光学活性ケトイミナトコバルト錯体触媒による不斉ボロヒドリド還元反応

山田 徹*
永田 卓司
大塚 雄紀
池野 健人
向山 光昭

Enantioselective Borohydride Reduction Catalyzed by Optically Active β -Ketoiminato Cobalt Complexes

Tohru Yamada*, Takushi Nagata, Yuhki Ohtsuka, Taketo Ikeno, and Teruaki Mukaiyama

Optically active β -ketoiminato cobalt complexes were recently developed as high performance catalysts for enantioselective borohydride reduction of aromatic ketones or imines to afford the optically active alcohols or amines with high enantiomeric excesses. This enantioselective reduction is carried out using a precisely pre-modified borohydride with alcohols such as tetrahydrofurfuryl alcohol, ethanol and methanol, and high optical yields are realized by choosing the appropriate alcohol as modifiers and a suitable β -ketoiminato ligand of the catalyst. The enantioselective borohydride reduction has been successfully applied to the efficient preparations of optically active 1,3-diaryl-1,3-propanediols, the stereoselective reduction of diacylferrocenes, and the dynamic and/or kinetic resolution of 1,3-dicarbonyl compounds to afford the corresponding optically active *anti*-aldol compounds. In the presence of a catalytic amount of the cobalt complex and modified borohydride, the asymmetric 1,4-reduction of β,β -disubstituted α,β -unsaturated carboxamides proceeded with high enantioselectivity, and the 1,4-reduction of the α -substituted α,β -unsaturated carboxamides followed by enantioselective *in situ* protonation smoothly proceeded to afford the optically active α -substituted carboxamides with good enantiomeric excesses.

Key words: enantioselective reduction, optically active cobalt complex catalyst, optically active diol compound, optically active *anti*-aldol compound, enantioselective 1,4-reduction, catalytic enantioselective protonation, sodium borohydride

はじめに

光学活性2級アルコールを合成する方法として、これまで酵素法や光学分割法をはじめ様々な方法が開発されてきた。特に、有機合成化学的手法において、プロキラルなケトンを経由して高エナンチオ選択的に還元する反応は非常に効果的であり、数多くの報告がなされている。近年、光学活性錯体触媒を用いる方法として、光学活性ジホスフィン配位子を有するルテニウム錯体に光学活性ジアミンを組み合わせることにより、単純ケトンの高エナンチオ選択的水素添加反応が実用的なレベルで実現されている¹⁾。さらに、光学活性ルテニウム触媒を用いる水素移動型反応も効率のかつ高立体選択的な方法として注目されている²⁾。また、ヒドリド還元剤を用いる方法では、プロリンより誘導される光学活性オキサザボロリジン誘導体を触媒とすることにより、ボランによる還元反応が高エナンチオ選択的に進行し、天然物合成の鍵反応に用いられるなど多くの適用例が報告されている³⁾。

一方、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどのボロヒドリド還元剤は、安価で比較的取り扱いやすいことから実験室レベルから工業的用途まで広く利用されている。不斉還元反応への適用例として、等量の光学活性配位子によりボロヒドリドを修飾する方法⁴⁾、もしくは等量の光学活性ランタノイド錯体をルイス酸触媒として用いる方法⁵⁾が報告されている。しかし、水素化ホウ素ナトリウムをヒドリド源とする不斉還元反応において、触媒量の光学活性錯体触媒によるケトン類の高エナンチオ選択的還元反応は、これまで報告例がなかった。

我々の研究グループでは、光学活性ケトイミナト型マンガン(III)クロリド錯体を触媒として用いることにより、酸素分子を酸化剤とするオレフィンの不斉エポキシ化反応⁶⁾・スルフィドの不斉酸化反応⁷⁾を報告した。この配位子系の高い不斉識別能力に着目し、他の遷移金属を有する錯体を合成して新たな触媒能の探索を行ったところ、触媒量の光学活性ケトイミナト型コバルト錯体の存在下、適切なアルコールにより修飾された水素化ホウ素ナトリウムを作用させることにより、アリールケトンを経由して高い不斉収率で対応する光学活性アルコールへと変換できることを見出した⁸⁾。以下に光学活性ケト

* 慶應義塾大学理工学部化学科

()

* Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, Keio University ()

イミナト型コバルト(II)錯体の合成法を示す(スキーム1)⁹⁾。まず、1,3-ジカルボニル化合物の活性メチレンをホルミル化した後に、光学活性1,2-ジアリールエチレンジアミンを反応させることにより、容易に光学活性ケトイミナト型配位子を合成できる。この配位子に対して2当量の水酸化ナトリウムあるいはナトリウムメトキシドを作用させ、窒素気流下、塩化コバルト(II)溶液を加えると光学活性ケトイミナト型コバルト(II)錯体が高収率で得られる。この配位子系は、不斉源のアリール基(Ar)および側鎖置換基(R)に選択の可能性があるため、様々な誘導体1-3(図1)を合成できる利点を有している。本論文では不斉還元反応の発展の経緯と反応活性種および不斉認識の推定、さらに反応の応用について紹介する。

Scheme 1 Preparation of β -ketoiminato cobalt(II) complexes.

Fig. 1 Various cobalt(II) complex catalysts.

1. ケトンの不斉還元反応

1.1 適切なアルコールの選択

光学活性ケトイミナト型コバルト錯体と水素化ホウ素ナトリウムを組み合わせることにより、ケトン類の不斉

還元反応が進行することが見出された。この反応ではアルコールの添加が必須であり、アルコールを加えない場合には反応はほとんど進行せず、しかもわずかに生成する還元生成物はほぼラセミ体として得られる。従って、アルコールの添加は水素化ホウ素ナトリウムの活性化に寄与するものと考え、錯体触媒2aの存在下、6-メトキシテトラロンの不斉還元反応をモデル反応とし、適切なアルコールの探索を行った(表1)。その結果、エタノールのような単純なアルコールよりもテトラヒドロフルフリルアルコール(THFA)を添加した場合に顕著な加速効果が見られ、さらに、THFAとエタノールを組み合わせると不斉収率が向上することがわかった¹⁰⁾。

Table 1 Effects of the various alcohol(s).

entry	alcohols (equiv. vs NaBH ₄)	yield/%	ee/% ee
1	none	<10	5
2	EtOH (6)	38	83
3	THFA (6)	82	87
4	EtOH (6) + THFA (6)	87	91
5	EtOH (3) + THFA (14)	>98	93

そこで、THFAと組み合わせて用いる第二のアルコールについて詳細な検討を行った結果、エタノールとメタノールを使い分けることによって不斉収率を向上させられることを見出した(表2)。例えば、光学活性コバルト錯体触媒3aを用いるフェニルプロピルケトン、シクロプロピルフェニルケトンの不斉還元反応では、メタノール-THFAの組み合わせではそれぞれ90% ee, 76%

Table 2 Combination of additive alcohols.

entry	ketone	ee/% ee	
		MeOH	EtOH
1	Ph-C(=O)-CH ₂ CH ₂ CH ₃	90	97
2	Ph-C(=O)-cyclopropyl	76	90
3	Ph-C(=O)-CH(CH ₃)CH ₃	98	77
4	Ph-C(=O)-cyclohexyl	95	78

eeであったのに対し、エタノール-THFAの組み合わせでは97% ee, 90% eeと光学収率が向上した。逆に、イソプロピルフェニルケトン、シクロヘキシルフェニルケトンの還元では、メタノール-THFAの組み合わせでは98% ee, 95% eeに達するのにに対し、エタノール-THFAの組み合わせでは77% ee, 78% eeに留まった。以上の結果から、ケトンの構造により最適なアルコールの組み合わせが異なることがわかった。一般にアルキル基側の置換基が比較的小さい場合においてエタノールが好ましく、アルキル基側の置換基が比較的大きい場合にはメタノールを用いると高い不斉収率が達成される傾向にある¹¹⁾。

1.2 適切な配位子の選択

単純なアリールケトンの不斉還元反応において、配位子の側鎖部分にかさ高い置換基を導入したコバルト錯体を用いることにより、高い不斉収率で対応するアルコールが得られる。例えば、2,2-ジメチルクロマノンの場合、メチル基を有する錯体 **1b** に替えて2,4,6-トリメチルフェニル基を有する錯体 **1a** を用いた場合、大きく不斉収率が向上した(スキーム2)。

Scheme 2 Combination of cobalt(II) complex catalysts.

