

# 論文審査の結果の要旨

氏名 <sup>いく</sup>生 <sup>た</sup>田 <sup>やす</sup>靖 <sup>ひろ</sup>弘

本論文は4章から成り、第1章は序論、第2章はアミドエノラートの求核付加反応の場合、第3章はエステルエノラートの求核付加反応の場合、第4章は結論である。

近年、Meyersらは、天然物合成の鍵中間体として重要な二環性ラクタムエノラートのアルキル化反応で高選択的ジアステレオ面選択性を報告している。この反応は置換基の位置の相違、環酸素の位置の相違によって選択性が劇的に逆転することが分かっている。また、Rosenbergらは $\beta$ 位に様々な置換基を導入したブタン酸エステルエノラートのH/D交換反応において高選択的に $\alpha$ 生成物が得られることを報告している。この系は鎖状系であり、これまで面選択性の支配因子であるとされてきたアンチペリプラナー効果を検証するのに適している。筆者はこれらの面選択性の起源に興味をもち量子化学計算の手法により、これら二つの系について研究を行い、求電子反応に対する面選択性予測理論の構築を目指した。計算プログラムはGaussian 94, 98 および GAMESS を用い、溶媒効果 (PCM 法 および CPCM 法) を用いて面選択の起源を理解し、予測理論の構築を目的として当研究室で開発された EFOE モデルを適用することに成功した。具体的には次の2つのテーマである。

## (1) Meyers エノラートの面選択性

2-isopropyl-4-oxa-5-methyl-azabicyclo[3.3.0]octan-8-one (1), 2-isopropyl-3-oxa-azabicyclo[3.3.0]octan-8-one (2), 2,2-dimethyl-4-oxa-5-methyl-azabicyclo[3.3.0]octan-8-one (3) および 3,3-dimethyl-4-oxa-5-methyl-azabicyclo[3.3.0]octan-8-one (4)のアルキル化反応において 1, 3 は高選択的に endo (endo : exo = 99 : 1) 体を生成するが、2, 4 は高選択的に exo (exo : endo = 99 : 1) 体を生成する。これらの選択性の起源は明らかにされていない。この選択性の起源を明らかにするために 1,5-dimethylpyrrolidin-2-one (5)をモデル化合物として選択性の起源を詳細に検討した。5 の存在可能な化学種は 5 種類であるが、気相中で存在する主な化学種は C t-endo (98.3%) (Li が endo 側から C=C に配位) であった。このエノラート化学種に Exterior Frontier Orbital Extension Model (EFOE Model) を適用したところ、フロンティア軌道の広がり (EFOE density(%)) 及び試薬接近可能空間 (PDAS) が大きい側 (リチウムの存在する側) から反応が有利に進行することがわかった。遷移状態

も実験の選択性とよく一致したので、5の系では溶媒効果はあまり重要ではないことが分かった。

次に2のexo-選択性(99%)を検討したところ、Liが分子内で酸素原子に配位した3環性エノラートが最安定化学種であることがわかった。この化学種とMeBrとの反応のexo遷移状態が、分極が大きいために非常に大きな溶媒効果をうけることがexo選択性の原因であることを見いだした。この結果はTHFのような誘電率( $\epsilon = 7.53$  D)が小さい溶媒に対しても溶媒効果を考慮すべきであるということを強く示唆している。

なお、3、4についても同様に検討したところ類似の結果を得ている。

## (2) エステルエノラートの面選択性

Rosenbergらはブタン酸エステルエノラート(ethyl butanoate)の $\beta$ 位に様々な置換基(X = OEt, OPh, *t* Bu, OtBu, OMe, CF<sub>3</sub>, CH(COOEt)<sub>2</sub>, Ph, CN, CHMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CMe<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Me)を導入し、H/D交換反応を行なったところ全ての置換基で高選択的に $\alpha$ 生成物が得られることを報告している。Rosenbergらは、十分な量のクラウンエーテルを用い、リチウムを補足しながら実験を行うことによって、エノラートアニオンが反応種であるとしている。一方、当研究室では、ヘテロ原子効果により選択性がどのように変化するかを検討するために3位の置換基をOMe, SMe, SeMeを導入し、3分の1当量程度のリチウム存在下で同様の研究を行ってきた。本研究では、アンチペリプラナー効果を含め、面選択性の本質であるとみなされてきた遷移状態効果を検証し、鎖式系の選択性予測を試みた。その結果、リチウムエノラート系では、置換基の金属に対する配位能等の諸条件によって反応に関与するリチウム原子の個数が異なる可能性を見いだした。さらにRosenbergが主張している「エノラートアニオンが反応活性種であるときの選択性はFelkin-Anhモデルにより説明可能である」という説明を検証した。その結果、最も安定な遷移状態( $\alpha$ TS-CN)は確かにFelkin-Anhモデルが提唱する構造であったが、それは見た目だけであり本質的ではないことをNBO法により明らかにした。(  $\sigma_{OH} \rightarrow \sigma^*_{CX}$  および  $\sigma^*_{CX} \rightarrow \sigma^*_{CH}$  の安定化エネルギーを定量的に求めたところ選択性とは無関係であることを示した。(最も大きな値は $\beta$ 選択性を示す $\beta$ TS-CNであった。))

なお、本論文2章の一部は、友田修司との共同研究であるが、論文提出者が主体となって理論計算を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士(理学)の学位を授与できると認める。