

氏名	楊 小鳳
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記号番号	博理工甲第 730 号
学位授与年月日	平成 21 年 3 月 24 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	新規 2 座および 3 座アミノフェノールの合成とアルデヒドの不斉合成反応への応用
論文審査委員	委員長 教授 廣瀬 卓司 委員 教授 石井 昭彦 委員 教授 三浦 勝清 委員 准教授 松岡 浩司

論文の内容の要旨

This thesis deals with the design and synthesis of novel chiral bidentate and tridentate aminophenol ligands and the application for catalytic asymmetric reactions.

Novel chiral bidentate 1,3-aminophenols have been synthesized and proved to be good promoters of the addition of diethylzinc to aldehydes. The results obtained clearly showed that the enantioselectivity was strongly influenced by the presence of bulky tert-butyl groups on the chiral carbon atom and 4,6-positions of phenol. The ligand (S)-2-(1-amino-2,2-dimethylpropyl)-4,6-di-tert-butylphenol gave the best asymmetric induction not only with aromatic aldehydes (best ee up to 99%) but also with aliphatic aldehydes (best ee 95%).

The same ligand has been shown to catalyze the addition of phenylacetylene to aryl aldehydes with moderate to high enantioselectivity using proton sponge as an additive. Most importantly, this enantioselectivity follows a linear free energy relationship with higher enantioselectivity obtained for more reactive aryl aldehydes (The stronger electron-withdrawing substituents on the *meta*- or *para*-position exhibited higher enantiomeric excess, while the stronger electron-donating substituents on the *meta*- or *para*-position showed lower enantiomeric excess).

The same ligand has also shown to be a very effective ligand for enantioselective arylation of aryl aldehydes using boronic acids as the source of transferable aryl groups. The reaction proceeded in good yields and good to high enantioselectivities (up to 99% ee).

Novel chiral tridentate aminophenol ligand 2-((S)-1-(2-hydroxy-5-methylbenzylamino)-2-methylpropyl)phenol was easily derived from the 1,3-aminophenol by Mannich-type reaction. This tridentate aminophenol ligand showed higher yield and enantioselectivity than 1,3-aminophenols in the diethylzinc additions of a broad range of substrates, including alkyl, aryl and α,β -unsaturated aldehydes.

論文の審査結果の要旨

本学位論文審査委員会は、当該論文の発表会を1月19日(月)に公開で開催し、詳細な質疑と論文内容の審査を行った。以下に、審査結果を要約する。

過去20年程の間に、光学的に純粋な物質への要求が製薬業界を中心にますます高まり、化学者をして望みの化合物を単一の鏡像異性体として合成する方法の開発に駆り立ててきた。2001年世界中で発売された医薬品のうちの36%、1470億ドル分が単一鏡像体の製品であった。

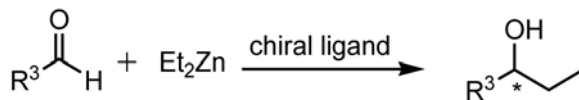
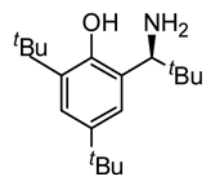
光学的に純粋な化合物を手に入れるには、主に3種類の方法がある。それは、天然化合物の純粋な鏡像異性体を利用する方法、ラセミ体を純粋な鏡像異性体に分離する方法、そして不斉合成を適用する方法である。

不斉合成は、キラル修飾剤を用いて基質を制御すること、あるいは光学活性な試薬を用いて試薬が制御すること、あるいは不斉触媒を利用することである。この分野では過去10年に渡って指数関数的な成長を経験し、有効かつ有力な手段として数多くの不斉触媒が開発されてきた。