さらに、不斉ジアミンのアリール基の置換基効果について錯体を用いて詳細に検討を行った(表3)。まず、2,2-ジメチル-1-テトラロンにおいて、錯体 **1a** では91% eeで対応するアルコールが得られるが、錯体 **2a** では75% eeに低下した。しかし、1-テトラロン、2,2-ジメチルクロマノンの場合には、錯体 **2a** が最も高い不斉収率を与えた。さらに、シクロヘキシルフェニルケトン、フェニルプロピルケトンなどの鎖状アルキル基では、錯体 **3a** が最も適していた。このように、ケトンの構造によって、それぞれ適した錯体との組み合わせが異なることがわかった。一般に、不斉源の置換基として最も基本的なジフェニルジアミンから合成される錯体は、カルボニル基のα位にかさ高い置換基を有する環状ケトンに対して有効である。また、フェニル基よりもかさ高い3,5-ジメチルフェニル基を有する錯体は、カルボニル基の周辺にかさ高い置換基を持たない環状ケトンに対して、さらにかさ高い不斉源を有する錯体は、鎖状の

Table 3 Combination of cobalt(II) complex catalysts.

entry	ketone	ee/%ee		
		Co catalyst		
		1a	2a	3a
1	<chem>CC1(C)C(=O)C2=CC=CC=C2O1</chem>	91	75	No reaction
2	<chem>O=C1CCCCC1C2=CC=CC=C2</chem>	65	90	60
3	<chem>CC1(C)C(=O)C2=CC=CC=C2O1</chem>	88	92	74
4	<chem>CC(=O)C1CCCCC1C2=CC=CC=C2</chem>	62	65	95
5	<chem>CCC(=O)C1=CC=CC=C1</chem>	63	87	97

アリールケトンの還元に適している傾向にある¹¹⁾。

1.3 アルコールによるボロヒドリドの修飾

本不斉ボロヒドリド還元では、まず水素化ホウ素ナトリウム($NaBH_4$)とアルコール(ROH)から還元活性種($NaBH_{4-n}(OR)_n$)が生成しており、これが反応に影響を与えていることが予想された。そこで、反応に最適な還元活性種($NaBH_{4-n}(OR)_n$)の構造を明らかにすることを目的に以下の実験を行った。まず、水素化ホウ素ナトリウムのクロロホルム懸濁液に対し1, 2, 3当量のTHFAを加えて室温でしばらく攪拌し、それぞれ対応する水素量が発生することを確認した。これらの修飾還元剤の溶液を用いてケトンの不斉還元を行ったところ、2当量のTHFAを用いた場合に最も高い不斉収率が確認された(図2)。さらに、エタノールとTHFAをそれぞれ1当量ずつから合成した修飾ボロヒドリドを作用させたところ、91% eeで対応する光学活性アルコールが得られた。また、THFAを1ないし3当量用いた場合には、反応速度、不斉収率ともに低下が見られたことから系中では還元活性種4が生成し、反応に関与していると考えられる。

そこで、修飾ボロヒドリドの調製法について詳細に検討した。水素化ホウ素ナトリウムに対して1当量のエタノールと14当量のTHFAを加え、クロロホルム中、0℃で攪拌すると3時間ほどで2当量の水素が発生する。こうして調製した還元剤溶液(modified $NaBH_4$)を作用させることにより、1 mol%の錯体触媒下、-20℃でわずか20分で反応が完結し、高い光学収率で対応す

Fig. 2 Relationship between the amount of alcohol vs NaBH_4 and enantiomeric excess.

Scheme 3 Preparation of modified borohydride.

