

光学活性1,3-アミノフェノールを用いた触媒的不斉反応の開発と  
不斉認識剤への応用に関する研究

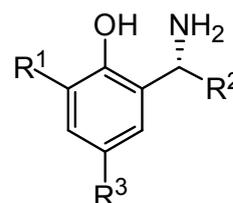
Development of Catalytic Asymmetric Reactions and Application  
to Chiral Recognition by the Use of Chiral 1,3-Aminophenols

プロジェクト代表者：廣瀬卓司（理工学研究科・教授）

Takuji Hirose (School of Science & Engineering・Prof.)

## 1 背景と目的

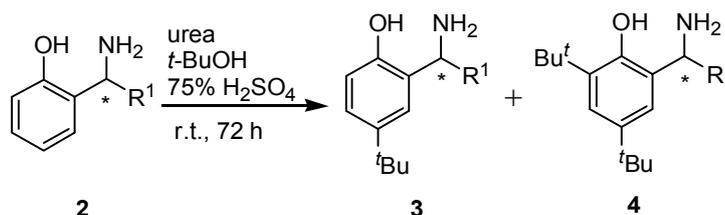
これまで我々は、種々の光学活性化合物の分割とその利用を検討してきた。そして従来、液晶ディスプレイ用液晶材料あるいは不斉認識分子材料への応用を主に検討してきた。一方、光学活性な化合物の効率的な合成は有機化学の大きな研究課題であり、中でも触媒反応の開発は学術的のみならず、省資源、省エネルギーの観点からも重要である。最近、我々は新たな光学化合物として光学活性な1,3-アミノフェノールに注目し、その触媒的不斉合成反応への応用に注目してきた。そして、昨年度末アルデヒドに対するジアルキル亜鉛化合物を用いた高エナンチオ選択的なアルキル化反応が進行することを見出し、報告した。本研究では、不斉アルキル化反応における不斉配位子の効果を調べることを目的とした。



(R)-1: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = *t*-Bu

## 2 光学活性1,3-アミノフェノールの合成

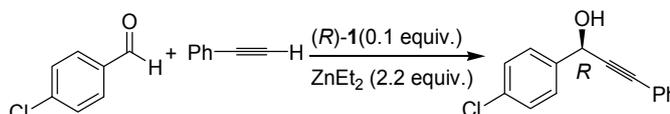
種々の光学活性なアミノフェノールを合成した。一例を右式に示した。光学活性な1は、フェノール誘導体から数段階の合成と光学分割により得られる光学活性な3を、硫酸存在下尿素と *t*-BuOH を用いる直接 *t*-Bu 化により、良い収率で合成した。その他の光学活性なアミノフェノールも類似の方法により合成を比較的良好な収率により合成できる。



## 3 1,3-アミノフェノールを用いたアルデヒドの不斉アルキル化反応

### 1) 不斉配位子の検討

・上述の1, 3, 4で示される種々の光学活性な1,3-アミノフェノールについて、*p*-クロロベンズアルデヒドの不斉エチル化反応に対する触媒能を検討した。その結果、1が最も高い反応率および不斉収率を誘起することが分かった。



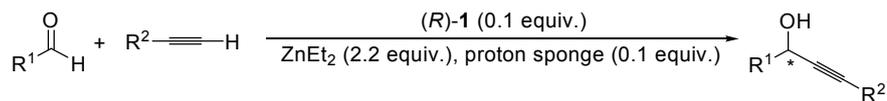
### 2) 条件検討

ついで、以下の詳細な条件検討を行った。

- ・溶媒の検討：溶媒 toluene または CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用いた場合、最も良い化学収率とエナンチオマー過剰率でプロパルギルアルコールを得た。
- ・温度の検討：室温で、最も高いエナンチオマー過剰率でプロパルギルアルコールを得た。
- ・添加剤の検討：Proton Sponge がある時、エナンチオマー過剰率が高くなる。10 mol%の Proton Sponge を用いた場合、88%e.e.であった。

これらの検討を基に、最適条件を決定し、種々のアルデヒドに対してエチニル化を行った結果、

右の表に示すように種々のアルデヒドに対して、高い収率で対応するアルコールを合成できることが明らかになった。一方、不斉収率に関しては、アルデヒド種類に大きく依存し、その置換基効果は、ハメットの置換基定数を用いて良く説明されることが分かった (下図)。



entry	aldehyde	yield (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>f</sup>
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	94	69
2	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75	99
3	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96	88
4	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98	89
5	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	60
6	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89	56
7	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	79	99
8	<i>m</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96	89
9	<i>m</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92	66
10	<i>o</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	77	36
11	<i>o</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	88
12	<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	12

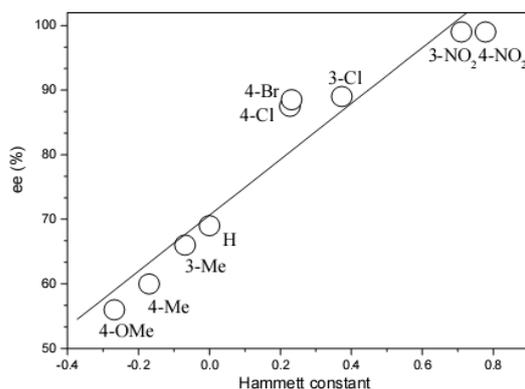
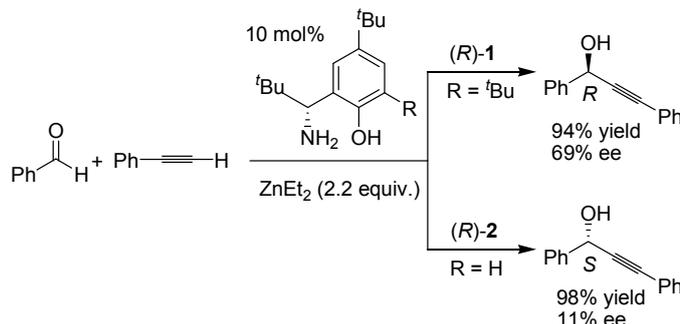


Figure 1

### 3) 置換基の効果：不斉認識材料への展開

種々の光学活性な 1,3-アミノフェノールについて、不斉触媒能を検討した結果、芳香環上の置換基により生成するアルコールの立体化学が反転することが明らかになった (下式)。即ち、ヒドロキシ基のオルト位に *t*Bu



基がある場合には *R* 体のアルコールが生成し、置換基が無い場合には *S* 体が優先的に合成されることが分かった。即ち、今後光学活性な 1,3-アミノフェノールを不斉認識剤として応用できる可能性が示された。

### 4 まとめと今後の展開

本研究により、光学活性な 1,3-アミノフェノールが触媒的不斉合成反応の不斉配位子として優れた性能を示すことが明らかになった。同時に、不斉認識材料としての可能性も見出された。今後、更に種々の触媒的不斉合成反応への応用を探索するとともに、不斉認識分子材料の開発も検討していく予定である。

### References

1. X.-F. Yang, Z.-H. Wang, T. Koshizawa, M. Yasutake, G.-Y. Zhang and T. Hirose, 'Synthesis of novel chiral 1,3-aminophenols and application for the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes', *Tetrahedron: Asymm.*, **18**, 1257-1263 (2007).
2. X.-F. Yang, T. Hirose and G.-Y. Zhang, 'Enantioselective addition of phenylacetylene to aldehydes catalyzed by 1,3-aminophenol ligand', *Tetrahedron: Asymm.*, **18**, 2668-2673 (2007).