

# 新規 P-キラルビホスフェタン配位子 DiSquareP\*: その合成とロジウム錯体を用いた 不斉水素化反応への応用



A New P-chirogenic Biphosphetane Ligand, DiSquareP\*: Its Synthesis and Use in Rhodium-catalyzed Asymmetric Hydrogenation

大原 宣彦, 今本 恒雄

Nobuhiko OOHARA and Tsuneo IMAMOTO

新規 P キラルビホスフェタン配位子 (1*S*, 1*S*, 2*R*, 2*R*)-1,1'-ジ-*tert*-ブチル-2,2'-ビホスフェタン (DiSquareP\*) を *tert*-ブチルホスフィンを出発原料に用い, ホスフィンボランを経由して合成した。そのロジウム錯体は,  $\alpha$ -アセチルアミノアクリル酸誘導体及び  $\beta$ -置換エナミド誘導体の不斉水素化反応において非常に高い触媒活性とエナンチオ選択性を示した。

## 1 緒 言

光学活性ホスフィン配位子は, 遷移金属触媒を用いる触媒的不斉反応の分野において重要な役割を果たしている<sup>1)</sup>。事実, 今日までに膨大な数の光学活性ホスフィン配位子が合成され数多くの不斉反応において優れたエナンチオ選択性を示すことが報告されている。しかしながら有用な光学活性化合物を触媒的不斉合成によって工業規模で生産する場合には, その生成物の光学純度は可能な限り高純度であることが求められることに加えて, 触

媒自体にかかるコストを押さえること, すなわち S/C (基質/触媒比) が高い触媒を用いることが理想であることは明白である。したがってこれらの諸問題を解決する性能が期待できる新種の光学活性ホスフィン配位子を設計・合成することは依然として重要な課題である。

一方, 先に我々は新規光学活性ホスフィン配位子 BisP\* と MiniPHOS を開発し, それらが遷移金属錯体を用いる触媒的不斉反応において優れた性能を持つことを報告している (Fig. 1)<sup>2)-4)</sup>。

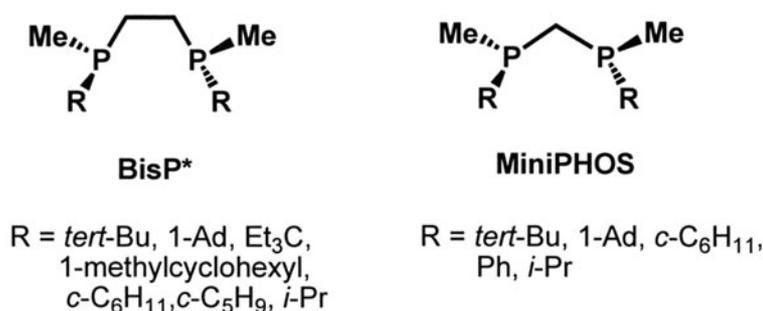
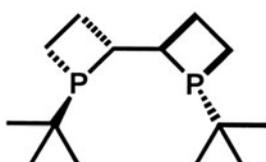


Fig. 1 Chiral Phosphine Ligands, BisP\* and MiniPHOS.

これら配位子の重要な特徴は、嵩高いアルキル置換基（例えば *tert*-ブチル基）と、最も高い低いメチル基を置換基に持つ不斉リン原子をその構成要素に持つことである。この構造的特徴を有する BisP\* や MiniPHOS は遷移金属に配位する際、堅固な 5 員環または 4 員環の  $C_2$  対称キレートを形成する。加えて嵩高いアルキル置換基が対称象限を効率的に占有することで形成される理想的な不斉環境により、不斉反応において極めて優れた不斉誘導がもたらされるのだと考えられる<sup>5)-8)</sup>。

我々はこれらの結果を踏まえて、これまでにない触媒活性を発現することが期待できる新規 P-キラルホスフィン配位子の開発を進めている。本報では新規光学活性ホスフィン配位子(1*S*,1*S*,2*R*,2*R*)-1,1'-ジ-*tert*-ブチル-2,2'-ビホスフェタン(DiSquareP\*)の合成と、そのロジウム錯体を用いた不斉水素化反応への応用について述べる。



DiSquareP\*

Fig. 2 DiSquareP\*.

## 2 実 験

### 2.1 1-ボラナート-1-*tert*-ブチル-ホスフェタン(2)の合成

良く乾燥した 3 L フラスコ内をアルゴンで十分置換し、ここに *tert*-ブチルホスフィンの 10.6% *n*-ヘキサン溶液 200 g (222 mmol) と、1,3-ジクロロプロパン 25.1 g (200 mmol) を仕込み、溶媒の THF 1.5 L を添加して -78 に冷却した。このフラスコに滴下ロートを用いて濃度 1.59 mol/L の *n*-ブチルリチウム 294 mL (467 mmol) を 3 時間かけて滴下した。反応液を攪拌しながら 2 時間かけて 0 に昇温し、濃度 1.07 mol/L のボラン-テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液 300 mL (320 mmol) を加えた。0 で 1 時間攪拌したのち、1 mol/L 塩酸水溶液 300 g に氷 500 g を加えた溶液に注意深く加えて反応を停止した。水層を分離し、有機層を純水 200 mL、1 mol/L 塩酸水溶液 100 mL、飽和食塩水 200 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。得られた粗製品を減圧下に蒸留し 2 が 19.8 g 得られた。収率は 62% であった。

