



P - キラルビスホスフィン類の合成および その不斉反応への応用

Synthesis of P - Chiral Bisphosphine Compounds and Applications for Asymmetric Reaction

杉矢 正

Masashi SUGIYA

Optically pure bisphosphine oxides were conveniently synthesized by Kolbe electrolytic coupling reaction of carboxylic acids possessing a chiral phosphinoyl group in 60 - 65% isolated yield. This synthetic approach provides a variety of accesses to P - chiral bisphosphine ligands. Their absolute configurations were intercorrelated with that of the previous reported BisP* - borane. Asymmetric hydrogenation of (acylamino) acrylic acids by a rhodium complex with BisP* (R = *t*-octyl or 1, 1, 3, 3 - tetramethylbutyl) affords N - acylamino acids in 94 - 96% ee.

1 緒 言

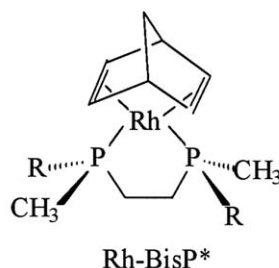
上市される医薬品に占める光学活性体の割合は年々増加する傾向にあり、最近5年間では実に39%にのぼり、この比率は年々増加していくことが予想されている。また、近年では光学活性体の応用は、医薬品に限らず、農薬、香料、食品添加物、フェロモン、さらに強誘電性液晶、生分解性ポリマー、高速液体クロマトグラフィーの充填剤など機能性材料の分野まで展開されており、新規な光学活性体の合成方法の開発に関心が集まっている。

特に、米国FDAが1992年に光学活性な医薬品に対するガイドライン¹⁾を発表してからは、両光学活性体の詳細な薬理学的、毒性学的検討が必要になった。たとえ両光学活性体に違いが見られずラセミ体で開発を進める場合でも、各々の光学活性体の臨床実験を行うことが求められている。その後、この考え方は、米国EPA、欧州EMEAにも採用され、厚生省もこの考えをとり始めている。ラセミ体で開発する場合、光学活性体の倍以上の開発費用がかかることは自明であり、これを契機に製薬会社は、光学活性体の開発に積極的になってきている。

光学活性体を得る方法のなかでも、触媒的不斉合成は純粋な光学活性化合物をプロキラルな前駆体から多量かつ経済的に得ることのできる優れた方法として考えられており、特に光学活性なホスフィン配位子は、遷移金属

錯体を用いる触媒的不斉合成において大きな役割を果たしてきている²⁾。触媒的不斉合成方法の研究の過程で、これまでに1,000を超える配位子が設計・合成されてきた。

今本らは、嵩高いアルキル基とメチル基を置換基としてもつビスホスフィン(BisP*), 1,2 - bis(alkylmethylphosphino)ethaneを配位子とするロジウム錯体が、不斉水素化において高い選択能を有することを発表した³⁾。リン原子上の電子密度を高めることにより、遷移金属と頑強な結合を形成し、安定な不斉空間を造ることができると考えられる。そのためには、P - キラルティーのリン原子上に、置換基としてアルキル基を持つビスホスフィンが最も有力な配位子と成り得る。



- 1a : R = *t*-Bu
- 1b : R = Et₃C
- 1c : R = 1-adamanty1
- 1d : R = *c*-C₅H₉
- 1e : R = *c*-C₆H₁₁

今本らは、三塩化リンを原料に、dimethylalkylphosphine - borane 錯体を合成し、*s*-BuLi - (-) - sparteineによりエナンチオマー選択的に脱プロトンし、続けて銅塩で酸化カップリングさせる方法により、(*S,S*) - BisP*を得ている。この方法は、光学活性体をワンポットで合成でき

るので、実験室においては優れた方法ではあるが、スケールアップして実施するには、アルキルリチウムの取り扱い、極低温(- 78)の反応温度、銅・リチウムを含む多量の排水の発生などの問題点がある。

そこで、電気化学的なカップリング反応により、光学活性なビスホスフィンオキไซด์を、高光学純度・高収率・簡便に得る新規な合成ルートを見出した⁴⁾。また、合成したBisP*(R= *t*-octyl or 1, 1, 3, 3 - tetramethylbutyl)を配位子とするロジウム錯体を用いて、-(アシルアミノ)アクリル酸を不斉水素化することにより、94~96% eeの光学純度でN - アシルアミノ酸を得ることができた。

2 結果および考察

2.1 ラセミ体の合成および光学分割

Scheme 1に示すように、ホスフィンガスを出発原料として、トータル収率56.2%で, methyl(1, 1, 3, 3 - tetramethylbutyl)phosphine(3)を得た。具体的には、メタンスルホン酸を触媒として、ジイソブチレン(2, 4, 4 - trimethyl - 1 - pentene ; 75%と2, 4, 4 - trimethyl - 2 - pentene ; 25%の混合物)にホスフィンを反応させて、減圧蒸留することにより、(1, 1, 3, 3 - tetramethylbutyl) phosphine(1)を合成した⁵⁾。

次に、3倍モルのヨウ化メチルを室温・無溶媒の条件下で反応させ、得られたアルキルホスフィンヨウ化水素酸塩(2)をアルカリ水溶液で分解・分液後、減圧蒸留で精製することにより3を得た⁶⁾。

3にプロモ酢酸エチルを2倍モル反応させることにより得られるホスホニウム塩(4a)を、水酸化ナトリウム水

液で加熱還流させ、塩酸水溶液で中和することにより [methyl(1, 1, 3, 3 - tetramethylbutyl)phosphinoyl]acetic acid(5a)を得た⁷⁾。また、3に塩酸存在下でアクリル酸を室温で反応させ、得られたホスホニウム塩(4b)を、60~70 の温度で過酸化水素を滴下して酸化することにより 3 - [methyl(1, 1, 3, 3 - tetramethylbutyl)phosphinoyl] propionic acid(5b)を得た⁸⁾。

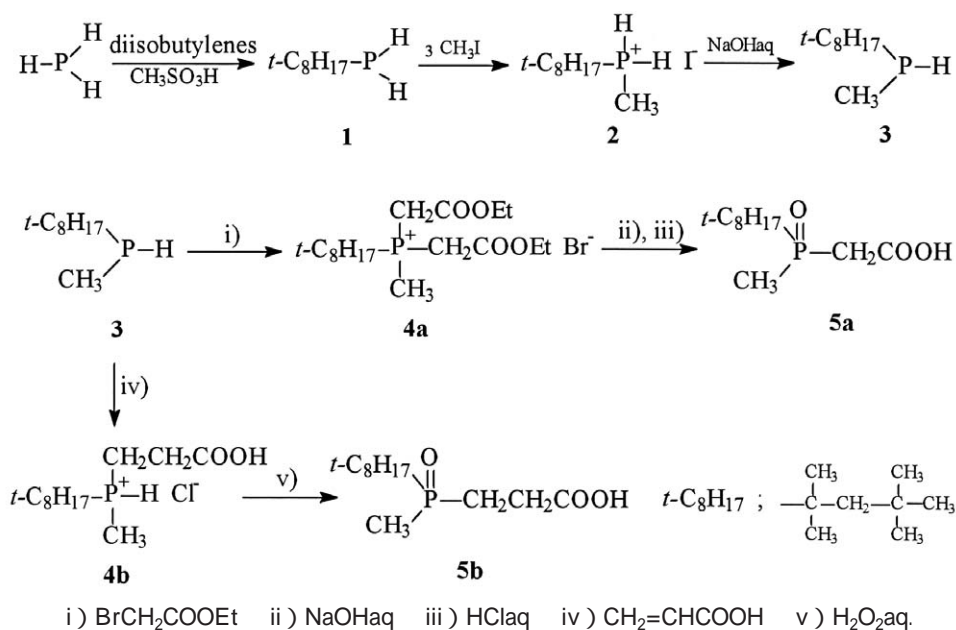
合成したラセミ体(5a)を光学活性なフェニルエチルアミン(PEA)を分割剤として用いるジアステレオマー法で光学分割した。典型的な分割例をFig.1に記載した。エチルメチルケトンまたはアセトンを溶媒に、分割剤として(-)-(S) - PEAを用いて、析出する結晶を3回再結精製することにより、光学活性な(-) - 5aを得た。また、1次結晶の濾液を一昼夜静置して析出した結晶を分取し、さらに2回再結精製することにより、光学活性な(+) - 5aを得た。

光学活性な(+) - 5bは、分割剤(-)-(S) - PEAを用い、また光学活性な(-) - 5bは、分割剤(+)-(R) - PEAを用いて、同様にジアステレオマー法で光学分割した。

2.2 Kolbeカップリング反応

P - キラルなビスホスフィンオキไซด์を、電気化学的な方法で合成する新規な方法を開発した⁴⁾。光学活性なホスフィノイルカルボン酸(5a, 5b)を、コルベカップリングすることにより、P - キラルなビスホスフィンオキไซด์を60~65%の高収率で得ることができた。

典型的な電解反応条件は、ホスフィノイルカルボン酸をメタノールに溶解し、少量のCH₃ONaを添加した。装置は、ガラス製試験管に白金電極(2×4cm)を電極間距離1mmに設置し、マグネチックスターラーで攪拌し、氷冷



