

フェロセン系触媒を用いる光学活性アルコール類の合成

渡 辺 真 人

Synthesis of Optically Active Alcohols Using Ferrocene Catalysts

Makoto WATANABE

Asymmetric addition of dialkylzincs to aldehydes in the presence of chiral β -amino alcohols provides a convenient method for the preparation of optically active secondary alcohols. The asymmetric reaction of aldehydes and dialkylzincs has been investigated by using the following four ferrocene catalyst systems; 1) chiral ferrocenylzincs possessing an aminoethanol auxiliary, 2) N-(ferrocenylalkyl)ephedrines, 3) chiral polymers possessing N-(ferrocenylmethyl)ephedrines, and 4) chiral 1,2-disubstituted ferrocenyl amino alcohols. The last catalyst was found to be most effective in ethylating benzaldehyde. In the presence of this catalyst, aromatic aldehydes and highly branched aliphatic aldehydes were successfully alkylated in above 90% e. e., but the selectivity was only moderate for the ethylation of aliphatic aldehydes with no α -substituent.

1. 緒 言

光学活性なアルコールは種々の天然有機物や機能性材料等を構成する基本的かつ重要な化合物である。例えばプロスタグランジン類に代表される生理活性物質、アントラサイクリンのような抗ガン剤、香料であるメントール等のテルペンアルコールは光学活性なアルコール部分を有し、その他一般的に天然有機物中には光学活性なアルコール部分を含むものが多く見られる。一方、最近、強誘電性液晶は高速応答が可能であることから、大容量液晶ディスプレイとしての用途が期待されている。この構造は液晶の末端基の一つにキラルなアルコール部分を有するのが基本となっている¹⁾。

この様に、光学活性なアルコールは医薬品や香料として役立つだけでなく、今後はさらに電子素材としての可能性が秘められていることから、重要なキーマテリアルとしてとらえることができる。また、光学活性アルコールを実用的に入手するためには、その入手法はできるだけ容易であると同時に相当量が確保されなければならない

い。さらに材料として高性能であり、または強力な生理活性を発現させるには、高い光学純度のアルコールの両鏡像体の容易な入手が望まれる。

光学活性アルコールを合成する主な方法としては、ケトンの不斉還元及びアルデヒドの不斉アルキル化が知られている。いずれの方法においても実用性を考慮した場合、不斉源が触媒量で十分な不斉増殖反応であることが要求される。

1984年、小国らはベンズアルデヒドとジエチル亜鉛の反応が触媒量 (2 mol%) の (S)-ロシノールの存在下で進行し、49%ee の (R)-1-フェニルプロパノールが得られることを報告した²⁾。この手法は、通常数モル%とわずかな不斉源 (キラルな β -アミノアルコール) から、多くの光学活性アルコールを不斉増殖させることができ、しかも、反応温度も 20°C と不斉合成としては極めて穏やかである。エナンチオ選択性が 50%ee 未満と高くはないが、初めて触媒的にアルデヒドの不斉アルキル化が進行したことから、有機合成反応上、大きなインパクトを残した。その後、多くの研究グループによって

さまざまなキラルなアミノアルコールおよびジアミンが不斉アルキル化反応の触媒として開発された。これらの研究は総説としてまとめられている³⁾。

この様に、キラルなアミノアルコール触媒を用いるジアルキル亜鉛のアルデヒドへの不斉アルキル化反応は活発に研究が行われ、高いエナンチオ選択性で光学活性アルコールを増殖させることができるようになった。しかし、手法そのものは実用的ではあるが、キラルなアミノアルコールの合成が多工程を要し、両鏡像体の入手が困難であったり、あるいは、脂肪族アルデヒドでは一般的にエナンチオ選択性が低いというような問題点が残っている。そこで本研究では、芳香族及び脂肪族系のアルデヒドで高エナンチオ選択的で、かつ高活性を有する不斉触媒を開発することを目的とし、以下の4種類のフェロセンを基本構造に含む新規な触媒を開発した。

即ち、1) アミノエタノール基を有するキラルなフェロセニル亜鉛 (1), 2) N-1-フェロセニルアルキル-N-アルキルノルエフェドリン (2), 3) N-(フェロセニルメチル) エフェドリンをポリビニルフェロセン中に組み入れたキラルポリマー触媒 (3), 及び 4) キラルな1,2-二置換フェロセニルアミノアルコール (4) (Fig. 1) である。

これら4種類の触媒を用いたアルデヒドとジアルキル亜鉛の反応による光学活性アルコールの合成について報告する。

2. 実 験

(1) 試 薬

1) ジエチル亜鉛 (1 M ヘキサン溶液) ; sec-ブチルリチウム (1 M シクロヘキサン溶液) ; 関東化学製。n-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液) ; 半井テスク製。ジ-n-ブチル亜鉛 ; 2 等量の n-ブチルリチウ

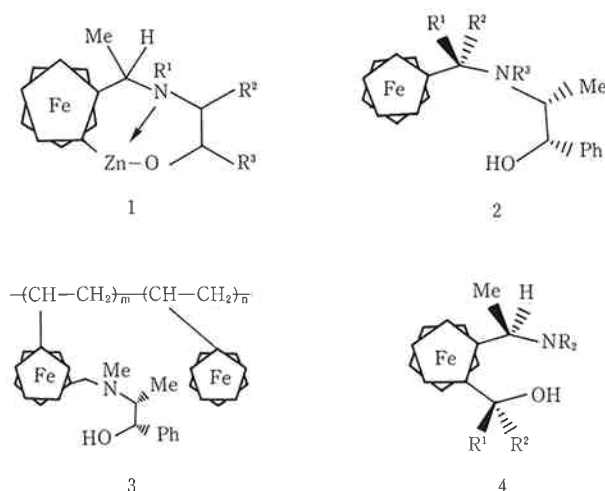


Fig. 1 Chiral Ferrocene Catalysts.

