総 説

イミン類の不斉還元反応

橋 口 昌 平*・植 松 信 之*・野 依 良 治**

Asymmetric Reduction of Imines

Shohei HASHIGUCHI*, Nobuyuki UEMATSU* and Ryoji NOYORI**

Of all options enantioselective reduction of imines is the most straightforward method for preparation of optically active amines. This asymmetric transformation can be accomplished by stoichiometric or catalytic hydroboration, aluminium hydride reduction, and, more efficiently, transition metal catalyzed reduction with organosilanes, molecular hydrogen, and formic acid. Various chiral catalysts containing Ti, Rh, Ir, and Ru have been developed for this purpose. This review summarizes the recent progress in this subject.

Key words: Asymmetric reduction, Borane reagent, Chiral amines, Chiral ligand, Hydrogenation, Hydrosilylation, Imines, Transfer hydrogenation, Triethylammonium formate.

1. はじめに

天然・非天然の生理活性物質の中で、光学活性アミン類の担う役割は大きく、それらの迅速かつ安価な合成法の開発は、有機合成化学上重要な課題の1つである。光学活性アミン類の入手法としては、光学活性有機酸を活用する古典的な分割法が多用されてきた。その光学純度は、結晶性の塩を用いた再結晶法により改善が可能である。さらに、アミノ酸等に代表される天然由来の光学活性アミン類は、微生物や酵素を利用して得られ¹⁾、さらにそれをキラル素子として類縁構造を持つアミン体に化学変換することもできる。これらのことが心理的に、より直接的な不斉合成法開発への道を閉ざす結果となってきた。一方、優れた触媒の不斉還元反応²⁾の出現で入手がより容易となった光学活性アルコール類を原料とした合成は、置換反応による方法が確立されているが³⁾、複雑な反応工程は避けられない。近年、光学活性化合物へ

の関心の高まりとともに、より広範囲の分野からより多様な光学活性アミン類への需要が出現し、汎用性の高い化学的手法開発への要請が高まりつつある。最近報告された典型例として、光学活性 *m*-プロモ- α -フェネチルアミンがあげられる。この化合物は、ある種の有用な有機酸類の分割剤として大量かつ安価な供給が望まれたが、有効な直接的合成法が見いだされず、結局キラル素子を用いる変換反応で供給された⁴⁾。つまり現時点では、このように単純な光学活性アミン類でさえ、すばやく安価に化学的に製造することができない。したがって、環境問題や生産の効率化を考慮して、光学活性触媒を用いる有用な合成法の開発に注目が集まっている。

アミン類の合成法は多岐にわたるが、安全性や選択性を考慮に入れた効率的な方法となればごく限られる。アンモニアを含むアミン類にアルキル置換基を導入する場合、いったんカルボニル化合物との縮合反応でイミン類を得、続いて還元する方法が用いられる。この方法は、アルキル基が複数導入される副反応や生成する廃棄物も少なく、一般性の高い反応である。通常、還元的アミノ化反応と総称されるこの方法は、使用する原料や反応条件や、反応工程の違いから種々の反応名で呼ばれるが、原理的には同じである⁵⁾。したがって、ケトン類から誘導されたイミン類の炭素-窒素二重結合を不斉還元することができれば、極めて汎用性の高い光学活性アミン類の合成法を確立することができる。これらの考察に基づ

* 科学技術振興事業団 分子触媒プロジェクト ()

* ERATO Molecular Catalysis Project, JRDC ()

** 名古屋大学大学院理学研究科および分子不斉研究ユニット ()

** Department of Chemistry and Molecular Chirality Research Unit, Nagoya University ()

いて、素反応モデルとしてのイミン類の触媒的不斉還元反応が、1970年代初期から検討されてきた。

本総説では、イミンに代表される炭素-窒素二重結合類の金属錯体触媒を用いる不斉還元反応について、還元方法の分類に従って紹介したい。還元方法としては、ホウ素およびアルミニウム化合物を用いる還元反応、ヒドロシリル化反応、水素化反応、水素移動型還元反応に分類した。なお、ほかにも光学活性アミン類の化学的合成法に関する総説もあるので参考にしていただきたい⁶⁾。

図1には、不斉還元反応の探索に用いられてきた代表的な基質を示した。*N*-(α -メチルベンジリデン)ベンジ

Fig. 1

ルアミン(1)は、官能基をもたない非環状単純イミンの代表的基質である。オルト二置換アニリンから得られる2は、その還元体がCiba-Gaigy社除草剤メトラクロールの合成中間体の類縁体であるため、その商業的理由により代表的基質としてとりあげられる⁷⁾。環状イミン基質としては、その環元体が天然由来アルカロイド類の合成中間体となる3a~eが多用される⁸⁾。イミン以外の基質としては、容易に無置換アミンへ変換可能であることから、オキシム4aやアルコキシイミン4b等が用いられる。

2. ホウ素およびアルミニウム化合物を用いる還元反応

2.1. 化学量論量の不斉源を用いる還元反応

これらの反応は、効率の面では触媒的不斉還元反応には及ばないものの、キラル素子を用いる変換反応と同様の有効性を示すものであり、反応機構の考察や触媒的不斉還元反応を考察するうえで重要な知見を与える。水素化ホウ素ナトリウムを3当量のL-プロリン誘導体5で修飾して、3bの還元反応が検討された(図2)⁹⁾。光学活性アミノアルコール類を配位させたオキサゾボロリジン

substrate	reducing agent + ancillary (equiv)	product	
		% yield	% ee (config)
3b	NaBH ₄ + 5 (3)	68	60 (S)
4b	BH ₃ ·THF + 6a (1)	100	95 (S)
4b	NaBH ₄ + ZrCl ₄ + 6b (1.25)	95	64 (S)