Bp 91 - 93 /6 mmHg;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.67 (br q,  $J_{\text{HB}} = 95.3$  Hz, 3H) 1.22 (d,  $^3J_{\text{HP}} = 14.0$  Hz, 9H) 1.95 - 2.10 (m, 2H) 2.15 - 2.30 (m, 2H) 2.30 - 2.45 (m,

1H) 2.45 - 2.65 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  18.00 (d,  $J_{\text{CP}} = 38.5$  Hz) 18.14 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 17.4$  Hz) 24.5 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 3.8$  Hz) 28.4 (d,  $J_{\text{CP}} = 19.24$  Hz),  $^{31}\text{P NMR}$  ( $^1\text{H}$  decoupled,  $\text{CDCl}_3$ ) 65.8 (q,  $J_{\text{PB}} = 51.3$  Hz); GCMS 143 (M - H)<sup>+</sup>

### 2.2 (1*S*,1*S*,2*R*,2*R*)-1,1'-ジ-ボラナート-1,1'-ジ-*tert*-ブチル-2,2'-ビホスフェタン(3)および(1*S*,1*R*,2*R*,2*S*)-1,1'-ジ-ボラナート-1,1'-ジ-*tert*-ブチル-2,2'-ビホスフェタン(4)の合成

良く乾燥した 300 mL 2 口フラスコを十分アルゴン置換し、(-)-スバルテイン 14.06 g (60 mmol) と乾燥ジエチルエーテル 100 mL を仕込み、-78 に冷却した。このフラスコにシリンジを用いて 0.99 mol/L の *s*-BuLi 53 mL (52.5 mmol) をシリンジでゆっくり加えた。次に 2 (7.20 g, 50 mmol) の 100 mL エーテル溶液をゆっくり滴下した。滴下終了後、-78 にて 5 時間攪拌した後、塩化銅 10.1 g (75 mmol) を一度に加えた。フラスコを 2 時間かけて室温に戻した後、さらに室温で 12 時間攪拌した。攪拌終了後、250 mL の 25% アンモニア水を加えて反応を停止し、さらに酢酸エチル 150 mL を加えて分液した。水層を酢酸エチル 150 mL で 3 回抽出し、集めた有機層を 5% アンモニア、2 M HCl、純水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで脱水し濃縮した。濃縮物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル = 20 : 1)にて  $C_2$  対称化合物 3 (94.7% ee, 1.73 g, 24%) とメソ体 4 (2.23 g, 31%) に分離した。得られた 3 を酢酸エチルから数回再結晶して、光学的に純粋な 3 を 1.1 g 得た。収率は 15% であった。

### 3

Mp 147 - 149 (DEC);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.60 (br q,  $J_{\text{HB}} = 106.0$  Hz, 6H) 1.23 (d, 18H) 1.64 - 1.81 (m, 2H) 1.96 - 2.20 (m, 4H) 2.30 - 2.62 (m, 2H) 3.10 - 3.34 (m, 2H)  $^{13}\text{C NMR}$  13.74 (d,  $J_{\text{CP}} = 39.8$  Hz) 22.84 (dd,  $^2J_{\text{CP}} = 13.1$  Hz,  $^2J_{\text{CP}} = 15.5$  Hz) 24.89 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 3.1$  Hz) 29.64 (d,  $J_{\text{CP}} = 16.8$  Hz) 32.15 (d,  $J_{\text{CP}} = 34.2$  Hz);  $^{31}\text{P NMR}$  ( $^1\text{H}$  decoupled,  $\text{CDCl}_3$ ) 67.8 - 69.9 (m)

(HPLC analysis: Daicel Chiralcel OD-H, 2-PrOH: hexane = 1 : 99, 0.5 mL/min, ( $1R1R2S2S$ ) $t_1 = 12.1$  min, ( $1S1S2R2R$ ) $t_2 = 13.5$  min, *meso*  $t_3 = 18.6$  min)

### 4

Mp 166 - 168 (dec.); IR (KBr): 2960, 2360, 1460, 1365, 1060  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.32 - 1.10 (m, 6H) 1.20 (d,  $J_{\text{PH}} = 14.0$  Hz, 9H) 1.32 (d,  $J_{\text{PH}} = 13.3$  Hz, 9H) 1.94 (m, 2H) 2.02 (m, 2H) 2.20 (m, 1H) 2.35 (m,

1H) 2.48( m, 1H ) 2.77( m, 1H ) 2.88( m, 1H ) 3.35( m, 1H );  $^{13}\text{C}$  NMR(  $\text{CDCl}_3$  ); 14.2( d,  $J_{\text{CP}} = 37.7$  Hz ) 15.5( t,  $J_{\text{CP}} = 36.9$  Hz ) 24.8, 26.4, 28.4( d,  $J_{\text{CP}} = 16.4$  Hz ) 28.9( d,  $J_{\text{CP}} = 18.0$  Hz ) 29.8( d,  $J_{\text{CP}} = 16.4$  Hz ) 32.9( d,  $J_{\text{CP}} = 6.8$  Hz ) 33.3( d,  $J_{\text{CP}} = 6.6$  Hz ) 40.2( d,  $J_{\text{CP}} = 32.8$  Hz );  $^{31}\text{P}$  NMR(  $\text{CDCl}_3$  ); 71.5, 78.0; Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{34}\text{B}_2\text{P}_2$ : C, 58.79; H, 11.98. Found: C, 58.92; H, 12.10.