Scheme 1. Preparation of phosphinoyl carboxylic acids(5a and 5b)

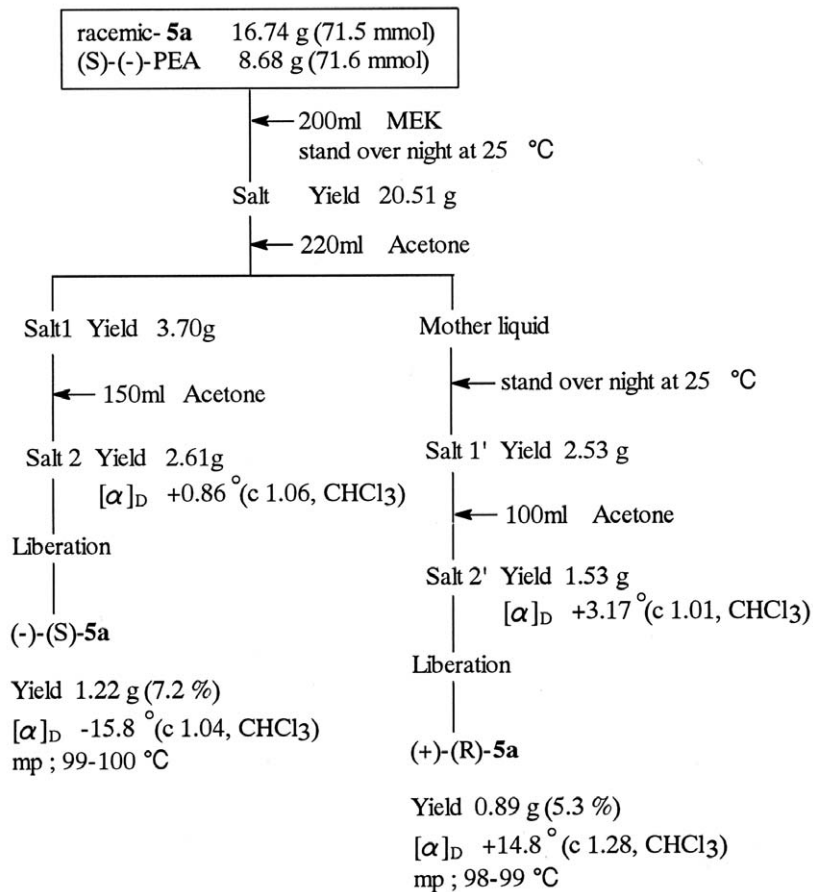
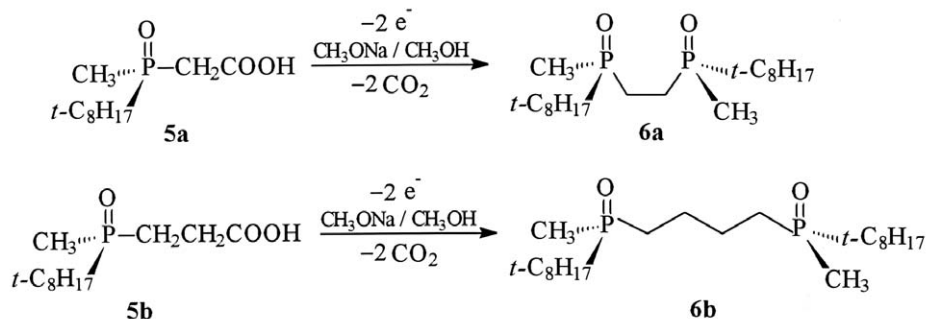


Fig.1 Optical resolution of racemic - **5a** using (-) - PEA as a resolving agent.



Scheme 2. The Kolbe electrolytic coupling reactions.

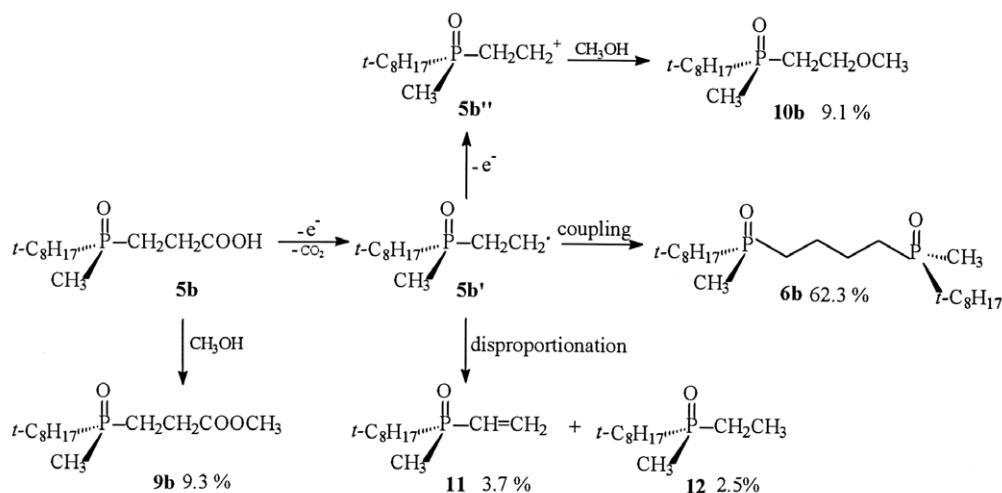
水で10~20 に保ちながら，定電流電解した。(電流密度 87.5mAcm⁻²，電圧27~28V，電解時間2h)また，15分毎に電解液をサンプリングし，HPLCおよび³¹P-NMRで，未反応原料および生成物をモニターした。

5bを電解反応させた生成物をカラムクロマトグラフィーで単離し，NMR，IR，MSなどにより構造を確定した。生成機構は，5bが1電子酸化され，続けて脱炭酸してホスフィノイルエタンラジカル5b'が生成する。これが2分子カップリングすることにより，目的とするビスホスフィンオキシド6bを62.3%の収率で得た。副生成物としては，5bが溶媒のメタノールによりエステル化されたホスフィノイルカルボン酸メチルエステル9b(9.3%)，5b'が不

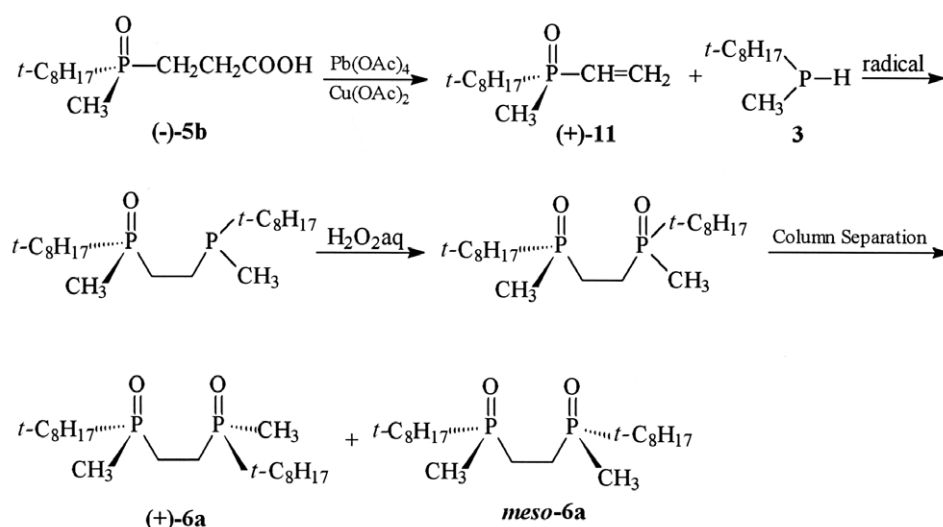
均化してビニルホスフィンオキシド11(3.7%)とホスフィンオキシド1α(2.5%)を生じた。さらに5b'が1電子酸化されて生じるホスフィノイルエタンカルボカチオン5b''は，メタノールと反応して，メチルエーテル10b(9.1%)が生成した。(Scheme 3)

2.3 ラジカル付加反応によるビスホスフィンオキシドの合成

光学活性なホスフィノイルカルボン酸(-)-5b, [α]_D²⁰ -10.79°を四酢酸鉛と少量の酢酸銅を用いて，脱カルボキシル化することにより，光学活性なビニルホスフィンオキシド(+)-11, [α]_D²⁰ +29.15°を25.0%の収率で得た。同



Scheme 3. The side reactions of Kolbe electrolysis of 5b.



Scheme 4. Preparation of chiral 6a via radical addition of chiral vinylphosphine oxide 11 to secondary phosphine 3.