ムと1等量の塩化亜鉛から合成し、蒸留によって精製した。

- 2) 各種アルデヒド ; 半井テスク製。
- 3) フェロセン ; 東京化成製。ビニルフェロセン ; アルドリッチ製。N, N-ジメチル (フェロセニルメチル) アミン ; 東京化成製。(R)- 及び (S)-N, N-ジメチル-1-フェロセニルエチルアミン ; 関東化学製。
- 4) (S)- α -メトキシ- α -トリフルオロメチル- α -フェニル酢酸 (MTPA) ; 半井テスク製。

(2) 不斉触媒合成

1) キラルなヨードフェロセニル化合物の合成 : (R)-N, N-ジメチル-1-[(S)-2-ヨードフェロセニル] エチルアミン (5a) の合成 : アルゴン雰囲気下, (R)-N, N-ジメチル-1-フェロセニルエチルアミン (2.65 g, 10.3 mmol) を 25 ml のエーテルに溶解させ、0°C に冷却した。sec-ブチルリチウムのシクロヘキサン溶液 (12.4 ml, 0.94 M, 11.7 mmol) を滴下し、氷冷下で1時間反応させた。-78°C に冷却し、テトラヒドロフラン (THF) 25 ml に溶解させたヨウ素 (3.00 g, 11.8 mmol) の溶液を滴下した。1時間反応させた後、水を加えて反応を停止させた。エーテルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : エチルアセテート) で精製し、5a を収率 82% (3.24 g, 8.45 mmol) で得た。さらにアセトニトリルから再結晶化した。mp 78-9°C, $[\alpha]_D^{22} -9.32^\circ$ (c 1.01, EtOH)

他のキラルなヨードフェロセニル化合物 (5b-e, 6-10) は (R)-N, N-ジメチル-1-[(S)-2-ヨードフェロセニル] エチルアミン (5a) 及びその鏡像体を原料とし、文献と同じ手法⁴⁾ を用い窒素上の置換基を変換した。

2) アミノエタノール基を有するキラルなフェロセニル亜鉛 (1) の調製 : アルゴン雰囲気下、キラルなヨードフェロセニル化合物 (6-10) (0.14 mmol, 5 mol%) をエーテル 1 ml に溶解させ、0°C に冷却した。n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (0.18 ml, 1.56 M, 0.28 mmol) を加え、5分後得られたジリチオフェロセン誘導体の溶液を塩化亜鉛 (19 mg, 0.14 mmol) の 1 ml のエーテル溶液に 0°C で加えた。30分間攪はんした後、トルエン 4 ml を加え、減圧下エーテルを留去した。この様にして得られたフェロセニル亜鉛化合物のトルエン溶液は単離することなく不斉触媒として用いた。

3) N-フェロセニルアルキル-N-アルキルノルエフェドリン (2) の合成 : N, N-ジメチル (フェロセニルメチル) アミン, (R)- 及び (S)-N, N-ジメチル-1-フェロセ

ニルエチルアミンを原料とし、文献と同じ手法⁴⁾を用い窒素上にノルエフェドリン基を導入した。さらに、ホルマリン-水素化ホウ素ナトリウムを用いてN-メチル化し、あるいはヨウ化ブチル-炭酸ナトリウムを用いてN-n-ブチル化して、目的の不斉触媒を合成した。

4) N-(フェロセニルメチル)エフェドリンをポリビニルフェロセン中に組み入れたキラルポリマー触媒 (3) の合成: 『3. 結果と考察』を参照。

5) キラルな1,2-二置換フェロセニルアミノアルコール (4) の合成: キラルなヨードフェロセニル化合物 (5a-e) とカルボニル化合物を原料に用いて合成した。次に代表的な合成方法を示した。

(-)-(R)-1-[(S)-2-(ジフェニルヒドロキシメチル)フェロセニル]-1-ピペリジノエタン ((-)-DFPE, 4a) の合成: アルゴン雰囲気下, (R)-1-[(S)-2-ヨードフェロセニル]-1-ピペリジノエタン (5b) (229 mg, 0.540 mmol) を 2 ml のエーテルに溶解させた。氷冷下, n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (0.38 ml, 1.63 M, 0.62 mmol) を加え, 10分間攪はんした。氷冷下でエーテル 2 ml 中のベンゾフェノン (119 mg, 0.65 mmol) を加え, 混合物を室温で1時間反応させた。8%のリン酸水溶液を加えて反応を停止させ, 得られた混合物をエーテルで洗浄した。酸性水溶液は濃水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後, エーテルで抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧下で濃縮した。残渣をアルミナ TLC で精製し, 4a を収率 83% (214 mg, 0.446 mmol) で得た。mp 65-9°C, $[\alpha]_D^{22} = -209.9^\circ$ (c 0.486, EtOH)

〔3〕 不斉アルキル化反応

アルゴン雰囲気下, キラルなフェロセン触媒 (0.095 mmol, 5mol%) を 2 ml のヘキサンに溶解させた後, 室温でヘキサン 2 ml 中のアルデヒド (1.87 mmol) を加えた。10分間攪はんした後, 室温でジエチル亜鉛のヘキサン溶液 (3.0 ml, 1.0 M, 3.0 mmol) を加え, 混合物を室温で1時間反応させた。氷冷した後, 1 N 塩酸を加えて反応を停止させた。得られた混合物をエーテルで抽出し, 有機相を飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt=20:1-10:1) で精製し, さらに減圧蒸留 (22 mmHg) によって光学活性アルコールを得た。一方, エーテルで抽出したあとの酸性水溶液は濃水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後, エーテルで抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後, 残渣をアルミナ TLC (ヘキサン:エーテル=4:1) で精製し, キラルなフェロセン触媒を91%で回

収した。

〔4〕 分析

(1) 化合物の同定

不斉触媒及び生成物の同定は, 90 MHz ¹H NMR (日立 R-90), IR (JASCO A-102), GC (島津 GC-14A, カラム; OV-1 及び PEG-20M), 高分解能 MS (JEOL-DX303), 及び元素分析 (京都大学元素分析センターに測定を依頼) により行った。

