 ~ 7) となる (式 3)^{7a}。

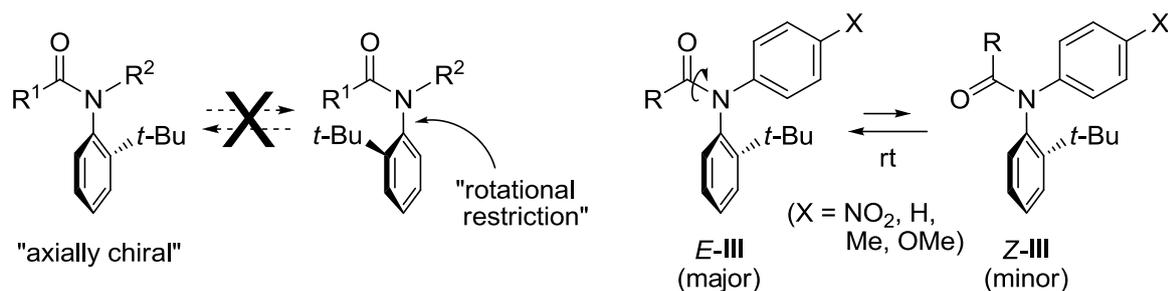


J. P. Chupp *et al.* *J. Org. Chem.* (1967).

Chupp らに限らず、より除草活性の強い **Z**-配座異性体 **I** を選択的に得る方法はこれまで報告されていない。熱力学的に不安定な **Z**-配座異性体を立体選択的に得ることができれば、より高活性なアニリド系農薬の開発に寄与するばかりでなく、アミド化学においても全く新しい知見 (アミド配座異性体の立体選択的合成) を提供することになり、学術的にも大変興味深い。

ところで、申請者の所属する研究室では、以前より **N-C** 不斉軸を有する *ortho*-*mono-tert*-ブチルアニリド誘導体に関する研究を行っている¹⁰。本化合物は、芳香環オルト位の *tert*-ブチル基による立体障害のため、窒素-芳香環単結合の自由回転が束縛を受けており、常温で安定なアトロプ異性化合物として存在する (Figure 8)。また、当該アニリドの *tert*-ブチルフェニル基が、アミド平面にほぼ直交したねじれ型構造を有することも知られている。最近当研究室では、触媒的不斉芳香族アミノ化反応を利用したアトロプ異性アニリド **III** の高エナンチオ選択的な合成と、アニリド生成物 **III** を用いた不斉反応の開発に成功している¹¹。この研究の際に、アニリド **III** のアミド **C(O)-N** 結合に基づく配座異性に関しても詳細に検討を行った。その結果、検討した全てのアニリド **III** (**X** = **NO**₂, **H**, **Me**, **OMe**) において、**E-III** (*tert*-ブチルフェニル基とカルボニル酸素がトランス配置) が主配座異性体であることを見出した (Figure 8)。ただし、*ortho*-*di-tert*-ブチルアニリド **I** とは異なり、*ortho*-*mono-tert*-ブチルアニリド **III** の **C(O)-N** 結合は、常温で容易に自由回転を生じるため、アミド結合に基づく配座異性体を単離することはできない (Figure 8)。アトロプ異性-*ortho*-*mono-tert*-ブチルアニリド誘導体 **III** との構造の関連性より、申請者は常温で容易に配座異性体を分離できる *ortho*-*di-tert*-ブ

チルアニリド **I** の構造の特異性に興味を持ち、研究に着手した。



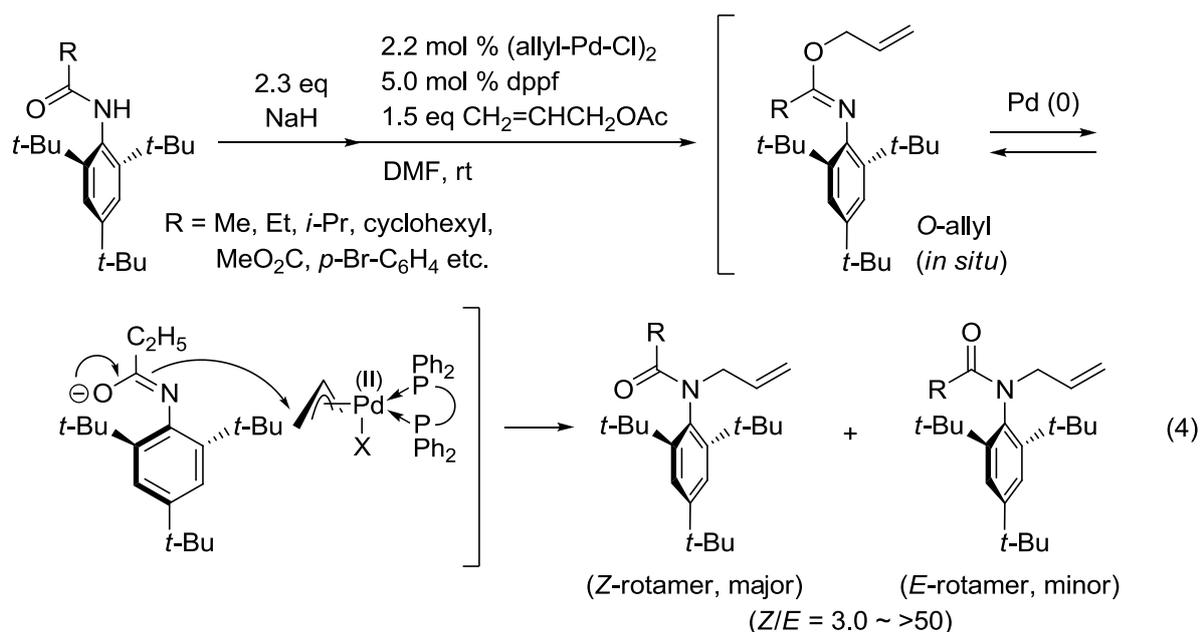
O. Kitagawa *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* (2006).

Figure 8. Atropisomeric anilide derivatives having an N-C chiral axis.

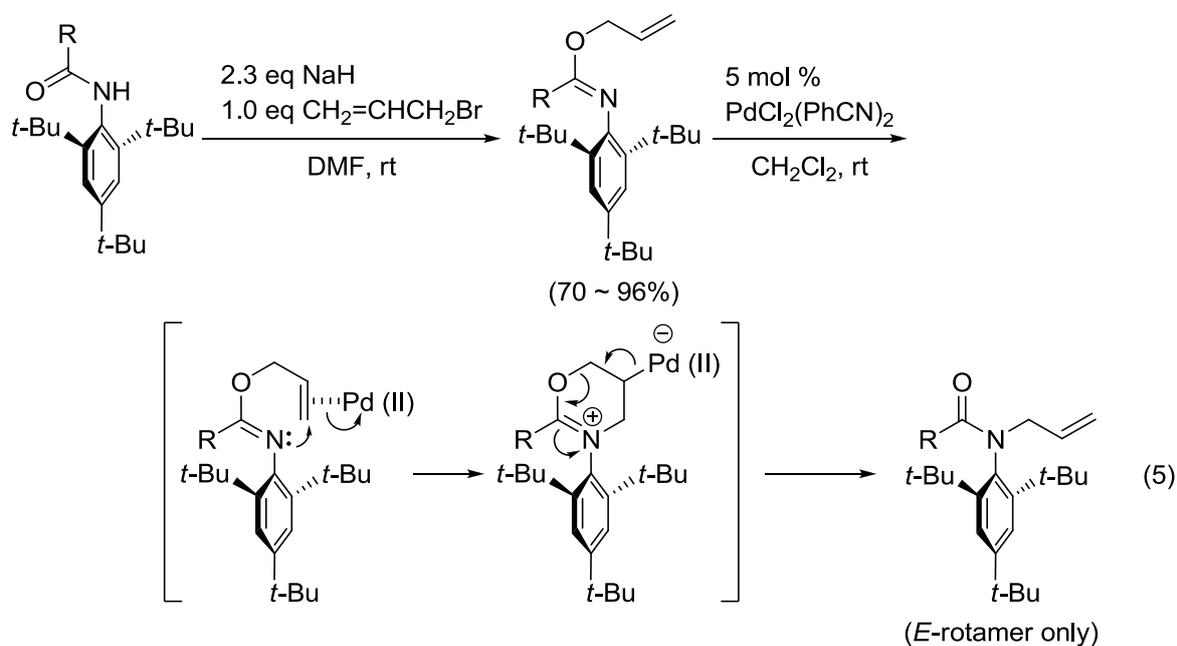
上述した Chupp らの研究には 2 つの大きな問題点がある。第一に、*ortho-di-tert*-ブチルアニリド誘導体 **I** の配座異性体の立体選択的な合成が述べられていない点である。特に、より強い生理活性を有する **Z-I** を選択的に合成する方法は全く知られていない。第二の問題点は、ハロアセトアニリド誘導体以外のアニリドの合成や熱力学的挙動が全く検討されていないことである。すなわち、ハロアセトアニリドでは、*E*-体が *Z*-体に比べ熱力学的に安定であることが明らかにされているが (式 3)、他の基質を用いた系統的な研究は行われておらず、*E*-配座異性体の熱力学的安定性が一般的であるのかは明確ではなかった。

以上の点を念頭に置いて、申請者は当該アニリドの *E*-ならびに *Z*-配座異性体をそれぞれ高立体選択的に得ることができ、かつ種々の基質に適用可能な合成方法 (アミド配座異性体の高選択的立体分岐合成) の開発を目指し、検討を行った。また、両配座異性体の熱力学的な挙動についても詳細に検討した。さらに、この研究の途上、アニリドエノラートを經由する興味深い異性化現象を見出した。本論文は、常温で分離可能な *ortho-di-tert*-ブチルアニリド誘導体の配座異性体の合成と構造特性に関して、4 章にわたり述べたものである。

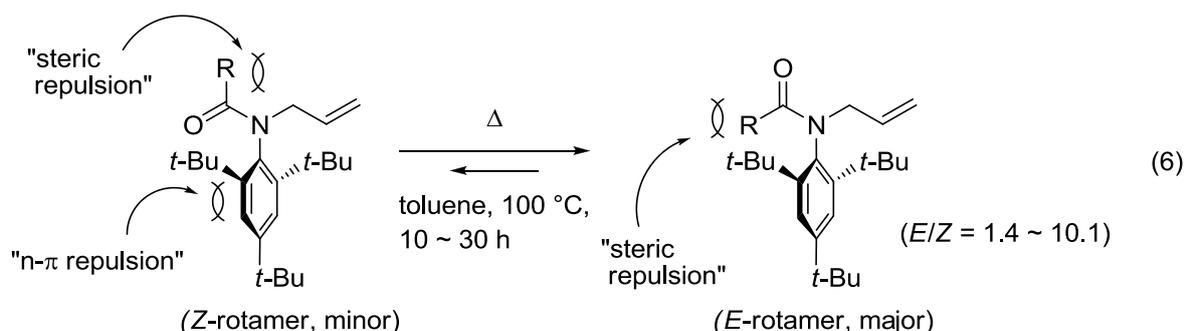
第一章では、 π -アリル-Pd 化学を利用した、(*Z*)-*ortho-di-tert*-ブチルアニリド誘導体の立体選択的合成法について述べる。まず、NH-型 2,4,6-*tri-tert*-ブチルアニリド誘導体 (2 級アミド) の *N*-アルキル化反応による当該アニリドの合成を立案し、NH-アニリドの優先立体配座の解析を行った (第一節)。そして、当該 NH-アニリドに対し、常温で π -アリル-Pd 錯体を用いたアリル化反応を行うと、*N*-アリル-2,4,6-*tri-tert*-ブチルアニリド誘導体が *Z*-配座選択的に得られることを見出した (第二節, 式 4)。また、本反応が *O*-アリルイミデートの生成とそれに続く *O,N*-アリル基転位というユニークな機構を経て進行していることも明らかにした (第二節, 式 4)。さらに、種々の基質を用いて反応を検討することにより、反応の適用と限界、ならびに、*Z*-配座選択性の発現機構を明確にした (第三節)。



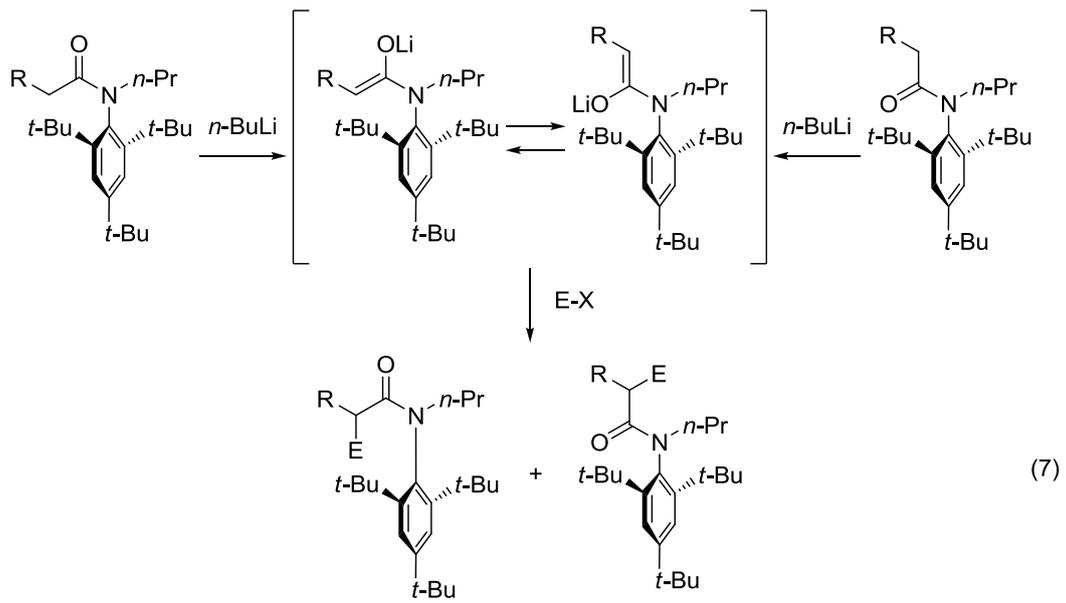
第二章では、*O*-アリルイミダートの Claisen 型 *O,N*-アリル基転位を利用した (*E*)-*N*-アリル-*ortho*-*di-tert*-ブチルアニリド誘導体の高立体選択的合成について述べる。すなわち、NH-型 2,4,6-*tri-tert*-ブチルアニリドに対し、NaH を用いてアニリドアニオンを形成後、臭化アリルを反応させると、種々の基質において *O*-アリルイミダートが高収率で得られることを見出した (第一節, 式 5)。引き続き、これらのイミダートを PdCl₂ 触媒で処理すると、Claisen 型の *O,N*-アリル基転位が常温下で進行し、*E*-配座異性体が完全な立体選択性で得られた (第二節, 式 5)。



第三章では、高立体選択的に合成した *Z*-ならびに *E*-配座異性体の熱力学的な挙動について述べる。すなわち、第一章で *Z*-配座選択的に合成した種々の *N*-アリル-2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリド誘導体を、トルエン溶媒中加熱することにより、全ての基質において *E*-配座異性体が優先した平衡混合物が得られることを見出した (第一節, 式 6)。また、熱異性化実験における両配座異性体の平衡比が、分子軌道計算によって求めた異性体比と良好な相関を示すことも明らかにした (第一節)。さらに、両配座異性体の立体化学を NMR 実験や X 線結晶構造解析より明確にした (第二節)。



第四章では、2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリドエノラートの構造特性について述べる。すなわち、2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリド誘導体と *n*-ブチルリチウムの反応により調製したアニリドエノラートは、常温でも配座異性体間の相互変換が容易に生じている (式 7)。そのため、*Z*-配座異性体ならびに *E*-配座異性体のどちらから調製したエノラートのプロトン化を行っても同一の比で配座異性体混合物を与えることを見出した (第一節)。また、2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリドエノラートとハロゲン化アルキルの反応では、エノラートやハロゲン化アルキルの反応性に応じた配座異性比で生成物が得られることを見出した (第二節, 第三節, 式 7)。さらに、配座選択性とハロゲン化アルキルとの反応性の関係について、詳細な考察を行った。



これらの結果について、以下に述べる。

第一章 Z-配座異性体の立体選択的合成

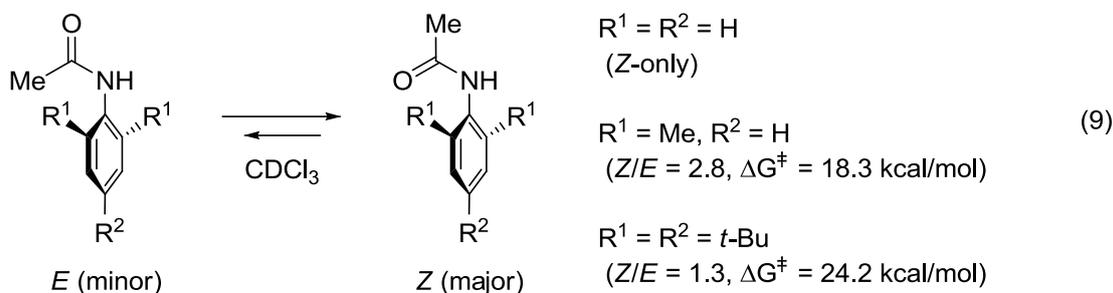
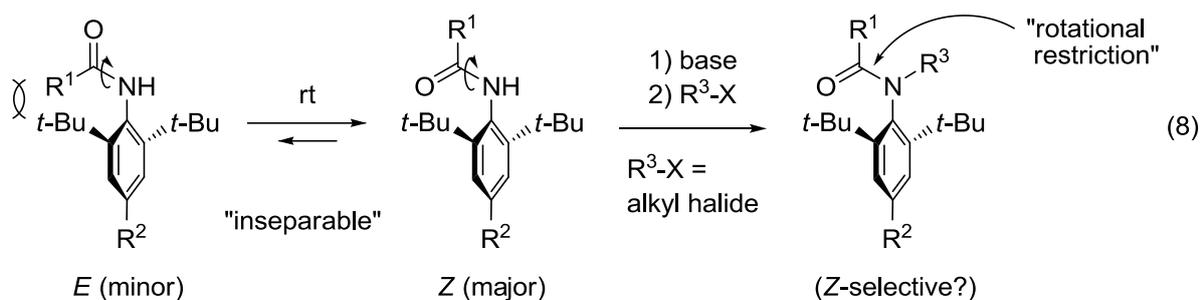
緒論で述べたように、Chuppらによって報告された *N*-メチル-2,6-*di-tert*-ブチルアニリド誘導体の合成では、長時間の加熱を要するため、熱異性化によって熱力学的に安定な *E*-配座異性体 (カルボニル酸素と *tert*-ブチルフェニル基がトランス配置) を主とする平衡混合物が得られる (page 5, 緒論, 式 3). このように、一方の配座異性体 (特に *Z*-配座異性体) を高選択的に合成するためには、配座異性体が異性化しない温度での反応を開発する必要がある. なお、*Z*-配座異性体 (カルボニル酸素と *tert*-ブチルフェニル基がシス配置) は *E*-配座異性体に比べ熱力学的に不安定であり、また、その選択的合成法はこれまで全く知られていない. 緒論で述べたイネ科植物に対する除草活性を有する 2,6-ジ置換アニリド誘導体においては、*Z*-配座異性体の方が *E*-配座異性体に比べて除草活性が高いことが明らかにされている (page 4, 緒論, Figure 7). したがって、当該アニリドを *Z*-配座選択的に合成できれば、より強力な活性を有する除草剤の開発につながるものと考えられる. また、アミドの配座選択的合成は、合成化学における新たな立体選択的反応を提供するものであり、学術的にも興味を持たれる. 本章では、2,4,6-*tri-tert*-ブチルアニリドにおける *Z*-配座異性体の立体選択的合成方法について述べる.

第一節 NH-型 2,4,6-*tri-tert*-ブチルアニリド誘導体の配座解析

当該アニリドの *Z*-配座選択的合成法として、申請者は NH-型 2,6-*di-tert*-ブチルアニリド誘導体の *N*-アルキル化を利用する手法を考案した. すなわち、NH-型アミド (2 級アミド) では、一般に *Z*-配座が優先立体配座となることが知られており (*E*-配座異性体はアシル基上の置換基と窒素上の置換基との間の立体反発により *Z*-配座異性体に比べ熱力学的に不安定となる), これは 2,6-*di-tert*-ブチルアニリド誘導体においても同様と考えられる. 従って、*Z*-配座が優先した NH-型アニリド誘導体に対して *N*-アルキル化反応を行うことにより、*Z*-配座の *N*-アルキル置換アニリド (3 級アミド) が主配座異性体として得られるのではないかと考えた (式 8). まず、当該反応を試みる前に、NH-型アニリドの立体配座について詳細な検討を行った.

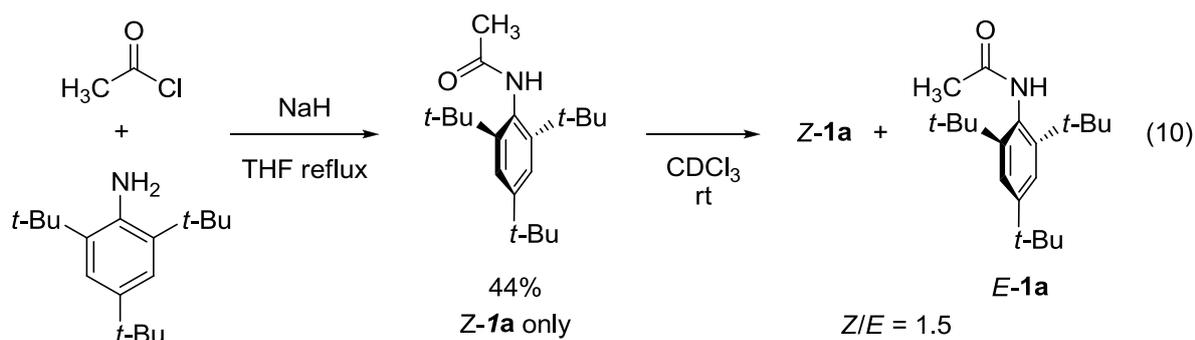
2,6-ジ置換アセトアニリド誘導体の立体配座に関しては、Kessler と Rieker らによって、詳細な検討が行われている. アセトアニリドが完全な *Z*-配座異性体として存在することは以前から知られていたが、彼らはオルト位に置換基を導入すると、*E*-配座異性体も生じるようになり、さらに、オルト位置置換基が立体的に嵩高くなるにつれ、*E*-配座の割合が向上することを見出した (式 9)¹². 特に、2,4,6-*tri-tert*-ブチルアセトアニリドでは $Z/E = 1.3$ であり、ほぼ配座異性体の等量

混合物として存在している。さらに、彼らは NH-型の 2,4,6-tri-*tert*-ブチルアセトアニリドの回転障壁についても算出しており、*N*-メチル-2,4,6-tri-*tert*-ブチルアセトアニリドに比べ 3 kcal/mol 程度低く ($\Delta G^\ddagger = 24.2$ kcal/mol), 室温でゆっくりとした異性化が生じることを明らかにしている。ただし、オルト置換基と配座異性体比の相関性に関する合理的な説明はなく、また、アセトアニリド以外のアニリド基質を用いる系統的な研究も行われていなかった。そこで、種々のアシル置換基を有する NH-型の 2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリドを合成し、配座解析の試みを行った。



H. Kessler, A. Rieker *Liebigs, Ann. Chem.* (1967).

まず、市販の 2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリン (2,6-di-*tert*-ブチルアニリンは市販されていないので 2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリンを使用した) に NaH (水素化ナトリウム) を作用させアニリドアニオンを形成後、塩化アセチルを加え、THF (テトラヒドロフラン) 溶媒中で加熱還流することによりアセトアニリド **1a** を合成した (収率 44%)。合成直後の **1a** は完全に *Z*-配座異性体として存在するが、重クロロホルム中常温で放置することにより徐々に異性化が起こり、最終的 (1 週間後) に *Z*-配座と *E*-配座の平衡混合物を与えた ($Z/E = 1.5$, 式 10)。この結果は上述した Kessler らの報告 (式 9) を支持するものである。



次に、Kessler らが検討していなかった異性化現象における溶媒効果を確認する目的で、以下の検討を行った。すなわち、先の方法で合成した **Z-1a** を種々の溶媒 (1 mL) に溶解後、室温で 1 週間放置し、配座異性体比の変化を観察した (Table 1)。その結果、溶媒の極性の増加とともに、*Z*-配座の存在比が向上する傾向が見られた¹³。トルエン中では CDCl_3 と同様の $Z/E = 1.5$ を示し (entry 1), THF や酢酸エチル中では $Z/E = 4.4, 5.4$ と *Z*-配座の割合が向上した (entries 3, 4)。さらに、プロトン性極性溶媒であるエタノールやメタノール中ではそれぞれ、9.5, 12.5 と高い Z/E 比が観察されている (entries 5, 6)。

Table 1. Solvent effect on the isomerization of **1a**.^[a]

Z-1a **E-1a**

entry	solvent	$Z\text{-1a}/E\text{-1a}^{[b]}$
1	deuterated chloroform (CDCl_3)	1.5
2	toluene	1.5
3	THF	4.4
4	ethyl acetate	5.4
5	ethanol	9.5
6	methanol	12.5

^[a] **1a** (10 mg) in each solvent (1 mL) was stood for 1 week at rt, and after evaporation of solvent, the ^1H NMR of **1a** was measured in CDCl_3 .

^[b] The ratio was determined by 400 MHz ^1H -NMR (signal of methyl group).

溶媒の極性とアニリド配座異性体の平衡比との関係については、以下のように推定される。すなわち、上述したように2級アミドにおいては、一般に *Z*-配座異性体が *E*-配座異性体に比べ安定であり優先配座となるが、分子間水素結合による二量体の形成により、*E*-配座が一定の割合で生成してくる例も知られている (Figure 9)¹³。このような二点水素結合による二量化は *E*-配座異性体のみで可能であり、*E*-配座異性体の存在比の向上をもたらすと考えられる。クロロホルムやトルエンのような水素結合にほとんど寄与しない非極性溶媒では、このような二量体は一定の割合で生じているが、THF や酢酸エチル中ではこのような二量体は生じにくくなっていると予想される。エタノール中やメタノール中ではさらに二量体の形成は困難となり、結果として *E*-配座異性体の存在比は減少する (*Z*-**1a** の存在比が向上する)。

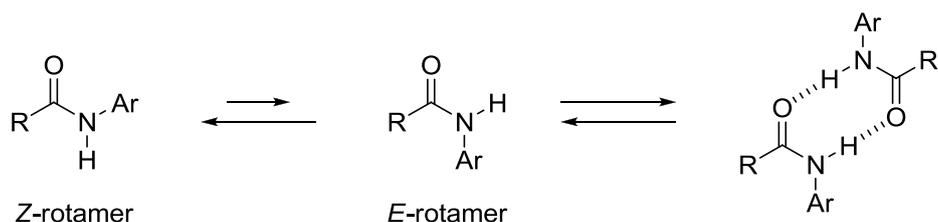
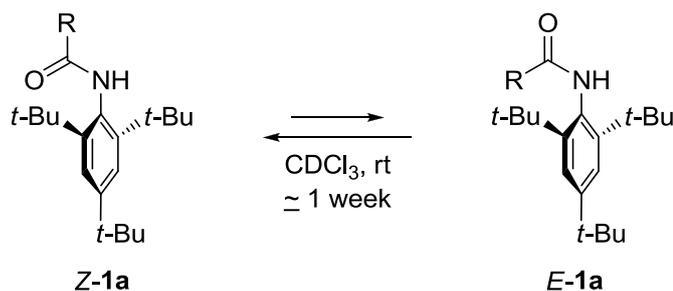
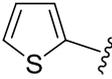
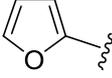


Figure 9. Formation of dimer through bidentate hydrogen bonding.

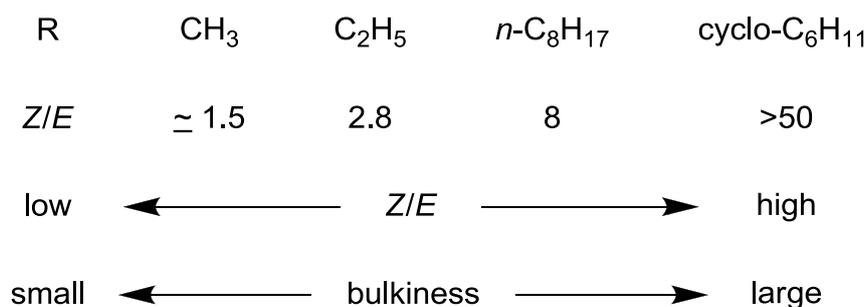
引き続き、種々のアシル置換基を有する 2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリド誘導体 **1b** ~ **i** を合成し、重クロロホルム中室温で放置後 (1 週間) 平衡に達した際の配座異性体比を観察した (Table 2)。プロピオンアニリド **1b** では、**1a** に比べて平衡時における *E*-配座の割合が低下し ($Z/E = 2.8$, entry 2), シクロヘキサンカルボキシアニリド **1d** では *E*-配座への異性化は全く見られなかった ($Z/E > 50$, entry 3)。なお、Rudkevich らは、2,4,6-tri-*tert*-ブチルオクタンアニリド ($R = n\text{-C}_8\text{H}_{17}$) を重クロロホルム中常温で放置すると、 $Z/E = 8$ の平衡混合物が得られることを報告している¹⁴。この結果も含めて考えると、アシル基の立体的な嵩高さと平衡時の Z/E 比には明確な相関性があり、アシル基が立体的に大きくなるほど Z/E 比が向上することが明らかとなった (Figure 10)。

Table 2. Equilibrium ratios of rotamers of various anilides **1a-i**.^[a]

entry	1	R	<i>Z-1a/E-1a</i> ^[b]
1	1a	CH ₃	1.5
2	1b	C ₂ H ₅	2.8
3	1d	cyclo-C ₆ H ₁₁	>50
4	1e	(<i>E</i>)-MeCH=CH	1.4
5	1f		6.1
6	1g	4-Br-C ₆ H ₄	>50
7	1h		>50
8	1i	COOCH ₃	>50

^[a] After each compound **1** (0.03 mmol) remained dissolved in CDCl₃ (1 mL) for 1 week at rt, ¹H NMR of **1** was measured.

^[b] The ratio was determined by 400 MHz ¹H-NMR.

**Figure 10.** Relationship between rotamer ratios and acyl group bulkiness.

このアシル置換基の嵩高さと NH-アニリドの *Z/E* 比の相関性は、以下のように説明できる (Figure 11). すなわち, *E*-配座異性体では, アシル置換基 R と 2,4,6-tri-*tert*-ブチルフェニル基との立体反発による不安定化が考えられる. 一方, *Z*-配座異性体では, アミド面に直交した *tert*-ブチルフェニル基とカルボニル酸素の非共有電子対との間で電子的な反発 (*n*- π 反発) による不安定化が生じている (当該アニリドでは, *tert*-ブチルフェニル基は立体反発を軽減するように, アミド面に対して大きくねじれている)^{6a,15}. そして, 当該アニリドの *Z/E* 比は, 立体反発ならびに *n*- π 反発の相対的強度によって決定されることになる. アシル置換基が嵩高くなるほど, *E*-配座の立体反発による不安定化の寄与が大きくなり, *Z*-配座異性体の存在比が高くなる. また, アシル置換基が小さいと *Z*-配座における *n*- π 反発も無視できなくなり, *Z/E* 比は拮抗する.

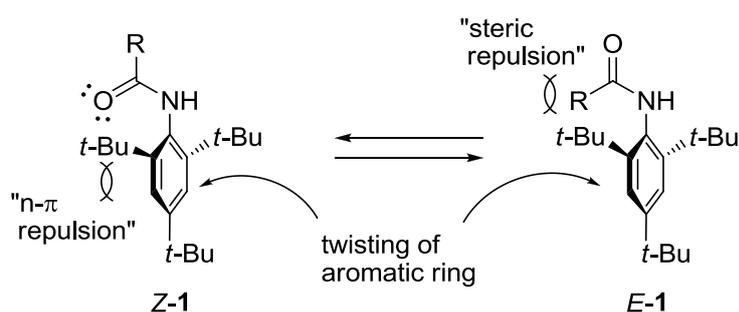


Figure 11. Visualizing the isomerization between anilide rotamers.

アシル置換基 R の嵩高さと *Z/E* 比の相関性は, 不飽和アシル基を有するアニリド **1e-h** でも同様に観察された. 立体的に小さなクロトンアニリド **1e** では *Z/E* 比は 1.4 と拮抗しているが (Table 2, entry 4), 2-チエニル基を有する **1f** では *Z*-配座の割合が向上する (*Z/E* = 6.1, entry 5). さらに, より嵩高い 4-ブロモベンズアニリド **1g** ではシクロヘキサンカルボキシアニリド **1d** と同様, *E*-配座異性体の生成は全く観察されなかった (*Z/E* > 50, entry 6). 一方, フロイルアニリド **1h** においても *E*-配座への異性化は見られず, 完全に *Z*-配座異性体として存在する (*Z/E* > 50, entry 7). ただし, フリル基はチエニル基よりも立体的に僅かに小さいと考えられるので, **1f** と **1h** の平衡比は単純な立体効果だけで説明することができない.

この結果については, 分子内水素結合を考えることで説明可能である. すなわち, **Z-1h** ではフリル基の酸素原子が, アミド N-H 水素と 5 員環の分子内水素結合を形成しており, これが *Z*-配座異性体の安定性に寄与しているものと予想される (Figure 12). この分子内水素結合の形成は, **Z-1h** の ¹H NMR における N-H 水素の化学シフトによって支持される. フリル体 **1h** の N-H 水素は 7.7 ppm であり, チエニル体 **1f** の 7.2 ppm に比べ 0.5 ppm 低磁場シフトしている. 同様に, エステルアニリド **1i** も *E*-配座の形成は全く観察されなかった (*Z/E* > 50, entry 8). **Z-1i** に

における N-H プロトンは 8.5 ppm と大きく低磁場シフトしており，強い分子内水素結合の形成が予想された。

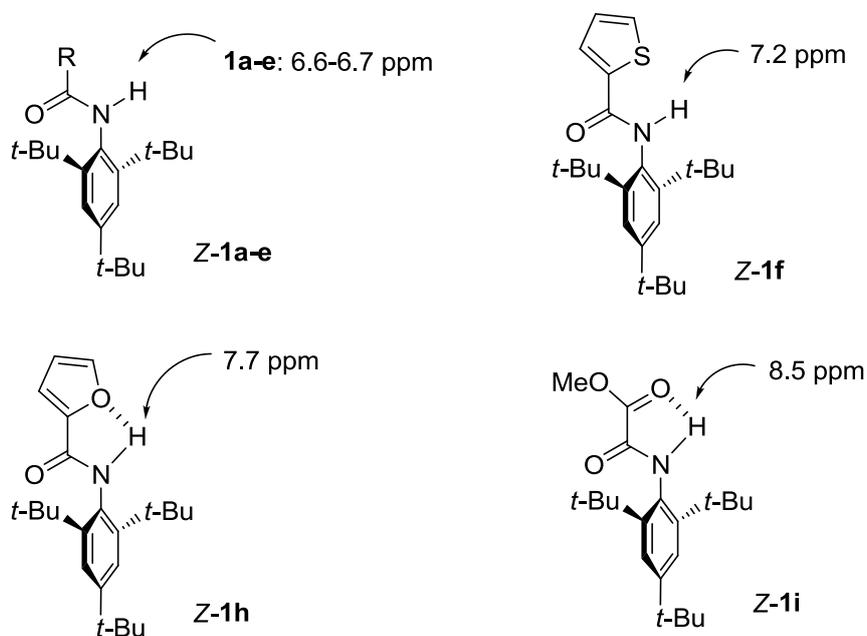


Figure 12. Chemical shifts of the NH-hydrogen in Z-1a-h in CDCl₃.