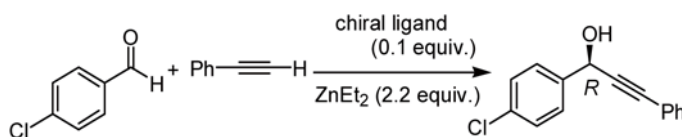
効率的な触媒の鍵となるのが、配位子設計を上手く行うことである。チッ素や酸素原子は通常良いσ供与体であり、亜鉛、銅、マンガンなどの多くの金属に対して配位する。そのため、チッ素と酸素原子を含む配位子は触媒的不斉反応に広く用いられている。しかしながら、アミノアルコールの類縁体であるアミノフェノールは、最近まで高いエナンチオ選択性を示す不斉触媒反応における光学活性な配位子としては用いられてこなかった。そこで、アミノフェノールおよびその類縁体の不斉触媒反応への応用に対する興味が非常に高まってきた。

不斉触媒反応におけるチッ素と酸素を含有する配位子に対する興味から、我々は新しい不斉配位子の開発に着手した。本研究では、光学活性な2座および3座アミノフェノール配位子の設計と合成およびその不斉触媒反応への応用に取り組んだ。

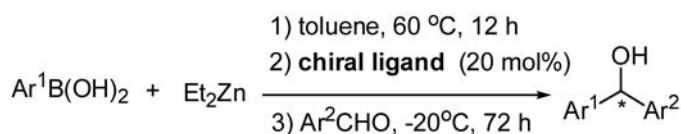
新規な光学活性な2座アミノフェノールを合成し、ジエチル亜鉛のアルデヒドへの付加反応の良い促進剤であることを証明した。得られた結果から、エナンチオ選択性は明らかに不斉炭素上とフェノールの4,6位の嵩高い*tert*-ブチル基の存在により強く影響された。配位子(*S*)-2-(1-アミノ-2,2-ジメチルプロピル)-4,6-ジ*tert*-ブチルフェノール(右図)が、最も高い不斉誘導を、芳香族アルデヒド(最高99% eeまで)に対してだけでなく、脂肪族アルデヒド(最高95% eeまで)に対しても示した。



同じ配位子が、芳香族アルデヒドに対するフェニルアセチレンの付加反応を、プロトンスポンジを添加剤として用いることで中程度から高選択的に触媒することが分かった。最も重要な点は、このエナンチオ選択性が反応性の高いアルデヒドに対してよりエナンチオ選択性であり、その自由エネルギーと直線関係を示したことである。即ち、メタ位とパラ位の置換基の電子吸引性が強ければ強いほど高いエナンチオマー過剰率を示し、逆にメタ位およびパラ位の置換基の電子供与性が強ければ強いほど低いエナンチオマー過剰率を示した。

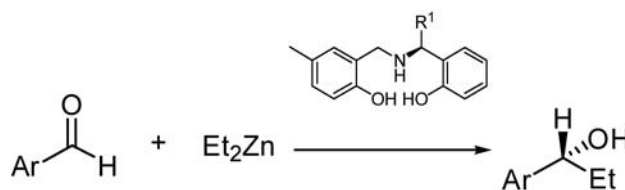


更に、同じ配位子はまたホウ酸誘導体を転位可能な芳香環源とした、芳香族アルデヒドへのエナンチオ選択的なアリール化の非常に効果的な配位子であることが判った。反応は良い収率で進行し、高いエナンチオ選択性(最高 99% ee まで)を示した。



新規な 3 座不斉配位子、2-((S)-1-(2-ヒドロキシ-5-メチルベンジルアミノ)-2-メチルプロピル)フェノールは、1,3-アミノフェノールからマンニッヒ型反応により容易に得られた。この 3 座アミノフェノール配位子は、アルキルアルデヒド、アリールアルデヒド、そして α, β -不飽和アルデヒドの様々な幅広い基質に対して、ジエチル亜鉛を用いるエチル化反応において 1,3-アミノフェノールよりより良い収率とエナンチオ選択性を示した。

以上のように、本論文は光学活性なアミノフェノールの合成と、それらの不斉反応への応用を目指して、種々の 2 座および 3 座アミノフェノールを開



発、光学分割し、各種アルデヒドに対するエチル化、フェニルエチニル化、アリール化の条件を詳細に検討し、高いエナンチオ選択性を実現した。また、それらの結果の妥当性を計算化学的な検討を行っており、学術的、また工学的に価値ある内容と判断された。よって本審査委員会は博士(工学)の学位に十分値するものとみとめ、「合格」との判定を行った。