Fig. 2

錯体を用いたケトン類の不斉還元反応は、一般性の高い反応として光学活性アルコール類の合成反応に利用されてきたが¹⁰⁾、この方法により、イミン類も同様の条件下で不斉還元できる。伊津野らは、L-バリンから合成したかさ高いアミノアルコール6aをボランに対して1当量用い、アルコキシイミン4bの不斉還元反応で高い不斉収率を得た¹¹⁾。より取り扱いやすい水素化ホウ素ナトリウムと塩化ジルコニウムを組み合わせた系に、L-バリンノール6bを添加しても同様の反応が進行するが不斉収率は低下する¹²⁾。

不斉ボラン還元では、用いる基質の幾何異性の違いで、生成物の絶対配置の反転が認められる(スキーム1)¹³⁾。すなわち、(1*R*,2*S*)-ノルエフェドリンを用いて

Scheme 1

アルコキシイミン7を還元する場合、*E*体からは(*R*)-8が、*Z*体からは(*S*)-8が高い不斉収率で得られている。イミン類の不斉還元反応において、炭素-窒素二重結合の幾何異性は極めて重要であることを示している。

アルミニウム化合物を化学量論量用いる方法では、ケトン類の不斉還元反応に高い有効性を示したBINAL-H¹⁴⁾を用いた、*N*-ホスフィニルイミン類の還元反応で高い不斉収率が報告されているが¹⁵⁾、化学収率が低い。

2.2. 触媒量の不斉源を用いる還元反応

光学活性オキサゾボロリジン錯体を触媒量用いる試みは早くから行われてきたが¹⁰⁾, イミン類の還元反応では高い触媒活性は実現されていない。Cho らは, 当量のオキサゾボロリジン錯体 **11** を用いるイミン類の不斉還元反応研究の過程で, ある種の基質では, オキサゾボロリジン錯体を触媒量用いても還元されることを確認した(スキーム 2)¹⁶⁾。しかし, イミン **9** を還元しアミン **10** を

Scheme 2

得る反応では, 不斉選択性は当量の **11** を用いた場合よりかなり低下した。基質が含フッ素 α -ケトエステル **12**¹⁷⁾ や 1,2-ビスイミン化合物 **13**¹⁸⁾ の場合, **16** やアミノアルコール **17** を配位子とする触媒を用いて, 不斉収率

substrate	catalyst or ligand (0.1 equiv)	reducing agent	product	
			% yield	% ee
12	16	catecholborane	93	63
13	17	BH ₃ ·THF	71	73
		(dl/meso = 95/5)		
14	(S)- 18	BH ₃ ·S(CH ₃) ₂	68	50
15	(2R,5S)- 19	BH ₃ ·S(CH ₃) ₂	59	63

Fig. 3

を大きく低下させることなく光学活性アミン類が得られる(図 3)。Bolm らは, アミノアルコール類の代わりに, 光学活性スルホキシイミン **18** を配位子とするボラン錯体を用いてアルコキシイミン **14** の不斉還元反応を検討した¹⁹⁾。特徴ある触媒としては, 光学活性オキサゾホスホリジン-ボラン錯体 **19** を用いたイミン **15** の不斉還元反応が知られる²⁰⁾。しかし, これらの反応における基質/触媒比(S/C)はたかだか 10 であり, 実用化に向けては抜本的な改良が必要であろう。

3. ヒドロシリル化反応

キラルな遷移金属錯体触媒を用いるイミン類の不斉ヒドロシリル化反応が知られている。1973 年に Kagan らは, DIOP-ロジウム錯体を用いて **1** の還元反応を行い 50% の不斉収率を報告した(スキーム 3)²¹⁾。ヒドロシリ

Scheme 3

ル化反応の特徴は, 水素化反応に比べて若干反応が速く, より穏和な条件下で反応できる点にあるといわれる。しかし, 生成するケイ素-窒素結合を改めて切断する必要があるため, 直接アミン類を得る方法に比べ, その有利性は疑わしい。

Brunner らは, 同様の条件でオキシム類も不斉還元できることを報告した²²⁾。プロトン核磁気共鳴スペクトルによる追跡の結果, スキーム 4 のような反応経路が提唱された。オキシム **4a** は, ロジウム触媒存在下ヒドロシラン類と脱水素を伴って縮合しシロキシイミン **20** に変換される。この過程では, オキシム **4a** の E/Z 立体化学は保持され, 同じ異性体比率の **20** に変換される。次に, 炭素-窒素二重結合のヒドロシリル化反応が進行し **21** が生成し, 酸素-窒素結合の開裂後, ナイトレンを経由して無置換イミン **22** を再生する。最後に得られた無置換イミン **22** の不斉ヒドロシリル化反応で N-シリルアミン **23** が生成する。別途合成

Scheme 4

した無置換イミン 22 を同じ反応条件に供すると、やはり、同じ結果が得られる。さらに、シロキシイミン 20 のヒドロシリル化反応では、(E)-20 と (Z)-20 間に反応速度の差が認められた。この方法は、生理活性に興味を持たれるピロリジン誘導体 25 のイミン類 24 からの不斉合成に応用された (スキーム 5)²³。

