

氏名	キム 金 鍾 喆
学位(専攻分野)	博士 (人間・環境学)
学位記番号	人博第195号
学位授与の日付	平成15年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	人間・環境学研究科人間・環境学専攻
学位論文題目	Nucleophilic Addition Reactions to Carbonyl Compounds under High Pressure Environment: (高圧環境におけるカルボニル化合物の求核付加反応)
論文調査委員	(主査) 教授 松本 澄 教授 山内 淳 教授 山口良平

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は高圧環境におけるアセトフェノンへのエナンチオ選択的シアノ化反応、及び近年グリーンケミストリーの面から着目されている多成分反応の例として Strecker 反応を取り上げ、この反応に関する2つの研究成果をまとめたものである。本論文は序論と総括から成る3章から成っている。

序論と総括では高圧力による化学反応の原理と高圧装置、各章以下で述べる研究の歴史的背景や最近の関連した研究の進歩について紹介するとともに、今回の研究対象として Strecker 反応を選択した理由と本論文がしめる意義を述べる。

第1章は、高圧環境におけるシンコナアルカロイド触媒を用いるアセトフェノンのエナンチオ選択的トリメチルシリルシアノ化反応に関する研究である。6種のシンコナアルカロイドを用いて、本反応における溶媒効果と触媒の分子構造の影響を検討した。その結果、本反応は溶媒に敏感であること、触媒の違いについてはその影響が小さく、キニンおよびシンコニンにおいて低いエナンチオ選択性(10%ee)しか得られないことがわかった。さらに、高圧環境において本反応を試みたが、エナンチオ選択性はさらに減少した。また、高圧下における本反応の機構について論述し、圧力の増加とともに ee は減少する現象を考察した。

第2章は高圧環境における多成分(3成分) Strecker 反応に関する研究である。種々のケトンを経質に用い、高圧下、アニリンおよびトリメチルシリルシアニド(TMSCN)を用いて同反応を試みた。その結果、常圧下では反応はほとんど進行しないが、圧力が大気圧から0.6GPaまで増加するにつれ、生成物の収率が大幅に増加した。これらの傾向は本反応が立体障害を受け、かつ多段階で進行していることを意味する。また、高圧下で様々なケトンを用いて反応基質の構造が反応性に及ぼす効果を比較、検討した。一般的にケトンの置換基が高くなるにつれ、生成物の収率は減少した。この結果は立体障害が増加することによると考えられ、上述の圧力効果の結果とよく一致している。

他方、2-アセトナフトンの生成物の収率がアセトフェノンより高いのは、反応中間体としてより安定なイミニウムイオンが形成された証拠と考えられる。また、1-及び2-アセトナフトンを比較すると1-アセトナフトンからの生成物の収率のほうが低かった。これはペリ(perい-)位置の水素の影響と思われる。これらの結果をふまえて、本反応の反応機構を以下のように推測した。すなわち、本反応はアニリンの窒素がケトンのアシル炭素を攻撃してアミノアルコールになり、続いて生成するイミニウムイオンに TMSCN が求核付加してアミノアミノニトリルが生成するものである。

第3章は高圧下における2重(double) Strecker 反応に関する研究である。複雑な分子を合成するには、例えば2重 Mannich 及び2重 Diels-Alder 反応のように2重連続反応が極めて有効である。そこで、従来ほとんど試みられていない3成分2重(double) Strecker 反応について検討した。まず1,4-ジアセチルベンゼン、アニリンおよび TMSCN を用いて圧力及び溶媒効果を調べた。その結果、常圧下では反応が進行しないが0.6GPaでは反応はスムーズに進行し、さらに溶媒の極性が増加するにつれ生成物の収率が増加した。溶媒の E_T^N 値と収率とをプロットしたところ良好な直線関係が得られたことから、本反応が溶媒の極性に非常に敏感であることが分かった。また、1,2-ジアミノベンゼンや1,4-ジアミノベン

ゼンと種々のケトンとの3成分2重 Strecker 反応についても試みた。一般に反応基質の立体障害が増加するにつれ生成物の収率は減少した。本反応は触媒や酸性反応剤などを使用しないことから環境にやさしく、さらにその後処理が簡便であること、および、他の多成分反応への応用が期待できることから、新規な合成方策として期待できる。

実験の部では、本研究の実験の詳細と種々の分析結果とを記述し、研究結果の一般性および再現性について述べた。

論文審査の結果の要旨

本論文は高圧環境におけるアセトフェノンへのエナンチオ選択的シアノ化反応及び、近年グリーンケミストリーの面から大いに注目されている多成分反応の1例である Strecker 反応に関する2つの研究をまとめたものである。得られた主な成果は以下の通りである。