様に (+)-5bから(-)-11が、収率32.6%で得られた。有機過酸化物を用いて、(+)-11に二級ホスフィン3をラジカル付加させ、続けて過酸化水素で酸化することにより、ビスホスフィンオキsid 6aを得た。カラムクロマトグラフィーにより、光学活性な(+)-6aとメソ体 *meso*-6aに単離した。

二級ホスフィンの種類を変えることにより、各々リン原子に結合するアルキル基の異なる非対称・光学活性なビスホスフィンオキsidを得る新しいアプローチを得ることができる。(Scheme 4)

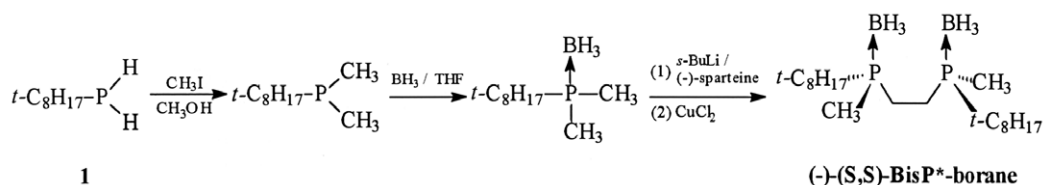
2.4 絶対配置の決定

ビスホスフィン-ボラン錯体(-)-8a, $[\alpha]_D^{20} -5.56$ は、ビスホスフィンオキsid(+)-6aをフェニルシランで還元し、さらに続けてTHF-ボラン錯体と反応させることにより全収率62%で合成することができた。フェニルシランを用いた還元反応は、リン原子上の絶対配置が完全に

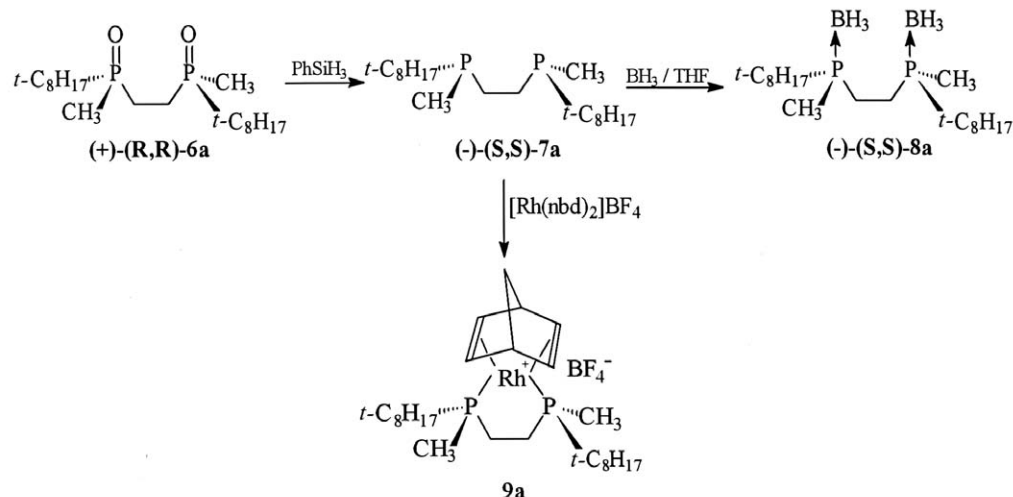
保持される⁹⁾。しかし、還元反応中に11.3%がラセミ化していることが、³¹P-NMRの分析により確認された。

今本らの報告によると、BisP* - ボラン錯体はS,Sの絶対配置を持つことが、X線による単結晶構造解析により判っている³⁾。t-オクチル基を持つBisP* - ボラン錯体を合成し、この化合物もt-ブチル基を持つBisP* - ボラン錯体と同様に、S,Sの絶対配置を持つものと推測される。

この方法により合成された(-)-(S,S)-BisP* - ボラン錯体の旋光度は, $[\alpha]_D^{20} -5.68$ で、コルベ反応により得られたビスホスフィン-ボラン錯体 8aの旋光度 $[\alpha]_D^{20} -5.56$ と符号および数値が一致した。Scheme 6に示したように、これらの関係から、すべての化合物の絶対配置を求めることができた。さらに、(-)-(S,S)-7aのTHF溶液と, $[\text{Rh}(\text{nbid})_2]\text{BF}_4$ のTHFスラリーを室温で混合すると、瞬時にオレンジ色の均一溶液となり置換反応が速やかに進行したことが目視で確認できた。THF溶液を濃縮してヘキサンを添加すると、オレンジ色の鱗片状



Scheme 5. Preparation of (-)-(S,S)-BisP*-borane.



Scheme 6. Absolute configurations and the preparation of Rh-complex 9a.

の結晶としてロジウム錯体9aを得ることができた。再結晶製など特別な精製することなしに、不斉水素化反応の触媒に用いた。

2.5 不斉水素化反応

ロジウム錯体9aを触媒とする (-)-(アシルアミノ)アクリル酸誘導体の不斉水素化反応を検討した結果をTable 1に記載した。Entry 1,2では、触媒の基質に対するモル比を変えて試験した。1/1000でも100%水素化が進行したこ

とが確認されたが、若干完結までの反応時間が長く必要であった。Entry 2,6では、基質の種類を変えて行った。フェニルアラニン系よりもアラニン系のほうが不斉の選択性が若干高く、また最高で96.3% eeの不斉収率が得られた。水素化反応は、1~2時間以内に速やかに完結し、94~96% eeの高い不斉選択性が認められた。Entry 3,7は、初期の水素圧力を6atmで行った。一般的な傾向としては、水素圧が高いほど、光学収率は低い結果となった。

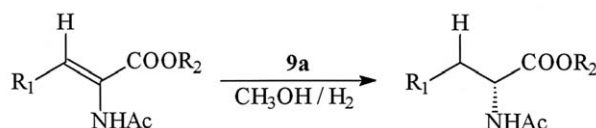
Table 1 Rh-catalyzed enantioselective hydrogenation of (-)-(acylamino)acrylic derivatives. (Eq. 1)

Entry	R ₁	R ₂	Temp. (°C)	Time (min)	S/C	H ₂ (atm)	Chemical Yield (%)	% ee	(config.)*
1	H	CH ₃	r.t.	300	1000	2	100.0	94.5 ^b	(R)
2	H	CH ₃	r.t.	70	500	2	100.0	96.3 ^b	(R)
3	H	CH ₃	r.t.	60	500	6	100.0	75.6 ^b	(R)
4	H	CH ₃	5 - 10	60	500	2	37.9	81.8 ^b	(R)
5	H	CH ₃	50	10	500	2	100.0	93.2 ^b	(R)
6	Ph	H	r.t.	120	500	2	100.0	93.5 ^c	(R)
7	Ph	H	r.t.	90	500	6	100.0	89.7 ^c	(R)

* Absolute configurations were confirmed by comparison of chiral GC or HPLC elution order.

^b The ee (%) values were determined by chiral capillary GC using Chrompack's Chiral-L-Val (25 m).

^c The ee (%) values were determined by HPLC using a Daicel Chiral OD-H column.



3 実 験

3.1 Methyl(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phosphine(3)の合成

105.7g(0.75 mol)の1、319.4g(2.25 mol)のヨウ化メチルを窒素気流下、室温で徐々に混合し、6時間反応させた。反応生成物は、微黄色の固体となり、攪拌することができなくなった。500mlのヘキサンを添加し、グラスフィルターで濾別し、ヘキサンで2回洗浄して、ヨウ化メチルを完全に除去した。室温で真空乾燥することにより、212.9gの白色の鱗片状結晶Methyl(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phosphine hydrogen iodide salt 2を収率98.5%で得た。

mp: 128 ~ 130 .

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 1.11 (s, 9H), 1.65 (d, 6H, $J = 20.1$ Hz), 1.80 (d, 2H, $J = 15.4$ Hz), 2.16 (d, 3H, $J = 15.0$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 496.5$ Hz)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.5MHz, CDCl_3) -1.99 (d, $J = 48.7$ Hz), 25.32 (s), 31.71 (s), 32.06 (d, $J = 44.7$ Hz), 33.51 (d, $J = 10.3$ Hz), 50.23 (s)

$^{31}\text{P NMR}$ (121.5MHz, CDCl_3) -2.74 (t, $J = 496.5$ Hz)

FAB-MS(Pos., m/e) 161 [M-I] $^+$.

201.2g(0.7 mol)の2を300 mlの純水に溶解させ、抽出溶媒300 mlのヘキサンを添加した。窒素気流下で、170 mlの5M水酸化ナトリウム水溶液を徐々に添加した。窒素置換した分液ロートで静置させ、下層を廃棄した。ヘキサン層は水洗し、無水硫酸ナトリウムで脱水させ、エバポレーターで濃縮し、さらに減圧蒸留して96.2g(純度; 96.2%, GC)の無色透明液体3を収率85.7%で得た。

bp: 63 ~ 66 / 16 mmHg.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 0.99 (s, 9H), 1.01 (d, 3H, $J = 3.1$ Hz), 1.20 (d, 6H, $J = 11.8$ Hz), 1.42 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 3.00 (d, 1H, $J = 181.7$ Hz)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) 0.76 (d, $J = 17.1$ Hz), 28.84 (d, $J = 8.5$ Hz), 30.74 (d, $J = 8.6$ Hz), 31.90 (d, $J = 3.0$ Hz), 33.12 (d, $J = 6.7$ Hz), 53.83 (d, $J = 14.0$ Hz)

$^{31}\text{P NMR}$ (121., CDCl_3) -33.80 (d, $J = 181.1$ Hz)

FT-IR(neat, cm^{-1}) 2965, 2280, 1470, 1364, 1296, 1236, 972.

GC-MS(Pos., m/e) 160 [M] $^+$.