(2) 不斉アルキル化生成物 (光学活性アルコール) の光学純度の決定

光学純度 (%ee) は生成物の光学活性アルコール自身または対応する (S)- α -メトキシ- α -トリフルオロメチルフェニル酢酸エステル (MTPA エステル) のキラルカラムを用いた高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析, あるいは (S)-MTPA エステルのキャピラリーカラムを用いたガスクロマトグラフィー (GC) 分析, あるいは比旋光度 (旋光計; JASCO DIP-4, UV 検出器) によって決定した。

3. 結果と考察

〔1〕 キラルなフェロセニル亜鉛を触媒としたジエチル亜鉛のアルデヒドへのエナンチオ選択的付化反応

従来, キラルな β -アミノアルコールが不斉アルキル化反応の触媒として知られているが, それらを面不斉を有するフェロセニル亜鉛型錯体中に導入することにより不斉触媒としての性能を向上させることを検討した。

各種のアミノエタノール基を有するキラルなヨードフェロセン誘導体 (6-10, Fig. 2) から変換されたキラルなフェロセニル亜鉛誘導体 (1) は *in situ* でベンズアルデヒドとジエチル亜鉛の反応の触媒として用いた。生成した光学活性な 1-フェニルプロパノール (11) の光学純度および絶対配置は旋光度の値⁵⁾ および符号⁶⁾ から決定した。結果を Table 1 に示した。

N-メチルアミノエタノール基を有するヨードフェロセン (6) 自身だけでは不斉触媒効果は乏しかったが (entry 1), 6 をフェロセニル亜鉛錯体とすることにより, エナンチオ選択性は倍増した (entry 2)。また, アミノアルコール基が不斉炭素を有する (S)-プロリノール誘導体 (7, 9) を用いた場合には, R 体が生成した (entry 4, 5, 6)。これらのジアステレオマーにおいては, (S)-1-フェロセニルエチル基を有する 9 が (R)-1-フェロセニルエチル基を有する 7 より高エナンチオ選択性を与えた。一方, キラルなアミノアルコールとして (1S, 2R)-エフェドリンを有する 8 および 10 を用いた場合は, 室温

中でも高い光学純度のS-アルコールを与えた。特に、(R)-1-フェロセニルエチル基を有する8が優れており、87%eeの11が得られた (entry 8)。なお、反応溶媒がヘキサンとトルエンでは光学収率に大きな違いは見られなかったが (entry 7,8), エーテルとトルエンの混合溶媒下では光学収率は大きく低下した (entry 9)。これらの原因はおそらくルイス塩基であるエーテルの酸素がフェロセニル亜鉛錯体 (1) に配位し、錯体構造が崩れてしまったためであると考えられる。また触媒量を5モル%から10モル%へ倍にしても光学収率に影響はなかった (entry 12)。

(S)-プロリノールおよび (1R, 2S)-N-メチルエフェドリンはベンズアルデヒドの不斉エチル化の触媒として働き、室温下でそれぞれ 19%ee, 75%ee の (R)-1-フェニルプロパノールを与えることが知られている⁷⁾。従って、今回その様なキラルなアミノエタノール誘導体をフェロセンの面不斉を利用したフェロセニル亜鉛錯体 (1) とすることによって、さらにエナンチオ選択性を向上させることができた。

一方、触媒活性種の構造に関する明確な証拠は現在のところ得られていないが、ヨードフェロセン (6-10) のジリチウム塩と塩化亜鉛から金属交換反応によっておそ

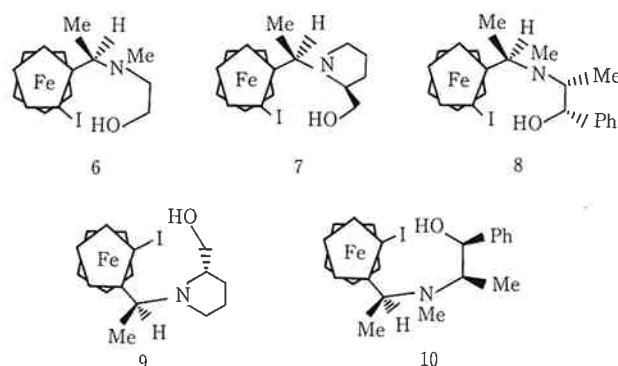
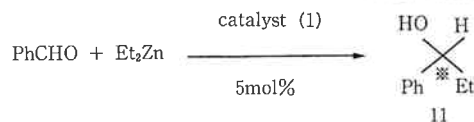


Fig. 2 Chiral Iodoferrocenes Possessing an Aminoethanol Auxiliary.

Table 1 Reaction of Diethylzinc with Benzaldehyde



entry	iodoferrocene	solvent	temp./°C	yield/% ^a	%ee ^b	config.
1 ^c	6	toluene	rt ^d	69	18	S
2	6	toluene	rt	66	37	S
3	6	toluene-ether	rt	60	21	S
4	7	toluene	rt	65	56	R
5	7	hexane	rt	77	59	R
6	9	hexane	rt	50	68	R
7	8	hexane	rt	74	84	S
8	8	toluene	rt	65	87	S
9	8	toluene-ether	rt	78	49	S
10	8	toluene	0	44	86	S
11	8	toluene	40	81	88	S
12 ^e	8	toluene	40	80	88	S
13 ^f	8	toluene	40	78	88	S
14	8	toluene	60	81	88	S
15	10	hexane	rt	47	69	S

^aIsolated yield. ^bBased on the reported value of $[\alpha]_D -45.45^\circ$ (c 5.15, CHCl_3): see, ref 5. ^cn-Butyllithium and zinc chloride were not added. ^dRoom temperature. ^e10 Mol% of 8 were used. ^fA 1 M toluene solution of diethylzinc was used to benzaldehyde.

