

新規 P-キラルジホスフィン配位子(S, S)-1, 2-ビス[(フェロセニル)メチルホスフィノ]エタン: その合成とロジウム錯体を用いた不斉水素化反応およびパラジウム錯体を用いた不斉アリル置換反応への応用

A New P-chirogenic Phosphine Ligand, (S, S)-1, 2-Bis[(ferrocenyl)methylphosphino]ethane : Synthesis and Use in Rhodium-catalyzed Asymmetric Hydrogenation and Palladium-catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation

大原 宣彦, 今本 恒雄

Nobuhiko OOHARA and Tsuneo IMAMOTO

新規な P キラルジホスフィン(S, S)-1, 2-ビス[(フェロセニル)メチルホスフィノ]エタンをホスフィン・ボラン経由で合成した。そのロジウム錯体を用いたデヒドロアミノ酸誘導体の不斉水素化反応においては、生成物の光学純度は最高 77% ee であった。またそのパラジウム錯体を用いた 1, 3-ジフェニル-2-プロペニル アセテートの不斉アリル置換反応においては、生成物の光学純度は最高 95% ee であった。

1 緒 言

光学活性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反応において重要な役割を担っており、今日までに膨大な数の配位子が設計・合成されている¹⁾。これらの配位子の設計においては、実際の不斉反応において優れた触媒活性および立体選択性を示すために、反応場において有効な不斉空間を構築するように、その構造をデザインするかが重要である。

この不斉空間の構築という観点から、しばしば用いら

れる化合物にフェロセンがある。フェロセンはその特異な分子構造故に中心不斉、面性不斉、 C_2 対称不斉、およびそれらの組み合わせというように多彩なキラリティーを持つことが可能であり、多くの研究者から着目され今日まで様々な光学活性フェロセニルホスフィン配位子が合成されている²⁾。その膨大な報告例の集合は有機合成化学において「フェロセンケミストリー」というひとつの分野を形成していると言っても過言ではない。(Fig. 1) にこれまで報告されている光学活性フェロセニルホスフィン配位子の代表例を示す。

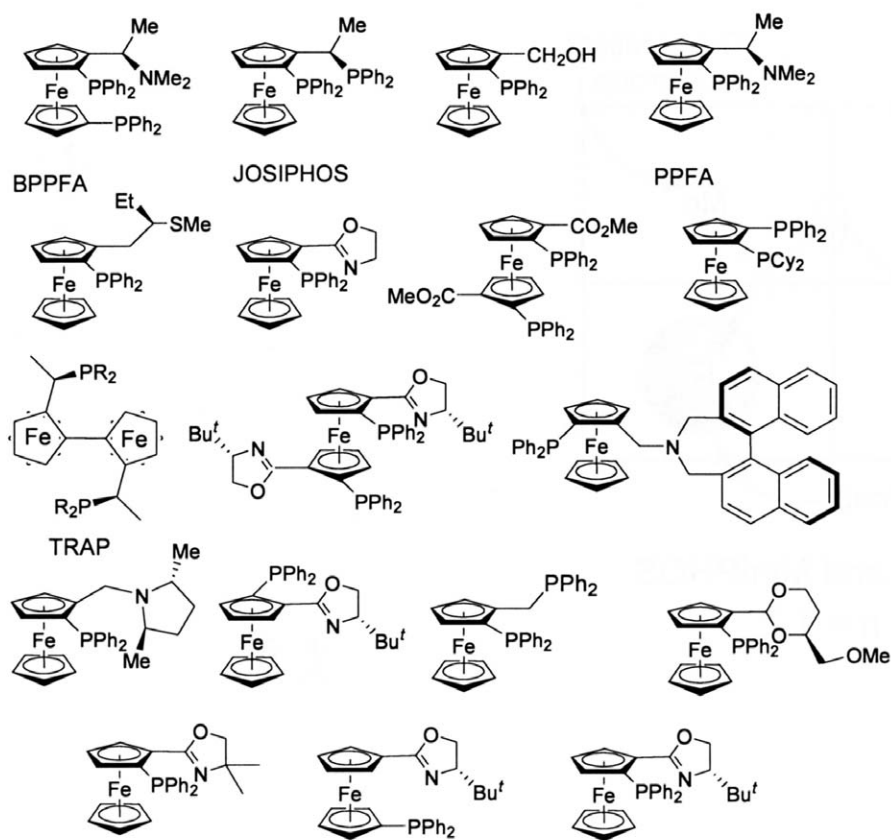


Fig. 1 Optically Active Ferrocenyl Phosphine Ligands.

このように数多くのフェロセニルホスフィン配位子が報告されているにもかかわらず、リン原子そのものに不斉点があるフェロセニルホスフィン配位子は報告例が少ない³⁾。遷移金属に直接配位するリン原子上に不斉点を持つ配位子は、実際の触媒反応において反応点と不斉源が近いためにより有効な不斉環境の構築が期待できるが、これらを光学的に純粋な形で単離することが一般的には困難であることが、この種の配位子の報告例が少ない原因である。

一方、千葉大学今本研究室ではホスフィンをボランによって保護し光学活性ホスフィン・ボランへと誘導した後、リン原子上の立体を保持したままボラート基を除去することにより光学的に純粋なホスフィンが得られることが見いだされている⁴⁾。この手法を用いて、これまで困難と考えられてきた P-キラルホスフィン配位子を数多く合成し、その不斉触媒能についての検討を行っている⁵⁾。中でも、P-キラルトリアルキルジホスフィンの BisP*^{5a)} や MiniPHOS^{5b)} は、デヒドロアミノ酸等の不斉水素化反応において極めて高い不斉収率を与えている。これら BisP* や MiniPHOS は Fig. 2 に示すように高高いアルキル基と最も高の低いアルキル基であるメチル基がリン原子上に直接結合し、この両置換基のコントラストの差によって配位する遷移金属の近傍に有効な不斉空間

を構築するという特徴がある。またリン原子に結合している置換基がすべて電子供与性のアルキル基であるため、リン原子上の電子密度が高くなる結果、不斉反応における反応速度が極めて速い反面、空気中では容易に酸化されるためその取扱いに関しては十分注意する必要があるという側面を持つことも事実である。

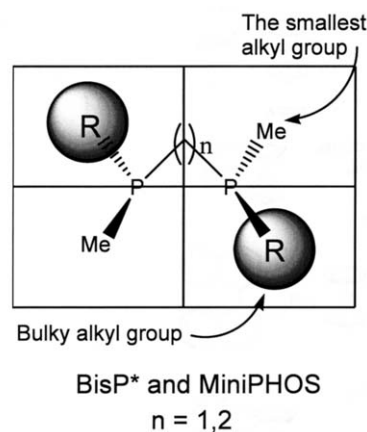


Fig. 2 P-Chirogenic Di(trialkylphosphine) Ligands.

