

氏 名	王 祥波
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 776 号
学位授与年月日	平成 22 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	Application of chiral 1,3-amino alcohols to asymmetric alkylation and arylation and the substituent effect on chirality control (光学活性 1,3-アミノアルコールの不斉アルキル化、アリール化反応への応用と置換基によるキラリティーの制御)
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 小林 秀彦 委 員 准教授 藤原 隆司

論文の内容の要旨

This thesis reports the application of novel optically active 1,3-amino alcohols to catalytic asymmetric reactions and the substituent effect on the chirality control.

A series of novel optically active 1,3-amino alcohols have been synthesized from commercially available *cis*-(1*R*,2*S*)-2-benzamidocyclohexanecarboxylic acid, and showed moderate to good enantioselectivities in asymmetric addition of diethylzinc to aromatic aldehydes. Most interestingly, both enantiomers of a given product were obtained using the ligands with the same chirality. The results clearly showed that not only the enantioselectivity but also the stereochemistry of the product was controlled by the *N*-substituents and the substituents on the vicinity carbon to hydroxyl group; (1*R*,2*S*)-2-pyrrolidin-1'-ylcyclohexylmethanol showed the best promoting ability to aromatic aldehydes with (*R*)-selectivity (79.4% ee) in the chiral 1,3- amino alcohols studied. On the other hand (1*R*,2*S*)-2-benzylaminocyclohexyl(diphenyl)methanol showed the opposite (*S*)-selectivity (66.0% ee).

The optically active 1,3-amino alcohols have been also shown to catalyze the asymmetric arylation of aryl aldehydes using boronic acids as the source of transferable aryl groups, with good yields and moderate to high enantioselectivities (up to >99% ee). The results demonstrated that the substituents to the vicinity of hydroxyl group have a crucial effect on chirality control. The substituent effect of 1,3-amino alcohols was confirmed for all the aromatic aldehydes studied. Both enantiomers of a product could be obtained by using the ligands with the same chirality. In addition, a good linear correlation was observed between the enantioselectivity and the electronic property of the substituent on a substrate (The stronger electron-withdrawing substituents on the *para*-position exhibited higher enantiomeric excess, while the stronger electron-donation substituents on the *para*-position showed lower selectivity).

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22日（金）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。

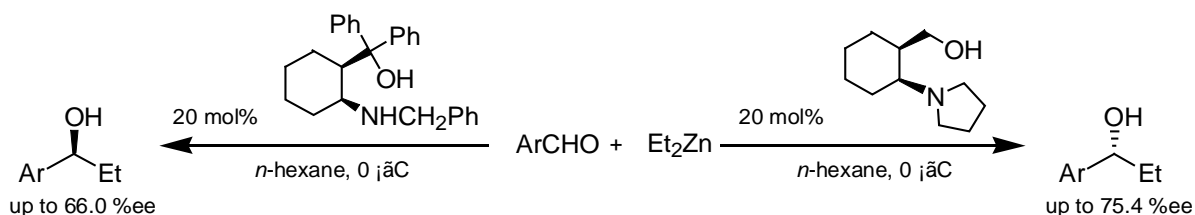
光学活性な化合物は、医薬、農薬関連分野をはじめとして、食品、香料、さらには液晶分野と幅広い産業界で必要とされ、要求される量のみならず純度も重要となっている。医薬品業界では1983年から2003年までの21年間に世界で新しく上市された830品目うち、合成医薬品は603品目約73%を占めている。合成医薬品のうちキラルな構造を持つ医薬品は330品目と半分以上を占めており、またその半分弱の159品目が光学活性医薬品となっている。しかし、キラルな構造を持つ医薬品の中で光学活性医薬品の占める割合は年々高まっており、最近では80%に達している。必然的に、光学活性体を製造・供給しようとする工業技術“キラルテクノロジー”が注目されている。

光学的に純粋な化合物を合成的に入れるには、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がある。不斉合成は、キラル修飾剤を用いて基質を制御する方法、光学活性な試薬を用いて制御する方法、そして不斉触媒を利用方法がある。そして、不斉触媒的に合成する方法が学術的にも、経済的、環境的に立った工業的観点からもその重要性はますます高まっている。