らく1のようなフェロセニル亜鉛のミノアルコール錯体が形成されていると考えられる。反応を酸性水溶液によって停止した時、1の加水分解された化合物、即ちヨードフェロセン誘導体のヨウ素が水素に置換された化合物のみが全ての反応を通じて回収された。つまり当フェロセニル亜鉛化合物とベンズアルデヒドの付加物は60°Cでさえも全く生成しなかったことになる。従って、1のような非常に安定な錯体が形成され、触媒として作用していることが推定される。また、40°Cあるいは60°Cで不斉エチル化反応を行ってもエナンチオ選択性は88%eeであり、室温の時と比べて全く低下しなかったことから (entry 11, 14), 触媒は1のような強固な構造を有していると考えられる。

一方、8の亜鉛錯体を用いたヘプタナールの不斉エチル化反応では、(S)-3-ノナノールを収率63%, 61%ee ($[\alpha]_D^{21} + 5.88^\circ$ (c 4.76, CHCl_3)) で与えた。なお、この光学純度は旋光度から決定した⁸⁾。

(2) N-フェロセニルアルキル-N-アルキルノルエフェドリンを触媒としたジアルキル亜鉛のアルデヒドへのエナンチオ選択的付加反応

有機天然物中にも β -ミノアルコール構造を有するものが存在し、キニン等のアルカロイド類やエフェドリンをそのまま触媒として用いている報告もある^{9), 10)}。また、ノルエフェドリンやエフェドリンの窒素を種々の置換基で置き換えるとエナンチオ選択性は向上し、特にN, N-ジブチルノルエフェドリンはノナナールのような脂肪族アルデヒドの不斉アルキル化でも80%ee以上の光学収率を与えることが報告されている¹¹⁾。このようにエフェドリン類はアルデヒドの不斉アルキル化の触媒として高い性能を発揮することが示されてきたが、完全なエナンチオ選択性を与える触媒は知られておらず、まだ改良すべき箇所は残っている。そこで従来型でより触媒効率がよく、実用的な触媒の開発を目的として、ノルエフェドリンの窒素をフェロセニルアルキル基とアルキル基で置換した化合物 (2a-g, Fig. 3) を合成し、それらを触媒とした不斉アルキル化反応を検討した。

ジエチル亜鉛とアルデヒドの反応はヘキサンおよびトルエン中、5モル%のN-フェロセニルアルキル-N-アルキルノルエフェドリン (2) の存在下で行った。2における置換様式 ($R^1 \sim R^3$) および反応温度のエナンチオ選択性に及ぼす影響について検討した。結果を Table 2 に示した。光学純度は旋光度に基づいて決定した。

ノルエフェドリンの窒素が (R)-1-フェロセニルエチル基のみで置換されている二級アミン 2a では、さらに

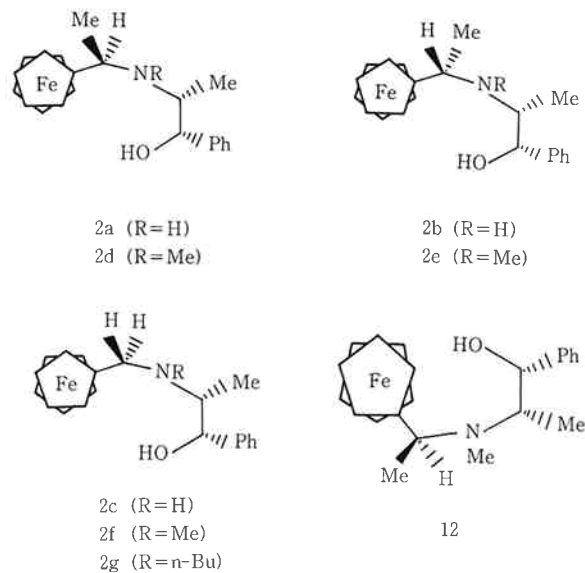


Fig. 3 N-Ferrocenylalkyl-N-alkylnorephedrine.

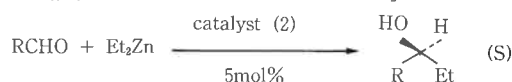
N-アルキル化された三級アミン類 (2d~g) より触媒活性およびエナンチオ選択性ともかなり低い (entry 1)。

N-メチル化した三級アミンである N-[(R)-1-フェロセニルエチル]-N-メチル-(1S, 2R)-ノルエフェドリン (2d) はベンズアルデヒドの不斉エチル化反応で高い光学収率で (S)-1-フェニルプロパノール (11) を与えた (entry 2-5)。しかも興味深いことに、反応温度が0°Cよりも室温、室温よりも40°Cの方が触媒活性が向上するだけではなく、エナンチオ選択性も84%eeから95%eeに上昇した (entry 2, 4)。一般的に、不斉合成反応ではより高い立体選択性を得るためには、より低温で行うことが要求されており、より高い反応温度でエナンチオ選択性が向上することは非常に珍しいことである。特に本触媒 2d では90%eeを越える高い水準でその様な従来とは逆の温度依存性が見いだされた。また、反応溶媒としてヘキサンとトルエンを用いて比較したが、40°Cで全く同じ結果が得られた (entry 4, 5)。

一方、N-((S)-1-フェロセニルエチル)-N-メチル-(1S, 2R)-ノルエフェドリン (2e) を用いたベンズアルデヒドの不斉エチル化反応でも94%eeと高い光学収率で (S)-アルコールを得ることができた (entry 6, 7)。この場合では、反応温度が室温と40°Cでは触媒活性およびエナンチオ選択性ともほとんど同じであった。

この様に、1-フェロセニルエチル部分の立体がRまたはSであっても生成物の立体はSであり、光学純度も94~95%eeと同じであったことから、1-フェロセニルエチル部分の立体は不斉誘導には影響を与えていないと考えられる。そこで、 R^1, R^2 が水素であるN-フェロセ