これらの事実を踏まえて、著者はこの BisP* タイプのジホスフィンにおいて、嵩の高いアルキル基にかわり、

アリール基ではあるが嵩の高いフェロセンを採用した以下のような新規 P-キラルホスフィン配位子を設計した (Fig. 3)

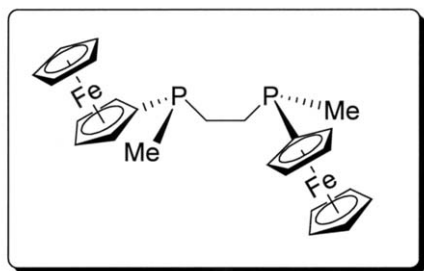


Fig. 3 A Newly Designed P-Chirogenic Di(ferrocenylphosphine) Ligand.

この配位子においては、リン原子に結合する置換基に分子そのものが遷移金属錯体であるというユニークな電子特性を持つフェロセンが直接結合することにより、不斉反応においては BisP* などとは異なった反応性が期待される。また結晶性の良いフェロセンを 2 分子持つことにより配位子そのものの結晶性が向上するなどの物性面での改良も期待できる。さらに前述の多彩なキラリティーを持つ光学活性フェロセニルホスフィン類との比較を行うことで、不斉反応における配位子中の P-キラリティーの果たす役割も論じることができる。以下、この配位子の合成とその触媒的不斉反応への応用について述べる。

2 実 験

2.1 フェロセニルジメチルホスフィン・ボラン(1)の合成

良く乾燥した 200 mL のフラスコにフェロセン 14.88 g (80 mmol) とヘキサン、テトラヒドロフラン(以下 THF と略す)をそれぞれ 40 mL 仕込み氷浴を用いて 0 °C に冷却した。このフラスコに、アルゴン気流下撹拌しながら *t*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 56 mL (80 mmol) を滴下ロートを用いて滴下した。1 時間 0 °C で撹拌したこの溶液を、カニュラを用いて三塩化リン 10.99 g (80 mmol) と THF 160 mL を仕込んで -78 °C に冷却した 2 L フラスコに加えた。反応液を -78 °C で 1 時間撹拌した後、徐々に 0 °C に昇温した。次にメチルマグネシウムブロミドの THF 溶液 200 mL (192 mmol) を滴下ロートを用いて加えた。滴下終了後、反応液を 50 °C で 1 時間加熱した。再びこの溶液を 0 °C に冷却し、ボラン - THF 錯体の THF 溶液 87 mL (90 mmol) をシリンジを用いて加えた。反応終了後、この溶液を冷塩酸水溶液に注意深く加えてクエンチした。有機層を分液し、水層を酢酸エチルで抽出し、集めた有機層を 1 規定塩酸水溶液、純水、飽

和食塩水の順に洗浄して、無水硫酸ナトリウムで脱水しエバポレーターを用いて乾燥し粗製品を得た。次に未反応のフェロセンと低沸点不純物を昇華によって除去したこの粗製品を、ヘキサン/酢酸エチルの混合溶媒から再結晶することにより、目的物オレンジ色の結晶として 7.9 g 得られた。収率は 38% であった。

Mp 105 - 106 °C; ¹H NMR (CDCl₃) 0.75 (br q, J_{HB} = 95.6 Hz, 3H), 1.49 (d, ²J_{HP} = 10.4 Hz, 6H), 4.29 (s, 5H), 4.41 (s, 2H), 4.44 (s, 2H); ¹³C NMR 14.03 (d, J_{CP} = 20.0 Hz), 69.49 (s), 70.75 (d, ²J_{CP} = 10.6 Hz), 71.28 (d, ³J_{CP} = 7.47 Hz); ³¹P NMR (¹H decoupled, CDCl₃) 0.25 (br q, J_{PB} = 59.5 Hz); IR (KBr) 3078, 2920, 2377, 1421, 1287, 1072, 819 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₂H₁₈BPFe (M⁺) 260.0589, found 260.0591

2.2 (S,S)-1,2-ビス[ボラナート(フェロセニル)メチルホスフィノ]エタン(2)の合成

良く乾燥した 200 mL のフラスコをアルゴン置換し、ここに (-)-スバルテイン 7.73 g (33 mmol) とジエチルエーテル 65 mL を加え -78 °C に冷却した。このフラスコにシリンジを用いて *s*-ブチルリチウムのヘキサン/シクロヘキサン溶液 34 mL (33 mmol) を加えて 30 分撹拌した。このフラスコに 2.1 で作成したフェロセニルジメチルホスフィン・ボラン 3.9 g (15 mmol) のトルエン溶液 (20 mL) を滴下ロートを用いてゆっくり加えた。反応液を -78 °C で 5 時間撹拌した後、塩化銅 3.09 g (23 mmol) を一度に加え、反応液を 2 時間かけて室温に戻した。さらに 15 時間撹拌した後、濃アンモニア水 45 mL を加えてクエンチした。反応液から有機溶媒をエバポレーターを用いて回収した後、クロロホルム 100 mL と濃アンモニア水 45 mL を加え、激しく撹拌した。有機層を分液し、水層をクロロホルムで抽出し、集めた有機層を 5% アンモニア水、2 規定塩酸水溶液、純水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。エバポレーターにて溶媒を留去し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーで精製して得られた粗製品をクロロホルム/ヘキサンから再結晶し、メソ体を約 2% 含んだ (S,S) 体が 1.7 g 得られた。これをさらに熱トルエンから再結晶して精製し、目的物が 1.3 g 得られた。光学純度は 99% 以上であり、収率は 33% であった。