なお，*E*-体への異性化が観察されたアニリド **1b**, **e**, **f** においては，合成した直後は **1a** と同様に完全に *Z*-配座異性体として存在している．また，**1b**, **e**, **f** いずれも平衡に到達するまでに常温で 1 週間放置しているが，60 °C で加熱することにより，平衡に達する時間を短縮することができる (15 時間程度)．

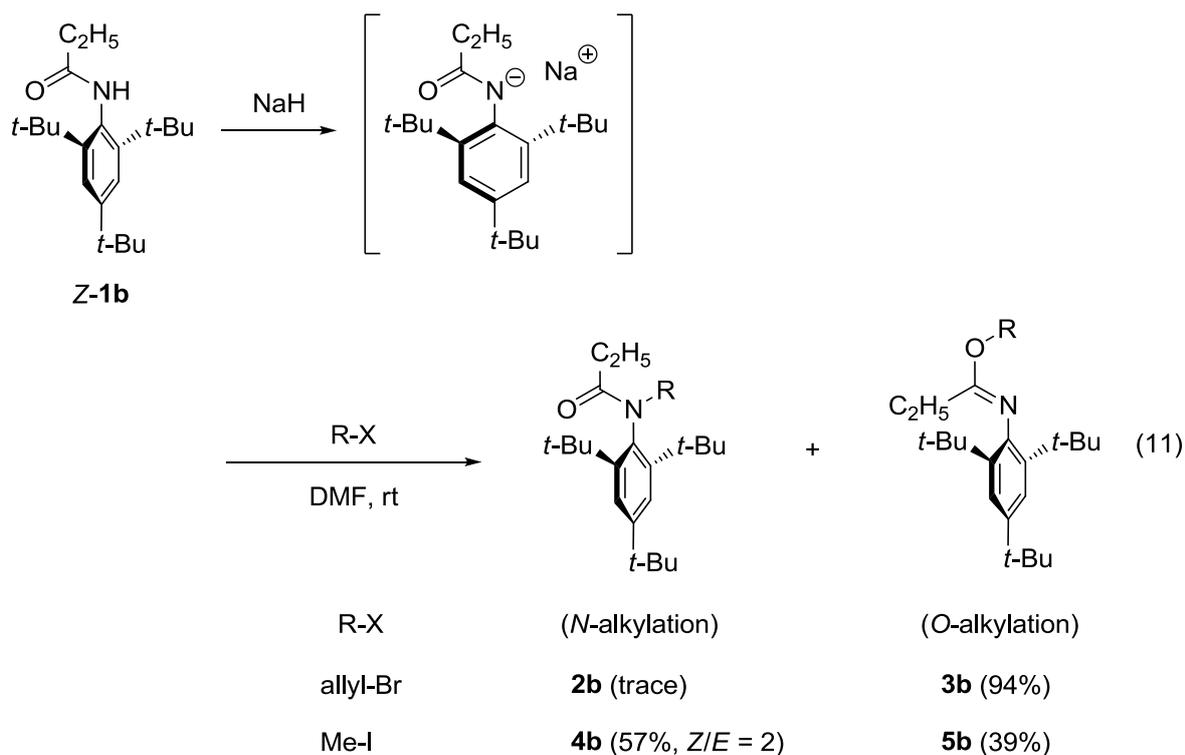
以上のように，酸塩化物と 2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリンより合成した種々の NH-アニリド (2 級アミド) は，合成直後は完全に *Z*-配座異性体として存在するが，立体的に小さなアシル基を有する基質では，室温で *E*-配座異性体へのゆっくりとした異性化が生じ，1 週間後には平衡に達することが明らかとなった．そして，平衡時の *Z/E* 比は分子内水素結合によっても影響を受け，分子内水素結合が可能な基質では，完全に *Z*-配座異性体として存在することも見出した．なお，**Z-1** ならびに **E-1** の立体化学の決定については，第三章で述べる．

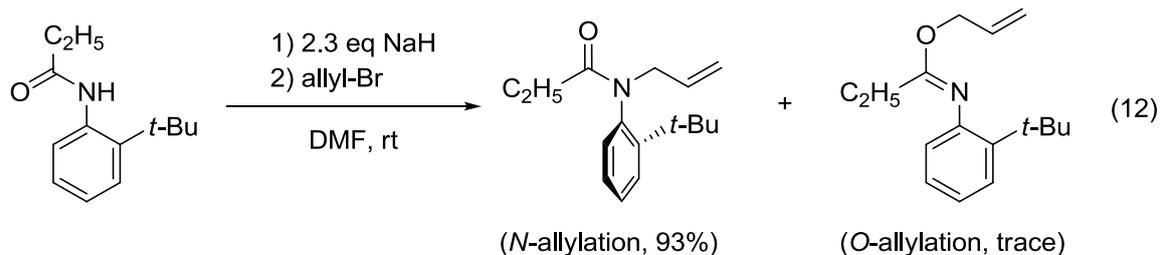
第二節 Z-配座異性体の立体選択的合成： 反応条件の最適化と反応機構

前節で述べた NH-型アニリド **1** は常温で配座異性体を分離することはできないものの，合成した直後の **1** はほぼ完全に *Z*-配座異性体として存在している．また，

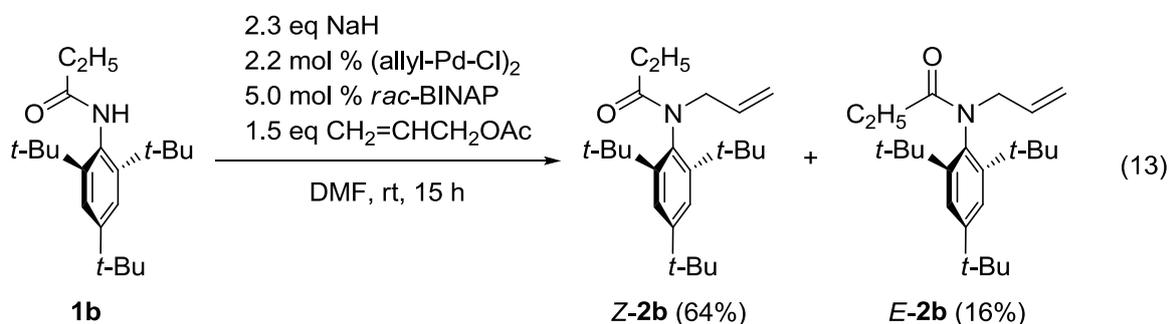
溶液中では徐々に *E*-配座異性体へ異性化する基質もあるが、固体状態では *Z*-配座異性体のまま長期間保存が可能である。申請者は、本化合物に対し、常温で速やかに (*E*-配座へ異性化する前に) *N*-アルキル化を行うことにより、*N*-アルキル置換型 2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリドを *Z*-配座選択的に合成できると考え (page 11, 第一節, 式 8), 検討を行った。

まず、NH-型プロピオンアニリド **1b** を基質として用い、反応の検討を行った。DMF (*N,N*-ジメチルホルムアミド) 中、**1b** に対し NaH を加えアニリドアニオンを形成後、臭化アリルで処理したところ、所望の *N*-アリルアニリド **2b** はほとんど得られず、代わりに *O*-アリルイミデート **3b** が良好な収率で得られた (収率 94%, 式 11)。一方、アルキル化剤としてヨウ化メチルを用いたところ、*N*-メチルアニリド **4b** が主生成物として得られたものの (収率 57%, *Z/E* = 2), 依然として相当量の *O*-メチルイミデート **5b** の副生が見られた (収率 39%, 式 11)。この異常な *O*-アルキル化反応は、芳香環オルト位の 2 つの *tert*-ブチル基により、窒素原子上でのアルキル化反応が阻害され、より立体的に空いている酸素原子上でのアルキル化反応が優先した結果と考えられる。なお、同条件下、*ortho*-mono-*tert*-ブチル-NH-アニリド誘導体のアリル化反応においては、*N*-アリル体が良好な収率 (93%) で得られており (式 12), **1b** で観察された *O*-アルキル化は *ortho*-di-*tert*-ブチルアニリド誘導体に特異的な反応であると考えられる。





このように、単純なアルキル化では良好な結果が得られなかったため、次に、 π -アリル-Pd 触媒を用いる *N*-アリル化を検討した¹⁶。NH-型アニリド **1b** に対し、2.3 当量の NaH を用いてアニリドアニオンを形成後、2.2 mol % の (allyl-Pd-Cl)₂、及び 5.0 mol % の BINAP 存在下、DMF 溶媒中常温で酢酸アリルを作用させたところ (反応時間 15 時間)、所望の *N*-アリルアニリド **2b** が良好な収率で得られた (80%)。この際、*O*-アリルイミデート **3b** の副生は全く観察されなかった。また、本反応条件下では、中程度の *Z*-配座選択性 (*Z*-**2b**/*E*-**2b** = 4) が観察された (式 13)。



一方、本反応を TLC にて詳細に追跡したところ、非常に興味深い知見が得られた。すなわち、反応開始直後 (5 min) の TLC では相当量の *O*-アリルイミデート **3b** の生成が確認され、それが徐々に *N*-アリル体 **2b** へ変換して行く様子が認められた。最終的に *O*-アリル体 **3b** は完全に消失し、*N*-アリル体 **2b** のみとなった (Figure 13)。

これらの結果より、本反応の機構について以下のように推論した (式 14)。すなわち、**1b** と NaH の反応によって生じたアニリドアニオンが、酸素原子上で π -アリル-Pd 錯体と反応することによって、*O*-アリルイミデート **3b** を生じる。引き続き **3b** と 0 価の Pd 種が反応することによって再度 π -アリル-Pd 錯体とアニリドアニオンを形成する。この段階は可逆的と考えられるが、次の *N*-アリル化が非可逆的に進行するため、反応は効率良く進行することになる。

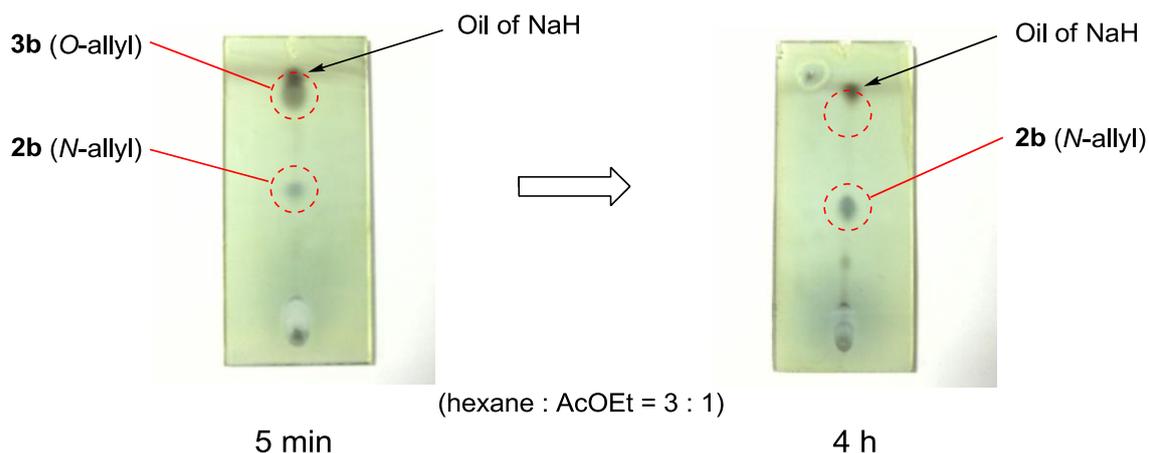
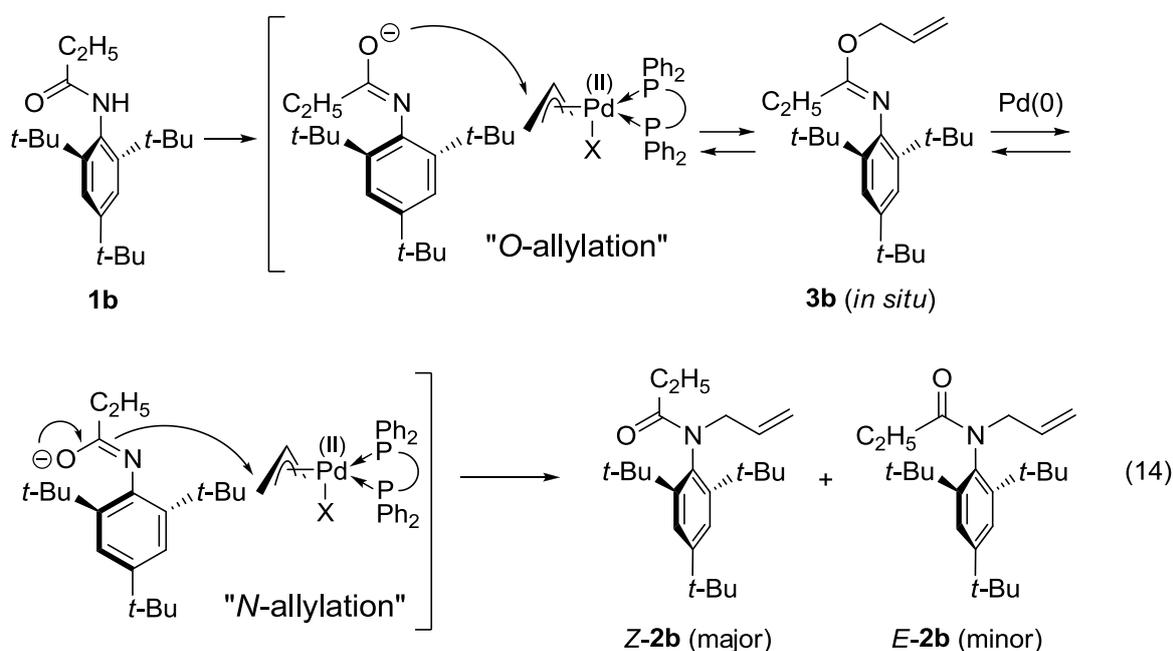


Figure 13. Monitoring of allylation using TLC.



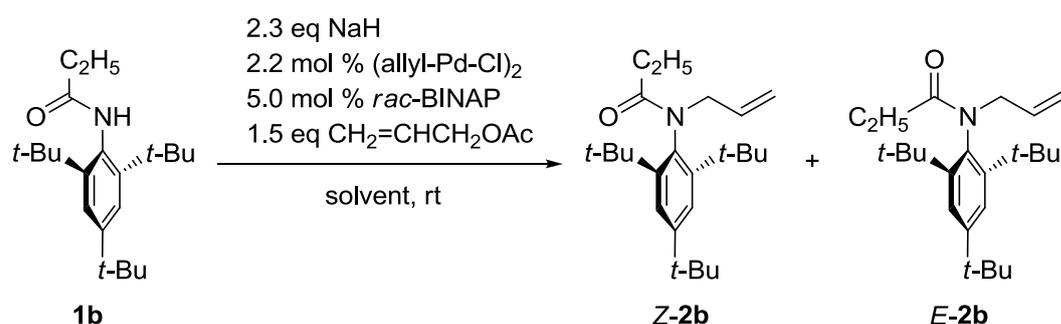
π -アリル-Pd 錯体を用いたアミド化合物の *N*-アリル化反応は、これまでに数多く報告されているものの¹⁶, 本反応のように *O*-アリル化と *O,N*-アリル基転位を経て進行する例は知られていない。

本反応は用いる溶媒, 及び NaH の当量によって大きな影響を受けることも見出した (Table 3). すなわち, 溶媒として DMA (*N,N*-ジメチルアセトアミド) を用いた場合, DMF とほぼ同様に良好な結果を与えたが (収率 79%, *Z/E* = 3.2, entry 2), アセトニトリルやトルエンを用いた場合には反応収率の大きな低下が見られた (収率 7%, 5%, entries 3, 4). THF 溶媒においては, 高収率で所望の *N*-アリルアニリド **2b** を与えたものの (収率 90%), *Z*-配座選択性は全く認められなかった (entry 5).

また、NaH を 1.2 当量用いた場合、収率の大幅な低下が見られ (収率 15%)、この際、相当量の *O*-アリルイミデート **3b** (39%) と出発物質 **1b** が回収された (entry 6)。この結果より、**3b** から **2b** への *O,N*-アリル基転位の過程で、NaH が何らかの重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

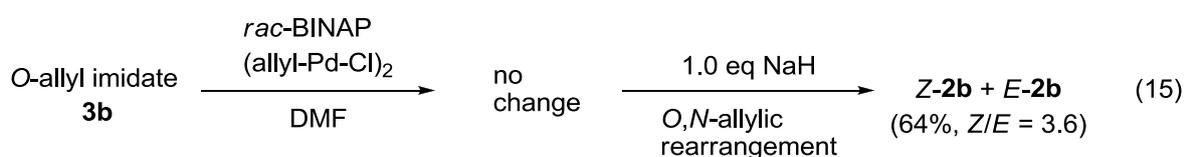
事実、*O*-アリルイミデート **3b** を単離し、このものに BINAP-Pd 触媒を加えても転位は全く進行しなかったのに対し、この反応溶液に 1 当量の NaH を添加したところ、*O,N*-アリル基転位が効率的に進行することが判明した (式 15)。このように、本反応において、NaH はアニリドアニオンの形成に加え、*O,N*-アリル基転位においても必要不可欠であることが明らかとなった。

Table 3. Solvent effect in allylation of 2,4,6-tri-*tert*-butylanilide **1b**.



entry	solvent	2b yield (%) ^[a]	<i>Z-2b</i> / <i>E-2b</i> ^[b]	3b yield (%) ^[a]
1	DMF	80	4.0	0
2	DMA	79	3.2	0
3	acetonitrile	7	6.1	0
4	toluene	5	2.1	0
5	THF	90	1.0	0
6	DMF ^[c]	15	4.0	39

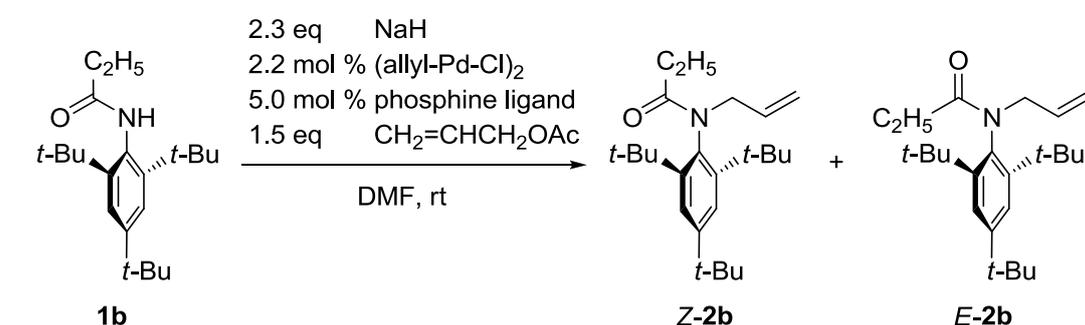
^[a] Isolated yield. ^[b] The ratio was determined by 300 MHz ¹H-NMR. ^[c] 1.2 Equivalent of NaH was used.



次に、ホスフィン配位子の検討を行った (Table 4). その結果、ホスフィン配位子によって収率に大きな差が見られ、**dppf** (1,1'-ビスジフェニルホスフィノフェロセン) を配位子として用いた場合に、収率、選択性ともに **BINAP** を凌駕する最も良好な結果が得られた (収率 99%, *Z/E* = 4.9, entry 4). 一方、**X-PHOS** (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル) を用いた場合には反応は全く進行せず (entry 2), **dppe** (1,2-ジフェニルホスフィノエタン) を用いた際には *O*-アリルイミデート **3a** の回収も見られ、収率が大きく低下した (収率 26%, entry 3).

このように、2.3 当量の NaH を用い **dppf**-(allyl-Pd-Cl)₂ 触媒存在下反応を行うことにより、ほぼ定量的に *N*-アリル化反応が進行することを見出した. また、この際所望の *Z*-配座異性体が優先して生成することも明らかにした.

Table 4. Effect of phosphine ligand in allylation of 2,4,6-tri-*tert*-butylanilide **1b**.



entry	phosphine ligand	2b yield (%) ^[a]	<i>Z-2b/E-2b</i> ^[b]	3b yield (%) ^[a]
1	<i>rac</i> -BINAP	80	4.0	0
2	X-PHOS	0	-	0
3	dppe	26	3.5	19
4	dppf	99	4.9	0

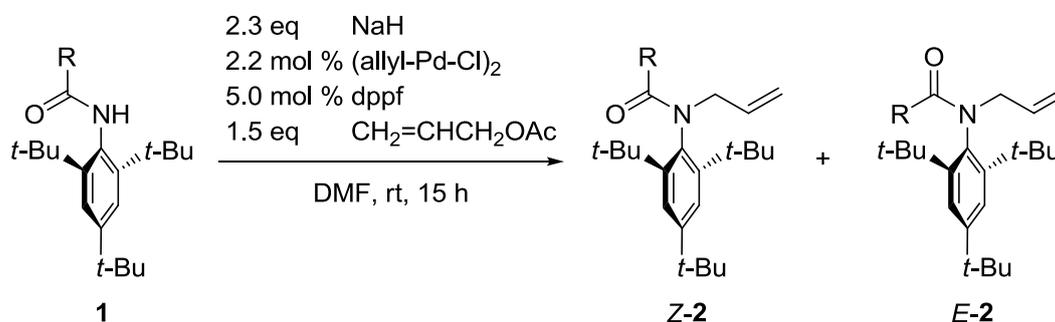
^[a] Isolated yield. ^[b] The ratio was determined by 300 MHz ¹H-NMR.

第三節 反応基質の検討

前節で述べた最適条件下 [2.3 eq NaH, 2.2 mol % (allyl-Pd-Cl)₂, 5.0 mol % **dppf**, 1.5 eq allyl acetate in DMF at rt], 本反応の種々の基質への適用について検討した (Table 5). その結果、ベンズアニリド誘導体 **1g** においては収率の低下が観察され

たものの (38%, entry 6), その他の基質 **1a** ~ **e**, **i**, **j** においてはいずれも良好な収率 (70 ~ 99%) で *N*-アリルアニリド **2a** ~ **e**, **i**, **j** を与えた (entries 1 ~ 5, 7, 8). また, この際 *O*-アリルイミデート **3** の副生は認められなかった.

Table 5. *Z*-Selective *N*-allylation of various 2,4,6-tri-*tert*-butylanilides **1**.



entry	1	R	2	yield (%) ^[a]	<i>Z</i> / <i>E</i> ^[b]
1	1a	CH ₃	2a	91	3.2
2	1b	C ₂ H ₅	2b	99	4.9
3	1c	(CH ₃) ₂ CH	2c	99	>50
4	1d	cyclo-C ₆ H ₁₁	2d	81	>50
5	1e	(<i>E</i>)-CH ₃ CH=CH	2e	70	3.0
6	1g	4-Br-C ₆ H ₄	2g	38	>50
7	1i	COOCH ₃	2i	85	>50
8	1j	(<i>E</i>)-CH ₃ CH=C(CH ₃)	2j	75	>50

^[a] Isolated yield. ^[b] The ratio was determined by 300 MHz ¹H-NMR.

さらに, 全ての基質において, *Z*-配座選択性が観察された. この *Z*-配座選択性は基質の構造に大きく依存し, 置換基 **R** が立体的に嵩高いものほど *Z*-配座選択性が向上している. 例えば, 立体的に比較的小さな置換基であるメチル基, エチル基, プロペニル基を有する基質 **1a**, **b**, **e** の *Z*-配座選択性はさほど高くないのに対し (*Z*/*E* = 3.0 ~ 4.9, entries 1, 2, 5), イソプロピル基, シクロヘキシル基, フェニル基, エステル基, メチルプロペニル基などの比較的嵩高い置換基を有する基質 **1c**, **d**, **g**, **i**, **j** の反応では, ほぼ完全な *Z*-配座選択性 (*Z*/*E* > 50) が観察されている (entries 3, 4, 6 ~ 8). このように, 選択性は基質の構造に依存するものの, これま

で報告例のなかった Z-配座異性体の一般的合成法の確立に成功した。

なお、本反応の Z-配座選択性については、以下のように考えている。すなわち、O-アリルイミデート **3** より生成したイミノアルコール中間体と π -アリル-Pd 錯体との反応において、E-2 を生成する遷移状態 TS-E は、Z-2 を生成する遷移状態 TS-Z に比べ、不利であることが予想される (Figure 14)。これは TS-E における tert-ブチルフェニル基と置換基 R の立体反発のためであり、置換基 R が嵩高くなるほど TS-E は不安定となり、TS-Z を経由する Z-配座異性体の選択性が向上するものと考えられる。このように、Figure 14 に示した遷移状態モデルにより、Table 5 の結果と矛盾することなく Z-配座選択性の発現機構を説明することが可能である。なおこれらの配座選択性は、第一節 Table 2 (page 14) に示した NH-型アニリド **1** の平衡時の Z/E 比と良い相関性を示している。申請者は当初、NH-アニリドの配座異性が N-アリル化生成物 **2** の配座異性に直接反映されるものと期待した (全ての基質 **1a** ~ **j** で溶媒に溶解直後は完全な Z-配座異性体として存在しており、N-アリル化により完全な選択性で Z-配座の N-アリル体が生じると期待した)。しかしながら、**1** を水素化ナトリウムで処理することにより生じるアニリドアニオンは、配座異性体間の相互変換速度が速いために、結果として **1** の平衡比に準じた配座異性体比で N-アリル体が得られたものと考えられる。

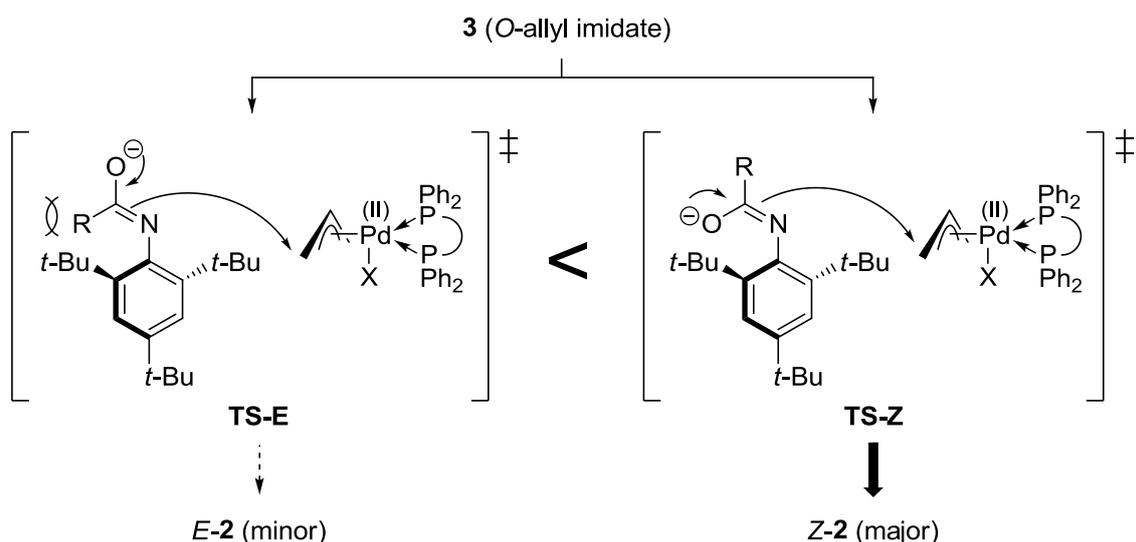


Figure 14. Transition state model for Z-selective N-allylation.

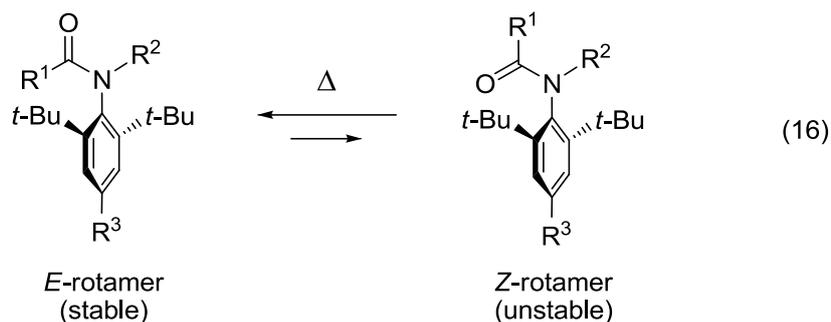
以上のように、 π -アリル-Pd 触媒を用いることにより、種々の N-アリル-2,4,6-tri-tert-ブチルアニリド誘導体 **2** の Z-配座選択的な合成方法の確立に成功した。また、本反応がユニークな O-アリル化と続く O,N-アリル基転位を経て進行していることも見出した。さらに、本反応における Z-配座選択性の発現機構についても合理的に説明することができた。

緒論でも述べたように、熱力学的に不安定なアニリド Z-配座異性体の立体選択

的な合成はこれまで全く報告されておらず，学術的に大変興味深い．また，アラクロールに代表される *ortho*-ジ置換型アニリド系の除草剤は，熱力学的に不安定な *Z*-配座異性体の方が優れた除草活性を有することが知られている．したがって，本反応はより強力な除草剤の開発という観点からも，有用な知見を提供するものである．

第二章 E -配座異性体の立体選択的合成

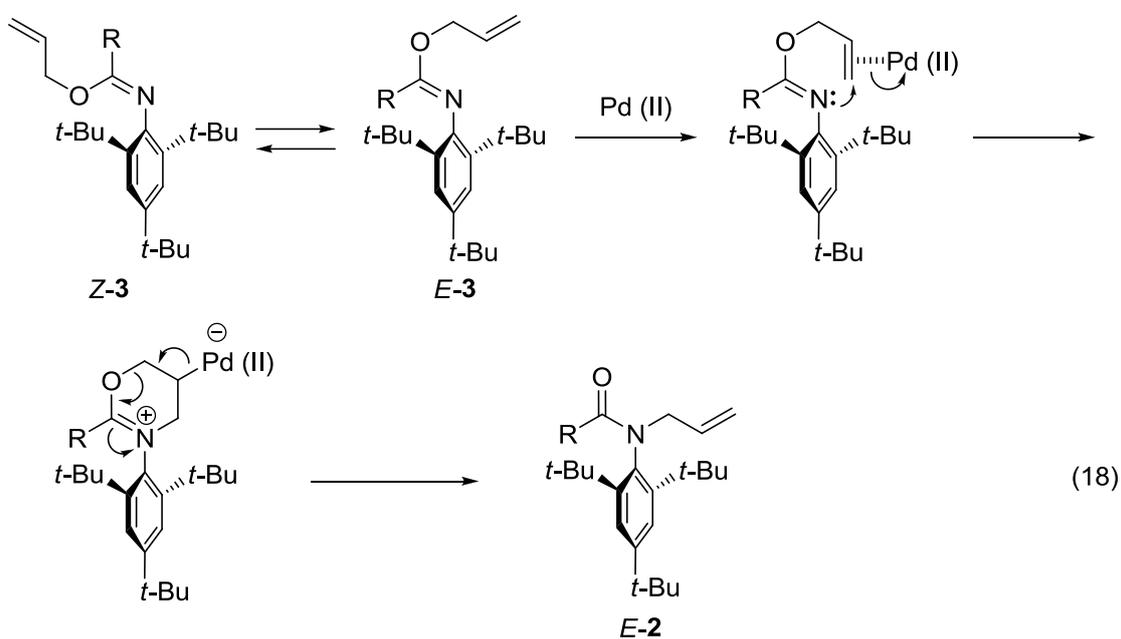
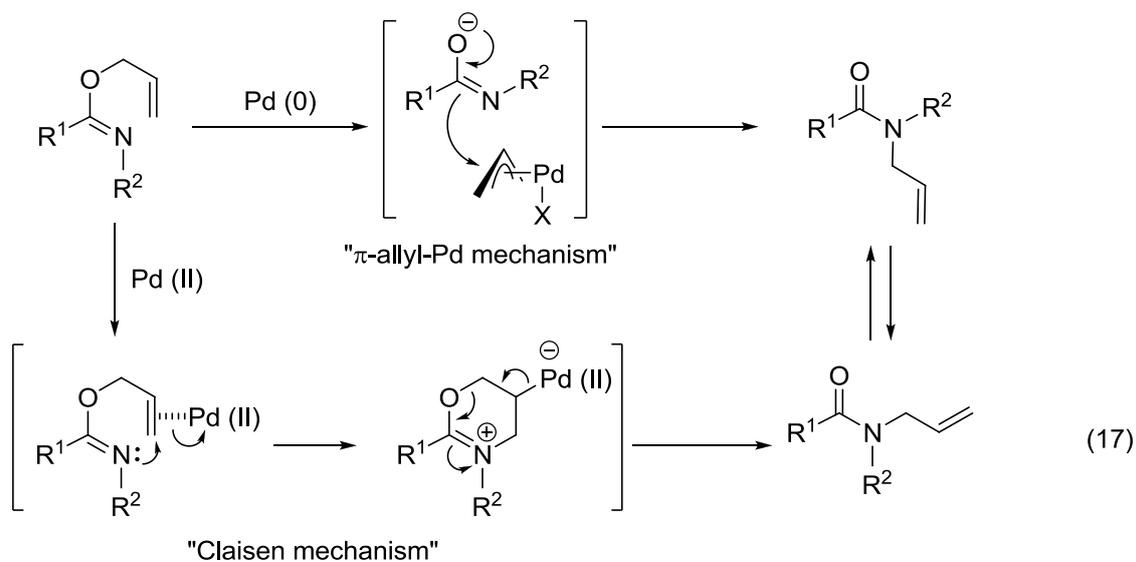
2,6-di-*tert*-ブチルアニリド誘導体の E -配座異性体は、 Z -配座異性体に比べ熱力学的に安定であるため、熱異性化により主生成物として得ることができる (式 16). 実際, Chupp らが報告した N -メチル-2,6-di-*tert*-ブチルハロアセトアニリド誘導体の合成では, 高温・長時間の加熱を要するため, 生成物は E -体が優先した平衡混合物 ($E/Z = 4 \sim 7$) となる (page 5, 緒論, 式 3). ただし, その E -配座優先性は必ずしも高くなく, また, 第三章で述べるように基質によっては選択性がほとんど観察されない場合もある. 従って, E -配座異性体を効率的に得るためには, 異性化しない穏和な条件下での選択的合成方法の開発が必要となる.



ところで, 前章で述べた 2,4,6-tri-*tert*-ブチル-NH-アニリドの Z -配座選択的 N -アリル化反応は, O -アリル化とそれに続く O,N -アリル基転位で進行していることを見出している (page 19, 第一章, 式 14). Pd 触媒を用いる O -アリルイミデートの N -アリルアミドへの転位は多くのグループにより研究されており¹⁷, 使用する Pd 触媒によって 2 つの反応機構が提唱されている. ひとつは $Pd(0)$ 触媒を用いた場合の π -アリル- Pd 錯体を経由して進行する機構であり, もうひとつは $Pd(II)$ 触媒を使用した際の Claisen 型の機構である (式 17). 前章で述べた Z -配座異性体の立体選択的合成 (式 14) では, π -アリル- Pd 錯体を経由する機構を提唱した. なぜなら, 反応が Claisen 型の機構を経て進行していれば, E -配座異性体が生じると考えられるからである (式 17).

一方, 種々の O -アリルイミデート **3** が効率良く合成できるならば, **3** に対し $Pd(II)$ 触媒を作用させることにより, Claisen 型機構を経て E -**2** が高選択的に合成できるのではないかと考えた (式 18). そして, この Claisen 型 O,N -アリル基転位が, 生成物の異性化が生じない温度で進行すれば, E -配座異性体のみが得られてくるはずである. なお, イミデート **3** には Z -**3** と E -**3** の幾何異性体が存在すると考えられ, E -**3** のみが式 18 の反応に参与する. ただし, Z -**3** と E -**3** は常温で相互変換していると推定されるので¹⁷, この場合の幾何異性は特に問題にはならないものと考えられる. また, 式 18 の反応が実現できれば, 前章で述べた Z -配座異性体

の合成と併せて、アミド配座異性体の立体分岐合成が実現できることになる。

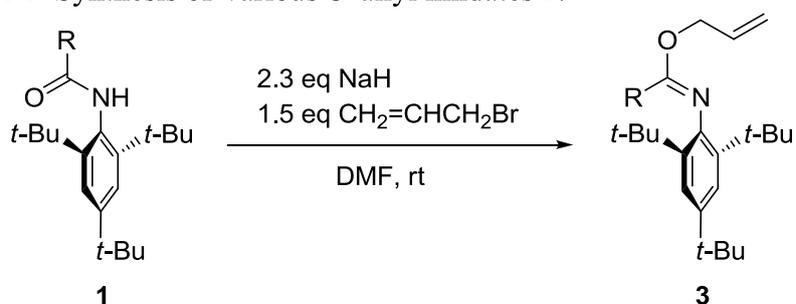


以上の観点より、本章では、種々の *O*-アリルイミデート **3** の合成と Claisen 型 *O,N*-アリル基転位を利用した (*E*)-2,4,6-*tert*-ブチルアニリド誘導体 *E*-2 の立体選択的合成について検討した結果を述べる。

第一節 *O*-アリルイミデートの合成

まず、種々の *O*-アリルイミデート **3** の合成について検討を行った。第一章でも述べたように、NH-型アニリド **1b** を NaH で処理した後臭化アリルを反応させると、*tert*-ブチル基による立体障害のため *N*-アリル体はほとんど得られず、*O*-アリルイミデート **3b** が高収率で得られることを見出している (page 17, 第一章, 式 11)。この反応を他の NH-型アニリドにも適用することとした (Table 6)。

Table 6. Synthesis of various *O*-allyl imidates **3**.



entry	1	R	3	yield (%) ^[a]
1	1a	CH ₃	3a	96
2	1b	C ₂ H ₅	3b	94
3	1c	(CH ₃) ₂ CH	3c	93
4	1d	cyclo-C ₆ H ₁₁	3d	82
5	1e	(<i>E</i>)-CH ₃ CH=CH	3e	86
6	1g	4-Br-C ₆ H ₄	3g	73
7	1h		3h	95
8	1i	COOCH ₃	3i	70

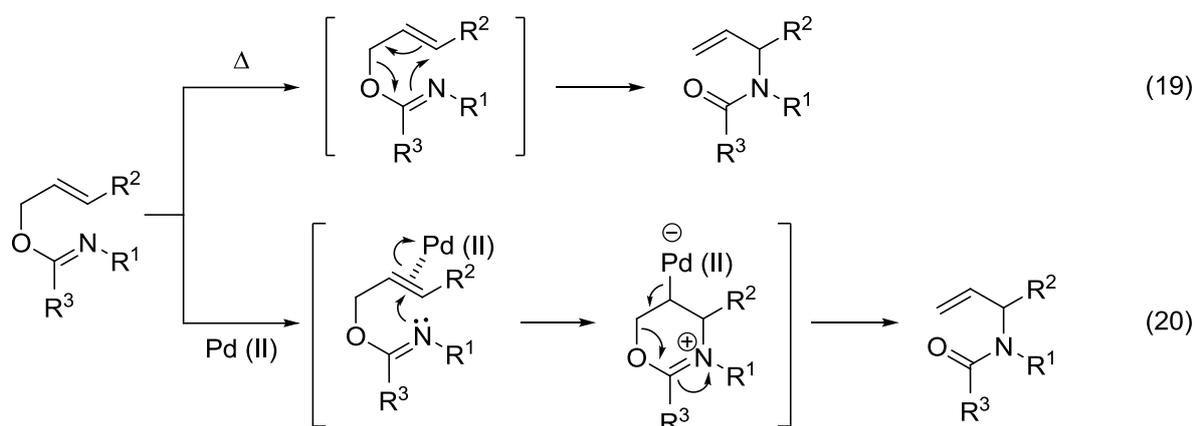
^[a] Isolated yield.

