

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4119498号
(P4119498)

(45) 発行日 平成20年7月16日 (2008. 7. 16)

(24) 登録日 平成20年5月2日 (2008. 5. 2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 F 17/02 (2006. 01)
B O 1 J 31/22 (2006. 01)C O 7 F 17/02
B O 1 J 31/22 Z

請求項の数 21 (全 34 頁)

(21) 出願番号	特願平9-106878	(73) 特許権者	590000145
(22) 出願日	平成9年4月24日 (1997. 4. 24)		ヘキスト・ゲゼルシャフト・ミト・ベシュ レンクテル・ハフツング
(65) 公開番号	特開平10-45787		ドイツ連邦共和国、6 5 9 2 6 フランク フルト・アム・マイン (番地なし)
(43) 公開日	平成10年2月17日 (1998. 2. 17)	(74) 代理人	100091731
審査請求日	平成16年4月8日 (2004. 4. 8)		弁理士 高木 千嘉
(31) 優先権主張番号	19616521:0	(74) 代理人	100087930
(32) 優先日	平成8年4月25日 (1996. 4. 25)		弁理士 佐藤 辰男
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100080355
(31) 優先権主張番号	19703126:9		弁理士 西村 公佑
(32) 優先日	平成9年1月29日 (1997. 1. 29)	(72) 発明者	ヨーアヒム・ハイナー・イエンドララ
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		ドイツ連邦共和国 6 5 9 3 1 フランクフル ト・アム・マイン、プフオルテンガルテン ヴェーク 3 8

最終頁に続く

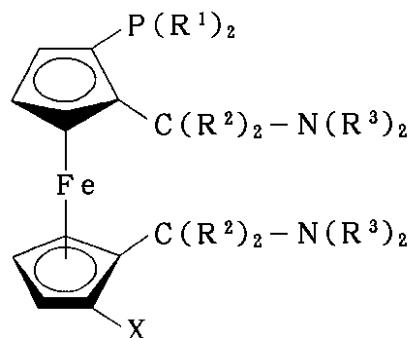
(54) 【発明の名称】 2, 2' -二置換 1, 1' -ジホスフィノーフェロセンおよび 1', 2'-二置換 1-ホスフィノーフェロセン、それらの製法、それらの使用およびそれらを包含する遷移金属錯体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) を有する化合物またはその塩。

【化 1】



I

10

式中、

置換分 R^1 はシクロヘキシル、置換されていないフェニル C_6H_5 または置換されたフェニル $C_6H_{5-n}R^4_n$ (ここで、 n は 1 ~ 5 であり、そして置換分 R^4 は直鎖もしくは有枝鎖の $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたはハロゲンである) であり；

2 個のジエミナル置換分 R^2 は一緒に二重結合酸素原子 (すなわち、 $(R^2)_2$ は $=O$ である) であるか、または各々の置換分 R^2 は単独で水素であり；

20

置換分 R^3 は各々単独に直鎖もしくは有枝鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、置換されていないフェニル C_6H_5 または置換されたフェニル $C_6H_{5-n}R^4_n$ (ここで、 n および R^4 は R^1 において先に定義したとおりである) であるか、または置換分 R^3 は相互に連結して環を形成し、この場合一緒にした置換分 R^3 はテトラメチレン - $(CH_2)_4$ - 、ペンタメチレン - $(CH_2)_5$ - 、3 - オキサペンタメチレン - $(CH_2)_2 - O - (CH_2)_2$ - または N - メチル - 3 - アザペンタメチレン - $(CH_2)_2 - N(CH_3) - (CH_2)_2$ - であり;

置換分 X は水素または $P(R^1)_2$ である。

【請求項 2】

置換分 R^1 がシクロヘキシル、フェニル、 p - トリル、 p - 第三ブチルフェニルまたはハロフェニル (ここで、ハロゲン は フッ素、塩素もしくは臭素である) であり;

2 個の置換分 R^2 は一緒に二重結合酸素原子 (すなわち、 $(R^2)_2$ が $=O$ である) であるか、または各々の置換分 R^2 は単独で水素であり;

置換分 R^3 はイソプロピル、シクロヘキシルもしくはフェニルであるか、または 2 個の置換分 R^3 は一緒に $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ もしくは $-(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_2-$ であり;

置換分 X は水素もしくは $P(R^1)_2$ (ここで、 R^1 はシクロヘキシル、フェニル、 p - トリル、 p - 第三ブチルフェニルもしくは p - ハロフェニル (この場合、ハロゲンはフッ素、塩素もしくは臭素である) である) である

請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 3】

R^1 がフェニルであり、2 個の置換分 R^2 が一緒に二重結合酸素原子であり、 R^3 がイソプロピルであり、そして X が水素もしくは $P(\text{フェニル})_2$ である請求項 1 または 2 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 4】

光学活性な形態である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物。

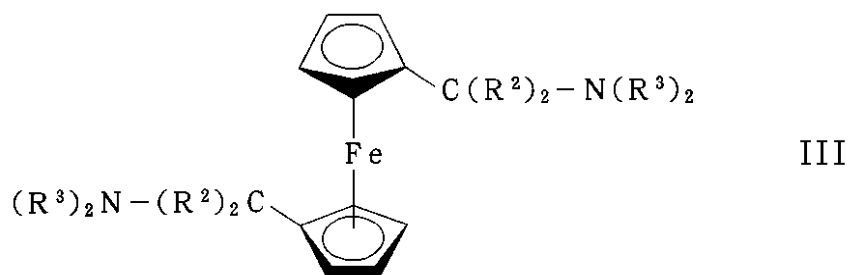
【請求項 5】

ラセミ形態である請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物。

【請求項 6】

基 R^1 、 R^2 および R^3 が請求項 1 ~ 4 の定義のとおりであり、そして X が水素である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式 (I) の光学活性モノホスフィンの製法において、式 (III) の化合物

【化 2】



(式中、基 R^2 および R^3 は請求項 1 ~ 4 に定義のとおりである) をホモキラル第三アミンの存在下に n - ブチルリチウムを用いる不斉モノ - オルト - リチウム化に受けしめ、そして系中でキラルモノリチウム化合物を式 $C_1P(R^1)_2$ (式中 R^1 は請求項 1 ~ 4 に定義のとおりである) のクロロホスフィンと反応させることを特徴とする上記製法。

【請求項 7】

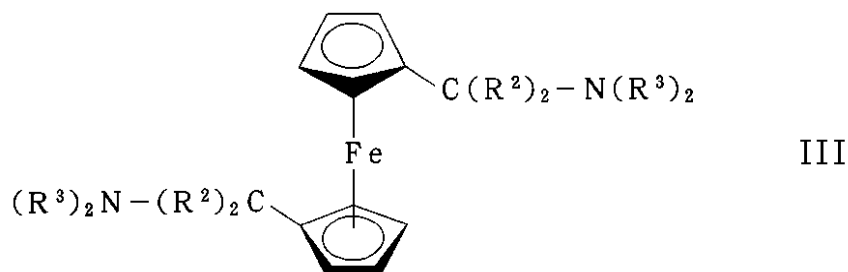
R^1 、 R^2 および R^3 が請求項 1 ~ 4 に定義のとおりであり、そして X が $P(R^1)_2$ である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式 (I) の光学活性 C_2 - 対称ジホスフィンの製法において、基 R^1 、 R^2 および R^3 が請求項 1 ~ 4 に定義のとおりであり、そして X が水素である式 (I) の光学活性モノホスフィンをホモキラル第三アミンの存在下に n - ブチルリチ

ウムによる不斉モノ - オルト - リチウム化に受けしめ、そして系中でキラルモノリチウム化合物を式 $C_1P(R^1)_2$ (式中 R^1 は請求項 1 ~ 4 に定義のとおりである) のクロロホスフィンと反応させることを特徴とする上記製法。

【請求項 8】

R^1 、 R^2 および R^3 が請求項 1 ~ 4 に定義のとおりであり、そして X が $P(R^1)_2$ である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式 (I) の光学活性 C_2 - 対称ジホスフィンの製法において、式 (III) の化合物

【化 3】



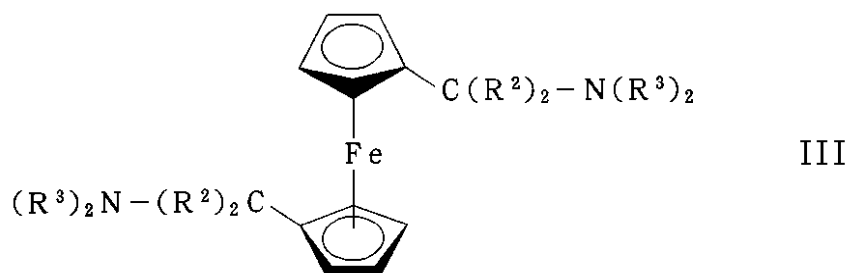
(式中、基 R^2 および R^3 は請求項 1 ~ 4 に定義のとおりである) をまずホモキラル第三アミンの存在下に n - ブチルリチウムを用いる脱プロトン化に受けしめ、次に R^1 が請求項 1 ~ 4 に定義のとおりである式 $C_1P(R^1)_2$ のクロロホスフィンを加えることによるホスフィン化に受けしめ、それから、形成されたモノホスフィン単離することなく、 n - ブチルリチウムを新たに加えることにより第二の脱プロトン化を実施し、そして最後に式 $C_1P(R^1)_2$ のクロロホスフィンを新たに加えることにより第二のホスフィン化を生じさせることを特徴とする上記製法。

20

【請求項 9】

R^1 、 R^2 、 R^3 および X が請求項 1 ~ 3 および 5 に定義のとおりである請求項 1 ~ 3 および 5 のいずれかに記載の式 (I) のラセミ化合物の製法において、式 (III) のアキラルフェロセン

【化 4】



(式中、 R^2 および R^3 は請求項 1 ~ 3 および 5 に定義のとおりである) または R^1 、 R^2 および R^3 は請求項 1 ~ 3 および 5 に定義のとおりであり、そして X が水素である式 (I) のラセミモノホスフィンをラセミもしくはアキラル第三アミンの存在下に n - ブチルリチウムによる対称モノ - オルト - リチウム化に受けしめ、そして系中でモノリチウム化合物を R^1 が請求項 1 ~ 3 および 5 に定義のとおりである式 $C_1P(R^1)_2$ のクロロホスフィンと反応させ、あるいは、式 (III) の化合物からジホスフィンを製造する場合、段階的な対称ジリチウム化 / ジホスフィニルを実施することを特徴とする上記製法。

40

【請求項 10】

使用されるアミンが、 N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミンである請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式 (I) の化合物の遷移金属錯体におけるリガンドとしての使用。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式 (I) のリガンドの少なくとも 1 種を含む遷移金属錯体。

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式 (I) の化合物と遷移金属ルテニウム、ロジウム、イリジウム、ニッケル、パラジウム、白金もしくは銀との錯体。

【請求項 1 4】

請求項 1 2 または 1 3 に記載の遷移金属錯体の触媒としての使用。

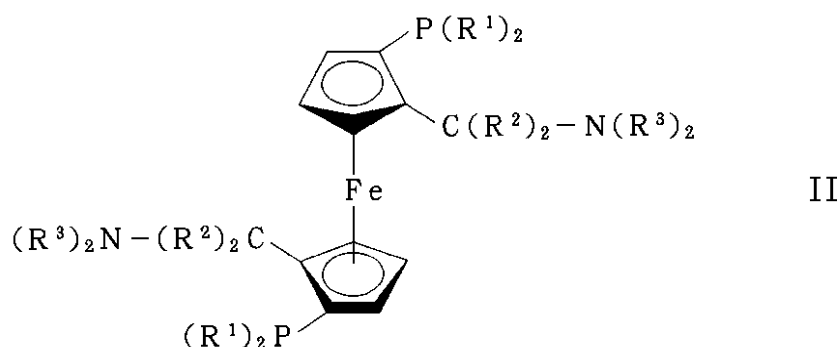
【請求項 1 5】

請求項 1 3 に記載の遷移金属錯体の不斉触媒としての使用。

【請求項 1 6】

式 (II) の化合物またはその塩。

【化 5】



式中、

置換分 R^1 はシクロヘキシル、置換されていないフェニル C_6H_5 または置換されたフェニル $C_6H_{5-n}R^n$ (ここで、 n は 1 ~ 5 であり、そして置換分 R^4 は直鎖もしくは有枝鎖の $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたはハロゲンである) であり；

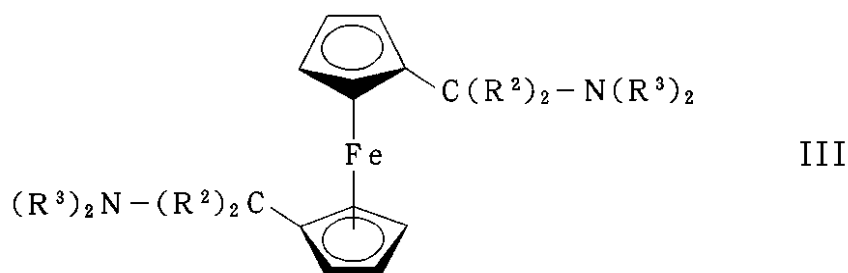
2 個のジエミナル置換分 R^2 は一緒に二重結合酸素原子 (すなわち、 $(R^2)_2 = O$ である) であるか、または各々の置換分 R^2 は単独で水素であり；

置換分 R^3 は各々単独に直鎖もしくは有枝鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、置換されていないフェニル C_6H_5 または置換されたフェニル $C_6H_{5-n}R^n$ (ここで、 n および R^4 は R^1 において先に定義したとおりである) であるか、または置換分 R^3 は相互に連結して環を形成し、この場合一緒にあった置換分 R^3 はテトラメチレン - $(CH_2)_4$ - 、ペンタメチレン - $(CH_2)_5$ - 、3 - オキサペンタメチレン - $(CH_2)_2 - O - (CH_2)_2$ - または N - メチル - 3 - アザペンタメチレン - $(CH_2)_2 - N(CH_3) - (CH_2)_2$ - である。

【請求項 1 7】

基 R^1 、 R^2 および R^3 が請求項 1 6 に定義のとおりである式 (II) の化合物の製法において、式 (III) の化合物

【化 6】



(式中、基 R^2 および R^3 は請求項 1 6 に定義のとおりである) に第三アミンの存在下第二ブチルリチウムによるオルト - リチウム化を受けしめ、そして系中でジリチウム化合物を基 R^1 が請求項 1 6 に定義のとおりである式 $C_1P(R^1)_2$ のクロロホスフィンと反応させ

ることを特徴とする上記製法。

【請求項 18】

使用されるアミンが N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミンである請求項 17 記載の方法。

【請求項 19】

請求項 16 記載の式 (II) の化合物の遷移金属錯体でのリガンドとしての使用。

【請求項 20】

請求項 16 記載の式 (II) の化合物のリガンドの少なくとも 1 種を含む遷移金属錯体。

【請求項 21】

請求項 20 記載の遷移金属錯体の触媒としての使用。

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

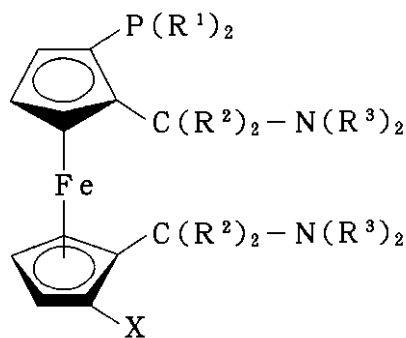
【産業上の利用分野】

本発明は、式 (I a) の光学活性およびラセミ C_2 - 対称 2, 2' - 二置換 1, 1' - ジホスフィノ - フェロセン、式 (I b) の光学活性およびラセミ不斉 1', 2 - 二置換 1 - ホスフィノ - フェロセンおよび式 (II) のアキラル 2, 2' - 二置換 1, 1' - ジホスフィノ - フェロセン、特に不斉オルト - リチウム化 (asymmetric ortho-lithiation) の原理に従ったこれらの製法、遷移金属錯体のためのリガンドとしてのこれらの使用、これらを含む遷移金属錯体、および特に不斉合成における触媒としての遷移金属錯体の使用に関する。

20

【0002】

【化 7】

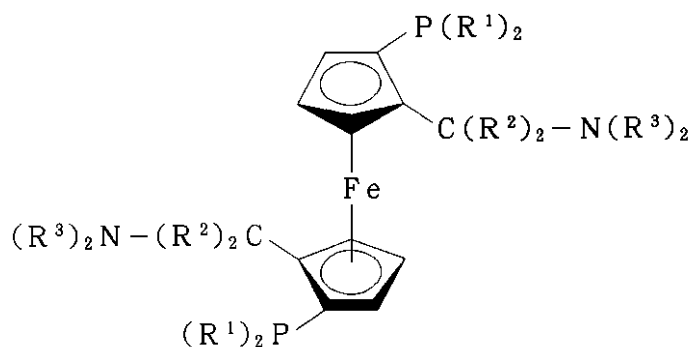


I

30

I a : $X = P(R^1)_2$

I b : $X = H$



II

40

【0003】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】

ホモキラル、不斉モノおよびジホスフィノフェロセン P P F A (式 A) および B P P F A (式 B) (式中、Me はメチル基であり、そして Ph はフェニル基である) の遷移金属錯