るアルコールが得られることがわかった(スキーム 3)。この条件では、0 °Cにおいても高い不斉収率が維持され、また、触媒量を 0.1 mol% とした場合でも光学収率は低下しないことが確認された¹²⁾。

2. 反応メカニズムに対する考察

2.1 反応活性種の推定

錯体触媒のクロロホルム溶液は本来黄色であるが、修飾還元剤溶液(無色)を作用させると、直ちに赤色に変化することが観測される。この結果は、錯体触媒のコバルトの状態が変化したことを顕著に示している。コバルト錯体と反応基質の混合溶液ではこのような色の変化は見られない。従って、コバルト錯体とボロヒドリドから新たな活性種、すなわちコバルト-ヒドリド活性種が生成

し、これが反応に関与したと推測される。

この仮説は、機器分析の結果から確認された¹³⁾。錯体触媒 1a の FAB mass スペクトルをネガティブモードで測定したところ、錯体 1a の分子量 697 のピークが観測された(図 3(A))。この場合、コバルトのアニオンラジカルとして検出されたと考えられる。錯体触媒 1a に THFA で修飾した水素化ホウ素ナトリウム溶液を反応させ、同様に FAB mass スペクトルを測定すると分子量 697 のピークが消失し、分子量 698 のピークが現れた(図 3(B))。このことはコバルトにヒドリドが作用し、全体で負電荷を帯びたコバルト-ヒドリド等価体が生成していると考えられる。確認のため、重水素化ホウ素ナトリウム (NaBD_4) を用いて同様に測定したところ、分子量 697 に代わり今度は分子量 699 のピークが

(A) A solution of complex without borohydride

(B) A solution of complex with borohydride

(C) A solution of complex with borodeuteride

negative mode
acceleration voltage : +10 kV
matrix : 3-nitrobenzyl alcohol
Jeol JMS-700 mass spectrometer

Fig. 3 FAB mass spectra of the cobalt complex treated with borohydride.

観測された(図 3(C))。このことはコバルト-ヒドリド同様、コバルト-デュウテリド活性種が生成していることを強く示唆している。

また、コバルト錯体は単なるキラルルイス酸触媒として作用しているのではないことを示唆する実験結果を次に示す。光学活性ケトイミナト型コバルト錯体 **1a** と同じ配位子を有するマンガン(Ⅲ)クロリド錯体 **6** をそれぞれ反応系に添加した場合、修飾水素化ホウ素ナトリウムを作用させて得られる還元体の絶対立体配置が互いに逆転するという興味深い結果が得られた(スキーム 4)¹⁴⁾。コバルト錯体 **1a** の 3 価ヨウ化錯体、マンガン(Ⅲ)クロリド錯体 **5** の両者とも X 線結晶構造解析により錯体の立体構造が明らかとなっており、いずれも非常に似た構造をしている^{6b, 9)}。マンガン錯体はルイス酸触媒として作用すると考えられるため¹⁴⁾、得られるアルコールの絶対立体配置が逆転することは、コバルト錯体が同様にルイス酸として作用しているとは言い難い。

Scheme 4 Enantioselective reduction with Co(Ⅱ) complex or Mn(Ⅲ)-Cl complex.

以上の結果から、コバルト錯体とボロヒドリドから光学活性コバルト-ヒドリド活性種が生成し、この活性種がケトンと反応する際にプロキラル面を認識し、光学活性アルコールが生成していると考えられることができる。

2.2 不斉認識に関する考察

光学活性ケトイミナト型ヨウ化コバルト(Ⅲ)錯体の X 線結晶構造解析の結果、コバルト原子に対して光学活性配位子は平面 4 配位構造を取り、また側鎖のメシトイル基は不斉源のジアリールジアミンのごく近傍に位置していることがわかった(図 4)⁹⁾。この構造は反応に用いる 2 価のコバルト錯体そのものではないが、反応系中でコバルト-ヒドリド活性種が生成しているとするならば、むしろ反応活性種の構造を反映していると考えられる。

不斉源に (S,S)-ジアミンを有する光学活性ケトイミナト型コバルト錯体を用いた場合、これまでの検討で用いたケトンはいずれも (S)-アルコールに選択的に変換されることが確かめられている¹⁵⁾。また、アルキル置換基の立体的な高さによらず、高立体選択的に (S)-アルコールが得られることから、ケトンの 2 つの置換基

の大小関係を単純に認識しているのではなく、アリール基が面選択性に大きな影響を与えていることが示唆されていた。この反応において、コバルト-ヒドリド活性種の配位子平面の立体的に空いている側の π 共役面とアリールケトンの芳香環が π 電子相互作用し、最も遮蔽されていない O-O 間から立体反発を避けるように接近して還元反応が進行すると考えれば、得られる光学活性アルコールの絶対立体配置を説明できる(図 5)¹¹⁾。しかし、コバルト-ヒドリド活性種を単純な還元活性種と考えると修飾アルコールの効果を包括的に説明することは困難となる。そのため、反応の遷移状態においても修飾ボロヒドリド由来のホウ素化合物が反応場のごく近傍に

Fig. 4 Crystal structure of **1a-I** (a) ORTEP drawing. (b) Space filling model based on the X-ray structure (MeOH was omitted).