その結果、種々の NH-型アニリド **1a ~ e, g ~ i** の *O*-アリル化反応が、同条件下良好な収率で進行することを明らかにした (70 ~ 96%, entries 1 ~ 8)。ただし、4-ブロモフェニル体 **1g** やメチルエステル体 **1i** の反応では、*N*-アリル体の副生も見られ、他の基質 **1a ~ e, h** に比べ、収率の若干の低下が観察されている (73%, 70%, entries 6, 8)。以上のように、NH-型アニリド **1** を用い良好な収率で *O*-アリルイミデート **3** を合成することに成功した。

第二節 Claisen 型 *O,N*-アシル基転位による *E*-配座異性体の立体選択的合成

次に前節で合成した *O*-アシルイミデート **3** の Claisen 型 *O,N*-アシル基転位について検討を行った。 *O*-アシルイミデートは加熱することにより、[3,3]-シグマトロピー転位を生じ、 *N*-アシルアミドを与える (式 19)。ただしこの場合、加熱条件下での反応は *E*-配座異性体の異性化をもたらす可能性があるため、好ましいものではない。

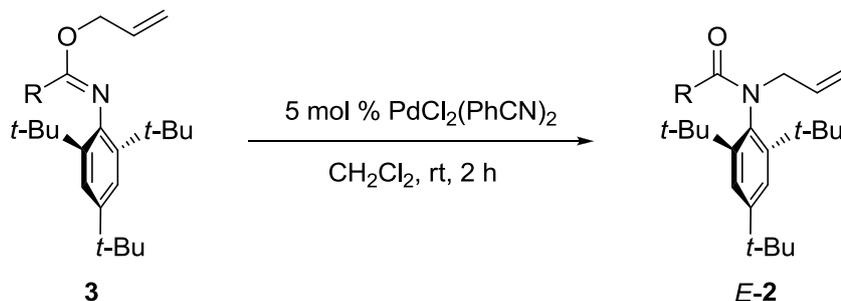
ところで、 *O*-アシルイミデートから *N*-アシルアミドへの Claisen 型転位反応は、 PdCl_2 のような Pd (II) 触媒を作用させることによって温和な条件下で進行することが知られている (式 20)¹⁷。



そこで、 *O*-アシルイミデート **3** に式 20 の反応を適用することによって、 (*E*)-*N*-アシル-2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリド **E-2** が選択的に得られるのではないかと考え、検討を行った (Table 7)。

合成した種々の *O*-アシルイミデート **3a ~ e**, **g ~ i** に対し、ジクロロメタン溶媒中 5 mol % の $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ を作用させたところ、検討した全ての基質において速やかに反応が進行し (反応は常温 2 時間以内に完結)、良好な収率で *N*-アシルアニリド **2** が得られた (86 ~ 96%, entries 1 ~ 8)。また、全ての基質 **3a ~ e**, **g ~ i** において、ほぼ完全な *E*-配座選択性が観察された (*E/Z* > 50, entries 1 ~ 8)。前章で述べた *Z*-配座異性体 **Z-2** の合成では、その選択性が置換基 **R** に大きく依存していたが (page 22, Table 5)、本反応では Claisen 型の分子内 *O,N*-アシル基転位を経て進行するため、置換基 **R** に影響されることなく *E*-配座異性体のみが生成したものと考えられる。

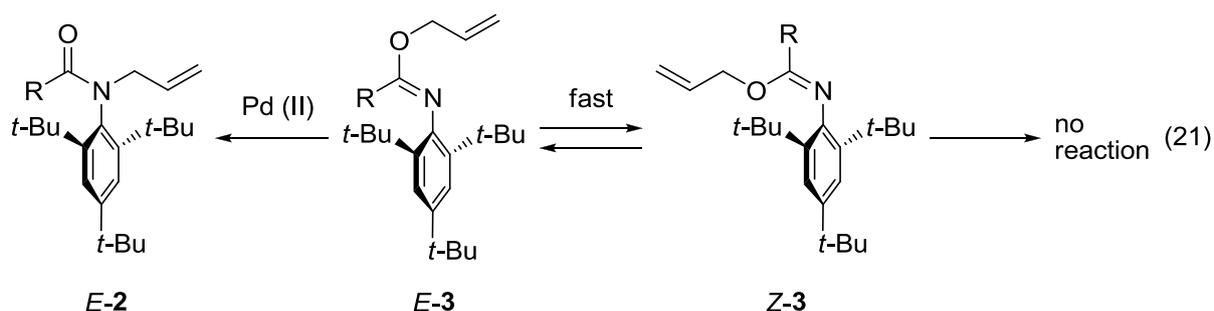
Table 7. Stereoselective synthesis of *E*-rotamer *E*-2 through Pd (II)-catalyzed Claisen rearrangement.



entry	3	R	2	yield (%) ^[a]	<i>E/Z</i> ^[b]
1	3a	CH ₃	2a	94	>50/1
2	3b	C ₂ H ₅	2b	95	>50/1
3	3c	(CH ₃) ₂ CH	2c	94	>50/1
4	3d	Cyclo-C ₆ H ₁₁	2d	95	>50/1
5	3e	(<i>E</i>)-CH ₃ CH=CH	2e	88	>50/1
6	3g	4-Br-C ₆ H ₄	2g	96	>50/1
7	3h		2h	95	>50/1
8	3i	COOCH ₃	2i	86	>50/1

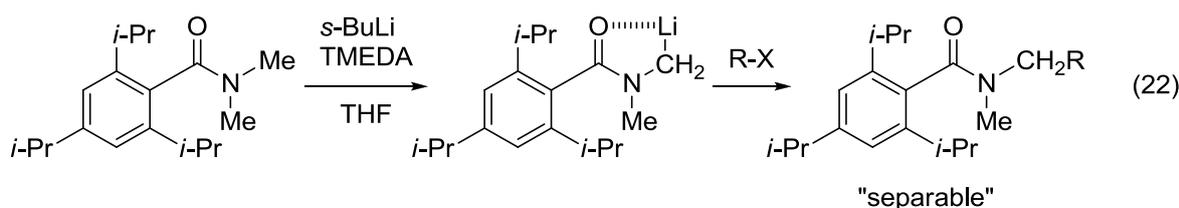
^[a] Isolated yield. ^[b] The ratio was determined by 300 MHz ¹H-NMR.

なお、イミデート **3** には *E*-ならびに *Z*-配座異性体 *E*-3, *Z*-3 が存在し、Claisen 型の *O,N*-アリル基転位は *E*-3 のみで可能である。ただし、*E*-3 と *Z*-3 の相互変換は室温でも容易に生じると予想され、ここでは問題にならないと考えられる (式 21)。



以上のように、*O*-アリルイミデート **3** を PdCl₂ で処理することにより、良好な収率ならびにほぼ完全な選択性で *E*-**2** を得ることに成功した。また、前章の *Z*-配座選択的合成の結果と併せ、**2** の立体分岐合成が実現できたことになる。

分離可能なアミド配座異性体の立体選択的合成は、わずかではあるがこれまでも報告されている。例えば、Seebach らは、*N,N*-ジメチル-2,4,6-トリイソプロピルベンズアミドに対し、アミドカルボニル基の配位効果を利用する位置選択的リチオ化とそれに続くアルキル化により、アミド配座異性体の立体選択的合成に成功している (式 22)^{9d}。また、Beak らも同様の手法による *N,N*-ジアルキル置換-2,4,6-tri-イソプロピルベンズアミドの配座選択的合成を報告している^{9f}。



D. Seebach *et al.* *Helv. Chim. Acta.* (1978).

しかしながら、申請者の知り得る限り、これまで分離可能なアミド配座異性体の立体分岐合成 (*E*-ならびに *Z*-配座異性体の選択的合成) は報告されておらず、本研究が最初の例となる。

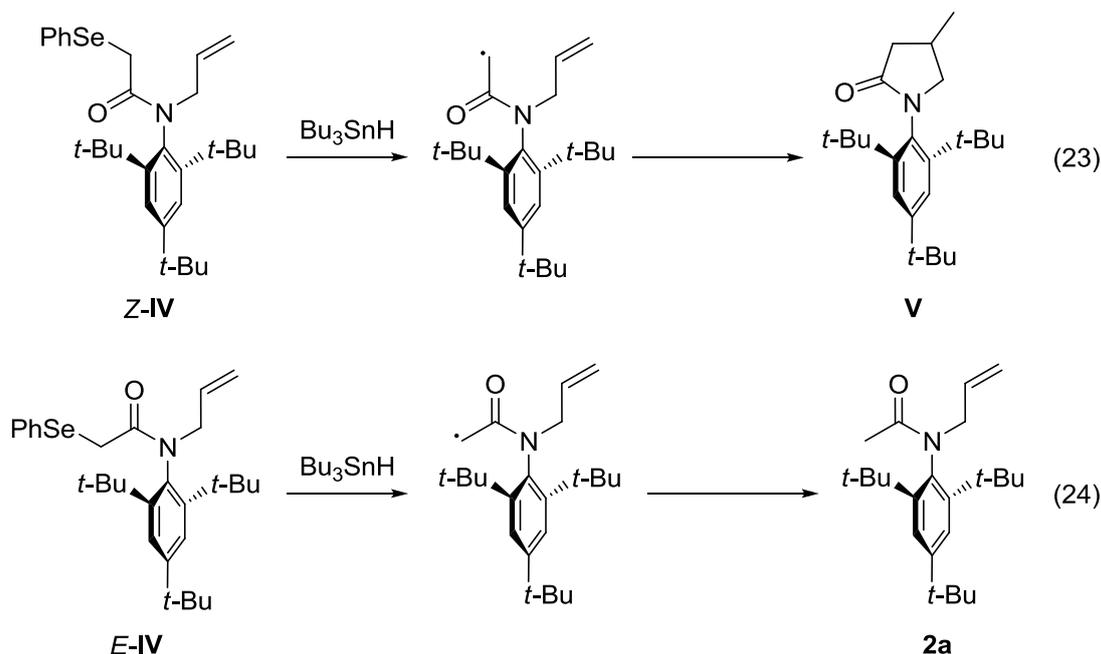
付記 当該アニリドを用いたアミド配座異性と反応性に関する研究

緒論でも述べたように、アミドの配座異性はアミド化合物の化学反応性に大きな影響を与えると考えられている (page 2, 緒論, Figure 3)。ただし、アミド配座異性体は常温で容易に相互変換するため、これまでアミド配座異性の反応性への寄与を実験で直接的に検証することはできなかった。一方、第一章ならびに第二章の結果を公表後 (*Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5090), 他のグループから *N*-アリル-2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリド誘導体を用いたアミド化合物の反応性に関する興味深い研究例が報告された。

すなわち、米国ピッツバーグ大学の Curran らは、申請者の反応を利用して *N*-アリル- α -セレンルアセトアミドの両配座異性体 *Z*-**IV** ならびに *E*-**IV** を選択的に合成した。次いで、*Z*-**IV**, *E*-**IV** それぞれを Bu₃SnH で処理したところ、*Z*-配座異性体では 5-*exo*-ラジカル環化反応が進行するのに対し (式 23), *E*-配座異性体では環化反応は全く進行せず、還元体 **2a** のみが見出されている (式 24)

18.

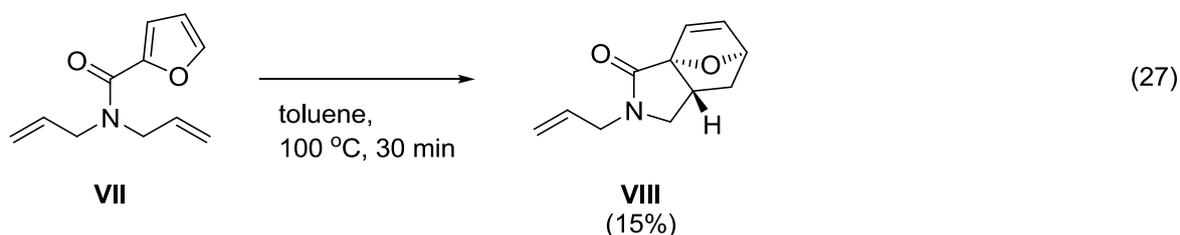
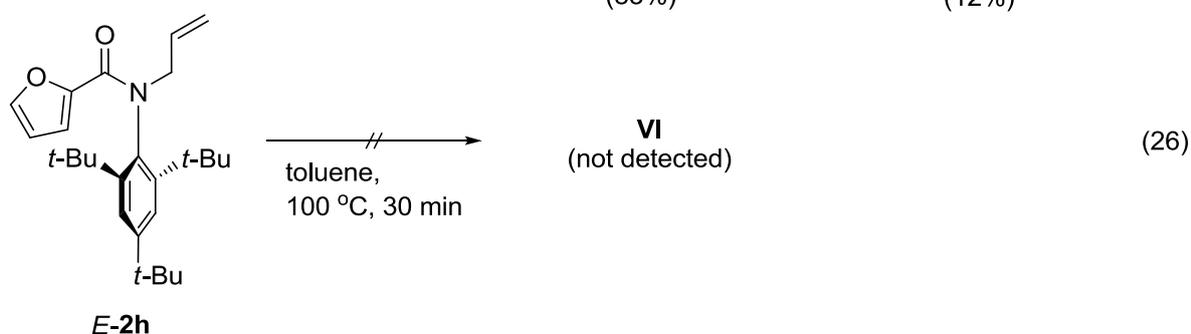
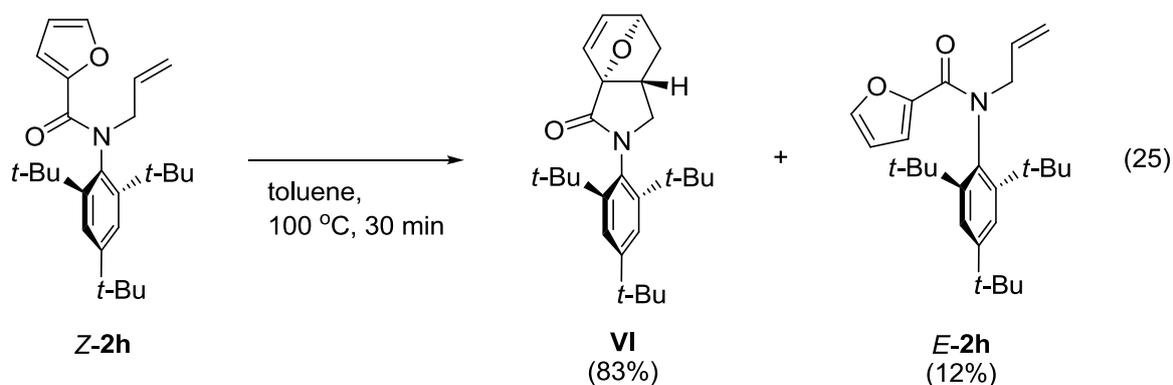
Curran らはこのような配座異性に基づく反応性の違いを ”Diverging chemoselective reaction” と命名している. そして, 5-*exo*-ラジカル環化のように反応速度が極めて大きい場合, 通常のアミドでも反応不活性な配座異性体由来の副反応によって収率が低下する可能性を指摘している. すなわち, *N*-アリルアミド誘導体の 5-*exo*-ラジカル環化においては, 反応自体がアミド配座異性体間の相互変換よりも速いと考えられるため, 効率良く反応を行うためには, アミド配座異性の制御が非常に重要であると言える.



D. P. Curran *et al.* *Org. Lett.* (2010).

同様に, 申請者の所属していた研究室でも, 当該アニリドを用いてアミド配座異性体間の反応性に関する研究を行っていたところ, 興味深い知見を得た¹⁹. すなわち, *N*-アリル-2-フロイルアニリドの両配座異性体 **Z-2h** ならびに **E-2h** を選択的に合成し, それぞれをトルエン溶媒中 100 °C で 30 分間加熱したところ, **Z-2h** では効率良く分子内 Diels-Alder 反応が進行したのに対し (式 25), 同条件下 **E-2h** では反応が全く進行しなかった (式 26). **Z-2h** はフラン部位 (ジエン部位) とアリル基のオレフィン部位 (ジエノフィル部位) が反応可能な配座であり, 一方, **E-2h** では両反応部位が離れているため反応は進行しない. これらは予想された結果であるが, 注目すべき点は式 27 に示した *N,N*-ジアリルフロイルアミド **VII** との反応速度の比較である. もし, アミドの配座異性のみが反応性に関与しているのであれば, **Z-2h** と **VII** の反応速度はほぼ同程度になると考えられる. しかしながら, *N,N*-ジアリル型のアミド **VII** の反応性は **Z-2h** と比べ大きく低下しており, 同条件下での反応収率は 15% に留まっている (式 27).

さらに, 式 25, 27 の結果について分子軌道計算を用いて詳細に解析したところ, 立体ひずみが反応性に大きく寄与していることが示唆された. すなわち, **Z-2h** ではアリル基と *tert*-ブチルフェニル基との立体反発により基底状態が不安定となり, ジアリル体 **VII** と比較して反応の活性化エネルギーが低下すると考えられた. このことは, アミドテザーを有する基質の分子内 Diels-Alder 反応において, 従来考えられていたアミド配座異性が必ずしも重要ではないことを示した最初の例として注目される.



O. Kitagawa *et al.* *Tetrahedron Lett.* (2011).

このように, 常温で配座異性体が分離可能な *N*-置換型-*ortho*-*di-tert*-ブチルアニリド誘導体を用いることにより, アミド化合物の反応における配座異性の関与を実験で直接的に証明することができ, 当該アニリドが反応機構解明のための有用なプローブ分子となり得ることが示唆された.

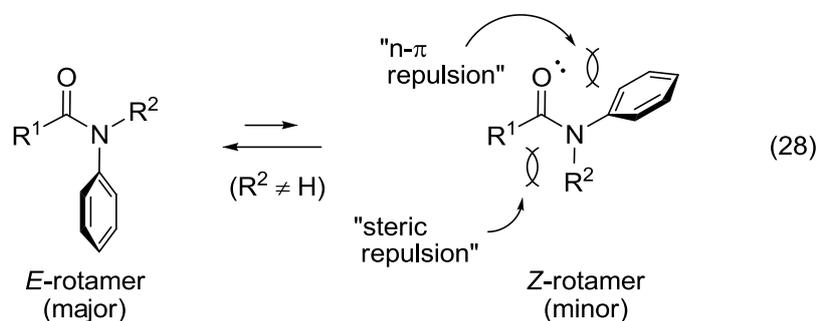
第三章 アミド配座異性体の熱力学的挙動と立体化学の決定

第一章ならびに第二章で述べたように、申請者は、*N*-アリル-2,4,6-*tert*-ブチルアニリド配座異性体 **2** の高選択的立体分岐合成に成功した。一方、緒論でも述べたように、当該アニリドにおける配座異性体の熱力学的安定性に関しては、ハロアセトアニリド以外の種々の基質を用いる系統的な研究は行われていなかった。本章では、種々の *N*-アリルアニリド **2** の熱力学的挙動に関して研究を行った結果について述べる。また、NH-型アニリド **1** ならびに *N*-アリルアニリド **2** の立体化学の決定についても併せて述べる。

第一節 アミド配座異性体の熱力学的安定性

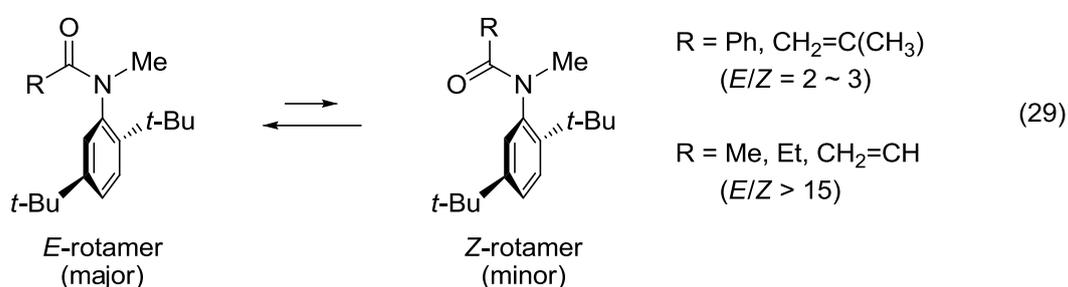
Chupp らは、*ortho*-*di-tert*-ブチルハロアセトアニリド誘導体に関して、*E*-配座異性体が *Z*-配座異性体に比べて熱力学的に安定であることを見出しているが (page 5, 緒論, 式 3), その理由については述べていない。

一般に、*N*-アルキル型アニリドは *E*-配座異性体が *Z*-配座異性体に比べ熱力学的に安定であることが知られている (式 28) ^{15a, 20}。すなわち、*Z*-配座異性体は、 R^1 と窒素原子上の置換基 R^2 との間の立体反発に加え、カルボニル酸素原子の非共有電子対とフェニル基の π 電子との n - π 反発により *E*-配座異性体に比べ不安定であると考えられている ^{15b}。なお、*E*-配座異性体における置換基 R^1 とフェニル基との立体反発は、フェニル基のアミド面に対するねじれにより緩和されており、さほど大きくないことが指摘されている。

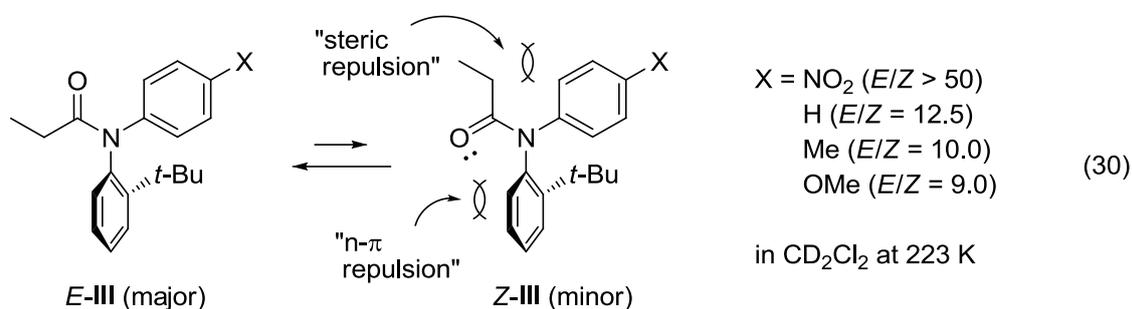


このような *E*-配座優先性は、アトロプ異性 *ortho*-*mono-tert*-ブチルアニリド誘導体においても見られており、例えば Curran らは種々の *N*-メチル-*ortho-tert*-ブチルアニリド誘導体において、*E*-配座異性体が *Z*-配座異性体に優先することを報告している (式 29) ²¹。また、当研究室においても、*N*-アリール-*ortho-tert*-ブチルアニリド誘導体 **III** の *E*-配座優先性を見出している (式 30) ¹¹。式 30 の例では、窒素原子上の 2 つの置換基はいずれも芳香族置換基であるが、*tert*-ブチルフェニル基

の方が立体反発を緩和するように大きなねじれ角を有している。そのため、**Z-III** における *tert*-ブチルフェニル基とカルボニル酸素の n- π 反発は、**E-III** における *N*-フェニル基との n- π 反発に比べてより強くなっている。また、**Z-III** においては比較的ねじれ角の小さい *N*-フェニル基とエチル基との立体反発も考えられるため、**Z-III** がより不安定となり、*E*-配座異性体が優先するものと推定した (式 30)。

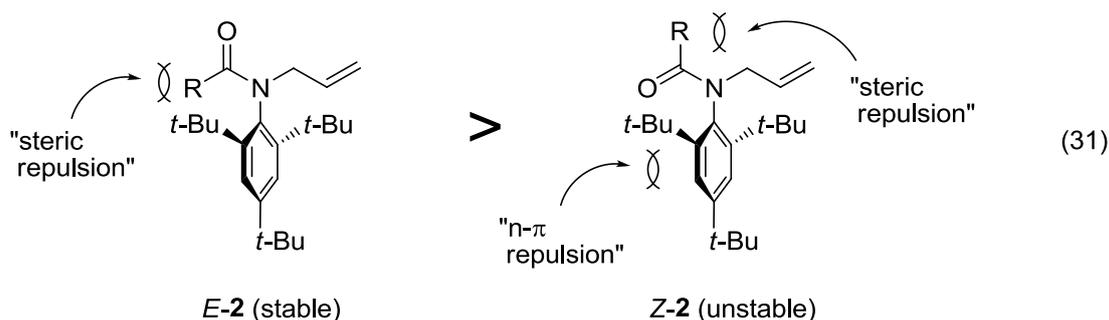


D. P. Curran *et al.* *Tetrahedron Asymmetry* (1997).



O. Kitagawa *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* (2006).

N-アリル-2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリド誘導体 **2** でも同様に、芳香環オルト位の *tert*-ブチル基による立体反発を緩和するため、*tert*-ブチルフェニル基はアミド平面に対して大きくねじれている。従って、**Z-2** はカルボニル酸素の非共有電子対と *tert*-ブチルフェニル基との n- π 反発、及び置換基 R と *N*-アリル基との立体反発のため、他の *N*-置換型アニリドと同様に、**E-2** に比較して不安定であることが予想される (式 31)。



ただし、式 29 の Curran らの例では置換基 R によってその *E/Z* 比がかなり拮抗しているものもあり、*ortho*-*di-tert*-ブチルアニリドにおいても、*E-2* が常に安定であるかは不明である。そこで、種々の *N*-アシルアニリド **2** の配座異性体の熱力学的な安定性を検証することとした。

第一章で *Z*-選択的に合成したアニリド *Z-2a* ~ *j* をトルエン溶媒中 100 °C で平衡に達するまで加熱し、その異性体比を観察した。その結果、全ての基質において、*E*-配座異性体が優先した平衡混合物を与えた (Table 8)。この熱異性化による *E*-配座優先性は、置換基 R に大きく依存している。すなわち、置換基 R が立体的に嵩高いものほど、平衡時の *E-2* の優先性が低下していることが判明した。例えば、メチル体 **2a** に比べ (*E/Z* = 10.1, entry 1), エチル体 **2b** ではその *E/Z* 比がやや低下しており (*E/Z* = 6.0, entry 2), さらに立体的に嵩高いイソプロピル基やシクロヘキシル基を持つ基質 **2c,d** においては、その *E*-配座優先性は大きく低下している (*E/Z* = 1.4, entries 3,4)。これは、置換基 R が立体的に嵩高いものほど、*E-2* における R と *tert*-ブチルフェニル基との立体反発が増大するためと考えられ、この *E-2* の不安定化が平衡時の *E/Z* 比の減少をもたらしたものと推定される。

Table 8. Thermodynamic stabilities of anilide rotamers.

entry	2	R	heating time (h)	<i>E/Z</i> ^[a]
1	2a	CH ₃	20	10.1
2	2b	C ₂ H ₅	12	6.0
3	2c	(CH ₃) ₂ CH	11	1.4
4	2d	cyclo-C ₆ H ₁₁	30	1.4
5	2e	(<i>E</i>)-CH ₃ CH=CH	10	4.9
6	2g	4-Br-C ₆ H ₄	20	3.5
7	2i	COOCH ₃	30	4.0
8	2j	(<i>E</i>)-CH ₃ CH=C(CH ₃)	10	2.2

^[a] The ratio was determined by 300 MHz ¹H-NMR.

なお、これらの熱異性化実験の結果は、分子軌道計算によっても支持された。すなわち、メチル体 **2a** 及びイソプロピル体 **2c** の *E*-ならびに *Z*-配座異性体間の自由エネルギー差を非経験的分子軌道計算 (HF/6-31G*) によって求めた²²。その結果、いずれも *E*-配座異性体が安定であり、そのエネルギー差 (ΔG_{E-Z}) は、**2a** では -1.706 kcal/mol、**2c** では -0.130 kcal/mol と算出された。このエネルギー差を熱異性化実験を行った 100 °C (373 K) での存在比に換算すると、それぞれ $E\text{-2a}/Z\text{-2a} = 10.0$ 、 $E\text{-2c}/Z\text{-2c} = 1.2$ となり、熱異性化実験で得られた平衡比 ($E\text{-2a}/Z\text{-2a} = 10.1$ 、 $E\text{-2c}/Z\text{-2c} = 1.4$ 、Table 6, entries 1, 3) と良好な相関を示した (Figure 15)。

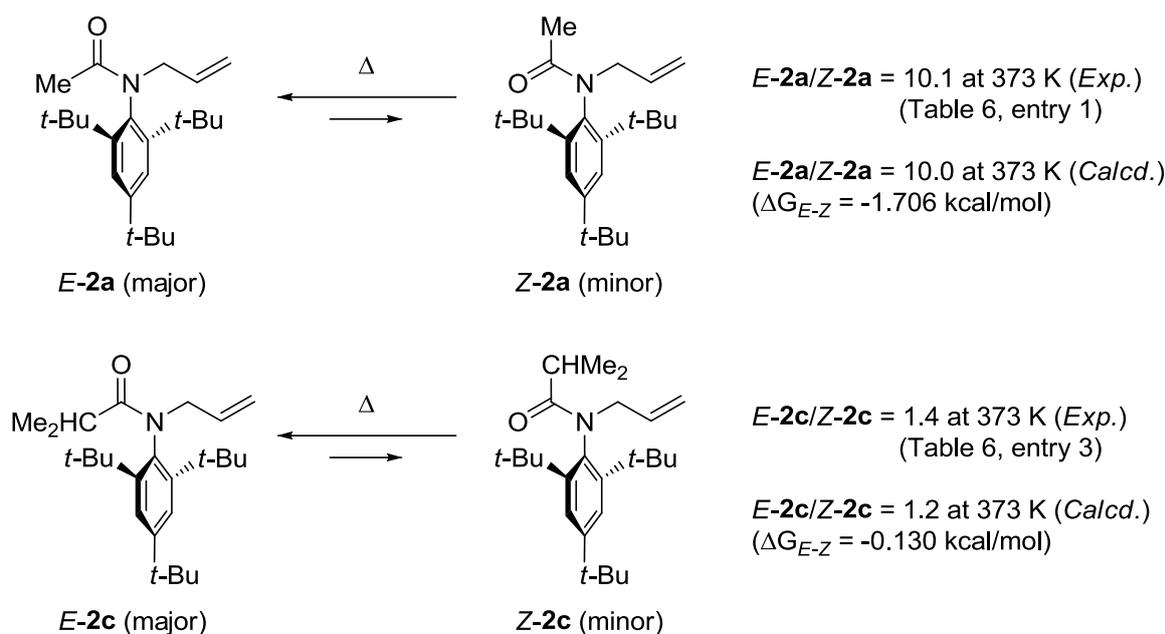


Figure 15. *E/Z* ratio of **2** on the basis of *ab initio* calculations with HF/6-31G*.

以上のように、熱異性化実験ならびに分子軌道計算より、種々の *N*-アリル-2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリド誘導体 **2** の熱力学的な安定性を明らかにした。

第二節 アニリド配座異性体の立体化学の決定

本節ではアニリド配座異性体の立体化学の決定について述べる。

アニリドの *E*-ならびに *Z*-配座の決定には、¹H-NMR スペクトルにおける化学シフトの比較を用いた。すなわち、Chupp らは *N*-メチル-2,6-*di-tert*-ブチルハロアセトアニリド **I** の ¹H-NMR スペクトルにおいて、*E*-配座異性体 *E*-**I** の α -水素は *Z*-配座異性体 *Z*-**I** のそれに比べ、高磁場側に現れることを見出している (Figure 16)^{7a}。これは、アミド平面に直交した *tert*-ブチルフェニル基による異方性効果によるものと考えられる。申請者が選択的に合成したアニリド配座異性体の立体化学の決定においても、同様の方法を用いた。

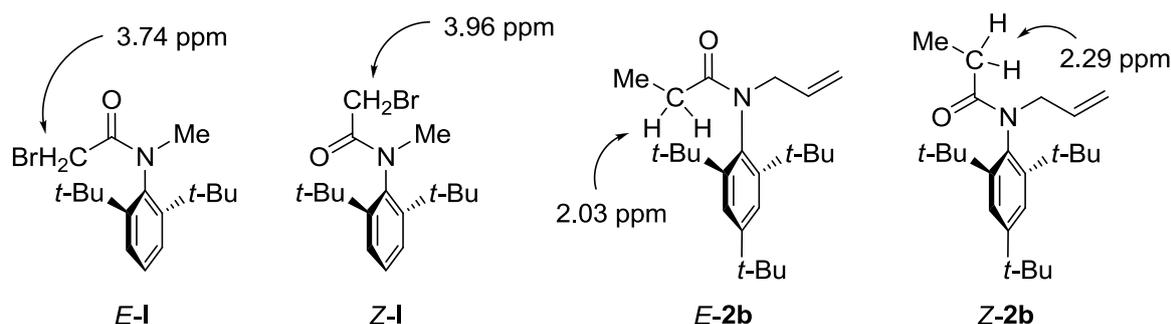


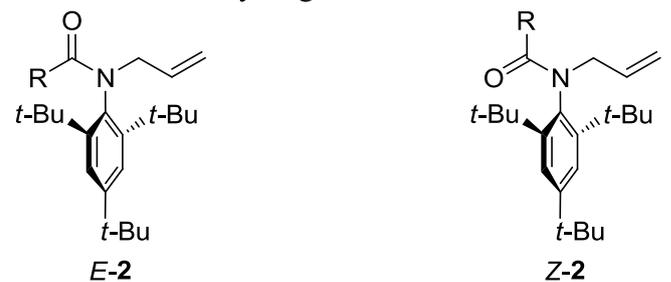
Figure 16. Chemical shifts of α -hydrogens in rotamers of **I** and **2b**.

例えば、プロピオンアニリド **2b** の場合において、*E*-配座異性体と予想される *E*-**2b** の α -水素 (2.03 ppm) は、*Z*-**2b** のそれ (2.29 ppm) に比べ高磁場側に現れている (Figure 16)。

他の *N*-アリルアニリド誘導体 **2** においても同様な傾向が観察された。すなわち、メチル体 **2a**、イソプロピル体 **2c**、シクロヘキシル体 **2d**、クロチル体 **2e** における α -水素、フェニル体 **2g** における芳香環水素、メチルエステル体 **2i** におけるメチル水素のいずれにおいても、*E*-体と予想される配座異性体 *E*-**2** では、*Z*-**2** に比べ高磁場側に観察されている ($\Delta\delta_{Z-E} = 0.26 \sim 0.53$ ppm, Table 9)。

このようにして決定した立体化学をさらに明確にするため、**2b** 及び **2i** の NOE 実験を行った。すなわち、プロピオンアニリド **2b** の *E*-ならびに *Z*-配座異性体について、重クロロホルム中にて NOESY 測定を行ったところ (mixing time = 1s)、*Z*-**2b** はアリル位水素と α -水素との間に NOE 相関を示したのに対し、*E*-**2b** では同水素間に NOE 相関は全く観察されなかった (Figure 17, チャートは実験の部 83 ページ参照)。また、**2i** においても同様に NOESY 測定を行った結果、*E*-**2i** は *Z*-**2i** に比べ、オルト位 *tert*-ブチル基とエステルメチル基との間により強い NOE 相関を示した (Figure 17, チャートは実験の部 84 ページ参照)。このように、化学シフトから予想される立体化学は NOE 実験によっても支持された。

Table 9. Chemical shifts of hydrogens on substituent R in *E*- and *Z*-**2**.



entry	2	R	<i>E</i> - 2 δ (ppm) ^[a]	<i>Z</i> - 2 δ (ppm) ^[a]
1	2a	CH ₃	1.85	2.11
2	2b	CH ₃ CH ₂	2.03	2.29
3	2c	(CH ₃) ₂ CH	2.37	2.78
4	2d	(CH ₂) ₅ CH	2.04	2.47
5	2e	(<i>E</i>)-CH ₃ CH=CH	5.77	6.30
6	2g	4-Br-C ₆ H ₄	7.22 ~ 7.27	7.47 ~ 7.58
7	2i	COOCH ₃	3.56	3.89

^[a] ¹H-NMR (400 MHz) was measured in CDCl₃. The chemical shifts of underlined hydrogens are shown.