3.2 [Methyl(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phosphinoyl]acetic acid(5a)の合成

93.3g(0.56 mol)の3, 60 mlのエタノールを仕込み、窒素

気流下室温で94.7g(0.567 mol)のプロモ酢酸エチルを3時間かけて滴下した。内温は最大54 まで上昇した。エバポレーターで濃縮後、200 mlの純水に溶解させ、ヘキサンで2回洗浄した。さらに、エバポレーターで濃縮した。

続いて450 mlの純水に溶解させ、80 に加熱し、37.9g(0.39 mol)の34%過酸化水素水を3時間かけて滴下した。さらに、1時間熟成後、室温まで冷却した。水酸化ナトリウム水溶液を加えて加熱して、エステルを加水分解し、冷却後塩酸水溶液で中和した。反応液は、300 mlのジクロロメタンで2回抽出し、純水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水した。エバポレーターでジクロロメタンを濃縮し、2回アセトンで再結精製して、白色結晶32.0gの5aを収率24.4%で得た。

mp: 127 ~ 129 .

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 1.06 (s, 9H), 1.34 (d, 6H, $J = 17.9$ Hz), 1.52 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 1.71 (d, 3H, $J = 12.3$ Hz), 2.71 (dd, 1H, $J = 9.2$ Hz, $J_{gem} = 13.4$ Hz), 3.00 (dd, 1H, $J = 14.3$ Hz, $J_{gem} = 13.4$ Hz), 10.78 (s, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$ (75.5MHz, CDCl_3) 9.26 (d, $J = 64.6$ Hz), 21.09 (s), 32.05 (s), 32.99 (d, $J = 34.1$ Hz), 33.41 (s), 36.90 (d, $J = 67.0$ Hz), 45.49 (s), 168.71 (d, $J = 6.1$ Hz)

$^{31}\text{P NMR}$ (121.5MHz, CDCl_3) 59.56 (s)

FT-IR(KBr, cm^{-1}) 2955, 1715, 1269, 1158, 1103, 897.

FAB-MS(Pos., m/e) 235 [M+H] $^+$.

元素分析理論値($\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{P}$): C 56.40, H 9.90, 実測値: C 56.45, H 10.04%.

3.3 [Methyl(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phosphinoyl]propionic acid(5b)の合成

80.0g(0.5 mol)の3, 濃塩酸78.0g(0.75 mol)を仕込み、窒素気流下室温で36.0g(0.5 mol)のアクリル酸を30 以下に保ちながら滴下した。エバポレーターで濃縮後、200 mlの純水に溶解させ、60 ~ 70 に保ちながら、34%過酸化水素水55.0g(0.55 mol)を3時間かけて滴下した。さらに、90 で1時間熟成した。エバポレーターで濃縮し、300 mlのクロロホルムで2回抽出した。クロロホルム層は、純水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水させた。クロロホルムを濃縮し、アセトンで再結精製して、79.0gの白色結晶5bを収率63.7%で得た。

mp: 100 ~ 103 .

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 1.06 (s, 9H), 1.35 (d, 6H, $J = 17.6$ Hz), 1.50 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 1.59 (d, 3H, J

= 11.7 Hz) 2.09 - 2.18 (m, 1H) 2.20 - 2.38 (m, 1H) 2.57 - 2.80 (m, 2H) 11.81 (s, 1H)
¹³C NMR (75.5MHz, CDCl₃) 7.97 (d, J = 61.5 Hz) 18.40 (d, J = 62.7 Hz) 20.87 (d, J = 4.8 Hz) 26.68 (d, J = 3.7 Hz) 31.92 (s) 33.23 (d, J = 14.6 Hz) 36.14 (d, J = 64.0 Hz) 45.27 (s) 173.75 (d, J = 10.9 Hz)
³¹P NMR (121.5MHz, CDCl₃) 61.99 (s)
FT-IR (KBr, cm⁻¹) 2963, 1736, 1421, 1233, 1174, 902.
FAB-MS (Pos., m/e) 249 [M+H]⁺.
Anal. Calcd for C₁₂H₂₅O₃P: C 58.05, H 10.15, Found: C 58.45, H 10.90%.

3.4 5aの光学分割

16.74 g (71.5 mmol) の racemic - 10 を 200 ml のメチルエチルケトンに 40 で加熱して溶解させ、冷却後に 8.68 g (71.6 mmol) の (-)- (S)-フェニルエチルアミンを徐々に滴下した。この溶液を、室温で一昼夜静置して、析出した結晶をガラスフィルターで濾別した。(収量; 20.51 g, mp; 121 ~ 123 °C, [α]_D²⁵; -1.89 ° (c 1.212, CHCl₃)) 全量を 220 ml のアセトンに 40 で加熱して溶解させ、室温で一昼夜静置し、析出した結晶を濾別した。(収量; 3.70 g) 0.1 g 分取し、酸で遊離させて分析した。(mp; 99 ~ 101 °C, 光学純度; 66.5% ee) さらに、全量を 150 ml のアセトンに溶解させ、冷凍庫 (-15 °C) で一昼夜静置させ、白色結晶 (-)- 5a / (-)-PEA を 2.61 g 得た。

mp; 137 ~ 138 °C
[α]_D²⁵ + 0.86 ° (c 1.062, CHCl₃)
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.02 (s, 9H) 1.18 (dd, 6H, J = 4.6 Hz, J = 16.9 Hz) 1.39 (d, 3H, J = 11.7 Hz) 1.42 (d, 2H, J = 7.1 Hz) 1.61 (d, 3H, J = 6.4 Hz) 2.45 (d, 2H, J = 12.3 Hz) 4.33 (d, 1H, J = 6.6 Hz) 7.03 - 7.53 (m, 5H) 8.64 (s, 3H)
¹³C NMR (75.5MHz, CDCl₃) 8.73 (m) 21.10 (m) 29.37 (s) 31.77 (d, J = 124.1 Hz) 33.01 - 36.87 (m) 45.55 (t, J = 134.9 Hz) 50.34 (d, J = 137.7 Hz) 78.63 (s) 125.69 - 129.38 (m) 140.32 (s) 174.29 (d, J = 6.2 Hz)
³¹P NMR (121.5MHz, CDCl₃) 56.55 (s)

生成した塩 (-)- 5a / (-)-PEA は、塩酸水溶液で遊離させ、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水させ、濃縮することにより、白色結晶 (-)- 5a を 1.22 g (収率: 7.2%) 得た。

mp; 99 ~ 100 °C
光学純度: 98.6% ee.
[α]_D²⁵ - 15.8 ° (c 1.04, CHCl₃)
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.06 (s, 9H) 1.34 (d, 6H, J = 18.0 Hz) 1.53 (d, 2H, J = 8.7 Hz) 1.69 (d, 3H, J = 12.0 Hz) 2.71 (dd, 1H, J = 9.6 Hz, J_{gem} = 13.2 Hz) 3.04 (dd, 1H, J = 15.3 Hz, J_{gem} = 13.2 Hz) 11.32 (s, 1H)
¹³C NMR (75.5MHz, CDCl₃) 9.18 (d, J = 64.6 Hz) 21.10 (d, J = 5.5 Hz) 32.05 (s) 33.04 (d, J = 53.64 Hz) 33.28 (d, J = 11.5 Hz) 36.93 (d, J = 66.4 Hz) 45.48 (s) 168.39 (d, J = 6.1 Hz)
³¹P NMR (121.5MHz, CDCl₃) 59.41 (s)
FT-IR (KBr, cm⁻¹) 3438, 2974, 1562, 1358, 1152, 1133, 894.
FAB-MS (Pos., m/e) 235 [M+H]⁺.

(+)- 5a salt を含む母液を室温で一昼夜静置し、析出した結晶を濾別した。(収量; 2.53 g) 0.1 g 分取し、酸で遊離させて分析した。(mp; 117 ~ 118 °C, 光学純度; 55.6% ee) さらに、100 ml のアセトンで再結晶化させることにより、白色結晶 (+)- 5a / (+)-PEA を 1.53 g 得た。

mp; 129 ~ 131 °C
[α]_D²⁵ + 3.17 ° (c 1.01, CHCl₃)
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.02 (s, 9H) 1.18 (dd, 6H, J = 3.9 Hz, J = 17.0 Hz) 1.39 (d, 3H, J = 11.9 Hz) 1.42 (d, 2H, J = 6.0 Hz) 1.61 (d, 3H, J = 6.8 Hz) 2.45 - 2.65 (m, 2H) 4.34 (q, 1H, J = 6.7 Hz) 7.24 - 7.52 (m, 5H) 8.38 (s, 3H)
¹³C NMR (75.5MHz, CDCl₃) 8.93 (m) 21.26 (m) 29.47 (s) 31.92 (d, J = 124.0 Hz) 33.58 - 36.77 (m) 45.70 (t, J = 135.9 Hz) 50.50 (d, J = 137.2 Hz) 78.63 (s) 125.71 - 130.08 (m) 140.50 (s) 174.47 (d, J = 6.2 Hz)
³¹P NMR (121.5MHz, CDCl₃) 56.75 (s)

生成した塩 (+)- 5a / (+)-PEA は、塩酸水溶液で遊離させ、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水させ、濃縮することにより、白色結晶 (+)- 5a を 0.89 g (収率: 5.3%) 得た。

mp; 98 ~ 99 °C
光学純度: 96.9% ee.
[α]_D²⁵ + 14.8 ° (c 1.28, CHCl₃)
¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.07 (s, 9H) 1.35 (d, 6H, J = 17.9 Hz) 1.56 (d, 2H, J = 8.3 Hz) 1.67 (d, 3H, J

= 10.9 Hz), 2.84 (dd, 1H, $J = 9.6$ Hz, $J_{gem} = 13.2$ Hz), 3.02 (dd, 1H, $J = 15.3$ Hz, $J_{gem} = 13.2$ Hz), 10.36 (s, 1H)

^{13}C NMR (75.5MHz, CDCl_3) 9.18 (d, $J = 64.6$ Hz), 21.10 (d, $J = 5.5$ Hz), 32.05 (s), 33.05 (d, $J = 53.0$ Hz), 33.30 (d, $J = 14.6$ Hz), 36.94 (d, $J = 67.1$ Hz), 45.50 (s), 168.40 (d, $J = 6.1$ Hz)

^{31}P NMR (121.5MHz, CDCl_3) 59.05 (s)

FT-IR (KBr, cm^{-1}) 3441, 2996, 2952, 2923, 2883, 1644, 1563, 1360, 1197, 1153, 1132, 924, 849.