Scheme 5

DIOP 以外の光学活性ホスフィン配位子が系統的に検討された例はないが、 α -アミノ酸から得られるアミノアルコール類を不斉源としたアミノホスフィン-ホスフィナイト配位子を用いて構造活性相関がなされた²⁴。しかし、検討された 12 個の配位子の中に特筆すべき活性は

Scheme 6

見いだされなかった。

最近報告された光学活性フッ化チタン錯体 26 によるイミン類の不斉ヒドロシリル化反応は、S/C が 1000 を超える高い触媒活性と高い不斉収率を実現しており、今後の発展が期待される (スキーム 6)²⁵。

4. 水素化反応

4.1. ロジウム錯体を触媒とする反応

水素化反応は窒素-炭素二重結合の最も望ましい還元法である。官能基を有するオレフィン類やケトン類は、図 4 に示すような光学活性二座ホスフィン配位子とロジ

Fig. 4

ウムを組み合わせた触媒によって、高い不斉収率で水素化される。これらの優れた反応実現の過程で、基質として単純ケトン類やイミン類の水素化反応についての検討も同時に行われた。1975 年に Levi らは、 α -アセトアミドケイ皮酸の水素化反応で 85% の不斉収率を与えたカチオン性ロジウム-DIOP 錯体を用いて 1 の水素化反応を行い、22% の不斉収率を報告した (表 1, entry 1)²⁶。種々の光学活性二座ホスフィン錯体が登場した 1980 年以降、さらに広範にイミンの不斉水素化反応が検討された。Markó²⁷ らや James²⁸ らは、炭素数 2 個の架橋をもつ二座ホスフィンの錯体に高い反応活性を認めた。さらにその架橋部分に、1 つのアルキル置換基を有する VALPHOS, CYCPHOS 等を用いたときに最も高い不

Table 1 Asymmetric hydrogenation of imines by phosphine-rhodium complexes.

entry	substrate	reaction conditions	S/C	product % ee (config)
1	1	[Rh(nbd)(-)-diop]+ClO ₄ ⁻ , H ₂ (1 atm), 2-propanol, 30 °C, 24 h	50	22 (R)
2	1	[RhCl(nbd)] ₂ + (R)-VALPHOS, H ₂ (70 atm), CH ₃ OH-benzene, 25 °C, 4-5d	100	72 (S)
3	1	[Rh(nbd)(R)-valphos]+ClO ₄ ⁻ , H ₂ (70 atm), CH ₃ OH, 50 °C, 8 h	100	16 (R)
4	1	[Rh(nbd)(R)-valphos]+ClO ₄ ⁻ , + KI (1 equiv), H ₂ (70 atm), CH ₃ OH, 50 °C, 8 h	100	48 (S)
5	1	[RhCl(nbd)] ₂ + (R)-CYCPHOS, H ₂ (70 atm), CH ₃ OH-benzene, 25 °C, 18 h	100	60 (S)
6	1	[RhCl(nbd)] ₂ + (R)-CYCPHOS + KI (1 equiv), H ₂ (70 atm), CH ₃ OH-benzene, 20 °C, 18 h	100	79 (S)
7	1	[RhCl(nbd)] ₂ + (S,S)-BDPP, H ₂ (70 atm), CH ₃ OH, 20 °C, 6 h	100	73 (R)
8	1	[RhCl(nbd)] ₂ + (S,S)-monosulfonated BDPP, H ₂ (70 atm), H ₂ O-CH ₃ CO ₂ C ₂ H ₅ , 20 °C	100	94 (R)
9	2	[RhCl(nbd)] ₂ + (R)-CYCPHOS, H ₂ (102 atm), CH ₃ OH-toluene, -25 °C, 70 h	100	69 (S)

斉収率が得られた (entry 2~6, 9)。配位角度が異なる DIOP 配位子や異なる様式の不斉点を有する DIPAMP 配位子では、触媒活性、不斉収率ともに低下した。また、単座ホスフィン配位子も有効ではない^{27, 28b}。この触媒系の反応速度と不斉収率は、ハロゲン化物イオンに対して敏感で、特にヨウ化物イオンを触媒系に添加することにより、不斉収率の向上が認められた (entry 5 vs 6)。また、カチオン性錯体に対してヨウ化カリウムを添加すると不斉選択性方向の逆転が認められた (entry 3 vs 4)。さらに、このハロゲン化物イオン効果は、基質の種類や使用する錯体の性質の違いで変化する。イミノ基の近傍に配位性の官能基を有する 2 などでは、あらかじめ調製したカチオン性ロジウム錯体とヨウ化カリウムを組み合わせると反応は全く進行しない^{28c}。一方、*in situ* に調製した中性錯体では、-25 °C においても水素化活性を保持する (entry 9)。この触媒系を用いる 2 の反応において、基質の *E* および *Z* 異性体比が時間経過に伴って追跡されたが、反応開始時の 5/1 の比率を保ったまま反応が完結した。この結果から、反応条件下でイミン類は速やかに異性化するものと推定された。また、高い反応活性の発現には、メタノールの存在が必須であることから、水素結合により安定化された中間体 27 の存在が提唱された^{28c, 29}。