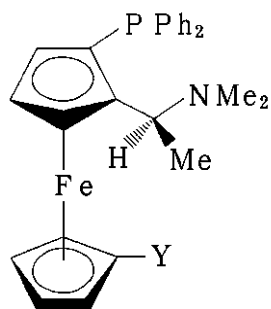
50

体は、基質がホスフィンリガンドのジメチルアミノ基との相互作用に關与し得る官能基を有していると、不斉触媒作用において高い立体選択性を生じる。かかる官能基を有していない基質は、式CのホモキラルC₂-対称ジホスフィノフェロセンをリガンドとして使用すると、高いエナンチオマー選択性を伴って反応することができる(T. Hayashi等, J. Am. Chem. Soc., 1994年, 116巻, 4221頁)。しかし、触媒作用における顕著な結果にもかかわらず、式A、BおよびCのリガンドは、工業上の適用において注目に値するものは何もみつけれられていなかった。その理由は、これらのリガンドの入手可能性が十分でなかったことに他ならないからである。光学的に純粋なリガンドを製造するのには、いずれにしても、ラセミ体の分割を実施し、そしてまた、式Cの化合物の合成では、キラルC₂-対称Cのそのアキラルメソ異性体からの複雑な分離を実施することが必要である。従って、

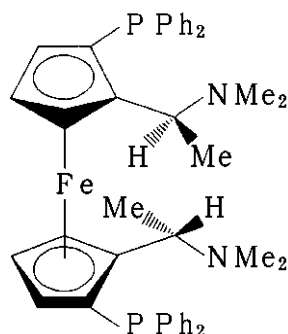
10

【0004】

【化8】



A Y=H; "PPFA"

B Y=PPh₂; "BPPFA"

C

20

【0005】

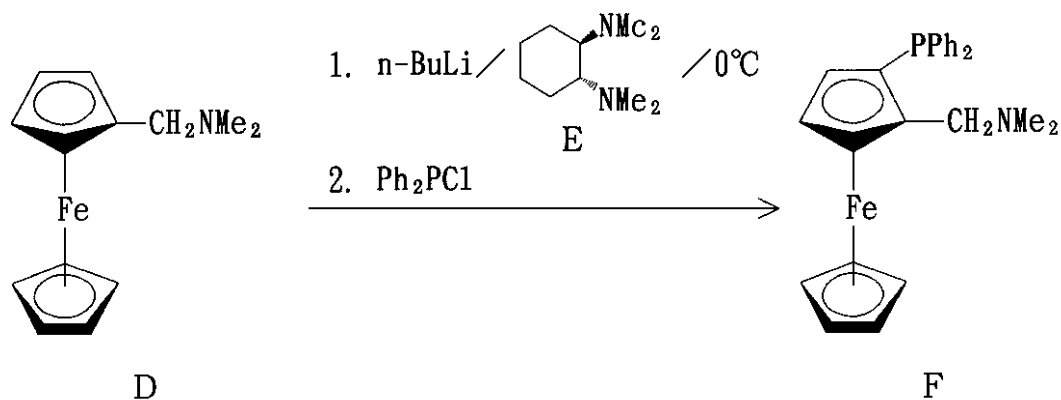
最近になって、ホモキラルリチウム塩基による置換フェロセンの不斉オルト-リチウム化によってホモキラルホスフィノフェロセンを得ようとするものが試みられてきた。例えば、式Dのジメチルアミノメチルフェロセンが、式Eのジアミン2当量の存在下n-ブチルリチウム(n-BuLi)1.5当量により、そしてクロロジフェニルホスフィン1.5~3.0当量を用いて、収率49%、62% ee以下(エナンチオマー過剰率)でジフェニルホスフィニル化されて式Fの化合物を生成した(Y. Nishibayashi等, J. Org. Chem., 1996年, 61巻, 1172頁)。また、式GのN,N-ジイソプロピルフェロセンカルボキサミドがn-BuLiの2.2当量および式Hのジアミンの2.2当量により、そしてクロロジフェニルホスフィン3.0当量を用いて、収率82%および90% eeでジフェニルホスフィニル化されて式Jの化合物を形成した(M. Tsukazaki, V. Snieckus等, J. Am. Chem. Soc., 1996年, 118巻, 685頁)。

30

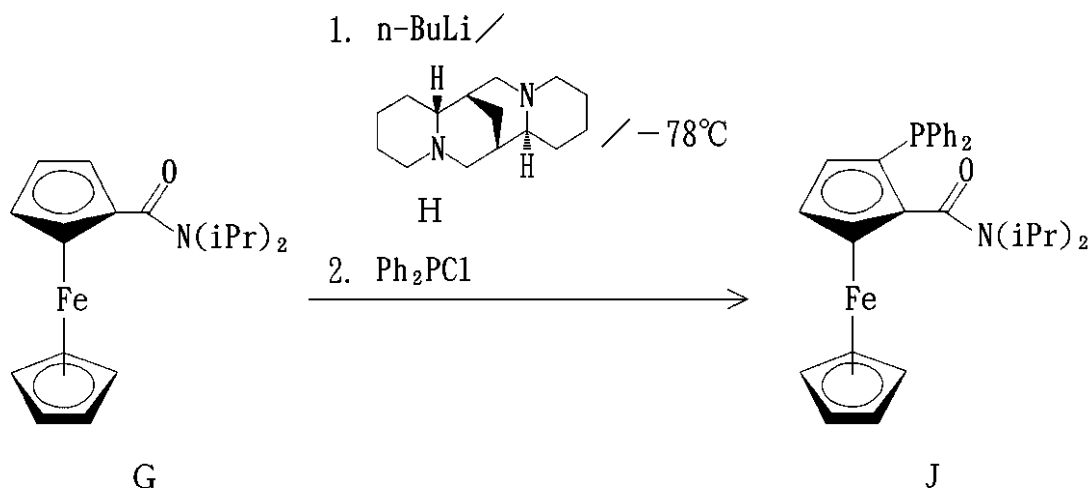
【0006】

【化9】

40



10



20

それで、フェロセンの一つの環での不斉オルト - リチウム化は取られているものの、この原理を両方の環に拡大することが可能かどうかについては何も示唆されていない。光学活性リチウム塩基を用いる不斉オルト - リチウム化法を両方のフェロセン環に適用しようとすることは未だ試みられていなかった。

30

【 0 0 0 7 】

【問題解決のための手段】

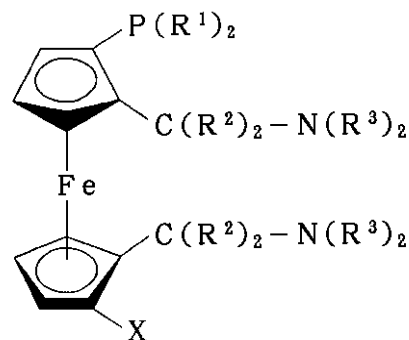
意外にも、不斉オルト - リチウム化の原理を基とするホスフィノ - フェロセンの極めて簡便な製造方法が見出された。このリチウム化はここで初めて両方のフェロセン環に適用されるものであり、また初めてキラル C_2 - 対称ジホスフィノフェロセンの不斉合成に使用されるものである。例えば市販の 1, 1' - フェロセンジカルボン酸から出発して、極めて容易に、また極度に短い合成ルートにより、新規なモノホスフィノ - およびジホスフィノ - フェロセンを得ることが可能となり、これらのフェロセンは触媒的に活性な遷移金属錯体のためのリガンドとして適当である。新規な方法を変えることにより、代わって、特に式 (I b) の光学活性 1', 2 - 二置換 1 - ホスフィノ - フェロセンもしくは式 (I a) の光学活性 2, 2' - 二置換 1, 1' - ジホスフィノ - フェロセンが容易に入手し得るようになり、または高度なジアステレオ選択的な方法でジホスフィン (I a) のアキラルメソ異性体、すなわち式 (II) の化合物が容易に入手し得るようになるものである。

40

【 0 0 0 8 】

従って、本発明によって、まず第一に、式 (I) の化合物およびその塩が提供される。

【化 1 0】



I

10

式中、

置換分 R^1 はシクロヘキシル、置換されていないフェニル C_6H_5 または置換されたフェニル $C_6H_{5-n}R^4_n$ (ここで、 n は 1 ~ 5 であり、そして置換分 R^4 は直鎖もしくは有枝鎖の $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシまたはハロゲンである) であり；

2 個のジエミナル置換分 R^2 は一緒に二重結合酸素原子 (すなわち、 $(R^2)_2 = O$ である) であるか、または各々の置換分 R^2 は単独で水素であり；

置換分 R^3 は各々単独に直鎖もしくは有枝鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、置換されていないフェニル C_6H_5 または置換されたフェニル $C_6H_{5-n}R^4_n$ (ここで、 n および R^4 は R^1 において先に定義したとおりである) であるか、または置換分 R^3 は相互に連結して環を形成し、この場合一緒になった置換分 R^3 はテトラメチレン - (CH_2)₄ -、ペンタメチレン - (CH_2)₅ -、3 - オキサペンタメチレン - (CH_2)₂ - O - (CH_2)₂ - または N - メチル - 3 - アザペンタメチレン - (CH_2)₂ - N(CH_3) - (CH_2)₂ - であり；

20

置換分 X は水素または $P(R^1)_2$ である。

【0009】

式(I)およびその他の式、例えば式(II)で示されたコンホメーションは、新規な化合物が特定の条件下で実際に存在しているコンホメーションとは必ずしも対応するものではなく、このことは例えば X 線構造解析から明らかである。これらの式はフェロセン系での置換分の配置を説明するのに役立つだけであり、特別な立体配置に関して限定しているものと解すべきではない。新規化合物の様々なコンホメーションが、就中、殊に両方の環を通る回転軸のまわりを 2 個のフェロセン環の一つが回転することにより、得られるものである。この軸に関していずれのコンホメーションが実際に存在するかは、個々の事情に左右される。本発明は、構造式で説明される特別の配置もしくはコンホメーション (配座) とは無関係に、式(I)および(II)のすべての化合物 (およびそれらの錯体) を包含していることは言うまでもない。

30

【0010】

まず、本発明は式(I)の遊離の化合物、すなわち塩ではない化合物を包含する。しかし、第二に、本発明は式(I)の化合物の塩をも包含する。例えば、式(I)の化合物、殊に塩基性基を包含する化合物、すなわち、例えば R^2 が水素である化合物については、無機および有機酸、殊に非酸化性酸と酸付加塩を形成することが可能である。適当な酸の例には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などがある。塩は常法、例えば成分を溶媒もしくは希釈剤中で組み合わせることにより製造することができる。一般に、本発明は、式(II)の化合物がその他の分子もしくはイオンもしくは原子との付加体の形態、よくあるケースとして、例えば金属イオンとの錯体もしくは酸 - 塩基付加体である場合でも、該化合物(II)を包含しているものである。

40

【0011】

本発明は、式(I)の化合物のすべての立体異性体の形態、すなわちすべてのエナンチオマーおよびジアステレオマーを包含し、そして、特に、本発明は一つのエナンチオマーならびに他のエナンチオマーの両方を包含している。式(I)の化合物は、フェロセン上の置換

50

分の配置から生じるキラリティ以外には、さらに他のキラリティ要素を有していない場合もある。しかし、例えば、 R^1 および R^3 に追加の不斉炭素原子が存在することもあり得る。それで、これらの原子は互いに独立してRもしくはS配置を有していてもよい。エナンチオマーは、純粋なエナンチオマーの形態およびラセマートの形態もしくはいかなる比率であってもよいエナンチオマーの混合物の形態、殊に高いエナンチオマー過剰率を有する混合物の形態の両方で包含されている。同様に、純粋な形態およびいかなる比率であってもよい混合物で、すべてのジアステレオマーが包含される。

本発明は同じく実験式が異なる2種またはそれを超える式(I)の化合物の混合物、殊にXが水素である式(I)の化合物およびXが $P(R^1)_2$ である式(I)の相当する化合物の混合物を包含し、この場合すべての化合物はその上にすべての立体異性体の形態で存在することができる。

10

【0012】

$C_1 \sim C_4$ -アルキルの例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、第二ブチル、イソブチルおよび第三ブチルがあり； $C_1 \sim C_4$ -アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、第二ブトキシ、イソブトキシおよび第三ブトキシがある。置換されたフェニル基において、置換分はいずれの位置にあってもよく；一置換の場合、オルト、メタもしくはパラ位；二置換の場合、例えば、3,4もしくは3,5位である。フェニル環が基 R^4 でいくつも置換されている場合、基 R^4 は同一または異なっていてよい。フェニル環の置換分の数 n は1、2、3、4もしくは5であり得る。置換されたフェニル基のうちでは、一置換フェニル環が好ましい。

20

他に指定のない限り、ハロゲンハフッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素である。

【0013】

式(I)の化合物中の基 $P(R^1)_2$ の2個の基 R^1 は同一または異なっていてよい。本発明の好ましい態様では、これらは同一である。窒素原子上の2個の基 R^3 も、互いに連結して環を形成していないときは、同一または異なっていてよい。2個の基 R^3 が互いに連結して環を形成している場合、同じ窒素原子に結合している2個の基 R^3 が互いに連結されていることを意味し、それで、基 $N(R^3)_2$ はピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノもしくはN-メチルピペラジノである。

式(I)の化合物中の R^1 は好ましくはシクロヘキシル、フェニル、*p*-トリル、第三ブチルフェニルもしくは*p*-ハロフェニル(この場合、ハロゲンはフッ素、塩素もしくは臭素である)である。特に好ましい R^1 はフェニルである。

30

【0014】

式(I)の化合物での2個の基 R^2 は好ましくは一緒に二重結合酸素原子(すなわち、 $(R^2)_2$ が $=O$ である)である。

式(I)の化合物での R^3 は好ましくはイソプロピル、シクロヘキシルもしくはフェニルであり、または2個の基 R^3 は一緒に $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ もしくは $-(CH_2)_2-N(CH_3)-(CH_2)_2-$ が好ましく；特に好ましい R^3 はイソプロピルである。

式(I)の化合物でのXは好ましくは水素もしくは基 $P(R^1)_2$ (ここで R^1 は先に記載した好ましい定義を有する)である。

40

【0015】

式(I)の好ましい化合物は、置換分の1種または2種以上が好ましい定義を有する化合物である。特に好ましいのは、置換分 R^1 がシクロヘキシル、フェニル、*p*-トリル、*p*-第三ブチルフェニルまたはハロフェニル(ここで、ハロゲンはフッ素、塩素もしくは臭素である)であり；

2個の置換分 R^2 は一緒に二重結合酸素原子(すなわち、 $(R^2)_2$ が $=O$ である)であるか、または各々の置換分 R^2 は単独で水素であり；

置換分 R^3 はイソプロピル、シクロヘキシルもしくはフェニルであるか、または2個の置換分 R^3 は一緒に $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ もしくは $-($

50

$\text{CH}_2)_2 - \text{N}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_2 -$ であり；

置換分Xは水素もしくは $\text{P}(\text{R}^1)_2$ 〔ここで、 R^1 はシクロヘキシル、フェニル、p-トリル、p-第三ブチルフェニルもしくはp-ハロフェニル（この場合、ハロゲンハフッ素、塩素もしくは臭素である）である〕である式(I)の化合物である。

【0016】

R^1 がフェニルであり、2個の置換分 R^2 が一緒に二重結合酸素原子（すなわち、 $(\text{R}^2)_2 = \text{O}$ である）であり、 R^3 がイソプロピルであり、そしてXが水素もしくは $\text{P}(\text{フェニル})_2$ である式(I)の化合物が、非常に特に好ましい。

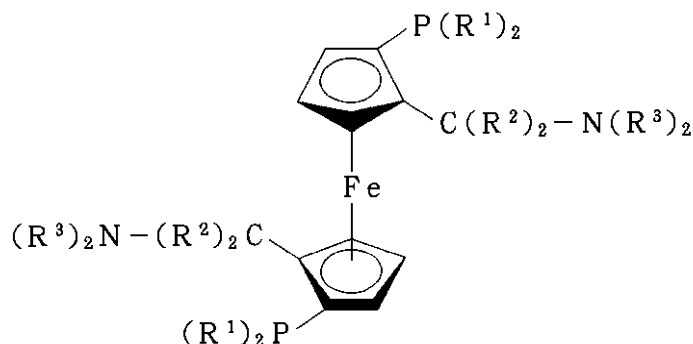
さらにまた、一方では光学活性形態の式(I)の化合物、また他方ではラセミ形態の式(I)の化合物が好ましい。

