



新規P-キラルホスフィン配位子 BenzP*の合成と 不斉水素化への応用

Synthesis of New P-Chiral Phosphine Ligand “BenzP*” and
Application to Asymmetric Hydrogenation

田村 健*, 今本 恒雄
Ken TAMURA, Tsuneo IMAMOTO

和文要旨

P-キラルビスホスフィン配位子 1,2-ビス(*tert*-ブチルメチルホスフィノ)ベンゼン (BenzP*)を高純度な(*S*)-*tert*-ブチルメチルホスフィン-ボランから短い工程で合成した。(*S*)-*tert*-ブチルメチルホスフィン-ボランのリチオ化とオルトジブロモベンゼンの反応より(*R*)-(2-プロモフェニル)-(*tert*-ブチル)メチルホスフィン-ボランが結晶として得られた。この反応においてリン原子の立体は完全に保持され、収率は65 %であった。BenzP*は結晶であり、空気中でも容易に酸化を受けなかった。そのロジウム錯体は α -デヒドロアミノ酸や β -デヒドロアミノ酸といったプロキラルオレフィンの不斉水素化において99.9 % eeに達する優れたエナンチオ選択性と高い触媒活性を示した。

1 緒 言

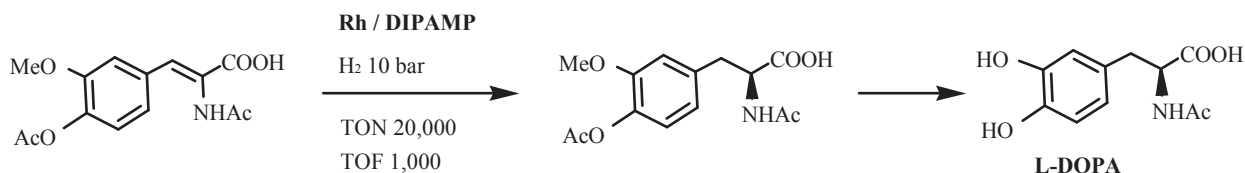
触媒的不斉水素化による光学活性化合物の合成は、プロセスが簡潔で副生物の少ないクリーンな反応であることから、触媒的不斉合成のなかでも最も効率の良い手法の1つと考えられている。不斉水素化における触媒は、Rh, Ru, Ir等を中心とした遷移金属とキラルホスフィン化合物の錯体より構成されるが、不斉環境を構築するホスフィン化合物に対して、これまでに膨大な量の研究がおこなわれてきた¹⁾。2001年には野依, Knowles, Sharplessの三人の化学者がノーベル賞を受賞しており、この分野における研究は益々活発なものとなってきている。

触媒的不斉水素化の研究は、1960年代のWilkinsonによる均一系水素化触媒RhCl(PPh₃)₃の発見後に、Knowlesによるトリフェニルホスフィンの単座配位子CAMPへの置き換えによってスタートした。この触媒系によるデヒドロアミノ酸の不斉水素化では88% eeの結果が得られ、実用的な不斉配位子の最初の例となった。

その後、大きな技術的な飛躍が成し遂げられた。Kaganによって報告された最初のビスホスフィン配位子DIOPは、ロジウム系触媒として使用することにより、触媒的不斉水素化における以下の重要な知見をもたらした²⁾。

- ①二座配位ビスホスフィン配位子は単座配位のモノホスフィン配位子よりも優れたエナンチオ選択性を示す。
- ②必ずしもリンに不斉中心がある必要はなく、配位子の骨格に存在する炭素原子の不斉中心でも優れたエナンチオ選択性を示す。
- ③C₂対称の構造が有効な不斉配位子を生み出す。

その直後、KnowlesはC₂対称ビスホスフィン配位子DIPAMPの合成を報告した³⁾。ロジウム-DIPAMP触媒によるデヒドロアミノ酸の不斉水素化は96 % eeという優れた結果を与えたため、この技術によるL-DOPAの工業的生産が行われた(Scheme 1)。



Scheme 1 Asymmetric Hydrogenation for L-DOPA.

KnowlesとKaganによる優れた研究成果は、その後の多数のキラルホスフィン配位子を生み出す契機となったが、それらを用いた不斉水素化はロジウム触媒系での α -デヒドロアミノ酸の水素化にほぼ限定されていた。

1980年代に開発された野依らによるBINAP⁴⁾と1990年代のBurkらにより開発されたBPE⁵⁾, DuPHOS⁶⁾は、このような状況を打

ち破る優れた不斉配位子であり、不斉水素化における基質の対象が一気に拡大された。BINAPではルテニウム系触媒がケトン、 α -, β -不飽和カルボン酸、アリールアルコール等の不斉水素化に有効であり、BPE, DuPHOSに関してはロジウム系触媒がエナミド、エノールエステル、イタコン酸等に優れたエナンチオ選択性を示した。

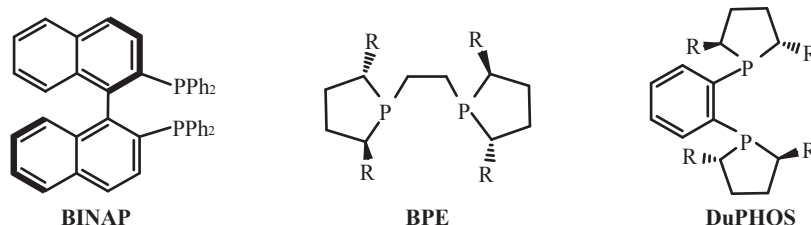


Fig.1 Ligand Structures of BINAP, BPE and DuPHOS.

その後、1990年代後半から現在にかけて、多数の研究グループがキラルホスフィン配位子の研究に取り組むようになり、膨大な数の配位子が誕生している。また、触媒となる遷移金属もロジウム、ルテニウム以外にイリジウム⁷⁾やパラジウム⁸⁾等も使われるようになり、不斉水素化における基質の対象がさらに拡大した。

しかし、これらの精力的な研究にもかかわらず、実際に工業化に成功した不斉配位子は極少数である。よって、さらに優れたエナンチオ選択性を示す、基質適用範囲の広い、工業化に適応する不斉配位子を追求する研究は現在においても重要な研究テーマとなっている。

2 1,2-ビス(*tert*-ブチルメチルホスフィノ)ベンゼン(*t*-Bu-BenzP*)の合成

2.1 配位子の設計

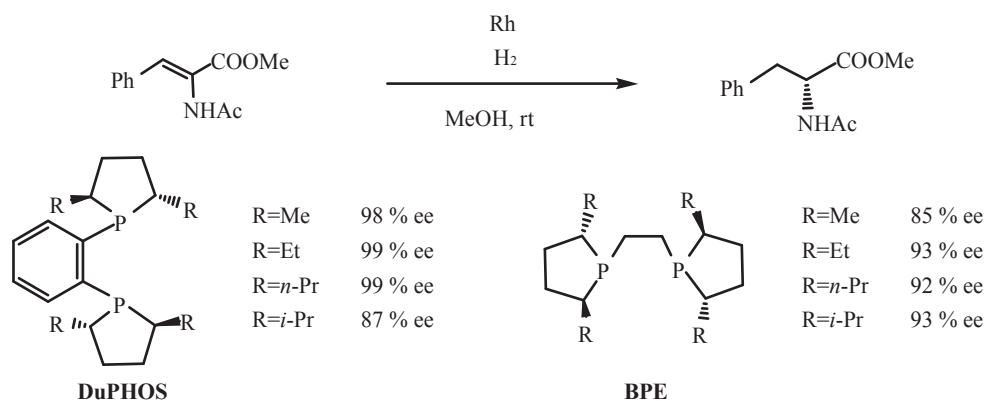
これまでに膨大な数のキラルホスフィン配位子が合成されてきたが、不斉水素化における触媒反応は基質特異性が強いために、新規のキラルホスフィン配位子を設計する際に優れたエナンチオ選択性を可能にするための一般則が存在するわけではない。配位子の設計における困難さはKnowlesが以下の様に述べている⁹⁾。「Since achieving 95 % ee only involves energy differences of about 2 kcal, which is no more than the barrier encountered in a simple rotation of ethane, it is unlikely that before the fact one can predict what kind of ligand structures will be effective.」これを裏付けるかの様に、不斉配位子の開発は合理的な考えによるものではなく、思考錯誤の繰り返しであった。しかし、過去の膨大な研究より、以下の重要な指針が得られていることも事実である。

- ①：トリアルキルホスフィン型配位子はロジウム錯体触媒を用いる不斉水素化において優れた触媒活性を示す(S/Cの向上)。
- ②：剛直な骨格をもつ配位子は優れたエナンチオ選択性を与える(eeの向上)。

リン原子上の置換基がアリール基からアルキル基になるに従って中心金属への電子供与性が増すことは、ニッケルカルボニル錯体におけるカルボニルの伸縮振動の研究により知られている。阿知波らはBPPMにおけるジフェニルホスフィノ基をBCPMにおいてジシクロヘキシルホスフィノ基に変え、リン原子上の電子密度の高い配位子は触媒活性が向上することを報告している¹⁰⁾。最近ではTangPHOSやTrichickenfootphosといったトリアルキルホスフィン型配位子において、S/Cが10,000を越えても優れたエナンチオ選択性が得られていることから、電子豊富型配位子の有用性は明らかである。

剛直な骨格(Rigid Backbone)は、配位子の取りうるコンホメーションを減少させるため、中心金属周囲の不斉空間をより厳密に規定することができる。よって、配位子との立体的反発がより少なくなる様に水素化を受ける基質が中心金属へ一義的に配位する。その結果、基質はre面かsi面のどちらか一方からのみ優先的に水素化を受ける。