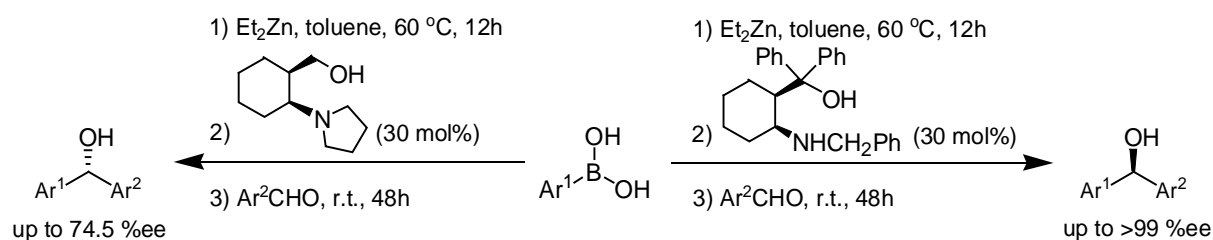
不斉触媒の開発において重要な点は、反応収率、反応の選択性、そして適用性といえる。そして、一般的にその性能を決める重要な要因の一つが配位子である。配位子に用いられる構造は、通常良い電子供与体となるチッ素、酸素、硫黄などの原子を含み、亜鉛、銅、マンガンなどの多くの金属に対して配位する。特にチッ素と酸素原子を含む配位子は反応収率と選択性の点で優れ、触媒的不斉反応に広く用いられている。しかしながら、配位子の構造的な特異性が高い場合が多く、それが基質特異性につながり、反応の制約となる場合も少なくなかった。そこで、容易に得られる原料から供給され、わずかな構造的変化で選択性、適用性を変えられる触媒、配位子に興味を持たれている。

これまで我々は、新しい不斉配位子の開発の一環として光学活性な2座および3座アミノフェノール配位子の設計と不斉触媒反応への応用に取り組んできたが、本研究ではより柔軟な構造を持つアミノアルコールの構造と生成物の立体化学の反転、即ち反応の立体制御について興味を持ち、検討を行った。

安価で、入手の容易な出発物質である光学活性なベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸から、新規な光学活性な1,3-アミノアルコールを合成し、まずジエチル亜鉛のアルデヒドへの付加反応について検討した。その結果、下に示すように、同じ立体化学を持つ1,3-アミノアルコールを用いながら、アミノ基及びヒドロキシ基の構造によって、芳香族アルデヒドから *R*-体、*S*-体のいずれの2級アルコールも合成できることを示した。



次に、同じ 1,3- アミノアルコール配位子が、ホウ酸誘導体を芳香環構造とした芳香族アルデヒドへのエナンチオ選択的な触媒的アリール転位反応に対しても、その立体化学の制御に非常に効果的であり、良い収率と高いエナンチオ選択性（最高 99% ee まで）を発現することを示した。



また、その立体制御の機構について考察し、エチル化反応とアリール転位反応のいずれの反応に対しても、それぞれの配位子に対して同一のアンチ 6/4/4 三員環遷移状態を仮定することで説明できることを解明した。即ち、3級アミン、1級アルコールの配位子に対しては図1の遷移状態、2級アミン、3級アルコールの配位子に対しては図2の遷移状態を適用することで、生成物の立体選択性が統一的に説明することができた。

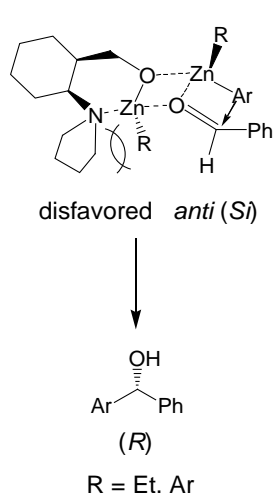


図 1

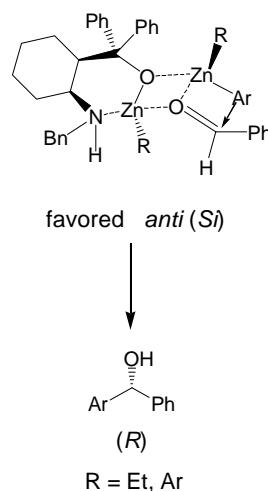
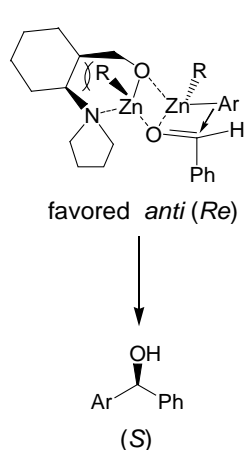


図 2

以上のように、本論文は同一の不斉構造を有する光学活性なアミノアルコールの合成と、それらの触媒的不斉反応への応用し、良い収率と立体選択性を実現した。さらに、その置換基によって生成物の立体化学を制御できることを示し、かつその選択性が同一の遷移状態で説明できること明らかにしており、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認め、「合格」との判定を行った。