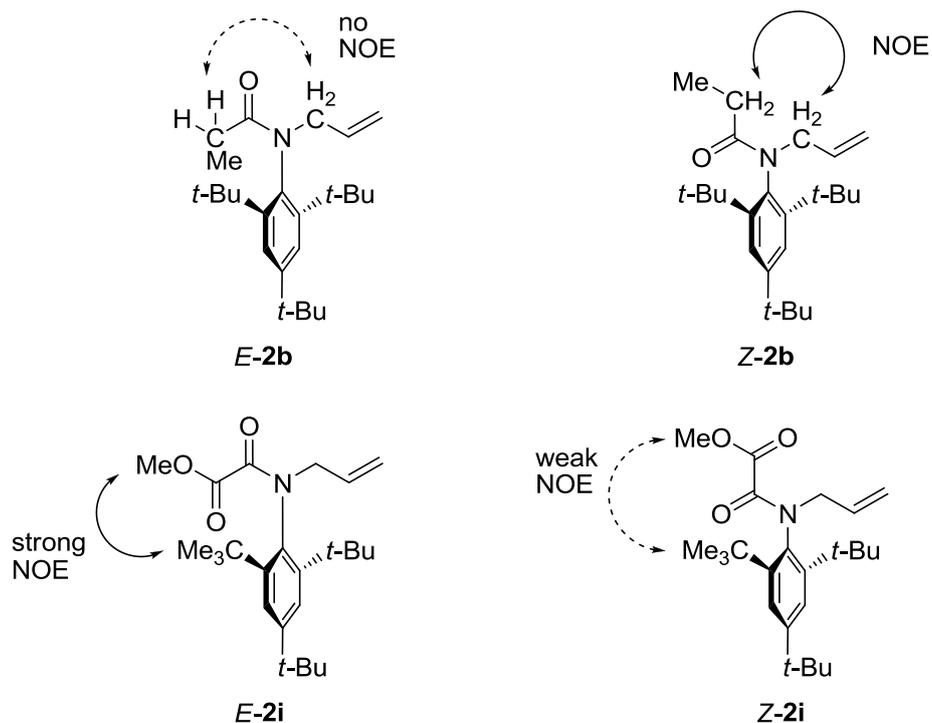


Figure 17. NOESY experiment of **2b** and **2i**.

さらに，シクロヘキシル体 **E-2d** の X 線結晶解析を行うことにより，立体化学を確実なものとした．その結晶解析図を Figure 18 に示したが，アミド結合の *E*-配座構造に加え，*tert*-ブチルフェニル基の大きなねじれ構造（アミド平面に対するねじれ角 = 87°）も明らかとなった．また，**E-2d** の α -水素が *tert*-ブチルフェニル基のベンゼン環上に位置していることも判明し，**E-2d** で観察された α -水素の高磁場シフトを支持している．

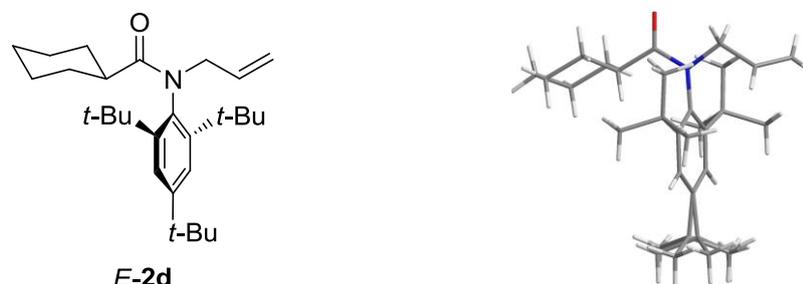


Figure 18. X-Ray crystal structure of *E-2d*.

なお，第一章第一節で述べた 2,4,6-*tri-tert*-ブチル-NH-アニリド（2級アニリド）の立体化学についても，同様の方法を用いて決定した．すなわち，メチル体 **1a**，エチル体 **1b**，クロチル体 **1e** における α -水素，チエニル体 **1f** における芳香環水素（C₃位水素）のいずれにおいても，*E*-体と予想される配座異性体 *E-1* では，*Z-1* に比べ高磁場側に観察されている（ $\Delta\delta_{Z-E} = 0.6 \sim 1.2$ ppm, Table 10）.

Table 10. Chemical shifts of hydrogens on substituent R in *E*- and *Z-1*.

entry	1	R	<i>E-2</i> δ (ppm) ^[a]	<i>Z-2</i> δ (ppm) ^[a]
1	1a	CH ₃	1.59	2.18
2	1b	CH ₃ CH ₂	1.80	2.43
3	1e	(<i>E</i>)-CH ₃ CH=CH	5.36	6.04
4	1f		6.45	7.66

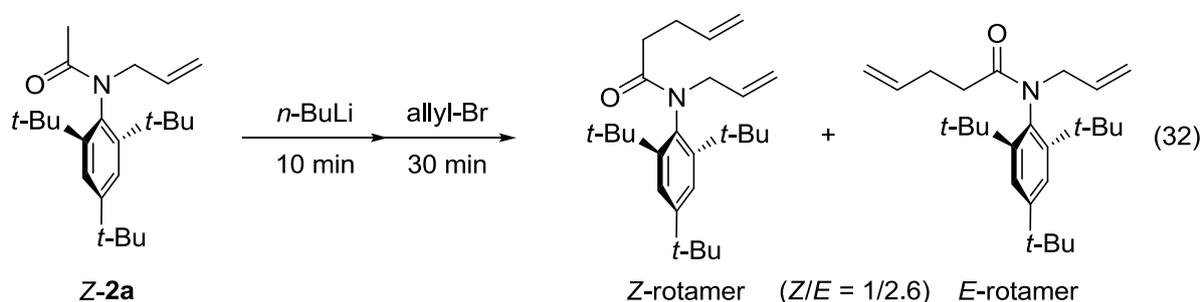
^[a] ¹H-NMR (400 MHz) was measured in CDCl₃. The chemical shifts of underlined hydrogens are shown.

なお、シクロヘキシル体 **1d**, 4-ブロモフェニル体 **1g**, フリル体 **1h**, メチルエステル体 **1i** については、異性化が全く見られなかったため (page 14, 第一章第一節, Table 2), 化学シフトの比較を行うことはできなかったが, 生じている配座異性体は *Z*-体であると推定される.

以上述べたように, 先に合成した種々の 2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリド誘導体 **2** の熱力学的安定性ならびに, その立体化学を明らかにした.

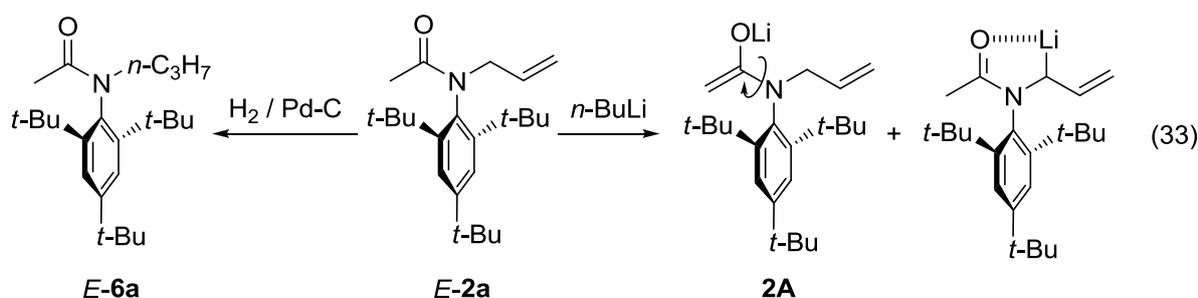
第四章 2,4,6-tri-tert-ブチルアニリドエノラートの構造特性

前章までは、2,4,6-tri-tert-ブチルアセトアニリド誘導体の配座異性体の高選択的な立体分岐合成，ならびに熱力学的な安定性について述べた．一方，申請者は本研究の一環として，2,4,6-tri-tert-ブチルアセトアニリド誘導体の α -アルキル化反応を行っていたところ，予期しない異性化現象を見出した．すなわち，2,4,6-tri-tert-ブチルアセトアニリドのZ-配座異性体Z-2aに対して，室温下n-BuLiを用いてリチウムエノラートを形成後，臭化アリルを加えたところ，Z/E = 1/2.6でE-配座異性体を主とするアリル化体の配座異性混合物が得られることを見出した(式32)．この結果は，アニリドZ-2aの α -アリル化がアミド立体配座の反転で進行していることを示しており，当該アニリドの新たな構造特性として大変興味深い．本章では，エノラートを經由する当該アニリドの異性化現象の一般化と，その機構解明を目的に検討を行った結果を述べる．

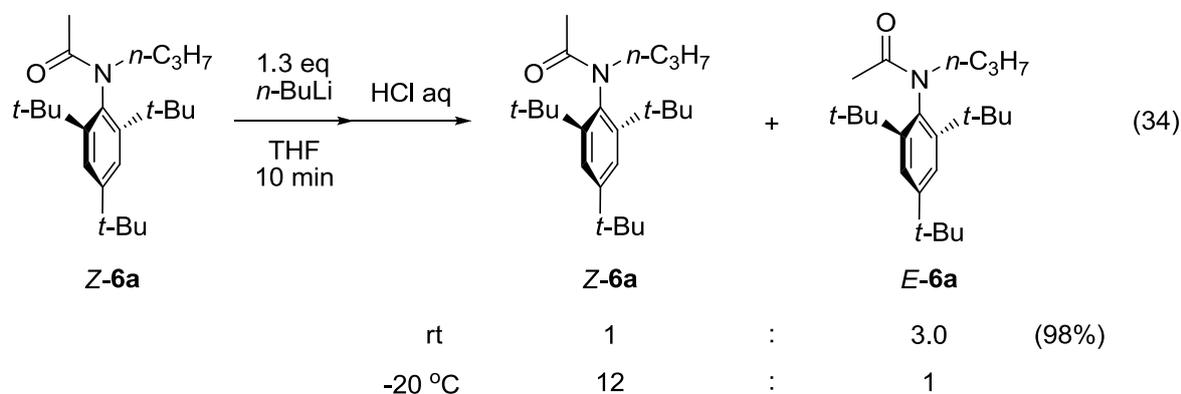


第一節 アニリドエノラートのプロトン化における異性化

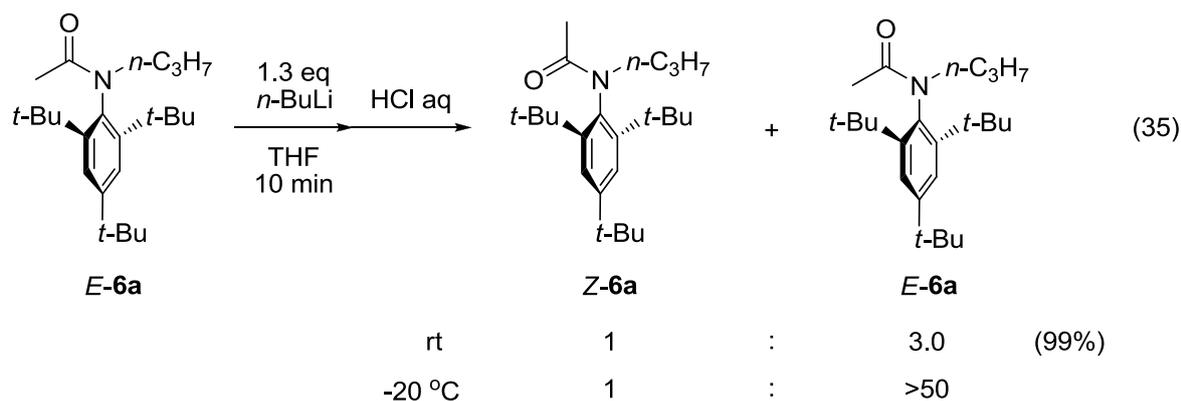
先に述べたように，2,4,6-tri-tert-ブチルアセトアニリドのZ-配座異性体Z-2aより調製したアニリドエノラートに対し，臭化アリルを加えるとE-体を主とする配座異性混合物(Z/E = 1/2.6)が得られた(式32)．リチウムエノラートの生成と α -アリル化反応は室温短時間で完結しており，この結果は，アニリドエノラートが室温で容易に相互変換していることを示唆している．そこで，アニリドエノラートの異性化について確証を得るために，Z-2aならびにE-2aより調製したアニリドエノラートのプロトン化を検討した．ただし，E-配座のN-アリル体E-2aを用いると，エノラート2aに加え，一部アリル位水素の引き抜きによるアリル位リチオ化体も生成し，反応系が複雑となるため，N-n-プロピル体6aに変換し，検討を行った(式33)．なお，N-n-プロピル体Z-6aおよびE-6aは，第一章ならびに第二章で述べた方法により合成したN-アリル体Z-2aおよびE-2aを接触還元することにより合成した．



まず、**Z-6a** を THF 中室温下で *n*-BuLi (1.3 当量) と 10 分間処理しリチウムエノラートを形成後、塩酸を用いてプロトン化を行ったところ、*Z/E* 比が 1 : 3.0 で *E*-配座を主とするアニリド配座異性混合物が得られた (式 34)。このように、プロトン化においても、アリル化と同様の立体配座の反転が認められた。一方、同反応を $-20\text{ }^\circ\text{C}$ にて行うと、*E*-体の生成はごくわずかとなり、**Z-6a** が主として得られた (**Z-6a**/**E-6a** = 12, 式 34)。

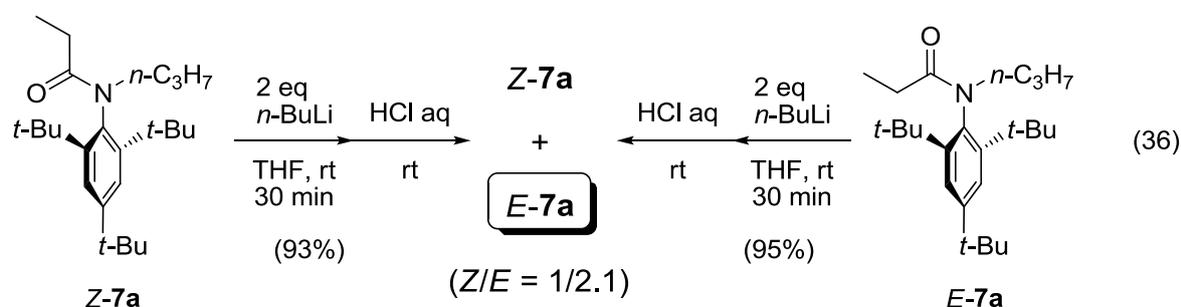


次に、同様の反応を *E*-配座のアセトアニリド **E-6a** を用いて行った。室温下の反応では、*Z/E* = 1/3.0 と **Z-6a** と同様の *Z/E* 比でアニリドの配座混合物が得られ、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ では *Z/E* 比が 1 : >50 と異性化はほとんど生じないことが判明した (式 35)。



なお、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ では、エノラートを生じていない可能性も考えられたが、後述するように同条件下臭化アリルとの反応は効率良く進行しているため (式 37, 38)、アニリドエノラートは $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ でも生じていることは明らかである。

同様の異性化は、プロピオンアニリドエノラートのプロトン化においても観察された。すなわち、プロピオンアニリドの両配座異性体 **Z-7a**, **E-7a** を室温下それぞれ *n*-BuLi (2 当量) と 30 分間処理しリチウムエノラートを形成後、塩酸を加えたところ、いずれの場合も *Z/E* 比 1 : 2.1 と *E*-配座を主とするアニリド配座異性混合物を与えた (式 36)。なお、プロピオンアニリド **7a** の脱プロトン化速度は、アセトアニリド **6a** に比べかなり低下しているため、より多くの *n*-BuLi (**6a**: 1.3 当量, **7a**: 2 当量) とより長い反応時間 (**6a**: 10 分, **7a**: 30 分) を必要とした。また、エノラートの調製を LDA (リチウムジイソプロピルアミド), ナトリウムヘキサメチルジシラザン, カリウムヘキサメチルジシラザン等を用いて検討したものの、効率的なエノラートの形成は観察されなかった。これはアニリドの立体的嵩高さのためと考えられ、立体障害の大きい塩基試薬を使用した場合には、効率的な脱プロトン化が生じにくくなっていることが予想される。このように脱プロトン化試薬としては *n*-ブチルリチウムの使用が最も効果的であった。



上述の結果より、アニリドエノラートを經由する異性化現象については以下のように考えている (Figure 19)。すなわち、アニリドエノラートを經由するプロトン化では、*Z*-ならびに *E*-配座異性体のいずれを用いても同じ比で配座異性混合物を与えることから、アニリドエノラート **6A**, **7A** においては、配座異性体間での相互変換が速く、室温短時間で平衡に達していることが予想される。これは、エノラート **6A**, **7A** における C-N 結合がアニリド C-N 結合に比べ二重結合性が低く、回転障壁が大きく低下するためと考えられる。一方、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ の反応では異性化があまり観察されなかったことから、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ではエノラートにおける C-N 結合の自由回転は比較的制約されていると推定される。また、アニリドエノラート **6A**, **7A** においては、第三章で述べた *N*-アリル-2,4,6-*tert*-ブチルアニリド誘導体と同様の理由により、*E*-体が *Z*-体に比べ熱力学的に安定であると予想され、この平衡比がプロトン化の際に反映されて、*E*-配座を主とするアニリド混合物が得られたものと考えている。

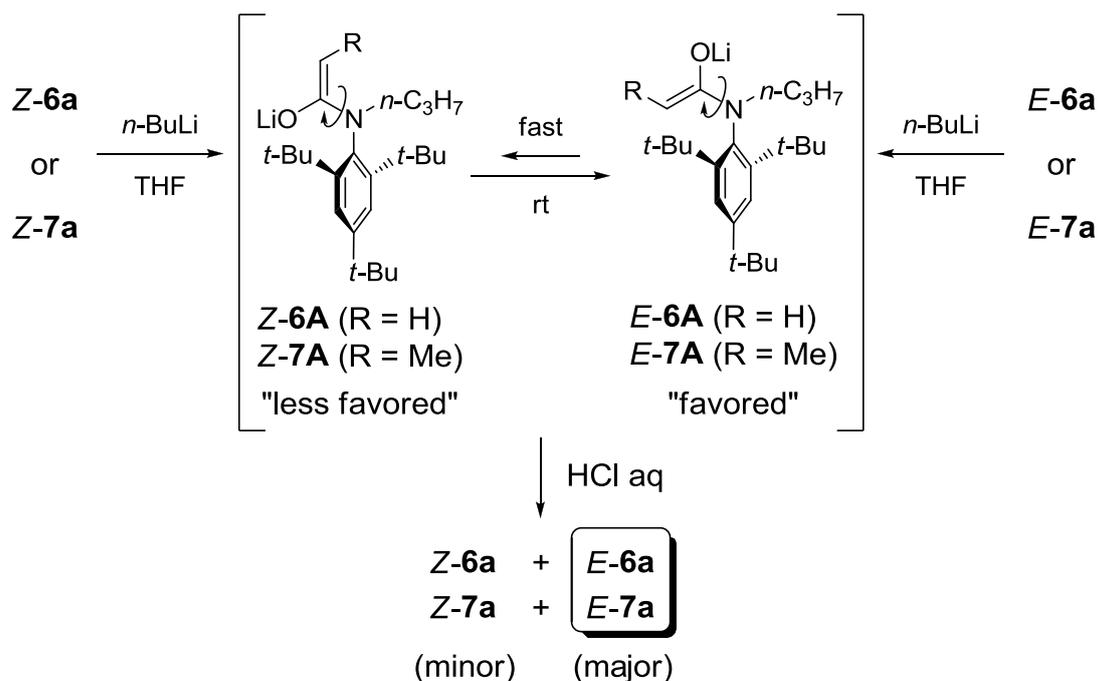
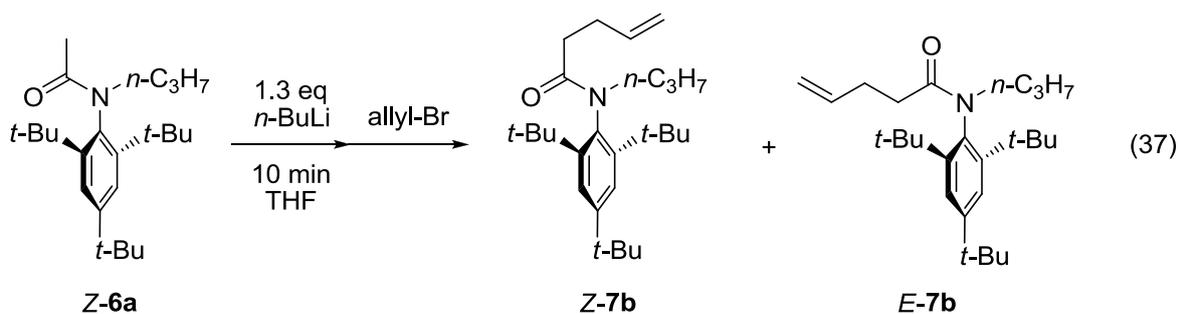


Figure 19. Mechanism of isomerization through anilide enolate.

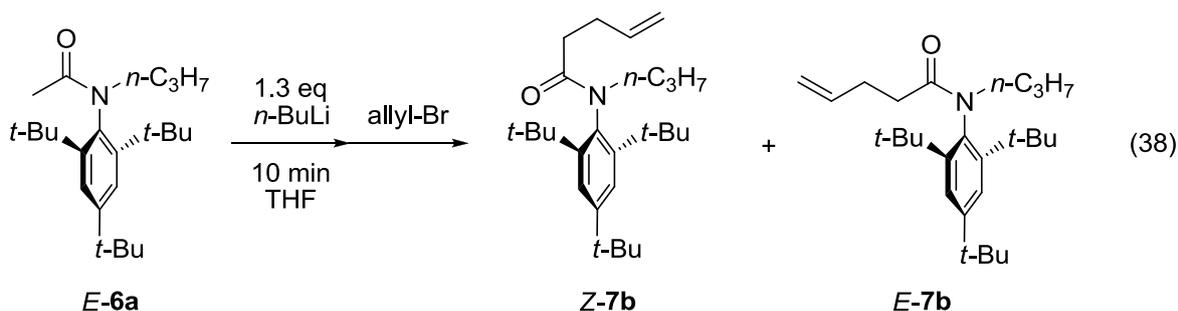
以上のように、アニリドエノラート **6A**, **7A** では、配座異性体間の相互変換が室温でも容易に生じており、引き続きプロトン化では、**6A**, **7A** の平衡比を反映した配座異性体比でアニリド生成物が得られることを明らかにした。

第二節 アセトアニリドエノラートの α -アルキル化による異性化

続いて、2,4,6-tri-*tert*-ブチルアセトアニリド **6a** を用いる α -アルキル化反応について検討した。アセトアニリドの両配座異性体 **Z-6a**, **E-6a** を THF 中室温下それぞれ *n*-BuLi (1.3 当量) と 10 分間処理し、臭化アリルとの反応を行ったところ、**Z**-体からは $Z/E = 1/2.5$, **E**-体からは $Z/E = 1/2.4$ で、**E**-配座を主とするアニリド混合物 **7b** が得られた (式 37, 38)。このように、**Z-6a**, **E-6a** いずれからもほぼ同様の Z/E 比で α -アリル化体 **7b** が得られており、これは先に述べたプロトン化の場合 (式 34, 35) と同様の結果である。また、アリル化生成物 **7b** の Z/E 比 ($Z/E = 1/2.4$) もプロトン化の Z/E 比 1 : 3.0 に類似している。なお、本反応を -20 °C にて行うと、アリル化は進行するものの異性化はあまり見られず、これは前節 (式 34, 35) で述べたように、 -20 °C ではエノラートの異性化がほとんど生じていないことを示すものである。



rt	1	:	2.5	(98%)
-20 °C	12	:	1	

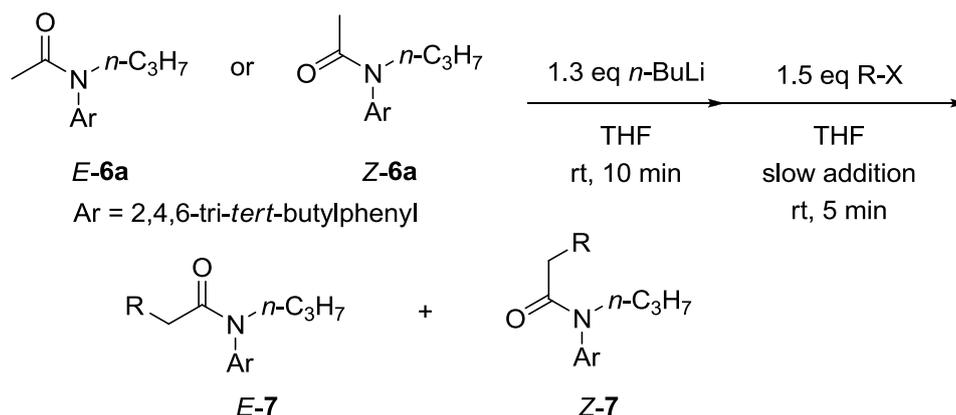


rt	1	:	2.4	(99%)
-20 °C	1	:	30	

続いて、種々のハロゲン化アルキルを用いて **6a** の α -アルキル化を試みた (Table 11). 臭化ベンジルとの反応では臭化アリルの場合とほぼ同様の結果が得られ、**Z-6a** ならびに **E-6a** いずれのベンジル化も *E*-配座を主とするアニリド配座異性混合物 **7c** を与えた (entries 3, 4). ただし、その *E*-配座選択性 ($Z/E = 1/1.7 \sim 1.8$) はアリル化の選択性 ($Z/E = 1/2.4 \sim 2.5$, entries 1, 2) に比べ若干低下している.

さらに、3-ブロモシクロヘキセン、臭化 *n*-プロピル、ヨウ化イソプロピルとの反応を検討したところ、生成物の優先立体配座が逆転することを見出した. すなわち、**Z-6a** と **E-6a** から調製したアニリドエノラートと 3-ブロモシクロヘキセンとの反応では $Z/E = 2.6, 2.3$ (entries 5, 6), 臭化 *n*-プロピルとの反応では $Z/E = 6.2$ (entries 7, 8), ヨウ化イソプロピルとの反応では $Z/E = 15.4, 18.9$ (entries 9, 10) と、いずれも *Z*-配座を主とする α -アルキル化生成物 **7d ~ f** を与えた. また、使用するハロゲン化アルキルの反応性が低下するほど、*Z*-配座選択性が向上する傾向が認められた.

Table 11. Reaction of 2,4,6-tri-*tert*-butylacetanilide enolate with various alkyl halides.



entry	6a	R-X	7	yield (%) ^[a]	Z/E ^[b]
1	<i>E</i> -6a	CH ₂ =CHCH ₂ -Br	7b	99	1/2.4
2	<i>Z</i> -6a	CH ₂ =CHCH ₂ -Br	7b	98	1/2.5
3	<i>E</i> -6a	PhCH ₂ -Br	7c	70	1/1.8
4	<i>Z</i> -6a	PhCH ₂ -Br	7c	74	1/1.7
5	<i>E</i> -6a		7d	57	2.6/1
6	<i>Z</i> -6a		7d	53	2.3/1
7	<i>E</i> -6a	<i>n</i> -C ₃ H ₇ -Br	7e	84	6.2/1
8	<i>Z</i> -6a	<i>n</i> -C ₃ H ₇ -Br	7e	80	6.2/1
9	<i>E</i> -6a	<i>i</i> -C ₃ H ₇ -I	7f	71	15.4/1
10	<i>Z</i> -6a	<i>i</i> -C ₃ H ₇ -I	7f	62	18.9/1

^[a] Isolated yield. ^[b] The ratio was determined by 400 MHz ¹H-NMR.

ハロゲン化アルキルの反応性と配座選択性については、以下のように説明可能である (Figure 20). すなわち、アセトアニリドエノラート **6A** のアリル化やベンジル化は前節で述べたプロトン化と同様に考えられ、エノラートの平衡比がアルキル化生成物の配座異性体比に反映された結果、*E*-体を主とする配座異性混合物が得られたと推定される. 一方、アニリドエノラート **6A** と 3-ブロモシクロヘキセン、臭化 *n*-プロピルならびにヨウ化イソプロピルとの反応は、ハロゲン化アルキルの反応性が低下しているため、エノラート **Z-6A** と **E-6A** の相互変換速度に比

べてゆっくりと進行すると考えられる。したがって、生成物の配座異性体比は平衡比ではなく、エノラートの相対的反応性によって決定されると予想される。E-エノラート **E-6A** は反応点の α -炭素が2つの *ortho-tert*-ブチル基によって遮蔽されており、Z-エノラート **Z-6A** に比べ反応性が低下している。したがって、より反応活性な **Z-6A** との α -アルキル化が優先するため、Z-配座の α -アルキル化生成物 **Z-7d ~ f** が主として得られたと考えた。

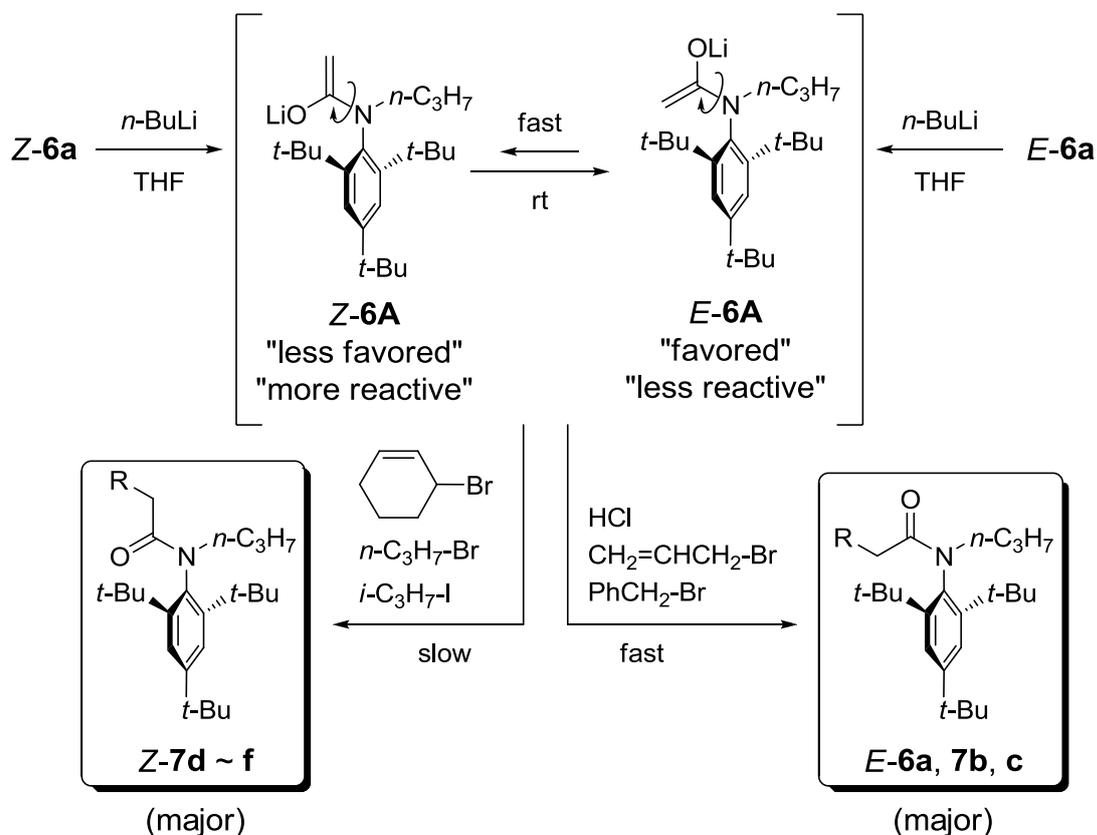


Figure 20. Mechanism of isomerization in the reaction of acetanilide enolate with various electrophiles.

ハロゲン化アルキルの反応性が低下するほど、エノラートの反応性による寄与が大きくなり、Z-配座選択性が向上する。親電子剤の反応性とアルキル化生成物のZ-配座選択性の関係を Figure 21 に示したが、両者に明確な相関関係があることが判る。なお、3-プロモシクロヘキセンとの反応では、他の反応に比べ収率の低下が見られているが (57%, 53%, entries 5, 6), これは脱離反応が生じている (1,3-シクロヘキサジエンの生成) ためと考えている。

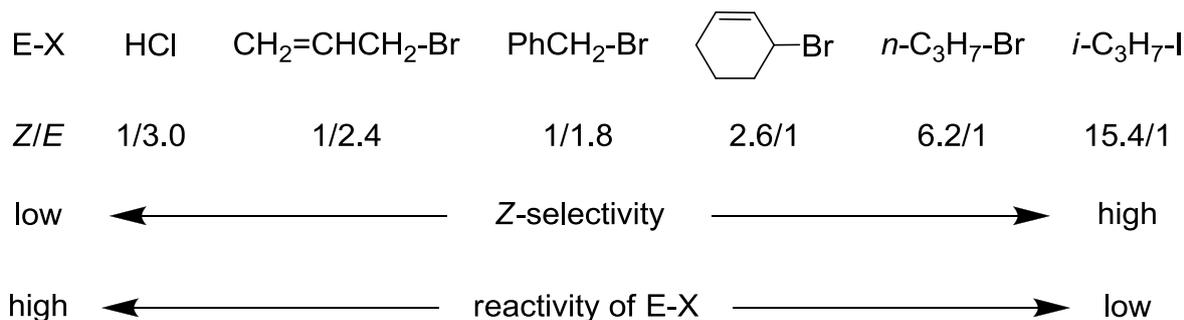


Figure 21. Relationship between Z-rotamer selectivity and reactivity of electrophiles.

また、 α -アルキル化生成物 **7** の配座異性体の立体化学については、第三章で述べた *N*-アリル-2,4,6-*tert*-ブチルアニリド誘導体 **2** と同様に、¹H-NMR の化学シフトを用いて決定した。すなわち、アミド平面に直交した 2,4,6-*tert*-ブチルフェニル基の異方性効果により、アニリド *E*-配座異性体の α -水素は、*Z*-配座異性体に比べ高磁場側に現れる。例えば *E*-**7b** ~ **f** の α -水素 (H_a) は、*Z*-体 *Z*-**7b** ~ **f** の H_a に比べ 0.20 ~ 0.29 ppm 高磁場シフトしている (Figure 22)。

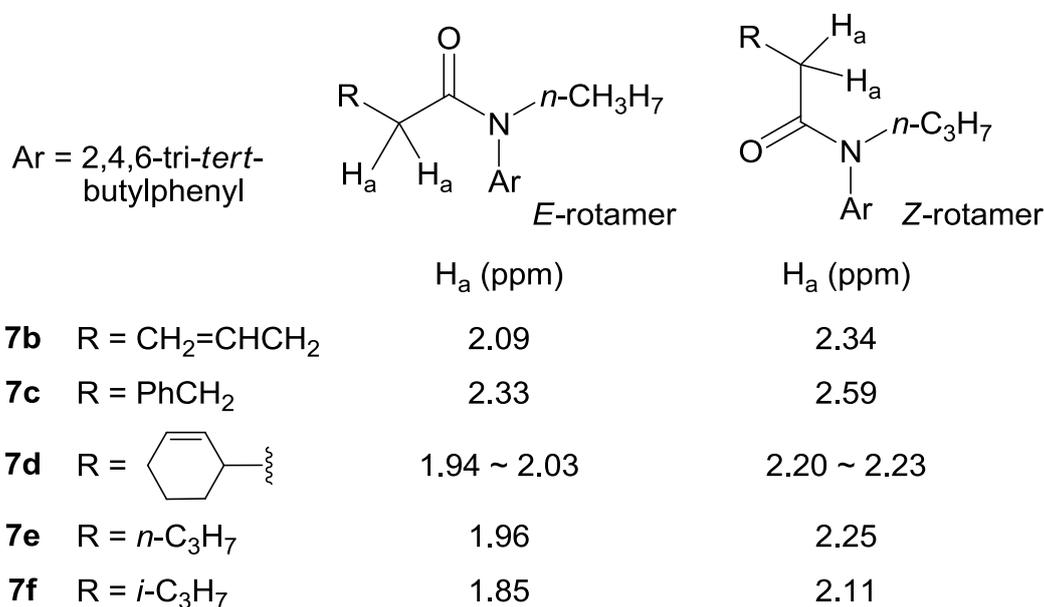


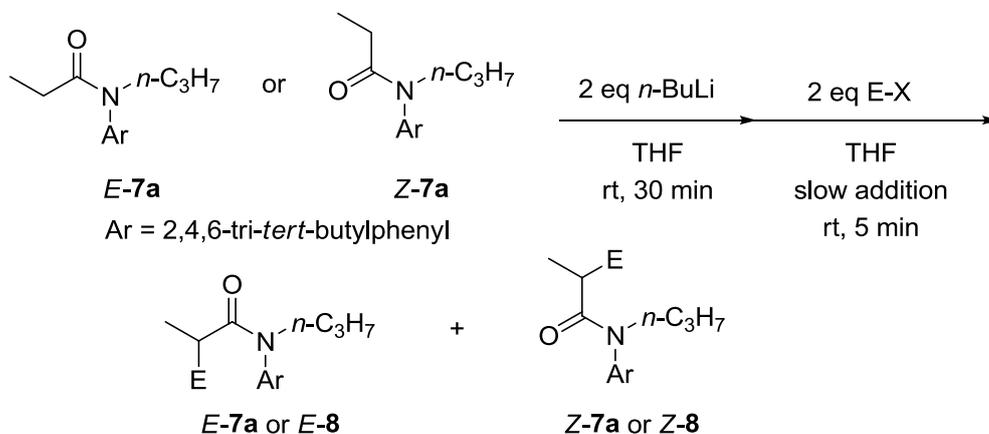
Figure 22. Chemical shifts of α -hydrogenes H_a in *E*- and *Z*-**7b** ~ **f**.