### 2.3 1-tert-ブチルホスフェタン1-スルフィド(7)の合成

良く乾燥した2L フラスコ内をアルゴンで十分置換し, ここに tert-ブチルホスフィンの12% n-ヘキサン溶液150.2g(200 mmol)と, 1,3-ジクロロプロパン18.9 mL(200 mmol)を仕込み, 溶媒のTHF 1Lを添加して-78に冷却した。このフラスコに滴下口を用いて濃度1.59 mol/Lのn-ブチルリチウム277 mL(440 mmol)を1時間かけて滴下した。反応液を-78で1時間攪拌した後0に昇温し, 硫黄粉末9.6g(300 mmol)を一度に加えた。室温で2時間攪拌したのち, 純水200 mLを注意深く加えて反応を停止した。水層を分離し, 有機層を純水200 mL, 飽和食塩水200 mLで洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで脱水し, 溶媒を留去した。得られた粗製品をアルミナカラムにて精製し, ヘキサンから再結晶して目的とする7が15.6g得られた。収率は48%であった。

Mp 120.0 - 120.8;  $^1\text{H}$  NMR(  $\text{CDCl}_3$  ) 1.30( d,  $^3J_{\text{HP}} = 16.4$  Hz, 9H ) 1.95 - 2.15( m, 2H ) 2.25 - 2.65( m, 1H ) 2.45 - 2.65( m, 2H ) 2.60 - 2.80( m, 2H );  $^{13}\text{C}$  NMR 14.15( d,  $^2J_{\text{CP}} = 21.1$  Hz ) 23.86( d,  $^2J_{\text{CP}} = 2.7$  Hz ) 30.97( d,  $J_{\text{CP}} = 45.35$  Hz ) 33.92( d,  $J_{\text{CP}} = 34.71$  Hz );  $^{31}\text{P}$  NMR(  $^1\text{H}$  decoupled,  $\text{CDCl}_3$  ) 82.07( s ); IR( KBr ) 2960, 1462, 1362, 945, 718, 678  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{PS}$ (  $\text{M}^+$  ) 162.0632, found 162.0631.

### 2.4 (1R,1R,2R,2R)-1,1'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビホスフェタン1,1'-ジ-スルフィド(8)および(1R,1S,2R,2S)-1,1'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ジホスフェタン1,1'-ジ-スルフィド(9)の合成

良く乾燥した300 mL 2口フラスコを十分アルゴン置換し, これにシリンジを用いてスパルテイン8.44 g(36 mmol), 続いて乾燥ジエチルエーテル70 mLを加えて攪拌した。-78に冷却後, s-BuLi(36 mmol)をシリンジに加え1時間攪拌した。このフラスコに, 7(4.87 g, 30 mmol)を脱水トルエン30 mLに溶解した溶液を, 反応温度を-78に保ったまま滴下口を用いて加えた。滴下時間は1時間であった。滴下終了後, -78にて5時間攪拌した後, 塩化銅6.05g(45 mmol)

を一度に加えた。フラスコを2時間かけて室温に戻した後, さらに室温で12時間攪拌した。攪拌終了後, 150 mLの25%アンモニア水を加えて反応を停止し, さらに酢酸エチル100 mLを加えて分液した。水層を酢酸エチル100 mLで3回抽出し, 集めた有機層を5%アンモニア, 2M HCl, 純水, 飽和食塩水で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで脱水し濃縮した。

濃縮物をショートカラム(シリカゲル, 酢酸エチル)で粗精製したのち, フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, ヘキサン/酢酸エチル=5:1)で精製すると8と9の混合物が約40%の収率で得られた。この混合物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, ヘキサン/アセトン=5:1)で精製して光学純度95% eeの8を約30%の収率で得た。これを酢酸エチルより4回再結晶し, 最終的に490 mgの光学的に純粋な8が得られた。収率は10%であった。

8

$^1\text{H}$  NMR(  $\text{CDCl}_3$  ) 1.30( d,  $^3J_{\text{HP}} = 17.0$  Hz, 18H ) 1.95 - 2.15( m, 4H ) 2.25 - 2.50( m, 2H ) 2.55 - 2.75( m, 2H ) 3.60 - 3.84( m, 2H );  $^{13}\text{C}$  NMR 19.53( dd, 21.7 Hz, 18.0 Hz ) 24.3( s ) 25.85( dd,  $J_{\text{CP}} = 47.2$  Hz, 1.8 Hz ) 35.41( dd,  $J_{\text{CP}} = 34.2$  Hz, 2.5 Hz ) 38.02( dd,  $J_{\text{CP}} = 44.7$  Hz,  $^2J_{\text{CP}} = 6.8$  Hz );  $^{31}\text{P}$  NMR(  $^1\text{H}$  decoupled,  $\text{CDCl}_3$  ) 90.29( s ); IR( KBr ) 2970, 2947, 2364, 1460, 1366, 896, 808, 708, 646  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{P}_2\text{S}_2$ (  $\text{M}+\text{H}^+$  ) 323.1186, found 323.1198; Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{P}_2\text{S}_2$ : C, 52.15; H, 8.75. Found: C, 52.24; H, 8.80; [  $^{25}\text{D}$  ] - 160° (95% ee, c 0.99,  $\text{CHCl}_3$  )