FAB-MS (Pos., m/e) 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

光学純度の測定; カラム: Chiralcel OD - RH (ダイセル) 移動相: CH_3CN / リン酸緩衝液 pH 2 (15/85) UV検出波長 215nm, 流速: 0.2ml/min, 温度: 30, 保持時間: (-) - 5a (25.7min) (X) (+) - 5a (27.8min)

3.5 5bの光学分割

200 mlのアセトンに racemic - 5b (33.9g, 136.7mmol) を溶解させ, (-) - (S) - フェニルエチルアミン (16.6g, 137.2mmol) を添加した。この溶液を0 で一昼夜静置させ, 析出した結晶を濾別した。さらに, もう一度アセトンで再結晶化させ, 10.37gの白色結晶 (+) - 5b / (-) - PEA を得た。

mp: 128 ~ 131 .

$[\alpha]_D^{25} - 0.83^\circ$ (c 1.014, CH_3OH)

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.04 (s, 9H), 1.25 (d, 6H, $J = 16.5$ Hz), 1.28 (d, 3H, $J = 11.4$ Hz), 1.46 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 1.53 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.75 - 2.12 (m, 2H), 2.36 - 2.52 (m, 2H), 4.22 (q, 1H, $J = 6.9$ Hz), 6.52 (s, 3H), 7.24 - 7.44 (m, 5H)

^{31}P NMR (121.5MHz, CDCl_3) 59.94 (s)

生成した塩 (+) - 5b / (-) - PEAは, 塩酸水溶液で遊離させ, ジクロロメタンで抽出し, 無水硫酸ナトリウムで脱水させ, 濃縮することにより, 白色結晶 (+) - 5b を6.17g (収率: 18.2%) 得た。

mp: 144 ~ 146 .

光学純度: 96.5% ee.

$[\alpha]_D^{20} + 9.25^\circ$ (c 1.794, CHCl_3)

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.06 (s, 9H), 1.33 (d, 6H, $J = 17.0$ Hz), 1.50 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 1.49 (d, 3H, $J = 11.7$ Hz), 1.86 - 1.98 (m, 1H), 2.13 - 2.26 (m, 1H), 2.55 - 2.78 (m, 2H), 10.72 (s, 1H)

^{13}C NMR (75.5MHz, CDCl_3) 8.94 (d, $J = 62.8$ Hz), 19.03

(d, $J = 63.4$ Hz), 21.02 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 2.8$ Hz), 27.13 (d, $J = 3.7$ Hz), 32.03 (s), 33.27 (d, $J = 14.6$ Hz), 36.34 (d, $J = 65.2$ Hz), 45.63 (s), 173.94 (s)

^{31}P NMR (121.5MHz, CDCl_3) 62.31 (s)

FT-IR (KBr, cm^{-1}) 2954, 1714, 1476, 1432, 1240, 1156, 1122, 879.

FAB-MS (Pos., m/e) 249 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

100mlのアセトンに racemic - 5b (34.5g, 139.1mmol) を溶解させ (+) - (R) - フェニルエチルアミン (16.8g, 139.1mmol) を添加した。この溶液を0 で一昼夜静置させ, 析出した結晶を濾別した。さらに, もう一度アセトンで再結晶化させて, 白色結晶 (-) - 5b / (+) - PEA を14.10g得た。

mp: 135 ~ 138 .

$[\alpha]_D^{25} + 3.42^\circ$ (c 1.072, CH_3OH)

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.04 (s, 9H), 1.25 (d, 6H, $J = 16.5$ Hz), 1.27 (d, 3H, $J = 11.4$ Hz), 1.46 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 1.53 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.78 - 2.05 (m, 2H), 2.34 - 2.49 (m, 2H), 4.24 (q, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.24 - 7.44 (m, 8H)

^{31}P NMR (121.5MHz, CDCl_3) 59.64 (s)

この生成した塩 (-) - 5b / (+) - PEAを, 塩酸水溶液で遊離させ, ジクロロメタンで抽出し, 無水硫酸ナトリウムで脱水させ, 濃縮することにより白色結晶 (-) - 5b を6.08g (収率: 17.7%) 得た。

mp: 148 ~ 150 .

光学純度: 98.9% ee.

$[\alpha]_D^{20} - 10.79^\circ$ (c 1.112, CHCl_3)

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.06 (s, 9H), 1.33 (d, 6H, $J = 17.0$ Hz), 1.50 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 1.49 (d, 3H, $J = 11.7$ Hz), 1.87 - 1.99 (m, 1H), 2.19 - 2.24 (m, 1H), 2.54 - 2.79 (m, 2H), 10.43 (s, 1H)

^{13}C NMR (75.5MHz, CDCl_3) 8.94 (d, $J = 62.8$ Hz), 19.03 (d, $J = 63.4$ Hz), 21.02 (dd, $J = 1.5$ Hz, $J = 2.8$ Hz), 27.13 (d, $J = 3.7$ Hz), 32.03 (s), 33.27 (d, $J = 14.6$ Hz), 36.34 (d, $J = 65.2$ Hz), 45.63 (s), 173.94 (s)

^{31}P NMR (121.5MHz, CDCl_3) 62.31 (s)

FT-IR (KBr, cm^{-1}) 2953, 1714, 1477, 1421, 1240, 1156, 1123, 880.

FAB-MS (Pos., m/e) 249 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

光学純度の測定; カラム: Chiralcel OD-H (ダイセル),

移動相: 2 - PrOH /ヘキサン(8/92), UV検出波長 215 nm,
流速: 0.5 ml/min, 温度: 30 , 保持時間:(-) - 11
(12.7 min)(+) - 11 (13.7 min)

3.6 racemic - 5aのコレベカップリング反応

Racemic - 5a (2.00 g, 8.52 mmol), NaOCH₃ (30 mg, 0.56 mmol)を脱水メタノール30 mlに溶解させ、氷水で5以下に冷却した。攪拌しながら、0.7 Aで2時間定電流電解した。電圧は27~28 Vで、電流密度は87.5 mA/cm²であった。15分毎にサンプリングして、原料の減少をHPLCでモニターリングした。2時間後、エバポレーターで濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解させ、純水洗浄、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液での洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水した。減圧で溶媒を除去すると、1.80 gの白色固体を得た。これをシリカゲル(wakogel C - 200)で、酢酸エチル - メタノールを溶媒としてカラムクロマトグラフィーで精製した。

フラクション1の溶媒を除去したところ、無色透明液体 methyl [methyl(1, 1, 3, 3 - tetramethylbutyl)phosphinoyl] acetate 9aを0.12 g (収率; 6.2%)得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.07 (s, 9H), 1.34 (dd, 6H, *J* = 17.8 Hz, *J* = 4.2 Hz) 1.58 (d, 3H, *J* = 11.9 Hz) 1.55 (dd, 2H, *J* = 7.3 Hz, *J* = 3.1 Hz) 2.81 - 3.03 (m, 2H) 3.76 (s, 3H)

³¹P NMR (121.5MHz, CDCl₃) 54.33 (s)

FAB-MS (Pos., m/e) 249 [M+H]⁺.

フラクション2の溶媒を除去したところ、無色透明液体 methyl [methyl(1, 1, 3, 3 - tetramethylbutyl)phosphinoyl] methyl ether 10aを0.23 g (収率; 12.8%)得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.06 (s, 9H) 1.35 (d, 6H, *J* = 16.6 Hz) 1.44 (d, 3H, *J* = 11.9 Hz) 1.63 (m, 2H) 3.45 (s, 3H) 3.81 (m, 2H)

³¹P NMR (121.5MHz, CDCl₃) 56.33 (s)

FAB-MS (Pos., m/e) 221 [M+H]⁺.

フラクション3の溶媒を除去したところ、白色結晶 meso-1, 2-bis [methyl(1, 1, 3, 3 - tetramethylbutyl)phosphinoyl] ethane meso - 6aを0.69 g (収率; 38.6%)得た。

mp: 199 ~ 200 .