Mp 238 °C (dec.); ¹H NMR (CDCl₃) 0.65 (br q, J_{HB} = 114.8 Hz, 6H), 1.50 - 1.54 (m, 6H), 1.65 - 1.93 (m, 4H), 4.23 (br s, 12H), 4.43 (br s, 6H); ¹³C NMR 11.03 (d, J_{CP} = 39.7 Hz), 22.50 (d, J_{CP} = 34.7 Hz), 69.57 (s), 69.92 (m), 71.5 - 71.8 (m), 72.2 - 72.4 (m); ³¹P NMR (¹H decoupled, CDCl₃) 8.5 - 11.5 (m); IR (KBr) 3096,

2920, 2371, 1417, 1298, 1066, 823 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{B}_2\text{P}_2\text{Fe}_2$ (M^+) 518.1031, found 518.1052; $[\alpha]_D^{25} -53.0$ (c 0.52, CHCl_3)

HPLC 分析条件: Daicel Chiralpak AD-H, 2-PrOH: hexane: AcOH = 5:95:0.05, 1 mL/min, (R, R) t_1 = 17.0 min, (S, S) t_2 = 18.5 min, *meso* t_3 = 20.4 min

X線データ: orthorhombic, space group $P2_12_12_1$ (#19) a = 14.24 (1), b = 15.27 (2), c = 11.41 (3), V = 2481 (7) \AA^3 , Z = 4, D_{calcd} = 1.386 g/cm^3 , $F(000)$ = 1080.00, $\mu(\text{Mo-K}\alpha)$ = 13.06 cm^{-1} . Mo-K radiation (λ = 0.71070 \AA) at -100 $^\circ\text{C}$, 867 observed reflections (2θ > 2.00 $^\circ$), R = 0.067, R_w = 0.061.

2.3 (S, S)-1,2-ビス[フェロセニルメチルホスフィノ]エタン(3)の合成

アルゴン気流下, 2.1 で作成した (S, S)-1,2-ビス[ボラナート(フェロセニル)メチルホスフィノ]エタン 104 mg (0.2 mmol) のピロリジン溶液 (3 mL) を 65 $^\circ\text{C}$ で 90 分加熱した。反応終了後ピロリジンをエバポレーターで除去し, 残渣をアルミナカラム (溶出液: トルエン) にて精製し, 留分を濃縮して 77 mg の目的物が得られた。収率は 78% であった。

Mp 133 - 134 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.19 - 1.20 (m, 6H) 1.40 - 1.50 (m, 4H) 4.06 - 4.09 (m, 2H) 4.07 (s, 10H) 4.05 - 4.08 (m, 2H) 4.19 - 4.23 (m, 4H); ^{13}C NMR 11.38 - 11.54 (m), 22.77 (br), 68.70 (s), 68.8 - 69.0 (m) 69.83 (s) 70.10 - 70.18 (m) 72.68 - 72.99 (m); ^{31}P NMR (^1H decoupled, CDCl_3) -35.87 (s); IR (KBr) 3080, 2920, 1420, 1285, 1023, 817 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{P}_2\text{Fe}_2$ (M^+) 490.0365, found 490.0397.

X線データ: orthorhombic, space group $P2_12_12_1$ (#19) a = 13.888 (8), b = 10.698 (2), c = 15.12 (1), V = 2245 (2) \AA^3 , Z = 4, D_{calcd} = 1.449 g/cm^3 , $F(000)$ = 1080.00, $\mu(\text{Mo-K}\alpha)$ = 14.40 cm^{-1} . Mo-K radiation (λ = 0.71070 \AA) at 15 $^\circ\text{C}$. 2915 observed reflections (2θ > 2.00 $^\circ$), R = 0.060, R_w = 0.072.

2.4 不斉水素化反応

(S, S)-1,2-ビス[フェロセニルメチルホスフィノ]エタン 5.8 mg (0.012 mmol) とジ- μ -クロロビス(シクロオ

クタジエン)ニロジウム() 1.2 mg (0.005 mmol) をアルゴン気流下, 脱水メタノール 5 mL で溶解し, 攪拌した。この溶液を, デヒドロアミノ酸誘導体 1 mmol を仕込んだ 50 mL オートクレーブに仕込み, これをドライアイス-エタノールで冷却し, 水素置換を 4 回繰り返した。置換終了後水素圧を所定の圧力に設定し, 冷媒を外してマグネチックスターラーで水素の消費が止まるまで攪拌した。反応終了後, 反応液をそのままキラル HPLC またはキラル GC にて分析した。

2.5 不斉アリル置換反応

良く乾燥した 10 mL のフラスコをアルゴン置換し, ここにラセミ体の 1,3-ジフェニル 2-プロペニルアセテート 252 mg (1 mmol), 溶媒 1 mL, マロン酸誘導体 2 mmol, ビストリメチルシリルアセトアミド (以下 BSA と略す) 470 μL (2 mmol), 炭酸カリウム 14 mg (0.1 mmol) をこの順に加えた。ここにジ- μ -クロロビス(-アリル)ニパラジウム() 1.8 mg (0.005 mmol) と (S, S)-1,2-ビス[フェロセニルメチルホスフィノ]エタン 5.8 mg (0.012 mmol) を一度に加えて, TLC にて原料が消失するまで攪拌した。反応終了後, 反応液を必要最小量の酢酸エチルで希釈し, そのままシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン/酢酸エチル) で精製して得られた生成物をキラル HPLC にて分析した。

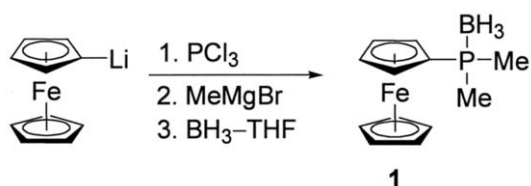
3 結果と考察

3.1 フェロセニルジメチルホスフィン・ボランの合成

設計した配位子の合成方法は様々なルートが考えられるが, 本研究ではフェロセニルジメチルホスフィン・ボランを経由するルートを選択した。よく知られているように, この種のホスフィン・ボランに(-)-スパルテイン/ブチルリチウム錯体を低温下作用させ, これを酸化的カップリングすることにより効率よく光学活性ジホスフィン・ボランが合成できる⁶⁾。またボラナート基で保護されたホスフィン は空气中で安定であるため, 合成した光学活性体の光学純度測定や, 単結晶 X 線構造解析も容易に実施可能と考えられる。ボラナート基はアミンまたは強酸を作用させることにより除去可能であり, リン原子上の立体を保持したまま光学活性ホスフィンへと誘導することが可能である⁷⁾。