上述したコメントは対応して好適な化合物に適用され；ここでも、適宜、すべての立体異性体形態およびいかなる比でもよいそれらの混合物、そしてまた化合物の塩が含まれる。

【0017】

さらに、本発明によれば、式(II)の化合物およびその塩が提供される。

【化11】



II

〔式中、

置換分 R^1 はシクロヘキシル、置換されていないフェニル C_6H_5 または置換されたフェニル $\text{C}_6\text{H}_{5-n}\text{R}^4_n$ （ここで、 n は1～5であり、そして置換分 R^4 は直鎖もしくは有枝鎖の $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシまたはハロゲンである）であり；

2個のジェミナル置換分 R^2 は一緒に二重結合酸素原子（すなわち、 $(\text{R}^2)_2 = \text{O}$ である）であるか、または各々の置換分 R^2 は単独で水素であり；

置換分 R^3 は各々単独に直鎖もしくは有枝鎖 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、置換されていないフェニル C_6H_5 または置換されたフェニル $\text{C}_6\text{H}_{5-n}\text{R}^4_n$ （ここで、 n および R^4 は R^1 において先に定義したとおりである）であるか、または置換分 R^3 は相互に連結して環を形成し、この場合一緒になった置換分 R^3 はテトラメチレン- $(\text{CH}_2)_4$ -、ペンタメチレン- $(\text{CH}_2)_5$ -、3-オキサペンタメチレン- $(\text{CH}_2)_2 - \text{O} - (\text{CH}_2)_2$ -またはN-メチル-3-アザペンタメチレン- $(\text{CH}_2)_2 - \text{N}(\text{CH}_3) - (\text{CH}_2)_2$ -である〕。

【0018】

式(I)の化合物の場合の如く、本発明はまず式(II)の遊離の化合物、すなわち塩ではない化合物を包含する。しかし、本発明は第二に式(II)の化合物の塩をも包含する。例えば、式(II)の化合物、殊に塩基性基を包含する化合物、すなわち、例えば R^2 が水素である化合物については、無機および有機酸、殊に非酸化性酸を酸付加塩を形成することが可能である。適当な酸の例には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などがある。塩は常法、例えば成分を溶媒もしくは希釈剤中で組み合わせることにより製造することができる。一般に、本発明は、式(II)の化合物がその他の分子もしくはイオンもしくは原子との付加体の形態、よくあるケースとして、例えば金属イオンとの錯体もしくは酸-塩基付加体である場合でも、該化合物を包含しているものである。

【 0 0 1 9 】

式(II)のアキラル化合物は式(I a)のキラル化合物のメソ異性体を構成している。本発明によれば、いずれの比でもよい式(II)の化合物および式(I)の化合物からなる混合物もまた提供される。式(I)の化合物に関して前文に掲げた立体異性体形態および混合物についてのコメントは対応してここで適用される。従って、化合物はすべての立体異性体形態でも存在することができ、混合物は化合物の2種以上、例えば式(I a)、(I b)および(II)の化合物を互いに一緒に包含することができる。

【 0 0 2 0 】

式(I)の化合物での基、例えば、アルキル基、アルコキシ基、フェニル基もしくはハロゲン、あるいは数 n に関する上述したコメントは同じく式(II)の化合物の基に適用される。その上、基 R^1 、 R^2 および R^3 の好ましい定義、および式(I)の好ましい化合物に係る上述したコメントは対応して式(II)の化合物に適用される。

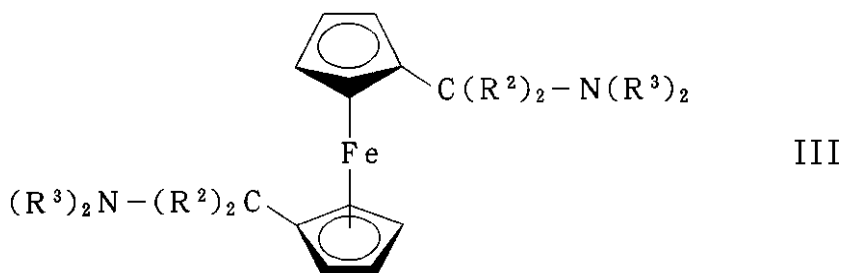
【 0 0 2 1 】

本発明によれば、式(I)および(II)の化合物の製法も提供される。特に、本発明によれば、光学活性形態、殊に高い光学純度での式(I a)および(I b)の化合物の製法が提供される。これらの方法は、式(I a)の化合物の製造の場合、二度の不斉オルト - リチウム化を包含し、また、式(I b)の化合物の製造の場合、単一の不斉オルト - リチウム化を包含する。新規な方法により、キラルもしくはアキラルであってよいリチウム塩基の性状および量を変えることによって、また正確なリチウム化プロセスを変化させることによって、具体的には例えば式(I a)の光学活性 C_2 - 対称ジホスフィンもしくは式(I a)のジホスフィンのアキラルメソ異性体、すなわち式(II)の化合物、または式(I b)の光学活性不斉モノホスフィンを非常に高い化学選択性、ジアステレオ選択性およびエナンチオ選択性をもって製造することが可能である。しかし、本発明はまた式(I)の相当するラセミ化合物の類似した製造をも包含する。

【 0 0 2 2 】

新規な製法の直接の出発物質として、式(III)の化合物を使用することができる。

【 化 1 2 】



式中、置換分 R^2 および R^3 は先の定義のとおりである。

式(III)の化合物は、市販の 1, 1' - フェロセンジカルボン酸から得ることができる。これは、文献既知の方法で高収率で一段階で反応させて、2個のジエミナル基 R^2 が一緒に二重結合酸素原子である式(III)のフェロセンジアミドとする。この際、アミド基 R^3 は文献既知の方法で前述した R^3 の全定義範囲内で変化させることができ、これには商業上容易に入手し得るアミン $H N(R^3)_2$ の変化を必要とするだけである (P. J. Hammond等, J. Organomet. Chem., 1986年, 306巻, 307頁; P. D. Beer等, J. Organomet. Chem., 1988年, 350巻, C15; J. C. Medina等, J. Am. Chem. Soc., 1991年, 113巻, 365頁; J. T. Yli-Kauhialuoma等, J. Am. Chem. Soc., 1995年, 117巻, 7041頁; W. Zhang等, Tetrahedron, Asymmetry, 1996年, 7巻, 451頁)。式(III)のジアミド、すなわち2個の基 R^2 が一緒に二重結合酸素原子である式(III)の化合物は種々の還元剤、好ましくはボラン - テトラヒドロフラン錯体を用いて文献既知の方法に従って高収率で各々の R^2 が単独で水素である式(III)の相当するジアミンに還元することができる。

【 0 0 2 3 】

置換分 R^2 および R^3 が先の定義のとおりである式(III)の化合物と n - ブチルリチウムと

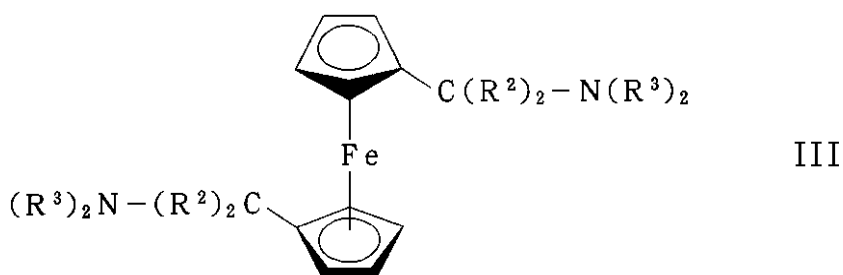
の第三アミン、好ましくはキレート第三ジアミンの存在下での反応が、リチウム塩基を大過剰（基質IIIに対して>4当量）使用しても、ほとんど完全なモノ-オルト-リチウム化を伴って生じることが見出された。基 R^1 が先の定義のとおりである式C1P(R^1)₂のクロロホスフィンを次いで反応混合物に加えると（このクロロホスフィンとは既知の方法もしくはそれに類似した方法で入手できるし、また大多数の場合商業上入手できる）、式(Ib)の化合物が高収率で得られる。リチウム塩基がn-ブチルリチウムと光学的に純粋な(ホモキラル)第三アミン、好ましくは光学的に純粋なキレート第三ジアミンとの反応によって得られるときは、高いエナンチオ選択性をもって式(Ib)の化合物が形成される。実施例から明らかな如く、このエナンチオ選択性は適切な反応条件下では高いものであって[>80% ee (ee = エナンチオマー過剰率)]、式(Ib)の化合物が、直接良好な収率で光学的に純粋な形態(98% ee)で、または唯一度の再結晶後に、得ることができる。リチウム塩基がn-ブチルリチウムとラセミもしくはアキラル第三アミンとの反応で得られるときは、他は同一の反応条件下で式(Ib)の化合物がラセミ形態で形成される。

10

【0024】

従って、本発明によれば、基 R^1 、 R^2 および R^3 が先の定義のとおりであり、そしてXが水素である式(I)の光学活性モノホスフィンの製造方法が提供される。この製法は、式(II)の化合物

【化13】



20

(式中、基 R^2 および R^3 は先の定義のとおりである)をホモキラル第三アミンの存在下にn-ブチルリチウムを用いて不斉モノ-オルト-リチウム化に受けしめ、そして系中でキラルモノリチウム化合物を基 R^1 が先の定義のとおりである式C1P(R^1)₂のクロロホスフィンと反応させることを特徴とする。

30

【0025】

所望により、次に、式(I)の生成物の光学純度を再結晶によりさらに増大させる。新規な方法により最初得られた式(I)の生成物の光学純度は個々の事情により、例えば置換分および反応条件により左右される。多くの場合、企図されている用途について増大が必要でないほどすでに十分に高いものである。しかし、光学純度を増大させることが所望されるならば、例えば、当業者が熟知している条件下で再結晶させることによって行われ、この場合唯一度の再結晶で十分なことが多い。

【0026】

具体的には、不斉反応は例えば次の如くして実施することができる。光学的に純粋な第三アミン、好ましくは光学的に純粋なキレート化可能な第三ジアミンを不活性ガス雰囲気（好ましくは、窒素またはアルゴン）下に好ましくは-78乃至室温の温度、特に好ましくは-78 ~ 0、非常に特に好ましくは-78 ~ -40の温度で、不活性、非配位性もしくは弱配位性溶媒中の初充填物として導入する。特に好ましいアミンはジアミン例えばスパルティン、トランス-N,N,N',N'-テトラメチル-1,2-シクロヘキサジアミン、N,N,N',N'-テトラメチル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン、1-メチル-2-(ピペリジノメチル)ピロリジン、O-アルキル-ジヒドロキニジンまたはO-アルキル-ジヒドロキンコニジンである。スパルティンは非常に特に好ましい。アミンは(+)-異性体もしくは(-)-異性体として使用することができる。アミンは式(III)の出発物質を基にして、好ましくは1.2 ~ 5当量の量で使用され、特に好ましくは1.5

40

50

～ 4 当量の量、非常に特に好ましくは 1.5 ～ 2 当量の量で使用される。好ましい溶媒は、脂肪族および芳香族炭化水素およびエーテルであり、特に好ましいのは、トルエン、ジエチルエーテル、メチル第三ブチルエーテルおよびジイソプロピルエーテルである。次に、アミンに不活性溶媒中の n - ブチルリチウムの溶液、好ましくはペンタン、ヘキサンもしくはシクロヘキサン中の 1 ～ 10 モル溶液、特に好ましくはヘキサン中の 1.6 ～ 2.5 モル溶液を加える。n - ブチルリチウムの量は式(III)の出発物質を基にして好ましくは 1.2 ～ 5 当量、特に好ましくは 1.5 ～ 4 当量、非常に特に好ましくは 1.5 ～ 2 当量である。n - ブチルリチウムのモル量について、キラルアミンの量と同等であるか、もしくは若干少な目の量が好ましく、その結果 n - ブチルリチウムが全てキラルアミンと会合することとなる。短時間の攪拌後、式(III)の出発物質を純粋な物質として、もしくは例えば上記の溶媒の 1 種に溶解して加える。添加速度は限定的なものではない。反応温度を冷却により維持する。普通 15 分乃至 2 時間（最適時間は n - ブチルリチウムおよびキラルアミンの過剰量が多くなるにつれて短くなる）後に、式 $C_1P(R^1)_2$ のクロロホスフィン

を純粋な物質として、もしくは例えば上記の溶媒の 1 種の溶液として加える。添加速度はまず限定的なものではない。液体クロロホスフィンを純粋な物質として 5 ～ 15 分間かけて滴加することが好ましく、そのために反応温度を冷却により容易に維持できる。攪拌は一般には 15 ～ 90 分間続ける。最適反応時間は溶媒および置換分 R^1 、 R^2 および R^3 によって左右され、そして試料を取り出し、例えば、式(III)の化合物の消滅および式 (I b) の化合物の形成を基にして薄層クロマトグラフィー分析により容易に定めることができる。生成物を単離するには、反応混合物を好ましくは酸性条件下に水性処理に受けしめる。例えば、反応終了後、反応混合物をまず 0 ～ 25 の温度もしくは室温に加熱し、次にこれに例えば過剰量の塩化アンモニウム (NH_4Cl) の飽和水溶液を加えることによって処理する。しかしながら、例えば塩化アンモニウム溶液をより低い温度で加え、次いで加熱を実施することも可能である。これらの二通りの操作の結果はごく僅かしか異なっていない。例えば抽出による水性標準処理によって、最後には式 (I b) の光学活性モノホスフィンが収得される。得られた生成物は、単離された固体として大気に対して事実上反応性を有していないが、溶液中では中程度の反応性を有している（ホスフィンオキシドの形成）。従って、抽出は、好ましくは不活性ガス雰囲気中で、もしくは大気作用し得る期間を最小限にして、行われる。

【 0 0 2 7 】

実施例からわかるように、この操作により（例えば、基 R^2 が一緒に二重結合酸素原子であり、かつ R^3 がイソプロピルである式(III)の出発物質について、n - ブチルリチウム 4.40 当量および (-) - スパルティン 4.45 当量を用いても、- 70 乃至 - 78 の温度で 1 時間のリチウム化時間、またクロロジフェニルホスフィンを用いて）式 (I b) のモノホスフィンの 85 % 以上および式(II)および（または）(I a) のジホスフィン 15 % 以下を生じる。この場合、粗生成物は 80 % e e を有し、標準の精製技術によりさらに精製することができる。検討中の実施例では、例えば、熱 n - ヘプタンからの再結晶により、収率 58 %、98.5 % e e で式 (I b) の分析上純粋な化合物が得られる。光学純度はキラル相での HPLC を用いて確実に測定することができる。n - ブチルリチウム / スパルティンの過剰量を少なくし、またリチウム化時間を短くすることにより、粗生成物中の式 (I b) のモノホスフィンの比率がさらに増大する。実施例からも明らかとなり、式(III)の同じ出発物質(基 R^2 および R^3 の同じ定義を有する) から、n - ブチルリチウム 1.9 当量および (-) - スパルティン 2.0 当量を用いトルエン中 - 70 乃至 - 78 で 45 分のリチウム化時間、クロロジフェニルホスフィンを用いて、式 (I b) のモノホスフィン 93 % 以上が結果として生じ、このものは粗生成物としても 91 % e e を有している。次いで、一度再結晶すると式 (I b) の光学的に純粋な (99 % e e) 生成物が 75 % の収率で得られる。

【 0 0 2 8 】

上記反応を、溶媒としてエーテル中、例えばスパルティンのような光学活性アミンの代わりにアキラルジアミンの N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA

を用いてその他は上記実施例に記載したのと同じ条件下で、実施すると、式(I b)のラセミ化合物が収率79%で得られる。

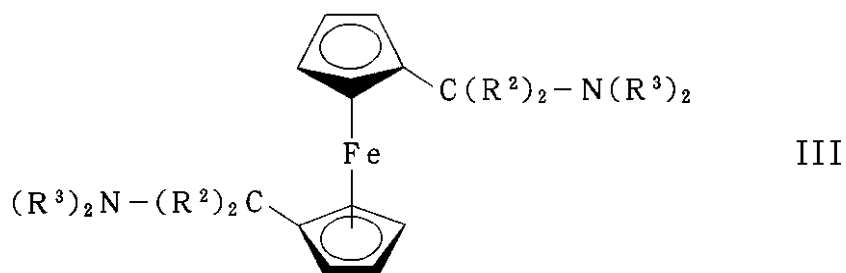
【0029】

式(III)の基質の不斉リチウム化/ホスフィニル化を、n-ブチルリチウムの代わりに第二ブチルリチウムを用いる以外は前述したのと同じ条件下で、実施すると、式(II)の相当するメソ-ジホスフィンが高い化学選択性およびジアステレオ選択性で得られる。式(I a)のキラルC₂-対称ジホスフィンおよび式(I b)のモノホスフィンが、リチウム塩基の過剰量を3.0当量に減少したとしても、これらの条件下では極微量形成される。式(I a)の化合物に関連して式(II)の化合物のための高いジアステレオ選択性は全く意外なことである。フェロセンの上方および下方の環での2ヶ所のオルト-リチウム化が事実同じホモキラルリチウム塩基、sec-ブチルリチウムにより生じていなければならないところ、オルト-リチウム化/ホスフィニル化が下方のフェロセン環で起こり、またそれとは全く逆のエナンチオ選択性が上方のフェロセン環で起こっている。

