

キラルビナフチル基を有する 新規光学活性フェロセンの合成と変換反応

山本真久*, 菊地 哲*, 石井洋一*, 福澤信一*

Synthesis and Transformation of New Optically Active Ferrocenes Having a Chiral Binaphthyl Group

Masahisa Yamamoto*, Satoshi Kikuchi*,
Youichi Ishii*, Shin-ichi Fukuzawa*

abstract

The optically active ferrocene having a chiral binaphthyl group, i.e., (*S*)-(2'-ferrocenoyl-[1,1']-binaphthalene-2-yl)ferrocenylmethanone **4**, was readily prepared by the Friedel-Crafts reaction of (*S*)-1,1'-binaphthyl dicarboxylic acid dichloride **3** with ferrocene in the presence of AlCl₃. The reduction of **4** with LiAlH₄ gave the corresponding (*R,R*)-diol **5** with high stereoselectivity together with a formation of a small amount of (*S,S*)-ether **6**, while, the reduction with DIBAH gave the (*R,S*)-ether **6** predominantly. The attempt for transformation of **5** to the corresponding diamine via the diacetate **7** resulted in the production of the aminoacetate **8**.

1 はじめに

光学活性フェロセンは中心不斉, 面性不斉, C₂ 対称不斉およびそれらの組み合わせによる特異的なキラリティーを持つことができる [1]. このキラリティーは優れた立体化学識別機能を示すため, 不斉有機合成において, 有用なキラル補助基や金属錯体の配位子の基本構造として認識されている. 光学活性フェロセニルホスフィン配位子は, その遷移金属錯体が不斉触媒反応において有効に作用し, 生成物を高エナンチオ選択的に生成することが知られている [2]. 例えば, (ジフェニルホスフィノ)フェロセニルエチルアミン (PPFA) やビス (ジフェニルホスフィノ)フェロセニルエチルアミン (BPPFA) のパラジウム錯体は不斉グリニャールクロスカップリング反応や不斉水素化反応の良い触媒となる. 光学活性フェロセンの合成方法は, 主に以下の方法に類別される. すなわち, 1) ラセミ体のフェロセン化合物の光学分割 (速度論的光学分割を含む), 2) フェロセンのシクロペンタジエニル基へのキラル置換基の導入, 3) アキラルな置換基の不斉還元等によるキラル置換基への変換, 4) アキラルなフェロセンのエナンチオ選択的オルトリチオ化による面性不斉フェロセンの構築などがあげられる. **1** の方法はフェロセン誘導体の種類に限度があり, しかも合成手順が面倒であったが, **2-3** の光学分割をしない光学活性フェロセンの合成法は分子修飾がしやすく, 種々の誘導体が合成できる. そのため, より立体選択性の高い不斉触媒の設計が可能である. 本研究では, キラル置換基のフェロセンへの導入と, キラル置換基がもたらす立体選択的な官基変換反応により, 簡便な光学活性フェロセンの合成を目指した. すなわち, 入手が容易な光学活性ビナフトールを原料に用い, これをジカルボン酸へと変換し Friedel-Crafts 反応