そこでまずフェロセニルジメチルホスフィン・ボラン(1)の合成を検討した。この化合物はモノリチオフェロセンとジメチルクロロホスフィンとの反応から得られると考えられるが, ジメチルクロロホスフィン は空气中で容易に発火するほど活性が高く危険なため, まず三塩化リ

ンと反応させ、引き続いてメチルマグネシウムブロミド、ボラン-THF 錯体と反応させることにした。(Scheme 1)



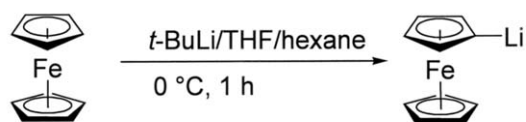
フェロセンからモノリチオフェロセンへの誘導はリチオ化剤として *n*-ブチルリチウム/テトラメチルエチレンジアミン錯体、*s*-ブチルリチウムなどを用いてさまざまな条件を検討したが、これらの条件下では以下の合成上の問題があった。

リチオ化剤を 1 当量用いた場合でも、1,1'-ジリチオフェロセンが相当量生成してしまう。これは 1 分子内に 2 個の等価な Cp 環を持つフェロセンの分子構造に由来している。

n-ブチルリチウム/テトラメチルエチレンジアミン錯体などアミン錯体を用いた場合は、Scheme 1 反

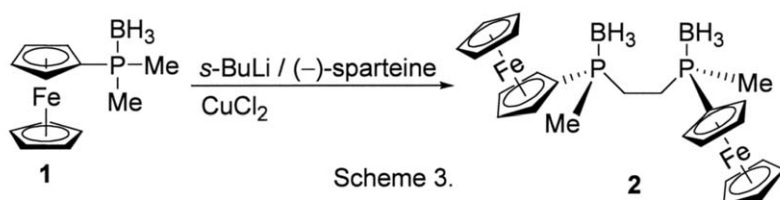
応終了時にはアミンボランとなって、目的物の精製がやや困難となる。

そこで Kagan らが報告している *t*-ブチルリチウムを用いる合成手法⁸⁾(Scheme 2)を用いてモノリチオフェロセンを発生させ、引き続いて Scheme 1 の反応を実施したところ、1,1'-置換フェロセンの副生も少なく、比較的容易に 38% の収率でフェロセニルジメチルホスフィン・ボランが合成できた。



3.2 (S,S)-1,2-ビス[ボラナート(フェロセニル)メチルホスフィノ]エタンの合成

次に得られたフェロセニルジメチルホスフィン・ボランを用いて光学活性 1,2-ビス[ボラナート(フェロセニル)メチルホスフィノ]エタンの合成を検討した(Scheme 3)。



フェロセニルジメチルホスフィン・ボランに対し、1.2 当量の *s*-ブチルリチウム/(*-*)-スパルテイン錯体を -78 で作用させた後に、1.5 当量の塩化銅(Ⅱ)を用いてカップリングを実施したが、この条件ではカップリング体は収率 20% 程度と低いものであった。そこで用いる塩基、塩化銅(Ⅱ)の当量を検討した結果、2.2 当量の *s*-ブチルリチウム/(*-*)-スパルテイン錯体、1.5 当量の塩化銅(Ⅱ)を用いることによりカップリング体の収率は 50% 程度まで高められることがわかった。得られた生成物の光学純度を上げるために、クロロホルム/ヘキサン、引き続いてトルエンから再結晶することにより、微量のメソ体(<1%)を含むものの、後述するキラル HPLC 分析においてほぼ 100% ee の (*S,S*)-1,2-ビス[ボラナート(フェロセニル)メチルホスフィノ]エタン(2)を 33% の収率で得ることができた。得られた化合物の絶対構造

は単結晶 X 線構造解析を実施し決定した。Fig. 4 に ORTEP 図を示す。

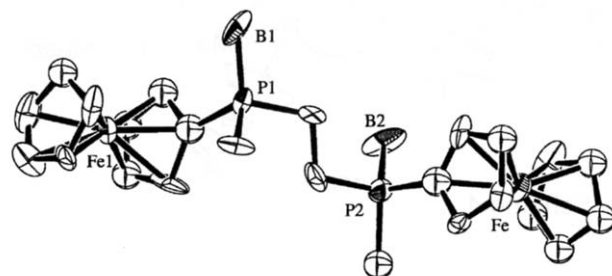
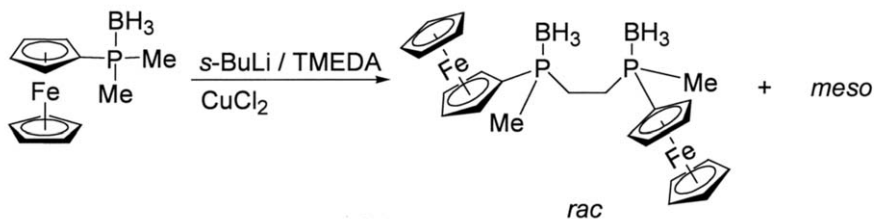


Fig. 4 ORTEP drawing of (*S,S*)-1,2-Bis[boranato(ferrocenyl)methylphosphino]ethane.

得られた化合物の光学純度測定は、キラル HPLC にて実施した。まず Scheme 3 において、(*-*)-スパルテイン

の代わりにテトラメチルエチレンジアミンを用いて通常のカップリング反応を実施し、ラセミ体とメソ体の混合

物を 61% の収率で得た (Scheme 4)。



Scheme 4.