Table 2 Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes



entry	aldehyde	cat.	solv.	temp./°C	time/h	yield/% ^a	%ee ^b
1	PhCHO	2 a	H ^c	rt ^d	8	58	47
2	PhCHO	2 d	H	0	10	61	84
3	PhCHO	2 d	H	rt	7	79	93
4	PhCHO	2 d	H	40	3	92	95
5	PhCHO	2 d	T ^e	40	2	92	95
6	PhCHO	2 e	H	rt	4	94	94
7	PhCHO	2 e	H	40	2	92	94
8	PhCHO	2 f	H	0	8	68	89
9	PhCHO	2 f	H	40	2	91	94
10	PhCHO	2 f	H	rt	4	93	94
11 ^f	PhCHO	2 f	H	rt	9	58	64
12 ^g	PhCHO	2 f	H	rt	2	94	93
13	PhCHO	2 f	H-T	40	3	78	94
14	PhCHO	2 f	H-T	60	2	88	91
15	PhCHO	2 g	H	rt	3	85	99 ^h
16	n-C ₆ H ₁₃ CHO	2 d	H	40	2	81	71
17	n-C ₆ H ₁₃ CHO	2 f	H	rt	3	81	80
18	n-C ₆ H ₁₃ CHO	2 g	H	rt	3	75	78

^aIsolated yield. ^bBased on the reported values of $[\alpha]_D -45.45^\circ$ (c 5.15, CHCl₃) for (S)-1-phenylpropanol: see, ref 5; and $[\alpha]_D^{24} +9.6^\circ$ (c 8.3, CHCl₃) for (S)-3-nonanol: see, ref 8. ^cHexane. ^dRoom temperature. ^eToluene. ^f2 Mol% of catalyst per benzaldehyde were used. ^g10 Mol% of catalyst per benzaldehyde were used. ^hThe optical yield was determined as 93%ee by HPLC analysis using CHIRALCEL OB.

ニルメチル-N-メチル-(1S, 2R)-ノルエフェドリン (2f) を用いてベンズアルデヒドの不斉エチル化反応を検討した。

結果的に R¹ あるいは R² がメチル基でなくても化学収率および光学収率が低下することなく (S)-アルコールが得られた (entry 8-14)。2f も 2d, e と同様に室温から 40°C で触媒活性およびエナンチオ選択性が上昇し, 94%ee の選択性が得られた (entry 8-10)。しかし, 60°C では 91%ee と若干エナンチオ選択性は低下した (entry 14)。また, アルデヒドに対する触媒量を 5 モル%から 2 モル%とし, 触媒効率を上げる試みを行ったが, 触媒活性およびエナンチオ選択性とも低下し, 64%ee に光学純度が低下した (entry 11)。一方, 触媒量を倍の 10モル%にした場合は, 5モル%の時と比較して全く向上はみられなかった (entry 12)。

次に, N-フェロセニルメチル-N-ブチル-(1S, 2R)-ノルエフェドリン (2g) を用いた。その結果, ベンズアルデヒドの不斉エチル化では室温で, 99%ee (但し, HPLC では 93%ee) という極めて高い光学純度で (S)-

アルコールを得ることができ (entry 15), ベンズアルデヒドの反応では, 窒素上のアルキル基に関してはメチル基よりブチル基の方が優れていることがわかった。

さらに脂肪族アルデヒドであるヘプタナールを基質に用いた不斉エチル化を検討した。N-メチルエフェドリン誘導体である 2d および 2f を触媒とした時は, 40°C または室温でそれぞれ 71%ee (entry 16), 80%ee (entry 17) と脂肪族アルデヒドとしては高い光学収率で (S)-3-ノナノールを得ることができた。一方, ベンズアルデヒドを用いた反応では優れた不斉触媒能を発揮した N-ブチルエフェドリン誘導体 (2g) であったが, ヘプタナールでは 78%ee (entry 18) と 2f を触媒とした時の結果をさらに向上させることはできなかった。

次に, 2d の鏡像体である N-[(S)-1-フェロセニルエチル]-N-メチル-(1R, 2S)-ノルエフェドリン (12) を用いてベンズアルデヒドの不斉エチル化をヘキサン中 40°C で行った結果, 収率90%で 94%ee の (R)-1-フェニルプロパノールを得ることができた。

以上の様にジアルキル亜鉛のアルデヒドへの不斉付加

反応の触媒として、種々のN-フェロセニルアルキル-N-アルキルノルエフェドリン (2) を検討した結果、N-ブチル誘導体である 2g がベンズアルデヒドの不斉エチル化で最も優れたエナンチオ選択性を示すことを見いだした。脂肪族アルデヒドであるヘプタナールでも最高 80%ee まで向上させることができた。

一方、ノルエフェドリンは両鏡像体が入手でき、さらにN-フェロセニルアルキル基およびN-アルキル基も容易に導入することができるので、本不斉アルキル化法は高い光学純度を有する光学活性二級アルコールの両鏡像体を容易に創り分けることができる。また、反応温度も従来では一般的に 0°C 以下で行われているのに対し、本触媒では室温から 40°C の範囲で、触媒活性およびエナンチオ選択性とも最大となることから、より実用的な触媒であることがわかった。