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.06 (s, 18H) 1.32 - 1.41 (m, 18H) 1.47 - 1.61 (m, 4H) 1.83 - 2.02 (m, 4H)

¹³C NMR (75.5MHz, CDCl₃) 8.47 (m) 16.50 (m) 21.44 (d, *J* = 4.2 Hz) 32.12 (s) 33.37 (t, *J* = 7.3

Hz) 36.74 (m) 46.05 (s)

³¹P NMR (121.5MHz, CDCl₃) 58.49 (s)

FT-IR (KBr, cm⁻¹) 2954, 1479, 1368, 1295, 1158, 1105, 864.

FAB-MS (Pos., m/e) 379 [M+H]⁺.

フラクション4の溶媒を除去したところ、白色結晶 dl - 1, 2-bis [methyl(1, 1, 3, 3 - tetramethylbutyl)phosphinoyl] ethane dl - 6aを0.58 g (収率; 32.2%)得た。

mp: 129 ~ 131 .

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.06 (s, 18H) 1.32 - 1.42 (m, 18H) 1.51 - 1.62 (m, 4H) 1.69 - 1.81 (m, 2H) 2.18 - 2.29 (m, 2H)

³¹P NMR (121.5MHz, CDCl₃) 57.24 (s)

FT-IR (KBr, cm⁻¹) 2985, 2954, 2919, 1479, 1368, 1294, 1157, 1105, 864.

FAB-MS (Pos., m/e) 379 [M+H]⁺.

3.7 (-) - 5aのコレベカップリング反応

まったく同様に電解反応を行い、白色固体 (-) - 6aを収率61.0%で得た。

mp: 117 ~ 119 .

[²⁰D]: - 2.85 ° (c 1.05, CHCl₃)

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.06 (s, 18H) 1.31 - 1.41 (m, 18H) 1.49-1.62 (m, 4H) 1.70 - 1.81 (m, 2H) 2.17 - 2.29 (m, 2H)

¹³C NMR (75.5MHz, CDCl₃) 9.76 (m) 17.38 (m) 21.53 (d, *J* = 4.9 Hz) 32.12 (s) 33.37 (t, *J* = 7.0 Hz) 37.09 (m) 45.97 (s)

³¹P NMR (121.5MHz, CDCl₃) 57.39 (s)

FT-IR (KBr, cm⁻¹) 2954, 1480, 1369, 1295, 1158, 1137, 1105, 863.

FAB-MS (Pos., m/e) 379 [M+H]⁺.

元素分析理論値 (C₂₀H₄₄O₂P₂): C 63.46, H 11.72, 実測値: C 63.75, H 11.85%.

3.8 (+) - 5aのコレベカップリング反応

まったく同様に電解反応を行い、白色固体 (+) - 6aを収率59.0%で得た。

mp: 123 ~ 126 .

[²⁰D]: + 2.36 ° (c 0.846, CHCl₃)

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 1.06 (s, 18H) 1.31 - 1.41 (m, 18H) 1.48 - 1.59 (m, 4H) 1.69 - 1.81 (m, 2H) 2.18 - 2.29 (m, 2H)

^{13}C NMR (75.5MHz, CDCl_3) 9.66 (m), 17.28 (m), 21.46 (d, $J = 4.9$ Hz), 32.07 (s), 33.31 (t, $J = 7.3$ Hz), 37.04 (m), 45.93 (s)

^{31}P NMR (121.5MHz, CDCl_3) 57.71 (s)

FT-IR (KBr, cm^{-1}) 2985, 2954, 2872, 1480, 1369, 1301, 1294, 1158, 1137, 1121, 1105, 863.

FAB-MS (Pos., m/e) 379 [M+H]⁺.

3.9 racemic -5bのコレベカップリング反応

まったく同様に電解反応を行った。生成物は、シリカゲル(wakogel C-200)で、酢酸エチル-メタノールを溶媒としてカラムクロマトグラフィーで精製した。

フラクション1の溶媒を除去したところ、無色透明液体 methyl(1,1,3,3-tetramethylbutyl)vinylphosphine oxide 11が得られた。(収率; 3.7%)

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.05 (s, 9H), 1.31 (dd, 6H, $J = 16.3$ Hz, $J = 2.4$ Hz), 1.45 (d, 3H, $J = 11.2$ Hz), 1.56 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz), 6.15-6.34 (m, 3H)

^{31}P NMR (121.5MHz, CDCl_3) 46.95 (s)

FT-IR (neat, cm^{-1}) 2954, 1474, 1390, 1366, 1180, 989, 882.

GC-MS (Pos., m/e) 202 [M+H]⁺.

フラクション2の溶媒を除去したところ、無色透明液体 methyl 3-[methyl(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phosphinoyl]propionate 9bが得られた。(収率; 9.3%)

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.07 (s, 9H), 1.33 (d, 6H, $J = 17.1$ Hz), 1.39 (d, 3H, $J = 11.1$ Hz), 1.54 (dd, 2H, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 1.86 - 1.97 (m, 1H), 2.05 - 2.17 (m, 1H), 2.57 - 2.80 (m, 2H), 3.7 (s)

^{31}P NMR (121.5MHz, CDCl_3) 57.13 (s)

FAB-MS (Pos., m/e) 263 [M+H]⁺.

フラクション3の溶媒を除去したところ、無色透明液体 ethyl methyl(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phosphine oxide 12が得られた。(収率; 2.5%)

^{31}P NMR (121.5MHz, CDCl_3) 56.89 (s)

FAB-MS (Pos., m/e) 205 [M+H]⁺.

フラクション4の溶媒を除去したところ、無色透明液体 methyl 2-[methyl(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phosphinoyl]ethyl ether 10bが得られた。(収率; 9.1%)

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.06 (s, 9H), 1.32 (d, 6H, $J =$

16.8 Hz), 1.37 - 1.54 (m, 5H), 1.73 - 1.96 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.69 - 3.80 (m, 2H)

^{31}P NMR (121.5MHz, CDCl_3) 60.68 (s)

FAB-MS (Pos., m/e) 235 [M+H]⁺.

フラクション5の溶媒を除去したところ、白色固体 meso-1,4-bis[methyl(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phosphinoyl]butane meso-6bが得られた。(収率; 35.2%)

mp: 160 ~ 161 .

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.06 (s, 18H), 1.31 (dd, 12H, $J = 16.5$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 1.34 (d, 6H, $J = 11.1$ Hz), 1.52 (dd, 4H, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 1.49 - 1.87 (m, 8H)

^{13}C NMR (75.5MHz, CDCl_3) 8.77 (d, $J = 61.9$ Hz), 21.43 (d, $J = 6.8$ Hz), 23.79 (m), 24.28 (d, $J = 61.9$ Hz), 32.09 (s), 33.27 (d, $J = 13.6$ Hz), 36.45 (d, $J = 66.4$ Hz), 45.99 (s)

^{31}P NMR (121.5MHz, CDCl_3) 57.35 (s)

FT-IR (KBr, cm^{-1}) 2952, 2912, 1674, 1473, 1120, 843.

FAB-MS (Pos., m/e) 407 [M+H]⁺.

フラクション6の溶媒を除去したところ、白色固体 dl-1,4-bis[methyl(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phosphinoyl]butane dl-6b が得られた。(収率; 27.1%)

mp: 81 ~ 83 .

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.06 (s, 18H), 1.31 (dd, 12H, $J = 16.7$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 1.35 (d, 6H, $J = 10.8$ Hz), 1.52 (dd, 4H, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.1$ Hz), 1.47 - 1.86 (m, 8H)

^{31}P NMR (121.5MHz, CDCl_3) 57.93 (s)

FT-IR (KBr, cm^{-1}) 2950, 2915, 1642, 1469, 1135, 871.

FAB-MS (Pos., m/e) 407 [M+H]⁺.

3.10 (-)-5bのコレベカップリング反応

まったく同様に電解反応を行い、白色結晶(-)-6bを収率64.5%で得た。

mp: 98 ~ 99 .

[^{20}D] - 2.61 °(c 1.15, CHCl_3)

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.07 (s, 18H), 1.31 (d, 12H, $J = 18.3$ Hz), 1.37 (d, 6H, $J = 11.1$ Hz), 1.52 (d, 4H, $J = 8.1$ Hz), 1.47 - 1.86 (m, 8H)

^{31}P NMR (121.5MHz, CDCl_3) 58.08 (s)

FT-IR (KBr, cm^{-1}) 2951, 2910, 1639, 1468, 1136, 876.

FAB-MS(Pos., m/e) 407 [M+H]⁺.

元素分析理論値(C₂₂H₄₈O₂P₂): C 64.99, H 11.90, 実測値: C 65.23, H 12.11 %.

3. 11 (+) - 5bのカルベカップリング反応

まったく同様に電解反応を行い, 白色結晶 (+) - 6bを収率60.2%で得た。

mp: 99 ~ 101 .