このようにして得られた混合物を用いて、HPLCでの分離を検討した。順相条件でカラムにダイセル社の AS, AD-H, OD-H などを用いて両エナンチオマーが分離する条件を検討したが、通常の移動相組成 (ヘキサン:エタノールまたはヘキサン:2-プロパノール) では、極性/非極性比を変化させても、分離は達成できなかった。そこでカラム AD-H, 移動相ヘキサン:2-プロパノール

= 95:5 という条件において、酢酸を 0.5% 添加することにより両エナンチオマーがほぼ完全に分離することを見いだした (Fig. 5)。

このようにして得られたキラル HPLC 分析条件を用い、Scheme 3 により得られた (S,S) 体の光学純度を測定し、100% ee と決定した (Fig. 6)。

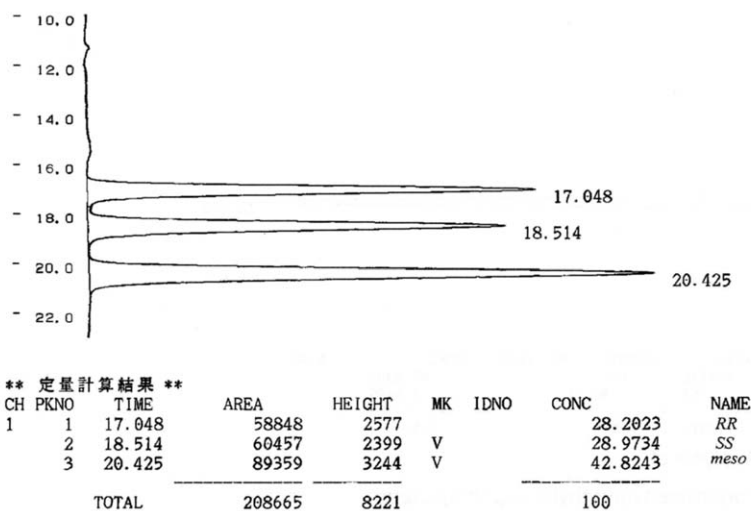


Fig. 5 Chiral HPLC Analysis of 1,2-Bis[boranato(ferrocenyl)methylphosphino]ethane: Daicel ChiralPak AD-H, 2-PrOH:Hexane:AcOH = 5:95:0.5, 1 mL/min, UV 254 nm.

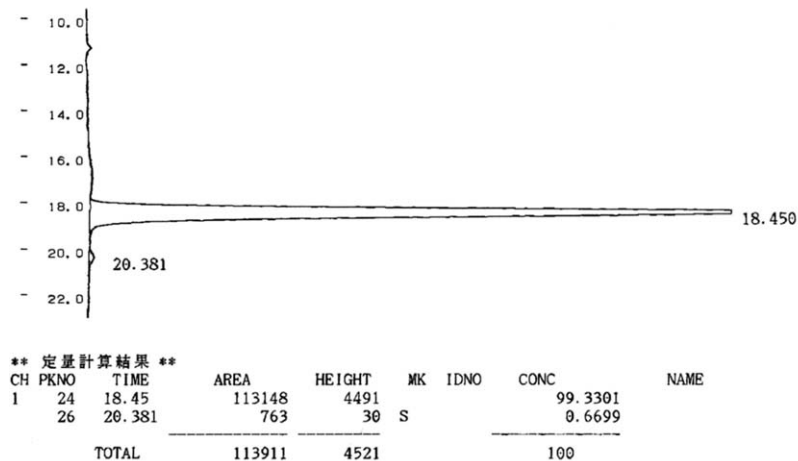
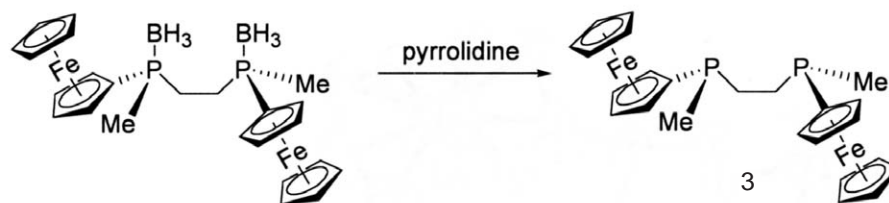


Fig. 6 Chiral HPLC Analysis of (S,S)-1,2-Bis[boranato(ferrocenyl)methylphosphino]ethane.

3.3 (S,S)-1,2-ビス[(フェロセニル)メチルホスフィノ]エタンの合成

次に得られた光学活性ホスフィン・ボランの立体特異的還元⁹⁾を実施した。大過剰のピロリジン中、65 で 90

分加熱攪拌することにより容易にボランが外れ、78%の収率で対応するホスフィンを得ることができた(Scheme 5)。収率が若干低い、これは反応に起因するものではなく、精製処理が原因であると考えられる。



Scheme 5.

また、このようにして得られたホスフィンを再度ボラン錯体へと導きキラル HPLC 分析を実施し、還元反応の前後で光学損失がないことを確認した。

さらに、得られたホスフィンは、この種のホスフィンにしては珍しく空気中で安定であり、取り扱いも容易で

あることがわかった。直ちにメタノールより単結晶を作成し単結晶 X 線構造解析を実施し、生成物の絶対配置が (S,S) 体であることが明らかになった。Fig. 7 に ORTEP 図を示す。

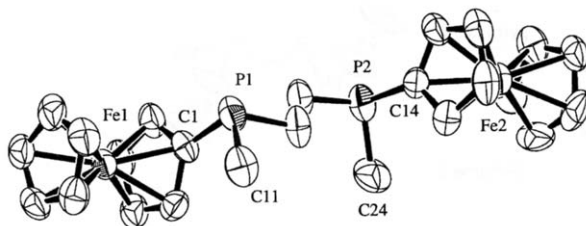


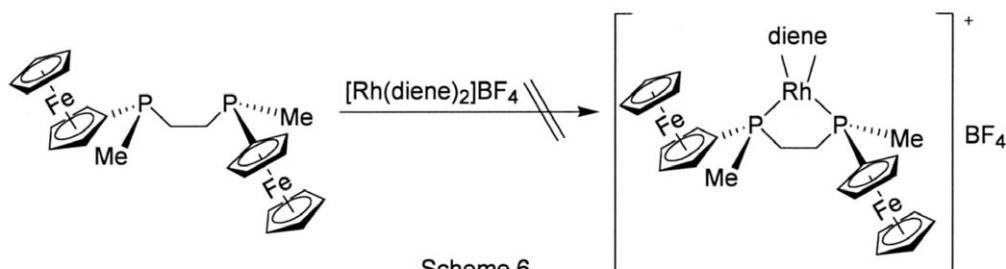
Fig. 7 ORTEP drawing of (S,S)-1,2-Bis[ferrocenyl(methyl)phosphino]ethane.