剛直な骨格という概念を中心に据えて生み出されたホスフィン配位子のなかで最も早期に成功した例は、Mark J. Burkらが開発したDuPHOSであろう。それ以前に開発されていたBPEとの比較において、この概念が正しかったことが理解できる。これら2つの配位子においては、不斉空間を直接構築するホスホラン環は同一にし、2つのリン原子を結びつける骨格を柔軟なエチレン架橋から剛直なオルトフェニレン架橋に変えることができた。DuPHOSとBPEを用いた α -デヒドロアミノ酸誘導体の不斉水素化において、剛直な骨格をもつDuPHOSはBPEを凌駕する結果を与えた。



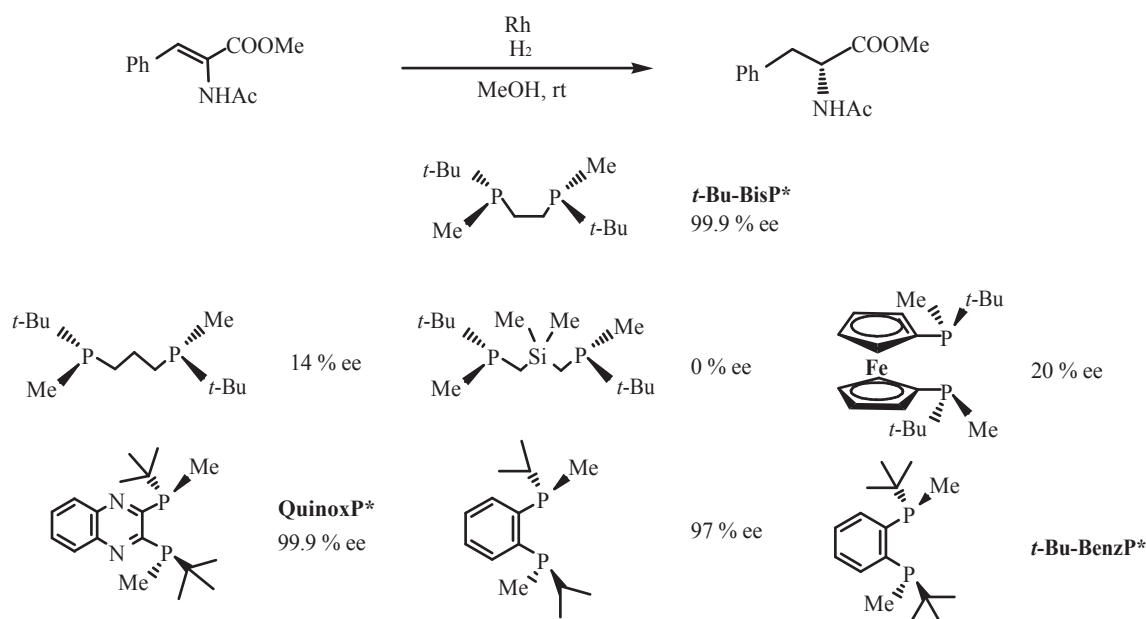
Scheme 2 Comparison of DuPHOS with BPE.

今本らが開発した *t*-Bu-BisP*からも、剛直な骨格という概念に対する有益な知見を得ることができる。*t*-Bu-BisP*はBPEと同様な柔軟なエチレン架橋より構成されるホスフィン配位子であるが、BPEとは異なりリン原子が不斉中心となっている。中心金属に不斉中心が近接する要素に由来するためか、*t*-Bu-BisP*はBPEを凌ぐ性能を発揮する。ここで、*t*-Bu-BisP*におけるエチレン架橋をさらに自由度の高いプロピレン架橋、炭素-ケイ素-炭素から成る3原子架橋、1,1'-ferrocenyl架橋に変えたホスフィン配位子を用い、 α -デヒドロアミノ酸誘導体の不斉水素化における結果を比較する。自由度の高い柔軟な骨格をもつこれらの配位子は *t*-Bu-BisP*よりも劇的にエナンチオ選択性が低下した。

これらの研究例から、新しい配位子に剛直な骨格を導入することが優れたエナンチオ選択性を得るための重要な指針の一つであることは明らかであろう。そこで、筆者が検討する新たなキラルホスフィン配位子にも当然のことながら剛直な骨格を持たせる必要がある。開発の原型には *t*-Bu-BisP*を選択した。このホスフィ

ン配位子は必要最小限の構成要素のみから成る、優秀な配位子と考えたからである。*t*-Bu-BisP*を剛直な骨格にするための手法にはベンゼン環の導入を選んだ。すなわち柔軟なエチレン架橋を剛直なオルトフェニレン架橋に変えたDuPHOS型P-キラルホスフィン配位子 (*t*-Bu-BenzP*)を開発することにした。

この種の配位子として、今本らは過去に以下の2つの化合物を合成している。QuinoxP*¹¹⁾、イソプロピル型のBenzP*¹²⁾である。QuinoxP*は *t*-Bu-BenzP*と中心金属の周囲の不斉空間が非常に良く似ており、 α -デヒドロアミノ酸誘導体の不斉水素化における結果は非常に優れたものであった。*t*-Bu-BisP*よりも優れた結果を与える場合が多く、剛直な骨格の概念の正しさを証明するものと考えられる。イソプロピル型のBenzP*と *t*-Bu-BenzP*も良く似ているが、この場合は不斉空間を直接構築するリン原子上の一方の置換基が *tert*-ブチル基から立体障害の小さなイソプロピル基になっている。 α -デヒドロアミノ酸誘導体の不斉水素化における結果では、QuinoxP*や *t*-Bu-BisP*には及ばないものであった。



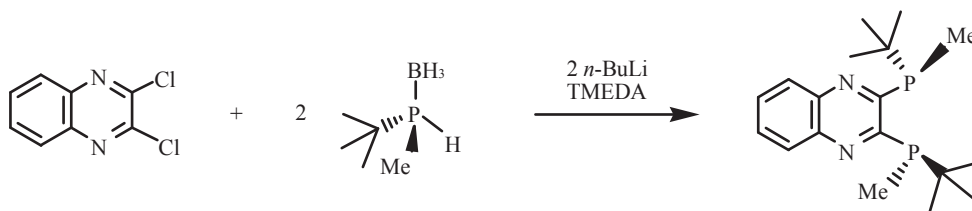
Scheme 3 Results of Asymmetric Hydrogenation of MAC Using Several P-Chiral Phosphine Ligands.

2.2 合成ルートの解析

t-Bu-BenzP*を合成する際に最も大きな障害となったのは、どのような手段でベンゼン環のオルト位にリン原子を導入するのかという問題であった。

QuinoxP*の合成ルートは非常に簡潔なものである (Scheme 4)。出発物質は価格的に使用可能な2,3-ジクロロキノキサリンであり、しかも収率が高い。精製も再結晶でおこなえるため大量合成が可能である。QuinoxP*の合成ルートにおいて特に魅力的に

思えるのは、第二級ホスフィンボランのエナンチオマーをホスフィドアニオンに変換して、立体保持で2,3-ジクロロキノキサリンへ芳香族核置換反応(S_NAr)させている点にある。芳香環へのリン原子の導入という難しい反応を唯の1工程で成し遂げている。さらに*tert*-ブチルメチルホスフィンボランの(*R*)体と(*S*)体を別に用意しておけば、(*R,R*)-QuinoxP*と(*S,S*)-QuinoxP*は容易に合成できる。



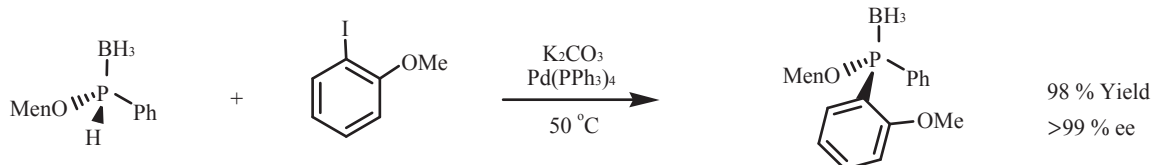
Scheme 4 Synthetic Route to QuinoxP*.

完成度の高い理想的な合成ルートであり、筆者の検討する*t*-Bu-BenzP*の合成ルートの原型として考えた。しかし大きな問題点があり、それはQuinoxP*において芳香族核置換反応が可能であったのは2,3-ジクロロキノキサリンを用いているからこそ可能であったという点である。*t*-Bu-BenzP*では1,2-ジクロロベンゼンに反応させることになってしまうため、当然この様な反応は進行しない。*tert*-ブチルメチルホスフィンボランのエナンチオマーを

ホスフィドアニオンにしてベンゼン環に立体保持で反応させるためには、QuinoxP*とは違う反応が必要となる。

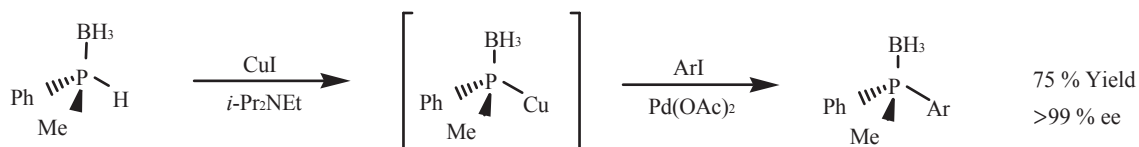
そこで筆者はホスフィドアニオンとハロゲン化ベンゼンとの金属触媒によるクロスカップリング反応を検討することにした。

今本らは過去にこの種の反応に関する研究を報告している (Scheme 5)¹³⁾。ホスフィドアニオンと芳香環のクロスカップリングが定量的に、ほぼ完璧な立体保持で進行する。



Scheme 5 P-C Cross Coupling Reaction with Retention of Configuration.