*中央大学理工学部応用化学科

によりキラルビナフチル基をフェロセンへと導入した。得られたフェロセニルケトンの立体選択的還元反応に関して検討を行った。

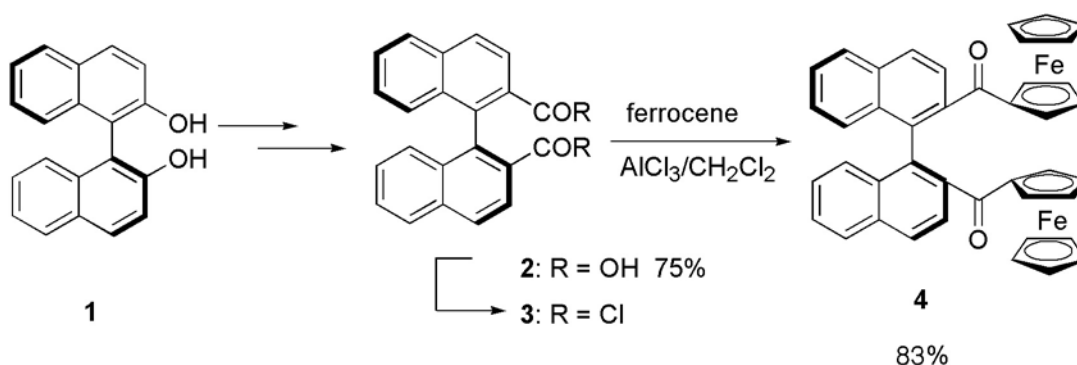
2 結果と検討

2.1 キラルビナフチル基のフェロセンへの導入：

(*S*)-(2'-ferrocenoyl-[1,1']binaphthalene-2-yl)ferrocenylmethanone **4** の合成

市販の (*S*)-ビナフトール **1** から出発して、文献記載の方法 [3] により (*S*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-dicarboxylic acid **2** を合成し、これを塩化オキサリルにより対応する酸塩化物 **3** に変換した。塩化アルミニウム存在下 (4 モル当量)、塩化メチレン中、室温で、**3** と過剰量 (4 モル当量) のフェロセンとの Friedel-Crafts 反応により目的物 **4** を合成した。**1** から **2** の通算収率は 75%、**2** から **3** までの通算収率は 83% であり、**1** から **4** までの全収率は 62% であった (Scheme 1)。

Scheme 1



2.2 **4** のヒドリド還元における立体選択性の検討

代表的なヒドリド還元剤を用いて、**4** から対応するジオール **5** への立体選択的変換反応について検討を行った。最初に、水素化リチウムアルミニウム (LiAlH_4) を用いて、テトラヒドロフラン中、 0°C ~室温で 12 時間、**4** を還元すると、反応はほぼ定量的に進行し、薄層クロマトグラム (TLC) により **4** が消滅していることが確認された。粗生成物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを測定すると、ジオール **5** が主生成物として存在していることが判明した。カラムクロマトグラムで生成物を単離精製し、 $^1\text{H-NMR}$ および IR スペクトル測定を行うと、ジオール **5** (91% 収率) と (*S,S*)-エーテル **6** (8% 収率) がそれぞれ単一の異性体として生成していることがわかった (Scheme 2)。ジオール **5** のジアセテート **7** が単結晶として得られたので、X 線構造解析を行うことができ、アルコール炭素の立体化学は (*R,R*) であることを決定した (Fig. 1)。次に、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (DIBALH) を還元剤として用いて、トルエン中、 0°C ~室温で 12 時間、**4** を還元した。反応は定量的に進行し、粗生成物をカラムクロマトグラムで単離精製すると、メチン炭素の立体化学が (*R,S*) と (*S,S*) であるエーテル **6** が、それぞれ 93%、6% の収率で得られた。

ここで、立体化学の決定法について述べる。*(R,S)*-**6** の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて、二つのシクロペンタジエニル基が 4.08 と 4.16 ppm に、また、エーテルのメチン水素が 5.34 と 6.25 ppm に、それぞれ一重線で等しい強度で現れていることから非対称、すなわち (*R,S*) であることが確認できる。上述のように、**5** のアルコール炭素の立体化学は (*R,R*) であることが判明しており、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて、*R* の立体化学をもつアルコールのメチン水素は 5.15 ppm に帰属される。従って、メソエーテルの高磁場側を *R*、低磁場側を *S* の立体化学に基づくメチン水素と推定することができる。以上の知見からエーテル **6** のメチン水素の化学シフトが 6.26 ppm と低磁場に現れることから、(*S,S*) と決定した。