以上のように、2,4,6-*tert*-ブチルアセトアニリドエノラート **6A** と親電子剤との反応では、親電子剤の反応性とアルキル化生成物の配座異性体比に明確な相関関係があり、親電子剤の反応性が低下するほど *Z*-配座選択性が向上することが判明した。言い換えると、本反応の *Z*-配座選択性を調べることにより、親電子剤のおおよその反応性を評価できることを意味しており、興味深い結果であると考えられる。

第三節 プロピオンアニリドエノラートの α -アルキル化による異性化

次に、同様の α -アルキル化反応を 2,4,6-tri-*tert*-ブチルプロピオンアニリド **7a** を基質として用いて行った. 第一節で述べたプロトン化の結果と併せて, Table 12 に示す.

Table 12. Reaction of 2,4,6-tri-*tert*-butylpropionanilide enolates with various electrophiles.



entry	7a	E-X	7a or 8	yield (%) ^[a]	Z/E ^[b]
1	<i>E</i> - 7a	H-Cl aq	7a	95	1/2.1
2	<i>Z</i> - 7a	H-Cl aq	7a	93	1/2.1
3	<i>E</i> - 7a	CH ₂ =CHCH ₂ -Br	8b	98	6.8/1
4	<i>Z</i> - 7a	CH ₂ =CHCH ₂ -Br	8b	95	7.3/1
5	<i>E</i> - 7a	PhCH ₂ -Br	8c	93	8.6/1
6	<i>Z</i> - 7a	PhCH ₂ -Br	8c	86	9.1/1
7	<i>E</i> - 7a	<i>n</i> -C ₃ H ₇ -Br	8e	73	46/1
8	<i>Z</i> - 7a	<i>n</i> -C ₃ H ₇ -Br	8e	75	46/1

^[a] Isolated yield. ^[b] The ratio was determined by 400 MHz ¹H-NMR.

プロトン化ではアセトアニリド **6a** と同様に *E*-配座が優先したのに対し (entries 1, 2), 臭化アリルとの反応では, **6a** のアリル化 (Table 11, entries 1,2) とは逆の配座選択性が観察された. すなわち, *E*-体からは Z/E = 6.8, *Z*-体からは Z/E = 7.3 と, いずれも *Z*-配座を主としたアリル化混合物 **8b** が得られた (entries 3, 4). 臭化ベンジル, 臭化 *n*-プロピルの反応においても, *Z*-配座を主とするアニリド混合物

8c, 8eを与えた (entries 5 ~ 8). そして, **6a**のアルキル化と同様に, ハロゲン化アルキルの反応性が低下するほど *Z*-配座選択性の向上が認められ, 特に臭化 *n*-プロピルとの反応では, 極めて高い *Z*-配座選択性が観察された (*Z/E* = 46, entries 7, 8). また, *E*-体のプロピオンアニリド **E-7a**の *n*-プロピル化反応は, ほぼ完全な配座異性の反転で進行したことになり, 大変興味深い (*Z/E* = 46, entry 7).

なお, プロピオンアニリドエノラートのアルキル化反応においては, アルキル化剤の添加速度により, 配座異性体比が大きく変化する. 例えば, Table 12, entries 3 ~ 4 に示したアリル化反応において, 臭化アリルを素早く加えると *Z*-配座選択性は大きく低下した (*Z/E* = 3.1 ~ 1/1.1). Table 12 の反応では, ハロゲン化アルキルを THF に溶解し, 5 分程度かけて滴下している. 一方, 第二節で述べたアセトアニリドエノラートの場合 (Table 11), 配座異性体比はハロゲン化アルキルの添加速度にはほとんど影響を受けないことが判明している.

以上のように, プロピオンアニリドエノラートの α -アルキル化反応では, 検討した全てのハロゲン化アルキルとの反応で *Z*-配座選択性が観察された. この結果については, 以下のように考えられる. プロピオンアニリドエノラート **7A** はアセトアニリドエノラート **6A** に比べ反応性が低下しており, 臭化アリルや臭化ベンジルのような反応活性なアルキル化剤との反応においても, エノラート間の相互変換に比べゆっくりと進行すると考えられる. そのため, より反応活性な *Z*-エノラート **Z-7A** とのアルキル化が優先する. 特に, 低反応性の臭化 *n*-プロピルとの反応では, **Z-7A** との反応がほぼ完全な選択性で進行し, *Z*-配座の *n*-プロピル化体が高い配座異性体比で生成したと推定される (Figure 23).

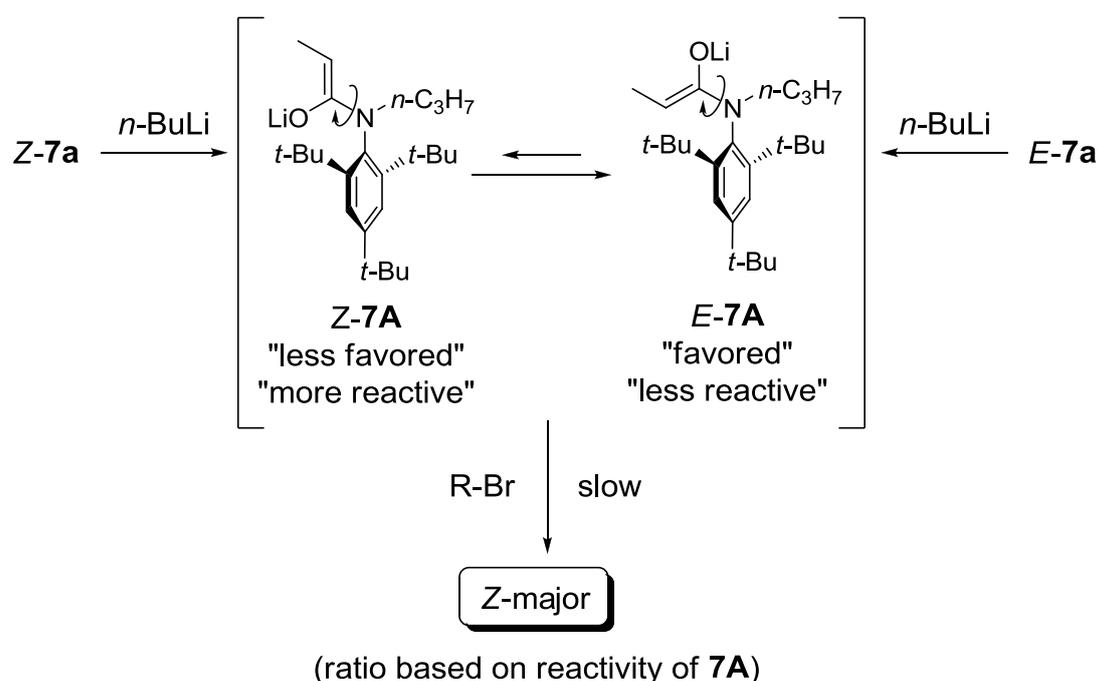


Figure 23. Mechanism of isomerization in the reaction of **7A** with alkyl bromides.

また、アルキル化生成物 **8** の立体化学は前節で述べたように (Figure 22), α -水素の化学シフトにより決定した. すなわち, *E*-配座異性体の α -水素は, *Z*-配座異性体に比べ高磁場側に現れるという知見に基づいて決定した (Figure 24). また, 立体化学をより確実にするために, *n*-プロピル化体 **8e** の NOE 実験も行った (Figure 24, チャートは実験の部 96~97 ページ参照). *Z*-**8e** では, α -水素 H_a と N に隣接するメチレン水素 H_b との間に強い NOE が観察されたのに対し, *E*-**8e** では両水素間の NOE が全く観察されなかったことより, 立体化学を確定した.

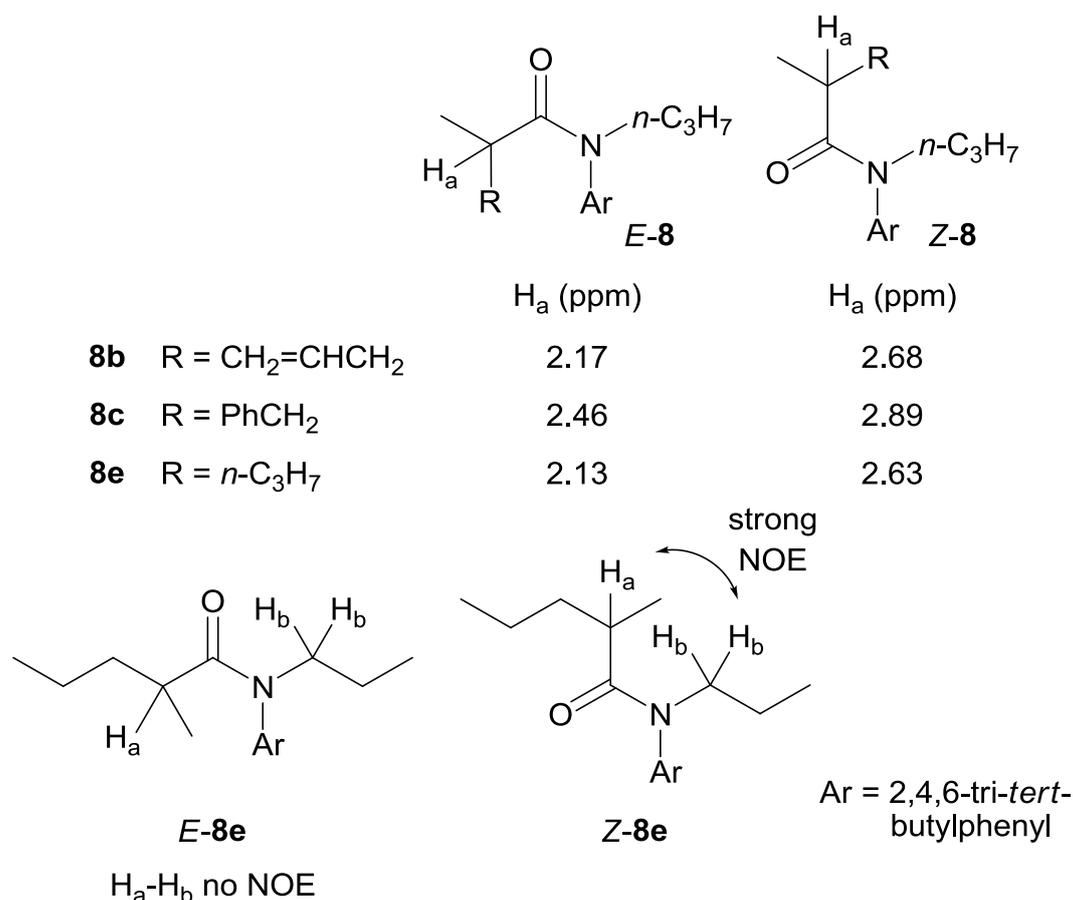
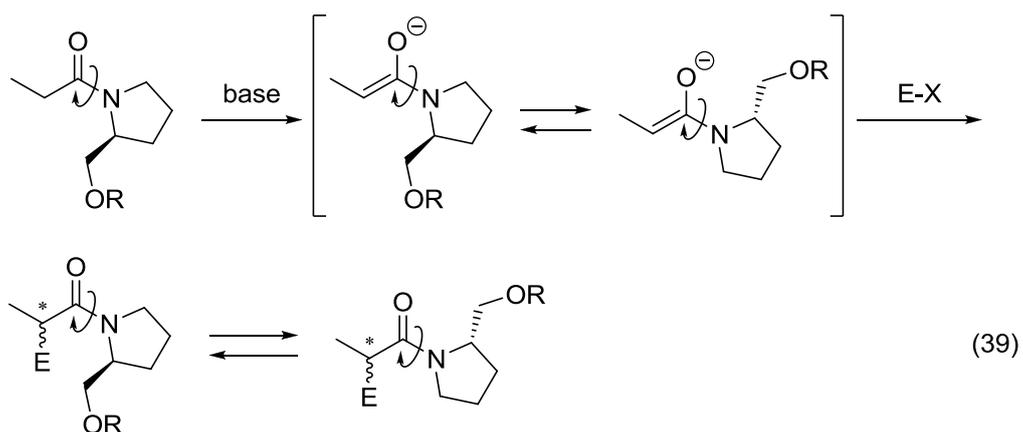


Figure 24. Stereochemical assignment of *E*-**8** and *Z*-**8**.

なお, このようなアミドエノラートの異性化現象は, キラルアミドエノラートを用いる不斉反応における立体選択性の低下の要因として想定されている. すなわち, キラルアミドエノラートにおいて, C-N 結合の回転に基づく配座異性体は, それぞれ逆の立体選択性を示すと考えられ, これらの配座異性体の存在が反応の選択性の低下をもたらすと指摘されていた (式 39)²³. しかしながら, 反応生成物のアミド配座異性体が容易に相互変換するために, これまで異性化の直接的な証拠は知られていなかった. 本研究は, アミドエノラートにおける C-N 結合の異性化を初めて直接的に証明したものである.



以上のように、アニリドエノラートとハロゲン化アルキルとの反応においては、エノラートやハロゲン化アルキルの反応性に応じて、 α -アルキル化生成物の配座異性体比が大きく変化することを明らかにした。すなわち、エノラートが自身の反応性やハロゲン化アルキルの反応性を認識し、柔軟に配座を変化させ生成物を与えていることになり、興味深い。このように、アニリドの配座的剛直性に加え、アニリドエノラートの配座的柔軟性という新たな構造特性を見出した。

結論

アミド C(O)-N 結合に基づく配座異性は、生理活性ペプチドの活性発現やアミド骨格を有する機能性分子の機能発現、さらには、アミド化合物の化学反応性等に重要な役割を果たしている。したがって、アミド配座異性に関する研究は、多くのグループにより活発に研究が行われている。アミド配座異性体は、通常常温で容易に相互変換するため、これまで報告されている研究のほとんどは動的なアミド配座異性体に関するものである。一方、常温でアミド配座異性体を安定に単離できるユニークな分子として *ortho*-*di-tert*-ブチルアニリド誘導体が報告されている。しかしながら、その合成方法や構造論の詳細に関しては、これまでほとんど研究されてこなかった。特に、配座異性体の立体選択的合成については、これまで全く報告されていなかった。本論文は、常温でも分離可能な *ortho*-*di-tert*-ブチルアニリド誘導体の配座異性体の立体選択的合成とそのユニークな構造特性に関して、4章にわたり述べたものである。

第一章では、*N*-置換型 2,4,6-*tri-tert*-ブチルアニリドの *Z*-配座異性体の立体選択的合成について述べた。まず、NH-型 2,4,6-*tri-tert*-ブチルアニリド誘導体 (2級アミド) の *N*-アルキル化反応による当該アニリドの合成を立案し、NH-アニリドの優先立体配座の解析を行った (第一節)。その結果、全ての基質で *Z*-配座異性体が優先し、さらに、アシル基が立体的に嵩高くなるほど、*Z*-配座優先性が向上することを見出した。そして、2,4,6-*tri-tert*-ブチル-NH-アニリドに対し、NaH を用いてアニリドアニオンを形成後、dppf-(allyl-Pd-Cl)₂ 触媒存在下、酢酸アリルを用いて *N*-アリル化反応を行うと、(*Z*)-*N*-アリル-2,4,6-*tri-tert*-ブチルアニリド誘導体が立体選択的に得られることを見出した (第二節)。また、本反応が *O*-アリルイミダートの生成とそれに続く *O,N*-アリル基転位というユニークな機構を経て進行していることも明らかにした (第二節)。引き続き、種々の基質を用いて反応を検討することにより、全ての基質において *Z*-配座選択的に反応が進行することを見出した (*Z/E* = 3.0 ~ >50, 第三節)。また、この知見を基に本反応の *Z*-配座選択性の発現機構を明確にした (第三節)。これまで *Z*-配座異性体の選択的合成法は全く報告されておらず、本反応が最初の例となる。また、アラクロールやメタクロールに代表される数多くの *ortho*-ジ置換型アニリド系の除草剤が知られているが、これら除草剤においては、熱力学的に不安定な *Z*-配座異性体が優れた除草活性を有することが報告されている。したがって、本反応は、より強力な除草剤の開発という観点からも、有用な知見を提供するものである。

第二章では、*O*-アリルイミダートの Claisen 型 *O,N*-アリル基転位を利用した (*E*)-*N*-アリル-2,4,6-*tri-tert*-ブチルアニリド誘導体の高立体選択的合成について述べた。すなわち、種々の 2,4,6-*tri-tert*-ブチル-NH-アニリドに対し、NaH を用いてアニリドアニオンを形成後、臭化アリルと反応させることによって、*O*-アリルイ

ミデートが良好な収率 (70 ~ 96%) で得られることを見出した (第一節). さらに, これらのイミデートを $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ 触媒で処理すると, Claisen 型の *O,N*-アリル基転位が室温下で進行し, (*E*)-*N*-アリル-2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリド誘導体が, 高収率 (86 ~ 95%) ならびにほぼ完全な立体選択性 ($E/Z > 50$) で得られることを明らかにした (第二節). また, この結果と前章で述べた結果を併せると, *N*-アリル-2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリド誘導体における配座異性体の立体分岐合成にも成功したことになる. これまで分離可能なアミド配座異性体の立体分岐合成は報告されておらず, 本研究が最初の例となる. また, これまで報告されている立体選択的反応は, ジアステレオ選択的反応, エナンチオ選択的反応, シス-トランス選択的反応等であり, 今回申請者が報告したアミドの配座選択的反応は従来のものとは異なる新たな立体選択的反応を提供するものである. さらに, 第一章ならびに第二章の結果を発表後 (*Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5090), 当該アニリドが反応機構解明のための有用なプローブ分子となることが他のグループによって報告されており, これは本研究の波及効果を示すものである.

第三章では, 高立体選択的に合成した *E*-ならびに *Z*-配座異性体の熱力学的な挙動について述べた. すなわち, 第一章で *Z*-配座選択的に合成した種々の *N*-アリル-2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリド誘導体をトルエン溶媒中で加熱したところ, 全ての基質において *E*-配座異性体が優先した平衡混合物 ($E/Z = 1.4 \sim 10.1$) が得られることを見出した (第一節). そして, *E*-配座優先性はアシル置換基が嵩高くなるほど低下する傾向にあることが判明した. また, 熱異性化実験における配座異性体の平衡比が, 分子軌道計算によって求めた異性体比と良好な相関を示すことも明らかにした (第一節). さらに, 両配座異性体の立体化学を NMR 実験や X 線結晶解析により明確にした (第二節). 本章で確立したアニリドの熱力学的安定性や構造決定に関する知見は, 一般の (アミド配座異性体を分離できない) アニリド誘導体に対しても適用できるものであり, アミド配座異性の研究に対し有用な情報を提供すると考えられる.

第四章では, 2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリドエノラートの構造特性について述べた. すなわち, 2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリド誘導体と *n*-ブチルリチウムの反応により調製したアニリドエノラートは, 常温でも配座異性体間の相互変換が容易に生じていることを見出した (第一節). そして, アニリドエノラートと親電子剤の反応では, エノラート自身と親電子剤の反応性に応じた配座異性比で生成物が得られる (第二節, 第三節). すなわち, エノラートや親電子剤の反応性が低下するほど, *Z*-配座異性体の生成比の向上が認められた. この *Z*-配座選択性は, より反応活性な *Z*-配座のアニリドエノラートが優先して反応したことに起因するものであり, 親電子剤の反応性の低下と共に *Z*-アニリドエノラートがより優先して反応するようになり, 選択性が向上する. この結果は, アニリドエノラートのアルキル化の *Z*-配座選択性を調べることにより, アルキル化剤のおおよその反応性を評価できることを意味しているもので, 興味深い. このように, アニリドの配座

的剛直性に加え，アニリドエノラートの配座的柔軟性という新たな構造特性を明らかにした。

以上のように申請者は，Pd 化学を利用することにより，これまで知られていなかった，常温でも分離可能なアミド配座異性体の高選択的立体分岐合成に成功した。また，当該アニリドの熱力学的安定性についても明確にすることができた。さらに，当該アニリドエノラートの構造特性についても明らかにした。本研究は，アミド配座異性体の立体分岐合成という極めてユニークなものである点に加え，現在活発に研究が行われている Pd 化学やアミド配座異性に関する分野に対しても有用な知見を提供するものであり，学術的に大変興味深い。また，高活性な酸アミド系除草剤の開発や，反応機構解明のためのプローブ分子など，有用性の面からも意義のある研究と考えられる。

実験の部

本研究で使用した分析機器は以下の通りである。

¹H-NMR スペクトル

Varian GEMINI-300 NMR Spectrometer (300 MHz)

Bruker DPX-400 NMR Spectrometer (400 MHz)

Bruker AV600 NMR Spectrometer (600 MHz)

内標準物質として、重クロロホルム中のクロロホルム (7.26 ppm) を用いた。

¹³C-NMR スペクトル

Bruker DPX-400 NMR Spectrometer (100.6 MHz)

内標準物質として、重クロロホルム中のクロロホルム (77.01 ppm) を用いた。

NMR スペクトルの記載は次の略号に従うものとする。

s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, quint: quintet, sept: septet, m: multiplet, brs: broad singlet

IR スペクトル

JASCO FT/IR-620

Mass スペクトル

Micromass LCT, HITACHI M-80, Finnigan MAT TSQ700 あるいは VG Auto Spec

元素分析

Perkin-Elmer 240B あるいは Elemental Vavio EL

中圧液体クロマトグラフィー (MPLC)

TOSOH UV-8010

TOSOH PX-8020, TOSOH CCPM- II

KUSANO Prepacked Column si-10 C.G.I. I.D.-22

融点測定

柳本微量融点測定装置 MP-J3 (未補正)

薄層クロマトグラフィー (TLC) による分析には, pre-coated plate (0.25 mm) を用い, UV ランプ, リンモリブデン酸で検出した.

反応溶媒に使用したテトラヒドロフラン, ジクロロメタンは和光純薬株式会社から購入した脱水品を用いた. また, *N,N*-ジメチルホルムアミドは関東化学株式会社から購入した脱水品をアルゴン雰囲気下, モレキュラーシーブス 4A で乾燥したものを用いた. カラムクロマトグラフィーによる分離精製には関東化学株式会社 シリカゲル 60N (63-210 μm) を用いた.

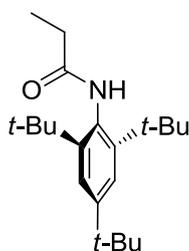
第一章 Z-配座異性体の立体選択的合成

第一節 NH-型 2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリド誘導体の配座解析

2,4,6-tri-*tert*-ブチル-NH-アニリドの合成; 一般的実験操作

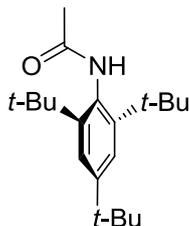
アルゴン雰囲気下, NaH (0.16 g, 4.0 mmol, 60% assay) の THF 溶液 (8 mL) に 2,4,6-tri-*tert*-butylaniline (1.046 g, 4.0 mmol) を加え, 室温で 10 分間攪拌した. 反応溶液に塩化プロピオニル (0.35 mL, 4.0 mmol) を加え, 90 °C で 3 時間攪拌した. 反応溶液に 2% 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した. 有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した. 濾過, 減圧下濃縮後, 得られた残渣にヘキサン-酢酸エチル混合溶媒 (ヘキサン 25 mL, 酢酸エチル 5 mL) を加え, ブフナーロートを用いて濾過した. ブフナーロートの残留物をさらにヘキサン-酢酸エチル混合溶媒 (ヘキサン 25 mL, 酢酸エチル 5 mL) で洗浄し, **1b** (0.558 g, 44%) を得た.

N-(2,4,6-Tri-*tert*-butylphenyl)propanamide (**1b**).



Z-1b: 白色結晶物質; (300 °C で昇華); IR (KBr) 3273, 1657 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.40 (2H, s), 6.70 (1H, brs), 2.43 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.39 (18H, s), 1.31 (9H, s), 1.28 (3H, t, $J = 7.6$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 173.2, 149.3, 148.1, 130.8, 123.2, 36.3, 35.0, 32.0, 31.4, 30.9, 9.3; MS (m/z) 318 (MH^+); HRMS. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NO}$ (MH^+) 318.2797. Found: 318.2794.

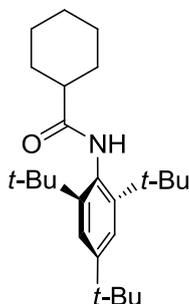
N-(2,4,6-Tri-*tert*-butylphenyl)acetamide (**1a**).



1b の合成と同様の実験操作に従って, 2,4,6-tri-*tert*-butylaniline (784 mg, 3.0 mmol) と塩化アセチル (0.26 mL, 3.0 mmol) から **1a** (402 mg, 44%) を合成した.

Z-1a: 白色結晶物質; (300 °C で昇華); IR (KBr) 3295, 1654 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.41 (2H, s), 6.70 (1H, brs), 2.18 (3H, s), 1.40 (18H, s), 1.31 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 170.3, 149.5, 148.1, 130.6, 123.2, 36.3, 35.0, 32.0, 31.4, 24.6; MS (m/z) 304 (MH^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}$: C, 79.15; H, 10.96; N, 4.62. Found: C, 78.83; H, 11.04; N, 4.36.

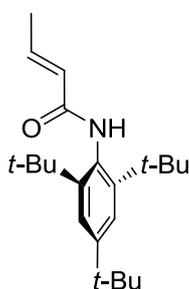
N-(2,4,6-Tri-*tert*-butylphenyl)cyclohexanecarboxamide (1d).



1b の合成と同様の実験操作に従って, 2,4,6-tri-*tert*-butylaniline (1.046 g, 4.0 mmol) と cyclohexanecarbonyl chloride (0.64 mL, 4.0 mmol) から **1d** (1.111 g, 75%) を合成した.

Z-1d: 白色結晶物質; (300 °C で昇華); IR (KBr) 3274, 1650 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.40 (2H, s), 6.77 (1H, brs), 2.29 (1H, tt, $J = 3.5, 12.0$ Hz), 2.08-2.15 (2H, m), 1.84-1.92 (2H, m), 1.73 (1H, m), 1.20-1.60 (m, 5H), 1.38 (18H, s), 1.31 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 174.9, 149.3, 148.3, 131.2, 123.1, 46.4, 36.4, 35.0, 32.0, 31.4, 29.3, 26.0, 25.8; MS (m/z) 372 (MH^+); HRMS. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{NO}$ (MH^+) 372.3266. Found: 372.3264.

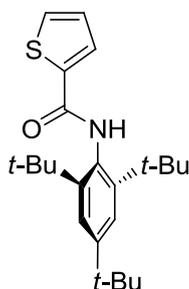
(E)-N-(2,4,6-Tri-*tert*-butylphenyl)-2-butenamide (1e).



1b の合成と同様の実験操作に従って, 2,4,6-tri-*tert*-butylaniline (1.046 g, 4.0 mmol) と crotonyl chloride (0.46 mL, 4.0 mmol) から **1e** (320 mg, 24%) を合成した.

Z-1e: 白色結晶物質; (300 °Cで昇華); IR (KBr) 3261, 1671, 1637 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.41 (2H, s), 6.94 (1H, qd, $J = 6.9, 15.1$ Hz), 6.66 (1H, brs), 6.04 (1H, qd, $J = 1.6, 15.1$ Hz), 1.94 (3H, dd, $J = 1.6, 6.9$ Hz), 1.39 (18H, s), 1.31 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 166.2, 149.4, 148.3, 141.3, 130.5, 125.8, 123.1, 36.3, 35.0, 32.0, 31.4, 17.9; MS (m/z) 330 (MH^+); HRMS. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NO}$ (MH^+) 330.2797. Found: 330.2793.

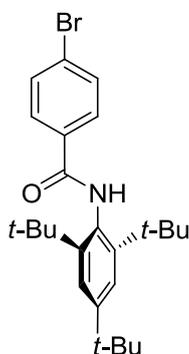
N-(2,4,6-Tri-*tert*-butylphenyl)thiophene-2-carboxamide (1f).



1b の合成と同様の実験操作に従って, 2,4,6-tri-*tert*-butylaniline (261 mg, 1.0 mmol) と 2-thiophene carbonyl chloride (0.11 mL, 1.0 mmol) から **1f** (225 mg, 60%) を合成した.

Z-1f: 白色結晶物質; (300 °Cで昇華); IR (CH_2Cl_2) 3297, 1633 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.66 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 0.8, 5.2$ Hz), 7.44 (2H, s), 7.19 (1H, brs), 7.17 (1H, dd, $J = 3.6, 5.2$ Hz), 1.41 (18H, s), 1.34 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 162.0, 149.7, 148.4, 140.0, 130.2, 130.1, 128.8, 128.0, 123.2, 36.3, 35.0, 32.0, 31.4; MS (m/z) 394 (MNa^+); HRMS. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NOSNa}$ (MNa^+) 394.2181. Found: 394.2180.

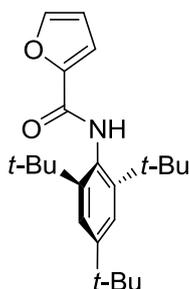
N-(2,4,6-Tri-*tert*-butylphenyl)-4-bromobenzamide (1g).



1b の合成と同様の実験操作に従って, 2,4,6-tri-*tert*-butylaniline (1.046 g, 4.0 mmol) と 4-bromobenzoyl chloride (878 mg, 4.0 mmol) から **1g** (987 mg, 56%) を合成した.

Z-1g: 白色結晶物質; (300 °Cで昇華); IR (KBr) 3292, 1642 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.79 (2H, td, $J = 1.9$ and 8.5 Hz), 7.65 (2H, td, $J = 1.9$ and 8.5 Hz), 7.45 (2H, s), 7.41 (1H, brs), 1.39 (18H, s), 1.34 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 166.4, 149.7, 148.1, 134.0, 132.2, 130.4, 128.8, 126.5, 123.3, 36.4, 35.0, 32.1, 31.4; MS (m/z) 446 (MH^+ , ^{81}Br), 444 (MH^+ , ^{79}Br); HRMS. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NOBr}$ (MH^+ , ^{79}Br) 444.1902. Found: 444.1883.

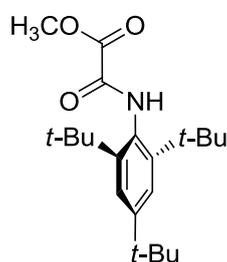
N-(2,4,6-Tri-*tert*-butylphenyl)furan-2-carboxamide (1h).



1b の合成と同様の実験操作に従って, 2,4,6-tri-*tert*-butylaniline (1.307 g, 5.0 mmol) と furan-2-carbonyl chloride (0.49 mL, 5.0 mmol) から **1h** (277 mg, 16%) を合成した.

Z-1h: 白色結晶物質; (300 °Cで昇華); IR (KBr) 3242, 1648 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.66 (1H, s), 7.55 (1H, m), 7.44 (2H, s), 7.23 (1H, dd, $J = 0.8, 3.5$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 1.8, 3.5$ Hz), 1.40 (18H, s), 1.33 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 158.7, 149.6, 148.6, 148.5, 144.5, 129.5, 123.1, 115.0, 112.3, 36.3, 35.0, 32.0, 31.4; MS (m/z) 356 (MH^+); HRMS. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NO}_2$ (MH^+) 356.2590. Found: 356.2587.

N-(2,4,6-Tri-*tert*-butylphenyl)oxalamic acid methyl ester (1i).



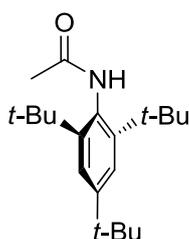
1b の合成と同様の実験操作に従って, 2,4,6-tri-*tert*-butylaniline (784 mg, 3.0 mmol) と methyl chlorooxalacetate (0.49 mL, 3.0 mmol) から **1i** を合成した. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 7) で精製し, **1i** (644 mg, 62%) を得た.

Z-1i: 白色結晶物質; (300 °Cで昇華); IR (KBr) 3246, 1757, 1688 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.50 (1H, brs), 7.42 (2H, s), 4.00 (3H, s), 1.38 (18H, s), 1.32 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 161.9, 156.9, 150.2, 147.9, 128.6, 123.3, 54.0, 36.2, 35.0, 32.0, 31.4; MS (m/z) 370 (MNa^+); HRMS. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Na}$ (MNa^+) 370.2358. Found: 370.2365.

2,4,6-tri-*tert*-ブチル-NH-アニリドの異性化実験; 一般的実験操作

1a (9 mg, 0.03 mmol, $Z/E = 4.9$) の重クロロホルム溶液 (1 mL) を室温で1週間静置し, Z -ならびに E -**1a** の混合物 ($Z/E = 1.5$) を得た. 溶液中のアニリドの Z/E 比は, $^1\text{H-NMR}$ にて測定した.

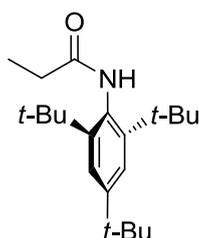
N-(2,4,6-Tri-*tert*-butylphenyl)acetamide (**1a**).



ここで得られた Z -**1a** の $^1\text{H-NMR}$ データは先に述べた Z -**1a** (59 ページ) と一致した.

E -**1a**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.40 (2H, s), 6.80 (1H, brs), 1.59 (3H, s), 1.40 (18H, s), 1.33 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 173.8, 150.2, 148.2, 132.2, 123.1, 36.5, 35.0, 31.9, 31.4, 21.4.

N-(2,4,6-Tri-*tert*-butylphenyl)propanamide (**1b**).

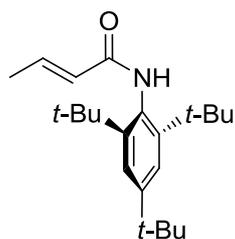


1a の異性化と同様の実験操作に従って, Z -ならびに E -**1b** の混合物 ($Z/E = 2.8$) を得た.

ここで得られた Z -**1b** の $^1\text{H-NMR}$ データは先に述べた Z -**1b** (58 ページ) と一致した.

E -**1b**: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39 (2H, s), 7.08 (1H, brs), 1.80 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.39 (18H, s), 1.33 (9H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.6$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 176.7, 150.0, 148.1, 131.4, 123.2, 36.6, 35.0, 32.0, 31.4, 26.1, 8.0.

(E)-N-(2,4,6-Tri-tert-butylphenyl)-2-butenamide (1e).

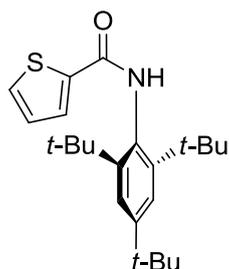


1a の異性化と同様の実験操作に従って、*Z*-ならびに **E-1e** の混合物 (*Z/E* = 1.4) を得た。

ここで得られた **Z-1e** の ¹H-NMR データは先に述べた **Z-1e** (60 ページ) と一致した。

E-1e: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.41 (2H, s), 6.94 (1H, qd, *J* = 6.9, 15.6 Hz), 6.75 (1H, brs), 5.30 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 1.71 (3H, dd, *J* = 2.0, 6.9 Hz), 1.37 (18H, s), 1.35 (9H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 168.1, 150.2, 148.6, 142.0, 131.0, 123.1, 122.7, 36.5, 35.1, 32.1, 31.4, 17.9.

N-(2,4,6-Tri-tert-butylphenyl)thiophene-2-carboxamide (1f).