さらに、文献上にも類似の研究が報告されており、こちらもほぼ完璧な立体保持で進行する (Scheme 6)¹⁴⁾。

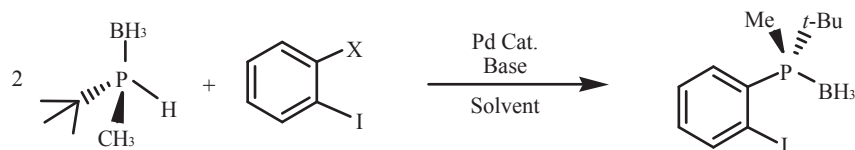


Scheme 6 Other P-C Cross Coupling Reaction with Retention of Configuration.

t-Bu-BenzP*の合成ルート探索にあたり、先ず上記知見に基づいた*tert*-ブチルメチルホスフィンボランとハロゲン化ベンゼンとの金属触媒による立体保持クロスカップリング反応を検討することにした。

2.3 クロスカップリング反応の検討

Table 1 Results and Reaction Conditions Using Pd Catalysts.



Entry	X	Pd Cat.	Base	Solvent	Temp. / °C	Yield / % ^{d)}
1	I	Pd(PPh ₃) ₄ 0.1 eq.	Cs ₂ (CO) ₃ 2.0 eq.	MeCN	50 ^{b)}	0
2	I	Pd(dppp)Cl ₂ 0.05 eq.	<i>t</i> -BuOK 1.6 eq.	DMF	90 ^{b)}	0
3 ^{a)}	I	Pd ₂ (dba) ₃ 0.05 eq.	<i>n</i> -BuLi 1.1 eq.	THF+DMF	-10 → rt ^{c)}	0
4	Br	Pd(PPh ₃) ₄ 0.05 eq.	LiH 2.2 eq.	DMF	80 ^{b)}	5

a) CuI (1.0 eq.) and LiCl (3.0 eq.) were added. b) Reaction time was 10 h. c) Overnight. d) Isolated yield after column chromatography.

いずれの反応においてもほとんど反応は進行せず、Entry 4で極少量の一置換体 (*R*)-2-(ボラナト-*tert*-ブチルメチルホスフィノ)プロモベンゼンが得られるのみであった。

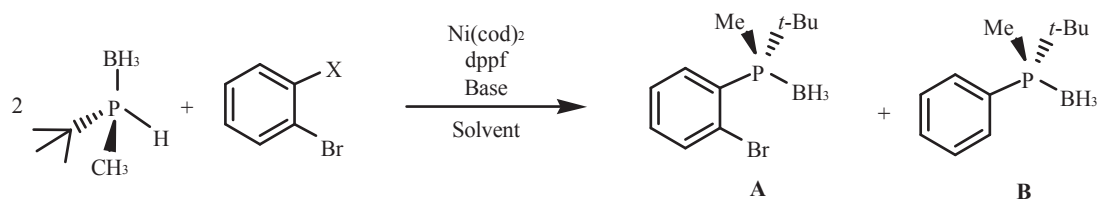
次に、ニッケル触媒を検討することにした。*(S)*-*tert*-ブチルメチルホスフィンボラン、0.1当量のビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケルと0.1当量の1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンをジオキサンに溶解させて約10分攪拌した後、1-プロモ-2-ヨードベンゼンと水素化リチウムを加え50 °Cで10時間反応させた。後処理後、カラムクロマトグラフィーで精製すると一置換体の (*R*)-2-(ボラナト *tert*-

ブチルメチルホスフィノ)プロモベンゼンが収率2 %で得られた。

参考例では、いずれの第二級ホスフィンボランにおいても置換基にフェニル基を有している。筆者の検討する第二級ホスフィンボランはジアルキル置換であり、さらに *tert*-ブチル基を含むために、そのP-Hの酸性度は参考例よりもかなり低い。熱力学支配により、平衡に達しながら徐々に反応が進行することも考えられるが、実験上はわずか数%程度しか反応が進行していない。

そこで以下の実験では、初めに *n*-ブチルリチウムにより定量的にホスフィドアニオンを発生させることにした。結果をTable 2に示す。

Table 2 Results and Reaction Conditions Using Ni Catalysts.



Entry ^{a)}	X	Base ^{b)}	Solvent	Temp. / °C ^{d)}	Yield / % ^{f)}	
					A	B
1	I	LiH ^{c)}	dioxane	50	0	2
2	I	<i>n</i> -BuLi	dioxane/THF	0 → 60	2	30
3	I	<i>n</i> -BuLi	THF	-78 → 0 ^{e)}	6	13
4	Br	<i>n</i> -BuLi	THF	-78 → 0 ^{e)}	59	5
5	Br	<i>n</i> -BuLi	THF	-78 → -45 ^{e)}	61	3

a) The catalyst amount was 0.1 eq. b) The base amount was 1.1 eq. c) The base amount was 2.4 eq. d) Reaction time was 10 h. e) Reaction time was 3 h. f) Isolated yield after column chromatography.

依然として低収率ではあるが、Entry 2において初めてクロスカップリング生成物が得られた。しかし、主生成物は臭素原子の1つがリン原子に置換されただけであり、もう一方の臭素原子は水素原子へと還元された(*R*)-(ボラナト-*tert*-ブチルメチルホスフィノ)ベンゼンであった。

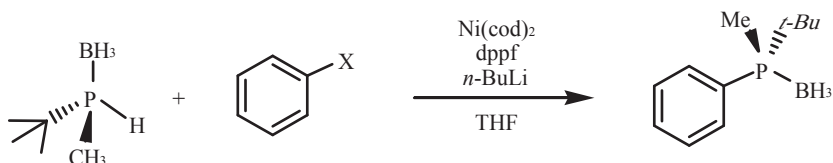
次に、Entry 3では*n*-ブチルリチウムにより定量的にホスフィドアニオンを発生させた温度、-78 °Cで反応をおこなうことにした。反応の様子をTLCで観察すると3時間後に反応は停止していた。この反応においても還元体の(*R*)-(ボラナト-*tert*-ブチルメチルホスフィノ)ベンゼンが主生成物であり、収率もEntry 2とほぼ同様な結果となった。

Entries 4, 5では基質を1, 2-ジブロモベンゼンに変更した。反応は3時間で終了しており、主生成物も一置換体ではあるが(*R*)-2-(ボラナト-*tert*-ブチルメチルホスフィノ)プロモベンゼンが収率約60 %で得られた。一度に2つのリン原子をクロスカップリングさせるこ

とはできなかったが、臭素原子が残っている(*R*)-2-(ボラナト-*tert*-ブチルメチルホスフィノ)プロモベンゼンならば目的物の *t*-Bu-BenzP*に向けて合成を継続することが可能である。

この反応の適応範囲を調べるためにモノハロゲン化ベンゼンとのクロスカップリング反応をおこなった。0.1当量のビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケルと0.1当量の1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンをTHFに溶解させて触媒液を調製する一方で、別のフラスコにおいて、-78 °Cで(*S*)-*tert*-ブチルメチルホスフィンボランに *n*-ブチルリチウムを加えてホスフィドアニオンを発生させた。触媒液をホスフィドアニオンへ添加した後、プロモベンゼンを加え、徐々に室温へと昇温し、そのまま一晩反応させた。後処理後、カラムクロマトグラフィーで精製すると(*R*)-2-(ボラナト-*tert*-ブチルメチルホスフィノ)ベンゼンが収率28 %で得られた。その他の反応も含めて結果をTable 3に示す。

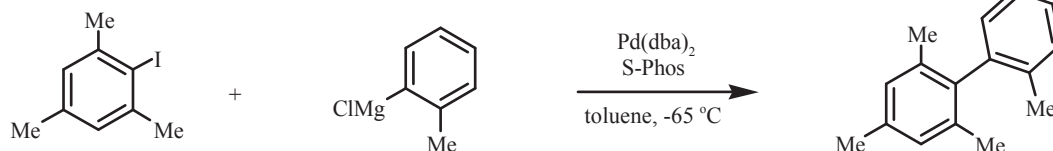
Table 3 Results and Reaction Conditions with mono-Halo Benzene.



Entry	X	Ni(cod) ₂ +dppf	Temp. / °C	Yield / % ^{b)}
1	Br	0.1 eq.	-78 → rt	28
2	I	0.1 eq.	-78 → rt	29
3	Cl	—	-78 → rt	20
4 ^{a)}	Br	—	-78 → rt	25

a) Reaction was quenched by 1,2-dibromoethane. b) Isolated yield after column chromatography.

Entry 1と2は同じように反応が進行した。Table 2に記載したオルトジブロモベンゼンと同様にクロスカップリング生成物が収率約30 %で得られた。しかし、オルトジブロモベンゼンが45 °C程度で反応が十分に進行していたことに比べて、モノハロゲン化ベンゼンでは0 °C以下では反応せず、0 °Cから室温へ昇温する過程で反応が開始していた。



Scheme 7 Kumada Coupling Reaction Using Buchwald Ligand.

