

氏 名	吉 岡 美 鶴 よし おか み つる
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 72 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 44 年 5 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	アルキルアルミニウム化合物を利用するハイドロサイア ネーション法に関する研究

論文調査委員	(主 査) 教 授 上尾庄次郎	教 授 岡田寿太郎	教 授 犬伏康夫
--------	--------------------	-----------	----------

### 論 文 内 容 の 要 旨

著者は、従来のシアン化アルカリなどを用いるハイドロサイアネーション（シアン化水素の付加反応）法と全く異なったアルキルアルミニウム化合物を利用する新しい強力なハイドロサイアネーション法を開発し、これを用いて従来の方法では困難であった種々のシアノ化合物の合成に成功した。

著者の開発したハイドロサイアネーション法は次の二つである。その一つは、アルキルアルミニウム ( $\text{AlR}_3$ ) とシアン化水素を用い、通常、テトラヒドロフラン中、室温で反応させる方法 (A法) で、他の一つは、シアン化アルキルアルミニウム ( $\text{R}_2\text{AlCN}$ ) を、非極性溶媒中で、通常室温以下で反応させる方法 (B法) である。

(1) A法とB法を種々の環状  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンの1.4-ハイドロサイアネーションに応用し、従来法に比し圧倒的な好収量で、対応する  $\beta$ -シアノケトン进行合成することができた。この中には従来の方法では得られなかった核間にシアノ基を有する多くの多環式化合物を含んでいる。

(2)  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンの新法による1.4-ハイドロサイアネーションの反応速度論的研究を行ない、次のような結論を得た。すなわち、A法は、プロトンまたはアルキルアルミニウムカチオン ( $\text{R}_2\text{Al}^+$ ) によるケトンの活性化と、シアン化アルキルアルミニートアニオン ( $\text{R}_3\text{AlCN}^-$ ) によるケトンの  $\beta$  位への求核的攻撃によるイオン反応と考えられ、B法は、中性の  $\text{R}_2\text{AlCN}$  分子によるケトンの活性化と、他の  $\text{R}_2\text{AlCN}$  分子によるケトンの  $\beta$  位への攻撃が協奏的に起こる反応である。また、A法は動力学的制御を受けた不可逆反応であるが、B法は、本質的には、熱力学的制御を受けた可逆反応であることを明らかにした。

(3) 多環式  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンのハイドロサイアネーションで導入されるシアノ基の優先配置（立体選択性）は、生成系にやや近いと仮定した遷移状態における環系の角のひずみと立体障害を考慮して推定する配置と一致することが明らかになった。

(4) 新ハイドロサイアネーション法を種々の  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボン酸誘導体の1.4-ハイドロサイアネーションに応用し、次に示すような反応が比較的円滑に進行することを明らかにした。

- (a)  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボン酸エステルより $\beta$ -シアノカルボン酸エステルの合成
- (b)  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボン酸シアニドまたは塩化物より $\beta$ -シアノカルボン酸の合成
- (c)  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボンチオール酸エステルより $\beta$ -シアノカルボンチオール酸の合成
- (5) 従来の方法では合成不可能であった $\beta$ -シアノアルデヒドを,  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルジミンのA法による1.4-ハイドロサイアネーションとそれにつづく加水分解を行なうことにより合成することができた。
- (6) 新法を $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -不飽和ケトン, 1.6-サイドロサイアネーションに適用すると, $\delta$ -シアノ- $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンが得られ, $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\alpha'$ ,  $\beta'$ -不飽和ケトンでは, $\beta$ 位または $\beta'$ 位にシアノ基の導入された二種類の共役ケトンが得られた。また, $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンのエナミンでも, 新法によるハイドロサイアネーションでは, $\beta$ -シアノケトンに導くことができた。さらに, この新ハイドロサイアネーション法は, 従来の方法では反応しなかったケトンからも $\alpha$ -シアノヒドリンを合成することができると判明した。
- (7) 新ハイドロサイアネーション法を種々のステロイド系エポキシドの開裂反応に適用すると, 従来の方法に比べてはるかに好収量で, $\beta$ -シアノヒドリンを合成することができた。

### 論文審査の結果の要旨

二重結合にシアン化水素を附加させる反応は古くから知られておりその試薬としては主としてシアン化アルカリが用いられて来たが, その反応の強さが充分でないため応用が限定されていた。著者は従来の方法と全く異なったアルキルアルミニウム化合物を利用する強力なハイドロサイアネーション法を開発することに成功した。

その方法は二つあり, 一つはアルキルアルミニウムとシアン水素を用いてテトラヒドロフラン中で反応させる方法であり, 他の一つはシアン化アルキルアルミニウムを非極性溶媒中で反応させる方法である。著者は両者を種々の $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンに応用して従来法にくらべてはるかに好収量で $\beta$ -シアノケトン体を得ることを明らかにし, またその反応速度論的ならびに反応機構的考察を行なった。また本法を $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -不飽和ケトン,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\alpha'$ ,  $\beta'$ -不飽和ケトン等に応用してそれぞれ $\delta$ -シアノ- $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトン,  $\beta$ または $\beta'$ -シアノケトンを得た。その他本法を $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボン酸, エステル, ニトリル, 酸塩化物, チオール酸エステル, アルジミン等に応用するとそれぞれ対応する $\beta$ -シアノ化合物をうることができ, またエポキシドの開裂によるシアンヒドリンの合成にも有利に用い得る。かくの如く本法は種々な複雑な化合物とりわけステロイド系化合物の合成に広い応用面を有し, 有機薬品合成化学上に貢献するところが多い。

よって本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。