3.4 不斉水素化反応

得られた新規光学活性 P-キラルジホスフィンの有用性を探るため、この化合物を配位子としたロジウム触媒を用いてデヒドロアミノ酸誘導体の不斉水素化反応を検討した。

はじめにこの配位子にビス(ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2,5-ジエン)ロジウム()テトラフルオロボウ酸塩を

作用させ配位子交換反応により触媒を合成、単離を試みたが、反応はきれいに進行せず目的とするロジウム 1 原子にホスフィン配位子が 1 分子配位した化合物は確認できなかった。ビス(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム()テトラフルオロボウ酸塩を用いた検討でも同様な結果になった(Scheme 6)。

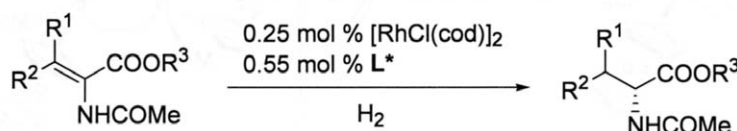


Scheme 6.

そこでフェロセン骨格のユニークな電子的特性がこの反応に何らかの影響を与えているのではと推定し、用いるロジウム錯体を $[\text{Rh}(\text{diene})_2]\text{BF}_4$ タイプのカチオン性錯体からジ- μ -クロロビス(シクロオクタジエン)ニロジウム() の中性錯体に変更し、触媒を反応系で調

製しそのまま利用する in situ 反応を試みたところ、ある程度の選択性が発現したので、この系で触媒能を評価することにした。反応は、基質/触媒比(S/C)を 200 で実施し水素圧の減少が止まった時点を終点とした。以下に結果を示す(Table 1)。

Table 1. Asymmetric Hydrogenation of Dehydroamino Acid Derivatives by Rhodium Complexes Coordinated with (S,S)-1,2-Bis[ferrocenyl(methyl)phosphino]ethane (= L*).



entry	R ¹	R ²	R ³	temp / °C	atm	time / h	yield / % ^a	ee / %	(config) ^{b,c}
1	H	Ph	Me	rt	2	1	56	35	(R)
2	H	Ph	Me	50	2	1	>99	52	(R)
3	H	Ph	Me	50	6	1	>99	46	(R)
4	H	Ph	H	50	2	1	>99	28	(R)
5	H	H	Me	50	2	1	>99	45	(R)
6	Me	Me	Me	50	6	3	>99	66	(R)
7	-(CH ₂) ₄ -		Me	50	6	3	>99	77	(R)

^a Determined by GC or HPLC. ^b The ee % values were determined by HPLC using Daicel Chiralcel OJ or chiral capillary GC using Chrompack's Chiral-L-Val Column (25 m). The acids were converted to the corresponding methyl esters by the reactions with diazomethane. ^c Absolute configurations were confirmed by comparison of chiral HPLC or GC elution orders with those reported in the literature^{5a}.

反応温度を 50 と若干高くする必要があったが、反応自体は 1 - 3 時間という短時間で完結し調製した触媒はおおむね良好な反応性を示すことが確認された。

反応生成物の立体はすべて R 体であり、これは近年千葉大学 今本研究室にて再公式化された quadrant rule¹⁰ から予測される絶対配置と一致する。この結果は高い置換基としてアリール基であるフェロセンを採用した本触媒においても、トリアルキルジホスフィンである BisP* や MiniPHOS などと同様な機構を経て反応が進行していることを示唆している。また、用いる基質の位の置換基数が増加すると立体選択性が向上する傾向が見られるのも興味深い。

しかしながら、肝心の立体選択性はこれまで報告されている 1, 2-ビス(メチルフェニルホスフィン)エタン¹¹よりは若干良いものの、最高 77 % ee と中程度であった。

これは今回用いたフェロセンは明らかにメチル基よりも嵩高いにもかかわらず、この配位子がロジウムに配位して形成される不斉環境においては、優れた選択性をもたらすほどには両置換基のコントラストに差が大きいと結論づけられる。

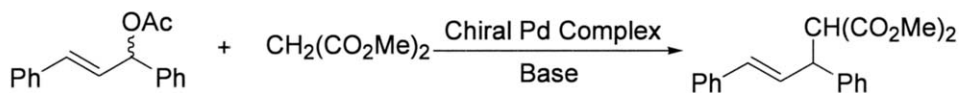
そこで新たにこの配位子の触媒能を評価するため、パラジウムを用いた不斉アリル置換反応を実施することにした。

3.5 不斉アリル置換反応

パラジウム-光学活性配位子錯体によって触媒される不斉アリル置換反応は、C-C 結合形成反応(Allylic Alkylation), C-O 結合形成反応(Allylic Oxygenation) や C-N 結合形成反応(Allylic Amination) 等適用範囲の広い不斉合成反応であり、これらの反応機構の解明とと

もに新規配位子の応用など、今日までに多くの研究がなされている分野である¹²⁾。中でも基質に1,3-ジフェニル-2-プロペニルアセテート、求核剤として塩基とマロン酸ジメチルから調製されるアニオン種を用いる不斉アリル

置換反応 (Scheme 7) は過去の報告例も膨大であり、これらのデータと比較することにより本研究で合成された新規光学活性ジホスフィンの配位子としての能力をある程度計ることができると思う。

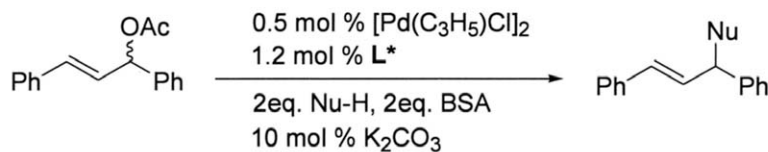


Scheme 7.