この反応では触媒金属をニッケルからパラジウムへ変更しているが、-20から-65 °Cという低温において90 %に達する高収率でビフェニル化合物を合成している。

そこで筆者の検討する反応でもクロスカップリング反応が起きたものと考え、反応機構を確認する意味でEntry 3においてニッケル触媒なしで反応をおこなった。その結果、収率はやや低下するが、クロロベンゼンから(*R*)-2-(ボラナト-*tert*-ブチルメチルホスフィノ)ベンゼンが収率20 %で得られた。反応性もEntries 1,2と同様

Table 2における1,2-ジハロゲン化ベンゼンやTable 3のモノハロゲン化ベンゼンにリン原子が導入された反応機構は、予期したニッケルを触媒とするクロスカップリングなのだろうか。-45 °Cから0 °C付近というのはこの種の反応が進行するには低温すぎると思われた。文献を調査するとBuchwaldらが熊田カップリングに関する以下の反応を報告していた(Scheme 7)¹⁵⁾。

であり、0 °C以下では反応せず、0 °Cから室温へ昇温する過程で反応が開始した。Entry 4でもニッケル触媒なしでプロモベンゼンから(*R*)-2-(ボラナト-*tert*-ブチルメチルホスフィノ)ベンゼンが収率25 %で得られた。

Entries 3, 4の実験から、この反応が進行する反応機構はニッケルを触媒とするクロスカップリング反応ではないことが明らかとなった。

2.4 ベンザインを経由する(*R*)-2-(ボラナト-*tert*-ブチルメチルホスフィノ)プロモベンゼンの合成

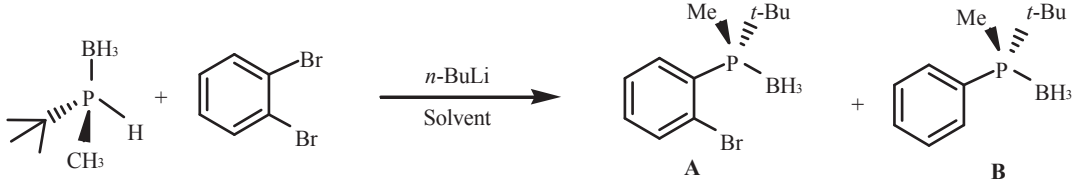
論文等には未発表であるが、オルトジプロモベンゼンと第二級ホスフィンボランのホスフィドアニオンとの反応が-78℃という低温において進行することはブルゴーニュ大学のJuge教授のグループにより研究がおこなわれている。

この反応は触媒量の *n*-ブチルリチウムとオルトジプロモベンゼンより発生したベンザインを経由し、約60 %の収率で目的物が得られるとの情報が得られた。Juge教授の第二級ホスフィンボランは

2つのフェニル基を置換基にもつため、そのホスフィドアニオンの電子密度は比較的低い。筆者の検討する第二級ホスフィンボランはジアルキル型であり、さらに *tert*-ブチル基を含むため、発生するホスフィドアニオンの電子密度は高く、ベンザインとの反応は容易に進行すると予想できる。

Table 2のEntries 4,5においてニッケル触媒を使わない反応をおこない、Juge教授のベンザイン法を追試した。結果をTable 4に示す。

Table 4 Results and Reaction Conditions with Benzyne Intermediate.



Entry	Equivalent of Base	Solvent	Temp. / °C	Yield / % ^{d)}	
				A	B
1	1.1	THF	-78 → -45 ^{a)}	65	5
2	1.3	THF	-78 → rt ^{b)}	33	33
3	1.1	Et ₂ O	-78 → rt ^{b)}	29	30
4	2.0	Et ₂ O	-78 → rt ^{b)}	28	25
5	0.8	THF	-78 → rt ^{c)}	7	10

a) Reaction time was 3 h. b) Overnight. c) Reaction time was 6 h. d) Isolated yield after column chromatography.

Entry 1において、この反応にはニッケル触媒が関与していないことが確認できた。収率向上のためにおこなった実験Entry 2では、室温への温度上昇や反応時間の延長をおこなうと還元体が生成してしまい、その結果、収率が低下することがわかった。

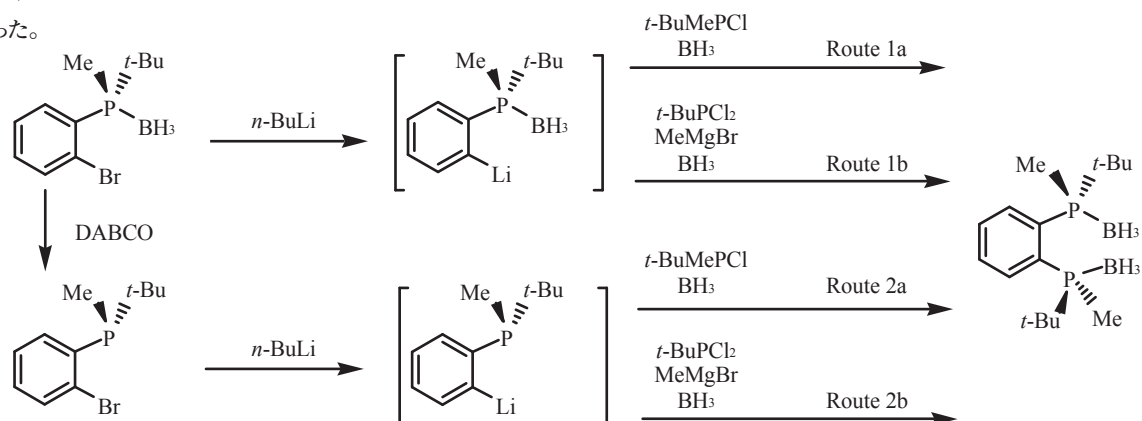
Entries 3,4で用いたエーテル溶媒も不適であり、*n*-ブチルリチウムの量を増やしても収率は減少し、(*R*)-2-(ボラナト-*tert*-ブチルメチルホスフィノ)プロモベンゼンとその還元体との比はおよそ1:1となった。Entry 5でおこなった *n*-ブチルリチウムの使用量を当量以下へ減少させると収率が極端に低下した。よって、Juge教授の指摘の通り、この反応ではベンザインを発生させるための過剰な *n*-ブチルリチウムが必要であると判断できる。

また、(*R*)-2-(ボラナト-*tert*-ブチルメチルホスフィノ)プロモベンゼンが99.8 % eeの光学純度であることをHPLCの分析より確認できたため、この反応がほぼ完全な立体保持で進行することが明らかとなった。

2.5 (*R*)-2-(ボラナト-*tert*-ブチルメチルホスフィノ)プロモベンゼンからの *t*-Bu-BenzP*合成

QuinoxP*とは異なる反応でハロゲン化ベンゼンにホスフィドアニオンを立体保持で反応させるという目的は、まさに半分成功し、半分失敗に終わった。しかし、ここまでの検討の結果で得られた(*R*)-2-(ボラナト-*tert*-ブチルメチルホスフィノ)プロモベンゼンは、安価な原料である1, 2-ジプロモベンゼンを出発物質としており、合成スキームも一工程で済み、収率も60 %以上とまずまずであるため、「量産可能な合成ルートかつ実際に使用可能な価格で *t*-Bu-BenzP*を合成する」という目標から大きく逸脱したものではない。

しかし、ここからは当初考案した合成ルートの変更が必要である。Scheme 8に *t*-Bu-BenzP*合成に向けたもう一つのリン原子を導入するための合成ルートを示す。

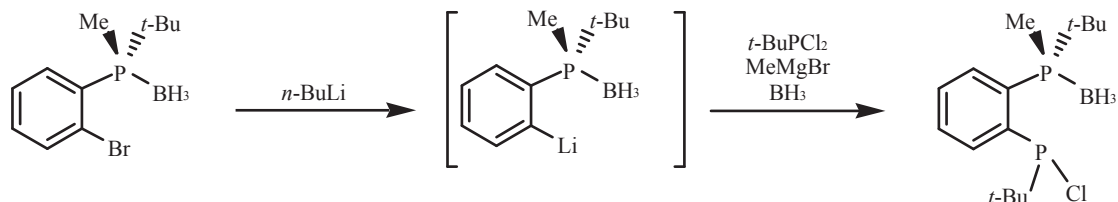


Scheme 8 Several Possible Syntetic Routes to BenzP*.

上記の2ルートに共通する反応の基本概念は(*R*)-2-(ボラナト-*tert*-ブチルメチルホスフィノ)プロモベンゼンをブチリチウムによりハロゲン交換反応をおこなって求核剤にし、クロロアルキルホスフィンと反応させるものである。この段階からは置換基の立体反発がかなり大きくなってきていることを考慮し、立体障害を減らすた

めに幾つかのルートに分岐させている。

実際には、同時期に平行して検討していた別の化合物の検討結果から、ルート1aは適当でないと分かっていた。保護基であるボランが立体的に大きく、ジアルキルクロロホスフィンとは反応しなかったのである。そこで先ずルート1bを検討することにした。

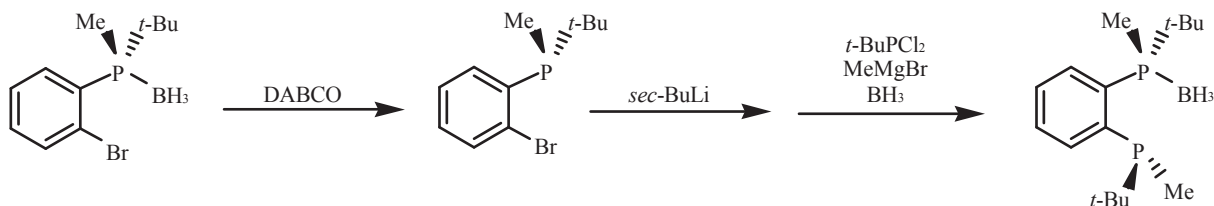


Scheme 9 Reaction of Route 1b.

反応後にカラムクロマトグラフィーで精製をおこない、収率6%でクロル体を得た。2つ目のリン原子が導入できたことは良い結果であるが、メチルグリニヤール試薬が反応しなかった原因は立体的に混み合っているためであると推測した。この考えが正しいものであるならば、反応の最初に脱ボランをおこなって立体障害を減らしたルート2からは*t*-Bu-BenzP*が合成できる可能性が高い。

ルート2でも2aと2bの2通りの可能性があるが、立体的に最も小

さなルート2bが最も可能性の高いものと考えて次に検討をおこなった。なお、ハロゲン交換反応に*sec*-ブチリチウムを選択したのは、*n*-ブチリチウムを用いると副生する臭化*n*-ブチルとの競争が起こって得策ではないことと、2当量の*tert*-ブチリチウムでは、副生物が生成しない代わりに塩基性が強すぎて(*R*)-2-(ボラナト-*tert*-ブチルメチルホスフィノ)プロモベンゼンのメチル基が脱プロトンを受けてしまうからである。



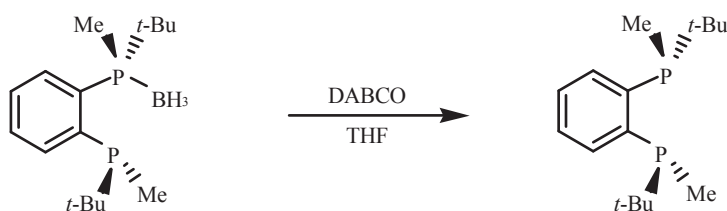
Scheme 10 Reaction of Route 2b.