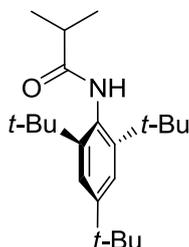
1a の異性化と同様の実験操作に従って、*Z*-ならびに **E-1f** の混合物 (*Z/E* = 6.1) を得た。

ここで得られた **Z-1f** の ¹H-NMR データは先に述べた **Z-1f** (60 ページ) と一致した。

E-1f: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.45 (2H, s), 7.31 (1H, dd, *J* = 0.8, 5.2 Hz), 7.06 (1H, brs), 6.76 (1H, dd, *J* = 4.0, 5.2 Hz), 6.45 (1H, dd, *J* = 0.8, 4.0 Hz), 1.38 (18H, s), 1.33 (9H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 164.2, 151.5, 149.2, 137.3, 132.4, 131.8, 131.1, 126.8, 123.7, 36.6, 32.0, 31.5, 29.7.

第四節 *Z*-配座異性体の立体選択的合成：
反応条件の最適化と反応機構

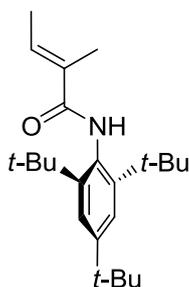
***N*-(2,4,6-Tri-*tert*-butylphenyl)-2-methylpropanamide (1c).**



1b の合成と同様の実験操作に従って，2,4,6-tri-*tert*-butylaniline (1.046 g, 4.0 mmol) と 2-methylpropanoyl chloride (0.43 mL, 4.0 mmol) から **1c** (376 mg, 28%) を合成した。

Z-1c: 白色結晶物質; (300 °Cで昇華); IR (KBr) 3280, 1654 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.40 (2H, s), 6.79 (1H, brs), 2.58 (1H, sept, $J = 6.9$ Hz), 1.39 (18H, s), 1.31 (9H, s), 1.31 (6H, d, $J = 6.9$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 175.6, 149.3, 148.2, 131.1, 123.1, 36.5, 36.3, 35.0, 31.9, 31.4, 19.2; MS (m/z) 332 (MH^+); HRMS. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{NO}$ (MH^+) 332.2953. Found: 332.2986.

***E*)-*N*-(2,4,6-Tri-*tert*-butylphenyl)-2-methyl-2-butenamide (1j).**



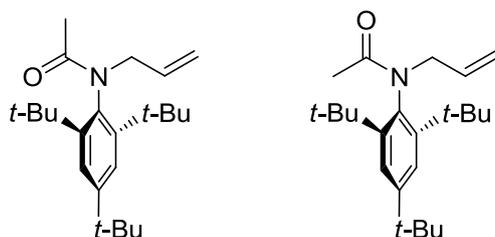
1b の合成と同様の実験操作に従って，2,4,6-tri-*tert*-butylaniline (1.046 g, 4.0 mmol) と 2-methylcrotonoyl chloride (0.44 mL, 4.0 mmol) から **1j** (336 mg, 24%) を合成した。

Z-1j: 白色結晶物質; (300 °Cで昇華); IR (KBr) 3258, 1663, 1630 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.41 (2H, s), 7.00 (1H, brs), 6.61 (1H, qq, $J = 1.2, 6.9$ Hz), 1.99 (3H, t, $J = 1.2$ Hz), 1.85 (3H, dd, $J = 1.2, 6.9$ Hz), 1.38 (18H, s), 1.32 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 169.1, 149.2, 148.1, 132.6, 131.6, 130.9, 123.1, 36.3, 35.0, 32.0, 31.4, 14.2, 12.7; MS (m/z) 366 (MNa^+); HRMS. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NNaO}$ (MNa^+) 366.2748. Found: 366.2773.

π -アリル-Pd 触媒を用いる Z-配座選択的 N-アリル化反応; 一般的実験操作

アルゴン雰囲気下, **1a** (752 mg, 2.48 mmol) の DMF 溶液 (10 mL) に NaH (228 mg, 5.7 mmol, 60% assay) を加え, 室温で 5 分間攪拌した. 反応溶液に, アリルパラジウムクロリドダイマー (19.8 mg, 0.054 mmol), dppf (68.7 mg, 0.124 mmol) 及び酢酸アリル (0.4 mL, 3.72 mmol) の DMF 溶液 (3 mL) を加え, 室温で 15 時間攪拌した. 反応溶液に 2% 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した. 有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した. 濾過, 減圧下濃縮後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 12) で精製し, **2a** (787 mg, 91%, Z/E = 3.2) を得た. *E*-**2a** (less polar) 及び *Z*-**2a** (more polar) は, 中圧液体クロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 7) にて分離した.

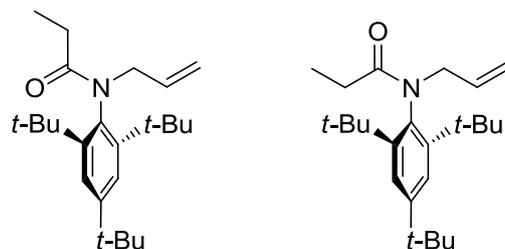
(Z)- and (E)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)acetamide (Z-2a and E-2a).



Z-**2a**: 白色結晶物質; mp 141-143 °C; IR (KBr) 1649 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39 (2H, s), 5.41 (1H, tdd, $J = 6.7, 10.2, 17.0$ Hz), 5.16 (1H, qd, $J = 1.3, 17.0$ Hz), 5.02 (1H, qd, $J = 1.3, 10.2$ Hz), 4.23 (2H, td, $J = 1.3, 6.7$ Hz), 2.11 (3H, s), 1.37 (18H, s), 1.28 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 172.9, 148.3, 146.4, 132.1, 131.7, 125.4, 118.5, 56.2, 37.3, 34.6, 33.1, 31.3, 23.7; MS (m/z) 344 (MH^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}$: C, 80.41; H, 10.86; N, 4.08. Found: C, 80.33; H, 10.58; N, 3.96.

E-**2a**: 白色結晶物質; mp 70-73 °C; IR (KBr) 1655 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42 (2H, s), 5.38 (1H, tdd, $J = 6.8, 10.2, 17.1$ Hz), 5.19 (1H, qd, $J = 1.5, 17.1$ Hz), 5.01 (1H, qd, $J = 1.5, 10.2$ Hz), 4.27 (2H, brd, $J = 6.8$ Hz), 1.85 (3H, s), 1.34 (18H, s), 1.31 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 171.7, 149.4, 146.7, 132.9, 132.1, 125.9, 118.8, 53.5, 37.6, 34.7, 33.4, 31.3, 24.4; MS (m/z) 344 (MH^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}$: C, 80.41; H, 10.86; N, 4.08. Found: C, 80.34; H, 10.75; N, 3.98.

(Z)- and (E)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)propanamide (Z-2b and E-2b).

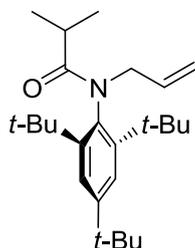


2a の合成と同様の実験操作に従って、**1b** (95 mg, 0.3 mmol) から **2b** を合成した。同様の後処理後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 10) で精製し、**2b** (106 mg, 99%, Z/E = 4.9) を得た。**Z-2b** (less polar) 及び **E-2b** (more polar) は、中圧液体クロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 20) にて分離した。

Z-2b: 白色結晶物質; mp 121 °C; IR (KBr) 1647 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.37 (2H, s), 5.43 (1H, tdd, *J* = 6.7, 10.1, 17.0 Hz), 5.15 (1H, qd, *J* = 1.5, 17.0 Hz), 5.01 (1H, qd, *J* = 1.5, 10.1 Hz), 4.20 (2H, td, *J* = 1.5, 6.7 Hz), 2.29 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 1.34 (18H, s), 1.28 (9H, s), 1.16 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 175.2, 148.1, 146.4, 132.6, 131.9, 125.3, 118.3, 55.2, 37.3, 34.6, 33.1, 31.3, 28.2, 8.7; MS (*m/z*) 358 (MH⁺); Anal. Calcd for C₂₄H₃₉NO: C, 80.61; H, 10.99; N, 3.92. Found: C, 80.45; H, 10.84; N, 3.57.

E-2b: 白色結晶物質; mp 74-76 °C; IR (KBr) 1645 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.42 (2H, s), 5.39 (1H, tdd, *J* = 6.7, 10.3, 17.0 Hz), 5.20 (1H, dd, *J* = 1.5, 17.0 Hz), 5.02 (1H, dd, *J* = 1.5, 10.3 Hz), 4.27 (2H, d, *J* = 6.7 Hz), 2.03 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 1.32 (18H, s), 1.32 (9H, s), 1.08 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 174.4, 149.3, 146.8, 132.2, 132.2, 126.0, 118.6, 53.6, 37.5, 34.7, 33.4, 31.2, 29.2, 8.6; MS (*m/z*) 358 (MH⁺); Anal. Calcd for C₂₄H₃₉NO: C, 80.61; H, 10.99; N, 3.92. Found: C, 80.36; H, 10.76; N, 3.62.

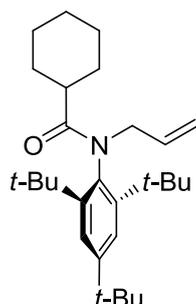
(Z)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)-2-methylpropanamide (Z-2c).



2a の合成と同様の実験操作に従って、**1c** (100 mg, 0.3 mmol) から **2c** を合成した。同様の後処理後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 15) で精製し、**Z-2c** (111 mg, 99%, Z/E > 50) を得た。

Z-2c: 白色結晶物質; mp 103-105 °C; IR (KBr) 1649 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.38 (2H, s), 5.43 (1H, tdd, *J* = 6.7, 10.2, 17.0 Hz), 5.14 (1H, qd, *J* = 1.3, 17.0 Hz), 5.00 (1H, qd, *J* = 1.3, 10.2 Hz), 4.31 (2H, td, *J* = 1.3, 6.7 Hz), 2.78 (1H, sept, *J* = 6.7 Hz), 1.35 (18H, s), 1.29 (9H, s), 1.18 (6H, d, *J* = 6.7 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 177.7, 148.0, 146.6, 133.3, 132.2, 125.4, 118.2, 55.1, 37.6, 34.6, 33.3, 31.8, 31.3, 19.0; MS (*m/z*) 372 (MH⁺); Anal. Calcd for C₂₅H₄₁NO: C, 80.80; H, 11.12; N, 3.77. Found: C, 80.47; H, 10.85; N, 3.51.

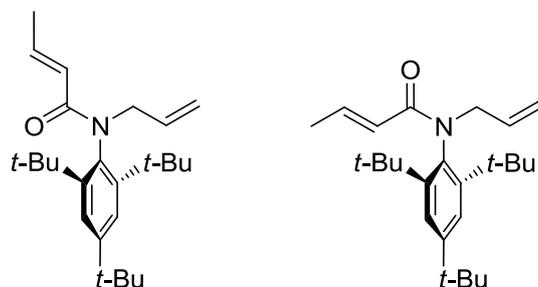
(Z)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)cyclohexanecarboxamide (Z-2d).



2a の合成と同様の実験操作に従って, **1d** (115 mg, 0.3 mmol) から **2d** を合成した. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 20) で精製し, **Z-2d** (100 mg, 81%, *Z/E* > 50) を得た.

Z-2d: 白色結晶物質; mp 93-94 °C; IR (KBr) 1645 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.37 (2H, s), 5.43 (1H, tdd, *J* = 6.7, 10.2, 17.0 Hz), 5.14 (1H, qd, *J* = 1.2, 17.0 Hz), 4.99 (1H, qd, *J* = 1.2, 10.2 Hz), 4.31 (2H, td, *J* = 1.2, 6.7 Hz), 2.47 (1H, tt, *J* = 3.1, 11.6 Hz), 1.19-1.87 (10H, m), 1.35 (18H, s), 1.28 (9H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 176.8, 148.0, 146.6, 133.4, 132.3, 125.4, 118.1, 55.0, 42.4, 37.6, 34.6, 33.4, 31.3, 28.5, 26.0, 25.9; MS (*m/z*) 412 (MH⁺); HRMS. Calcd for C₂₈H₄₆NO (MH⁺) 412.3579. Found: 412.3568.

(Z)- and (E)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)-2-butenamide (Z-2e and E-2e).

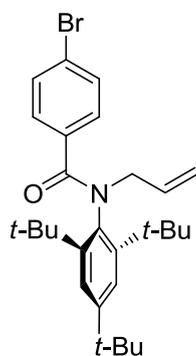


2a の合成と同様の実験操作に従って, **1e** (99 mg, 0.3 mmol) から **2e** を合成した. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 10) で精製し, **2e** (77 mg, 70%, *Z/E* = 3.0) を得た. **Z-2e** (less polar) 及び **E-2e** (more polar) は, 中圧液体クロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 10) にて分離した.

Z-2e: 白色結晶物質; mp 103-104 °C; IR (KBr) 1662, 1619 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39 (2H, s), 6.94 (1H, qd, $J = 6.9, 14.9$ Hz), 6.30 (1H, qd, $J = 1.6, 14.9$ Hz), 5.50 (1H, tdd, $J = 6.7, 10.2, 17.0$ Hz), 5.16 (1H, dd, $J = 1.3, 17.0$ Hz), 5.03 (1H, dd, $J = 1.3, 10.2$ Hz), 4.32 (2H, td, $J = 1.3, 6.7$ Hz), 1.92 (3H, dd, $J = 1.6, 6.9$ Hz), 1.35 (18H, s), 1.29 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 168.8, 148.2, 146.5, 142.4, 132.6, 132.2, 125.4, 123.4, 118.2, 55.7, 37.4, 34.6, 33.2, 31.3, 18.4; MS (m/z) 370 (MH^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}$: C, 81.24; H, 10.64; N, 3.79. Found: C, 81.07; H, 10.42; N, 3.72.

E-2e: 白色結晶物質; mp 53-54 °C; IR (KBr) 1666, 1629 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42 (2H, s), 6.90 (1H, qd, $J = 6.9, 15.1$ Hz), 5.77 (1H, qd, $J = 1.6, 15.1$ Hz), 5.39 (1H, tdd, $J = 6.9, 10.2, 17.1$ Hz), 5.16 (1H, qd, $J = 1.5, 17.1$ Hz), 4.99 (1H, qd, $J = 1.5, 10.2$ Hz), 4.29 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.73 (3H, dd, $J = 1.6, 6.9$ Hz), 1.33 (9H, s), 1.30 (18H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 167.1, 149.4, 147.2, 140.4, 132.2, 132.1, 125.6, 124.8, 118.6, 53.6, 37.6, 34.7, 33.3, 31.3, 17.8; MS (m/z) 370 (MH^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}$: C, 81.24; H, 10.64; N, 3.79. Found: C, 80.93; H, 10.45; N, 3.70.

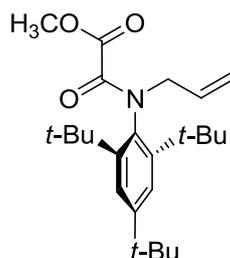
(Z)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)-4-bromobenzamide (Z-2g).



2a の合成と同様の実験操作に従って, **1g** (133 mg, 0.3 mmol) から **2g** を合成した. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 10) で精製し, **Z-2g** (55 mg, 38%, $Z/E > 50$) を得た.

Z-2g: 白色結晶物質; mp 131-132 °C; IR (KBr) 1640 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.58 (2H, td, $J = 1.6, 8.4$ Hz), 7.47 (2H, td, $J = 1.6, 8.4$ Hz), 7.46 (2H, s), 5.64 (1H, tdd, $J = 6.8, 10.2, 17.1$ Hz), 5.07 (1H, dd, $J = 1.1, 10.2$ Hz), 5.02 (1H, dd, $J = 1.1, 17.1$ Hz), 4.18 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.47 (18H, s), 1.32 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 171.3, 148.4, 146.2, 136.2, 132.7, 132.2, 131.5, 128.9, 126.2, 124.0, 118.6, 58.2, 37.9, 34.6, 33.6, 31.3; MS (m/z) 486 (MH^+ , ^{81}Br), 484 (MH^+ , ^{79}Br); Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{NOBr}$: C, 69.41; H, 7.91; N, 2.89. Found: C, 69.43; H, 8.06; N, 2.56.

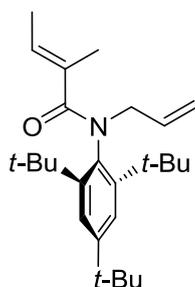
(Z)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl) oxalamic acid methyl ester (Z-2i).



2a の合成と同様の実験操作に従って, **1i** (104 mg, 0.3 mmol) から **2i** を合成した. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 10) で精製し, **Z-2i** (99 mg, 85%, *Z/E* > 50) を得た.

Z-2i: 白色結晶物質; mp 113-115 °C; IR (KBr) 1749, 1661 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.44 (2H, s), 5.53 (1H, tdd, $J = 6.8, 10.2, 17.0$ Hz), 5.16 (1H, dd, $J = 1.2, 17.0$ Hz), 5.08 (1H, dd, $J = 1.2, 10.2$ Hz), 4.30 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.89 (3H, s), 1.42 (18H, s), 1.29 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 163.7, 162.9, 149.2, 146.8, 130.5, 130.1, 125.8, 119.9, 55.5, 52.5, 37.6, 34.7, 33.2, 31.2; MS (m/z) 388 (MH^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_3$: C, 74.38; H, 9.62; N, 3.61. Found: C, 74.52; H, 9.33; N, 3.50.

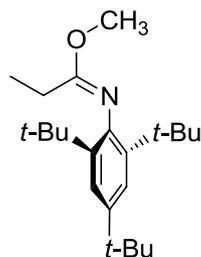
(Z)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)-2-methyl-2-butenamide (Z-2j).



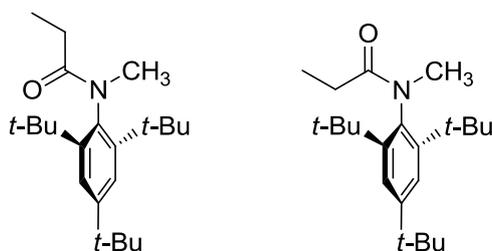
2a の合成と同様の実験操作に従って, **1j** (103 mg, 0.3 mmol) から **2j** を合成した. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 10) で精製し, **Z-2j** (86 mg, 75%, *Z/E* > 50) を得た.

Z-2j: 白色結晶物質; mp 80 °C; IR (KBr) 1656, 1626 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.41 (2H, s), 5.87 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 5.60 (1H, tdd, $J = 6.8, 10.2, 17.0$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 5.02 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 4.25 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.92 (3H, s), 1.75 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.40 (18H, s), 1.29 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 173.9, 147.8, 146.2, 133.3, 133.1, 132.6, 126.2, 125.9, 118.0, 57.6, 37.7, 34.5, 33.5, 31.2, 13.9, 13.3; MS (m/z) 406 (MN^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}$: C, 81.41; H, 10.77; N, 3.65. Found: C, 81.27; H, 10.51; N, 3.57.

Methyl *N*-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)proanimidate (**5b**)



(*Z*)- and (*E*)-*N*-Methyl- *N*-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)propanamide (**Z-4b** and **E-4b**)



アルゴン雰囲気下，**1b** (95 mg, 0.3 mmol) の DMF 溶液 (3 mL) に NaH (28 mg, 0.69 mmol, 60% assay) を加え，室温で 5 分間攪拌した．反応溶液に，ヨードメタン (27 μ L, 0.45 mmol) を加え，室温で 2 時間攪拌した．反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した．有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した．濾過，減圧下濃縮後，得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 50, 次いでヘキサン/酢酸エチル = 10) で精製し，溶出順に **5b** (117 mg, 39%) 及び **4b** (171 mg, 57%, *Z/E* = 2) を得た．**Z-4b** (less polar) 及び **E-4b** (more polar) は，中圧液体クロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 10) にて分離した．

5b: 白色結晶物質; mp 36-38 °C; IR (KBr) 1674 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.24 (2H, s), 3.94 (3H, s), 1.82 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.34 (18H, s), 1.33 (9H, s), 0.97 (3H, t, $J = 7.6$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 161.4, 144.4, 142.9, 138.5, 121.6, 53.0, 36.0, 34.6, 31.7, 31.4, 24.8, 8.7; MS (m/z) 332 (MH^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}$: C, 79.70; H, 11.25; N, 4.22. Found: C, 79.34; H, 10.92; N, 4.13.

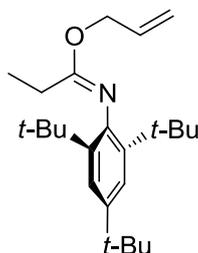
Z-4b: 白色結晶物質; mp 167-168 °C; IR (KBr) 1651 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.44 (2H, s), 3.19 (3H, s), 2.29 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 1.38 (18H, s), 1.30 (9H, s), 1.16 (3H, t, $J = 7.4$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 175.1, 148.3, 146.1, 137.0, 125.2, 41.9, 37.2, 34.7, 33.0, 31.3, 27.8, 8.7; MS (m/z) 332 (MH^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}$: C, 79.70; H, 11.25; N, 4.22. Found: C, 79.45; H, 11.01; N, 4.10.

E-4b: 白色結晶物質; mp 175-177 °C; IR (KBr) 1658 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.44 (2H, s), 3.12 (3H, s), 1.99 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 1.35 (18H, s), 1.32 (9H, s), 1.05 (3H, t, $J = 7.4$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 174.9, 149.4, 146.2, 136.1, 125.8, 40.3, 37.6, 34.8, 33.3, 31.3, 28.5, 8.6; MS (m/z) 332 (MH^+); HRMS. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{NO}$ (MH^+) 332.2953. Found: 332.2949.

第二章 *E*-配座異性体の立体選択的合成

第一節 *O*-アリルイミダートの合成

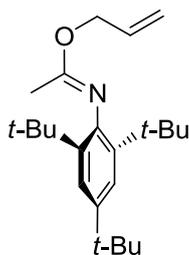
Allyl *N*-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)propanimidate (**3b**).



アルゴン雰囲気下，**1b** (95 mg, 0.3 mmol) の DMF 溶液 (3 mL) に NaH (28 mg, 0.69 mmol, 60% assay) を加え，室温で 5 分間攪拌した．次いで，反応溶液に，臭化アリル (39 μ L, 0.45 mmol) を加え，室温で 3 時間攪拌した．反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した．有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した．濾過，減圧下濃縮後，得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン，次いでヘキサン/酢酸エチル = 50) で精製し，**3b** (101 mg, 94%) を得た．

3b: 無色油状物質; IR (neat) 1668 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.24 (2H, s), 6.11 (1H, tdd, $J = 5.4, 10.6, 17.2$ Hz), 5.43 (1H, qd, $J = 1.5, 17.2$ Hz), 5.27 (1H, qd, $J = 1.5, 10.6$ Hz), 4.91 (2H, td, $J = 1.5, 5.4$ Hz), 1.84 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.33 (18H, s), 1.32 (9H, s), 1.00 (3H, t, $J = 7.6$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 160.8, 144.3, 142.9, 138.5, 134.0, 121.6, 116.7, 65.7, 36.0, 34.6, 31.7, 31.4, 24.9, 8.6; MS (m/z) 358 (MH^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}$: C, 80.61; H, 10.99; N, 3.92. Found: C, 80.77; H, 10.68; N, 3.82.

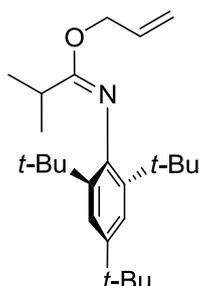
Allyl *N*-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)ethanimidate (**3a**).



3b の合成と同様の実験操作に従って，**1a** (66 mg, 0.22 mmol) から **3a** を合成した．同様の後処理後，得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 50) で精製し，**3a** (72 mg, 96%) を得た．

3a: 無色油状物質; IR (neat) 1680 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.25 (2H, s), 6.10 (1H, tdd, $J = 5.7, 10.4, 17.2$ Hz), 5.42 (1H, dd, $J = 1.2, 17.2$ Hz), 5.27 (1H, dd, $J = 1.2, 10.4$ Hz), 4.91 (2H, td, $J = 1.2, 5.7$ Hz), 1.48 (3H, s), 1.32 (18H, s), 1.31 (9H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 159.1, 144.9, 143.3, 138.6, 133.8, 121.6, 117.4, 66.0, 35.9, 34.6, 31.7, 31.1, 18.4; MS (m/z) 344 (MH^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}$: C, 80.41; H, 10.86; N, 4.08. Found: C, 80.27; H, 10.90; N, 3.94.

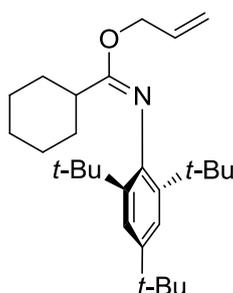
Allyl N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)-2-methylpropanimidate (3c).



3b の合成と同様の実験操作に従って, **1c** (166 mg, 0.5 mmol) から **3c** を合成した. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 50) で精製し, **3c** (172 mg, 93%) を得た.

3c: 無色油状物質; IR (neat) 1665 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.22 (2H, s), 6.05 (1H, tdd, $J = 5.2, 10.5, 17.3$ Hz), 5.38 (1H, dd, $J = 1.4, 17.3$ Hz), 5.23 (1H, dd, $J = 1.4, 10.5$ Hz), 4.76 (2H, brs), 2.31 (1H, sept, $J = 6.8$ Hz), 1.36 (18H, s), 1.34 (9H, s), 1.02 (6H, d, $J = 6.8$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 161.3, 143.0, 142.7, 138.4, 134.1, 121.6, 116.3, 65.7, 36.5, 34.5, 32.1, 31.7, 30.1, 19.5; MS (m/z) 372 (MH^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}$: C, 80.80; H, 11.12; N, 3.77. Found: C, 80.82; H, 10.93; N, 3.72.

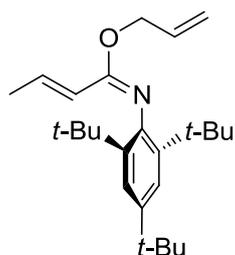
Allyl N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)cyclohexanecarbimide (3d).



3b の合成と同様の実験操作に従って, **1d** (186 mg, 0.5 mmol) から **3d** を合成した. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 50) で精製し, **3d** (169 mg, 82%) を得た.

3d: 無色油状物質; IR (neat) 1661 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.19 (2H, s), 6.01 (1H, tdd, $J = 5.2, 10.5, 17.2$ Hz), 5.34 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 5.20 (1H, dd, $J = 1.3, 10.5$ Hz), 4.68 (2H, brs), 2.03 (1H, tt, $J = 2.9, 11.8$ Hz), 1.34 (18H, s), 1.32 (9H, s), 0.88-1.74 (10H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 160.7, 143.1, 142.7, 138.3, 134.1, 121.5, 116.3, 65.8, 40.5, 36.4, 34.5, 31.9, 31.6, 28.9, 25.9, 25.9; MS (m/z) 412 (MH^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}$: C, 81.69; H, 11.02; N, 3.40. Found: C, 81.82; H, 10.97; N, 3.33.

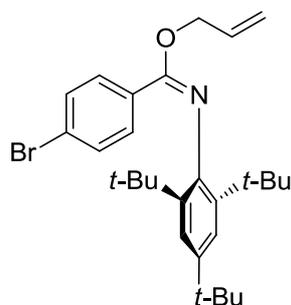
(E)-Allyl N-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)but-2-enimidate (3e).



3b の合成と同様の実験操作に従って, **1e** (165 mg, 0.5 mmol) から **3e** を合成した. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 30) で精製し, **3e** (158 mg, 86%) を得た.

3e: 白色結晶物質; mp 41-42 $^{\circ}\text{C}$; IR (KBr) 1672, 1624 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.29 (2H, s), 6.53 (1H, qd, $J = 6.8, 15.6$ Hz), 6.15 (1H, tdd, $J = 5.4, 10.5, 17.2$ Hz), 5.46 (1H, dd, $J = 1.6, 17.2$ Hz), 5.29 (1H, dd, $J = 1.6, 10.5$ Hz), 5.19 (1H, dd, $J = 1.6, 15.6$ Hz), 4.97 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 1.68 (3H, dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz), 1.36 (9H, s), 1.33 (18H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 155.2, 144.0, 143.2, 139.1, 136.0, 134.1, 121.6, 121.3, 116.9, 65.7, 36.0, 34.6, 31.7, 31.5, 18.0; MS (m/z) 370 (MH^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}$: C, 81.24; H, 10.64; N, 3.79. Found: C, 81.18; H, 10.52; N, 3.68.

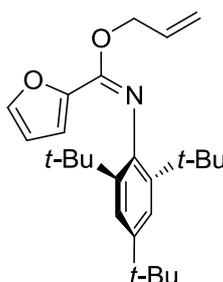
Allyl 4-bromo-N-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)benzimidate (3g).



3b の合成と同様の実験操作に従って, **1g** (222 mg, 0.5 mmol) から **3g** を合成した. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 50) で精製し, **3g** (177 mg, 73%) を得た.

3g: 白色結晶物質; mp 71 °C; IR (KBr) 1665 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.28 (2H, s), 7.23 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.99 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.16 (1H, tdd, *J* = 5.4, 10.5, 17.2 Hz), 5.48 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 5.31 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 5.02 (2H, d, *J* = 5.4 Hz), 1.35 (9H, s), 1.25 (18H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 151.9, 144.0, 143.2, 137.7, 133.7, 131.0, 131.0, 130.5, 124.8, 122.1, 117.2, 66.5, 36.0, 34.7, 31.8, 31.2; MS (*m/z*) 484 (MH⁺); Anal. Calcd for C₂₈H₃₈BrNO: C, 69.41; H, 7.91; N, 2.89. Found: C, 69.42; H, 7.92; N, 2.81.

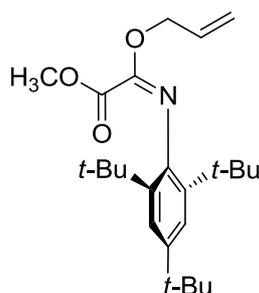
Allyl *N*-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)furan-2-carbimidate (3h).



3b の合成と同様の実験操作に従って, **1h** (249 mg, 0.7 mmol) から **3h** を合成した. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 20) で精製し, **3h** (211 mg, 80%) を得た.

3h: 白色結晶物質; mp 77-78 °C; IR (KBr) 1669 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.32 (2H, s), 7.27 (1H, m), 6.20 (1H, tdd, *J* = 5.8, 10.3, 17.2 Hz), 6.12 (1H, dd, *J* = 1.7, 3.7 Hz), 5.52 (1H, d, *J* = 17.2 Hz), 5.34 (1H, dd, *J* = 1.3, 10.3 Hz), 5.10 (2H, d, *J* = 5.8 Hz), 5.05 (1H, d, *J* = 3.7 Hz), 1.36 (9H, s), 1.25 (18H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 148.6, 144.4, 144.0, 144.0, 142.9, 138.3, 133.4, 122.2, 118.0, 115.8, 111.2, 66.4, 36.0, 34.7, 31.8, 31.2; MS (*m/z*) 396 (MH⁺); HRMS. Calcd for C₂₆H₃₈NO₂ (MH⁺) 396.2903 Found: 396.2890.

Methyl 2-allyloxy-2-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenylimino)ethanoate (3i).



3b の合成と同様の実験操作に従って, **1i** (174 mg, 0.5 mmol) から **3i** を合成した. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 30) で精製し, **3i** (137 mg, 70%) を得た.

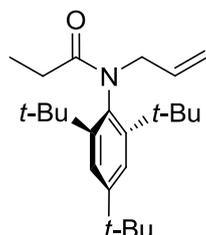
3i: 黄色結晶物質; mp 52 °C; IR (KBr) 1753, 1683 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.25 (2H, s), 6.13 (1H, tdd, *J* = 5.7, 10.4, 17.2 Hz), 5.48 (1H, dd, *J* = 1.4, 17.2 Hz), 5.34 (1H, dd, *J* = 1.4, 10.4 Hz), 4.99 (2H, d, *J* = 5.7 Hz), 3.51 (3H, s), 1.32 (9H, s), 1.31 (18H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 157.9, 146.5, 143.7, 142.1, 137.4, 132.5, 121.5, 118.7, 67.5, 52.3, 35.9, 34.6, 31.6, 31.6; MS (*m/z*) 388 (MH⁺); Anal. Calcd for C₂₄H₃₇NO₃: C, 74.38; H, 9.62; N, 3.61. Found: C, 74.37; H, 9.54; N, 3.60.

第二節 Claisen 型 *O,N*-アシル基転位による *E*-配座異性体の選択的合成

Pd(II)触媒を用いるイミデート **3** の Claisen 型転位反応; 一般的実験操作

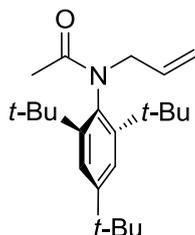
アルゴン雰囲気下, **3b** (135 mg, 0.38 mmol) のジクロロメタン溶液 (3 mL) に PdCl₂(PhCN)₂ (7.2 mg, 0.02 mmol) を加え, 室温で 2 時間攪拌した. 反応溶液を減圧下濃縮しジクロロメタンを留去した後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 10) で精製し, *E*-**2b** (128 mg, 95%) を得た.

(*E*)-*N*-Allyl-*N*-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)propanamide (*E*-**2b**).



ここで合成した *E*-**2b** の ¹H-NMR データは先に述べた *E*-**2b** (第一章, 66 ページ) と一致した.

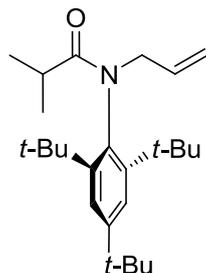
(*E*)-*N*-Allyl-*N*-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)acetamide (*E*-**2a**).



E-**2b** の合成と同様の実験操作に従って, **3a** (72 mg, 0.21 mmol) から *E*-**2a** を合成した. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 5) で精製し, *E*-**2a** (68 mg, 94%) を得た.

ここで合成した *E*-**2a** の ¹H-NMR データは先に述べた *E*-**2a** (第一章, 65 ページ) と一致した.

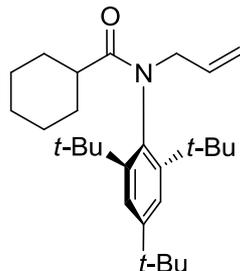
(E)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)-2-methylpropanamide (E-2c).



E-2b の合成と同様の実験操作に従って, **3c** (172 mg, 0.46 mmol) から *E-2c* を合成した. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 15) で精製し, *E-2c* (161 mg, 94%) を得た.

E-2c: 白色結晶物質; mp 133-135 °C; IR (KBr) 1640 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.41 (2H, s), 5.42 (1H, tdd, *J* = 6.9, 10.2, 17.1 Hz), 5.21 (1H, qd, *J* = 1.5, 17.1 Hz), 5.03 (1H, qd, *J* = 1.5, 10.2 Hz), 4.27 (2H, td, *J* = 1.2, 6.9 Hz), 2.37 (1H, sept, *J* = 6.7 Hz), 1.35 (18H, s), 1.31 (9H, s), 1.06 (6H, d, *J* = 6.7 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 177.6, 149.0, 147.2, 132.2, 131.0, 126.4, 118.7, 54.5, 37.6, 34.6, 33.6, 31.7, 31.2, 20.4; MS (*m/z*) 372 (MH⁺); HRMS. Calcd for C₂₅H₄₂NO (MH⁺) 372.3266. Found: 372.3263.

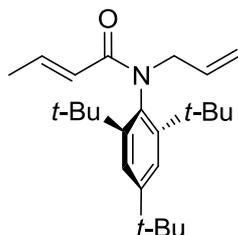
(E)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)cyclohexanecarboxamide (E-2d).



E-2b の合成と同様の実験操作に従って, **3d** (152 mg, 0.37 mmol) から *E-2d* を合成した. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 20) で精製し, *E-2d* (145 mg, 95%) を得た.

E-2d: 白色結晶物質; mp 139-140 °C; IR (KBr) 1644 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.42 (2H, s), 5.45 (1H, tdd, *J* = 6.9, 10.2, 17.1 Hz), 5.21 (1H, dd, *J* = 1.5, 17.1 Hz), 5.04 (1H, dd, *J* = 1.5, 10.2 Hz), 4.27 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 2.04 (1H, tt, *J* = 3.1, 11.6 Hz), 1.13-1.79 (8H, m), 1.35 (18H, s), 1.33 (9H, s), 0.91 (2H, tq, *J* = 3.5, 13.1 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 176.6, 149.1, 147.2, 132.4, 131.0, 126.3, 118.6, 54.4, 42.5, 37.7, 34.7, 33.6, 31.2, 29.5, 25.6, 25.6; MS (*m/z*) 412 (MH⁺); HRMS. Calcd for C₂₈H₄₆NO (MH⁺) 412.3579. Found: 412.3586.