【0030】

従って、本発明によれば、さらに、基R¹、R²およびR³が先の定義のとおりである式(II)の化合物の製法が提供される。この製法は、式(III)の化合物

【化14】



(式中基R²およびR³は先の定義のとおりである)を第三アミン、好ましくはキレート化可能な第三ジアミン、特に好ましくはアキラルもしくはラセミのキレート化可能な第三ジアミン例えばN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)の存在下にsec-ブチルリチウムによるオルト-リチウム化に受けしめ、そして系中でジリチウム化合物を基R¹が先の定義のとおりである式C1P(R¹)₂のクロロホスフィンと反応させることを特徴とする。

【0031】

式(I b)の化合物の製法についての上述したコメント例えばアミン、溶媒、量もしくは反応温度に関するコメントはこの場合にも対応して適用される。しかし、この場合のように製法においてフェロセンの二度のリチウム化/ホスフィニル化を達成することを目的とする場合、使用するリチウム化試薬の最小量は言うまでもなくより多いものであり、式(II)の出発物質を基にして、少なくとも2当量である。式(II)のジホスフィンの大多数は事実上水に不溶であり、そして上述した反応溶媒に難溶乃至非常に適度に可溶である。上述した実施例に記載の如く、反応混合物を塩化アンモニウム水溶液の添加により処理すると、式(II)の化合物が析出し、多くの場合簡単な吸引濾過により単離することができる。

【0032】

実施例から明らかなように、これにより、例えば基R²と一緒に二重結合酸素原子であり、そしてR³がイソプロピルである式(III)の出発物質について、エーテル中-70乃至-78で2時間のリチウム化時間、クロロジフェニルホスフィンを用いて、sec-ブチルリチウムおよび(-)-スパルティンを用いると、結果として化合物(II):化合物(I a)の比が約95:5である粗生成物が生じる。この比は種々の方法により不一致なしに測定された。再結晶により、75%収率で純粋なメソ-ジホスフィンが得られる。スペクトルを用いる他に、式(II)の化合物の構造は単結晶X線構造解析により確認する。スパルティンの代わりにアキラルジアミンTMEDAを用いると、式(II)のメソ-ジホスフィンが同一高ジアステレオ選択性で64%収率で得られる。

【 0 0 3 3 】

対照的に、上述の如くして得られた式 (I b) の光学活性モノホスフィン形成されたのと同じ条件に再度おくことによって、式 (II) の出発物質の不斉ジリチウム化 / ジホスフィニル化を一度にではなく段階的に実施すると、非常に高いジアステレオ選択性を有して、式 (I b) のモノホスフィンの実質的には定量的な変換を伴って式 (I a) の光学的に純粋なキラル C_2 - 対称ジホスフィンが得られる。n - ブチルリチウムおよびホモキラル第三アミンから形成されるキラルリチウム塩基によって誘起される二段階モノリチウム化 / モノホスフィニル化が下方および上方フェロセン環で同一のエナンチオ選択性をもって生じる。

【 0 0 3 4 】

従って、本発明によれば、基 R^1 、 R^2 および R^3 が先の定義のとおりであり、そして X が $P(R^1)_2$ である式 (I) の光学活性 C_2 - 対称ジホスフィンの製法が提供される。この製法は、基 R^1 、 R^2 および R^3 が先の定義のとおりであり、そして X が水素である式 (I) の光学活性モノホスフィンにホモキラル第三アミンの存在下に n - ブチルリチウムによる不斉モノ - オルト - リチウム化を受けしめ、そして系中でキラルモノリチウム化合物を基 R^1 が先の定義のとおりである式 $ClP(R^1)_2$ のクロロホスフィンと反応させることを特徴とする。

【 0 0 3 5 】

所望により、この場合も、式 (I) の生成物の光学純度はその次に再結晶によってさらに増大させる。新規な方法によって当初に得られる式 (I) の生成物の光学純度はまた個々の事情、例えば置換分および反応条件によって左右される。この場合も同じく、新規な方法により直接得られる生成物の光学純度は多くの場合企図された用途のためにさらに増大させる必要がないほどにすでに高いものである。光学純度を増大させることが所望されるならば、これは当業者が熟知している条件下で再結晶させることによって行われ、ここでは多くの場合唯一度の再結晶で十分である。

【 0 0 3 6 】

式 (I b) の化合物の製法についての上述したコメント例えばアミン、溶媒、量もしくは反応温度に関するコメントはこの場合に対応して適用される。式 (II) のメソ - ジホスフィンと同様、式 (I a) の C_2 - 対称ジホスフィンの大多数も水に実質的に不溶であり、上述した反応溶媒には中程度の溶解度を有している。実施例によって記載のように処理を実施すると、これらジホスフィンはそれ故に通常の抽出好ましくは塩化メチレンによる抽出のみではなく、往々にして簡単な吸引濾過によっても単離することができる。しかし、この場合、小量乃至著しい量の収量の低下が考慮に入れられなければならない。現在まで検討された実施例では、溶液中の式 (I a) の粗ジホスフィンは式 (II) のメソ - ジホスフィンよりも空気に対してより反応性であったが、式 (I a) の精製化合物は固体として実質的には空気に対して反応性を示さずに、溶液中で中程度の空気反応性を示した。

【 0 0 3 7 】

実施例から明らかなように、これにより、例えば R^1 がフェニルであり、2 個の基 R^2 が一緒に二重結合酸素原子であり、 R^3 がイソプロピルであり、そして X が水素であり、そして 98.5 % ee を有する式 (I b) の出発物質から出発し、エーテル中で n - ブチルリチウム 2.1 当量および (-) - スパルティン 2.2 当量を用い、- 70 乃至 - 78 で 30 分のリチウム化時間でクロロジフェニルホスフィンを用いると、実質的に定量的な式 (I b) の出発物質の変換を伴って、粗生成物が生じる。この生成物は 97 : 3 の比の式 (I a) の C_2 - 対称ジホスフィンおよび式 (II) のメソ - ジホスフィンからなる。この比は種々の方法により不一致なしに測定された。粗生成物は、式 (I a) の化合物を理論値の > 90 % 含有している。第二のリチウム化 / ホスホリル化工程のための出発物質として、式 (I b) の光学的に純粋なものでなくむしろラセミのモノホスフィンを使用すると、ホモキラルアミンを用いて式 (I a) の光学活性 C_2 - 対称ジホスフィンが式 (II) の相当するメソ - ジホスフィンとの混合物で得られる。第二のリチウム化工程での出発物質が式 (I b) のラセミモノホスフィンであり、そしてアキラルアミンを用いると、式 (I a) のラ

10

20

30

40

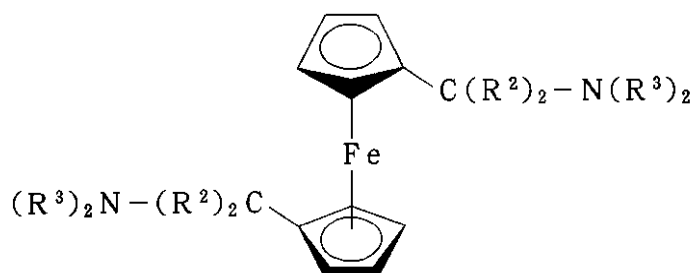
50

セミジホスフィンが得られる。

【 0 0 3 8 】

X が $P(R^1)_2$ である式 (I) の光学活性 C_2 - 対称化合物を製造するには、当初に形成されたモノホスフィンを単離することなく、例えばワンポット(one-pot)方法で両方のオルト - リチウム化 / ホスフィニル工程を実施することができる。この方法はまた本発明によって提供されるものであり、式 (III) の化合物

【 化 1 5 】



III

10

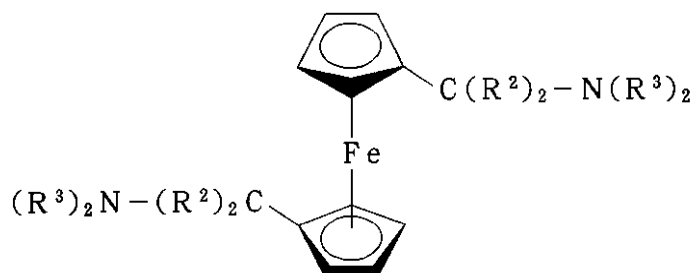
(式中、 R^2 および R^3 は先の定義のとおりである) をまずホモキラル第三アミン例えばスバルティンの存在下に n - ブチルリチウムで脱プロトン化し、次に R^1 が先の定義のとおりである式 $C_1P(R^1)_2$ のクロロホスフィンを、好ましくはできるだけ小過剰量で使用して、ホスフィニル化し、次いで得られたモノホスフィンを単離することなく n - ブチルリチウムを再び加えて第二の脱プロトン化を実施し、そして最後に式 $C_1P(R^1)_2$ のクロロホスフィンを再び加えて第二のホスフィニル化を実施することを特徴とする。この方法もまた対応して式 (Ib) および (II) の化合物の製造について上述したコメント例えばアミン、溶媒、量、反応温度もしくは適宜純度増大のために実施される再結晶に関連するコメントに従うものである。

20

【 0 0 3 9 】

最後に、本発明によれば、基 R^1 、 R^2 、 R^3 および X が先の定義のとおりである式 (I) のラセミ化合物、すなわち、ラセミモノホスフィンの場合 X が水素である化合物およびラセミ C_2 - 対称ジホスフィンの場合 X が $C_1P(R^1)_2$ である化合物の製法が提供される。この製法は、式 (III) のアキラルフェロセン

【 化 1 6 】



III

30

(式中、基 R^2 および R^3 は先の定義のとおりである) もしくは X が水素である式 (I) のラセミモノホスフィンを、ラセミもしくはアキラル第三アミンの存在下例えば N,N,N',N' - テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) の存在下に n - ブチルリチウムを用いる対称モノ - オルト - リチウム化に受けしめ、そして系中でモノリチウム化合物を R^1 が先の定義のとおりである式 $C_1P(R^1)_2$ のクロロホスフィンと反応させるか、または、式 (III) の化合物からジホスフィンを製造する場合、段階的な対称ジリチウム化 / ジホスフィニル化を実施することを特徴とする。この方法についても上述したコメントが同様に適用される。

40

【 0 0 4 0 】

基 R^2 が水素である式 (I) および (II) のモノホスフィンおよびジホスフィンは、例えば、基 R^2 が水素である式 (III) の N,N' - 二置換 1,1' - ビス (アミノメチル) フェロセンの不斉オルト - リチウム化によるのみではなく、2 個の基 R^2 が一緒に二重結合酸素原子

50

である式(I)および(II)の対応するビスアミドの還元によっても製造することができる。還元は種々の還元剤を用いる既知の技術に従って実施することができる。これは好ましくはボラン-テトラヒドロフラン錯体で実施される。この場合、当初の生成物は基 R^2 が水素である式(I)および(II)の化合物のボラン付加体であり、これから次にそれ自体既知の方法で遊離のホスフィンもしくは遷移金属触媒を製造することができる(A. R. Mucs, K. R. Campos, D. A. Evans, J. Am. Chem. Soc., 1995年, 117巻, 9075頁)。

【0041】

式(I)および(II)の新規化合物は触媒活性遷移金属錯体のためのリガンドとして適当である。従って、本発明は、遷移金属錯体の製造に関連したリガンドとしての式(I)および(II)の化合物の使用および該錯体のリガンドとしての該化合物の使用をも包含するものである。好適な遷移金属元素は、元素ルテニウム、ロジウム、イリジウム、ニッケル、パラジウム、白金、銀、銅および金であり、特に好ましいのは元素ルテニウム、ロジウム、イリジウム、ニッケル、パラジウム、白金および銀である。本発明は特にキラル遷移金属錯体でのリガンドとして式(I)のキラルおよび(または)光学活性化合物を使用することを包含するものである。文献(これらの文献を該当する点で参考として全体を本文に挿入する)記載の通常の操作によれば、新規化合物、殊に式(I)の光学活性ホスフィン(式A、BおよびCのHayashiリガンドと同様に反応して遷移金属の単離錯体もしくは系中錯体、特に好ましくは、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、ニッケル、パラジウム、白金もしくは銀の錯体を形成することができる(T. Hayashi等, Tetrahedron Lett, 1980年, 21巻, 1871頁およびJ. Am. Chem. Soc., 1982年, 104巻, 180頁; W. R. Cullen等, Organometallics, 1985年, 4巻, 346頁; Ferrocenes, A. TogniおよびT. Hayashi(編), VCH, Weinheim, 1995年; H-U. Blaser, F. Spindler, Chimia, Oggi 1995年, 6月, 11頁; N. C. Zanetti, F. Spindler, J. Spencer, A. Togni, G. Rihs, Organometallics, 1996年, 15巻, 860頁参照)。光学的に純粋なもしくは実質的に純粋な遷移金属錯体を製造するための式(I)の光学的に純粋なもしくは実質的に純粋な化合物の使用および該錯体でのリガンドとしての前記化合物の使用が好ましい。しかしながら、本発明は同様にラセミもしくはアキラル遷移金属錯体の製造に関連して式(I)のラセミ化合物および式(II)のアキラル化合物の対応する使用、および前記錯体でのリガンドとしての使用を包含し、またルテニウム、ロジウム、イリジウム、ニッケル、パラジウム、白金、銀、銅もしくは金の錯体が好ましく、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、ニッケル、パラジウム、白金もしくは銀の錯体が特に好ましい。

【0042】

最後に、本発明によれば、置換分 R^1 、 R^2 、 R^3 およびXが前述した一般的もしくは好適な定義を有する式(I)および(II)の化合物と遷移金属、好ましくは遷移金属ルテニウム、ロジウム、イリジウム、ニッケル、パラジウム、白金、銀、銅および金、特に好ましくは遷移金属ルテニウム、ロジウム、イリジウム、ニッケル、パラジウム、白金および銀との錯体も提供され、また触媒反応での触媒としての該錯体の使用も提供されるものである。新規な錯体は、式(I)もしくは(II)のリガンドの少なくとも1種を包含する(換言すると、これら錯体は式(I)もしくは(II)の化合物であるリガンド1種を包含するか、またはこれら錯体は式(I)もしくは(II)の化合物であるリガンド2種以上を包含する)。それ以外のリガンドとして、これら錯体は1種またはそれより多くの無機および(または)有機イオンおよび(または)分子を包含していてもよい。錯体中に存在し得るそれ以上のリガンドの選択は例えば企図されている用途に左右される。遷移金属はそれらの通例の原子価で錯体中に存在することができる。新規な遷移金属錯体は単離された形態および系中に生成された形態ともに有機化合物の多数の反応のために有用な触媒である。式(I)の光学的に純粋なリガンドとの遷移金属錯体が好ましく、これら錯体は不斉触媒反応での有用な触媒として使用することができる。このような反応の若干の例を以下の概要に示す。

【0043】

プロキラル $C=O$ 、 $C=C$ および $C=N$ 基の水素化反応;
一酸化炭素挿入を伴うかもしくは伴わないHeckタイプのカップリング反応;

有機金属化合物（例、Grignard化合物）と有機ハロゲン化物との交差カップリング；
プロキラル $C=O$ 、 $C=C$ および $C=N$ 基のヒドロシリル化、ヒドロホウ素化およびヒドロホルミル化；

アリル位での逃核脱離基を有する基質での求核置換；

アリルアミンの対応するエナミンへの異性化。

このような不斉反応に関する最近の文献のまとめは、I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH, Weinheim, 1993年およびR. Noyori, *Asymmetric Catalysis, in Organic Synthesis*, Wiley Interscience, 1994年にみることができる。

【0044】

しかしながら、本発明は、リガンドとして式(I)もしくは(II)のラセミもしくはアキラル化合物を包含する相当するラセミ遷移金属錯体およびアキラル遷移金属錯体、好ましくは元素ルテニウム、ロジウム、イリジウム、ニッケル、パラジウム、白金、銀、銅および金の錯体、特に好ましくは元素ルテニウム、ロジウム、イリジウム、ニッケル、パラジウム、白金および銀の錯体、およびこれらの錯体のラセミ触媒、殊に前記概要に述べた触媒反応の対称変異体のためのラセミ触媒としての用途を正に包含するものである。

【0045】

【実施例】

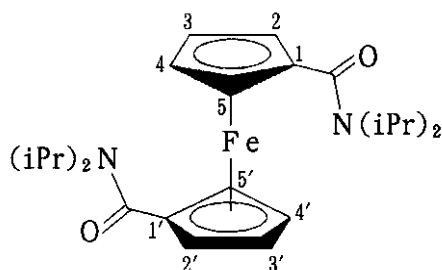
一般的な注釈：ジエチルエーテルをナトリウム/ベンゾフェノンケチル(Ketyl)から窒素雰囲気中で新たに蒸留した。() - スパルティンを水素化カルシウムからの短いビグロ(Vigreux)カラムにより真空下に新たに蒸留した。クロロジフェニルホスフィンを用いた短いビグロカラムにより高真空(HV)下に新たに蒸留した。反応剤を導入する前に、使用するすべての溶媒について、アルゴンで泡立たせて溶存酸素を除去した。処理の途中で、すべての溶媒中にアルゴンを通じ、かつ処理を迅速にすることにより、空気接触を最小限とした。結晶性固体として、本文に記載のフェロセン化合物はいずれも事実上空気に対して反応性を有していない。溶液では、フェロセン化合物はいずれも特に式(Ia)の粗製 C_2 -対称ジホスフィンは多少とも反応性を有している。