反応後にカラムクロマトグラフィーで精製をおこない、収率38%で目的化合物(*R,R*)-*t*-Bu-BenzP*のモノボラン体を得た。反応の最後にボランで保護をおこなったが、2当量以上のボラン-THF錯体を用いても*t*-Bu-BenzP*のモノボラン体しか得られなかった。やはり相当に立体的に混み合っていると考えられる。逆にモノボラン体であっても酸化を受けにくく、空気中でのカラムクロマトグラフィーによる精製が可能であった。

収率が38%と低い理由は、この合成ルートの最大の欠点となりうるメソ体を副生する可能性にあると思われる。一方で、反応中にTLCで追跡している限りではメソ体と思われるスポットは存在していなかったことから、筆者は(*R*)-2-(ボラナト-*tert*-ブチルメチルホスフィノ)プロモベンゼンと*tert*-ブチルジクロロホスフィンとの反応の際にジアステレオ選択性が現れてメソ体はほとんど生成していない可能性もありうると考えている。

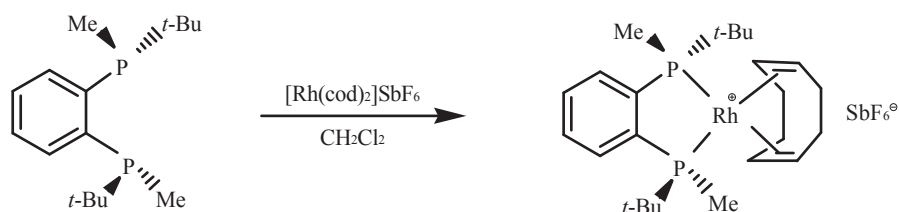
収率向上のために*tert*-ブチルジクロロホスフィンを添加した後に室温で一晩反応することもおこなった。しかし結果はかえって悪くなり、収率5%に低下してしまった。メチルグリニヤール試薬を添加した後の反応時間を現在の2~3時間からさらに延長することと考えられるが、既にボランを外してしまっているためにラセミ化が起こる可能性を考慮するとあまり良い考えではないと思われる。

次いで、得られた(*R,R*)-*t*-Bu-BenzP*のモノボラン体からボランを外し、目的化合物である*t*-Bu-BenzP*を単離することにした。(*R,R*)-*t*-Bu-BenzP*のモノボラン体と2当量のDABCOをTHFに溶解させ、60℃で2時間反応させるとほぼ定量的にボランを外すことができた。その後、溶媒をヘキサンに変更して*t*-Bu-BenzP*とDABCO-ボラン付加体を抽出によって分離し、得られた*t*-Bu-BenzP*ヘキサン溶液を濃縮してメタノールより再結晶をおこなうと(*R,R*)-*t*-Bu-BenzP*が白色結晶として得られた。



Scheme 11 Deboronation Reaction by DABCO.

(*R,R*)-*t*-Bu-BenzP*は融点125 ~ 126℃であり、比旋光度は $[\alpha]_D^{24}$ 222.9 (*c*, 0.5, EtOAc)であった。また、結晶状態の*t*-Bu-BenzP*を空气中に1週間放置しておいてもほとんど酸化を受けないことがわかった。この性質は実用上大きな利点であり、特別な装置がなくても*t*-Bu-BenzP*を工業的に扱うことが可能であることを示している。



Scheme 12 Preparation of Rh-BenzP* complex.

ジクロロメタンに溶解させた(*R,R*)-*t*-Bu-BenzP*を0.9当量の[Rh(cod)₂]SbF₆のジクロロメタン溶液に滴下したところ、レンガ色の溶液は直ちにオレンジ色になった。室温で30分攪拌した後、0.5 mLまで溶媒を減圧濃縮した。ここにエーテルを加えると沈殿が生じた。オレンジ色の固体をろ過し(収率95 %), さらに酢酸エチルよ

り再結晶して不斉水素化に用いた。

[Rh(cod)((*R,R*)-*t*-Bu-BenzP*)]SbF₆錯体を酢酸エチルより再結晶をおこない赤色板状結晶を作成して単結晶X線構造解析をおこなった。ORTEP図をFigure 2に示す。

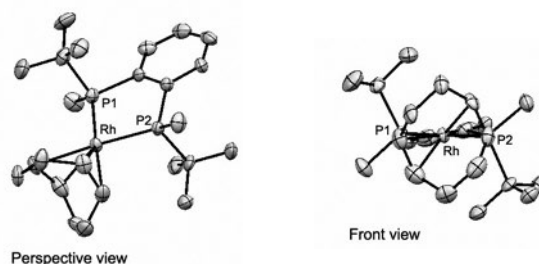


Fig. 2 ORTEP Drawing of Rh-BenzP* complex.

合成した*t*-Bu-BenzP*の絶対配置が確かに(*R,R*)であると確認できた。また、Front viewより、嵩高い*tert*-ブチル基が第2象限と第4象限を効果的に遮蔽しており、高いエナンチオ選択性が期待できることがわかった。

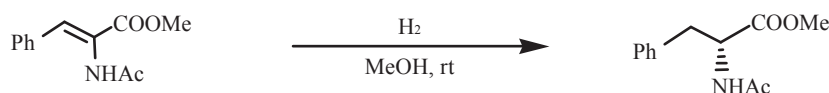
3.2 α-デヒドロアミノ酸誘導体の不斉水素化

t-Bu-BenzP*のエナンチオ選択性を調べるために、最初にデヒドロフェニルアラニンのメチルエステル(MAC)を用いて不斉水素化をおこなった。この基質での不斉水素化は、新たな不斉配位

子の性能試験としての意味合いが強く、過去に合成された大多数の不斉配位子の性能はこの基質で検討されている。

まず、[Rh(cod)₂]BF₄と(*R,R*)-*t*-Bu-BenzP*をメタノール中で混合して[Rh((*R,R*)-*t*-Bu-BenzP*)]BF₄錯体を反応系において発生させたもの(*in situ*)を触媒として用いる条件と、あらかじめ合成しておいた[Rh(cod)((*R,R*)-*t*-Bu-BenzP*)]SbF₆錯体を触媒として用いる条件の2種類でデヒドロフェニルアラニンメチルエステルを不斉水素化した。結果をTable 5に示す。

Table 5 Results of Asymmetric Hydrogenation of MAC.



Entry	Catalyst	S/C	Pressure	Time	ee / % (config.)
1	[Rh(cod) ₂]BF ₄ + (<i>R,R</i>)- <i>t</i> -Bu-BenzP* <i>in situ</i>	100	2 atm	80 min	99.8 (<i>R</i>)
2	[Rh(cod) ₂]BF ₄ + (<i>R,R</i>)- <i>t</i> -Bu-BenzP* <i>in situ</i>	1,000	3 atm	7 h	99.9 (<i>R</i>)
3	[Rh(cod) ₂]BF ₄ + (<i>R,R</i>)- <i>t</i> -Bu-BenzP* <i>in situ</i>	10,000	3 atm	20 h	98.7 (<i>R</i>)
4	[Rh(cod)((<i>R,R</i>)- <i>t</i> -Bu-BenzP*)]SbF ₆	1,000	3 atm	20 min	99.9 (<i>R</i>)
5	[Rh(cod)((<i>R,R</i>)- <i>t</i> -Bu-BenzP*)]SbF ₆	10,000	5 atm	4.5 h	99.8 (<i>R</i>)

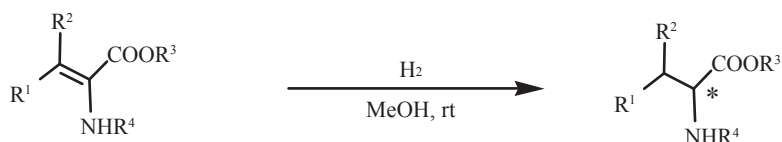
S/C 1,000まではどちらの触媒を用いてもほぼ完璧なエナンチオ選択性を示した。ただし、反応時間には大きな差が認められた。*in situ*条件ではS/C 1,000において7時間かかるが、アンチモン錯体ではわずか20分で反応が完結した。このような挙動は文献においても既に発表されており、Hellerらが³DuPHOSを用いた触媒の形態と反応時間に関する研究を報告している。

S/C 10,000では、2つの触媒系においてエナンチオ選択性に差が現れた。*in situ*条件では約1 % eeの低下が認められるのに

比べて、アンチモン錯体では99.8 % eeというほぼ完璧なエナンチオ選択性を維持していた。やや水素圧を増加させたが、反応時間も4.5時間程度と良好な触媒活性を示した(TOF 2,200)。

次に、デヒドロフェニルアラニンメチルエステル以外の α -デヒドロアミノ酸誘導体の不斉水素化をおこなった。なお、触媒はTable 5と同様に、[Rh(cod)₂][BF₄]と(*R,R*)-*t*-Bu-BenzP*を反応させたもの(*in situ*)と[Rh(cod)(*R,R*)-*t*-Bu-BenzP*][SbF₆]錯体の2種類を使用した。

Table 6 Results of Asymmetric Hydrogenation of α -Dehydroamino Acids.



Entry	Substrate	Catalyst ^{c)}	S/C	Pressure	Time ^{a)}	ee / % (config.)
1		Precatalyst	1,000	3 atm	1 h	99.5 (<i>R</i>)
2		Precatalyst	1,000	3 atm	30 min	99.8 (<i>R</i>)
3		Precatalyst	10,000	5 atm	1 h	99.9 (<i>R</i>)
4		<i>in situ</i>	500	3 atm		99.7 (<i>R</i>)
5		Precatalyst	1,000	3 atm	45 min	99.4 (<i>R</i>)
6		<i>in situ</i>	200	3 atm	1 h	99.8 (<i>R</i>)
7		Precatalyst	1,000	6 atm	22 h	^{b)}
8		<i>in situ</i>	200	3 atm	16 h	99.1 (<i>R</i>)
9		Precatalyst	1,000	6 atm	18 h	^{b)}
10		<i>in situ</i>	200	3 atm	16 h	94.1 (<i>R</i>)
11		Precatalyst	500	3 atm	20 min	99.9 (<i>R</i>)
12		<i>in situ</i>	200	3 atm	22 h	^{b)}
13		<i>in situ</i>	200	10 atm	17 h	65.9 (<i>R</i>)
14		<i>in situ</i>	200	10 atm	17 h	79.2 (<i>R</i>)
15		Precatalyst	1,000	10 atm	22 h	^{b)}

a) Unless otherwise stated, reactions were completed. b) No reaction. c) Precatalyst: [Rh(cod)(*R,R*)-*t*-Bu-BenzP*][SbF₆].