Markó らの BDPP 配位子をもつロジウム錯体を用いると、単純ケトン類やイミン類の不斉水素化反応が、高い反応活性と良好な不斉収率 73% を実現した (entry 7)³⁰。しかし、触媒活性や選択性がわずかな反応条件の変化に敏感であり、再現性の高い触媒系とは言えない。触媒が溶液中で 3 種類の異なる立体配座異性体を生成するためであると考えられている。BDPP 配位子のフェニル基を部分的にスルホン化した配位子を用いると、水と酢酸エチルとの二層系の反応溶媒中、より高い選択性と安定した反応活性を得ることができる^{30c}。その後の詳細な検討で、スルホン基が 1 つ導入された配位子が最も高い不斉収率を示すことが判明した³¹。この配位子と [RhCl(cod)]₂ との組み合わせで、1 の水素化反応を行うと、94% の不斉収率が達成される (entry 8)。しかし、この配位子は、リン原子上の立体化学がほぼ等量のジアステレオマー混合物であり、不斉収率が改善された理由は不明である。このような有機溶媒と水を組み合わせた反応媒体が、イミン類の不斉水素化反応に適した反応条件であることは、最近の逆ミセルを利用した報告からも受け取れる³²。

イミン以外の類縁基質を還元して、光学活性アミン類を得る方法も検討されている。Burk らは、自ら開発した DuPHOS を配位させたロジウム錯体を用いて、*N*-ベンゾイルヒドラゾン 28 の不斉水素化反応を検討した (スキーム 7)³³。この基質は、ロジウム錯体が高い不斉選択

Scheme 7

性で還元できる *N*-アシルエナミン類の窒素置換類縁体とみなすことができる。したがって、*N*-アシルエナミン類の不斉水素化反応と同様に、アミドカルボニル基の触媒金属に対する配位力を利用した反応機構で進行する。このために、アルデヒド、ケトン、ニトリル、ニトロ基等の官能基を損ねることなく高い不斉収率を実現する。得られた *N*-ベンゾイルヒドラジン類 **29** は、2つの方法で対応する光学活性アミン類に誘導することができる。すなわち、酸加水分解反応によりベンゾイル基を除去し、得られるヒドラジン誘導体を固体担持触媒を用いる加水素分解反応でアミン誘導体に変換する方法(A法)、また、**29** に直接ヨウ化サマリウム(II)を作用させてアミン誘導体に変換する方法(B法)である。興味ある反応ではあるが、いずれの方法を用いるにしても、無置換アミン類を得るには煩雑な操作が必要である。

無置換アミン類を直接得る方法として、DIOP等の光学活性ホスフィン-ロジウム錯体を用いたオキシム類の還元反応が報告された(スキーム8)³⁴⁾。*E*異性体と*Z*異

Scheme 8

性体が分離可能な1-アセトナフトンオキシム**30**を基質として用いた場合、不斉収率は低い、それぞれの立体異性体から生成するアミンの絶対配置は逆転していた。この知見は、前に述べたホウ素化合物を化学量論量用いた還元反応と同様に、反応に消費されるイミン類の*E/Z*異性体比が、不斉収率に大きく影響することを示唆する。

4.2. イリジウム錯体を触媒とする反応

オレフィン類の不斉水素化反応においては、イリジウム錯体をもちいた成功例は比較的少ない。イミン類の還元反応では、イリジウム触媒は、ヨウ化物イオン存在下にしばしばロジウムを上回る活性を示す。Ciba-Gaig社のBlaserらは、光学活性オルト二置換アニリン誘導

Table 2 Asymmetric hydrogenation of imines by phosphine-iridium complexes.

entry	substrate	S/C	reaction conditions	product % ee (config)
1	1	200	[IrCl(cod)] ₂ + (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-MOD-DIOP, H ₂ (100 atm), CH ₃ OH-benzene, 20 °C, 48 h	46 (<i>S</i>)
2	1	100	[IrCl(cod)] ₂ + (<i>R</i>)-BINAP + C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂ (5 equiv), H ₂ (60 atm), CH ₃ OH, 20 °C, 18 h	66 (<i>S</i>)
3	2	100	[IrCl(cod)] ₂ + (<i>S,S</i>)-BDPP + (<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₄ Ni (2 equiv), H ₂ (20 atm), CH ₃ OH-benzene, 0 °C, 16 h	84 (<i>S</i>)
4	2	1000	[IrH ₂ (+)-diop] ₂ , H ₂ (40 atm), THF-CH ₂ Cl ₂ , 30 °C, 145 h	63 (<i>S</i>)
5	3a	200	[IrCl(cod)] ₂ + (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-BCPM + phthalimide (2 equiv), H ₂ (100 atm), toluene, 2-5 °C, 24 h	93 (<i>S</i>)

体の合成をイリジウム錯体を用いる不斉水素化反応で検討した(表2, entry 3)³⁵⁾。優れた触媒活性の発現には、ヨウ化物イオンの存在が不可欠であり、対応するロジウム錯体より、より低い水素圧下で10~100倍の高い活性が認められる。この方法は、その後改良が進められ、イミン**31**を用いる除草剤メトラクロールの合成原料**32**の合成に応用された(スキーム9)³⁶⁾。光学活性配位子とし

Scheme 9

てフェロセニルホスフィン誘導体**33**を用いることによって、良好な不斉収率と極めて高い触媒効率が達成された。一方、あらかじめ調製したカチオン性光学活性ホスフィン錯体**34**とヨウ化リチウムから合成されるイリジウム二核錯体**35**にも(スキーム10)、優れた活性が見いだされ、S/Cが1000を超える条件での不斉水素化反応が実現された(entry 4)³⁷⁾。反応活性種に関する情報は少ないが、反応系中の二核錯体が、イミン基質により単核錯体へと解離して、触媒活性種が生成すると考えられ