( HPLC analysis : Daicel Chiralcel OD-H, 2-PrOH : hexane = 5 : 95, 0.5 mL/min, ( 1S1 S2S2 S )  $t_1 = 10.8$  min, ( 1R1 R2R2 R )  $t_2 = 11.9$  min, meso  $t_3 = 16.8$  min )

9

Colorless needles; mp 250 - 252; IR( KBr ): 2969, 2360, 1460, 1363, 893, 811, 731, 668  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR(  $\text{CDCl}_3$  ) 1.25( d,  $^3J_{\text{HP}} = 16.2$  Hz, 9H ), 1.36( d,  $^3J_{\text{HP}} = 15.4$  Hz, 9H ) 1.55( m, 1H ) 2.1 - 2.9( m, 7H ) 3.15( m, 1H ) 3.85( m, 1H )  $^{13}\text{C}$  NMR 20.82( dd, ?? 30.5, 18.0 Hz ) 23.16( dd, ?? 15.5, 3.8 Hz ) 24.05( d,  $^2J_{\text{CP}} = 3.1$  Hz ) 25.75( d,  $^2J_{\text{CP}} = 2.4$  Hz ) 27.21( dd,  $J_{\text{CP}} = 41.6$ , 1.8 Hz ) 29.11( dd,  $J_{\text{CP}} = 41.0$ , 1.2 Hz ) 34.25( dd,  $J_{\text{CP}} = 29.8$ , 2.5 Hz ) 35.33( dd,  $J_{\text{CP}} = 29.2$ , 1.3 Hz ) 40.47( dd,  $J_{\text{CP}} = 37.9$ , 5.0 Hz ) 53.41( dd,  $J_{\text{CP}} = 38.5$ , 4.4 Hz );  $^{31}\text{P}$  NMR(  $^1\text{H}$  decoupled,  $\text{CDCl}_3$  ): 87.8( d,  $^3J_{\text{PP}} = 62$  Hz ) 89.0( d,  $^3J_{\text{PP}} = 62$  Hz ); HRMS:  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{P}_2\text{S}_2$

(M+H<sup>+</sup>): 323.1186; found: 323.1213; Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>P<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C, 52.15; H, 8.75. Found: C, 52.22; H, 8.77.

## 2.5 (1*S*,1*S*,2*R*,2*R*)-1,1'-ジ-*tert*-ブチル-2,2'-ビホスフェタン(5)の合成

### 製法A

アルゴン気流下 50 mL 2 口フラスコ中に 3 (143 mg, 0.5 mmol) を脱気した乾燥ジクロロメタン 3 mL に溶解し 0 に冷却した。このフラスコにテトラフルオロホウ酸・ジエチルエーテル錯体 0.68 mL (5 mmol) を、マイクロシリンジを用いて加えた。反応液を室温で 12 時間攪拌した後、0 に冷却した。この冷却したフラスコに 1 mol/L 炭酸水酸ナトリウム水溶液 12 mL を十分に注意しながら滴下ロートを用いて滴下した。滴下終了後 2 時間攪拌し、脱気したジエチルエーテルを加えて有機物を 3 回抽出した。抽出した有機層を集め無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去して粗製品を得た。これを塩基性アルミナカラムで精製して 107 mg の 5 を得た。収率は 83% であった。得られた化合物は非常に酸化されやすいため、そのままロジウム錯体へ導いた。

### 製法B

アルゴン気流下 100 mL 2 口フラスコ中に 8 (129 mg, 0.4 mmol) を脱気した乾燥ベンゼン 8 mL に溶解した。このフラスコに 1.56 g (5.8 mmol) のヘキサクロロジシランを加えた。反応液を 3 時間加熱還流させたのち、0 に冷却した。この冷却したフラスコに 30% 水酸化ナトリウム水溶液を十分に注意しながら滴下ロートを用いて滴下した。滴下終了後、フラスコを水層が透明になるまで 50 に加熱し攪拌した。有機層をシリンジで抜き取り、水層を脱気したヘキサンで 2 回抽出した。有機層を集め無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を留去して粗製品を得た。これを塩基性アルミナカラムで精製して 78 mg の 5 を得た。収率は 75% であった。得られた化合物は非常に酸化されやすいため、そのままロジウム錯体へ導いた。

## 2.6 [ロジウム(Ⅰ)(1*S*,1*S*,2*R*,2*R*)-1,1'-ジ-*tert*-ブチル-2,2'-]ビホスフェタン(ノルボルナジエン)]ヘキサフルオロホスフェート(6a)の合成

アルゴン気流下、5 (107 mg, 0.41 mmol) をジクロロメタン 2 mL に溶解した。この溶液を 0 に冷却した [ロジウム(Ⅰ)(ジノルボルナジエン)]ヘキサフルオロホスフェート 160 mg (0.37 mmol) と THF 5 mL の懸濁液に加えた。反応液を室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、不溶分をアルゴン気流下メンブランフィルターを用

いて濾過した。濾液をエバポレーターで濃縮し、生成したオレンジ色の固体を 5 mL のジエチルエーテルで 2 回洗浄し、減圧乾燥し表題化合物 6a を得た。

Mp 130 (DEC); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.23(d, J<sub>HB</sub> = 12.2 Hz, 18H) 1.83(m, 2H) 1.07(m, 2H) 2.21(m, 4H) 2.43(m, 2H) 2.77(m, 2H) 4.26(s, 2H) 5.74(d, J = 25.1 Hz, 2H) 5.75(d, J = 4.6 Hz, 2H); <sup>31</sup>P NMR(<sup>1</sup>H decoupled, CDCl<sub>3</sub>) 114.8(d, J<sub>PRh</sub> = 148 Hz) 143.7(h, J<sub>PF</sub> = 711 Hz); IR(KBr) 2940, 1465, 1310, 1180, 840, 560 cm<sup>-1</sup>.