β 位無置換または β 位一置換 α -デヒドロアミノ酸の不斉水素化では、ピロールを除き(Entry 10), すべて99 %以上のエナンチオ選択性が得られ、*t*-Bu-BenzP*は優秀な不斉配位子であるとわかった。カルボン酸部位は必ずしもエステルである必要はなく、フ

リーのカルボン酸でも十分に不斉水素化が可能であることを確認できた(Entries 1,5,6)。また、アミド部位はアセチル基以外にもベンジルオキシカルボニル基(Z基)が可能であることを確認した(Entries 8,10)。Z基の様な脱保護しやすいものでも不斉水素

化が可能であることは、医薬品中間体等の複雑な化合物に適用する際に選択の幅を広げることが可能となるだろう。

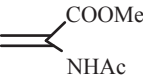
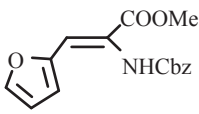
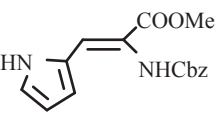
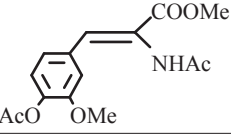
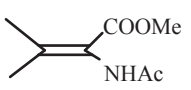
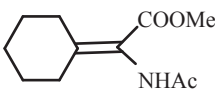
フラン、ピロールを置換基にもった場合、S/Cが1,000では水素化が起きなかった(Entries 7,9)。0.1当量といった低触媒量では複素環に存在するヘテロ原子がロジウムに配位して触媒が失活した影響が現れたのかもしれない。また、メタノールを溶媒として不斉水素化をおこなったが、これらの基質はメタノールへの溶解度が余りよくないためスラリー状態で反応を進めた。この状態でもS/C 200では水素化が可能であったが、S/C 1,000ではスラリー

の影響があった可能性もある。ジクロロメタン等、他の溶媒を検討する必要があるだろう。

β 位二置換 α -デヒドロアミノ酸では60 ~ 80 %程度のエナンチオ選択性であった。S/C 200程度でも10 atmの水素圧が必要であり、それでもEntry 15ではS/C を1,000にすると水素化が起こらなかった。

次に*t*-Bu-BenzP*の特徴を明らかにするために、Table 7において比較的構造の類似した他の不斉配位子との比較をおこなった。

Table 7 Comparison of BenzP* with Other Ligands.

Substrate	Ligand	ee / %	Ligand	ee / %
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	99.9	Et-DuPHOS	99.4
	<i>t</i> -Bu-BisP*	98.1	Me-DuPHOS	99.0
	<i>t</i> -Bu-MiniPHOS	99.9	Trichickenfootphos	99
			DuanPHOS	99
			<i>t</i> -Bu-SMS-PHOS	99.9
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	99.1	Me-DuPHOS	98.8
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	94.1	Me-DuPHOS	94.5
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	99.9		
	<i>t</i> -Bu-QuinoxP*	99.6		
	<i>t</i> -Bu-BisP*	99.8		
	<i>t</i> -Bu-MiniPHOS	95		
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	65.9	Et-DuPHOS	74
	<i>t</i> -Bu-BisP*	55.3	Me-DuPHOS	96.0
	<i>t</i> -Bu-MiniPHOS	87	Trichickenfootphos	98
			<i>t</i> -Bu-SMS-PHOS	99.2
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	79.2	Me-DuPHOS	96.2
	<i>t</i> -Bu-BisP*	84.1	Trichickenfootphos	99
	<i>t</i> -Bu-MiniPHOS	97	<i>t</i> -Bu-SMS-PHOS	99.6

β 位無置換または β 位一置換 α -デヒドロアミノ酸の不斉水素化において、*t*-Bu-BenzP*はほぼ完全なエナンチオ選択性を示す優れたリガンドであるが、このような性能は他の配位子に比べて特に優れているわけではない。Table 7に記載した様に、過去に合成された優秀な不斉配位子は*t*-Bu-BenzP*と同様な結果を与えている。

β 位二置換 α -デヒドロアミノ酸の不斉水素化では、エナンチオ選択性に差が生じている。興味深い点は、*t*-Bu-BenzP*は*t*-Bu-BisP*を剛直にした分子構造をもっているにも関わらず、エナンチオ選択性にほとんど効果が認められなかったことだ。万能な配位子はおそらく存在しないのであろうが、このような結果に不斉配位子の設計の難しさを感じる。著名な配位子DuPHOSにおいても、Et-DuPHOSでは*t*-Bu-BenzP*と同程度の結果に終わっているが、

構造がわずかに異なるMe-DuPHOSでは大幅に結果が改善されている。

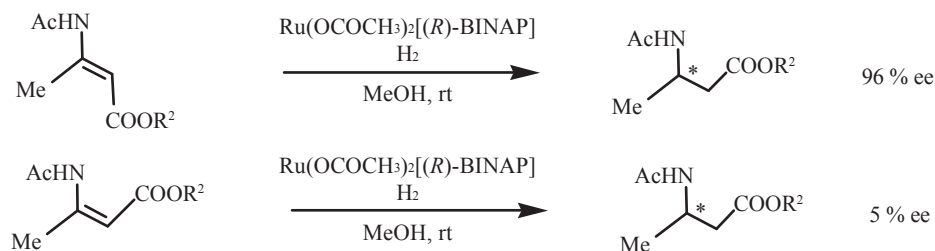
3.3 β -デヒドロアミノ酸誘導体の不斉水素化

α -デヒドロアミノ酸への不斉水素化の応用が、DIPAMP開発の頃の不斉配位子研究の初期段階からおこなわれていたのに比べると、 β -デヒドロアミノ酸に関する不斉水素化の研究は比較的歴史が浅い。文献に次々と報告がおこなわれるようになったのは2000年以降である¹⁶⁾。現在では、 β -デヒドロアミノ酸の研究の方がむしろ活発であり、Takasago International Co.とMerck¹⁷⁾、または、SolviasとMerckによる、directing groupのないフリーのアミノ基での不斉水素化など、大きな技術的進歩が報告されている。筆者の検討する*t*-Bu-BenzP*も当然の事ながら β -デヒドロアミノ

酸誘導体におけるエナンチオ選択性を評価する必要がある。

β -デヒドロアミノ酸の不斉水素化における問題点は、基質に (*Z*) 体と (*E*) 体の幾何異性体が存在することにある。基質の合

成ルートに由来して、 β -デヒドロアミノ酸は一般に幾何異性体の混合物となる。BINAPを用いた不斉水素化では、(*Z*) 体と (*E*) 体に対するエナンチオ選択性が驚くほど異なっていた (Scheme 13)。



Scheme 13 Asymmetric Hydrogenation of β -Dehydroamino Acid Using BINAP.

一般に (*E*) 体に対して良好なエナンチオ選択性を与える配位子は多いが、(*Z*) 体ではかなり少数となる。特に (*Z*) 体と (*E*) 体の両異性体に対して優れた立体選択性を発現する不斉配位子は非常に数が少ない。

t-Bu-BenzP*を用いた β -デヒドロアミノ酸誘導体の不斉水素化の結果をTable 8に示す。なお、触媒はこれまでと同様に、[Rh(cod)₂][BF₄]と(*R,R*)-*t*-Bu-BenzP*を反応させたもの (*in situ*) と [Rh(cod)((*R,R*)-*t*-Bu-BenzP*)]SbF₆錯体の2種類を使用した。

Table 8 Results of Asymmetric Hydrogenation of β -Dehydroamino Acids.

Entry	Substrate	Catalyst ^{d)}	S/C	Pressure	Time ^{a)}	ee / % (config.)
1	<i>E</i>	<i>in situ</i>	200	3 atm	2 h	99.7 (<i>R</i>)
2	<i>E</i>	Precatalyst	1,000	3 atm	50 min	99.6 (<i>R</i>)
3	<i>Z</i>	<i>in situ</i>	200	3 atm	2 h	97.9 (<i>R</i>)
4	<i>Z</i>	Precatalyst	1,000	3 atm	45 min	97.6 (<i>R</i>)
5	<i>E:Z</i> =1:1	Precatalyst	1,000	3 atm	50 min	98.7 (<i>R</i>)
6	<i>E:Z</i> =1:1	Precatalyst	5,000	5 atm	20 h	97.9 (<i>R</i>)
7	<i>E</i>	Precatalyst	1,000	3 atm	4 h	99.9 (<i>R</i>)
8	<i>Z</i>	Precatalyst	1,000	3 atm	4 h	94.0 (<i>R</i>)
9	<i>Z</i>	Precatalyst	1,000	3 atm	19 h	86.3 (<i>R</i>)
10	<i>Z</i>	<i>in situ</i>	1,000	3 atm		97.2 (<i>S</i>)
11	<i>Z</i>	Precatalyst	1,000	3 atm	30 min	95.2 (<i>S</i>)
12	<i>Z</i>	Precatalyst	1,000	3 atm	2 h	98.5 (<i>S</i>)
13	<i>Z</i>	Precatalyst	100	30 atm	18 h	^{b)}
14	<i>Z</i>	Precatalyst	100	50 atm	18 h ^{c)}	57.4 (<i>S</i>)
15	<i>Z</i>	Precatalyst	100	5 atm	18 h	^{b)}

a) Unless otherwise stated, reactions were completed. b) No reaction. c) Conversion was 75 %.