他の還元剤として、L-Selectride[®]を用いた場合は、 LiAlH_4 と同様に、**5** が主生成物として生成したが、水素

Scheme 2

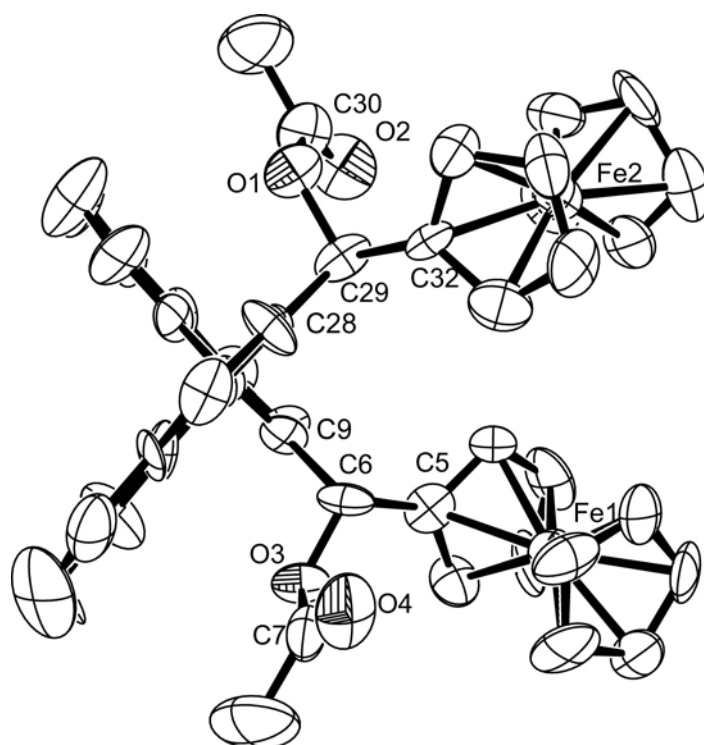
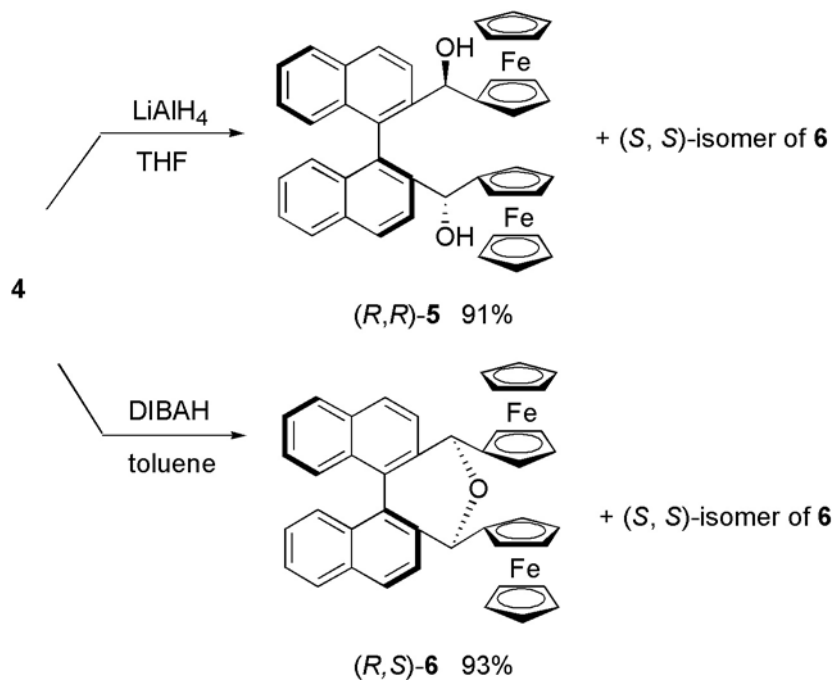
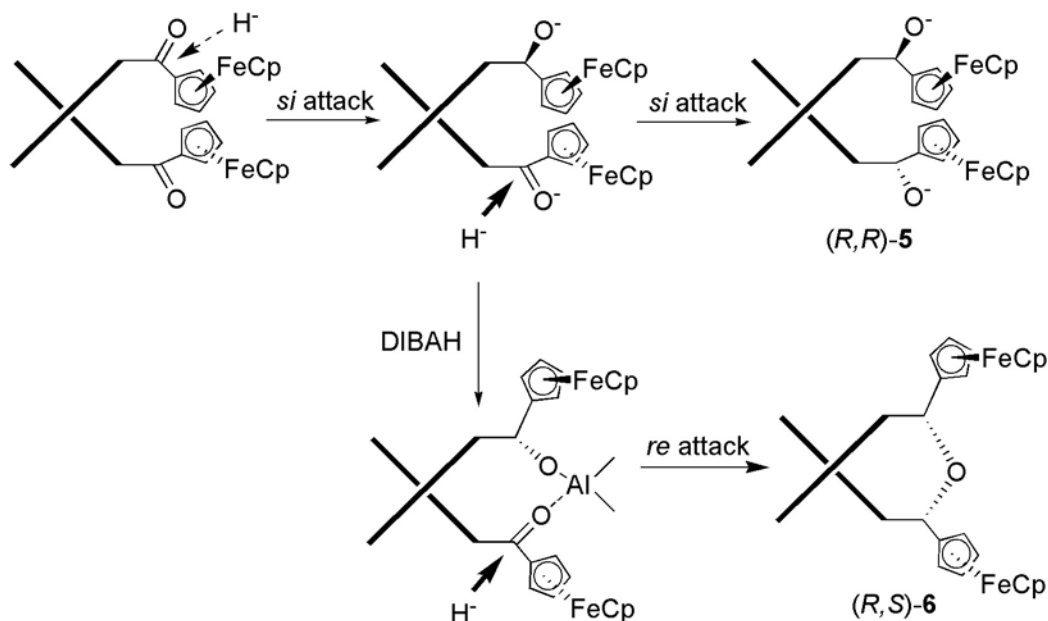