[α]_D²⁰: + 2.72 ° (c 0.986, CHCl₃)

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.06 (s, 18H) 1.32 (d, 12H, *J* = 16.7 Hz) 1.36 (d, 6H, *J* = 11.4 Hz) 1.52 (d, 4H, *J* = 8.1 Hz) 1.47 - 1.83 (m, 8H)

³¹P NMR(121.5MHz, CDCl₃) 57.53 (s)

FT-IR(KBr, cm⁻¹) 2949, 2911, 1635, 1467, 1134, 880.

FAB-MS(Pos., m/e) 407 [M+H]⁺.

3. 12 (-) - 5bの酸化的脱カルボキシル反応

300 mlの四つ口フラスコに, (-) - 5b (5.03 g, 20.3 mmol), 無水酢酸銅(χ 0.65 g, 3.6 mmol), ピリジン (0.13 g, 1.5 mmol), 30 mlのクロロベンゼンを, 室温で仕込み30分間攪拌した。これに, 四酢酸鉛(χ 8.9 g, 20.1 mmol)を窒素雰囲気に加え, 冷暗所で1時間攪拌した。さらに, 窒素気流下, 80 °で8時間加熱した。冷却後, エバポレーターで溶媒を留去させ, 残渣は300 mlのクロロホルムに溶解させた。300 mlの純水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで脱水, エバポレーターで濃縮した。4.85 gの緑色オイルを減圧蒸留することにより, 無色透明液体 (+) - 11を1.20 g (収率: 25.0%) 得た。

bp: 109 ~ 112 / 16 mmHg.

[α]_D²⁴: + 29.15 ° (c 1.86, CHCl₃)

光学純度: 98.0% ee.

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.05 (s, 9H) 1.31 (dd, 6H, *J* = 16.3 Hz, *J* = 2.4 Hz) 1.45 (d, 3H, *J* = 11.2 Hz) 1.56 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz) 6.15 - 6.34 (m, 3H)

³¹P NMR(121.5MHz, CDCl₃) 46.95 (s)

FT-IR(neat, cm⁻¹) 2954, 1474, 1390, 1366, 1180, 989, 882.

GC-MS(Pos., m/e) 202 [M]⁺.

光学純度の測定; カラム: Chiralcel OD - RH(ダイセル) 移動相: CH₃CN / H₂O (4 / 1) UV検出波長 215 nm, 流速: 0.5 ml / min, 温度: 30 °, 保持時間: (+) - 11 (16.7 min) (-) - 11 (18.5 min)

3. 13 (+) - 5bの酸化的脱カルボキシル反応

同様にして, 無色透明液体 (-) - 11を収率32.6%で得た。

bp: 109 ~ 112 / 16 mmHg.

[α]_D²³: - 30.07 ° (c 0.789, CHCl₃)

optical purity: 99.0% ee.

3. 14 (+) - 11と二級ホスフィンフリーラジカル付加反応

50 mlの二つ口フラスコに, (+) - 11 (0.92 g, 4.55 mmol), 3 (0.73 g, 4.55 mmol), *t*-butyl peroxy-2-ethylhexanoate (日本油脂製, パープチルO) (0.09 g, 0.42 mmol) を窒素雰囲気中で仕込み, 130 °で6時間, 窒素気流下で加熱した。冷却後, 100 mlのクロロホルムに溶解させ, 34%過酸化水素水 (0.50 g, 5.0 mmol) を室温で添加した。さらに, 60 °で1時間加熱熟成させた。冷却後, 100 mlの1M濃度水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し, 水洗, 無水硫酸ナトリウムで脱水し, エバポレーターで濃縮した。カラムクロマトグラフィーで精製分離し, 白色結晶 *meso*- 6aを1.60 g (収率: 40.1%, mp: 197 ~ 199 °) と白色結晶 (+) - 6aを1.56 g (収率: 39.2%, mp: 123 ~ 127 °, [α]_D²⁰: + 2.80 ° (c 1.24, CHCl₃)) 得た。

3. 15 bisphosphine-borane (8a) の合成

10 mlのフラスコに (+) - 6a (160 mg, 0.42 mmol), フェニルシラン (3.67 g, 33.9 mmol) を窒素雰囲気中で仕込み, 110 °で12時間窒素気流下加熱した。反応後, フェニルシランを減圧除去することにより, 無色透明のオイルを得た。560 mg (10 mol) の水酸化カリウムを, 脱気したエタノール: 純水 (10 : 1) の溶液に溶解させ, 攪拌しながら添加した。5 mlの脱気したエーテルで3回抽出し, 無水硫酸ナトリウムで脱水後, エバポレーターで濃縮することにより, 無色透明オイル7aを135 mg (収率: 92.0%) 得た。

³¹P NMR(121.5MHz, CDCl₃) - 4.10 (s)

窒素雰囲気中で7a (130 mg, 0.38 mmol) を5 mlの脱水THFに溶解させ, THF - BH₃ 錯体 (1.0 M 溶液) を1 ml (1.0 mmol) を窒素気流下で添加した。1時間攪拌後, 溶液をエバポレーターで濃縮することにより, 白色固体155 mgを得た。加熱したトルエンで再結精製すると, 白色結晶8aを95 mg (収率: 66.8%) 得た。

mp: 148 ~ 149 .

[α]_D²⁰: - 5.56 ° (c 0.53, CHCl₃)

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 0.59 (br q, 6H, *J* = 114.6 Hz) 1.05 (s, 18H) 1.20 (d, 6H, *J* = 9.2 Hz) 1.32 (d, 12H, *J* = 16.1 Hz) 1.52 (d, 4H, *J* = 7.5 Hz) 1.52 - 1.64 (m, 2H) 1.92 - 2.07 (m, 2H)

³¹P NMR(121.5MHz, CDCl₃) 34.97 (s)

FT-IR (KBr, cm^{-1}) 2958, 2379, 1370, 1475, 1064, 761.

FAB-MS (Pos., m/e) 375 [M+H]⁺.

3. 16 (S, S)-1,2-bis(P-boratemethyl(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phosphino)ethane(S, S)-*t*-Octyl-BisP^{*}-borane⁶⁾の合成

500 mlの四つ口フラスコに, 52.8 g (0.347 mol)の1, 55.1 g (0.38 mol)のヨウ化メチル, 200 mlのメタノールを窒素気流下, 8時間還流させた。溶媒などを減圧濃縮し, 析出した結晶をガラスフィルターで濾別し, ヘキサンで2回洗浄し, 真空乾燥することにより, 104.3 gの白色結晶を収率99.5%で得た。

mp: 194 ~ 196 .

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 0.91 (s, 9H), 1.39 (d, 6H, $J = 20.1$ Hz), 1.48 (d, 2H, $J = 12.1$ Hz), 1.95 (dd, 6H, $J = 5.7$ Hz, $J = 13.8$ Hz), 7.10 (dq, 1H, $J = 5.7$ Hz, $J = 486.1$ Hz)

¹³C NMR (75.5MHz, CDCl₃) 2.31 (d, $J = 49.4$ Hz), 23.48 (s), 31.79 (s), 31.80 (d, $J = 43.9$ Hz), 33.61 (d, $J = 13.4$ Hz), 47.46 (s)

³¹P NMR (, CDCl₃) - 68.21 (d, $J = 471.2$ Hz)

FAB-MS (Pos., m/e) 175 [M-I]⁺.

74.4 g (0.246 mol)を300 mlの純水に溶解させ, 抽出溶媒300 mlのヘキサンを添加した。窒素気流下で, 70 mlの5M水酸化ナトリウム水溶液を徐々に添加した。窒素置換した分液ロートで静置させ, 下層を廃棄した。ヘキサン層は水洗し, 無水硫酸ナトリウムで脱水させ, エバポレーターで濃縮し, さらに減圧蒸留して27.4 g (純度; 95.4%, GC)の無色透明液体 dimethyl(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phosphineを収率63.9%で得た。

bp: 48 ~ 49 / 0.4 ~ 0.5 mmHg.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 0.90 (d, 6H, $J = 2.8$ Hz), 1.03 (s, 9H), 1.11 (d, 6H, $J = 12.3$ Hz), 1.35 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz)

¹³C NMR (75.5MHz, CDCl₃) 8.76 (d, $J = 18.9$ Hz), 24.16 (d, $J = 11.5$ Hz), 30.57 (d, $J = 10.9$ Hz), 32.09 (s), 33.12 (d, $J = 9.1$ Hz), 51.00 (d, $J = 15.2$ Hz)

³¹P NMR (121.5MHz, CDCl₃) - 20.88 (s)

GC-MS (Pos., m/e) 174 [M]⁺.

Dimethyl(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phosphine(13.7 g, 75.6 mmol)の150 ml THF溶液に, 窒素雰囲気下で冷却しながら THF-BH₃錯体(1.0 M solution)を77 ml(77.0 mmol)

をゆっくりと加えた。3時間攪拌後, エバポレーターで濃縮すると, 13.8 gの白色固体を得た。加熱した酢酸エチルで再結精製して, 白色針状結晶 dimethyl(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phosphine-boraneを11.2 g(収率: 78.7%)を得た。

mp: 39 ~ 40 .