(3) N-(フェロセニルメチル) エフェドリンを有するキラルポリマーを触媒としたベンズアルデヒドの不斉エチル化反応

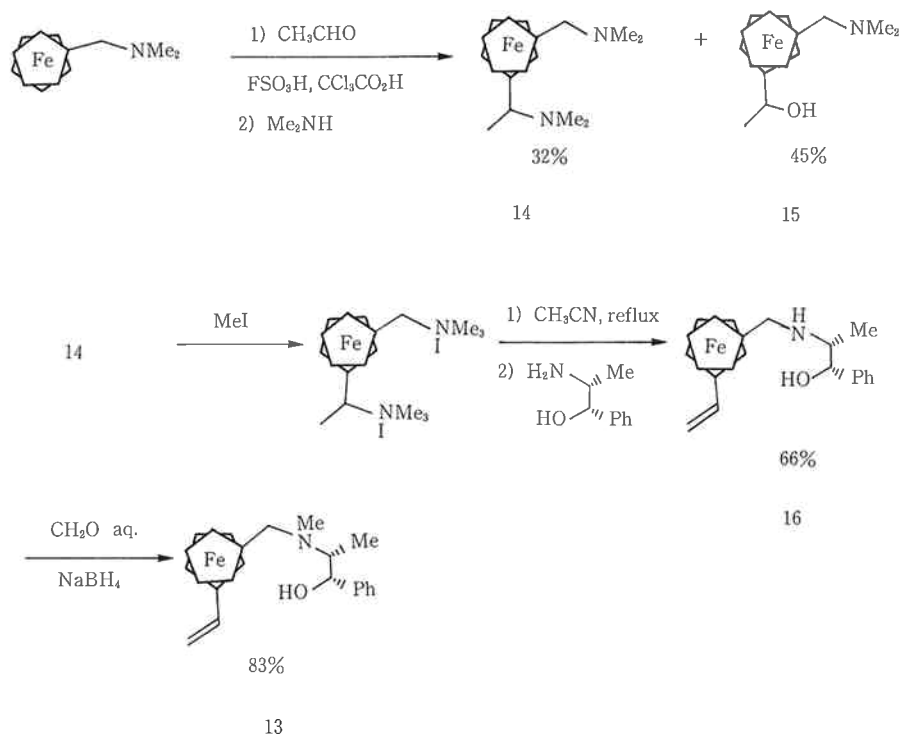
(1) N-(フェロセニルメチル) エフェドリンを有するキラルポリマーの合成

不斉合成では、例え触媒反応であっても貴重な不斉源を効率よく回収し、再使用する工夫が実用的不斉合成法として要求される。この問題に対する最も有効な解決法は、不斉源の高分子化、即ち高分子担持型不斉試薬の開発である。これまでジアルキル亜鉛によるアルデヒドの

不斉アルキル化反応の触媒も高分子化することが試みられている^{12), 13)}。

本研究でN-フェロセニルアルキル-N-アルキルノルエフェドリン (2) が不斉アルキル化反応の触媒として有効であることを見いだした。そこで2の R¹, R² が水素である 2f に類似したビニルモノマーであるN-(1'-ビニルフェロセニルメチル)-(1S, 2R)-エフェドリン (13) を合成し、ビニルフェロセンとの共重合によって得られたキラルポリマー (3) を不斉アルキル化の触媒として用いることを検討した。

エフェドリンを有するキラルビニルフェロセンモノマー (13) はN, N-ジメチル(フェロセニルメチル)アミンより実質3ステップで合成した (Scheme 1)。即ち、まず文献の方法¹⁴⁾ を用いて直接ジアミン (14) を収率32%で合成した。なおこの反応では副生物としてアミノアルコール (15) が45%生成したが、アルミナのカラムクロマトグラフィーで分離することができた。また、15は同じ手法¹⁴⁾ を用いて14へ変換することは可能である。14および15はその IR スペクトルで、未置換シクロペンタジエン環を示す9および10 μ 付近のシャープな吸収¹⁵⁾ が存在しないことから、両方の環が置換されていると考えられる。ジアミン (14) はヨードメタンで処理してビス(トリメチルアンモニウム)塩とし、単離することなくアセトニトリル中で1時間還流して1-フェロセニルエチルアンモニウム塩のトリエチルアミンを脱離さ



Scheme 1 Preparation of the Chiral Vinyl Ferrocene Monomer 13.

せてビニル基へ変換した。さらに過剰の (1S, 2R)-ノルエフェドリンを加えて2時間アセトニトリル中で還流を続けた。この様にしてN-置換ノルエフェドリンを有するビニルフェロセン誘導体 (16) を一挙に収率66%で合成することができた。次に、16をメタノール中ホルマリリンと水素化ホウ素ナトリウムで処理してN-置換エフェドリンを有するビニルフェロセン誘導体 (13) を収率83%で得た。

一方ビニルフェロセンはラジカル¹⁶⁾、カチオン¹⁷⁾、アニオン¹⁸⁾、および Ziegler 系¹⁹⁾ のいずれの開始剤を用いても単独付加重合することが報告されている。特にラジカル開始剤で容易に重合し、2,2-アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) を使った塊状重合では平均分子量 (M_n) が約5万、平均重合度が230に近い、かなり高分子量のポリビニルフェロセンが得られている。そこで、開始剤として AIBN を用いキラルビニルフェロセン (13) とビニルフェロセンの塊状共重合およびベンゼン中での溶液共重合を検討した。モノマー比を変化させて行った結果、種々のキラルポリビニルフェロセン (3a-e) を得ることができた。キラルポリマーはベンゼンに溶解させた後、メタノールによる再沈澱によって単離した。結果を Table 3 に示した。

キラルコポリマー (3a-e) の元素分析による窒素組成データから得られたコポリマー中におけるモノマーユニットの比 (m/n) は、仕込のモノマー比、即ち13とビニルフェロセンの仕込比 (m/n) に大体一致した。従って、13とビニルフェロセンの間の反応性がほぼ同じであることが示され、得られた 3a-e はランダムコポリマーであることが示唆される。

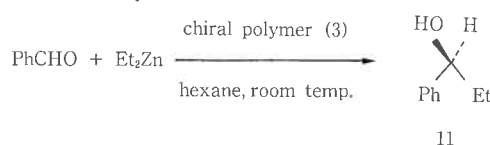
以上のことから、エフェドリンユニットをポリビニルフェロセン中に任意の割合で導入することが可能となった。

(2) キラルポリマーを触媒としたベンズアルデヒドの不斉エチル化反応

この様にして得られたキラルポリマー (3a-e) をジエチル亜鉛とベンズアルデヒドの反応の触媒として用いた。ベンズアルデヒドに対するエフェドリンユニットの総量を5モル%と一定にして、ポリマー中におけるエフェドリンユニットの量がエナンチオ選択性に及ぼす効果について、ヘキサン中室温で検討した。結果を Table 4 に示した。

反応は触媒が懸濁している不均一で進行し、すべてのキラルポリマー (3a-e) は (S)-1-フェニルプロパノール (11) を与えた。反応終了後、これらのポリマーは濾

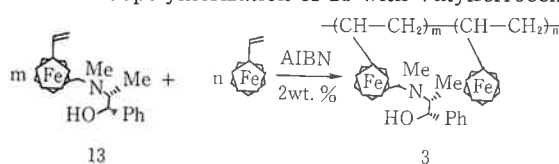
Table 4 Asymmetric Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde



entry	chiral polymer	time/h	yield/% ^a	%ee ^b
1	3 a	9	70	55
2	3 b	8	71	51
3	3 c	8	85	72
4	3 d	9	75	63
5	3 e	15	67	58

^aIsolated yield. ^bBased on the reported value of $[\alpha]_D -45.45^\circ$ (c 5.15, CHCl_3) for (S)-1-phenylpropanol: see, ref 5.