Scheme 10

ている。この考察に従って、イミン基質の代わりに分子内にピリジン配位子を有するジホスフィン配位子の利用が最近報告された³⁸⁾。

阿知波らは、電子供与基を導入して修飾した DIOP や BPPM 配位子を有する、イリジウム錯体によるイミン類の不斉水素化を検討した(entry 1)³⁹⁾。その過程で、ヨウ化物イオン以外の不斉収率を向上させる添加物を探索し、フタルイミド類の添加が有効であることを見いだした(entry 5)。谷らは、同様のイリジウム錯体を用いる不斉水素化反応の添加物として、ベンジルアミン類が有効であることを観察した(entry 2)⁴⁰⁾。

これらイリジウム触媒系では、90%を越える高い不斉収率が認められる反面、高い基質特異性が認められており、今後の改良が望まれる。

4.3. チタン錯体を触媒とする反応

Buchwald らは、光学活性架橋テトラヒドロインデンルチタン錯体 **36** を用いるイミン類の不斉水素化反応を報告した。環状および非環状基質の使用が可能であり、特に環状イミン類 **3a**, **39**, **40** に対して極めて高い不斉収率が得られた(スキーム 11)⁴¹⁾。しかし、S/C がわずかに

Scheme 11

20 であり、触媒 **36** の調製の煩雑さを考慮すると、実用性は乏しい。触媒活性種は、反応系中に生成する三価のチタンヒドリド錯体 **41** であり、イミンの幾何異性体 *E* 体と *Z* 体を異なる速度と逆方向の不斉選択性で水素化する(スキーム 12)。したがって、幾何異性体の生じる可能性のない環状イミン類では、単一の反応中間体を経由して、高い光学純度を有する生成物が得られる。また、

Scheme 12

幾何異性体が平衡関係で共存する非環状基質 **1**, **37**, **38** であっても、*Z* 体が *E* 体と比べ高い反応性を示すために、主に *Z* 体を経由して反応が進行し、比較的高い不斉収率が期待される。触媒本来の水素化活性は、水素圧を下げることに、環状基質では不斉収率の低下が認められたり、非環状基質ではイミンの分子内異性化反応等の水素移動型の副反応が確認されていることから、さらに改善の余地がある。

4.4. ルテニウム錯体を触媒とする反応

1975 年に DIOP を配位子とした複核ルテニウムカルボニル錯体 $H_4Ru_2(CO)_8[(-)-diop]_2$ による、オキシム類の不斉水素化反応がはじめて報告された。触媒活性は低く、100~150 気圧、130~150 °C の過酷な条件で用いられた。不斉収率は、基質として **4a** を用いたときに 4% が確認されている⁴²⁾。基質としては特殊であるが、環状 *N*-スルホニルイミン **42** の BINAP-ルテニウム錯体を用いる環状 *N*-スルホニルアミン **43** への還元反応において、極めて高い不斉収率が認められた(スキーム 13)⁴³⁾。その後、James らにより光学活性ホスフィンの配位したルテニウム二核錯体を用いて、単純イミン類の不斉水素化反応が検討された(スキーム 14)⁴⁴⁾。この触媒系は、活性種が酸素に対して極めて不安定であり、また触媒活性は基質の添加時期によって大きく変化する。また、イミン類の分解反応で生成する可能性のあるベンジルアミン等の一級アミンで、触媒が失活することも確認された。

Scheme 13

Scheme 14

5. 水素移動型還元反応

水素に変えてある種の安定な有機化合物を水素供与体として用いることも有効な還元反応の1つである。2-プロパノールを水素源に用いたイミン類の還元反応は、ルテニウムカルボニル錯体⁴⁵⁾やルテニウムホスフィン錯体⁴⁶⁾を用いた例が知られるが、不斉還元反応に成功した例はなかった。我々は、先に報告したケトン類の水素移動型不斉還元反応に有効であった新規アレーンルテニウム錯体^{2e, g)}、ギ酸とトリエチルアミンの共沸混合物(5:2)(TEAF: triethylammonium formate)を水素源とするイミンの水素移動型不斉還元反応にも有効であることを見いだした(スキーム 15)⁴⁷⁾。

モデル反応として環状イミンである **3a** の還元反応を選択し、反応条件の検討を行った。アセトニトリルに **3a** を溶解し、触媒として (S,S)-**47a** (S/C=200) を使い、ギ酸-トリエチルアミンの共沸混合物 (**3a**/ギ酸=6) を添加し、28 °C で3時間反応させた(表 3, entry 2)。その結果、95% ee の光学純度をもつ天然アルカロイド、サルソリジンが収率 99% で得られた。S/C=1000 で反応を行

Scheme 15

Table 3 Asymmetric transfer hydrogenation of imines catalyzed by chiral Ru(II) complexes^a.