Fig. 5 Possible mechanistic explanation for the observed enantioface selection in asymmetric reduction with (S,S)-cobalt complex.

位置し、不斉収率に影響を与えていると考えるのが妥当である。

3. イミンの不斉還元反応

イミンの不斉還元による光学活性アミンの合成法は、数多くの報告例があるが、十分満足する立体選択性が実現された例はあまりない¹⁶⁾。従って、本不斉ボロヒドリド還元反応を種々のイミン類に対して適用することができれば、効率的な光学活性アミンの合成法となることが期待される。イミンの反応では、窒素原子上の置換基に選択の可能性があり、それらが反応性、選択性に大きな影響を与えることが知られている。そこで、イミンの置換基の検討を行うことにした(表4)。まず、テトラロンから誘導されるオキシム、あるいはオキシムエーテルを

Table 4 Effects of the various substituents of imines.

entry	-X	yield/%	ee/%ee
1	-OH	No reaction	
2	-OMe	No reaction	
3	-Ts	95	71
4	-P(O)Ph ₂	85	98

Table 5 Enantioselective borohydride reduction of *N*-diphenylphosphinyl imines.

entry	imine	catalyst	yield/%	ee/%ee
1		1a	88	92
2		2a	85	98
3		3a	No reaction	
4		1a	96	77
5		2a	95	80
6		3a	97	90
7		2a	86	91
8		2a	81	94
9		2a	97	99
10		2a	81	92

基質として不斉還元反応を適用したが反応は全く進行せず、原料回収に留まった。これに対し、トシル基を有する基質の場合は還元反応は速やかに進行し、対応する光学活性アミンが71%の良好な不斉収率で得られた。さらに、ホスフィニルイミンでは98% eeの高いエナンチオ選択性を実現した。

そこで、様々な芳香族ケトンから対応する *N*-ジフェニルホスフィニルイミンを合成し、不斉還元反応を行った。その結果、ケトンの不斉還元反応と同様に、基質に対し適切に錯体を選定することにより、いずれも高い不斉収率が達成された(表5)。立体的にかさの低い環状イミンの場合は錯体 **2a**、アセトフェノンから誘導されるイミンなど鎖状の基質の場合は **3a** を用いると高い不斉収率が達成された¹⁷⁾。得られる光学活性 *N*-ホスフィニルアミドは温和な条件下、光学純度を損なうことなく対応する光学活性アミンへと変換可能である(スキーム5)。

Scheme 5 Removal of diphenylphosphinyl group.

4. 光学活性ジオール化合物の合成

4.1 光学活性 1,3-ジアリール-1,3-プロパンジオールの合成

光学活性 1,3-ジアリール-1,3-プロパンジオールとその誘導体は不斉補助基・光学活性配位子の不斉源としての重要性が認識されており、例えば光学活性 1,3-ジフェニル-1,3-プロパンジオールから誘導されるジホスファイト型配位子を有するロジウム錯体触媒を用いる高選択的な不斉水素添加反応が報告されている¹⁸⁾。しかし、これまで不斉合成反応への利用はほとんど行われていなかった。その理由として、光学活性 1,3-ジアリール-1,3-プロパンジオール類の効率的合成法がいまだ開発されていないことが挙げられる。従来の合成法として、対応する 1,3-ジケトンに対し不斉水素添加反応を適用する方法¹⁹⁾が報告されているが、これらの反応は加圧条件を必要とするため実験室レベルでの実施は困難であり、より簡便で大量合成可能な合成法が求められていた。そこで、筆者らは、簡便かつ効率的な光学活性 1,3-ジオール合成法の提供を目的として 1,3-ジアリール-1,3-プロパンジオールに対し、本不斉還元反応の適用を試みた。