Fig. 1 ORTEP view of (*R,R*)-7. Selected bond length (Å): C28 – C29 = 1.50, C29 – C32 = 1.46, C29 – O1 = 1.46, C6 – C9 = 1.50, C5 – C6 = 1.55, C6 – O3 = 1.42. Selected bond angle(°): C28 – C29 – C32 = 113.8, C28 – C29 – O1 = 106.7, C32 – C29 – O1 = 108.9, C5 – C6 – C9 = 110.1, C5 – C6 – O3 = 109.2, C9 – C6 – O3 = 106.9.

Scheme 3



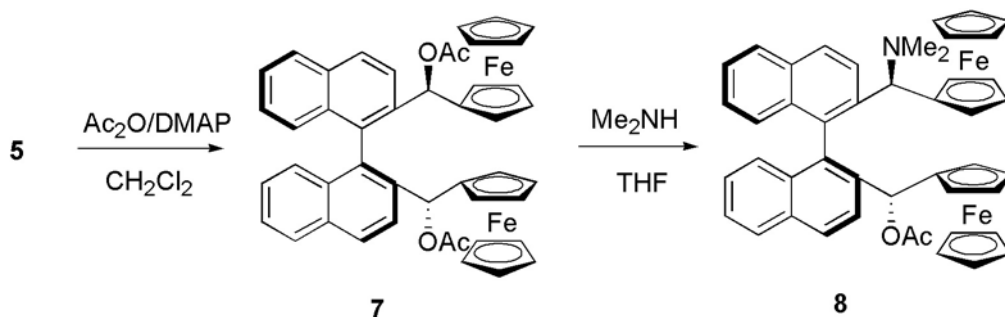
化ホウ素ナトリウムを用いた場合はほとんど反応が進行しなかった。また、 LiAlH_4 との反応を低温 (-78°C) で行い、選択性の向上を試みたが、 (R) -ハーフアルコールの生成にとどまった。

4 の還元反応における立体選択性について考察してみる。4 の安定なコンホマーは Scheme 3 に示すように、カルボニル基はその結合しているナフチル基に対して外側を向いている。 LiAlH_4 による還元では、ヒドリドはカルボニル基に対してフェロセニル基のシクロペンタジエニル基のない方向から、すなわち立体障害の小さい *si* 面から攻撃が起こり (*si attack*)、 R -アルコキシド (アルコール) が生成する。もう片方のカルボニル基も同様にヒドリドから *si* 攻撃を受ける。結果として、立体化学は (R,R) となる。一方、DIBAH による還元では、1 つのカルボニル基が *si* 攻撃を受け、 R -アルコキシドが生成し、分子内でもう一つのカルボニル基がアルミニウムに配位しキレート中間体が生成する [4]。カルボニル基がナフチル基に対し内側を向き、ヒドリドの *re* 攻撃を受け S -アルコキシドが生成し、立体保持で脱水し (R,S) エーテルが生成する。