Table 3 Copolymerization of 13 with Vinylferrocene



entry	monomer ratio m/n	temp. /°C	3	yield /%	elemental analysis			m/n ^a
					C,	H,	N/%	
1 ^b	0.101	70	3 a	59	66.18	5.75	0.57	0.103 (9.34)
2 ^b	0.247	70	3 b	26	67.00	6.19	1.21	0.276 (21.6)
3 ^b	0.479	70	3 c	32	68.61	6.28	1.70	0.488 (32.8)
4 ^b	1.000	70	3 d	24	66.33	6.26	2.32	0.988 (49.7)
5 ^c	0.427	80	3 e	34	63.63	5.76	1.66	0.466 (31.8)

^aBased on the nitrogen analysis. The value in parenthesis means mol% of ephedrine unit in the polymer. ^bBulk copolymerization. ^cSolution copolymerization in benzene.

過によって容易に生成系から分離回収することができた。エフェドリンユニットを32.8モル%含む塊状重合で得たキラルポリマー (3c) が 72%ee の (S)-アルコールを与えた (entry 3)。しかし、ポリマー中におけるエフェドリンユニットが約30モル%以下および以上であってもエナンチオ選択性は低下した (entry 1, 2, 4)。ポリマー中におけるエフェドリンユニットが少ない場合は触媒活性のあるエフェドリンがポリマー内部に埋もれてしまうため触媒としての機能が低下したためと思われる。一方、ポリマー中におけるエフェドリンユニットが49.7モル%存在するような多い場合 (entry 4) は触媒活性部位同志がかなり接近することになり、ジエチル亜鉛がエフェドリンとエフェドリンの間を架橋する構造を取りかねない。そのため、低分子触媒におけるようなエフェドリンとジアルキル亜鉛が1対1で反応して生成する活性種とは異なった活性種が生成すると考えられる。一方、ベンゼン中での溶液共重合で得たキラルポリマー (3e) を用いた時は塊状重合で得た対応するポリマー (3c) よりエナンチオ選択性は低下した (entry 5)。

低分子量触媒であるN-フェロセニルアルキル-N-アルキルノルエフェドリン (2) は不斉アルキル化触媒として優れた性能を有していることを示した。そこでビニルフェロセンが容易に重合することを利用してキラルなビニルフェロセンモノマー (13) を合成し、さらにビニルフェロセンとの共重合によって 2f をポリマー中に担持した3を触媒として用いたが、結果的に触媒を不均一化することがエナンチオ選択性を低下させることとなり、低分子量触媒の高い活性を高分子触媒では再現することはできなかった。しかし、初めてキラルなビニルフェロセポリマー (3) を合成し、不斉アルキル化の触媒として用いることによって光学活性な二級アルコールを触媒的に不斉合成することができた。

[4] キラルな1,2-二置換フェロセニルアミノアルコールを触媒としたジアルキル亜鉛のアルデヒドへのエナンチオ選択的付加反応

ジアルキル亜鉛のアルデヒドへのエナンチオ選択的付加反応の触媒として天然物由来の β -アミノアルコールが主に使われてきている。例えばカンファー誘導体²⁰⁾あるいはプロリン誘導体²¹⁾は芳香族アルデヒドや一部の脂肪族アルデヒドに対し高いエナンチオ選択性を与えることが知られている。また、小国らが初めて不斉増殖が発現することを確認したネオペンチルアルコール誘導体²²⁾はケトンのパン酵母還元を利用して合成されている。

しかし、これらの化合物は完全に有機合成的手段によって得られないため化学修飾が容易でない。たとえアルコールやアミン部分の置換基の変換ができたとしても、多工程を要する、煩雑な操作が必要であるか、あるいはごく限られた範囲のみで可能である。従って、一連の種々の触媒を合成し、触媒のスクリーニングを行うことは容易ではない。