詳細な検討の結果、アリール部がフェニル基だけでなく、さらにかさの高い *p*-メチルフェニル基、*p*-*tert*-ブチルフェニル基、2-ナフチル基を有する 1,3-プロパン

ジオン誘導体においても良好な *dl* 体選択性, 高い不斉収率で還元反応が進行し, 対応する還元生成物が得られた(表 6)。さらに, アリール基に電子求引性のフルオロ基, あるいは電子供与性のメトキシ基を有する 1,3-プロパンジオン誘導体に適用しても, 対応する還元体が高い立体選択性で得られた。以上のように, 本反応はさまざまな置換基を持つ 1,3-ジアリール-1,3-プロパンジオン誘導体に対して有効であり, 良好な *dl* 体選択性, 高い不斉収率で対応する還元生成物が得られることを見出した。

Table 6 Enantioselective preparation of various 1,3-diaryl-1,3-propanediols.

entry	1,3-diaryl-1,3-propanediol	yield/%	<i>dl</i> : <i>meso</i>	ee/%ee
1		quant.	84 : 16	98
2		94	85 : 15	97
3		94	80 : 20	96
4		99	84 : 16	98
5		98	76 : 24	99
6		99	90 : 10	97
7		93	81 : 19	99

本不斉合成反応はマルチグラムスケールにおいても適用可能である。すなわち, 10 グラムの 1,3-ジフェニール-1,3-プロパンジオンに対し, 光学活性ケトイミナト型コバルト錯体を触媒とする不斉還元反応を行い, 得られた還元生成物を酢酸エチルから再結晶すると, 光学的に純粋な 1,3-ジフェニール-1,3-プロパンジオールが通算 60% の単離収率で得られることがわかった(スキーム 6)。また, 合成された光学活性 1,3-ジフェニール-1,3-プロパンジオールは, 水酸基のメシル化, アジ化ナトリウムによるアジ化, 水素化アルミニウムリチウムによる還元を行うことにより, ほぼ定量的に対応する光学活性 1,3-ジフェニール-1,3-プロパンジアミンに変換可能であることが報告されている²⁰⁾。以上のように本反応は, 光学活性 1,3-ジアリール-1,3-プロパンジオールおよび光学活性 1,3-ジアリール-1,3-プロパンジアミンの実用的な合成法となることを示している²¹⁾。

Scheme 6 Preparation of enantiopure 1,3-diphenyl-1,3-propanediol.

4.2 光学活性 1,1'-フェロセニルジオールの合成

光学活性フェロセン化合物は, 面性不斉, 軸性不斉, C_2 対称性を有する特性から, 特徴的な不斉反応場が構築可能な光学活性配位子として, 広く利用されている。最近, Knochel らは, C_2 対称な光学活性フェロセン配位子を合成し, 不斉還元反応²²⁾, 不斉クロスカップリング反応²³⁾に適用している。これらの反応に用いる配位子は, いずれも共通の合成前駆体として光学活性 1,1'-フェロセニルジオールを利用しているため, 高純度の光学活性 1,1'-フェロセニルジオールの効率的合成法の開発が配位子合成の鍵となっている。1,1'-ジアシルフェロセンにオキサザボロリジン触媒による不斉ボラン還元を適用する合成法が一般的であるが, 高い立体選択性を発現させるためには基質に対して 60–200 mol% の触媒量が必要であること, 触媒の不斉源であるプロリンは天然由来のアミノ酸を原料としているため, 逆の絶対立体配置を有する触媒の合成が困難であることが問題点であった。そこで, 効率的合成法の開発を目指し, 本不斉還元反応を 1,1'-ジアシルフェロセンに適用することを試みた。