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 0.43 (br q, 3H, $J = 101.9$ Hz), 1.05 (s, 9H), 1.42 (d, 6H, $J = 9.7$ Hz), 1.29 (d, 6H, $J = 16.0$ Hz), 1.50 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz)

¹³C-NMR (75.5MHz, CDCl₃) 6.97 (dq, $J = 129.1$ Hz, $J = 34.8$ Hz), 21.89 (dq, $J = 126.6$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 30.67 (s), 31.90 (tq, $J = 123.4$ Hz, $J = 4.6$ Hz), 33.03 (d, $J = 8.7$ Hz), 46.50 (t, $J = 121.3$ Hz)

³¹P NMR (121.5MHz, CDCl₃) 26.68 (d, $J = 65.6$ Hz)

FT-IR (KBr, cm^{-1}) 2955, 2913, 2374, 2336, 2254, 1473, 1421, 1370, 1291, 1134, 1072, 956, 922, 756

FAB-MS (Pos., m/e) 189 [M+H]⁺.

ドライアイス-アセトン浴で - 78 に冷却した, (-)-スバルテイン(11.29 g, 48.2 mmol)を溶解した100 mlの脱水エーテルに窒素雰囲気下で48 ml(48.0 mmol)の*s*-ブチルリチウム(1.0 M cyclohexane and hexane solution)を加えた。1時間攪拌後, 40 mlの脱水エーテルに溶解させた dimethyl(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phosphine-borane(7.71 g, 41 mmol)を徐々に滴下し, - 78 で3時間攪拌した。無水塩化銅(8.00 g, 59.5 mmol)を一度に添加し, 激しく攪拌した。冷媒を除いて徐々に2時間かけて室温まで温度を上げた。さらに1時間攪拌後, 反応溶液中に25%アンモニア水60 mlを加えた。分液ロートで有機層を分離し, さらに水層を200 mlの酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層は, 5%アンモニア水, 続けて2M塩酸水溶液, 飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで脱水した。エバポレーターで濃縮して得られた白色固体を加熱トルエンで再結精製することにより, 白色針状結晶(-)(S,S)-*t*-Octyl-BisP^{*}-borane complexを2.64 g(収率: 34.5%)得た。

mp: 149 ~ 151 .

[²⁰D]: - 5.68 °(c 0.965, CHCl₃)

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 0.59 (br q, 6H, $J = 114.6$ Hz), 1.05 (s, 18H), 1.20 (d, 6H, $J = 9.2$ Hz), 1.32 (d, 12H, $J = 16.1$ Hz), 1.52 (d, 4H, $J = 7.5$ Hz), 1.52 - 1.64 (m, 2H), 1.92 - 2.07 (m, 2H)

³¹P NMR (121.5MHz, CDCl₃) 34.97 (s)

FT-IR (KBr, cm^{-1}) 2958, 2379, 1370, 1475, 1064, 761.

FAB-MS (Pos., m/e) 375 [M+H]⁺.

3. 17 ロジウム錯体 (9a) の合成

窒素気流下, [RhCl(nbd)₂] (500 mg, 1.08 mmol) の10 mlジクロロメタン懸濁液を氷冷し, 500 mg (5.4 mmol) のピシクロ [2, 2, 1] ヘプタ - 2, 5 - ジエン (nbd) を添加した。30 分後, 632 mg (3.25 mmol) の AgBF₄ を固体のまま一度に添加した。氷浴を除き, 反応液を45分間攪拌し, 白色沈殿物を含む深赤色溶液を濾過し, 濾過液に THF 10 ml を加え, 室温でエバポレーターで約 5 ml になるまで濃縮した。析出した深赤色針状結晶を濾過し, 5 ml の THF で2回, エーテルで1回洗浄した。(収率: 91.3%)

窒素雰囲気下, (S, S) - 7a (0.13 g, 0.38 mmol) を5 ml の脱水 THF に溶解させ, 10 ml の脱水 THF に [Rh(nbd)₂] BF₄ (0.13 g, 0.35 mmol) を懸濁させた溶液を一度に添加した。すぐに懸濁液から赤橙色の透明溶液に変わった。30 分後に, 濾過して不溶物を取り除き, 濾過液は室温で減圧濃縮すると, 赤橙色のオイルが得られた。これに10 ml のヘキサンを添加したところ, 赤橙色の結晶が析出した。濾過後, 室温で減圧乾燥して195.3 mg (収率: 88.8%) 赤橙色の結晶 9a を得た。

3. 18 不斉水素化反応 (Entry 2)

容量50 ml のガラス製オートクレーブに, methyl 2 - acetamidoacrylate (143.4 mg, 1.0 mmol), 9a (1.3 mg, 0.002 mmol) を粉体で仕込み, 窒素と真空で置換し, 水素ガスで 2 atm まで昇圧した。氷浴で0 °C に冷却し, 盲栓を外し, 脱気した脱水メタノールを5 ml ずつよくシリンジで添加した。4回真空, 水素で置換し, 水素ガスで2 atm まで昇圧した。氷浴を外し, 室温まで昇温させ, 圧力計での圧力変化がなくなるまで, 70分間マグネツスターラーで攪拌した。反応液は, そのままキラルカラムを付けたガスクロマトグラフで分析した。

光学純度の測定; カラム: キャピラリー (Chromapack Chiral-L-Val: 25 ml × 0.32 mm OD) 検出器: FID, 流速 (He): 1.48 ml / min, 温度: 120 °C, 保持時間: (R) - N - acetylalanine methyl ester (6.45 min), (S) - N - acetylalanine methyl ester (7.09 min)

3. 19 不斉水素化反応 (Entry 6)

容量50 ml のガラス製オートクレーブに, -acetamidocinnamic acid (205.2 mg, 1.0 mmol), 9a (1.3 mg, 0.002 mol) を粉体で仕込み, 窒素と真空で置換し, 水素ガスで2 atm まで昇圧した。氷浴で0 °C に冷却し, 盲栓を外し, 脱気した脱水メタノールを5 ml ずつよくシリンジで添加した。4回真空, 水素で置換し, 水素ガスで2 atm まで昇圧した。氷浴を外し, 室温まで昇温させ, 圧力計での圧力変化がなくなるまで, 120分間マグネツスターラーで攪拌した。反応

液に室温で, トリメチルシリルジアゾメタン (1.3 mmol ヘキサン溶液) を1 ml 添加し, 30分間室温で攪拌, メチルエステル化してから HPLC で分析した。

光学純度の測定; カラム: Chiralcel OD-H (ダイセル) 移動相: 2-PrOH / ヘキサン (1/9) UV 検出波長 215 nm, 流速: 1.0 ml / min, 温度: 30 °C, 保持時間: (R) - N - acetylphenylalanine methyl ester (9.07 min), (S) - N - acetylphenylalanine methyl ester (11.37 min)

4 結 論

結論として, 光学活性なホスフィノイルカルボン酸を電気化学的なコルベカップリングすることにより, P - キラルなビスホスフィンリガンド (BisP*) やそれらの関連化合物を合成する新規のアプローチを見出した。特に, 高い置換基である *t* - オクチル基 (1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチル基) を有する新規の BisP*, 1, 2 - bis [methyl (1, 1, 3, 3 - tetramethylbutyl) phosphino] ethane を合成した。このリガンドとのロジウム錯体を触媒とする不斉水素化反応を行ったところ, 94 ~ 96 % ee の不斉収率で N - アシルアミノ酸を得ることが出来た。

謝 辞

本研究は, 埼玉大学理工学研究科博士後期課程で行われたものであり, 指導教官であります野平博之教授, 広瀬助教授に感謝致します。

References

- 1) FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs. (1992.5.1.)
- 2) For representative reviews, see the following: (a) R. Noyori, "Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York (1994). (b) "Catalytic Asymmetric Synthesis", ed by I. Ojima, VCH Publishers, Weinheim (1993)
- 3) (a) T. Imamoto, J. Watanabe, Y. Wada, H. Masuda, H. Yamada, H. Tsuruta, S. Matsukawa, and K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 5244 (1990). (b) T. Imamoto, H. Tsuruta, Y. Wada, H. Masuda and K. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, 36, 8271 (1995) (c) 今本恒雄, 有機合成化学協会誌, 56, 511 (1998). (d) T. Imamoto, T. Oshiki, T. Onozawa, T. Kusumoto and K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 1635 (1998)
- 4) (a) M. Sugiya and H. Nohira, *Chem Lett.*, 479 (1998)

- (b) M. Sugiyama and H. Nohira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 73, 705 (2000)
- 5) (a) M. C. Hoff and P. Hill, *J. Org. Chem.*, 24, 356 (1959)
(b) M. Sugiyama and S. Shimura, USP 5,536,880 (1996)
- 6) H. R. Hays, *J. Org. Chem.*, 31, 3817 (1966)
- 7) K. Issleib and G. Thomas, *Chem. Ber.*, 94, 2244 (1961)
- 8) M. Sugiyama, T. Watanabe, and S. Shimura, USP 5,663,419 (1997)
- 9) K. L. Marsi, *J. Org. Chem.*, 39, 265 (1974)
- 10) The value of $[\alpha]^{25}_D +13.4^\circ$ (c 1.04, CHCl_3) in the preliminary letter⁴⁾(^{a)} was erroneously reported.



著 者

氏名 杉矢 正

Masashi SUGIYAMA

所属 化学品事業本部
有機化学品部