## 2.7 [ロジウム(Ⅰ)(1*S*,1*S*,2*R*,2*R*)-1,1'-ジ-*tert*-ブチル-2,2'-ビホスフェタン(ノルボルナジエン)]テトラフロロボレート(6b)の合成

2.6 において [ロジウム(Ⅰ)(ジノルボルナジエン)]ヘキサフルオロホスフェートの代わりに [ロジウム(Ⅰ)(ジノルボルナジエン)]テトラフロロボレートを用いた以外は同様にして反応を実施することで 6b が得られた。

<sup>31</sup>P NMR(<sup>1</sup>H decoupled, CDCl<sub>3</sub>) 114.90(d, J<sub>PRh</sub> = 147 Hz)

## 2.8 -アセチルアミノアクリル酸誘導体、及び -置換アセチルエナミド誘導体の不斉水素化反応

6a と -アクリルアミノ酸誘導体(または -置換エナミド誘導体) 1 mmol を 50 mL オートクレーブに仕込み、系内を 4 回真空引 - 水素パージを実施した。オートクレーブを常圧に戻し、コックを開けてここから脱気脱水したメタノール 4 mL を素早くシリンジを用いて加え、コックを閉じた。この反応缶を -78 に冷却し、再び系内を 4 回真空引 - 水素パージを実施した後に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、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に通して触媒を除去した後、得られた生成物の光学純度をキラル HPLC またはキラル GC にて分析した。

## 3 結果と考察

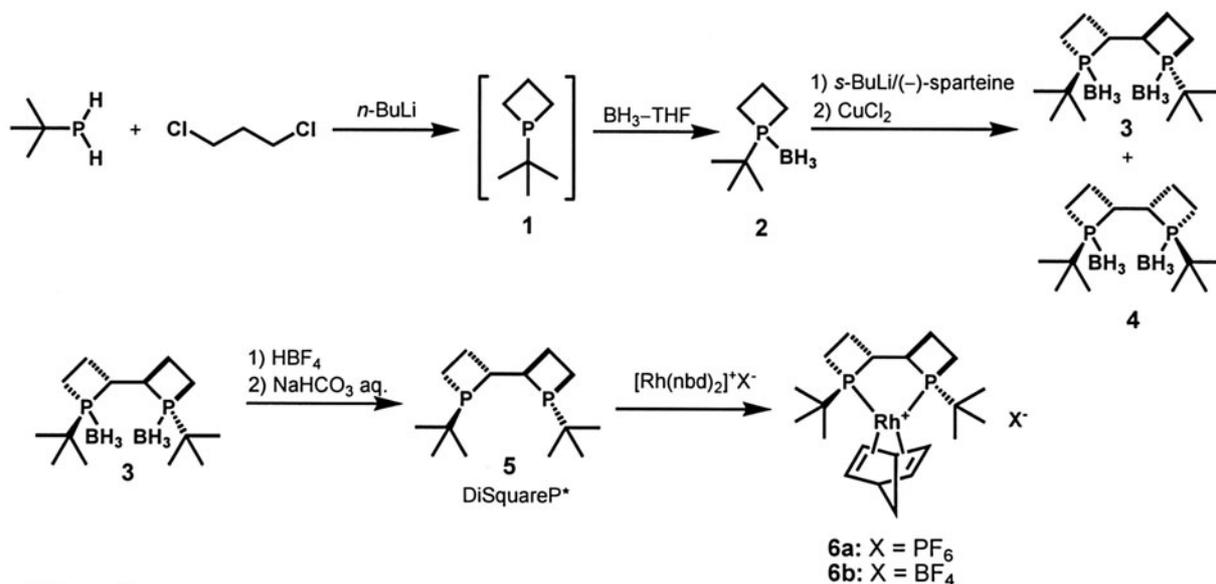
### 3.1 配位子の合成

DiSquareP\* の構造は *tert*-ブチル基を置換基に持ち、リン原子上に不斉点を持つ含リン 4 員環(ホスフェタン) 2 分子が直接結合しているという特徴を有している<sup>9)</sup>。これは前述の BisP\* や MiniPHOS が持つ特徴に加えて、配位子自体が剛直な 2 つの 4 員環構造を有しているため遷移金属に配位すると 4 員環-5 員環-4 員環が融合した構造となる結果、不斉反応場においてその配座が安定し

優れた不斉誘導能をもたらすと期待できる<sup>10) 11)</sup>。以下、この配位の合成について述べる。

我々は先にホスフィンボラン類を中間体に用いることで、ほとんど純粋な光学活性ホスフィンを合成できると

いうことを報告している。今回目的とする配位子合成においてもこのホスフィンボラン類を経由する合成手法を用いた<sup>12)</sup>。一連の反応シーケンスを(Scheme 1)に示す。



Scheme 1.