NMR分光分析シフトはppmで示す。Meはメチル、Etはエチル、iPrはイソプロピル、Phはフェニル、BuはブチルおよびBuLiはブチルリチウムを示す。

【0046】

出発化合物 1,1'-ビス(N,N-ジイソプロピルアミド)-フェロセン(式III、 $(R^2)_2$: = O、 R^3 : iPr)の製造：合成法1

【化17】



1,1'-フェロセンジカルボン酸(Aldrich)の12.0g(43.8ミリモル)を、予めその中にアルゴン流を泡立たせることにより脱気したトルエン63mlに懸濁した。アルゴン雰囲気下に、塩化オキサリル15.2ml(22.2g、174.9ミリモル)を注射器を用いて5分間かけて加え、次にジメチルホルムアミド1.2mlを加えた。泡立ちとガス発生とを伴った激しい反応が起るが、著しい認め得る発熱は伴っていなかった。混合物を10分間室温で撹拌した。過剰の塩化オキサリルを、ロータリーエバポレーター(浴温30)により真空で反応混合物を総容量20~30mlに濃縮することによって、除去した。なお容易に撹拌し得る懸濁液をジエチルエーテル250mlで希釈し次にアルゴン下に0に冷却した。ジイソプロピルアミン32.2ml(24.9g、245.9ミリモル)を10分

間かけて滴加した。発熱反応のために、内温は一時的に + 5 に上昇した。懸濁液の色は濃橙色から淡黄色に変化した。1 時間 0 で攪拌した後、0.5 ml の試料をとり、これに飽和塩化アンモニウム水溶液 0.5 ml およびジエチルエーテル 0.5 ml を加え、溶離剤 シクロヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1) を用いて薄層クロマトグラフィー (TLC) により分析すると、ジカルボン酸 ($R_f = 0.00$) から標記化合物 ($R_f = 0.37$) への完全な反応および少量の極性が若干高い副生成物 ($R_f = 0.25$) が存在していた。さらに 1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム液 200 ml および水 50 ml (両方共にアルゴン脱ガス) を氷冷しながら加えた。混合物をジクロロメタン 200 ml で 2 回抽出し、この間アルゴンを泡立たせた。層の境界に、黒色のものが沈着し、これを水相と分離した。合した抽出液を水 250 ml で 2 回次いで飽和塩化ナトリウム溶液 250 ml で洗浄した。有機相を 5 分間 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濾液を真空濃縮し、そして固体を真空乾燥した。橙 - 黄色の固体 17.2 g (39.0 ミリモル、89% 収率) が得られ、このものは TLC によると微量の極性がさらに大きい不純分を含んでいた。シリカゲルを通してシクロヘキサン / 酢酸エチル (3 : 1) と共に濾過すると、黄色の極めてかさばった固体 15.0 g (34.1 ミリモル、収率 78%) が得られた。融点 136 ~ 137 (文献: P.J. Hammond 等, J. Organomet. Chem., 1986 年, 306, 367: 融点 127 ~ 128)。

【0047】

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.59$ (t, $J=2$ Hz, 4H, 2-, 2' -, 5-, 5' -H), 4.43 (br s, 2H, $CHMe_2$), 4.38 (t, $J=2$ Hz, 4H, 3-, 3' -, 4-, 4' -H), 3.43 (br s, 2H, $CHMe_2$), 1.47 (br s, 12H, $CH(CH_3)_2$), 1.20 (br s, 12H, $CH(CH_3)_2$)

^{13}C -NMR (75.43 MHz, $CDCl_3$, プロトンブロードバンド - デカップリング; DEPT 135° を用いて測定した多重度): $\delta = 168.80$ (2C, C=O), 83.23 (2C, 4° -C, C-1, -1'), 71.36 (4C, CH, C-2, -2', -5-, -5'), 70.95 (4C, CH, C-3, -3', -4-, -4'), 49.85 (2C, br, CH, $CHMe_2$), 46.19 (2C, br, CH, $CHMe_2$), 21.09 (8C, CH_3)

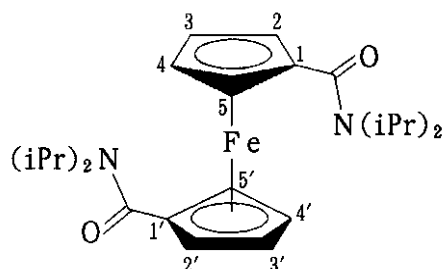
IR (KBr): $\nu = 2968, 1633$ (C=O), 1619 (アリーの C=C), 1465, 1317 cm^{-1}

MS (FAB, NBA): m/z (%) = 441 (55) [$M+H^+$], 440 (100) [M^+], 340 (22) [$M+H^+-HN(iPr)_2$], 248 (15) [$C_{12}H_{18}FeNO^+$]

【0048】

出発化合物 1, 1' - ビス (N, N - ジイソプロピルアミド) - フェロセン (式 III、(R^2)₂: = O、 R^3 : iPr) の製造: 合成法 2

【化 18】



脱ガスしたトルエン 200 ml 中の 1, 1' - フェロセンジカルボン酸 10.0 g (36.5 ミリモル) の溶液に室温、アルゴン下に塩化オキサリル 10.0 ml (14.55 g、114.6 ミリモル) 引き続いてすぐにジメチルホルムアミド 1.0 ml (944 mg、12.9 ミリモル) を加えた。泡立ちと激しいガス発生を伴うが、顕著な発熱を伴わない反応が起った。冷却することなく、内温が最大値 24 に上った。混合物を 10 分間室温で攪拌し、次に過剰の塩化オキサリルを混合物を真空でその元の容量の 1/4 に濃縮することにより除いた。濃縮した溶液をトルエン 250 ml で希釈し、アルゴンを泡立たせながら氷浴中で 0 に冷去した。次に、脱気したトリエチルアミン 11.2 ml (8.13 g、80.3 ミリモル) および脱気したジイソプロピルアミン 9.6 ml (7.41 g、73.2 ミリモル) を続けて滴加した。濃赤 - 褐色の透明な溶液を 1 時間 0 で攪拌し、次に室温で 16 時間攪拌し

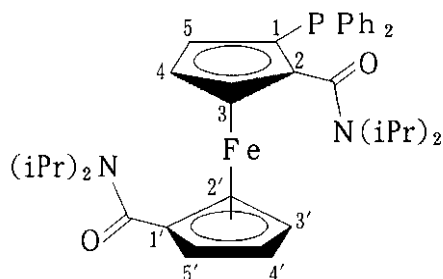
た。脱気したジイソプロピルアミンのさらに4.8 ml (3.70 g、36.6ミリモル)を滴加し、混合物を室温でさらに18時間撹拌した。合成法1について記載した如く処理すると、橙-褐色の固体14.3 g (32.5ミリモル、粗収率：理論値の89%)が得られ、このものは合成法1で得られた生成物と同じ極性のより高い副生成物を含有していた。シクロヘキサン/酢酸エチル(3:1)でシリカゲル300 gを通して濾過すると黄色固体として標記化合物9.9 g (22.5ミリモル、収率62%)が得られた。融点134~135、258~262で黒く着色し、融成物が曇って分解。

【0049】

実施例1

1-(ジフェニルホスフィノ)-1,2'-ビス(N,N-ジイソプロピルアミド)フェロセン(式Ib、 R^1 : Ph、 $(R^2)_2$: =O、 R^3 : iPr)；ジエチルエーテル中n-BuLi 4.40当量および(-)-スパルティン4.45当量を使用する製造

【化19】



ヘキサン中のn-ブチルリチウム1.6モル溶液19.25 ml (30.8ミリモル)をアルゴン下-78で5分間かけてジエチルエーテル130 ml中の(-)-スパルティン7.30 g (7.16 ml、31.15ミリモル)の溶液に加えた。初めは透明で、黄色がかった溶液が約5分後に白色の懸濁液となった。-78で撹拌を15分間続け、次にジエチルエーテル35 ml中の1,1'-ビス(N,N-ジイソプロピルアミド)フェロセン3.08 g (7.0ミリモル)の溶液を10分間かけて滴加した。深黄色懸濁液をアルゴン下-78

で1時間撹拌し、次にクロロジフェニルホスフィン7.5 ml (9.27 g、42.0ミリモル)を注射器を使って5分間かけて滴加した。さらに5分間すると、黄色懸濁液は透明な褐色の溶液となり、このものを30分間-78で撹拌した。試料(0.5 ml)をとり、これに飽和塩化アンモニウム溶液(0.5 ml)およびEt₂O(0.5 ml)を加え、そして得られた試料を溶離剤シクロヘキサン/酢酸エチル(3:1)を用いてTLCで調べた。式(III)の出発物質(R_f = 0.20)が完全に反応して生成物(標記化合物； R_f = 0.34)を形成していることがわかった。式(II)および(または)(Ia)の対応する

ジホスフィン(R_f = 0.52、相互に分離をしない)は少量のみ検出可能であった。試料採取後30分(クロロホスフィン添加後1時間で)、混合物を+20に加熱し、次に飽和塩化アンモニウム水溶液160 mlを5分間かけて加えた。混合物を15分間撹拌し、相を分離した。水相をエーテル2×100 ml抽出し、合わせたエーテル相を水200 mlで洗い、次に飽和塩化ナトリウム溶液200 mlで洗い、MgSO₄で乾燥し、濾過し、それから濾液を真空濃縮した。粗生成物の³¹P-NMRスペクトル(CDCl₃)は、95:5の比で、式(Ib)の標記化合物の共鳴(δ = -22.92)および式(Ia)の相当するC₂-対称ジホスフィンの共鳴(δ = -22.00)を示した。式(II)の相当するメソ-

ジホスフィン(δ = -22.38)は見ることができなかった(<0.5%)。残留物(10.4 g)をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル60、35~70 μ mの200 g、溶離剤シクロヘキサン/酢酸エチル(3:1)、窒素1.25バール)によって精製し、黄色固体3.95 g (6.32ミリモル、理論値の90%)が得られ、このものはキラル相HPLC分析[250×4.6 mm CSP Chiralpak AD; 溶離剤：n-ヘキサン/EtOH(20:1)プラス0.1%ジエチルアミン、流速1.0 ml/分、40、検出248 nm; t_{ret} (%): 式(Ib)の(+)-標記化合物6.21分(90.0%)、式(Ib

の(-)-標記化合物4.60分(10.0%)により、80.0%eeを有していた。アルゴン脱気した熱n-ヘプタン30mlで再結晶すると、黄色結晶2.52g(4.03ミリモル、理論値の58%)が得られた。融点146~148(分解)、 $[\alpha]_D^{20} = +235.8^\circ$ (CH_2Cl_2 中 $c = 1.013$)、キラル相HPLC分析によると、標記化合物の(+)-エナンチオマーの98.5%eeを有していた。

【0050】

^1H -NMR(300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.53(\text{m}, 2\text{H}, \text{C}_6\text{H}_5$ のp-H), 7.16-7.40(m, 8H, C_6H_5 のo-およびm-H), 4.80(dt, $J_d = 2.5$ Hz, $J_t = 1.3$ Hz, 1H, 2'-H), 4.65(td, $J_t = 2.5$ Hz, $J_d = 1.4$ Hz, 1H, 3'-H), 4.52(dt, $J_d = 2.5$ Hz, $J_t = 1.3$ Hz, 1H, 5'-H), 4.45(t, $J = 2.5$ Hz, 1H, 4-H), 4.38(br s, 1H, CHMe_2), 4.36(dt, $J_d = 2.5$ Hz, $J_t = 1.2$ Hz, 1H, 3-H), 4.25(td, $J_t = 2.5$ Hz, $J_d = 1.2$ Hz, 1H, 4'-H), 3.91(m, 1H, 5-H), 3.87(br s, 1H, CHMe_2), 3.38(br s, 1H, CHMe_2), 3.18(br s, 1H, CHMe_2), 0.90-1.57(m, 21H, $7 \times \text{CH}_3$), 0.50(m, 3H, CH_3)

10

2個のフェロセン環の7個のプロトンに対する ^1H -共鳴の帰属は、実施例1の式に開示したコンホメーション中に化合物が主に存在するとの仮定に基づくものであり、2個のカルボニル基とフェニル環とのアニソトロピーによるこの分子コンホメーション中でのプロトンの相対的な影響について考慮し、またカップリング定数の大きさの解釈に基づくものである。次のプロトン対の帰属をスワップさせなければならないことを完全に無視することはできない: 2'-Hと5'-H; 3'-Hと4'-H; 3-Hと4-H。

【0051】

20

^{13}C -NMR(75.43 MHz, CDCl_3 , プロトンブロードバンド-デカップリング): $\delta = 168.84(1\text{C}, \text{C}=\text{O})$, 166.77(1C, $\text{C}=\text{O}$), 139.37(d, $^1J_{\text{C},\text{p}} = 13.8$ Hz, 1C, C_6H_5 の直接りん結合されたC原子), 138.05(d, $^1J_{\text{C},\text{p}} = 13.8$ Hz, 1C, C_6H_5 の直接りん結合されたC原子), 134.40(d, $^2J_{\text{C},\text{p}} = 21.2$ Hz, 1C, C_6H_5 のオルト-C), 133.24(d, $^2J_{\text{C},\text{p}} = 21.2$ Hz, 1C, C_6H_5 のオルト'-C), 128.76(1C, C_6H_5 のパラ-C), 128.24(1C, C_6H_5 のパラ'-C), 128.14(d, $J_{\text{C},\text{p}} = 7.5$ Hz, 2C, C_6H_5 のメタ-およびメタ'-C), 91.76(d, $^2J_{\text{C},\text{p}} = 21.7$ Hz, 1C, C-2), 82.90(1C, C-1'), 80.48(d, $^1J_{\text{C},\text{p}} = 14.3$ Hz, 1C, C-1), 74.71(1C, C-5), 73.41(1C, C-4'), 73.34(d, $^3J_{\text{C},\text{p}} = 3.2$ Hz, 1C, C-4), 72.15(d, $^3J_{\text{C},\text{p}} = 4.2$ Hz, 1C, C-3), 71.85, 71.75および71.36(それぞれ1C, C-3', -2'および-5'), 50.01(br, 2C, NCH), 45.88(br, 2C, NCH), 21.15および20.34(8Cと共に, CH_3)

30

^{31}P -NMR(121.43 MHz, CDCl_3): $\delta = -22.92$

IR(KBr): $\nu = 2966, 1623(\text{C}=\text{O}), 1320, 701 \text{ cm}^{-1}$

MS(FAB, NBA): m/z (%) = 625(100) [$\text{M} + \text{H}^+$], 624(78) [M^+], 581(33) [$\text{M}^+ - \text{CHMe}_2$], 539(48) ["581"- $\text{CH}_2=\text{CHMe}$]

UV($c = 13.52 \mu\text{g/ml}$, シクロヘキサン中): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 220\text{nm}(38480 \text{ l/mol} \cdot \text{cm})$, 250nm(12330), 440nm(323)

$\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{FeN}_2\text{O}_2\text{P}$ (624.59)に対する

計算値: C 69.23, H 7.26, Fe 8.94, N 4.49, P 4.96

実測値: C 69.4, H 7.0, Fe 8.7, N 4.3, P 5.2

式(Ib)の標記化合物の絶対配置は実施例1の式に開示した構造に相当する。これは実施例4の生成物で実施した式(Ia)の対応する化合物の単結晶X線構造解析から疑いの余地もなく明白である。

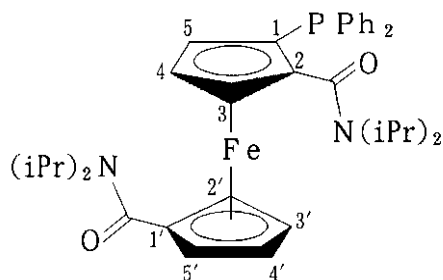
40

【0052】

実施例2

1-(ジフェニルホスフィノ)-1',2'-ビス(N,N-ジイソプロピルアミド)フェロセン(式Ib、 $\text{R}^1: \text{Ph}$ 、 $(\text{R}^2)_2: =\text{O}$ 、 $\text{R}^3: \text{iPr}$); n-BuLiの1.9当量および(-)-スパルティンの2.0当量をジエチルエーテル中で用いる製造