2.3 ジオール 5 のジアミンへの変換の試み

5 のアルコール基をアミノ基へ変換することを検討した。まず、5 をジクロロメタン中、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 存在下、無水酢酸と反応させ、定量的に対応するジアセテート 7 を合成した。これを、THF 中、50% のジメチルアミン水溶液と反応させたところ、目的のビスジアミンは生成せず、代わりにアミノアセテート 8 が立体化学を保持して生成した (Scheme 4) [2]。

Scheme 4



3 結論

フェロセンへのキラルビナフチル基は Friedel-Crafts 反応により容易に導入でき、対応するジケトン **4** が合成できた。 **4** を LiAlH_4 で還元を行うと、対応する (*R,R*)-ジオール **5** が良好な立体選択性で得られた。 **5** のアルコール基のアミノ基への変換を試みたところ、対応するジアミンは生成せず、アミノアセテート **8** が立体化学を保持して生成した。

4 実験項

4.1 一般的事項

(*S*)-ビナフトールは環境科学センター、またフェロセンは東京化成から購入した。 (*S*)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジカルボン酸は、文献記載の方法 [3]、すなわちパラジウム触媒存在下、(*S*)-ビナフトールのトリフラートと一酸化炭素との反応と、引き続き加水分解反応により合成した。反応に用いた有機化合物および無機化合物は特に記載がない限り精製せずそのまま使用した。 ^1H および ^{13}C -NMR スペクトルは、Varian Mercury 300 装置を用い、重水素化クロロホルム溶媒中、テトラメチルシランを内部標準として測定した。 IR スペクトルは日本分光 FT-IR-230 装置を用いて測定した。旋光度は日本分光 DIP-370 装置を用いてクロロホルム中で測定した。 X 線結晶構造解析は次のようにして行った。回折データの測定には理学電機製 AFC7CCDX 線結晶構造解析装置を用い、X 線源には $\text{MoK } \alpha$ 線 ($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$) を使用した。測定温度は試料吹付低温装置により -150°C とし、 2θ 角が 55° までの範囲で測定を行った。測定データの補正に関しては、ローレンツ「偏光因子ならびに吸収因子」についてそれぞれ行った。計算は CrystalStructure 結晶構造解析プログラム [5] を用いた。水素以外の原子の位置は Patterson 法 (DIRDIFPATTY)[6] ならびにフーリエ図 (DIRDIF99)[7] により求めた。水素を除くすべての原子は、非等方性温度因子を用いて精密化した。また、デイスオーダーしたすべての水素原子の座標は炭素原子の座標をもとに計算で求め、最終的な構造精密化の際にはそれを計算に含めたが、座標の精密化は行わなかった。

4.2 (2'-Ferrocenoyl-[1,1']binaphthalene-2-yl)ferrocenylmethanone **4** の合成

200 mL ナスフラスコに磁気かくはん子、(*S*)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジカルボン酸 **2** (1.02 g, 3.0 mmol) および塩化メチレン (50 mL) を入れ、マグネチックスターラーでかくはんしながら、室温で塩化オキサリル (2.6 mL, 30 mmol) とジメチルホルムアミド (数滴) を加えた。室温で1時間かくはんした後、エバポレータで過剰の塩化オキサリルと溶媒を除去すると、(*S*)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジカルボン酸ジクロリド **3** の粗生成物を得られた。ここに、塩化メチレン (50 mL) を加え **3** を溶解させ、フェロセン (2.24 g, 12 mmol) と塩化アルミニウム (1.6 g, 12 mmol) を加えて室温で5時間かくはんした。反応溶液に氷水を加え反応を停止し、溶液を分液ロートに移し、塩化メチレン層と水層とを分離した。塩化メチレン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、エバポレータで溶媒を除去すると茶色の固体が残った。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (hexane/EtOAc=5/1) で単離精製すると、純粋な **4** が得られた。収量 1.68 g (2.5 mmol), 収率 83%。

4: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -84$ ($c = 0.2$, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.03 (s, 10H), 4.26 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 8H), 7.9-8.1 (m, 4H). IR (KBr), $\nu_{\text{C=O}}$ 1648 cm^{-1} . HRMS calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{30}\text{Fe}_2\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] 701.0868, found 701.1039.