1. トリアルキシルシリル基を有するキラルなシアノヒドリンは、有機合成化学におけるきわめて重要な化合物である。即ち、キラルなシアノヒドリンはキラルなアミノ酸、テトロニク酸、アミノアルコールなどの基礎的合成中間体であって、工業的には重要なドーパミンとセロトニン、メラトニンなどの合成中間体として利用されている。また、トリアルキシルシリル基は官能基の保護基として利用され、容易に脱離が可能という利点を有する。従って、エナンチオ選択的シアノ化反応に関する研究は過去10年以上にわたり活発に行なわれており、例えば柴崎らは合成した触媒を用いて良い結果を報告している。本論文では、安価なシンコナルカロイド触媒を用いるアセトフェノンのエナンチオ選択的トリメチルシリルシアノ化反応について検討している。一般に溶媒の極性の増加とともに収率は増加するものの、不斉収率 (ee) は低下した。また、6種のシンコナルカロイドを用いて、触媒の分子構造の影響を比較した。残念ながら、キニンおよびシンコニンにおいて、低いエナンチオ選択性 (10% ee) 程度しか得られず、この理由は明らかにされていない。さらに、高圧環境における同反応を試みたが圧力の上昇とともに不斉収率がさらに低下することを見出ししている。この現象を説明するために反応の遷移状態を推論し、高圧下で不斉収率が低下する理由について論じている。このように圧力の上昇とともに不斉収率が低下する現象は Henry 反応, Michael 反応, および Baylis-Hillman 反応でも見られているが、高圧下での不斉反応例が極めて少ないことに鑑みて、今後、高圧下での不斉反応を行うにあたって、分子設計をも含めて重要な指針を与えるものと考えられる。

2. Wender らが提案した環境低減型 '理想的有機合成' とは時間と費用、全収率、安全性、環境親和性などを最適化し、目的化合物を合成することである。多成分反応は理想的有機合成の一つであり、One-pot で目的化合物が得られるので、最近多成分反応についての研究が活発に行なわれている。これまで、ケトンを用いた多成分 Strecker 反応に関する研究はほとんど報告されていない。本論文では、常圧、無触媒下で種々のケトンとアニリンおよびトリメチルシリルシアニド (TMSCN) を用いて多成分 Strecker 反応を試みている。常圧下ではケトンの立体障害によって生成物はほとんど得られない。ところが、常圧から 0.6 GPa まで圧力を上げると、目的生成物の収率はドラマチックに増加することが立証している。しかし、高圧下でもケトンの置換基が嵩高くなるにつれ、生成物の収率は減少している。2-アセトナフトンからの生成物の収率がアセトフェノンの場合より高いことから、この反応の中間体はイミニウムイオンであることを示唆している。次に、1-アセトナフトンからの生成物の収率が2-アセトナフトンの場合より低かったことをペリ (peri-) 位水素による立体障害であると解釈し、さらに、9-メチルアントラセンの場合に同反応が全く進行しなかった結果をペリ位水素が2重に影響したためであると結論している。

3. 例えば、2重 Mannich 及び2重 Diels-Alder 反応等の2重連続反応は複雑な目的化合物を簡便且つ環境低減的に合成できるので極めて有用な手法である。しかし、3成分2重 (double) Strecker 反応についてはほとんど研究されていない。本論文では、1,4-ジアセチルベンゼン、アニリンおよび TMSCN を用いて同反応の圧力及び溶媒効果を検討している。0.6 GPa では反応はスムーズに進行し、さらに溶媒の極性が増加するにつれ生成物の収率が向上した。興味深いことに、溶媒の E_T^N 値と収率とをプロットしたところ良好な直線関係が得られたことは特筆に値する。さらに、高圧を利用して1,2-ジアミノベンゼンや1,4-ジアミノベンゼンと種々のケトンとの3成分2重 Strecker 反応にも成功しており、ビス-アミノニトリルを良好な収率で得ている。

以上、本論文は、高圧環境における不斉シリルシアノ化反応について、エナンチオ選択性の側面から研究し、常圧下では見られない特徴的な現象を明らかにすると同時に、高圧環境を用いて Strecker 反応の有用性を確立している。本研究での

新たな方法論の開発は、高圧不斉合成のみならず、不斉合成全般にわたる発展に貢献しており、学術上寄与するところが少なくない。また、本研究における合成的方策は環境調和型有機合成を指向したものであって、人間・環境学専攻、動態環境論講座における成果にふさわしいものと考えられる。本論文の研究成果の一部は、すでに学術雑誌（第1章の一部は、*Heterocycles*、第2章の一部は、*Tetrahedron Lett.*）に掲載されており、高い評価を受けている。本申請者が所属する動態環境論講座の目的の一つは、物質の動的挙動のメカニズムを明らかにしていくことにあるが、本研究はこの目的に沿った研究として高い評価できるとともに、今後の発展がさらに期待される。

よって、本論文は博士（人間・環境学）の学位論文として評価あるものと認める。また平成15年2月17日、論文内容とそれに関連した試問を行った結果、合格と認めた。