entry	imine	catalyst	S/C	solvent	time, h	amine	
						% yield	% ee (config)
1	1b	(S,S)- 47d	200	CH ₂ Cl ₂	36	72	77 (S)
2	3a	(S,S)- 47a	200	CH ₃ CN	3	>99	95 (R)
3	3a	(S,S)- 47a	1000	CH ₃ CN	12	97	94 (R)
4	3a	(S,S)- 47a	200	CH ₃ COCH ₃	3	>99	95 (R)
5	3a	(S,S)- 47a	200	(CH ₃) ₂ NCHO	3	97	95 (R)
6	3a	(S,S)- 47a	200	CH ₃ SOCH ₃	3	>99	94 (R)
7	3a	(S,S)- 47a	200	CH ₂ Cl ₂	3	99	93 (R)
8	3b	(R,R)- 47b	200	(CH ₃) ₂ NCHO	7	90	95 (S)
9	3c	(R,R)- 47b	200	CH ₂ Cl ₂	12	99	92 (S)
10	3d	(S,S)- 47e	200	CH ₂ Cl ₂	8	99	84 (R)
11	3e	(R,R)- 47e	100	CH ₂ Cl ₂	12	>99	84 (S)
12	44a	(S,S)- 47a	200	(CH ₃) ₂ NCHO	5	86	97 (R)
13	44a	(S,S)- 47a	1000	(CH ₃) ₂ NCHO	12	89	93 (R)
14	44b	(S,S)- 47a	200	(CH ₃) ₂ NCHO	5	83	96 (R)
15	45	(S,S)- 47e	100	CH ₂ Cl ₂	6	90	89 (S)
16	46a	(S,S)- 47d	100	CH ₃ CN	12	82	85 (S)
17	46b	(S,S)- 47d	100	CH ₃ CN	5	84	88 (S)

^a The reaction was carried out at 28 °C using a 0.5 M solution of an imine (5.0 mmol). ^b With a 3:2 formic acid-triethylamine mixture.

うことも可能である(entry 3, 13)。反応溶媒としては、アセトニトリル以外にアセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン等の非プロトン性極性溶媒が適している(entry 4~7)。アレーン配位子をp-シメンからベンゼン **47c**、メシチレン **47f** に変化させることで、生成物の光学純度が、76% ee および 92% ee に低下した。また、アレーン配位子をベンゼンに固定し、アミン配位子のp-トルエンスルホニル部分を2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル基 **47d** や1-ナフチルスルホニル基 **47e** に変えると、生成物の光学純度は、89% ee および 78% ee に変化した。サルソリジンと同様の構造を有するアルカロイド系基質について、最も高い不斉収率を示す配位子の組み合わせは、それぞれの基質について異なる(entry 8~14)。これらの結果から、還元反応の不斉収率は、アレーン配位子、アミン配位子、基質の構造に大きく依存していることがわかる。この傾向は、ケトン類の不斉還元反応の場合においても観測されたが、その程度はイミン還元においてより顕著である^{2g)}。

非環状イミンである **1** の還元反応を同様の反応条件で検討した(entry 1)。その結果、S,S 配置を有する錯体から S 配置を有するアミンが 77% ee で得られた。生成物の絶対配置は、環状イミン **3a** の還元反応の場合とは異なる。このことは、**1** の幾何異性体と **3a** の構造を比較することで理解できる(スキーム 16)。すなわち、環状化に

Scheme 16

より *Z* 体に固定化された **3a** とは異なり、**1** は溶媒中で *E* 体と *Z* 体の混合物として存在する。その比率は、プロトン核磁気共鳴スペクトルによりほぼ 94:6 であると考えられ、**1** の場合は **3a** の構造とは反対の *E* 体が主成分である。つまり、これらの触媒は、 R^1 , R^2 , R^3 の置換基の種類にかかわらず、イミン部分の孤立電子対の幾何異性を手掛かりとして、イミンのエナントオ面の選択を行っていると理解される。したがって、この還元反応では、イミンの幾何異性体が何らかの理由で固定化されやすい基質に対しては、より高い不斉選択性が期待される。実際に **1** に比べ *E* 体/*Z* 体比 (>98/2) の大きい **45** の基質⁴⁸⁾ を還元する場合は、**1** の場合より高い *S* 選択性が得られている (entry 15)。実際の応用例として、イミン **46a**, **b** の還元反応を行い、目的のアミンを 85~88% ee で得た (entry 16, 17)。これらのアミン類は、米国 Merck 社が炭酸脱水酵素阻害剤として開発中の MK-0417 の合成中間体となる⁴⁹⁾。

ギ酸は、水素分子と二酸化炭素との付加体であり、熱や遷移金属錯体との接触により容易に両成分に分解する⁵⁰⁾。実際にこれらの触媒を用いた場合も、反応進行中には水素ガスと炭酸ガスの発生を認める。したがって、生成した水素により還元反応が進行している可能性も考えられた。しかし、重水素ガス加圧下 (60 atm) に反応を行い、生成したアミンの重水素化率を調べた結果、アミン 1 位への重水素化反応は全く観測されなかった。つま

り、反応系中に遊離した水素分子は、反応に関与していないことがわかる。また、イミンの異性化で生成したエナミンが還元されることにより反応が進行していることも考えられるが、フェニル置換誘導体 **3d**~**e**, **44b** も同様の反応速度と選択性で還元されていることから、その可能性は否定される⁵¹⁾。

この触媒系の特長は、官能基選択性にある。**47a** を用いる **3a** の不斉還元反応は、アセトニトリルの代わりにアセトンを経験として用いることも可能であり (entry 4), ケトン存在下イミン類を選択的に還元できる。実際に **3a** と類似構造のケトン **48** との反応性の比較を行った (スキーム 17)。**3a** と **48** を 1:5 の比率で混合した基質

Scheme 17

を用い、アセトニトリル中で反応を行い、両者の消費速度を比較した。その結果、**48** に比べ **3a** は 1000 倍以上速く還元されることを確認した。この選択性は、イミン類の選択的な還元剤として汎用されるシアノ化水素化ホウ素ナトリウムの **3a** と **48** との競争反応における選択性 (98:1) を凌駕する。さらに、もう 1 つの特長は、酸素や空気中の湿気に対する触媒の安定性である。使用する溶媒やギ酸-トリエチルアミン共沸混合物は、特に脱気、脱水精製をすることなく使用可能である。