最初に *n*-BuLi の存在下に *tert*-ブチルホスフィンと 1, 3-ジクロロプロパンとを反応させ、生じた 1-*tert*-ブチルホスフェタン(1)をボラン-THF 錯体と反応させることによりトラップすることで 62% の収率で 1-*tert*-ブチルホスフェタンボランを合成した。この反応において副生する主な不純物は 1, 3-ビスホスフィノプロパン類である。この不純物の生成は、反応において基質濃度を薄くし、極低温下(-78 )にて *n*-BuLi の滴下をゆっくり行うことである程度抑制できる。より反応性が高いと思われる親電子剤の 1, 3-ビス(トシルオキシ)プロパンや 1, 3-ジブロモプロパンを用いる反応も試みたが、意外なことに目的物の収率はむしろ減少し、副生成物の種類が増えるという結果になった。

次にこのようにして得られた空气中で安定なホスフェタンボラン 2 を *s*-BuLi/( - )スバルテイン錯体を用いてエナンチオ選択的に脱プロトン化し、引き続いて塩化銅( )によって酸化的二量化した<sup>13)</sup>。得られた粗製品をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって光学活性体 3(収率 24%, 94.7% ee)とメソ体 4(収率 31%)に分離した。分離した光学活性体はさらに酢酸エチルから数回再結晶することにより 15% の収率で光学的に純粋な 3 が得られた。ここで 4 員環ホスフェタンボラン 2 を経由する手法によって光学活性体 3 が得られたこと

は、類似の 5 員環 1-ボラナート-1-*tert*-ブチルホスホランにおいては同じ反応によって光学活性体の 1, 1'-ジボラナート-1, 1'-ジ-*tert*-ブチル-2, 2'-ビホスホランが生成しないという結果<sup>11)</sup>と対照的であり興味深い。

化合物 3 絶対構造は単結晶 X 線構造解析を実施し確認した。( Fig. 3 )に ORTEP 図を示す。

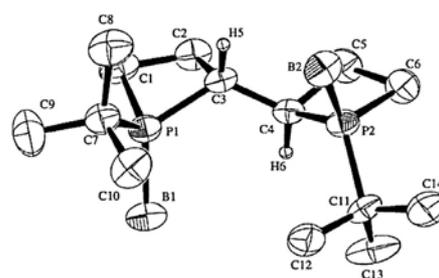
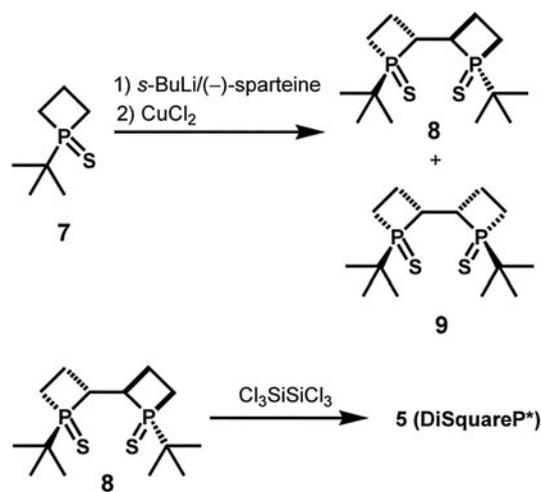


Fig. 3 ORTEP Drawing of 3.

図より明らかなように化合物 3 は  $C_2$  対称の分子構造であり、2 つの 4 員環同士はそれぞれの *tert*-ブチル基に対してトランス位で結合していることがわかる。これはラジカルカップリングする際、立体障害が大きい *tert*-ブチル基側を避けて結合するだろうという予想を支持する結果である。

化合物 3 は、テトラフルオロホウ酸またはトリフルオロメタンスルホン酸と反応させ、引き続いて炭酸水素ナトリウム水溶液で処理することにより、目的とするジホスフィン配位子 5 に誘導した<sup>14)</sup>。得られたジホスフィン配位子は非常に酸化されやすいため直ちに[ロジウム( ) (ジノルボルナジエン)]ヘキサフルオロホスフェートまたは[ロジウム( ) (ジノルボルナジエン)]テトラフルオロボレートと反応させ、それぞれ対応するロジウム錯体 6a, 6b を得た。

これまで述べてきた合成手法に加えて、ホスフィンスルフィドを経由する合成手法も検討した。その合成ルートを (Scheme 2) に示す。



Scheme 2.

