

第 8 号様式

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (薬科学)	氏名	安藤 雅史
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論 文 題 目			
累積二重結合化合物のエナンチオ選択的合成におけるシアノ基の活用			
論文審査担当者			
主 査 小池 透 教授			印
審査委員 紙谷 浩之 教授			
審査委員 杉本 幸子 講師			
〔論文審査の要旨〕			
<p>ニトリル誘導体は<math>\alpha</math>-水素の脱プロトン化によってケトンエノレートやエステルエノレートに対応するケテンイミネートとなり、<math>\alpha</math>-位への置換基の導入が可能となる。特に直線構造に起因する低い立体要求性から、立体障害の大きな求電子剤との反応で威力を発揮する点で、ケトンエノレート等と比較して優れているため最近注目を集め始めている。さらにニトリル誘導体のユニークな点は、ハロアルカンに対するシアニドイオンによる求核置換反応やアルデヒドへの付加反応などによって、シアノ基自体を直接炭素骨格に導入可能なことで、これによって合成手法における自由度が格段に高められる。本研究は、(1) シアニドイオンをアシルシランにエナンチオ選択的に付加させることを引き金としてニトリルカルバニオンを発生させ、その後の連続反応により累積二重結合化合物であるアレン誘導体をエナンチオ選択的に合成する方法論の開発、(2) <math>\alpha</math>-ニトリルカルバニオンが窒素上で求電子剤と反応すれば軸不斉を持ちうるケテンイミンとなることに着目した基礎的な研究、およびその過程で見いだした <i>N</i>-シリルケテンイミンの空気酸化反応の開発、を内容とするものである。</p> <p>まず、(1) について、<math>\gamma</math>-ブromo-<math>\alpha, \beta, \gamma, \delta</math>-不飽和アシルシランをジクロロメタン/水の二相系溶媒中、相関移動触媒である臭化テトラブチルアンモニウム存在下、KCN と反応させたところ、シアニドイオンの付加/Brook 転位/臭素置換基の 1,4-脱離が連続的</p>			

に進行し、2-シアノ-2-シロキシビニルアレン誘導体が好収率で得られた。さらに反応条件を精査した結果、トルエン/クロロホルム/水 (3:7:10) 中、2 当量の KCN および 10 mol% の相関移動触媒を用いて反応を行った場合に、収率 92% という最も良い結果が得られた。本反応においてキラルなシアニド源を用いればエナンチオ選択的反応に拡張できる可能性があるが、これまでにキラルなシアニド源を用いた反応はほとんど存在しなかった。著者はキラルな相関移動触媒として入手容易なシンコナルカロイドから導かれる四級アンモニウム塩に着目し、臭化テトラブチルアンモニウムで確立した条件下反応を行ったところ、最大エナンチオマー比 79:21 で対応するアレン誘導体が得られた。主成績体の絶対配置は既知化合物への誘導化によって *R* と決定した。さらに反応機構を明らかにする目的で、アシルシランに対する求核剤を、中間体の単離が可能であるヒドリドに変えて反応を行い、単離したシリルアルコールとアレン成績体との絶対配置の関係から、切断される炭素-ケイ素結合と脱離する臭素原子との関係が *syn* 配置である共役 *syn*-1, 4-脱離機構で進行していることを明らかにした。

(2) について、求電子剤が  $\alpha$ -ニトリルカルバニオンの窒素原子上で反応して生成するケテンイミンは、アレンと同様に累積二重結合化合物の一種であり、原理的に軸不斉が存在する。しかし、そのラセミ化のエネルギー障壁は 10 kcal/mol 程度と見積もられており、これまでに単一のエナンチオマーは検出されていない。著者は、キラル  $\alpha$ -ニトリルカルバニオンの中心性不斉をケテンイミンの軸不斉に転写することを究極の目的として、*N*-シリルケテンイミンの発生条件を検討した。*N*-シリルケテンイミンは文献既知で比較的安定な化合物であるが、低温での発生を確認したという報告例はこれまで無かった。種々検討した結果、シリルケテンイミンは -80 °C 程度の低温でも発生可能でアルデヒドなどの求電子剤と反応し得るといふ知見が得られたことから、不斉反応への今後の展開が期待される。さらに反応開発の過程で、*N*-シリルケテンイミンは空気中で酸化され、 $\alpha$ -ケトアミドに変換されることも明らかにした。*N*-シリルケテンイミンの空気酸化反応は全く知られていないこと、また、 $\alpha$ -ケトアミド自体有用な合成中間体だが効率的な合成法が無いことから、反応機構を検討することとし、脱気・遮光、一重項酸素発生、脱水・加水などの条件下での反応を行った結果、三重項酸素による 1,2-dioxetanimine もしくは 1,2-dioxane を経る反応機構を提出した。

以上の結果から、本論文はシアノ基の性質を利用して、合成化学的に有用な累積二重結合化合物であるアレンのエナンチオ選択的合成法の開発に成功したことを示した。またケテンイミンに関する基礎的な研究を行い、それらの情報は有機化学的に極めて有用である。

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。