4.3 **4** の LiAlH_4 による還元反応

加熱乾燥し、窒素置換した 100 mL シュレンク管に磁気かくはん子と **4** (500 mg, 0.73 mmol) を入れ、無水 THF (20 mL) を注射器で加えた。ここに、 LiAlH_4 (140 mg, 3.7 mmol) を 0°C で加え数分間かくはんしてから、さらに室温で12時間かくはんした。反応溶液に水を加え、30 mL のジエチルエーテルで3回抽出し、抽出液をあわせて飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過をし、エバポレータを用いて溶媒を除去すると茶色の油状物質が残った。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (hexane/EtOAc=20/1)

で単離精製すると, (*R,R*)-[2'-(hydroxyferrocenylmethyl)-[1,1']-binaphthalene-2-yl]ferrocenylmethanol **5** と (*S,S*)-**6** が得られた. **5** の収量 453 mg (0.66 mmol), 収率 91%, (*S,S*)-**6** の収量, 43 mg (0.065 mmol), 収率 8%.

(*R,R*)-**5**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -63$ ($c = 0.2$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.21 (d, 2H, $J = 3.66$ Hz, OH), 3.77 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.20 (s, 10H+2H), 4.29 (s, 2H), 5.15 (d, 2H, $J = 3.44$ Hz, CHO), 7.1-7.5 (m, 8H), 7.8-8.1 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 67.3, 67.6, 68.2, 68.5, 93.5, 124.8, 126.2, 126.4, 126.7, 127.9, 128.5, 133.1, 133.5, 139.2. IR (KBr), $\nu_{\text{O-H}}$ 3462 cm^{-1} .

(*S,S*)-**6**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -403$ ($c = 1$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.14 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.98 (s, 10H), 4.04 (s, 2H), 6.26 (s, 2H, CHO), 7.1-7.5 (m, 8H), 7.78 (d, 4H, $J = 8.25$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 65.5, 65.7, 66.3, 67.7, 68.5, 79.7, 90.8, 125.3, 125.4, 127.4, 127.7, 128.2, 128.4, 132.5, 133.0, 134.8, 138.5. IR (KBr), $\nu_{\text{C-O}}$ 1105, 1046 cm^{-1} .

4.4 4のDIBAHによる還元反応

加熱乾燥し, 窒素置換した 100 mL シュレンク管に磁気かくはん子と **4** (500 mg, 0.73 mmol) を入れ, 無水 THF (20 mL) を注射器で加えた. ここに, DIBAH (1.0 M, 3.0 mL, 3.0 mmol) を 0°C で加え, 数分間かくはんしてから, さらに室温で 12 時間かくはんした. 反応溶液に水を加え, 30 mL のジエチルエーテルで 3 回抽出し, 抽出液をあわせて飽和食塩水で洗浄した. 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, ろ過をし, エバポレータを用いて溶媒を除去すると茶色の油状物質が残った. 残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (hexane/EtOAc=20/1) で単離精製すると環状エーテル (*R,S*)-**6** と (*S,S*)-**6** が得られた. (*R,S*)-**6** の収量 450 mg (0.68 mmol), 収率 93%, (*S,S*)-**6** の収量, 30 mg (0.045 mmol), 収率 6%.

(*R,S*)-**6**: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -313$ ($c = 1$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.14 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.08 (s, 5H), 4.16 (s, 1H+5H), 4.32 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 5.34 (s, 1H, CHO), 6.25 (s, 1H, CHO), 7.1-8.1 (m, 12H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 65.9, 66.0, 66.2, 66.5, 67.5, 67.6, 67.7, 67.8, 68.6, 69.0, 72.9, 80.9, 88.2, 91.4, 125-140 (several aromatic signals). IR (KBr), $\nu_{\text{C-O}}$ 1105, 1044 cm^{-1} .

4.5 5のジアセチル化反応による(*R,R*)-7の合成

50 mL ナスフラスコに **5** (170 mg, 0.25 mmol), ピリジン (5 mL), および DMAP (3 mg, 0.025 mmol) を入れ, さらに無水酢酸 (2.4 mL, 2.5 mmol) を加えて室温で 20 時間かくはんした. その後, 減圧下で未反応の無水酢酸とピリジンを除去すると **7** が粗生成物として得られた. 収量 184 mg (0.24 mmol), 収率 95%. ヘキサン-クロロホルム混合溶媒で再結晶を行い, 得られた単結晶の X 線構造解析を行った [8].