まず (Scheme 1) と同様にして系内で化合物 1 を発生させ、これを硫黄と反応させてホスフェタンスルフィド 7 を得た。この 7 を *s*-BuLi/( - )-スパルテイン錯体を用いてエナンチオ選択的に脱プロトン化し、引き続いて塩化銅( ) で処理することで C<sub>2</sub> 対称の 2 量体とメソ体の混合物を得た。この混合物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって分離し、得られた光学活性体を数回再結晶することにより 10% の収率で目的とした光学的に純粋な 8 を得た<sup>15)</sup>。得られた 8 をヘキサクロロジシランで処理することにより DiSquareP\* が得られた。

### 3.2 $\beta$ -アセチルアミノアクリル酸誘導体の不斉水素化反応

このように合成したロジウム錯体 6a を触媒前駆体を用いて  $\beta$ -アセチルアミノアクリル酸誘導体の不斉水素化反応を実施した。結果を (Table 1) に示す。

(Table 1) の結果から基質が  $\beta$ -1 置換誘導体の場合は、

メタノール溶媒中室温、大気圧程度の水素圧という穏やかな反応条件でも反応は直ちに終了し、生成物のエナンチオ選択性はほとんど 100% であった(エントリー 1, 4, 5)。また触媒活性は、基質/触媒比 (S/C) が 10,000 の時は水素圧を 3 気圧(エントリー 2)、50,000 の時は水素圧を 6 気圧(エントリー 3)まで高めることにより、99% ee 以上のエナンチオ選択性を保ったまま定量的に反応は進行するという非常に優れた結果であった。しかしながら、 $\beta$ -2 置換誘導体の不斉水素化反応においては、エナンチオ選択性は驚くほど低いものであった。この結果に関しては残念ながら、*tert*-BuMiniPHOS を配位子持つロジウム錯体を用いて同じ基質を反応させると 87 - 97% ee という非常に高いエナンチオ選択性を与える結果とは大きく異なっている。

この同じ触媒前駆体を用いて  $\beta$ -置換エナミドの不斉還元反応を実施した。結果を (Table 2) に示す。

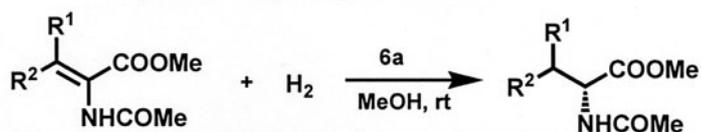
実施した全ての実験において反応は問題なくスムーズに進行し、それらの還元体が定量的に得られた。しかしながら、反応におけるエナンチオ選択性は基質の構造に大きく依存することがわかった。つまり、 $\beta$  位に置換基がない  $\beta$ -アリールエナミドであれば、そのアリール基が電子供与性、電子吸引性であることにかかわらず 99% ee 以上のエナンチオ選択性が得られた。また  $\beta$  位に存在する置換基が Z 配座である (Z)- $\beta$ -メチル- $\beta$ -フェニルアセチルエナミドにおいてもほぼ完璧なエナンチオ選択性が得られた。これらの結果は、 $\beta$  位に存在する置換基が E 配座の基質や、 $\beta$ -ジメチルエナミド誘導体を用いた場合の結果が中程度の選択性しか示さなかったことと大きく異なっており、反応におけるエナンチオ選択性は基質の構造に大きく依存することが明らかになった。

一方、基質の  $\beta$  位に *tert*-ブチルや 1-アダマンチル基などの嵩高いアルキル基が結合したエナミド誘導体の還元反応に関しては、その生成物の立体は  $\beta$ -アリールエナミドの還元体とは逆になることがわかった<sup>16)</sup>。

## 4 総括

本研究を総括すると、*tert*-ブチルホスフィンを出発原料に、ホスフィンボランを経由して新規な光学活性ピホスフェタン配位子 (1*S*, 1*S*, 2*R*, 2*R*)-1,1'-ジ-*tert*-ブチル-2,2'-ピホスフェタン合成した。そのロジウム錯体は、エナンチオ選択性は基質の立体に影響を受けるものの、 $\beta$ -アセチルアミノアクリル酸誘導体及び  $\beta$ -置換エ

**Table 1.** Asymmetric Hydrogenation of Methyl- $\alpha$ -Acetylaminoacrylates Catalyzed by 6a<sup>a</sup>.



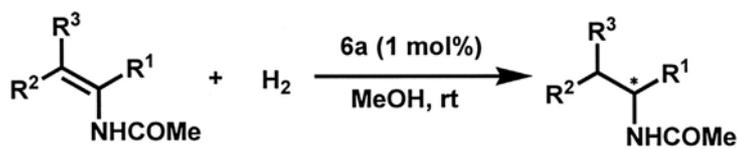
Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	S/C <sup>b</sup>	H <sub>2</sub> /atm	Time /h	ee /%
1	Ph	H	100	1	1	>99
2	Ph	H	10000	3	27	>99
3	Ph	H	50000	6	43	>99
4	Ar <sup>c</sup>	H	100	1	1	>99
5	H	H	100	1	1	>99
6	Me	Me	100	6	5	15
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		100	6	5	1

<sup>a</sup> All reactions proceeded quantitatively under indicated conditions.

<sup>b</sup> S/C = substrate to catalyst ratio.

<sup>c</sup> Ar = 3-MeO, 4-AcOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.

**Table 2.** Asymmetric Hydrogenation of  $\alpha$ -Substituted AcetylEnamides Catalyzed by 6a<sup>a</sup>.



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	H <sub>2</sub> /atm	Time /h	ee / % (/ <i>Conf.</i> )
1	Ph	H	H	1	1	>99( <i>R</i> )
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	1	1	99( <i>R</i> )
3	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	1	11	>99( <i>R</i> )
4	Ph	Me	H	1	1	>99( <i>R</i> )
5	Ph	H	Me	2	1	37( <i>R</i> )
6	Ph	Me	Me	3	12	70( <i>R</i> )
7	<i>tert</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	1	1	93( <i>S</i> )
8	1-adamantyl	H	H	1	1	62( <i>S</i> )

<sup>a</sup> All reactions proceeded quantitatively under indicated conditions.