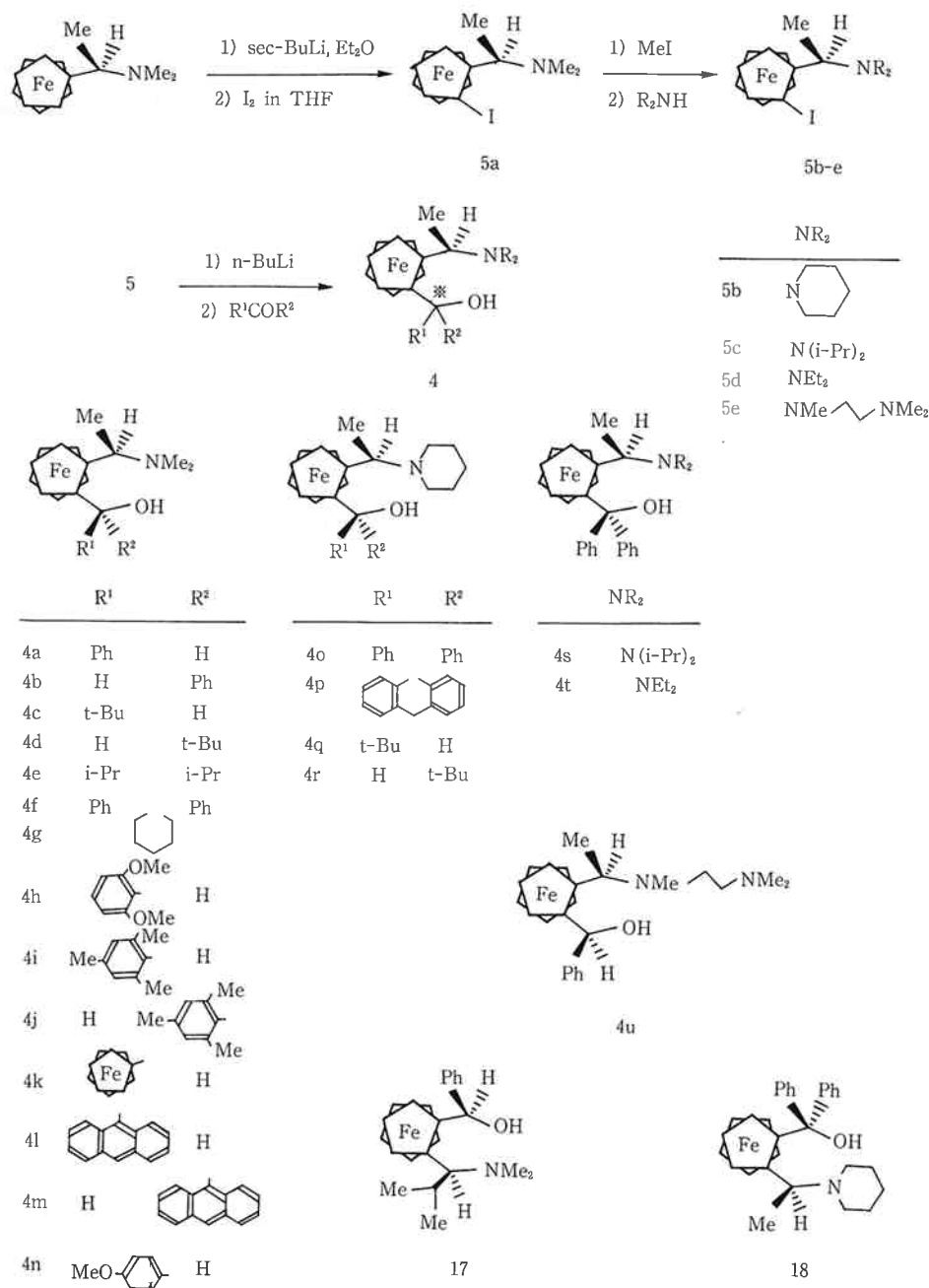
本研究でもアルデヒドの不斉アルキル化触媒として天然物由来のノルエフェドリン誘導体を用い、フェロセニル基で修飾することによってさらに触媒活性およびエナンチオ選択性が向上することを見いだした。しかし、不斉認識が行われているのは主にノルエフェドリン部分であり、フェロセンの効果は触媒活性およびエナンチオ選択性を増強するといった補佐的な役割にすぎない。従って、従来と同様天然物由来の触媒であり、本質的に新規な触媒ではなく、ベンズアルデヒドの不斉エチル化では高いエナンチオ選択性が得られたが、ヘプタナールでは80%eeと従来触媒と比べて特徴のある結果は得られていない。しかし、フェロセン誘導体とすることによって、従来では0°C以下の反応温度が要求されていたのに対し、室温から40°Cの穏やかな条件下で最もエナンチオ選択性が向上するという不斉合成では珍しい特徴が得られた。そこでさらにフェロセン系触媒の開発を試みた。その結果、一連のキラルな1,2-二置換フェロセニルアミノアルコール (4) が極めて有効であることを見いだした。4の中で、一部の化合物 (4f, n) は過去に合成され^{23), 24)}、絶対配置の決定が成されている。しかし、4はこれまで不斉修飾剤としては使われてきておらず、不斉修飾剤としては全く新規な化合物である。また、4は従来の天然物由来の化合物ではなく、有機合成的に入手することができるので、置換基 R, R¹, R² をほぼ任意に変換させることが可能である。従って、容易に種々の一連の触媒を合成し、スクリーニングすることができる。一方、4の鏡像体も同様に合成することができる。

本研究では種々の置換基 (R, R¹, R²) を有する一連の4を合成する一般的方法を開発した (Scheme 2)。

(1) 不斉アルキル化反応

ジアルキル亜鉛とアルデヒドの反応はヘキサシアン室温で、5モル%のキラルな1,2-二置換フェロセニルアミノアルコールの存在下で行った。

まず、ベンズアルデヒドの不斉エチル化反応で、種々の触媒 (4) のスクリーニングを行った。結果を Table 5 に示した。光学純度は光学活性な固定相を有するカラムであるキラルセル OB を用いた液体クロマトグラフ



Scheme 2 Chiral 1,2-Disubstituted Ferrocenyl Amino Alcohols.

イー (HPLC) 分析によって決定した。

ジメチルアミノ基あるいはピペリジニル基を有する全ての (R, S)-触媒 (4) は高収率で光学純度が 91%ee 以上の (S)-1-フェニルプロパノールを与えた。しかも、4 中のアルコール部分の不斉炭素の立体には関係なく (S)-アルコールが生成した。4a を用いて反応を室温および 0°C 下で行ったところ、室温の方が触媒活性が上がりエナンチオ選択性も低下することなく有利に不斉エチル化が進行することがわかった (entry 1, 2)。ジメチルアミノ基を有する触媒 4a-f における比較では、三級アルコールであるベンズヒドロール誘導体 (4f) (entry

7) が二級アルコール類 (4a-d) (entry 1-5) やジイソプロピルカルビノール (4e) (entry 6) よりも優れており 97%ee の (S)-アルコールを与えた。さらに、アミノ基に関してはジメチルアミノ基よりもピペリジニル基の方が高選択的であり、そのベンズヒドロール誘導体 (4o) を用いた場合は 99%ee, 収率99%で目的物を得ることができた (entry 8)。一方、ジイソプロピルアミノ基を有するベンズヒドロール誘導体 (4s) の場合は、触媒活性及びエナンチオ選択性とも極度に低下し、収率51%で 36%ee の (S)-アルコールを与えるに留まった (entry 10)。収率及び %ee が低下した原因は、恐らく窒素上