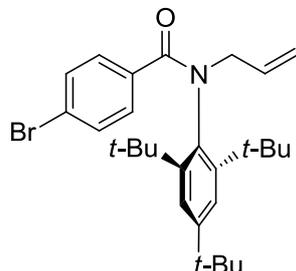
(E)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)-2-butenamide (E-2e).



E-2b の合成と同様の実験操作に従って、**3e** (158 mg, 0.43 mmol) から *E-2e* を合成した。同様の後処理後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 7) で精製し、*E-2e* (140 mg, 88%) を得た。

ここで合成した *E-2e* の ¹H-NMR データは先に述べた *E-2e* (第一章, 68 ページ) と一致した。

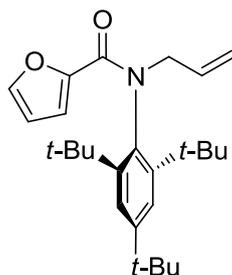
(E)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)-4-bromobenzamide (E-2g).



E-2b の合成と同様の実験操作に従って、**3g** (177 mg, 0.37 mmol) から *E-2g* を合成した。同様の後処理後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 10) で精製し、*E-2g* (173 mg, 96%) を得た。

E-2g: 白色結晶物質; mp 109-112 °C; IR (KBr) 1628 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.43 (2H, s), 7.22-7.27 (4H, m), 5.49 (1H, tdd, *J* = 6.8, 10.2, 17.1 Hz), 5.24 (1H, qd, *J* = 1.4, 17.1 Hz), 5.07 (1H, qd, *J* = 1.4, 10.2 Hz), 4.47 (2H, td, *J* = 1.2, 6.8 Hz), 1.34 (9H, s), 1.23 (18H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 166.7, 150.2, 146.9, 134.9, 133.1, 132.1, 131.8, 130.6, 126.2, 124.9, 119.1, 55.7, 37.6, 34.8, 33.2, 31.3; MS (*m/z*) 486 (MH⁺, ⁸¹Br), 484 (MH⁺, ⁷⁹Br); Anal. Calcd for C₂₈H₃₈NOBr: C, 69.41; H, 7.91; N, 2.89. Found: C, 69.51; H, 8.01; N, 2.68.

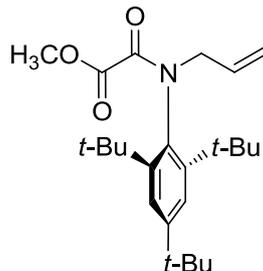
(E)-N-Allyl-N-(2,4,6-Tri-*tert*-butylphenyl)furan-2-carboxamide (E-2h).



E-2b の合成と同様の実験操作に従って、**3h** (180 mg, 0.5 mmol) から *E-2h* を合成した。同様の後処理後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 5) で精製し、*E-2h* (176 mg, 95%) を得た。

E-2h: 白色結晶物質; mp 121-123 °C; IR (KBr) 1635 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.47 (2H, s), 7.39 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), 6.17 (1H, dd, *J* = 1.7, 3.5 Hz), 5.52 (1H, tdd, *J* = 6.7, 10.3, 17.1 Hz), 5.33 (1H, d, *J* = 3.5 Hz), 5.25 (1H, qd, *J* = 1.6, 17.1 Hz), 5.07 (1H, qd, *J* = 1.6, 10.3 Hz), 4.43 (2H, td, *J* = 1.3, 6.7 Hz), 1.36 (9H, s), 1.25 (18H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 159.9, 150.1, 148.0, 147.4, 144.2, 132.2, 131.5, 126.0, 119.1, 116.1, 110.8, 54.3, 37.6, 34.8, 33.3, 31.2; MS (*m/z*) 396 (MH⁺); HRMS. Calcd for C₂₆H₃₇NO₂ (MH⁺) 396.2903. Found: 396.2910.

(E)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl) oxalamic acid methyl ester (E-2i).



E-2b の合成と同様の実験操作に従って、**3i** (137 mg, 0.35 mmol) から *E-2i* を合成した。同様の後処理後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 10) で精製し、*E-2i* (117 mg, 86%) を得た。

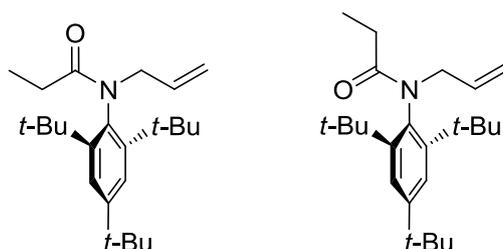
E-2i: 白色結晶物質; mp 96-97 °C; IR (KBr) 1747, 1658 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.37 (2H, s), 5.42 (1H, tdd, *J* = 6.8, 10.2, 17.0 Hz), 5.26 (1H, dd, *J* = 1.3, 17.0 Hz), 5.09 (1H, dd, *J* = 1.3, 10.2 Hz), 4.32 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 3.56 (3H, s), 1.37 (18H, s), 1.29 (9H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 162.0, 161.1, 149.7, 147.6, 130.4, 129.2, 125.9, 120.0, 54.0, 52.0, 37.8, 34.7, 33.3, 31.2; MS (*m/z*) 388 (MH⁺); Anal. Calcd for C₂₄H₃₇NO₃: C, 74.38; H, 9.62; N, 3.61. Found: C, 74.26; H, 9.44; N, 3.40.

第三章 アミド配座異性体の熱力学的挙動と立体化学の決定

熱異性化実験；一般的実験操作

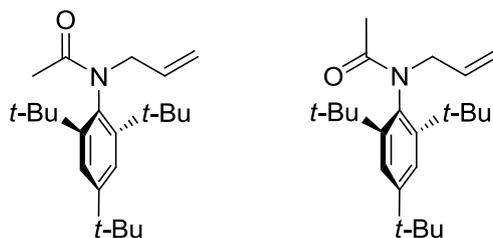
2b (106 mg, 0.30 mmol, $Z/E = 4.9$) のトルエン溶液 (3 mL) を, 100 °C で 12 時間攪拌した. 反応溶液を減圧下濃縮してトルエンを留去し, *E*-ならびに **Z-2b** の混合物 ($E/Z = 6.0$) を得た.

(E)- and (Z)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)propanamide (E-2b and Z-2b).



ここで得られた *E*-**2b** 及び *Z*-**2b** のスペクトルデータについては, 第一章の実験の部に記載した.

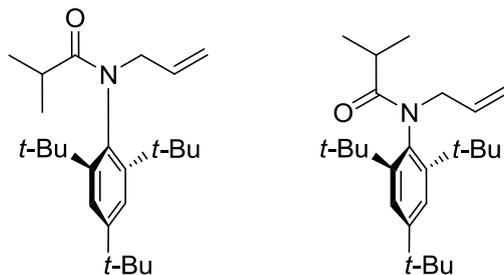
(E)- and (Z)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)acetamide (E-2a and Z-2a).



熱異性化実験の一般的実験操作と同様の手順により, **2a** (88 mg, 0.25 mmol, $Z/E = 3.2$) を 20 時間加熱して, *E*-ならびに *Z*-**2a** の混合物 ($E/Z = 10.1$) を得た.

ここで得られた *E*-**2a** 及び *Z*-**2a** のスペクトルデータについては, 第一章の実験の部に記載した.

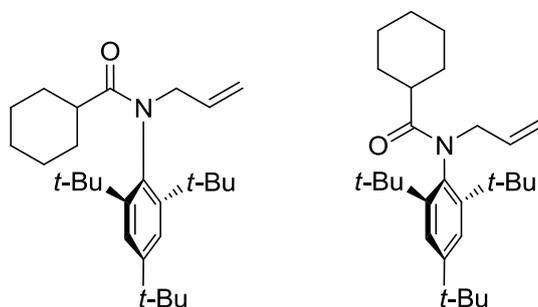
(E)- and (Z)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)-2-methylpropanamide (E-2c and Z-2c).



熱異性化実験の一般的実験操作と同様の手順により，**2c** (79 mg, 0.21 mmol, $Z/E > 50$) を 11 時間加熱して，*E*-ならびに *Z-2c* の混合物 ($E/Z = 1.4$) を得た。

ここで得られた *E-2c* 及び *Z-2c* のスペクトルデータについては，第一章ならびに第二章第二節の実験の部に記載した。

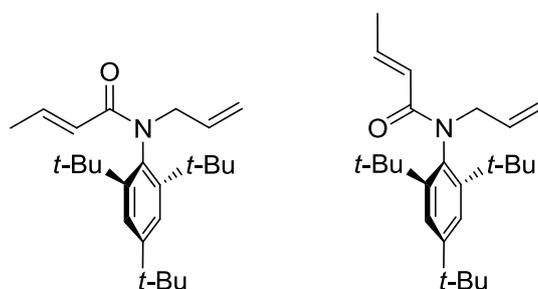
(E)- and (Z)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)cyclohexanecarboxamide (E-2d and Z-2d).



熱異性化実験の一般的実験操作と同様の手順により，**2d** (100 mg, 0.24 mmol, $Z/E > 50$) を 30 時間加熱して，*E*-ならびに *Z-2d* の混合物 ($E/Z = 1.4$) を得た。

ここで得られた *E-2d* 及び *Z-2d* のスペクトルデータについては，第一章ならびに第二章第二節の実験の部に記載した。

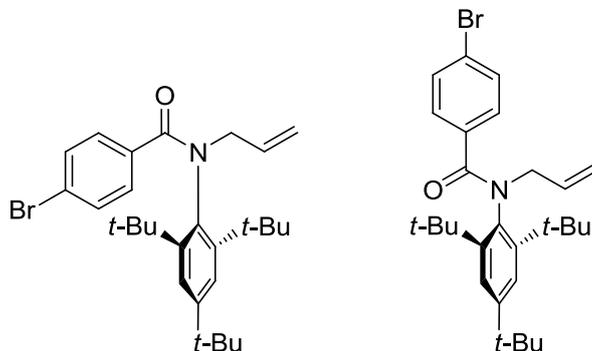
(E)- and (Z)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)-2-butenamide (E-2e and Z-2e).



熱異性化実験の一般的実験操作と同様の手順により，**2e** (77 mg, 0.21 mmol, $Z/E = 3.0$) を 10 時間加熱して，*E*-ならびに *Z-2e* の混合物 ($E/Z = 4.9$) を得た。

ここで得られた *E-2e* 及び *Z-2e* のスペクトルデータについては、第一章の実験の部に記載した。

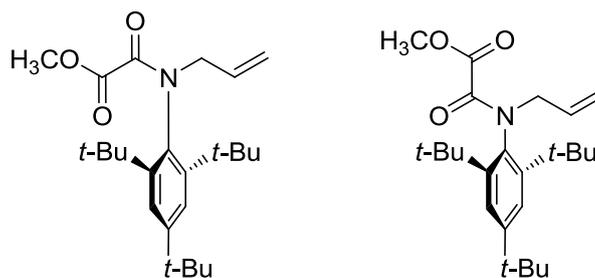
(E)- and (Z)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)-4-bromobenzamide (*E-2g* and *Z-2g*).



熱異性化実験の一般的実験操作と同様の手順により，**2g** (48 mg, 0.10 mmol, *Z/E* > 50) を 20 時間加熱して，*E*-ならびに *Z-2g* の混合物 (*E/Z* = 3.5) を得た。

ここで得られた *E-2g* 及び *Z-2g* のスペクトルデータについては、第一章ならびに第二章第二節の実験の部に記載した。

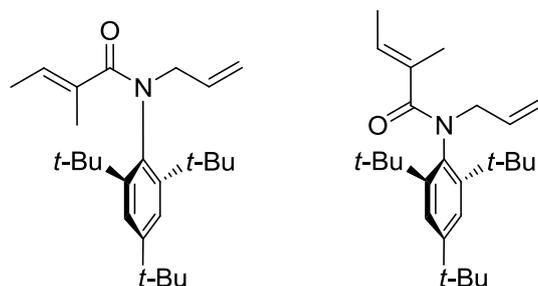
(E)- and (Z)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl) oxalamic acid methyl ester (*E-2i* and *Z-2i*).



熱異性化実験の一般的実験操作と同様の手順により，**2i** (99 mg, 0.25 mmol, *Z/E* > 50) を 30 時間加熱して，*E*-ならびに *Z-2i* の混合物 (*E/Z* = 4.0) を得た。

ここで得られた *E-2i* 及び *Z-2i* のスペクトルデータについては、第一章ならびに第二章第二節の実験の部に記載した。

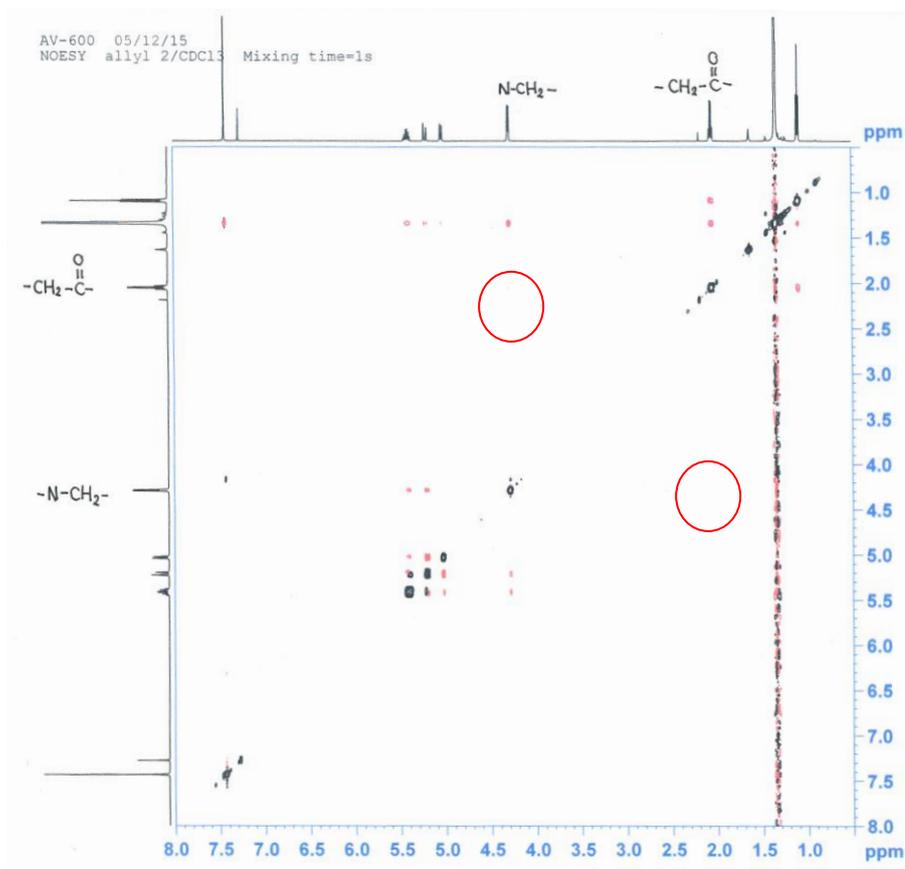
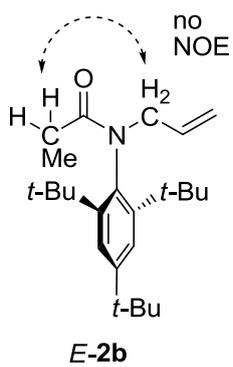
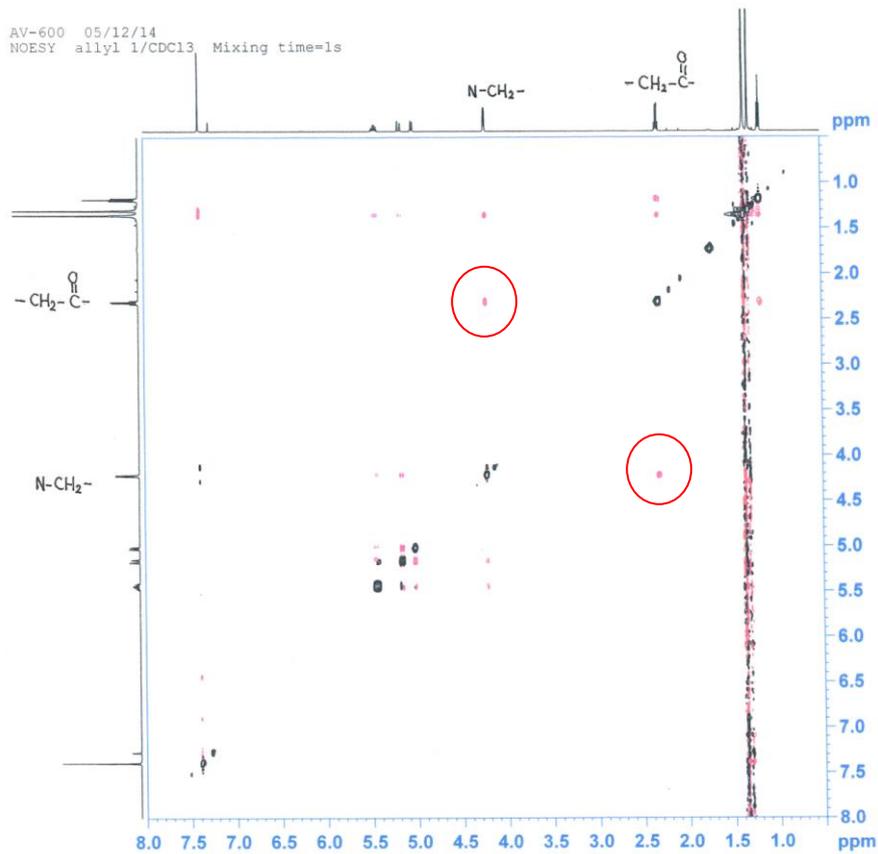
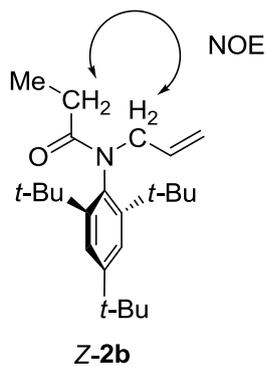
(E)- and (Z)-N-Allyl-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)-2-methyl-2-butenamide (E-2j and Z-2j).

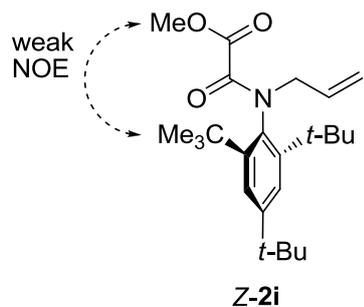


熱異性化実験の一般的実験操作と同様の手順により， **2j** (86 mg, 0.22 mmol, *Z/E* > 50) を 10 時間加熱して， *E*-ならびに *Z-2j* の混合物 (*E/Z* = 2.2) を得た．

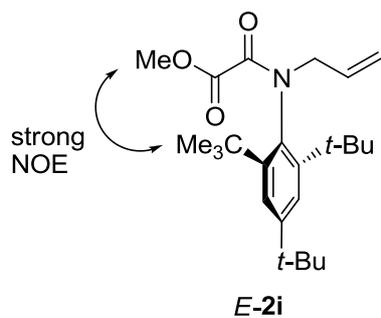
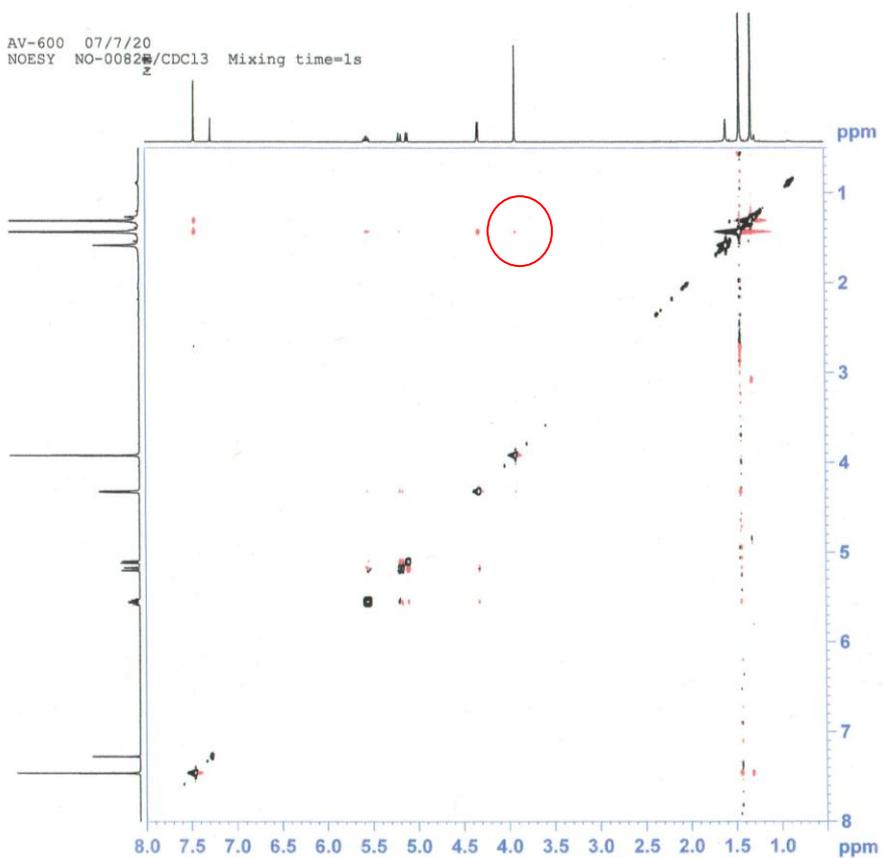
ここで得られた *Z-2j* のスペクトルデータについては，第一章の実験の部に記載した．

E-2j: 白色結晶物質; mp 64-65 °C; IR (KBr) 1651, 1612 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.37 (2H, s), 5.64 (1H, dq, *J* = 1.3, 6.6 Hz), 5.42 (1H, tdd, *J* = 6.9, 10.2, 17.1 Hz), 5.15 (1H, qd, *J* = 1.5, 17.1 Hz), 4.98 (1H, dd, *J* = 1.5, 10.2 Hz), 4.31 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.64 (3H, t, *J* = 1.0 Hz), 1.44 (3H, dd, *J* = 1.0, 6.9 Hz), 1.30 (27H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 169.4, 149.2, 146.6, 134.0, 133.5, 133.0, 132.3, 125.8, 118.5, 55.6, 37.6, 34.7, 33.2, 31.2, 14.7, 14.1; MS (*m/z*) 406 (MNa⁺); HRMS. Calcd for C₂₆H₄₁NNaO (MNa⁺) 406.3086. Found: 406.3082.

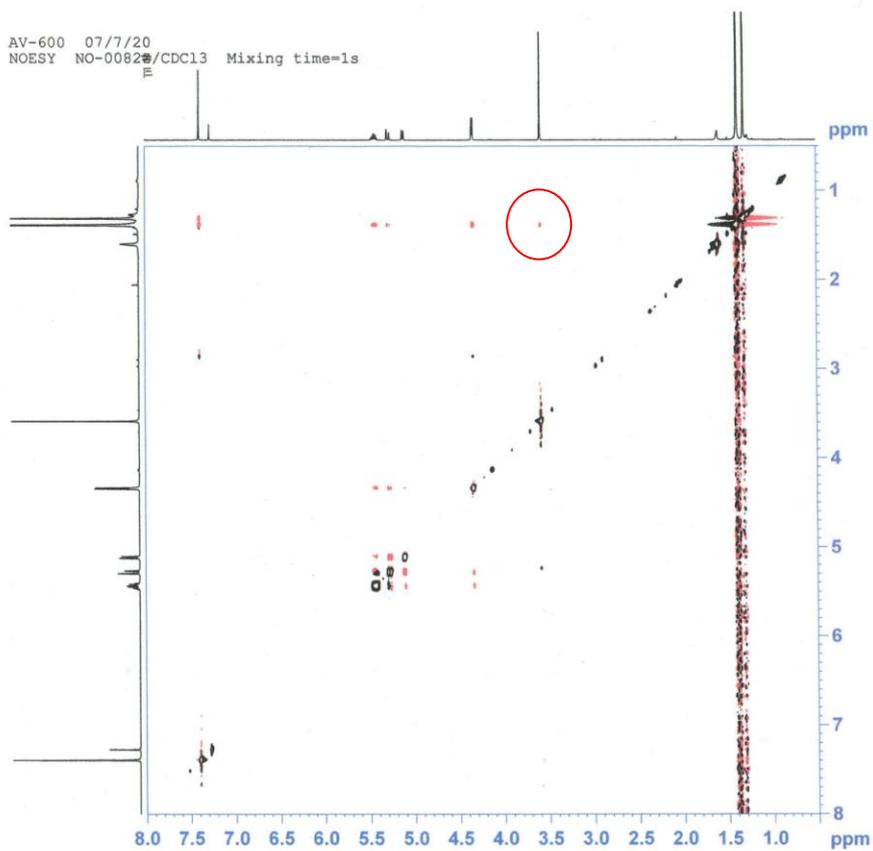




AV-600 07/7/20
NOESY NO-0082# /CDCl₃ Mixing time=1s



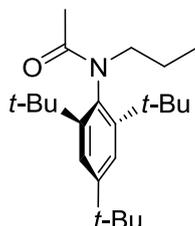
AV-600 07/7/20
NOESY NO-0082# /CDCl₃ Mixing time=1s



第四章 2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリドエノラートの構造特性

第一節 アニリドエノラートのプロトン化における異性化

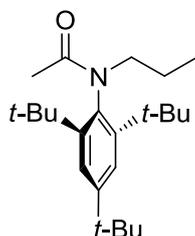
(Z)-N-(1-Propyl)-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)acetamide (Z-6a).



Z-2a (635 mg, 1.85 mmol) のエタノール溶液 (10 mL) に 5% Pd-C を加え、水素ガス雰囲気下室温で 16 時間攪拌した。濾過、減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 6) により精製し、**Z-6a** (477 mg, 75%) を得た。

Z-6a: 白色結晶物質; mp 165-166 °C; IR (KBr) 1647 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38 (2H, s), 3.40-3.46 (2H, m), 2.09 (3H, s), 1.36 (18H, s), 1.29 (9H, s), 1.03-1.13 (2H, m), 0.85 (3H, t, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 173.1, 148.2, 146.6, 131.5, 125.2, 54.4, 37.4, 34.6, 33.1, 31.3, 23.7, 20.3, 11.5; MS (m/z) 346 (MH^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}$: C, 79.94; H, 11.38; N, 4.05. Found: C, 79.80; H, 11.15; N, 4.12.

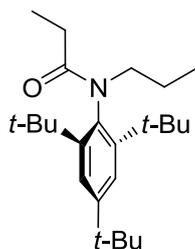
(E)-N-(1-Propyl)-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)acetamide (E-6a).



Z-6a の合成と同様の実験操作に従って、**E-2a** (650 mg, 1.89 mmol) から **E-6a** (509 mg, 78%) を得た。

E-6a: 白色結晶物質; mp 94-96 °C; IR (KBr) 1657 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.40 (2H, s), 3.41-3.48 (2H, m), 1.82 (3H, s), 1.33 (18H, s), 1.30 (9H, s), 0.98-1.08 (2H, m), 0.85 (3H, t, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 171.8, 149.2, 146.7, 132.7, 125.8, 51.6, 37.6, 34.7, 33.4, 31.3, 24.4, 19.5, 11.5; MS (m/z) 346 (MH^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}$: C, 79.94; H, 11.38; N, 4.05. Found: C, 79.91; H, 11.38; N, 4.13.

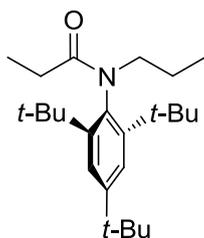
(Z)-N-(1-Propyl)-N-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)propionamide (Z-7a).



Z-6a の合成と同様の実験操作に従って, Z-2b (107 mg, 0.30 mmol) から Z-7a (100 mg, 93%) を得た.

Z-7a: 白色結晶物質; mp 131-133 °C; IR (KBr) 1655 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.37 (2H, s), 3.36-3.42 (2H, m), 2.28 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 1.33 (18H, s), 1.29 (9H, s), 1.15 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.04-1.12 (2H, m), 0.84 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 175.4, 147.9, 146.7, 132.1, 125.0, 53.3, 37.3, 34.6, 33.1, 31.3, 28.1, 20.3, 11.6, 8.7; MS (*m/z*) 360 (MH⁺); Anal. Calcd for C₂₄H₄₁NO: C, 80.16; H, 11.49; N, 3.90. Found: C, 79.97; H, 11.41; N, 3.98.

(E)-N-(1-Propyl)-N-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)propionamide (E-7a).



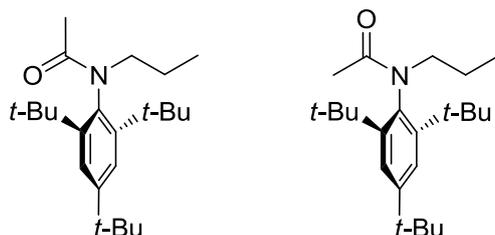
Z-6a の合成と同様の実験操作に従って, E-2b (565 mg, 1.58 mmol) から E-7a (341 mg, 60%) を得た.

E-7a: 白色結晶物質; mp 108-110 °C; IR (KBr) 1647 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.36 (2H, s), 3.37-3.43 (2H, m), 1.95 (2H, q, *J* = 7.3 Hz), 1.27 (18H, s), 1.26 (9H, s), 1.01 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 0.94-1.06 (2H, m), 0.81 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 174.4, 149.0, 146.7, 131.9, 125.8, 51.7, 37.5, 34.6, 33.4, 31.2, 29.1, 19.3, 11.5, 8.5; MS (*m/z*) 360 (MH⁺); HRMS. Calcd for C₂₄H₄₂NO (MH⁺) 360.3266. Found: 360.3241.

アニリドエノラートのプロトン化; 一般的実験操作

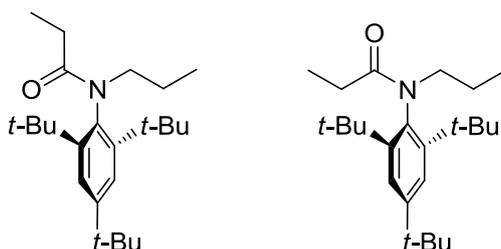
アルゴン雰囲気下, Z-6a (104 mg, 0.3 mmol) の THF 溶液 (4 mL) に *n*-BuLi (0.27 mL, 1.6 M ヘキサン溶液) を加え, 室温で 10 分間攪拌した後, 反応溶液に 2% 塩酸 (5 mL) を加えた. 反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した. 有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した. 濾過, 減圧下濃縮後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 6) で精製し, Z-6a ならびに E-6a の混合物 (102 mg, 98 %, Z/E = 1/3.0) を得た.

(Z)- and (E)-N-(1-Propyl)-N-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)acetamide (Z-6a and E-6a).



ここで得られた Z-及び E-6a の $^1\text{H-NMR}$ データは先に述べた Z-ならびに E-6a (85 ページ) と一致した。

(Z)- and (E)-N-(1-Propyl)-N-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)propionamide (Z-7a and E-7a).



アニリドエノラートのプロトン化の一般的実験操作と同様の手順により， E-7a (107 mg, 0.3 mmol) より Z-7a ならびに E-7a の混合物を得た．同様の後処理後，得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト（ヘキサン/酢酸エチル = 11）で精製し， Z-7a ならびに E-7a の混合物（100 mg, 93 %， Z/E = 1/2.1）を得た．

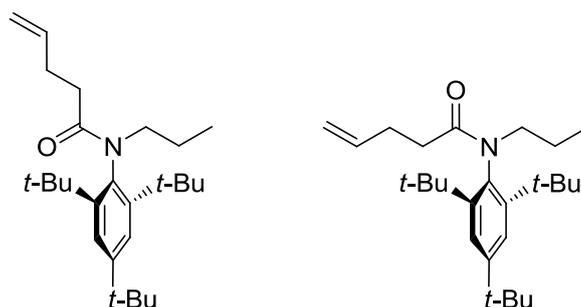
ここで得られた Z-及び E-7a の $^1\text{H-NMR}$ データは先に述べた Z-ならびに E-7a (86 ページ) と一致した。

第二節 アセトアニリドエノラートの α -アルキル化による異性化

アセトアニリドエノラートのアルキル化；一般的実験操作

アルゴン雰囲気下， E-6a (104 mg, 0.3 mmol) の THF 溶液（4 mL）に *n*-BuLi (0.24 mL, 1.6 M ヘキサン溶液) を加え，室温で 10 分間撹拌した後，反応溶液に臭化アリル（54 mg, 0.45 mmol）の THF 溶液（1.0 mL）を加え，室温で 30 分間撹拌した．反応溶液に 2% 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した．有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した．濾過，減圧下濃縮後，得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト（ヘキサン/酢酸エチル = 15）で精製し， Z-7b ならびに E-7b の混合物（118 mg, 99 %， Z/E = 1/2.4）を得た． Z-7b (less polar) 及び E-7b (more polar) は，中圧液体クロマト（ヘキサン/酢酸エチル = 20）にて分離した．

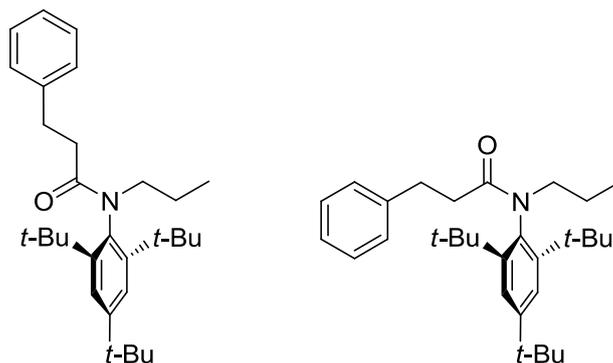
(Z)- and (E)-N-(n-propyl)-N-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)-4-pentenamide (Z-7b and E-7b).



Z-7b: 白色結晶物質; mp 109-111 °C; IR (KBr) 1645 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37 (2H, s), 5.92 (1H, tdd, $J = 6.4, 10.5, 16.9$ Hz), 5.09 (1H, dd, $J = 1.8, 16.9$ Hz), 4.99 (1H, dd, $J = 1.8, 10.5$ Hz), 3.36-3.44 (2H, m), 2.39-2.47 (2H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 1.33 (18H, s), 1.28 (9H, s), 1.04-1.15 (2H, m), 0.85 (3H, t, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 174.0, 148.1, 146.7, 138.3, 131.8, 125.1, 114.9, 53.2, 37.4, 34.63, 34.61, 33.2, 31.3, 28.6, 20.3, 11.6; MS (m/z) 386 (MH^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}$: C, 80.98; H, 11.24; N, 3.63. Found: C, 80.82; H, 11.14; N, 3.71.

E-7b: 白色結晶物質; mp 89-91 °C; IR (KBr) 1647 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39 (2H, s), 5.76 (1H, tdd, $J = 6.9, 10.3, 16.9$ Hz), 4.92 (1H, qd, $J = 1.8, 16.9$ Hz), 4.86 (1H, md, $J = 10.3$ Hz), 3.40-3.46 (2H, m), 2.35 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.05 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 1.31 (18H, s), 1.30 (9H, s), 0.96-1.09 (2H, m), 0.85 (3H, t, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 173.1, 149.1, 146.7, 138.1, 131.6, 125.9, 114.8, 51.8, 37.5, 35.5, 34.6, 33.4, 31.2, 28.8, 19.4, 11.5; MS (m/z) 386 (MH^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}$: C, 80.98; H, 11.24; N, 3.63. Found: C, 80.81; H, 11.25; N, 3.73.

(Z)- and (E)-N-(n-Propyl)-N-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)-3-phenylpropamide (Z-7c and E-7c).

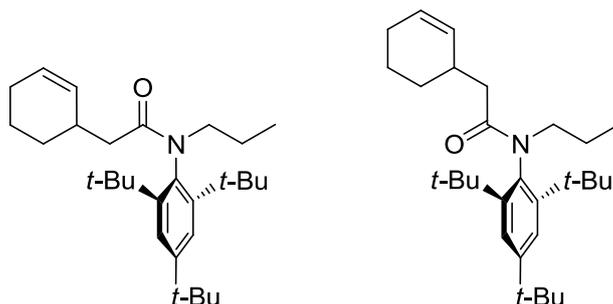


アセトアニリドエノラートのアルキル化の一般的実験操作と同様の手順により、*E-6a* (104 mg, 0.3 mmol) と臭化ベンジルより *Z-7c* ならびに *E-7c* の混合物を得た。同様の後処理後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 20) で精製し、*Z-7c* ならびに *E-7c* の混合物 (91.3 mg, 70 %, *Z/E* = 1/1.8) を得た。*Z-7c* (less polar) 及び *E-7c* (more polar) は、中圧液体クロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 20) にて分離した。

Z-7c: 白色結晶物質; mp 116-117 °C; IR (KBr) 1647 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38 (2H, s), 7.28-7.31 (4H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 3.36-3.41 (2H, m), 3.01 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.57 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.31 (18H, s), 1.29 (9H, s), 1.03-1.13 (2H, m), 0.82 (3H, t, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 173.8, 148.1, 146.6, 141.9, 131.7, 128.8, 128.3, 125.9, 125.1, 53.2, 37.4, 37.3, 34.6, 33.1, 31.3, 30.4, 20.2, 11.6; MS (m/z) 436 (MH^+); HRMS Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{NO}$ (MH^+) 436.3579. Found: 436.3586.