【化20】



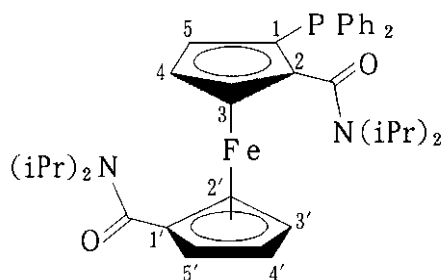
ヘキサン中の *n*-ブチルリチウム 1.6 モル溶液の 21.6 ml (34.5 ミリモル) をアルゴン下注射器を用いて -78 で 5 分間かけてジエチルエーテル 100 ml 中の (-)-スパルティンの 8.52 g (8.35 ml、36.35 ミリモル) の溶液に滴加した。白濁した懸濁液を -78 で 20 分間攪拌し、次にジエチルエーテル 25 ml 中の 1,1'-ビス(N,N-ジイソプロピルアミド)フェロセン 8.00 g (18.16 ミリモル) の溶液を 15 分間かけて屈曲針を用いて内温が -74 を超えて上昇しないような速度で滴加した。濃橙色の溶液をアルゴン下 -78 で 1 時間攪拌し、次にクロロジフェニルホスフィン 9.80 ml (12.03 g、54.5 ミリモル) を注射器によって 10 分間かけて滴加した。10 分の反応期間後、TLC 試料を除き、これにエーテル 0.5 ml および飽和塩化アンモニウム溶液 0.4 ml を加え、そしてこの試料は溶離剤 シクロヘキサン/酢酸エチル (3:1) で分析すると事実上完全な変換を示した。30 分の総反応時間後、バッチを +4 に加熱し、そして飽和塩化アンモニウム溶液 200 ml を滴加した。混合物を 15 分間攪拌し、次に相を分離した。同様に分液漏斗に、アルゴンを連続して液体中に泡立てた。次の抽出の場合、相混合は通過するアルゴン気流の強度により調整した。水相をこのようにしてエーテル 2 × 100 ml で抽出した。合したエーテル抽出液を同じようにして飽和食塩水 200 ml 次に水 200 ml で洗った。洗った抽出液を真空中で蒸発乾涸し、残留物を HV で乾燥した。16.5 g の橙 - 褐色の堅い固体が得られ、このものはキラル相 HPLC 分析によれば 80 % ee の生成物を含有していた。粗生成物を脱気したジエチルエーテル 200 ml に懸濁し、そして屈曲針によりシリカゲルカラム (シリカゲル 60、35 ~ 70 μm の 100 g) に適用した。懸濁液をアルゴンでカラムに圧入した。次に、これを脱気したジエチルエーテル 500 ml で溶離した。生成物は前面を流れ、極性が低い不純物と一緒に採集された。直ちに溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を HV で乾燥した。橙 - 褐色固体 14.8 g が得られた。この固体を、アルゴンを通じながら、急速に加熱還流させることにより *n*-ヘプタン 300 ml に溶解した。アルゴンをなお通じながら溶液を室温に冷却すると橙 - 黄色粉末 6.56 g (10.5 ミリモル、理論値の 58 %) が得られた。このものはキラル相 HPLC 分析によれば 98 % ee を有していた。

【0053】

実施例 3

1 - (ジフェニルホスフィノ) - 1', 2 - ビス(N,N-ジイソプロピルアミド)フェロセン (式 I b、 R^1 : Ph、 $(R^2)_2$: =O、 R^3 : iPr): *n*-BuLi の 1.9 当量および (-)-スパルティン 2.0 当量をトルエン中で用いる製造

【化 21】



10

20

30

40

50

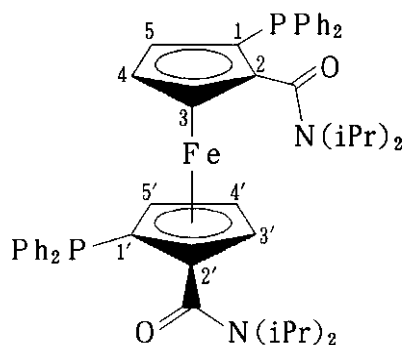
ヘキサン中の *n*-ブチルリチウムの 1.6 モル溶液の 5.4 ml (86.3 ミリモル) をアルゴン下 -73 乃至 -78 でトルエン 40 ml 中の (-)-スパルティン 21.3 g (90.9 ミリモル) の溶液 (4 モレキュラーシーブで乾燥) に滴加した。懸濁液を -78 で 20 分間撹拌した。次に、トルエン 140 ml 中の 1,1'-ビス (N,N-ジイソプロピルアミド) フェロセン 20.0 g (45.4 ミリモル) の溶液を反応温度が -73 を超えて上昇しないような速度で滴加した。混合物を -78 で 45 分間撹拌し、次に、クロロジフェニルホスフィン 24 ml (133.7 ミリモル) を内温が -75 を超えて上昇しないような速度で滴加した。10 分間の反応後の TLC は事実上モノホスフィンへの完全な変換を示した。30 分の反応期間後、溶液を +4 に加熱し、そして飽和塩化アンモニウム溶液 350 ml を滴加した。相を 10 分間一緒に撹拌し、次に有機相を分離した。水相をトルエン 2 × 250 ml で抽出し、この間アルゴンを通じた。合したトルエン相を水 400 ml で洗い、真空蒸発乾涸した。得られた粗生成物はキラル相 HPLC によれば 91 % ee を有していた。このものを Et₂O / トルエン (1 : 1) の 450 ml に懸濁し、アルゴンでシリカゲル (35 ~ 70 μm) の 270 g のカラムに圧入し、そして Et₂O の 2 リットルで溶離した。溶出液を蒸発乾涸し、残留物を高真空で乾燥した。橙 - 褐色固体をアルゴンを通じながら熱 *n*-ヘプタン 1.2 リットルから再結晶した。99 % ee の橙 - 黄色粉末 21.3 g (34.1 ミリモル、理論値の 75 %) が得られた。

【0054】

実施例 4

C₂-対称 1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) - 2,2'-ビス (N,N-ジイソプロピルアミド) - フェロセン (式 Ia、R¹: Ph、(R²)₂: = O、R³: *i*Pr); *n*-BuLi の 2.1 当量および (-)-スパルティンの 2.2 当量を用いる式 Ib の対応するモノホスフィンからの製造

【化 22】



ヘキサン中の *n*-ブチルリチウムの 1.6 モル溶液 5.25 ml (8.4 ミリモル) をアルゴン下 -78 で 5 分間かけてジエチルエーテル 70 ml 中の (-)-スパルティン 2.06 g (8.8 ミリモル) の脱気溶液に滴加した。この添加中、内温は -74 以下に上昇した。透明で、淡黄色の溶液を 15 分間 -78 で撹拌し、次に脱気したジエチルエーテル 30 ml 中の (+)-1-(ジフェニルホスフィノ)-1',2'-ビス (N,N-ジイソプロピルアミド) フェロセン (実施例 1; 98.5 % ee) 2.50 g (4.0 ミリモル) の溶液を -78 で 5 分間かけて滴加した。弱い発熱反応で、内温は -74 以下に上昇した。橙色懸濁液を 30 分間 -78 で撹拌し、次にクロロジフェニルホスフィン 2.15 ml (2.65 g、12.0 ミリモル) を注射器を用いて 5 分間かけて加えた。発熱反応の結果、内温は -71 以下に上昇した。次に混合物を -78 で撹拌した。クロロホスフィン添加後 15 分および 30 分に、試料 (各々 0.2 ml) をとり、これに飽和塩化アンモニウム溶液 (各々 0.2 ml) および CH₂Cl₂ (各々 0.2 ml) を加えた。溶離剤 トルエン / 酢酸エチル (15 : 1) を用いる TLC 分析では、第一の試料の場合、式 (Ib) の出発物質 (R_f = 0.06) から式 (Ia) の標記化合物 (R_f = 0.20) およびごく微量の式 (II) のメソ-ジホスフィン (R_f = 0.24) への実質的な変換また、第二の試料の場合、完全な変換がみられた。クロロホスフィンの添加後 50 分に、混合物を室温に加熱し、飽和塩

化アンモニウム水溶液 100 ml を加え、そして混合物をジクロロメタン 2 × 100 ml で抽出した。抽出液を直ちに真空濃縮した。残留物から 100 mg の試料を HPLC、¹H-NMR および ³¹P-NMR による粗生成物についての即時分析のために採取し、一方残りを窒素 1.3 バール下に溶離剤 トルエン/酢酸エチルによる調製カラム (シリカゲル 100 g) による即時フラッシュクロマトグラフィー処理した。これによって着色粉末 1.79 g (2.21 ミリモル、理論値の 55%) が得られた。融点 (溶融毛細血管中アルゴン下) 228 ~ 230 (分解)。[α]_D²⁰ = +277.6° (c = 0.76、CH₂Cl₂中)、キラル相 HPLC 分析によれば 99 ee を有し (250 × 4.6 mm CSP Chiralpak AD; 溶離剤: n-ヘキサン/iPrOH (87:13)、流速 1.0 ml/分、40、検出 233 nm; t_{ret} 式 (Ia) の (+)-標記化合物 5.47 分)。

10

【0055】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.15-7.37 (m, 20H, 4 × C₆H₅), 4.80 (dt, J_d = 2.5 Hz, J_t = 1.2 Hz, 2H, 3-, 3' -H), 4.71 (t, J = 2.5 Hz, 2H, 4-, 4' -H), 4.02 (br sept, J 約 6 Hz, 2H, CHMe₂), 3.55 (m, 2H, 5-, 5' -H), 3.18 (br sept, J 約 6 Hz, 2H, CHMe₂), 1.41 (br d, J 約 6 Hz, 6H, 2 × CH₃), 1.08 (m, 12H, 4 × CH₃), 0.57 (br d, J 約 6 Hz, 6H, 2 × CH₃)

¹³C-NMR (75.43 MHz, CDCl₃, プロトンブロードバンド - デカップリング): δ = 167.09 (2C, C=O), 139.17 (d, ¹J_{C,P} = 14.3 Hz, 2C, C₆H₅ の直接りん結合された C 原子), 138.06 (d, ¹J_{C,P} = 14.8 Hz, 2C, C₆H₅ の直接りん結合された C 原子), 133.80 (d, ²J_{C,P} = 20.7 Hz, 4C, C₆H₅ の o-C), 133.37 (d, ²J_{C,P} = 21.2 Hz, 4C, C₆H₅ の o' -C), 128.44 (2C, C₆H₅ の p-C), 128.26 (2C, C₆H₅ の p' -C), 128.10 (d, ³J_{C,P} = 6.9 Hz, 4C, C₆H₅ の m-C), 128.04 (d, ³J_{C,P} = 6.3 Hz, 4C, C₆H₅ の m' -C), 90.48 (d, ²J_{C,P} = 18.0 Hz, 2C, C-2, 2'), 81.32 (d, ¹J_{C,P} = 14.3 Hz, 2C, C-1, 1'), 76.77 (2C, C-3, 3'), 74.93 (d, ³J_{C,P} = 6.4 Hz, 2C, C-4, 4'), 72.70 (d, ²J_{C,P} = 3.7 Hz, 2C, C-5, 5'), 50.11 (2C, NCH), 45.88 (2C, NCH), 20.42 (8C, C_{H3})

20

³¹P-NMR (121.43 MHz, CDCl₃): δ = -22.00

IR (KBr): ν = 2964, 1630 (C=O), 1444, 1328, 697 cm⁻¹

MS (FAB, NBA): m/z (%) = 809 (100) [M + H⁺], 808 (97) [M⁺], 765 (41) [M⁺ - iPr], 731 (14), 723 (12) [“765” - CH₂=CHMe]

UV (c = 12.00 μg/ml, シクロヘキサン中): λ_{max} (ε) = 223 nm (52760 l/mol · cm), 260 nm (14290), 445 nm (196)

30

C₄₈H₅₄FeP₂N₂O₂ (808.77) に対する

計算値: C 71.29, H 6.73, N 3.46, P 7.66, Fe 6.91

実測値: C 70.8, H 6.5, N 3.2, P 7.4 Fe 6.5

【0056】

X線構造解析のための標記化合物の単結晶は、蒸発法 (CH₂Cl₂/メチル第三ブチルエーテル) により、実施例 7 と同様にして得られた。結晶学上のデータは Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ に寄託された。X線構造解析により構造を確認する。式 (Ia) の標記化合物について定められた絶対配置は実施例 4 の式で開示された配置に相当する。このことは、単結晶 X線構造解析データに Bijvoet 法 (J.M. Bijvoet, A.F. Peerdeman, A.J. van Bommel, Nature (London) 1951年, 168巻, 271頁) を適用することから、疑いの余地もなく明白なことである。X線構造から、式 (Ia) の C₂-対称標記化合物中の 2 個のフェロセン環はそれらの相互に関連する配置において事実上重なり位置にあるものと推論される。対照的に、相当するメソ化合物 (実施例 7) の結晶でのフェロセン環はそれらの相互に関連する配置において理想的なねじれ位置にある。

40

【0057】

粗生成物のフラッシュクロマトグラフィーに先立って採取した試料の HPLC 分析 (250 × 4.6 mm CSP Chiralpak AD; 溶離剤: n-ヘキサン/iPrOH (87:13)、流速 1.0 ml/分、40、検出 233 nm; t_{ret} 式 (Ia) の (+)-標記化合物 5.47 分、

50

式(II)の対応するメソ化合物(実施例7)8.70分)により、化合物(Ia)対(II)の比は97:3であることがわかった。式(Ia)の化合物の ^{31}P 共鳴は、式(II)の化合物に関連して $\Delta\delta = 0.38\text{ ppm}$ だけダウンフィールドにシフトしていた。粗生成物において、式(Ia)および(II)の ^{31}P 共鳴の強度比は97.2:2.8であった。粗生成物の ^1H -NMRから、式(II)のメソ化合物の含量は5%より低いと推定される。式(Ia)の化合物は式(II)の化合物よりも一層速くモノホスフィンオキシドに酸化されるので、これらの分析はサンプリング後すぐに脱気した溶媒を用いて実施しなければならない。式(Ia)の標記化合物の部分酸化試料の ^{31}P -NMRスペクトルは、正確に1:1の比の2種のジアステレオマーモノホスフィンオキシドを示し、それらの Ph_2P 共鳴は $\delta = -20.81$ および -22.68 に出現し、またそれらの $\text{Ph}_2\text{P}=\text{O}$ 共鳴は $\delta = +37.50$ および $+35.62$ に出現する。

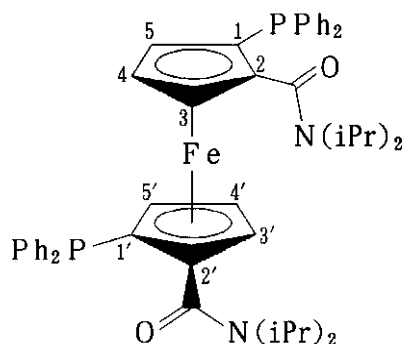
10

【0058】

実施例5

C_2 -対称 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-2,2'-ビス(N,N-ジイソプロピルアミド)フエロセン(式Ia、 $\text{R}^1: \text{Ph}$ 、 $(\text{R}^2)_2: =\text{O}$ 、 $\text{R}^3: \text{iPr}$)；処理を改良し、またクロマトグラフィーによることなく生成物を精製するn-BuLiの2.0当量および(-)-スパルティンの2.1当量を用いる式(Ib)の相当するモノホスフィンからの製造

【化23】



20

ヘキサン中のn-ブチルリチウムの1.6モル溶液15.00ml(24.0ミリモル)を注射器で-78℃でジメチルエーテル30ml中の(-)-スパルティン5.92g(5.80ml、25.2ミリモル)の溶液に滴加し、そして混合物を-78℃で30分間攪拌した。次に、ジエチルエーテル190ml中の(+)-1-(ジフェニルホスフィノ)-1',2'-ビス(N,N-ジイソプロピルアミド)フエロセン(98%ee)の7.46g(11.94ミリモル)の溶液を屈曲針で内温が-77℃より上に上昇しないような速度で滴加した。攪拌を-78℃で1時間続け、次にクロロジフェニルホスフィン4.00mlを注射器により5分間かけて滴加した。10分の反応期間後のTLCは事実上完全なジホスフィンへの変換を示した。30分後、冷却浴を除去し、橙色の懸濁液を+3℃に加温した。次に、なかば濃縮した塩化アンモニウム水溶液150mlを滴加し、そして二相混合物を10分間強く攪拌した。この段階でも、着色沈殿が形成された。生成物をさらに完全に沈殿させるために、n-ペンタン200mlを加えた。沈殿を吸引濾去し、n-ペンタンで洗い、そしてHVで乾燥した。これにより、100%eeおよび化学純度>99%ee(キラル相HPLC)の黄色結晶6.23g(7.70ミリモル、理論値の65%)が得られた。母液の真空下の直接濃縮および残留物のn-ペンタンとの摩砕によって、さらに0.82gが得られ、このものは式(Ia)の標記化合物75%および式(II)の相当するメソジホスフィン25%からなっていた。