そこでまず Scheme 7 において、マロン酸ジメチル 2 当量、2 当量の BSA、溶媒にジクロロメタン、添加剤に 10 mol % の炭酸カリウム、そしてジ- μ -クロロビス(1-アリル)ニパラジウム(II) 0.5 mol %、配位子 1.2 mol % という標準的な条件で反応を実施した。反応は 5 時間で

完結し、収率 99 % で目的物は単離された。これは S 配置であり 94 % ee であることが HPLC 分析により明らかになった。(Table 2, entry 1) この系の溶媒、反応温度などの条件を最適化するための実験結果と、他の求核種を反応させた結果を Table 2 に示す。

Table 2. Asymmetric Allylic Alkylation Catalyzed by Palladium Complexes Coordinated with (S,S)-1,2-Bis[ferrocenyl(methyl)phosphino]ethane (= L*).



entry ^a	Nu	solvent	temp / °C	time / h	yield / % ^b	ee / % ^c	(config) ^d
1	CH(COOMe) ₂	CH ₂ Cl ₂	rt	5	99	94	(S)
2	CH(COOMe) ₂	CH ₃ CN	rt	24	44	29	(S)
3	CH(COOMe) ₂	DMF	rt	24	55	95	(S)
4	CH(COOMe) ₂	Toluene	rt	3	99	95	(S)
5	CH(COOMe) ₂	THF	rt	1	99	95	(S)
6	CH(COO ^t Bu) ₂	THF	rt	4	99	93	(S)
7 ^e	CH(COMe) ₂	THF	40	10	99	94	(S)
8 ^{e,f}	AcNC(COOMe) ₂	THF	40	4	99	92	(R)
9 ^{e,f}	AcNC(COOEt) ₂	THF	40	3	98	94	(R)

^a 1 mol % catalyst and 1 mL/mmol of solvents were used, unless otherwise stated. ^b Isolated yields.

^c The ee % values were determined by HPLC using Daicel Chiralcel AD-H. ^d Determined by HPLC elution order. ^e 2 mol % catalyst and high reaction temperature was required for rapid completion of the reaction. ^f 3 mL/mol solvent was needed for the solubility of Nu-H.

溶媒にアセトニトリル, ジメチルホルムアミド, トルエン, THF と順次変えて反応を実施したところ, アセトニトリル以外はいずれも 95 % ee と良好な選択性を示した。また反応速度という点では THF 溶媒を用いたときが 1 時間とごく短時間に反応が終了したため最適溶媒は THF であることがわかった。よって THF を溶媒に用いて他の求核剤との反応を実施した。アセチルアセトンとアセトアミドマロン酸エステル類との反応では, 反応を完結させるために触媒を 2 mol % 用い, 反応温度 40

と加熱する必要があったが, いずれも収率 98 % 以上, 92 - 94 % ee という良好な結果が得られた。

3.6 考察

前述のように Scheme 7 の反応に関しては, 既に数多くのパラジウム-フェロセニルホスフィン錯体が検討され, 優れた立体選択性をもたらすものも数多く報告されている。それらの代表的な例を Fig. 8 に示す。なお, 括弧内はそのときの不斉収率である。

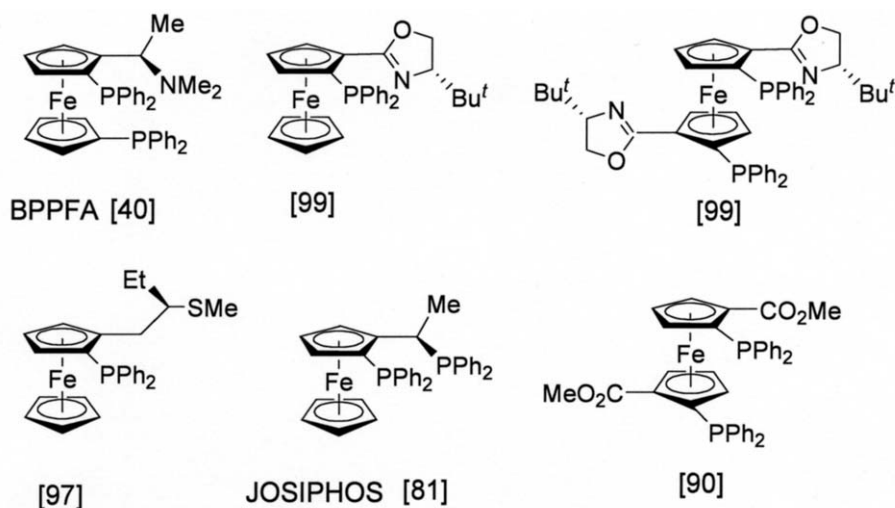


Fig. 8 Ferrocenylphosphine Ligands for Asymmetric Allylic Alkylation.

上に例示した配位子は, そのキラリティーにフェロセン骨格に由来する面性不斉と中心不斉の組み合わせ, またはそれに C₂ 対称性を加味するなどして, 多彩な不斉空間を形成している。しかしながら, このように複数のキラリティーが存在する場合, それらのキラリティーを用いた配位子設計が適切でないとかえって反応の不斉収率が低下するという, いわゆる立体化学の不適合という現象が起ること¹³⁾も知られている。

一方, 本配位子においては分子内にフェロセン骨格を持つものの, そのキラリティーはリン原子上に存在するのみであり, これによって誘導される不斉空間はきわめてシンプルである。にもかかわらず, この反応において良好な選択性を示したという事実は, 遷移金属に直接配位するリン原子上の不斉が, 不斉反応における生成物の立体選択性に大きく寄与していることを示す一例である。

4 総括

本研究を総括すると, リン原子上に不斉中心を持ち, かつその置換基にアリール基であるフェロセンを有する

新規な光学活性ホスフィン配位子 (S, S)-1, 2-ビス[(フェロセニル)メチルホスフィノ]エタンを, ホスフィン・ボランを経由して合成した。得られた配位子は空气中にさらしても酸化されずに安定して存在することがわかった。また, そのロジウム錯体を用いたデヒドロアミノ酸誘導体の不斉水素化反応においては, 最高 77 % ee と中程度の立体選択性を示すに止まったが, パラジウム錯体を用いた不斉アリル置換反応においては, 生成物の光学純度は 92 - 95 % ee であり, 良好な立体選択性を示すことが明らかになった。不斉反応への応用例はこれだけではまだ十分とは言えないが, 空气中で安定であり扱いやすいという本配位子の利点を生かして, 今後数多くの不斉反応へ応用され優れた結果をもたらすであろうと信じるものである。