d) Precatalyst: [Rh(cod)((*R,R*)-*t*-Bu-BenzP*)]SbF₆

β -デヒドロアミノ酸の不斉水素化における評価基質的な位置づけにある3-アセトアミド-2-ブテン酸メチルエステルにおいてやや詳細に検討をおこなった(Entries 1~6)。S/C 200において、(E)体では99.7 % eeというほぼ完璧なエナンチオ選択性が得られ、(Z)体でも97.9 % eeという極めて高い選択性が得られた。S/C 1,000でも結果に変化はなかった。 β -デヒドロアミノ酸の不斉水素化において、*t*-Bu-BenzP*は(E)体と(Z)体の両方の異性体に有効であるという喜ばしい結果となった。Entry 5では(E)体と(Z)体の等モル混合物を不斉水素化したものであるが、両基質のほぼ平均値にあたる98.7 % eeという結果が得られた。Entry 6ではS/Cを5,000まで増やした。水素5 atmでも反応は遅くなり、20時間かかるようになったが、エナンチオ選択性は維持されており、1 %以内の低下に留まっていた。

(E)体と(Z)体の両方の異性体に有効であることは、置換基をメチル基から*n*-プロピル基へ変えた場合でも確認できた(Entries 7,8)。(E)体では99.9 % eeであり、(Z)体では94.0 % eeであった。(Z)体において約4 % ee低下したが、依然として優れたエナンチオ選択性であることには変わりはない。反応時間はやや長くなり、S/C 1,000では4時間を必要とした(TOF 250)。メチル基では1時間以内に反応が終了していた事と比べると、明らかに立体障害による影響が現れたものと思われる。

置換基がイソプロピル基の場合、(Z)体での不斉水素化は86.3 % eeであり、反応は19時間かかった(Entry 9)。この基質は難易度の高い基質であり、86.3 % eeは文献に記載されている結果の中で最も良い数値に匹敵するものであった。この結果は*t*-Bu-BenzP*の β -デヒドロアミノ酸の不斉水素化における能力の高さを証明するものであるが、 β 位二置換 α -デヒドロアミノ酸の不斉水素化の時と同様に*t*-Bu-BenzP*は立体的に混み合った基質にやや不適応であることも示している。

Entries 10,11は置換基がフェニル基の場合であり、(Z)体での不斉水素化は97.2 % eeを示した。この基質もやや難しい基質であり、97 % eeという結果は文献における最も良い数値に匹敵するものであった。パラメトキシフェニル基の場合も優れた結果が得られた(Entry 12)。

次にEntry 13において、シクロペンテン型の β -デヒドロアミノ酸に対する不斉水素化をおこなった。この基質に対する優れた研

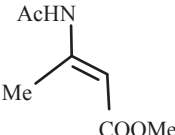
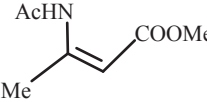
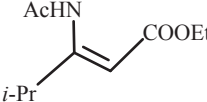
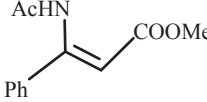
究は2003年にTunaPhos-Ru系触媒を使ったものがあり、99 % ee (S/C 20, 50 atm)という結果が得られている¹⁸⁾。他には(S)-BINAPと(S)-MeO-BIPHEPで99 % ee (S/C 20, 50 atm)という結果が得られており、軸不斉型配位子とルテニウムの組み合わせが適する基質であると思われる。ただし、Trichickenfootphos-Rh系でも成功例があり、85 % ee (S/C 20, 50 psi)という結果であった。残念ながら、*t*-Bu-BenzP*-Rh系では30 atmの条件でも水素化が起こらなかった。 β 位二置換 α -デヒドロアミノ酸と同様に四置換オレフィンに対する水素化であり、ここでも*t*-Bu-BenzP*は立体的に混み合った基質にやや不適応であることを示しているものと推測している。

Entry 14は2004年にPfizer社の研究者が発表した論文¹⁹⁾に記載されていた β -デヒドロアミノ酸であり、この基質を不斉水素化して得られた β -アミノ酸を抗がん剤となる化合物へ組み込んでいた。この論文での不斉水素化の最高値はEt-DuPHOSを用いた場合の70 % ee (S/C 20, 8 bar)であった。基質の特徴としてはオルト位にアセチルオキシ基のついた立体障害のある難易度の高いものであり、直接の比較例はないが、オルト位にメトキシ基がついた場合、TangPHOSで83 % ee、オルト位にメチル基がついた場合、TangPHOSで74 % eeという結果が得られている。*t*-Bu-BenzP*では30 atm程度から水素化が起きようになったが、75 % の反応が進行するためには50 atmが必要であった。ただし、この場合でもエナンチオ選択性は57 % eeに過ぎなかった。この結果も*t*-Bu-BenzP*が立体的に混み合った基質にやや不適応であることを示すものと考えられる。

最後にEntry 15において、directing groupのないフリーのアミノ基での不斉水素化をおこなった。この技術は近年の β -デヒドロアミノ酸における不斉水素化での最も大きな技術的進歩の1つである。この反応はTakasago International Co.の開発したSEGPHOS、または、Solviasの開発したJosiphosにおいて可能であるが、*t*-Bu-BenzP*でもこの反応が可能であれば技術的インパクトは大きい。残念ながら、*t*-Bu-BenzP*では水素化そのものが進行しなかった。

次に*t*-Bu-BenzP*の特徴を明らかにするために、Table 9において他の不斉水素化との比較をおこなった。

Table 9 Comparison of BenzP* with Other Ligands.

Substrate	Ligand	ee / %	Ligand	ee / %
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	99.7	Et-DuPHOS	97.0
	<i>t</i> -Bu-QuinoxP*	99.7	Me-DuPHOS	98.2
	<i>t</i> -Bu-BisP*	98.7	TangPHOS	99.6
	<i>t</i> -Bu-MiniPHOS	96.4	DuanPHOS	>99
			Trichickenfootphos	99
			<i>t</i> -Bu-SMS-PHOS	97.3
			BDPMI	93.2
			Et-FerroTANE	99
			DIPAMP	90
			DIOP	71
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	97.9	Et-DuPHOS	86.7
	<i>t</i> -Bu-QuinoxP*	99.2	Me-DuPHOS	87.8
	<i>t</i> -Bu-BisP*	19.7	TangPHOS	98.5
			DuanPHOS	97
			Trichickenfootphos	98
			<i>t</i> -Bu-SMS-PHOS	80.1
			BDPMI	95.0
			Et-FerroTANE	28
			DIPAMP	68
			DIOP	17
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	86.3	Me-DuPHOS	35.9
			Trichickenfootphos	84
			BDPMI	91.9
			Et-FerroTANE	31
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	97.2	Me-DuPHOS	86
			TangPHOS	93.8
			Trichickenfootphos	96
			BDPMI	75.6

(*E*)-3-アセトアミド-2-ブテン酸メチルエステルの不斉水素化において、*t*-Bu-BenzP*はほぼ完全なエナンチオ選択性を示すことがわかったが、(*E*)体においては他の配位子に比べて特別に優れているわけではない。DIOPやDIPAMPの様な研究初期の配位子を除き、過去に合成された優秀なキラルリガンドは*t*-Bu-BenzP*と同じように95 %以上のエナンチオ選択性を与えている。ただし、(*E*)-3-アセトアミド-2-ブテン酸メチルエステルの不斉水素化で99 % ee以上の結果が得られていない不斉配位子はβ-デヒドロアミノ酸の不斉水素化において基質適応範囲が狭いという傾向もあるように思える。

一方、(*Z*)体の不斉水素化では各配位子のエナンチオ選択性にかなりの違いが認められる。95 %以上の優れた結果を与える配位子は*t*-Bu-QuinoxP*, TangPHOS, Trichickenfootphos, *t*-Bu-BenzP*, DuanPHOS, BDPMIである。(*E*)体の不斉水素化で優れた結果を与えていたEt-FerroTANE, *t*-Bu-BisP*は30 % ee以下となり、劇的にエナンチオ選択性が低下している。これらの結果はScheme 13で示したBINAPとの類似性があるが、い

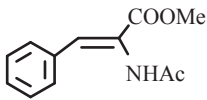
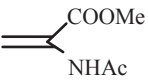
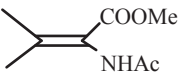
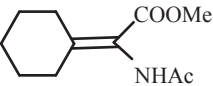
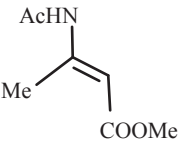
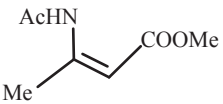
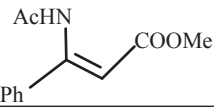
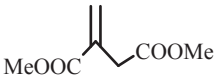
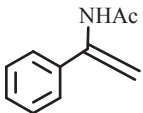
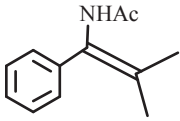
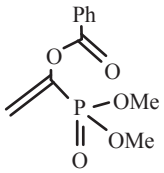
ずれにせよ、このような挙動を示すことにβ-デヒドロアミノ酸の不斉水素化の難しさがある。

置換基がイソプロピル基とフェニル基の場合、一般的には、これらは難しい基質であると認識されているが、*t*-Bu-BenzP*, Trichickenfootphos, TangPHOSが優れた結果を与える。(*E*)-3-アセトアミド-2-ブテン酸メチルエステルの不斉水素化において、優れた結果が得られていたMe-DuPHOSは、劇的にエナンチオ選択性が低下している。また、全般的に良好な結果が得られていたBDPMIも結果にバラツキが見られる。

4 結論

最後にTable 10において*t*-Bu-BenzP*とその原型である*t*-Bu-BisP*, そして*t*-Bu-BenzP*と構造の類似したEt-DuPHOS, Me-DuPHOSを選び、種々のオレフィンに対するエナンチオ選択性の比較をおこなった。

Table 10 Comparison of BenzP* with BisP* and DuPHOS.