6. まとめ

最後に、イミン類の不斉還元反応とオレフィンやケトン類の不斉還元反応とを比較することで、今後の指針になれば考える。官能基化されたオレフィン類、特に *N*-アシルアミノ基を有するオレフィン類 **49** では、その幾何異性体が不斉選択性に大きく影響する⁵²⁾。したがって、高い不斉収率の実現には、単一異性体の分離が必要である。一方、ケトン類 **50** の反応では、その酸素原子の 2 つの孤立電子対のどちらか一方の利用が R^1 および R^2 の立体的、電子的効果で選択的に決定され、反応の立体選択性が誘導される^{28,53)}。一方、イミン **51** の場合には、

一対の孤立電子対しかもたないので基質制御の傾向が強い。その反面、非環状基質については、幾何異性体間の異性化反応が比較的速く、反応条件下で容易に反転を起こす⁵⁴⁾。したがって、一般性のある高選択的なイミン類の不斉還元反応を実現するには、幾何異性体を選択して還元する触媒、あるいはいずれの異性体からも同一方向の高い選択性を実現できる触媒等の新たな機能を有する触媒の開発が必要であろう。

最後に、本総説の執筆にあたり、分子触媒プロジェクトでの共同研究者である藤井章雄(相模中央化学研究所)、松村和彦、Karl-Josef Haack、碓屋隆雄(科学技術振興事業団)各氏、ならびに、終始有意義な議論をしていただきました井上眞一助教授(愛知工業大学)、山川 仁教授(金城学院大学)、大熊 毅氏(名古屋大学)および光学活性化化合物の分析を担当していただいた國枝美笑子さん(科学技術振興事業団)に深く感謝いたします。

(平成8年9月30日受理)

文 献

- 1) S.C. Stinson, *Chem. Eng. News*, **70**(39), 46 (1992)
- 2) (a) T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 2675 (1995); (b) T. Ohkuma, H. Ooka, T. Ikariya, R. Noyori, *ibid.*, **117**, 10417 (1995); (c) T. Ohkuma, H. Ooka, M. Yamakawa, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Org. Chem.*, **61**, 4872 (1996); (d) 大熊 毅, 野依良治, 有合化, **54**, 553 (1996); (e) S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 7562 (1995); (f) J. Takehara, S. Hashiguchi, A. Fujii, S. Inoue, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 233; (g) A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 2521 (1996); (h) 橋口昌平, 藤井章雄, 野依良治, 有合化, **54**, 818 (1996)
- 3) E. Fabiano, B.T. Golding, M.M. Sadeghi, *Synthesis*, **1987**, 190; A.S. Thompson, G.R. Humphrey, A.M. DeMarco, D.J. Mathre, E. J.J. Grabowski, *J. Org. Chem.*, **58**, 5886 (1993); T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6373 (1995)
- 4) S.C. Stinson, *Chem. Eng. News*, **72**(38), 38

- (1994)
- 5) S.R. Sandler, W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", Academic Press, Inc., New York, 1968, Chapter 13
- 6) Q.-C. Zhu, R.O. Hutchins, *Org. Prep. Proced. Int.*, **26**, 193 (1994); B.R. James, *Chem. Ind. (Dekker)*, **62**, 167 (1995); A. Johansson, *Contemporary Org. Syn.*, **1996**, 393
- 7) G.M.R. Tombo, D. Bellus, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **30**, 1193 (1991)
- 8) M. Kitamura, Y. Hsiao, M. Ohta, M. Tsukamoto, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Org. Chem.*, **59**, 297 (1994)
- 9) K. Yamada, M. Takeda, T. Iwakuma, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3869 (1981); *idem*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 265
- 10) 伊津野真一, 有合化, **45**, 101 (1987); E.J. Corey, R.K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5551 (1987); S. Wallbaum, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 1475 (1992)
- 11) S. Itsuno, M. Nakano, K. Miyazaki, H. Masuda, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 2039; S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 395 (1987)
- 12) S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Shimizu, K. Ito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 1859
- 13) Y. Sakito, Y. Yoneyoshi, G. Suzukamo, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 223 (1988)
- 14) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6709 (1984); R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *ibid.*, **106**, 6717 (1984)
- 15) R.O. Hutchins, A. Abdel-Magid, Y.P. Stercho, A. Wambsgans, *J. Org. Chem.*, **52**, 704 (1987)
- 16) B.T. Cho, Y.S. Chun, *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 1583 (1992)
- 17) T. Sakai, F. Yan, K. Uneyama, *Synlett*, **1995**, 753
- 18) M. Shimizu, M. Kamei, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8607 (1995)
- 19) C. Bolm, M. Felder, *Synlett*, **1994**, 655
- 20) J.M. Brunel, G. Buono, *Synlett*, **1996**, 177
- 21) N. Langlois, T.-P. Dang, H.B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4865; H.B. Kagan, N. Langlois, T.P. Dang, *J. Organomet. Chem.*, **90**, 353 (1975)
- 22) H. Brunner, R. Becker, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **23**, 222 (1984); H. Brunner, R. Becker, S. Gauder, *Organometallics*, **5**, 739 (1986)
- 23) R. Becker, H. Brunner, S. Mahboobi, W. Wiegrebe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **24**, 995