参考文献

- 1) For representative reviews, see a) R. Noyori, "Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis," John Wiley & Sons, New York (1994) b) "Comprehensive

- Asymmetric Catalysis," ed by E. N. Jacobsen, E. N. Pflatz, and H. Yamato, Springer, Berlin(1999) c) "Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd ed," ed by I. Ojima, VCH Publishers, Weinheim(2000) d) S. Fukuzawa, *有機合成化学協会誌*, 61, 211(2003)
- 2) For representative reviews and accounts, see: (a) T. Hayashi and M. Kumada, *Acc. Chem. Res.*, 15, 395 (1982) (b) T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.*, 60, 7 (1988) (c) M. Sawamura and Y. Ito, *Chem. Rev.*, 92, 857(1992) (d) T. Hayashi, Ferrocenes, A. Togni and T. Hayashi Eds., Wiley-VCH:Weinheim, pp. 105-142 (1995) (e) A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 35, 1475(1996) (f) H. B. Kagan and O. Riant, *Advance in Asymmetric Synthesis*, A. Hassner, Ed., JAI Press Inc.: Greenwich, CT, 2, pp. 189-235.(1997) (g) C. J. Richards and A. J. Locke, *Tetrahedron: Asymmetry*, 9, 2377(1998)
- 3) (a) U. Nettekoven, M. Widhalm, P. C. J. Kamer and P. W. N. M. van Leeuwen, *Tetrahedron: Asymmetry*, 8, 3185(1997) (b) J. M. Brown and J. C. P. Laing, *J. Organometal. Chem.*, 529, 435(1997) (c) F. Maienza, M. Worle, P. Steffanut, and A. Mezzetti, *Organometallics*, 18, 1041(1999) (d) H. Tsuruta and T. Imamoto, *Tetrahedron: Asymmetry*, 10, 877(1999) (e) F. Maienza, F. Spindler, M. Thommen, B. Pugin, C. Malan and A. Mezzetti, *J. Org. Chem.*, 67, 5239(2002)
- 4) (a) T. Imamoto, *Pure Appl. Chem.*, 65, 655(1993) (b) M. O. Holz and Q. A. Börner, *Synthesis*, 1391(1998) (c) B. Carboni and L. Monnier, *Tetrahedron*, 55, 1197 (1999)
- 5) (a) T. Imamoto, J. Watanabe, Y. Wada, H. Masuda, H. Yamada, H. Tsuruta, S. Matsukawa, and K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 1635(1998) (b) Y. Yamanoi and T. Imamoto, *J. Org. Chem.*, 64, 2988(1999) (c) T. Yamano, N. Taya, M. Kawada, T. Huang and T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.*, 40, 2577(1999) (d) A. Ohashi and T. Imamoto, *Org. Lett.*, 3, 373(2001) (e) A. Ohashi and T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.*, 42, 1099(2001) (f) A. Ohashi, S. Kikuchi, M. Yasutake and T. Imamoto, *Eur. J. Org. Chem.*, 2535(2002)
- 6) (a) T. Imamoto, *Pure Appl. Chem.* 73, 373(2001) (b) I. D. Gridnev, Y. Yamanoi, N. Higashi, H. Tsuruta, M. Yasutake and T. Imamoto, *Adv. Syn. Catal.*, 343, 118 (2001)
- 7) Evans and his co-workers reported many enantiomerically pure borane adducts of 1,2-bis(arylmethylphosphin)ethanes. A. R. Muci, K. R. Campos and D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 9075 (1995)
- 8) D. Guilaneux and H. B. Kagan, *J. Org. Chem.*, 60, 2502 (1995)
- 9) (a) T. Imamoto, T. Kusumoto, N. Suzuki, and K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 5301(1985) (b) T. Imamoto, T. Oshiki, T. Onozawa, T. Kusumoto and K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 5244(1990) (c) T. Imamoto, *Pure Appl. Chem.*, 65, 655(1993) (d) M. O. Holz and Q. A. Börner, *Synthesis*, 1391(1998) (e) B. Carboni and L. Monnier, *Tetrahedron*, 55, 1197(1999)
- 10) (a) I. D. Gridnev, N. Higashi, K. Asakura and T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 7183(2000) (b) K. V. L. Crepy and T. Imamoto, *Adv. Syn. Catal.*, 345, 79 (2003)
- 11) L. Horner and G. Z. Simons, *Naturforsch.* 39b, 512 (1984)
- 12) For representative reviews: (a) C. G. Trost, J. Howarth and J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry*, 3, 1089(1992) (b) T. Hayashi in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ed. I. Ojima, Wiley-VCH:New York, pp. 325-365(1993) (c) Trost, B. M.; van Vranken, D. L. *Chem. Rev.*, 96, 395(1996) (d) B. M. Trost and C. Lee in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Second Ed. Ed by I. Ojima, Wiley-VCH:New York, pp. 593-649(2000) (e) A. Pflatz and M. Lautens, in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Eds E. N. Jacobsen, A. Pflatz and H. Yamamoto, Springer:Berlin, pp. 833-884
- 13) (a) S.-L. You, X.-L. Hou, L.-X. Dai, Y.-H. Yu and W. Xia, *J. Org. Chem.*, 67, 4684(2002) (b) K. H. Ahn, C.-W. Cho, J. Park, and S. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry*, 8, 1179(1997)

Abstract

A new P-chirogenic diphosphine ligand, (*S,S*)-1,2-bis[(ferrocenyl)methylphosphino] ethane, was prepared via phosphine-borane intermediates. The ligand was used in the rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of dehydroamino acid derivatives (up to 77% enantioselectivity) and in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation of 1,3-diphenyl-2-propenyl acetate (up to 95% enantioselectivity).



著者

氏名 大原 宣彦

Nobuhiko OOHARA

所属 有機事業本部
有機研究部
第二グループ



著者

氏名 今本 恒雄

Tsuneo IMAMOTO

所属 千葉大学 理学部
化学科
教授