30

40

【0059】

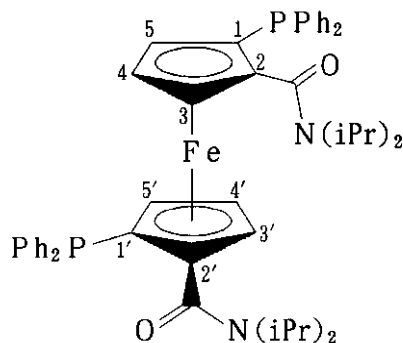
実施例6

C_2 -対称 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-2,2'-ビス(N,N-ジイソプロピルアミド)-フエロセン(式Ia、 $\text{R}^1: \text{Ph}$ 、 $(\text{R}^2)_2: =\text{O}$ 、 $\text{R}^3: \text{iPr}$)；式(I

50

1) の相当するメソ - ジホスフィンの分離を伴って *n* - B u L i の 2.1 当量および (-) - スパルティンの 2.2 当量を用いる式 (r a c - I b) の相当するモノホスフィンのラセミ体からの製造

【化 2 4】



10

ラセミ 1 - (ジフェニルホスフィノ) - 1', 2 - ビス (N, N - ジイソプロピルアミド) フェロセンは 1, 1' - ビス (N, N - ジイソプロピルアミド) フェロセンを - 78 で E t₂O 中 N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン (T M E D A) の 4.45 当量および *n* - B u L i の 4.40 当量でリチウム化し、次にクロロジフェニルホスフィンの 6.0 当量を添加し、そして実施例 1 の如く処理することによって収率 50% で製造された。

20

【0060】

ヘキサン中の *n* - ブチルリチウムの 1.6 モル溶液の 7.6 ml (12.1 ミリモル) を - 78 でジエチルエーテル 84 ml 中の (-) - スパルティン 3.0 g (12.8 ミリモル) の溶液に滴加した。15 分後、ジエチルエーテル 60 ml 中のラセミ 1 - (ジフェニルホスフィノ) - 1', 2 - ビス (N, N - ジイソプロピルアミド) フェロセン 3.6 g (5.76 ミリモル) の溶液を 5 分間かけて - 78 で滴加した。透明な赤 - 褐色溶液を 1 時間 - 78 で攪拌し、次にクロロジフェニルホスフィン 3.1 ml (3.82 g、17.3 ミリモル) を 5 分間かけて滴加した。30 分後 T L C 試料は出発物質の完全な変換を示した。1 時間の総反応時間後、混合物を 20 に加熱し、飽和塩化アンモニウム溶液 150 ml を滴加し、混合物を 5 分間厳しく攪拌した。実施例 5 に記載の如く処理した。粗生成物 (褐色無定形固体 8.0 g) は、式 (I a) の C₂ - 対称ジホスフィンおよび式 (II) の相当するメソジホスフィンを約 1 : 1 (T L C) の比で含有していた。シリカゲル (35 ~ 70 μm) 200 g を通して溶離剤 トルエン / 酢酸エチル (15 : 1) によりフラッシュクロマトグラフィーを実施し、この間に式 (II) の比較的無極性のメソジホスフィンが分離され、式 (I a) の純粋な標記化合物を採取した。> 99% ee の標記化合物 (I a) の黄色固体 1.95 g (2.41 ミリモル、理論値の 40%) および明るい褐色の固体 2.20 g (2.72 ミリモル、理論値の 46%) が得られ、固体は主にキラル相 H P L C によると式 (II) の相当するメソ - ジホスフィンおよび 99% ee の式 (I a) の C₂ - 対称ジホスフィン 30% からなっていた。

30

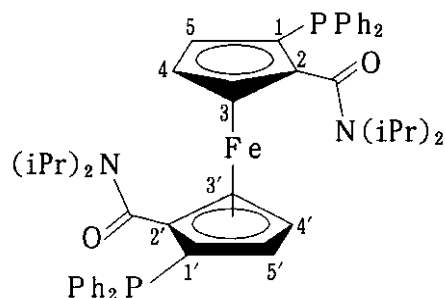
【0061】

実施例 7

メソ - 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 2, 2' - ビス (N, N - ジイソプロピルアミド) フェロセン (式 II、R¹ : P h、(R²)₂ : = O、R³ : i P r) ; *sec* - B u L i の 4.40 当量および (-) - スパルティンの 4.45 当量を用いる製造

【化 2 5】

40



シクロヘキサン中の第二ブチルリチウムの 1.3 モル溶液 11.5 ml (15.0 ミリモル) をアルゴン下 - 78 ° で 10 分間かけてジエチルエーテル 65 ml 中の (-) - スパルティン 3.56 g (3.5 ml、15.17 ミリモル) の溶液に滴加した。混合物を 15 分間 - 78 ° で攪拌し、次にジエチルエーテル 27 ml 中の 1,1' - ビス (N,N - ジイソプロピルアミド) フェロセン 1.50 g (3.41 ミリモル) の溶液を 10 分間かけて滴加した。混合物をアルゴン下 - 78 ° で 2 時間攪拌した。注射器を用いて、クロロジフェニルホスフィン 3.7 ml (4.51 g、20.4 ミリモル) を 10 分間かけて滴加した。この添加の間に、以前は褐色で透明な溶液はまず深褐色次いで事実上黒色に変色した。添加終了後に、この暗色溶液は橙色の懸濁液となった。30 分間 - 78 ° で攪拌した後、TLC 試料 (0.5 ml) をとり、飽和塩化アンモニウム溶液 (0.5 ml) および Et₂O (0.5 ml) を加え、それから TLC 分析を溶離剤 シクロヘキサン / 酢酸エチル (3 : 1) により実施した。反応が事実上完了した (生成物: R_f = 0.45)。式 (I b) の相当するモノホスフィン (実施例 1 参照; R_f = 0.27) および式 (III) の出発物質 (R_f = 0.13) は極く微量でしか検出できなかった。混合物をさらに 30 分間攪拌し、室温に加温した。次に飽和塩化アンモニウム溶液 80 ml を 5 分間かけて滴加し、混合物をさらに 15 分間攪拌した。黄色固体を二相懸濁液から吸収濾取し、水 10 ml と共に攪拌し、再び吸収濾過し、エーテル 10 ml で先に洗い、そして HV 乾燥した。(黄色固体 1.9 g、上記 TLC 溶離液中で均質; トルエン / 酢酸エチル (10 : 1) 中、生成物 (R_f = 0.33) に加えて、式 (I a) の異性体 (R_f = 0.29) 約 4 ~ 5 % が存在することが明らかとなった)。直ちに濾液を塩化メチレン 2 × 50 ml で抽出し、合した抽出液を水 (50 ml) および塩化ナトリウム溶液 (50 ml) で洗い、次に真空濃縮し、残留物をエーテルで摩砕すると黄色固体がさらに 0.45 g 得られ、この固体は TLC および NMR によれば約 90 % の純度を有し、また式 (I a) のジホスフィンの含量は 4 ~ 5 % であった。総収量: 2.35 g (2.91 ミリモル、理論値の 85 %)、融点 223 ~ 224 ° (分解)、[α]_D²⁰ = +4.3 ° (c = 0.74、CH₂Cl₂中)。

【0062】

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 (m, 4H, C₆H₅ の pH), 7.10-7.37 (m, 16H, C₆H₅ の o- および m-H), 4.74 (s, 2H, 3-, 3' -H), 4.20 および 4.19 (2 × s, 4H, 4-, 4' -, 5-, 5' -H), 3.79 (br s, 2H, CHMe₂), 3.11 (br s, 2H, CHMe₂), 1.25-0.70 (m, 18H, CH₃), 0.50 (br s, 6H, CH₃)

¹³C-NMR (75.43 MHz, CDCl₃, プロトンブロードバンド - デカップリング): δ = 166.36 (2C, C=O), 139.78 (d, ¹J_{C,P} = 13.3 Hz, 2C, C₆H₅ の直接りん結合された C 原子), 138.25 (d, ¹J_{C,P} = 13.7 Hz, 2C, C₆H₅ の直接りん結合された C 原子), 134.75 (d, ²J_{C,P} = 22.8 Hz, 2C, C₆H₅ のオルト-C), 132.98 (d, ²J_{C,P} = 20.6 Hz, 2C, C₆H₅ のオルト-C), 128.89 (2C, C₆H₅ のパラ-C), 128.14 (d, ³J_{C,P} = 7.8 Hz, 4C, C₆H₅ のメタ-C), 128.05 (2C, C₆H₅ のパラ-C), 91.07 (d, ²J_{C,P} = 21.2 Hz, 2C, C-2, 2'), 81.30 (d, ¹J_{C,P} = 13.7 Hz, 2C, C-1, 1'), 75.41 (2C, C-5, 5' または C-4, 4'), 74.77 (d, J_{C,P} = 4 Hz, 2C, C-4, 4' または C-5, 5'), 72.86 (d, ³J_{C,P} = 4 Hz, 2C, C-3, 3'), 49.94 (br, 2C, NCH), 45.78 (br, 2C, NCH), 20.36 (8C, CH₃)

³¹P-NMR (121.43 MHz, CDCl₃): δ = -22.38 (2 個の等時性 P 原子)

IR (KBr): ν = 3068 (アリール-H), 2964, 1632 (C=O), 1455, 1335, 1283, 823, 740, 696

cm⁻¹

MS(FAB, NBA / LiCl): m/z (%) = 815(100) [M + Li⁺], 809(70) [M + H⁺], 765(40) [M⁺ - iPr], 723(15) [“765” - CH₂=CHMe]

UV(c = 14.84 μg / ml, シクロヘキサン中): λ_{max}(ε) = 223nm(47960 l / mol · cm), 250nm(16350), 445nm(327)

【0063】

HPLC分析(CSP Chiralpak AD)では、式(II)および(IIa)の化合物の比が96.4 : 3.6であることを示した。この固体のX線粉末回折では同様に不純分として式(IIa)の化合物が微量であることを示した。式(II)のメソ-ジホスフィンの単結晶X線構造解析および元素分析のための異性体を含まない分析上純粋な結晶は、抽出法によりメチル第三ブチルエーテル/ジクロロメタンからの再結晶により得られた。この目的のために、上記生成物100mgを脱気したメチル第三ブチルエーテル7mlに懸濁し、そして透明な溶液が存在するまで脱気したジクロロメタンを滴加した。この溶液を大型のアルゴン充填、密閉デシケーター中の開放フラスコに2日間暗所で静置した。ジクロロメタンを蒸発させると、溶液が過飽和となり、大型の結晶が形成した。母液をデカンテーションし、結晶を新たに蒸留したEt₂Oで洗った。元素分析、比旋光度および融点のための試料フラクションをHVで強く乾燥した。X線構造解析およびX線粉末回折の繰り返しのための結晶は乾燥しなかった。融点: 229 ~ 231 (分解)、[α]_D²⁰ = 0° (c = 1、CH₂Cl₂中);

C₄₈H₅₄FeP₂N₂O₂(808.77)に対する

計算値: C 71.29, H 6.73, N 3.46, P 7.66, Fe 6.91

実測値: C 70.9, H 6.6, N 3.3, P 7.4, Fe 6.3

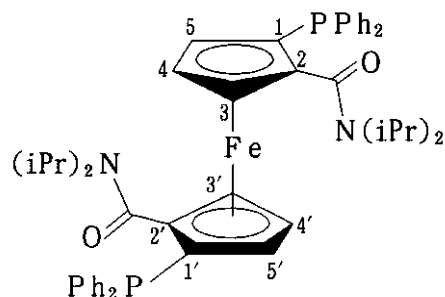
X線粉末回折およびTLCにおいて、式(IIa)の異性体化合物はもはや検出することができなかった。単結晶X線構造解析により、標記化合物の構造を確認する。結晶学上のデータは、Cambridge Crystallographic Data Centre, 2 Union Road, Cambridge CB2 1EZに寄託された。2個のフェロセン環はそれらの相互に関連する配置において理想的なねじれ位置にある。化合物は実施例7の式で指示されるコンホメーションにある。

【0064】

実施例8

メソ-1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-2,2'-ビス(N,N-ジイソプロピルアミド)フェロセン(式II、R¹: Ph、(R²)₂: =O、R³: iPr); sec-BuLiの3.00当量および(-)-スパルティンの3.05当量を用いる製造

【化26】



キラルリチウムベース(sec-BuLiの3.00当量、(-)-スパルティンの3.05当量)の量を減少する以外はEt₂O中の実施例7と類似したバッチ(1,1'-ビス(N,N-ジイソプロピルアミド)フェロセン65ml/g)から、リチウム化期間を変更することなく(-74乃至-78、2.0時間)、クロロジフェニルホスフィンの量を減少して(4.00当量)、理論値の76%の収率で標記生成物が得られた。ジアステレオ選択性は実施例7に関連して変化はなかった。

【0065】

実施例9

10

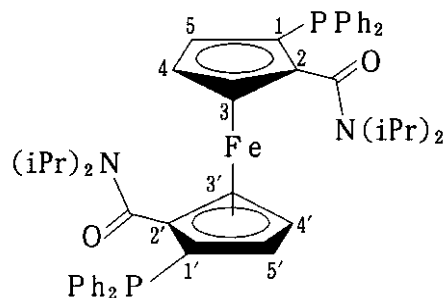
20

30

40

50

メソ - 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 2, 2' - ビス (N, N - ジイソプロピルアミド) フェロセン (式 II、 $R^1: Ph$ 、 $(R^2)_2: =O$ 、 $R^3: iPr$) ; *sec* - BuLi の 3.00 当量および N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) の 3.05 当量を用いる製造
【化 27】



10

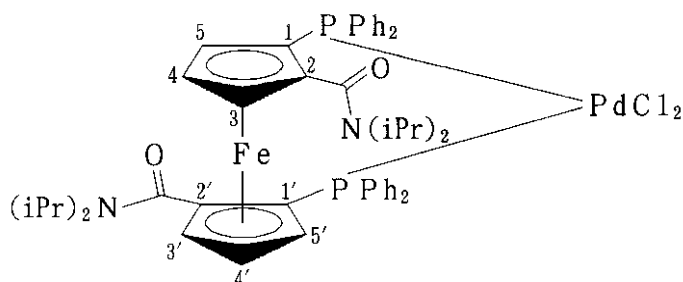
(-) - スパルティンの代わりに TMEDA を用いる以外は実施例 8 と類似したバッチにより、理論値の 64% の収率で標記生成物が得られた。ジアステレオ選択性は実施例 7 および 8 に関連して変化はなかった。

【0066】

実施例 10

C_2 - 対称 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 2, 2' - ビス (N, N - ジイソプロピルアミド) フェロセンの二塩化パラジウム錯体 (式 Ia、 $PdCl_2$ 、 $R^1: Ph$ 、 $(R^2)_2: =O$ 、 $R^3: iPr$) ; 式 (Ia) の相当するホモキラルジホスフィンおよびビス (アセトニトリル) パラジウム (II) クロライド ($(CH_3CN)_2PdCl_2$) からの製造
【化 28】

20



30

脱気した乾燥トルエン 8 ml および脱気した乾燥ジクロロメタン 6 ml 中のビス (アセトニトリル) パラジウム (II) クロライド (Fluka) 195 mg (0.75 ミリモル) の懸濁液に室温 (22) で一度に結晶性ホモキラル C_2 - 対称 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 2, 2' - ビス (N, N - ジイソプロピルアミド) フェロセン (実施例 5 から得られた) の 606 mg (0.75 ミリモル) を加えた。透明な溶液が得られるまで、懸濁液にさらにジクロロメタン (7 ml) を加えた。30 分後の TLC (溶離剤 トルエン / 酢酸エチル (10 : 1)) は式 (Ia) のジホスフィンの完全な反応を指示した。溶液に脱気した n - ペンタン 40 ml を加え、そして沈殿を吸引濾取し、n - ペンタンで洗った。HV で乾燥すると、橙 - 褐色の粉末 660 mg (0.67 ミリモル、理論値の 89%) が得られた。融点 (溶融毛細管中アルゴン下) 265 (分解: 230 から黒く呈色)、 $[\alpha]_D^{20} = -484.0^\circ$ ($c = 0.505$ 、 CH_2Cl_2 中)。 1H - NMR、 ^{13}C - NMR および ^{31}P - NMR によれば、この粉末はトルエンの微量以外に不純物を含有せず、HPLC 分析 (125 × 4 mm SP Purospher 5 μm; 溶離剤 CH_3CN / 水 (40 : 30) プラス 0.3% KH_2PO_4 プラス 0.1% カンファースルホン酸; 流速 1.0 ml / 分; 40 ; 検出 216 nm; 標記化合物の t_{ret} 8.95 分) によると純度 99.2% であった。

40

【0067】

1H -NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 8.61$ (br s, 4H, arom. H), 8.15 (m, 4H, arom. H), 7.30

50

-7.50(m, 12H, arom. H), 4.35(s, 2H, フェロセニル-H), 4.30(s, 4H, フェロセニル-H), 3.92(sept, J=6.5 Hz, 2H, CHMe₂), 3.08(sept, J=6.5 Hz, 2H, CHMe₂), 1.07(d, J ca. 6.5 Hz, 6H, 2 × CH₃), 1.03(d, J ca. 6.5 Hz, 12H, 4 × CH₃), 0.76(d, J=6.5 Hz, 6H, 2 × CH₃)

