

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 薬科学 )	氏名	琴森 友理
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論 文 題 目 $\alpha$ -ニトリルカルバニオンの求電子置換反応の立体過程			
論文審査担当者 主 査 松浪 勝義 教授 印 審査委員 紙谷 浩之 教授 審査委員 的場 康幸 准教授			
〔論文審査の要旨〕  ハロゲン化アルキルなどの脱離基をもつ求電子剤と求核剤との二分子求核置換 ( $S_N2$ ) 反応の立体化学に関しては、脱離基に対する求核剤の背面攻撃を経る立体反転で進行することが確立されているのに対し、二分子求電子置換 ( $S_E2$ ) 反応の立体過程については立体保持、立体反転の両方が知られており、両過程共に軌道対称性の要請を満たしている。本研究は、立体化学的に極めて不安定な $\alpha$ -ニトリルカルバニオンの求電子置換反応の立体過程を環状、鎖状の両方の基質について明らかにしたことを内容とするものである。 環状の基質として <i>N</i> -Boc および <i>N</i> -carbamoyl-2-cyano-6-methylpiperidine の脱プロトン化/ベンゾイル化を検討した。まず、6 位のメチル基の立体効果を評価する目的で、メチル基と 2 位のシアノ基が <i>trans</i> 配置の <i>N</i> -Boc 誘導体、 <i>N</i> -carbamoyl 誘導体に塩基 (LiTMP、MHMDS (M = Li, Na, K)) を加えて完全にケテンイミネートにした後、塩化ベンゾイルを加えたところ、立体反転成績体のみが生成した。したがって、立体化学的情報を失ってケテンイミネートを経由する場合には、完全に立体反転で進行することが判明した。そこで、この両基質に対し、THF 中、塩化ベンゾイル存在下、 $-60\text{ }^\circ\text{C}$ において塩基を加えるという条件で反応を行ったところ、 <i>N</i> -carbamoyl 誘導体の場合全ての塩基において立体保持が優先し、KHMDS を用いた場合に保持:反転 = 94:6 で成績体が得られた。			

*N*-Boc 誘導体の場合、LiTMP、LiHMDS では立体反転成績体が優先したが、KHMDS、NaHMDS で保持:反転が 50:50 程度であった。また、反応性の異なる求電子剤を用いて反応を行ったところ、その求電子性が高いほど立体保持の割合が増加した。これらの結果から、(i) カルバニオンがその立体情報を失わない限り立体保持成績体が生成すること、(ii) よりキレーション能の高いカルバモイル誘導体の方が高い割合で立体保持成績体を与えること、(iii) 対カチオンのイオン性が高く ( $K > Na > Li$ )、求電子剤の反応性が高い、すなわちカルバニオンの求電子剤による捕捉が速くなるほど立体保持の割合が高くなることが明らかとなった。

環状カルバニオンと比較して立体化学的に不安定な鎖状の  $\alpha$ -ニトリルカルバニオンの求電子置換反応の立体過程を明らかにするために、*N*-carbamoyl 誘導体に加えて、*N*-methoxycarbonyl 誘導体、*O*-carbamoyl および *O*-methoxycarbonyl 誘導体について種々の塩基を用いてベンゾイル化反応を行った。その結果、*O*-carbamoyl および *O*-methoxycarbonyl 誘導体ではほぼラセミ化してしまうことから、酸素原子よりも窒素原子の方が  $\alpha$ -カルバニオンの立体化学的安定性が高いことが明らかになった。また、興味深いことにピペリジン誘導体の場合とは異なり、立体保持、立体反転の両方の経路で進行することが判明した。すなわち、*N*-carbamoyl 誘導体では、強塩基である LDA では立体反転で反応が進行するのに対し、MHMDS では立体保持で進行する。これは、LDA と比較して塩基性が低い MHMDS 塩基の場合、脱プロトン化の際に塩化ベンゾイルが塩基に配位するためと考えられる。ほぼ完全な選択性で成績体が得られる *N*-carbamoyl 誘導体に対し、*N*-methoxycarbonyl 誘導体の場合、立体保持/反転の経路が競合することにより、選択性が見かけ上 *N*-カルバモイル誘導体よりも低くなる。特に LiHMDS の場合は選択性が逆転し、立体反転成績体が主成績体となった。この結果は、カルバニオンの構造が反応の立体保持、立体反転に大きな影響を及ぼすことを示唆している。

以上、著者は、これまでに、立体化学的に非常に不安定であるため、エナンチオ選択的な求電子置換反応自体が不可能とされていた  $\alpha$ -ニトリルカルバニオンの求電子剤による捕捉に成功し、その立体過程の詳細を明らかにした。塩基を変えるのみで両エナンチオマーの合成が可能という、本反応の極めて特異な性質は、基礎有機化学の領域のみならず合成化学的観点からも注目される結果である。

よって審査委員会全員は、本論文が著者に博士（薬科学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。