不斉クロスカップリング剤「光学活性フェロセニルホスフィン-Pd 錯体」

林 民 生*

Reagent for Asymmetric Cross-Coupling (Chiral Ferrocenylphosphine-Pd Complex)

Tamio HAYASHI*

パラジウムまたはニッケル錯体を触媒とする有機金属化合物と有機 sp^2 ハロゲン化合物とのクロスカップリング反応は、通常の有機化学では困難なタイプの炭素-炭素結合を形成できる反応として近年広く使用されている。触媒反応であるから触媒の不斉合成にこの反応を利用したくなるが、カップリング反応は、付加反応などとは異なり、プロキラルな炭素から新しいキラル炭素を生成する反応ではないため、不斉反応に利用するためには工夫が必要である。

筆者らがまず手掛けたのは第二級アルキルグリニャール試薬とアルケニルハライドとの不斉クロスカップリングである(式1)。この反応は不斉反応の分類としてはラセミ体の速度論的分割となるが第二級アルキルグリニャール試薬の反転ラセミ化は一般にクロスカップリングより速いため、通常速度論的分割とは異なり、生成物の光学純度は反応率にはほとんど影響されない。

不斉触媒として中心金属は触媒活性が高いことがわかっているニッケルまたはパラジウムが当然考えられるが、高い立体選択性を得るためには不斉配位子のデザインが必要である。光学活性フェロセニルホスフィン (*R*)-(*S*)-PPFA は、フェロセン面性不斉を有することの他に、その側鎖上にジメチルアミノ基をもつのが特徴である。このアミノ基は、グリニャール試薬のアルキル基がマグネシウムから触媒金属上に移動するときに、マグネシウムに配位して効果的な立体制御を行うものと期待さ

れる。実際、PPFA と $PdCl_2(MeCN)_2$ とから容易に得られるパラジウム錯体 $PdCl_2[(R)-(S)-PPFA]$ (1) は(式2)の不斉クロスカップリングで高い触媒活性とまずまずの立体選択性(61% ee)を示した¹⁾。グリニャール試薬の代わりに有機亜鉛試薬を用いれば86% eeのカップリング生成物が得られる²⁾。錯体(1)はパラジウムにPPFA がリン原子と窒素原子とで二座配位した空气中で極めて安定な取り扱いやすい化合物である。

PPFA を配位子とするパラジウム錯体(1)の不斉カップリング触媒としての有用性は光学活性アリルシランの不斉合成で発揮される³⁾。 α 位にフェニル基またはメチル基をもつシリルメチルグリニャール試薬とアルケニルハライドとのクロスカップリングはいずれも90% ee以上の光学純度のアリルシランを与えた(式3)。この α 位に不斉炭素をもつアリルシランは親電子剤と立体特異的な Se' 型の反応をする有用な合成中間体である。

* 北海道大学触媒化学研究センター ()

* Catalysis Research Center, Hokkaido University ()

PPFA のジメチルアミノ基の替わりにメトキシ基をもつフェロセニルホスフィンとニッケル触媒と組み合わせることにより、軸不斉ビナフチル誘導体のクロスカップリングによる不斉合成の立体選択的な触媒となる⁴⁾。また、パラジウム錯体 $\text{PdCl}_2[(R)-(S)\text{-PPFA}]$ (1) は不斉クロスカップリングの他にジエンの不斉ヒドロシリル化の良好な触媒にもなる(式4)⁵⁾。

PPFA はモノホスフィン配位子であるが、フェロセンの二つのシクロペンタジエニル環にジフェニルホスフィノ基が一つずつ置換した光学活性ビスホスフィン BPPF-X も以下に示す各種の触媒的不斉合成に立体選択性の高い不斉配位子として用いられる⁶⁾。

1) ロジウム触媒 (X=OH) によるカルボニル化合物の水素化-エピネフリンの不斉合成 (95% ee)。2) ロジウム触媒 (X=NMeCH₂CH₂NR₂) による 3 置換アクリル酸誘導体の水素化 (98% ee)。3) パラジウム触媒 (X=NMeCH(CH₂OH)₂) アリル位アルキル化およびアミノ化 (98% ee)。4) 金触媒 (X=NMeCH₂CH₂NR₂) による α -イソシアノ酸エステルのアルドール反応— β -ヒドロキシ- α -アミノ酸の不斉合成 (98% ee)。

以上の反応はすべて、それぞれの反応の特性に応じて設計した光学活性フェロセニルホスフィンを用いて初めて高い立体選択性が達成されるものであり、他の従来の不斉配位子では極めて低い選択性しか見られない。この高い選択性は、フェロセニルホスフィン配位子上に存在する官能基 X と反応基質上の官能基との電子的な引き合う相互作用が置換基間の立体反発をより効果的なものとするにより発現するものである。この引き合う相互作用による立体制御を有効に使うことにより、他の不斉ホスフィン配位子では困難な不斉触媒反応においても高い立体選択性が達成されるであろう。詳細については総説類⁶⁾、引用文献を読まれたい。

現在数種類の光学活性フェロセニルホスフィンが(株) 関東化学から市販されている。

(平成 2 年 7 月 11 日受理)

文 献

- 1) T. Hayashi, M. Tajika, K. Tamao, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3718 (1976); T. Hayashi, M. Konishi, M. Fukushima, T. Mise, M. Kagotani, M. Tajika, M. Kumada, *ibid.*, **104**, 180 (1982)
- 2) T. Hayashi, T. Hagihara, Y. Katsuro, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 363 (1983)
- 3) T. Hayashi, M. Konishi, H. Ito, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4962 (1982); T. Hayashi, M. Konishi, Y. Okamoto, K. Kabeta, M. Kumada, *J. Org. Chem.*, **51**, 3772 (1986)
- 4) T. Hayashi, K. Hayashizaki, T. Kiyoi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 8153 (1988)
- 5) T. Hayashi, K. Kabeta, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3023 (1985); T. Hayashi, Y. Matsumoto, I. Morikawa, Y. Ito, *Tetrahedron Asymmetry*, **1**, 151 (1990), and references cited therein
- 6) 光学活性フェロセニルホスフィンを用いた触媒的不斉合成に関する最近の総説: T. Hayashi, Y. Ito, 日化誌, **1989**, 1965; T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.*, **60**, 7 (1988), and references cited therein