ナミド誘導体の不斉水素化反応において非常に高い触媒活性とエナンチオ選択性を示した。今後、この配位子を用いた更なる触媒的不斉合成反応への応用が大いに期待される。

### 参考文献

- 1) For representative reviews and accounts, see: (a) W. Tang and X. Zhang, *Chem. Rev.*, 103, 3029(2003) (b) K. Crepy and T. Imamoto, *Top. Curr. Chem.*, 229, 1 (2003) (c) T. Ohkuma, M. Kitamura and R. Noyori In *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000, Chap. 1. (d) J. Brown In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 1; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, 1999, Chap. 5.1. (e) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994.
- 2) T. Imamoto, J. Watanabe, Y. Wada, H. Masuda, H. Yamada, H. Tsuruta, S. Matsukawa, and K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 1635(1998)
- 3) Y. Yamanoi and T. Imamoto, *J. Org. Chem.*, 64, 2988 (1999)
- 4) I. D. Gridnev, Y. Yamanoi, N. Higashi, H. Tsuruta, M. Yasutake and T. Imamoto, *Adv. Syn. Catal.*, 343, 118 (2001)
- 5) I. D. Gridnev, N. Higashi, K. Asakura and T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 7183(2000)
- 6) I. D. Gridnev, M. Yasutake, N. Higashi and T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 5256(2001)
- 7) K. Crepy and T. Imamoto, *Adv. Synth. Catal.*, 345, 79 (2003)
- 8) I. D. Gridnev and T. Imamoto, *Acc. Chem. Res.*, 37, 633(2004)
- 9) (a) Various optically active phosphetane ligands have been reported. However, to our knowledge, P-stereogenic phosphetane ligands have been rarely synthesized (b) See: A. Marinetti, S. Jus and J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.*, 40, 8365(1990) (c) See also: U. Berens, M. J. Burk, A. Gerlach and W. Hems, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39, 1981(2000) (d) See also: A. Marinetti and D. Carmichael, *Chem. Rev.*, 102, 201 (2002) and references cited therein.
- 10) (a) DiSquareP\* closely resembles TangPhos (optically active 1,1'-di-*tert*-butyl-2,2'-biphosphorane) which has proved to be an outstanding phosphine ligand in transition metal-catalyzed asymmetric reactions (b) See: W. Tang and X. Zhang, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 41, 1612(2002) (c) See also: W. Tang and X. Zhang, *Org. Lett.*, 4, 4159(2002) (d) See also: W. Tang and X. Zhang, *Org. Lett.*, 5, 205(2003)
- 11) (a) We independently attempted to prepare optically active 1,1'-di-*tert*-butyl-2,2'-biphosphorane using 1-*tert*-butylphospholane - borane. However, the deprotonation of 1-*tert*-butylphospholane - borane with *sec*-BuLi/( $\text{-}$ )sparteine complex proceeded with very low enantioselectivity and only (1*S*,1*R*,2*R*,2*S*)-1,1'-di-*tert*-butyl-2,2'-biphosphorane - borane was isolated as an oxidatively coupled product (b) See: A. Ohhashi and T. Imamoto, *Acta Crystallogr. Sect. C*, 56, 723(2000)
- 12) (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)
- 13) A. R. Muci, K. R. Campos and D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 9075(1995)
- 14) (a) L. McKinstry and T. Livinghouse, *Tetrahedron Lett.*, 35, 9319(1994) (b) L. McKinstry and T. Livinghouse, *Tetrahedron*, 50, 6145(1994)
- 15) The purification of the C<sub>2</sub>-compound to obtain enantiomerically pure 8 by recrystallization was not easily accomplished. The major reason is that the two enantiomers [(1*R*,1*R*,2*R*,2*R*) and (1*S*,1*S*,2*S*,2*S*)] readily associated to form a racemic compound (mp 250 - 252 °C; Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>56</sub>P<sub>4</sub>S<sub>4</sub>: C, 52.15, H, 8.75. Found: C, 51.83; H, 8.79) which was less soluble than enantiomerically pure 8.
- 16) (a) This type of reverse stereoselectivity was previously observed when DuPhos, BisP\*, and MiniPHOS were used as the ligand (b) See: M. J. Burk, G. Casy and N. B. Johnson, *J. Org. Chem.*, 63, 6084(1998) (c) See also: I. D. Gridnev, N. Higashi and T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 10486 (2000) (d) See also: Ref. 6.

---

Abstract

(1*S*,1*S*,2*R*,2*R*)-1,1'-*Di-tert*-butyl-[2,2']-biphosphetane was prepared from *tert*-butylphosphine via phosphine-boranes as intermediates. The rhodium complex of the ligand was used as a highly efficient catalyst in asymmetric hydrogenations of  $\alpha$ -acetylaminoacrylates and  $\beta$ -substituted enamides.



著者  
氏名 大原 宣彦  
Nobuhiko OOHARA  
所属 有機事業本部  
有機研究部  
第三グループ



著者  
氏名 今本 恒雄  
Tsuneo IMAMOTO  
所属 千葉大学 理学部  
化学科  
教授