7: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.44 (s, 6H), 4.00 (s, 2H), 4.13 (s, 10H), 4.21 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.64 (s, 2H, CHOAc), 6.92 (d, 2H, $J = 8.49$ Hz), 7.17 (t, 2H, $J = 7.65$ Hz), 7.42 (t, 2H, $J = 7.95$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J = 8.65$ Hz), 7.88 (d, 2H, $J = 7.95$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J = 8.65$ Hz). IR (KBr), $\nu_{\text{C=O}}$ 1741 cm^{-1} .

4.6 (*R,R*)-7とジメチルアミンとの反応

50 mL ナスフラスコに **7** (76 mg, 0.1 mmol), THF (5 mL), MeOH (5 mL) を入れ, さらに 50%ジメチルアミン水溶液 (5 mL) を加えて 48 時間, 加熱還流した. 飽和塩化アンモニウム水溶液を加え, 30 mL のエーテルで 3 回抽出をした. エーテル抽出液をあわせて飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥した. エバポレータで溶媒を除去すると粗アミノアセテート **8** が茶色の残渣として残った. 収量, 60 mg (0.08 mmol), 収率 80%.

8: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.43 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 3.67 (s, 5H), 3.73 (s, 1H), 4.01 (s, 5H), 3.8-4.3 (m, 8H), 4.88 (s, 1H), 6.8-7.8 (m, 12H).

謝辞

本研究は中央大学共同研究費の補助(研究題目「メタロセンキラルテクノロジーを基盤とするグリーンケミストリーの実践」, 2004—2005年度)を受けました。ここに謝意を表します。

参考文献

- [1] 福沢信一, 有機合成化学協会誌, **50**, 211–225 (2003).
- [2] a) A. Togni, T. Hayashi (eds) “Ferrocenes” VCH, Weinheim, 1995, pp.105–142; b) A. Togni, R. L. Halterman (eds) “Metallocenes” VCH, Weinheim, 1998, Vol.2, pp.689–721; c) C. J. Richards, A. J. Locke, *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 2377–2407 (1998); d) C. Delacroix, J. A. Gladysz, *Chem. Commun.*, 665–675 (2003); e) T. J. Colacot, *Chem. Rev.* **103**, 3101–3118 (2003).
- [3] (a) Y. Uozumi, N. Suzuki, A. Ogiwara, T. Hayashi, *Tetrahedron*, **50**, 4293–4302 (1994); (b) M. Ogasawara, K. Yoshida, H. Kamei, K. Kato, Y. Uozumi, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **9**, 1779–1787 (1998).
- [4] S. Fukuzawa, K. Fujimoto, *Synlett*, 1275–1277 (2001).
- [5] Crystal Clear: Rigaku Corporation, 1999. Crystal Clear Software User’s Guide, Molecular Structure Corporation, (c) 2000.
- [6] P. T. Beurskens, G. Admiraal, G. Beurskens, W. P. Bosman, S. Garcia-Granda, R. O. Gould, J. M. M. Smits, and C. Smykalla, The *DIRDIF* program system, Technical Report of the Crystallography Laboratory, University of Nijmegen, The Netherlands (1992).
- [7] P. T. Beurskens, G. Admiraal, G. Beurskens, W. P. Bosman, R. de Gelder, R. Israel, and J. M. M. Smits. The *DIRDIF-99* program system, Technical Report of the Crystallography Laboratory, University of Nijmegen, The Netherlands (1999).
- [8] Crystal data: crystal dimensions = 0.65 × 0.35 × 0.20 mm; crystal system, orthorhombic; lattice type, primitive; detector position = 44.97 mm; pixel size = 0.137 mm; lattice parameters, $a = 13.956(4) \text{ \AA}$, $c = 18.386(5) \text{ \AA}$, $V = 3581.1(18) \text{ \AA}^3$; space group, $P4_1$ (#76), $Z = 4$; $D_{\text{calc}} = 1.422 \text{ g/cm}^3$; $F000 = 1592.0$; $\mu = 8.55 \text{ cm}^{-1}$; Final R indices ($I > 3\sigma(I)$), $R_1 = 0.051$, $wR_2 = 0.052$.