- (1985); H. Brunner, A. Kürzinger, S. Mahboobi, W. Wiegrebe, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger)*, **321**, 73 (1988)
- 24) N. Kokel, A. Mortreux, F. Petit, *J. Mol. Catal.*, **57**, L5 (1989)
 - 25) X. Verdaguer, U.E.W. Lange, M.T. Reding, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 6784 (1996)
 - 26) A. Levi, G. Modena, G. Scorrano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 6
 - 27) S. Vastag, J. Bakos, S. Torös, N.E. Takach, R.B. King, B. Heil, L. Markó, *J. Mol. Catal.*, **22**, 283 (1984)
 - 28) (a) G.-J. Kang, W.R. Cullen, M.D. Fryzuk, B.R. James, J.P. Kutney, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1466; (b) W.R. Cullen, M.D. Fryzuk, B.R. James, J.P. Kutney, G.-J. Kang, G. Herb, I.S. Thorburn, R. Spogliarich, *J. Mol. Catal.*, **62**, 243 (1990); (c) A.G. Becalski, W.R. Cullen, M.D. Fryzuk, B.R. James, G.-J. Kang, S.J. Rettig, *Inorg. Chem.*, **30**, 5002 (1991)
 - 29) C.J. Longley, T.J. Goodwin, G. Wilkinson, *Polyhedron*, **5**, 1625 (1986)
 - 30) (a) J. Bakos, I. Tóth, B. Heil, L. Markó, *J. Organomet. Chem.*, **279**, 23 (1985); (b) J. Bakos, I. Tóth, B. Heil, G. Szalontai, L. Párkányi, V. Fülöp, *ibid.*, **370**, 263 (1989); (c) J. Bakos, Á. Orosz, B. Heil, M. Laghmari, P. Lhoste, D. Sinou, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1684; (d) C. Lensink, J.G. de Vries, *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 215 (1993)
 - 31) C. Lensink, J.G. de Vries, *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 235 (1992)
 - 32) J.M. Buriak, J.A. Osborn, *Organometallics*, **15**, 3161 (1996)
 - 33) M.J. Burk, J.E. Feaster, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6266 (1992); M.J. Burk, J.P. Martinez, J. E. Feaster, N. Cosford, *Tetrahedron*, **50**, 4399 (1994)
 - 34) A.S.C. Chan, C.-C. Chen, C.-W. Lin, Y.-C. Lin, M.-C. Cheng, S.-M. Peng, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1767
 - 35) F. Spindler, B. Pugin, H.-U. Blaser, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **29**, 558 (1990)
 - 36) A. Togni, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 1475 (1996); F. Spindler, B. Pugin, H.-P. Jalett, H.-P. Buser, U. Pittelkow, H.-U. Blaser, *Proceedings of the Conference on Catalysis of Organic Reactions*, Atlanta, 1996; *idem*, *Chem. Ind. (Dekker)*, in press
 - 37) Y. Ng C. Chan, D. Meyer, J.A. Osborn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 869; Y. Ng C. Chan, J.A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 9400 (1990)
 - 38) R. Sablong, J.A. Osborn, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4937 (1996)
 - 39) T. Morimoto, N. Nakajima, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1951 (1994); T. Morimoto, K. Achiwa, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2661 (1995); T. Morimoto, N. Nakajima, K. Achiwa, *Synlett*, **1995**, 748
 - 40) K. Tani, J. Onouchi, T. Yamagata, Y. Kataoka, *Chem. Lett.*, **1995**, 955
 - 41) C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7562 (1992); *idem*, *J. Org. Chem.*, **58**, 7627 (1993); *idem*, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 8952 (1994); *idem*, *ibid.*, **116**, 11703 (1994)
 - 42) C. Botteghi, M. Bianchi, E. Benedetti, U. Matteoli, *Chimia*, **29**, 256 (1975)
 - 43) W. Oppolzer, M. Wills, C. Starkemann, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4117 (1990)
 - 44) D.E. Fogg, B.R. James, M. Kilner, *Inorg. Chim. Acta*, **222**, 85 (1994)
 - 45) A. Basu, S. Bhaduri, K. Sharma, P.G. Jones, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1126
 - 46) G.-Z. Wang, J.-E. Bäckvall, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 980
 - 47) N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 4916 (1996)
 - 48) G.P. Johanson, B.A. Marples, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3359 (1984)
 - 49) T.K. Jones, J.J. Mohan, L.C. Xavier, T.J. Blacklock, D.J. Mathre, P. Sohar, E.T.T. Jones, R.A. Reamer, F.E. Roberts, E.J.J. Grabowski, *J. Org. Chem.*, **56**, 763 (1991)
 - 50) P.G. Jessop, T. Ikariya, R. Noyori, *Chem. Rev.*, **95**, 259 (1995); W. Leitner, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 2207 (1995)
 - 51) G.E. Ball, W.R. Cullen, M.D. Fryzuk, W.J. Henderson, B.R. James, K.S. MacFarlane, *Inorg. Chem.*, **33**, 1464 (1994)
 - 52) J. Harpern, "Asymmetric Synthesis", Vol.5, ed. by J.D. Morrison, Academic Press, Inc., Orland, 1985, Chapter 2
 - 53) E.J. Corey, C.J. Helal, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 9153 (1995)
 - 54) C.G. McCarty, "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond", ed. by S. Patai, John Wiley & Sons, New York, 1970, Chapter 9; J. Biørge, D.R. Boyd, C.G. Watson, W.B. Jennings, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 757