¹³C-NMR(75.43 MHz, CD₂Cl₂, プロトンブロードバンド - デカップリング; 多重度はDEPT 135 ° で確認): δ = 166.99(2C, C=O), 136.76(d, ⁴J_{C,P}=4.7 Hz, 2C, C₆H₅のp-C), 136.69(d, ⁴J_{C,P}=5.3 Hz, 2C, C₆H₅のp'-C), 135.49(d, ¹J_{C,P}=26.0 Hz, 2C, C₆H₅の直接りん結合したC原子), 134.81(d, ¹J_{C,P}=26.0 Hz, 2C, C₆H₅の直接りん結合したC原子), 130.15(d, ²J_{C,P}=19.1 Hz, 2C, C₆H₅のo-およびo'-C), 127.52(d, ³J_{C,P}=5.8 Hz, 2C, C₆H₅のm'-C), 127.44(d, ³J_{C,P}=5.8 Hz, 4C, C₆H₅のm-C), 127.37(d, ³J_{C,P}=5.9 Hz, 2C, C₆H₅のm'-C), 98.92(d, ¹J_{C,P}=29.1 Hz, 2C, C-1,1'), 98.53(d, ²J_{C,P}=29.7 Hz, 2C, C-2,2'), 86.46(2C, C-3,3'), 70.01(2C, C-4,4'), 68.29(2C, C-5,5'), 50.18(2C, NCH), 46.76(2C, NCH), 21.74(4C, CH₃), 20.40(2C, CH₃), 20.22(2C, CH₃)

³¹P-NMR(121.43 MHz, CD₂Cl₂): δ = +50.03

IR(KBr): ν = 3054, 2967, 1612(C=O), 1436, 1332, 693 cm⁻¹

MS(FAB, NBA): m/z (%) = 990(1), 989(2), 988(4), 987(4), 986(6), 985(4), 984(5), 983(4), 982(2) ([M+H⁺] に対するピークシリーズ); 956(7), 955(15), 954(27), 953(55), 952(48), 951(96), 950(62), 949(100), 948(63), 947(30), 946(5) (M-Cl に対するピークシリーズ; 強度比はC₄₈H₅₄FeP₂N₂O₂PdCl) に対する同位元素シミュレーションと一致する); 919(4), 918(7), 917(8), 916(14), 915(10), 914(19), 913(13), 912(6) (M-2C に対するピークシリーズ); 376(66) (c-C₅H₃(PPh₂)(CONiPr₂)⁺); 292(42)

【0068】

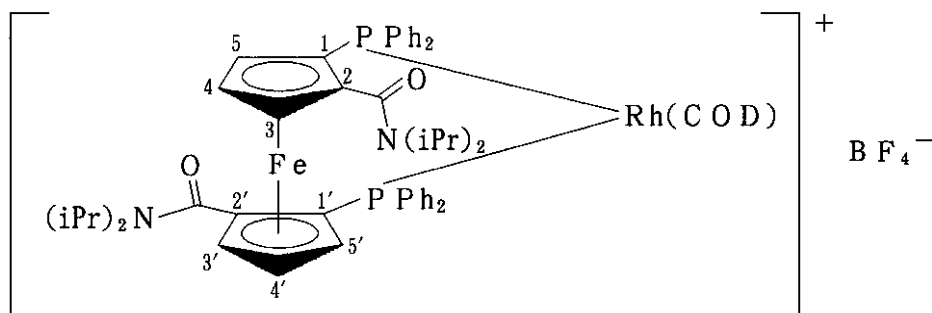
X線構造解析のための単結晶の製造のために、結晶皿をヘキサメチルジシラザン 5 ml ずつで2回洗いすぎし、メタノールで1回洗いすぎし、そして風乾した。錯体 40 mg を結晶皿中で脱気したジクロロメタン 20 ml に溶解し、そしてアルゴン充滿デシケーター中の脱気したn-ヘプタン 10 ml の入った結晶皿と共に放置した。2日間かけて結晶が形成した。溶媒をデカンテーションし、結晶をn-ヘプタンで洗い、アルゴン気流中で乾燥し、そして一つの良好な結晶をマルク(Mark)チューブに溶融し、測定した。結晶学上のデータはCambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZに寄託された。X線構造解析の結果から標記錯体の構造を確認する。パラジウム原子の周囲の配位圏は実質的に平面正方形であることが認められる。2個のフェロセニル環はほぼ重なり形に配置され、また2個のホスフィノ基は平面図で相互にほぼ真後ろにある。結晶格子において、C₂対称もまたコンホメーションでも保持されている。ジクロロメタンが結晶格子中に組み入れられている溶媒和物が存在する。

【0069】

実施例 11

C₂-対称 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-2,2'-ビス(N,N-ジイソプロピルアミド)フェロセンの1,5-シクロオクタジェン-ロジウム(I)テトラフルオロボレート錯体(式[Ia(COD)Rh(I)]⁺BF₄⁻; R¹: PPh, (R²)₂: =O, R³: iPr); 式(Ia)の相当するホモキラルジホスフィンおよびビス(1,5-シクロオクタジェン)ロジウム(I)テトラフルオロボレート([Rh(I)(COD)₂]⁺BF₄⁻)からの製造

【化29】



10

脱気したジクロロメタン 10 ml 中のビス(1,5-シクロ-オクタジェン)ロジウム(I)テトラフルオロボレート 100 mg (0.246 ミリモル)の透明な褐色の溶液に、室温で一度に、結晶性ホモキラル C_2 -対称 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-2,2'-ビス(N,N-ジイソプロピルアミド)フェロセン(実施例 5 から) 197 mg (0.246 ミリモル)を加え、この間に橙色への変色が生じた。10 分後の反応混合物の TLC (シリカゲル; 溶離剤 ジクロロメタン/メタノール (5:1))によると、式(Ia)の化合物 ($R_f = 0.94$) および $[Rh(COD)_2]BF_4$ ($R_f = 0.00$)の生成物 ($R_f = 0.70$)への完全な変換を示した。30 分後、混合物を真空濃縮乾涸した。残留物をメタノール 3 ml に溶解し、生成物をエーテル 30 ml を加えて沈殿させ、吸引濾取し、エーテル 10 ml で洗い、そして真空乾燥した。収量、黄色粉末 186 mg (理論値の 68%)であった。融点(毛細管中アルゴン下) 225 (分解: 150 ~ 190 で黒変)、 $[\alpha]_D^{20} = -156^\circ$ ($c = 0.125$, CH_2Cl_2 中)。

20

【0070】

1H -NMR(500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.80$ - 6.70 (m, 20H, $4 \times C_6H_5$), 5.49(br s, 2H, =CODのCH), 4.86(br s, 2H, =CODのCH), 3.85-4.70(m, 2H, 3-,3'-H), 3.40(br s, 2H, $2 \times CHMe_2$), 3.30(br s, 1H, 4-H), 3.00(br s, 1H, 4'-H), 2.70(br s, 1H, 5-H), 2.53(br s, 1H, 5'-H), 2.20-2.42(m, 6H, $2 \times COD$ の CH_2 および $2 \times CHMe_2$), 1.98(br s, 2H, CODの CH_2), 1.75(br s, 2H, CODの CH_2), 1.25(m, 6H, CH_3), 0.95-1.22(m, 12H, CH_3), 0.30-0.80(m, 6H, CH_3)

^{13}C -NMR(125.77 MHz, $CDCl_3$, プロトンブロードバンド - デカップリング; $\delta = 170.74$ (2C, C=O), 134.16および134.05($2 \times s$ または $1 \times d$, 4C, arom. C), 131.36(s, 4C, arom. C), 131.12(s, 4C, arom. C), 131.02および130.94($2 \times s$ または $1 \times d$, 4C, arom. C), 128.84および128.76($2 \times s$ または $1 \times d$, 4C, arom. C), 128.52および128.44($2 \times s$ または $1 \times d$, 4C, arom. C), 108.70(br s, 2C, =CODのC), 107.83(br s, 2C, =CODのC), 81.86(s, 2C, C-2,2'), 78.07(s, 2C, C-1,1'), 74.69(s, 2C, C-3,3'), 69.48(s, 2C, C-4,4'), 66.23(s, 2C, C-5,5'), 52.73(s, 1C, NCH), 47.38(s, 1C, NCH), 34.22(s, 1C, CODの CH_2), 29.87(s, 1C, CODの CH_2), 28.06(s, 1C, CODの CH_2), 25.84(s, 1C, CODの CH_2), 19.35(s, 2C, CH_3), 19.23(s, 4C, CH_3), 18.96(s, 2C, CH_3)

^{31}P -NMR(161.98 MHz, $CDCl_3$): $\delta = +24.20$ (d, $^1J_{P,Rh} = 149.6$ Hz; 2 個の等時性 P 原子、すなわち C_2 -対称保持)

40

IR(KBr): $\nu = 2971$, 1628(C=CまたはC=O), 1548(N-C=O), 1437, 1370, 1055, 697, 520 cm^{-1}

MS(FAB, NBA): m/z (%) = 1022(6), 1021(22), 1020(66), 1019(100), 1018(4), 1017(7)(カチオン($M-BF_4^-$)の M^+ に対するピークシリーズ; 強度比は $C_{55}H_{66}FeP_2N_2O_2Rh$ に対する同位元素シミュレーションと一致する; 913(16), 912(51), 911(83), 910(7), 909(7)($M-BF_4^-$ -CODに対するピークシリーズ)

【0071】

実施例 12

C_2 -対称 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-2,2'-ビス(N,N-ジイソプロピルアミド)フェロセンのヨウ化ルテニウム(II)-クメン錯体(式 Ia - $RuI_2 \cdot$

50

$P - Me_2CH - C_6H_4 - Me$ 、 $R^1: Ph$ 、 $(R^2)_2: =O$ 、 $R^3: iPr$); 式(Ia)の相当するホモキラルジホスフィンおよび〔p-クメン-ニヨウ化ルテニウム〕二量体から製造

K. Mashima等、J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1989年、1208頁の方法により、水性エタノール中の塩化ルテニウム(III)三水和物、 $(R) - (-) - \alpha$ -フェランドレンおよびヨウ化カリウムから、〔P-クメン-ニヨウ化ルテニウム〕二量体を紫-褐色固体として製造した。この錯体91mg(0.0927ミリモル)および結晶性ホモキラル1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-2,2'-ビス(N,N-ジイソプロピルアミド)フエロセン(実施例5から)150mg(0.185ミリモル)をジクロロメタン8mlに溶解し、そして暗色の溶液を室温で撹拌した。10分後のTLC(ジクロロメタン/メタノール(15:1))では、ルテニウム錯体の完全な変換およびジホスフィンの式(Ia)への実質的な変換を示した。1時間後、溶媒を真空除去し、残留物をジクロロメタン3mlにとり、生成物をジエチルエーテル20mlを加えて沈殿させた。このものを吸引濾去し、エーテルで洗い、そして高真空で乾燥した。収量は明るい褐色粉末174mg(0.134ミリモル、理論値の73%)であった。融点 ~ 190 (分解; 145から黒変)、 $[\alpha]_D^{20} = +280^\circ$ ($c = 0.1$ 、 CH_2Cl_2 中)。沈殿した生成物はTLC($R_f = 0.30$)によれば均質であり、式(Ia)の遊離のジホスフィン($R_f = 0.94$)はもはや検出することができない。 $CDCl_3$ 中のこの生成物の 1H -NMRおよび ^{31}P -NMRスペクトルは非常に複雑であり、NMR溶液を静置しておいても変わらない。トルエン- d_8 もしくはベンゼン- d_6 中のNMRスペクトルは、試料を溶解した後も変わらずに非常に複雑であるが、NMR溶液を室温で静置しておくとともにだんだんと単純化され、そして4日後には解釈可能なスペクトルを生じる:

^{31}P -NMR(161.98 MHz, トルエン- d_8): $\delta = +22.43$ に唯一の残留一重線; 2個の等時性P原子、すなわち、 C_2 -対称保持され、またルテニウム周囲の四面体リガンド配置なし
 1H -NMRは、クメンリガンドのイソプロピル基およびメチル基に対する2セットのシグナルを示し、これはクメンリガンドの2種のコンホマー(1.6:1比)の存在を指示している。

【0072】

1H -NMR(400 MHz, トルエン- d_8): $\delta = 7.75(m, 4H, C_6H_5)$, $7.10(t, 8H, C_6H_5)$, $7.02(t, 4H, C_6H_5)$, $6.98(t, 3H, C_6H_5)$, $5.61(br\ s, 2H, arom. \text{クメンのH})$, $5.36(br\ s, 2H, arom. \text{クメンのH})$, $5.00(d, ^3J_{H,P}=5.8\ Hz, 1H, 5-H)$, $4.83(d, ^3J_{H,P}=5.8\ Hz, 1H, 5'-H)$, $3.92(br\ s, 2H, 3,3'-H)$, $3.84(br\ s, 2H, NCH)$, $2.95(br\ s, 2H, NCH)$, 2.86 および $2.72(2 \times sept, ^3J_{H,H}=7\ Hz, 1Hと共に, Me_2CH-アリール, 2種のコンホマー)$, $2.16(s, 2H, 4,4'-H)$, 2.08 および $1.95(2 \times s, 3Hと共に, CH_3-アリール, 2種のコンホマー)$, $1.47(br\ d, 6H, CH_3)$, $1.27(br\ d, 6H, CH_3)$, 1.17 および $1.00(2 \times d, ^3J_{H,H}=7\ Hz, 6Hと共に)(CH_3)_2CH-アリール, 2種のコンホマー)$, $0.85(br, d, 6H, CH_3)$, $0.48(br\ d, 6H, CH_3)$
 IR(KBr): $\nu = 1625, 1539, 1438, 1370, 1328, 699\ cm^{-1}$

MS(FBA, CH_2Cl_2 , NBA): $m/z(\%) = 1175(10), 1174(30), 1173(58), 1172(56), 1171(100), 1170(62), 1169(53), 1168(32), 1167(9), 1166(9)$ (カチオン〔 $iPrC_6H_4Me \cdot RuI \cdot Ia$ 〕 $^+$ の M^+ に対するピークシリーズ; $C_{58}H_{68}FeP_2N_2O_2IRu$)に対する同位元素シミュレーションとの同一の強度比

【0073】

実施例13

C_2 -対称 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-2,2'-ビス(N,N-ジイソプロピルアミド)フエロセンの1,5-シクロオクタジエン-塩化イリジウム(I)錯体(式〔Ia・Ir(I)(COD)Cl〕; $R^1: Ph$ 、 $(R^2)_2: =O$ 、 $R^3: iPr$); 式(Ia)の相当するホモキラルジホスフィンおよび〔クロロ-(1,5-シクロオクタジエン)イリジウム(I)]二量体(〔Ir(I)(COD)Cl〕 $_2$)からの製造
 〔クロロ-(1,5-シクロオクタジエン)イリジウム(I)]二量体(Strem Chemicals)297mg(0.44ミリモル)および結晶性ホモキラル1,1'-ビス(ジフェニルホスフィ

ノ) - 2, 2' - ビス (N, N - ジイソプロピルアミド) フェロセン (実施例 5 から) 716 mg (0.89 ミリモル) をアルゴン を泡立たせることにより予め溶存酸素を除いておいたジクロロメタン 40 ml に溶解した。透明な溶液をアルゴン下 20 で 15 分間撹拌した。溶媒を真空で除去し、残留物を高真空で乾燥した。これにより、橙色粉末 1.01 g (理論値の 100%) が得られた。

【 0074 】

^1H -NMR(250 MHz, CDCl_3): δ = 7.91(br s, 4H, arom. H), 7.70(br s, 4H, arom. H), 7.28-7.52(m, 12H, arom. H), 4.40-4.87(m, 6H, 2=CODのCH, 4フェロセニル-H), 4.14(br s, 4H, 2=CODのCH, 2フェロセニル-H), 3.30(br s, 2H, NCH), 3.15(br s, 2H, NCH), 2.47(m, 2H, CODの CH_2), 2.01(m, 2H, CODの CH_2), 1.58-1.79(m, 4H, CODの CH_2), 1.36(d, 6H, CH_3), 1.25(br s, 6H, CH_3), 1.15(d, 6H, CH_3), 0.96(br s, 6H, CH_3)

10

^{31}P -NMR(161.98 MHz, CDCl_3): δ = +21.60(一重線, 中間ピーク中106 Hz)

MS(FAB, NBA): m/z (%) = 1112(5), 1111(19), 1110(60), 1109(100), 1108(38), 1107(58), 1106(2), 1105(3) (M-Clに対するピークシリーズ; $\text{C}_{56}\text{H}_{66}\text{FeP}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Ir}$) に対する同位元素シミュレーションと一致する強度比; 1003(5), 1002(12), 1001(14), 1000(12), 999(13), 998(4), 997(4) (M-Cl-CODに対するピークシリーズ)

フロントページの続き

審査官 藤森 知郎

(56)参考文献 J. Am. Chem. Soc. , 1 9 9 4 年 , Vol.116, No.10 , p.4221-p.4226

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)