E-7c: 白色結晶物質; mp 172-173 °C; IR (KBr) 1653 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.37 (2H, s), 7.21-7.26 (2H, m), 7.12-7.17 (3H, m), 3.45-3.51 (2H, m), 2.97 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 2.31 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 1.32 (18H, s), 1.30 (9H, s), 0.98-1.10 (2H, m), 0.88 (3H, t, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 173.0, 149.1, 146.7, 141.8, 131.5, 128.6, 128.3, 126.0, 125.8, 51.9, 38.5, 37.6, 34.7, 33.5, 31.2, 30.9, 19.4, 11.6; MS (m/z) 436 (MH^+); HRMS Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{NO}$ (MH^+) 436.3579. Found: 436.3588.

(Z)- and (E)-2-(Cyclohex-2-en-1-yl)-N-(n-propyl)-N-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)-acetamide (Z-7d and E-7d).

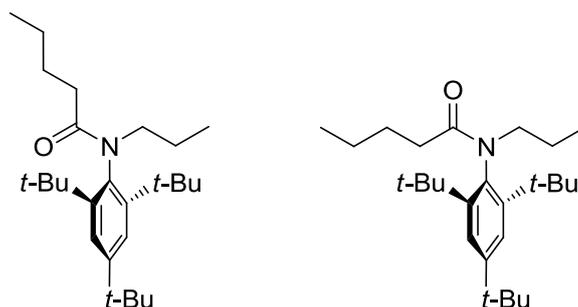


アセトアニリドエノラートのアルキル化の一般的実験操作と同様の手順により, *E-6a* (104 mg, 0.3 mmol) と 3-ブロモシクロヘキセンより *Z-7d* ならびに *E-7d* の混合物を得た. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 30) で精製し, *Z-7d* ならびに *E-7d* の混合物 (72.7 mg, 57 %, *Z/E* = 2.6) を得た. *Z-7d* (less polar) 及び *E-7d* (more polar) は, 中圧液体クロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 50) にて分離した.

Z-7d: 白色結晶物質; mp 131 °C; IR (KBr) 1657 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.37 (2H, s), 5.65-5.72 (2H, m), 3.32-3.43 (2H, m), 2.79 (1H, m), 2.23 (1H, dd, *J* = 6.8, 16.8 Hz), 2.20 (1H, dd, *J* = 6.8, 16.8 Hz), 1.94-2.00 (3H, m), 1.65-1.74 (1H, m), 1.53-1.63 (1H, m), 1.344 (9H, s), 1.341 (9H, s), 1.23-1.31 (10H, m), 1.03-1.13 (2H, m), 0.84 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 173.5, 148.0, 146.8, 146.7, 131.9, 131.7, 127.3, 125.1, 124.9, 53.0, 41.8, 37.34, 37.28, 34.6, 33.19, 33.51, 31.3, 30.9, 29.4, 25.2, 21.2, 20.3, 11.6; MS (*m/z*) 426 (MH⁺); Anal. Calcd for C₂₉H₄₇NO: C, 81.82; H, 11.13; N, 3.29. Found: C, 81.68; H, 10.91; N, 3.35.

E-7d: 白色結晶物質; mp 166 °C; IR (KBr) 1646 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.40 (2H, s), 5.56-5.64 (2H, m), 3.38-3.52 (2H, m), 2.66-2.74 (1H, m), 1.83-2.03 (5H, m), 1.47-1.63 (2H, m), 1.340 (9H, s), 1.336 (9H, s), 1.32 (9H, s), 1.16-1.25 (1H, m), 1.00-1.10 (2H, m), 0.87 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 172.8, 149.1, 146.74, 146.66, 132.2, 131.6, 127.1, 126.2, 126.1, 51.8, 42.7, 37.59, 37.58, 34.7, 33.6, 31.3, 31.1, 29.6, 25.2, 21.2, 19.4, 11.6; MS (*m/z*) 426 (MH⁺); Anal. Calcd for C₂₉H₄₇NO: C, 81.82; H, 11.13; N, 3.29. Found: C, 81.53; H, 11.03; N, 3.30.

(Z)- and (E)-N-(n-Propyl)-N-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)-4-pentanamide (Z-7e and E-7e).

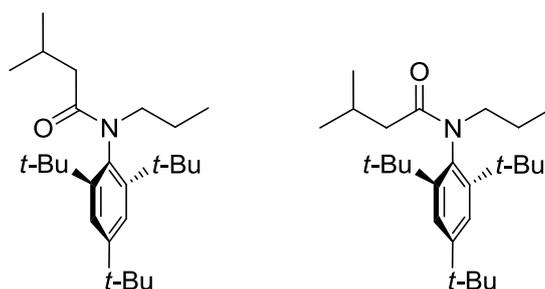


アセトアニリドエノラートのアルキル化の一般的実験操作と同様の手順により, *E-6a* (104 mg, 0.3 mmol) と臭化 *n*-プロピルより *Z-7e* ならびに *E-7e* の混合物を得た. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 20) で精製し, *Z-7e* ならびに *E-7e* の混合物 (98 mg, 84 %, *Z/E* = 6.2) を得た. *Z-7e* (less polar) 及び *E-7e* (more polar) は, 中圧液体クロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 20) にて分離した.

Z-7e: 白色結晶物質; mp 97-98 °C; IR (KBr) 1645 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.36 (2H, s), 3.37-3.42 (2H, m), 2.24 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.65 (2H, quint, *J* = 7.5 Hz), 1.39 (2H, sext, *J* = 7.5 Hz), 1.33 (18H, s), 1.28 (9H, s), 1.02-1.14 (2H, m), 0.94 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 0.85 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 174.7, 148.0, 146.7, 132.0, 125.0, 53.2, 37.3, 34.8, 34.6, 33.1, 31.3, 26.3, 22.7, 20.3, 14.0, 11.6; MS (*m/z*) 388 (MH⁺); HRMS Calcd for C₂₆H₄₅NO (MH⁺) 388.3579. Found: 388.3582.

E-7e: 白色結晶物質; mp 98-99 °C; IR (KBr) 1647 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.39 (2H, s), 3.40-3.47 (2H, m), 1.96 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.59 (2H, quint, *J* = 7.8 Hz), 1.32 (18H, s), 1.31 (9H, s), 1.24 (2H, sextet, *J* = 7.8 Hz), 0.97-1.10 (2H, m), 0.86 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 0.83 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 174.0, 149.0, 146.8, 131.8, 125.9, 51.8, 37.6, 35.9, 34.7, 33.5, 31.3, 26.6, 22.6, 19.5, 14.0, 11.6; MS (*m/z*) 388 (MH⁺); HRMS Calcd for C₂₆H₄₅NO (MH⁺) 388.3579. Found: 388.3584.

(Z)- and (E)-3-Methyl-N-(n-propyl)-N-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)butanamide (Z-7f and E-7f).



アセトアニリドエノラートのアルキル化の一般的実験操作と同様の手順により, *E-6a* (104 mg, 0.3 mmol) とヨウ化イソプロピルより *Z-7f* ならびに *E-7f* の混合物を得た. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 20) で精製し, *Z-7f* ならびに *E-7f* の混合物 (83 mg, 71 %, *Z/E* = 15.4) を得た. *Z-7f* (less polar) 及び *E-7f* (more polar) は, 中圧液体クロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 50) にて分離した.

Z-7f: 白色結晶物質; mp 107 °C; IR (KBr) 1658 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.37 (2H, s), 3.35-3.39 (2H, m), 2.27 (1H, nonet, *J* = 6.4 Hz), 2.11 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.34 (18H, s), 1.29 (9H, s), 1.03-1.13 (2H, m), 1.00 (6H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.85 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 173.9, 148.0, 146.7, 131.7, 125.0, 53.0, 44.3, 37.3, 34.6, 33.1, 31.3, 24.0, 23.0, 20.3, 11.6; MS (*m/z*) 388 (MH⁺); Anal. Calcd for C₂₆H₄₅NO: C, 80.56; H, 11.70; N, 3.61. Found: C, 80.41; H, 11.54; N, 3.75.

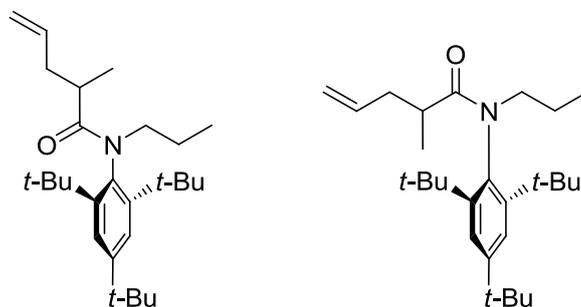
E-7f: 白色結晶物質; mp 117-118 °C; IR (KBr) 1655 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.40 (2H, s), 3.42-3.46 (2H, m), 2.17 (1H, sept and triplet, *J* = 6.4, 7.2 Hz), 1.85 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.34 (18H, s), 1.32 (9H, s), 0.99-1.09 (2H, m), 0.91 (6H, d, *J* = 7.2 Hz), 0.87 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 173.3, 149.0, 146.6, 131.6, 126.1, 51.7, 45.0, 37.5, 34.7, 33.5, 31.3, 24.3, 23.3, 19.4, 11.6; MS (*m/z*) 388 (MH⁺); Anal. Calcd for C₂₆H₄₅NO: C, 80.56; H, 11.70; N, 3.61. Found: C, 80.33; H, 11.54; N, 3.72.

第三節 プロピオンアニリドの α -アルキル化による異性化

プロピオンアニリドエノラートのアルキル化; 一般的実験操作

アルゴン雰囲気下, *E*-**7a** (107 mg, 0.3 mmol) の THF 溶液 (4 mL) に *n*-BuLi (0.36 mL, 1.6 M ヘキサン溶液) を加え, 室温で 30 分間攪拌した後, 反応溶液に臭化アニリル (73 mg, 0.6 mmol) の THF 溶液 (1.0 mL) を 5 分間掛けて加え, 室温で 30 分間攪拌した. 反応溶液に 2% 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した. 有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した. 濾過, 減圧下濃縮後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 25) で精製し, **Z-8b** ならびに *E*-**8b** の混合物 (118 mg, 98 %, *Z/E* = 6.8) を得た. **Z-8b** (less polar) 及び *E*-**8b** (more polar) は, 中圧液体クロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 20) にて分離した.

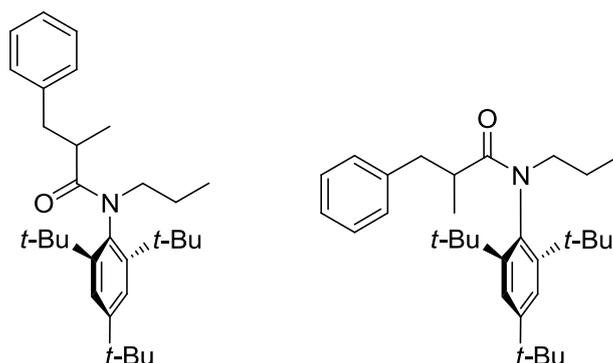
(Z)- and (E)-N-(n-propyl)-N-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)-2-methyl-4-pentenamide (Z-8b and E-8b).



Z-8b: 白色結晶物質; mp 101-103 °C; IR (KBr) 1639 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38 (2H, s), 5.83 (1H, dddd, $J = 6.4, 8.2, 10.1, 16.9$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 16.9$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 10.1$ Hz), 3.46-3.57 (2H, m), 2.68 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.21 (1H, td, $J = 8.7, 14.2$ Hz), 1.36 (9H, s), 1.35 (9H, s), 1.29 (9H, s), 1.16 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.03-1.14 (2H, m), 0.84 (3H, t, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 176.9, 147.9, 146.8, 146.7, 136.5, 132.7, 125.2, 125.0, 116.9, 53.1, 37.6, 37.5, 37.1, 36.9, 34.6, 33.4, 31.3, 20.4, 15.5, 11.6; MS (m/z) 400 (MH^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}$: C, 81.14; H, 11.35; N, 3.50. Found: C, 80.68; H, 11.22; N, 3.50.

E-8b: 白色結晶物質; mp 92-94 °C; IR (KBr) 1641 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.41 (2H, s), 5.54 (1H, dddd, $J = 6.4, 8.2, 10.5, 17.0$ Hz), 4.92 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 4.89 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 3.42-3.48 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.08-2.25 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.35 (9H, s), 1.31 (9H, s), 1.04-1.17 (2H, m), 1.02 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 176.8, 148.9, 147.3, 147.1, 136.0, 130.7, 126.4, 116.8, 52.8, 37.72, 37.70, 37.6, 36.6, 34.6, 33.8, 33.7, 31.2, 19.5, 16.5, 11.6; MS (m/z) 400 (MH^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}$: C, 81.14; H, 11.35; N, 3.50. Found: C, 80.76; H, 11.34; N, 3.54.

(Z)- and (E)-N-(n-propyl)-N-(2,4,6-tri-*tert*-butylphenyl)-2-methyl-3-phenylpropamide (Z-8c and E-8c).

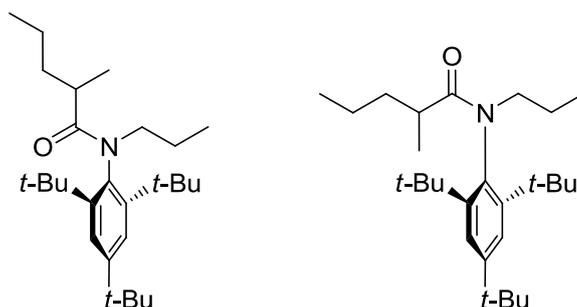


プロピオンアニリドエノラートのアルキル化の一般的実験操作と同様の手順により, *E*-7a (107 mg, 0.3 mmol) と臭化ベンジルより *Z*-8c ならびに *E*-8c の混合物を得た. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 23) で精製し, *Z*-8c ならびに *E*-8c の混合物 (126 mg, 93 %, *Z/E* = 8.6) を得た. *Z*-8c (less polar) 及び *E*-8c (more polar) は, 中圧液体クロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 20) にて分離した.

Z-8c: 白色結晶物質; mp 91-93 °C; IR (KBr) 1653 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.40 (2H, s), 7.28-7.33 (2H, m), 7.19-7.23 (3H, m), 3.62 (1H, dt, *J* = 6.0, 10.5 Hz), 3.54 (1H, dt, *J* = 6.0, 10.5 Hz), 3.14 (1H, dd, *J* = 3.7, 13.3 Hz), 2.89 (1H, dqd, *J* = 3.7, 6.9, 10.1 Hz), 2.66 (1H, dd, *J* = 10.1, 13.3 Hz), 1.38 (9H, s), 1.35 (9H, s), 1.30 (9H, s), 1.12 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.06-1.18 (2H, m), 0.87 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 176.9, 148.0, 146.9, 146.6, 140.4, 132.6, 129.5, 128.3, 126.1, 125.2, 125.1, 53.2, 39.6, 39.1, 37.7, 37.5, 34.6, 33.4, 33.3, 31.3, 20.4, 15.4, 11.6; MS (*m/z*) 450 (MH⁺); Anal. Calcd for C₃₁H₄₇NO: C, 82.79; H, 10.53; N, 3.11. Found: C, 82.47; H, 10.50; N, 3.15.

E-8c: 白色結晶物質; mp 143-144 °C; IR (KBr) 1645 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.50 (2H, dd, *J* = 2.3, 10.5 Hz), 7.06-7.15 (3H, m), 6.63 (2H, dd, *J* = 2.3, 7.8 Hz), 3.56 (1H, dt, *J* = 6.5, 14.6 Hz), 3.50 (1H, dt, *J* = 6.5, 14.6 Hz), 2.99 (1H, d, *J* = 11.9 Hz), 2.46 (1H, m), 2.38 (1H, t, *J* = 11.9 Hz), 1.43 (9H, s), 1.38 (9H, s), 1.34 (9H, s), 1.17-1.27 (2H, m), 0.94 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.92 (3H, t, *J* = 6.0 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 176.5, 149.2, 147.5, 147.4, 139.9, 131.1, 129.0, 128.1, 126.62, 126.57, 125.9, 52.8, 39.5, 39.0, 37.9, 37.8, 34.7, 33.9, 33.6, 31.3, 19.5, 15.8, 11.6; MS (*m/z*) 450 (MH⁺); Anal. Calcd for C₃₁H₄₇NO: C, 82.79; H, 10.53; N, 3.11. Found: C, 82.42; H, 10.43; N, 3.15

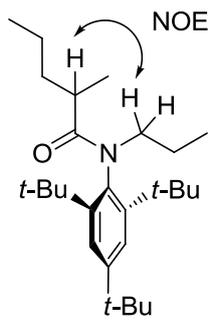
(Z)- and (E)-N-(n-propyl)-N-(2,4,6-tri-tert-butylphenyl)-2-methylpentanamide (Z-8e and E-8e).



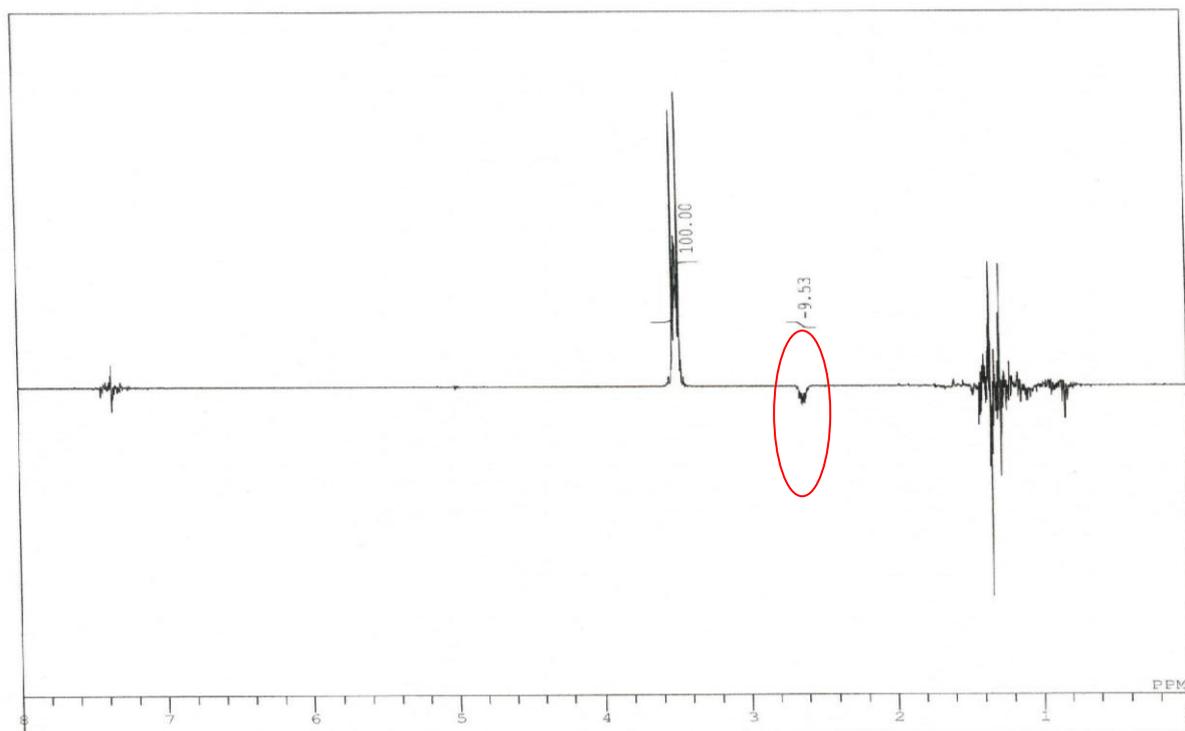
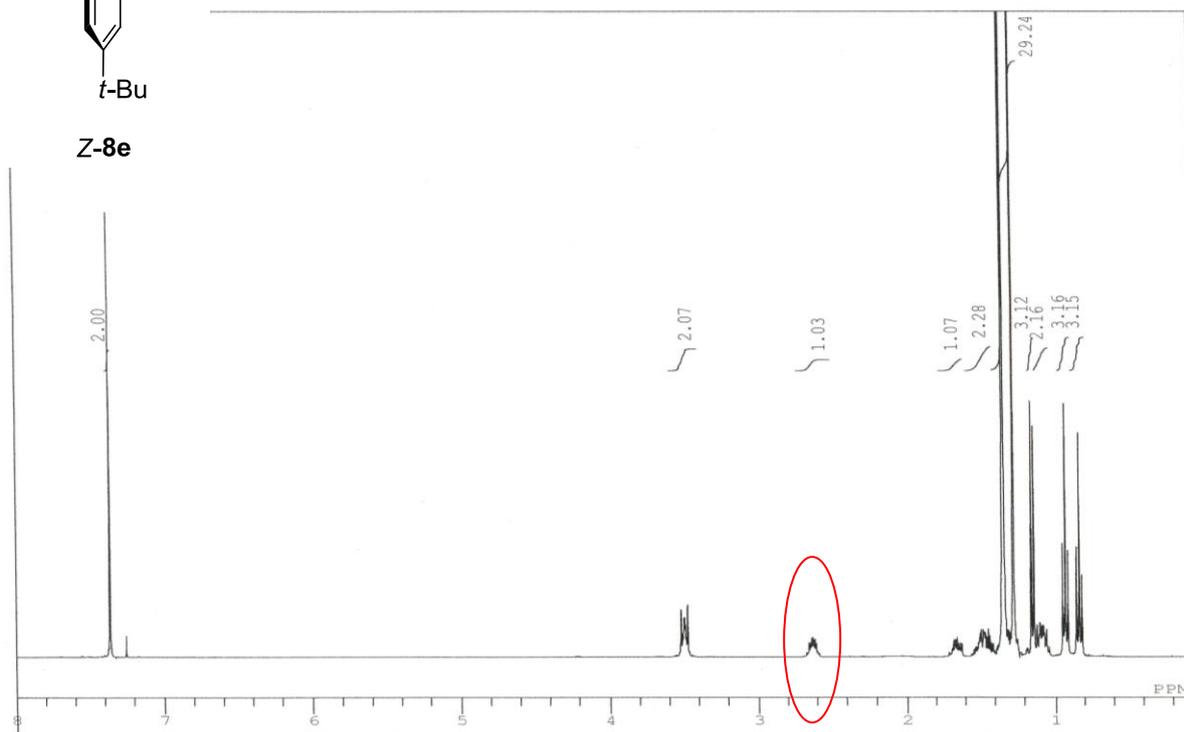
プロピオンアニリドエノラートのアルキル化の一般的実験操作と同様の手順により, *E*-7a (107 mg, 0.3 mmol) と臭化 *n*-プロピルより *Z*-8e ならびに *E*-8e の混合物を得た. 同様の後処理後, 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 20) で精製し, *Z*-8e ならびに *E*-8e の混合物 (88 mg, 73 %, *Z/E* = 46) を得た. *Z*-8e (less polar) 及び *E*-8e (more polar) は, 中圧液体クロマト (ヘキサン/酢酸エチル = 20) にて分離した.

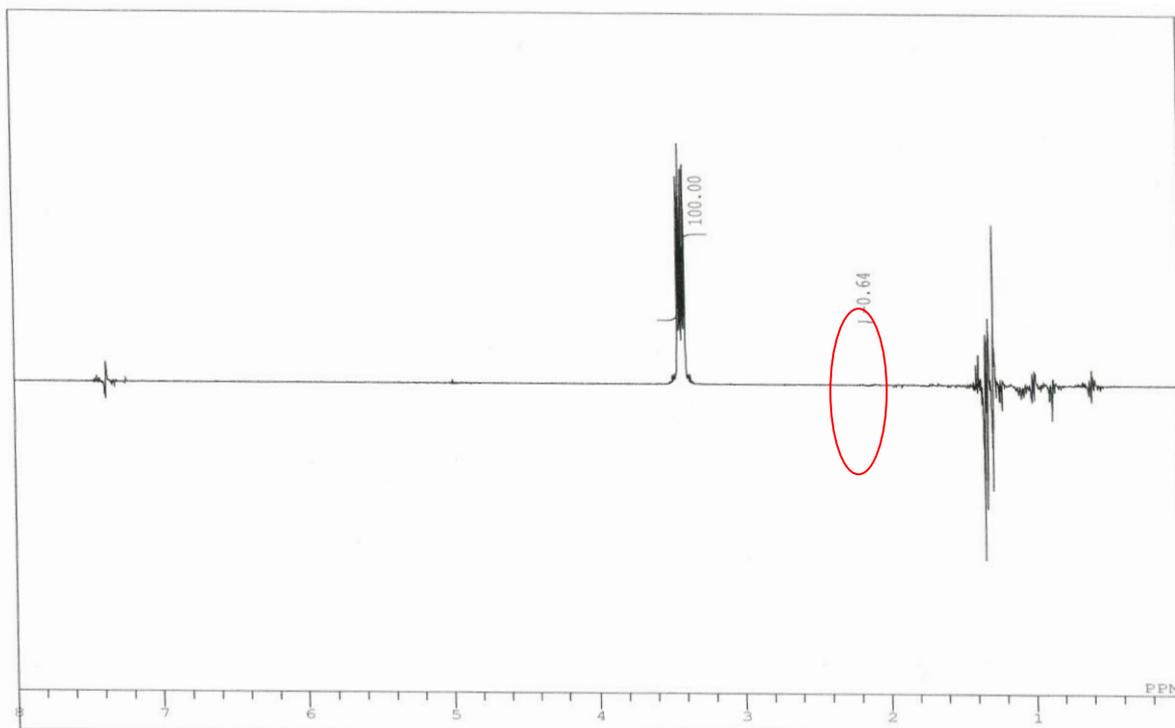
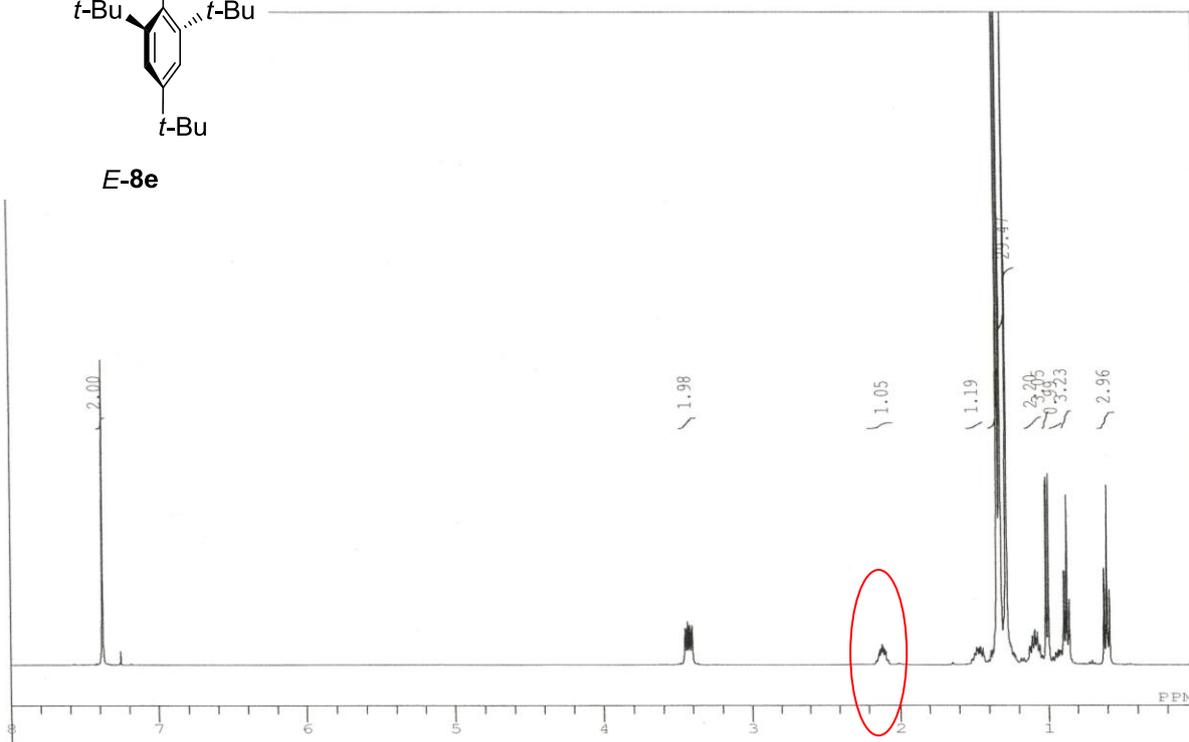
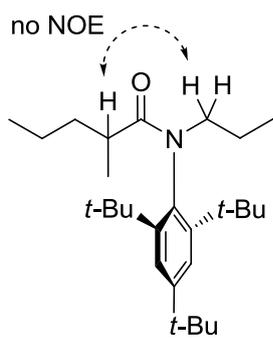
Z-8e: 白色結晶物質; mp 110-111 °C; IR (KBr) 1639 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.37 (2H, s), 3.46-3.53 (2H, m), 2.63 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.42-1.57 (2H, m), 1.35 (9H, s), 1.34 (9H, s), 1.30-1.40 (1H, m), 1.28 (9H, s), 1.15 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.04-1.13 (2H, m), 0.93 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 0.84 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 177.5, 147.8, 146.9, 146.8, 132.8, 125.1, 125.0, 53.1, 37.5, 36.6, 34.5, 34.4, 33.3, 31.3, 20.4, 20.0, 15.6, 14.1, 11.6; MS (*m/z*) 402 (MH⁺); Anal. Calcd for C₂₇H₄₇NO: C, 80.74; H, 11.79; N, 3.49. Found: C, 80.59; H, 11.71; N, 3.54.

E-8e: 白色結晶物質; mp 85-87 °C; IR (KBr) 1637 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.38 (2H, s), 3.35-3.50 (2H, m), 2.07-2.19 (1H, m), 1.47 (1H, m), 1.21-1.40 (2H, m), 1.34 (9H, s), 1.33 (9H, s), 1.29 (9H, s), 1.04-1.14 (2H, m), 1.01 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.93 (1H, m), 0.88 (3H, t, *J* = 7.3 Hz), 0.61 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 177.5, 148.8, 147.23, 147.16, 130.8, 126.31, 126.28, 52.7, 37.7, 37.6, 36.4, 34.8, 34.6, 33.7, 33.6, 31.2, 19.5, 19.4, 16.2, 13.3, 11.6; MS (*m/z*) 402 (MH⁺); Anal. Calcd for C₂₇H₄₇NO: C, 80.74; H, 11.79; N, 3.49. Found: C, 80.31; H, 11.64; N, 3.48.



Z-8e





引用文献

1. (a) L. A. LaPlanche, M. T. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3278. (b) J. D. Rae, *Can. J. Chem.* **1967**, *44*, 1344. (c) W. E. Stewart, T. H. Siddall. III, *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 517. (d) S. Kashio, K. Ito, M. Haisa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 365. (e) M. Moriyasu, A. Kato, Y. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 939.
2. (a) 棚谷 綾, 東屋 功, 影近 弘之, 有機合成化学協会誌 **2000**, *58*, 556. (b) R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. DeGrado, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219. (c) D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893. (d) J. Clayden, W. J. Moran, P. J. Edwards, S. R. LaPlante, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6398.
3. P. Gund, T. Y. Shen, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1146.
4. H. Kagechika, E. Kawachi, Y. Hashimoto, T. Himi, K. Shudo, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2182.
5. (a) H. W. Gschwend, A. O. Lee, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2169. (b) V. Sniekus, J. C. Cueva, C. P. Solan, H. Liu, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 896. (c) T. Ishikawa, M. Senzaki, R. Kadoya, N. Miyake, M. Izawa, S. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4607. (d) R. A. Bragg, J. Clayden, G. A. Morris, J. H. Pink, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1279.
6. (a) R. Yamasaki, A. Tanatani, I. Azumaya, S. Saito, K. Yamaguchi, H. Kagechika, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1265. (b) I. Okamoto, R. Yamasaki, M. Sawamura, T. Kato, N. Nagayama, T. Takeya, O. Tamura, H. Masu, I. Azumaya, K. Yamaguchi, H. Kagechika, A. Tanatani, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5545.
7. (a) J. P. Chupp, J. F. Olin, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2297. (b) W. T. Molin, C. A. Porter, J. P. Chupp, K. Naylor, *Pest. Biochem. Phys.* **1990**, *36*, 277.
8. (a) H. A. Staab, D. Lauer, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4593. (b) H. A. Staab, D. Lauer, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 864.
9. (a) A. Mannschreck, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 1341. (b) L. Toldy, L. Radics, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 4753. (c) R. Schlecker, D. Seebach, W. Lubosch, *Helv. Chim. Acta.* **1978**, *61*, 512. (d) D. Seebach, W. Wykypiel, W. Lubosch, H. O. Kalinowski, *Helv. Chim. Acta.* **1978**, *61*, 3100. (e) K. C. Rice, A. Brossi, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 592. (f) P. Beak, W. J. Zajdel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1010. (g) D. R. Hay, Z. Song, S. G. Smith, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8145. (h) F. Yokokawa, H. Sameshima, T. Shioiri, *Synlett* **2001**, 986. (i) S. Deng, J. Taunton, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 916. (j) L. T. Tan, R. T. Williams, W. H. Gerwick, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 419.

10. (a) 北川 理, 田口 武夫 有機合成化学協会誌, **2001**, *59*, 680. (b) 高橋 昌志, 北川 理 有機合成化学協会誌, **2011**, *69*, 985.
11. O. Kitagawa, M. Yoshikawa, H. Tanabe, T. Morita, M. Takahashi, Y. Dobashi, T. Taguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12923.
12. H. Kessler, A. Rieker, *Liebigs. Ann. Chem.* **1967**, *708*, 57.
13. Similar solvent effect was also observed in other secondary amides. (a) A. Radzicka, L. Pederson, R. Wolfenden, *Biochemistry* **1988**, *27*, 4538. (b) C. C. Forbes, A. M. Beatty, B. D. Smith, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3595.
14. G. V. Zyryanov, E. M. Hampe, D. M. Rudkevich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3854.
15. (a) A. Itai, Y. Triumi, N. Tomioka, H. Kagechika, I. Azumaya, K. Shudo, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6177. (b) S. Saito, Y. Triumi, N. Tomioka, A. Itai, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4715.
16. (a) 辻 二郎 有機合成化学協会誌, **1999**, *57*, 1036. (b) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385.
17. (a) L. E. Overman, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 218. (b) T. Ikariya, Y. Ishikawa, K. Hirai, S. Yoshikawa, *Chem. Lett.* **1982**, 1815. (c) T. G. Schenck, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2058. (d) M. Calter, T. K. Hollis, L. E. Overman, J. Ziller, C. G. Zipp, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1449.
18. X. Li, D. P. Curran, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 612.
19. M. Nakamura, I. Takahashi, S. Yamada, Y. Dobashi, O. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 53.
20. (a) B. F. Pederson, B. Pederson, *Tetrahedron Lett.* **1956**, 2995. (b) I. Azumaya, K. Yamaguchi, I. Okamoto, H. Kagechika, K. Shudo, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9083.
21. D. P. Curran, G. R. Hale, S. J. Geib, A. Balog, Q. B. Cass, A. L. G. Degani, M. Z. Hemandes, L. C. G. Freitas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3955.
22. M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz, S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery, *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 1347.
23. (a) 香月 勲, 山口 勝 有機合成化学協会誌, **1986**, *44*, 532. (b) D. A. Evans, In *Asymmetric Synthesis*; J. D. Morrison, Ed.; Academic Press: New York, 1984; Vol. 3, p 84. (c) Y. Kawanami, Y. Ito, T. Kitagawa, Y. Taniguchi, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 857. (d) A. D. Hughes, D. A. Price, N. S. Simpkins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1295. (e) K. J. Kolonk, I. A. Guzei, H. J. Reich, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6163.

謝辞

本研究に際し、終始厚情なる御指導、御鞭撻を賜りました恩師 芝浦工業大学北川 理教授に深甚なる感謝の意を表します。

また、数多くの有益な御助言、御指導を頂きました東京薬科大学 田口 武夫名誉教授に心より感謝致します。

日ごろより暖かい御支援を賜りました東京薬科大学 矢内 光助教をはじめとする有機合成化学教室の皆様に深く感謝致します。

種々の機器分析を行っていただきました東京薬科大学中央分析センターの方々に、感謝の意を表します。

本研究に御協力いただきました中村 雅修士, 大西 裕介修士, 高橋 功修士, 塚越 詩織氏に深く感謝致します。

さらに、有益な御助言ならびに御協力を頂きました東京薬科大学薬学基礎実習教育センターの土橋 保夫准教授に深く感謝致します。

最後に、私事ながら著者の研究生生活を支えてくれた両親と本論文作成を暖かく見守ってくれた妻 南海子と愛娘 奈緒に心から感謝します。