Substrate	Ligand	ee / %	Ligand	ee / %
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	99.9	Et-DuPHOS	99
	<i>t</i> -Bu-BisP*	99.9	Me-DuPHOS	98
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	99.9	Et-DuPHOS	99.4
	<i>t</i> -Bu-BisP*	98.1	Me-DuPHOS	99.0
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	65.9	Et-DuPHOS	74
	<i>t</i> -Bu-BisP*	55.3	Me-DuPHOS	96.0
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	79.2	Et-DuPHOS	
	<i>t</i> -Bu-BisP*	84.1	Me-DuPHOS	96.2
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	99.7	Et-DuPHOS	97.0
	<i>t</i> -Bu-BisP*	98.7	Me-DuPHOS	98.2
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	97.9	Et-DuPHOS	86.7
	<i>t</i> -Bu-BisP*	19.7	Me-DuPHOS	87.8
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	97.2	Et-DuPHOS	85
	<i>t</i> -Bu-BisP*		Me-DuPHOS	86
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	97.2	Et-DuPHOS	97.0
	<i>t</i> -Bu-BisP*	98.6	Me-DuPHOS	
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	92.9	Et-DuPHOS	94.7
	<i>t</i> -Bu-BisP*	99	Me-DuPHOS	
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	a)	Et-DuPHOS	
	<i>t</i> -Bu-BisP*	99	Me-DuPHOS	
	<i>t</i> -Bu-BenzP*	97.6	Et-DuPHOS	96
	<i>t</i> -Bu-BisP*	88	Me-DuPHOS	84

a) No reaction proceeded at room temperature under 10 atm.

最初に*t*-Bu-BenzP*とEt-DuPHOS, Me-DuPHOSの比較をおこない、不斉配位子研究の歴史において著名な配位子であるDuPHOSと*t*-Bu-BenzP*との類似性について考察した。

Table 10より明らかな様に、*t*-Bu-BenzP*とEt-DuPHOSは非常に良く似たエナンチオ選択性を示すことがわかった。 β 位二置換 α -デヒドロアミノ酸を比較的不得手としている性質も類似したもので

あり、さらにそれぞれにおけるエナンチオ選択性の数値自体もほぼ同様であった。ただし、 β -デヒドロアミノ酸に対するエナンチオ選択性は*t*-Bu-BenzP*の方が全般的に良好な結果となった。

t-Bu-BenzP*とMe-DuPHOSも概ね類似したエナンチオ選択性を示すが、やや異なる性質をもっていることがわかった。 β 位二置換 α -デヒドロアミノ酸における両者の違いは明白であり、

Et-DuPHOSとMe-DuPHOSにおけるエチル基とメチル基というわずかな炭素1つ分の立体的な高さが与える影響の大きさには驚かされる。炭素1つ分の立体的なコントラストが上手くいく場合もあれば上手くいかない場合もある。ホスホネート基を置換基にもつエノールエステルの不斉水素化ではMe-DuPHOSはEt-DuPHOSよりも10 % ee以上エナンチオ選択性が低下している。

筆者が検討した基質には限りがあるが、ロジウム錯体を使用した不斉水素化における基本的な基質に対しては*t*-Bu-BenzP*とDuPHOSはほぼ同等の性質を有することがわかった。

次に*t*-Bu-BenzP*と*t*-Bu-BisP*の比較をおこない、剛直な骨格を導入した効果を考察する。

α -デヒドロアミノ酸に対するエナンチオ選択性は両者でほぼ同様の特徴をもっていることがわかった。*t*-Bu-BisP*であまり良好な結果を得られなかった β 位二置換 α -デヒドロアミノ酸に関しては、*t*-Bu-BenzP*も似たような結果となった。よって、この基質に対してより優れたエナンチオ選択性を得るためには、骨格の剛直性以外の要素が重要と考えられる。

β -デヒドロアミノ酸に対するエナンチオ選択性は両者でかなりの違いが認められた。(Z)-3-アセトアミド-3-フェニルプロパン酸メチルに関する*t*-Bu-BisP*のデータはないが、(Z)-3-アセトアミド-2-ブテン酸メチルの結果を考慮すると恐らく良好なエナンチオ選択性が得られることはないであろう。よって、 β -デヒドロアミノ酸に対して優れたエナンチオ選択性を得るためには、骨格の剛直性が非常に効果的な要因であったと考えられる。

t-Bu-BenzP*において検討した*t*-Bu-BisP*への剛直な骨格の導入は、不斉水素化を受ける基質に応じて効果が異なることがわかった。Table 10に示した基質全般に対して非常に高い性能をもつTrichickenfootphosのような配位子を開発するためには、骨格の剛直性以外の要素も検討する必要がある。

第一に、ロジウムを含む金属錯体における環サイズやbite angleといった要素が考えられる。この考えを検証するためにはベンゼン環以外の骨格が必要となる。

第二に、Table 10に示した基質全般に対して非常に効果的な配位子であるTrichickenfootphosが有する C_1 対称性という要素が考えられる。 C_2 対称の*t*-Bu-BenzP*にTrichickenfootphos型の3象限を遮蔽した C_1 対称性を導入し、この配位子が示すエナンチオ選択性については既に結果が得られているが、この内容については別の機会に記すことにしたい。

References

- 1) For representative reviews, see: (a) Ojima, I., Ed. "Catalytic Asymmetric Synthesis, Third Edition."; Wiley-VCH; Weinheim, Germany, (2010). (b) Börner, A., Ed. "Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis"; Wiley-VCH; Weinheim, Germany, (2008).
- 2) (a) Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Am. Chem. Soc.*, (1972), **94**, 6428. (b) Kagan, H. B.; Dang, T. P. *Chem. Commun.*, (1971), 481.
- 3) (a) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.*, (1983), **16**, 106. (b) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, O. J. *J. Am. Chem. Soc.*, (1977), **99**, 5946.
- 4) Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.*, (1990), **23**, 345.
- 5) Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Harlow, R. L.; *Organometallics*, (1990), 2653.
- 6) (a) Burk, M. J. *Acc. Chem. Res.*, (2000), **33**, 363. (b) Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V.; Burk, M. J.; *Science*, (1993), **259**, 479. (c) Burk, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1991), **113**, 8518.
- 7) For example of Ir, see: (a) Schrems, M. G.; Neumann, E.; Pfaltz, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2007), **46**, 8274. (b) Tang, W.; Wang, W.; Zhang, X.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2003), **42**, 943.
- 8) For example of Pd, see: (a) Wang, D.-S.; Chen, Q.-A.; Li, W.; Yu, C.-B.; Zhou, Y.-G.; Zhang, X.; *J. Am. Chem. Soc.*, (2010), **132**, 8909. (b) Yang, Q.; Shang, G.; Gao, W.; Deng, J.; Zhang, X.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2006), **45**, 3832.
- 9) Knowles, W. S.; *Acc. Chem. Res.*, (1983), **16**, 106.
- 10) Inoguchi, K.; Sakuraba, S.; Achiwa, K.; *Synlett*, (1992), 169.
- 11) (a) Imamoto, T.; Kumada, A.; Yoshida, K.; *Chem. Lett.*, (2007), **36**, 500. (b) Imamoto, T.; Nishimura, M.; Kiode, A.; Yoshida, K.; *J. Org. Chem.*, (2007), **72**, 7413. (c) Imamoto, T.; Sugita, K.; Yoshida, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, (2005), **127**, 11934.
- 12) Miura, T.; Imamoto, T.; *Tetrahedron Lett.*, (1999), **40**, 4833.
- 13) Oshiki, T.; Imamoto, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1992), **114**, 3975.
- 14) Al-Masum, M.; Kumaraswamy, G.; Livinghouse, T.; *J. Org. Chem.*, (2000), **65**, 4776.
- 15) Martin, R.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, (2007), **129**, 3844.
- 16) For representative reviews, see: Juaristi, E.;

Soloshonok, V. A., Ed. "Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids, Second Edition."; Wiley Interscience: Hoboken, NJ, (2005).

- 17) Steinhuebel, D.; Sun, Y.; Matsumura, K.; Sayo, N.; Saito, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, (2009), **131**, 11316.
- 18) Tang, W.; Wu, S.; Zhang, X.; *J. Am. Chem. Soc.*, (2003), **125**, 9570.
- 19) Clark, J. D.; Weisenburger, G. A.; Anderson, D. K.; Colson, P.-J.; Edney, A. D.; Gallagher, D. J.; Kleine, H. P.; Knable, C. M.; Lantz, M. K.; Moore, C. V.; Murphy, J. B.; Rogers, T. E.; Ruminski, P. G.; Shah, A. S.; Storer, N.; Wise, B. E.; *Org. Process. Res. Dev.*, (2004), **8**, 51.

英文要旨

P-stereogenic bisphosphine ligand 1,2-Bis(*tert*-butylmethylphosphino)benzene (BenzP*) was prepared in short steps from enantiopure (*S*)-*tert*-butylmethylphosphine-borane. The reaction of the lithium derivative of (*S*)-*tert*-butylmethylphosphine-borane with *o*-dibromobenzene gave (*R*)-(2-bromophenyl)-(*tert*-butyl)methylphosphine-borane as a crystalline compound with complete retention of configuration at the phosphorus atom in 65 % yield. BenzP* was crystalline solid and was not readily oxidized on exposure to air. Its rhodium complex exhibited excellent enantioselectivities of up to 99.9 % and high catalytic activities in asymmetric hydrogenations of functionalized alkenes, such as α -dehydroamino acid derivatives and β -dehydroamino acid derivatives.



著 者

氏名 田村 健

Ken TAMURA

所属 研究開発本部
機能品第二研究部



著 者

氏名 今本 恒雄

Tsuneo IMAMOTO

所属 日本化学工業(株)顧問
千葉大学 名誉教授
上海交通大学客員教授