まず, 芳香環上のパラ位に置換基を有する 1,1'-ジベンゾイルフェロセン誘導体に対して反応を行ったところ, 電子求引性基のハロゲン原子を有するものについては, いずれも対応するジオールが高い *dl* 体選択性かつ高いエナンチオ選択性で得られた(表 7)。また, 電子供与性のメチル基の場合でも同様の結果が得られた。次に, オルト位に置換基を有する基質の検討をしたところ, フルオロ基の場合は *dl* 体選択性 99%, エナンチオ選択性 99% ee 以上と非常に高い選択性で対応する還元体を得られた。クロロ基でも良い結果が得られたが, さらにかさ高いプロモ基では 0 °C において反応が全く進行しなかった。そこで, 還流条件で反応を試みた結果, *o*-プロモ体についても反応は速やかに進行し, 高い選択性を達成した。さらに, 基質適用範囲の拡張を目指し, 置換基をアリールケトンではなくアルキルケトンとして反応を行うことにした。その結果, 反応温度を -40 °C まで低下させると高い *dl* 体選択性, かつ高いエナンチオ選択性で対応する還元体が見出された。そこで, 様々な 1,1'-ジアルカノイルフェロセンに適用したところ, アルキル基がエチル基, *n*-プロピル基, *n*-ペ

Table 7 Enantioselective borohydride reduction of various 1,1'-diacylferrocenes.

entry	1,1'-diacylferrocene	yield/%	ee/%ee (dl : meso)
1		X = H 92	>99 (89 : 11)
2		F 90	>99 (87 : 13)
3		Cl 89	99 (87 : 13)
4		Br 88	>99 (89 : 11)
5		Me 90	>99 (88 : 12)
6		X = F 94	>99 (99 : 1)
7		Cl 87	>99 (93 : 7)
8		Br 96	97 (88 : 12)
9		n = 1 84	>99 (82 : 18)
10		2 80	>99 (80 : 20)
11		4 90	>99 (87 : 13)
12		6 69	>99 (85 : 15)

ンチル基, n -ヘプチル基の場合にも高い立体選択性が達成された。

本不斉還元反応の触媒効率を評価する目的で基質にジベンゾイルフェロセンを用い, -20°C で錯体 **3b**の触媒量低減についての検討を行った。その結果, 触媒量が減少するに従いアンチ選択性の低下がみられるが, 触媒量 0.5 mol%でも 84%の *dl* 体選択性, 99% ee 以上のエナンチオ選択性で還元体が得られた。以上のことから, 従来までの合成法の課題であった触媒効率の問題を克服し, 簡便な方法により高立体選択的に光学活性 1,1'-フェロセニルジオールを合成することに成功した²⁴⁾。

5. 光学活性アンチアルドール化合物の合成

立体選択的にアルドール反応を行う方法として, 近年, 光学活性遷移金属錯体をルイス酸触媒とする触媒的不斉アルドール反応が数多く報告されている²⁵⁾。しかし, ほとんどすべての触媒的不斉アルドール反応において, 金属エノラートやシリルエノールエーテルをあらかじめ調製する必要があること, 比較的多くの触媒量を必要とすることなどが問題点として挙げられる。これに対し, 筆者らは Claisen 縮合反応などによりあらかじめ炭素-炭素結合形成反応を行い, 得られた 2-置換-1,3-ジカルボニル化合物に対して不斉還元反応を適用し, 一方のカルボニル基のみを選択的に還元することができれば, 上述の問題を克服する有効な方法となりうると考えた。そこで, 本不斉ボロヒドリド還元反応を 1,3-ジカルボニル化合物に適用し, 対応する光学活性アルドール

化合物を高収率・高立体選択的に合成することを試みた。

5.1 対称ジケト化合物の還元的非対称化反応

まず, 対称 2-置換-1,3-ジケトンの選択的還元反応を検討することにした。この場合, ジアステレオおよびエナンチオ選択性を同時に制御しなければならず, 加えて, 得られる 3-ヒドロキシケトン はさらに還元を受けると対応する 1,3-ジオールへと変換されるため, 基質と目的物の反応性の違いに応じた制御も重要になる。詳細な検討の結果, 2-メチル-1,3-ジフェニル-1,3-プロパンジオンに対し錯体 **3b**を用いて反応を行ったところ, 単離収率 93%, アンチ体選択性 99%, アンチ体の不斉収率 99%で対応する 3-ヒドロキシケトンを得ることに成功した(スキーム 7)²⁶⁾。一般に金属エノラートを用いるアルドール反応はシン選択的であるのに対し, 本反応では高いアンチ体選択性で 2-置換-3-ヒドロキシケトンが得られたことは非常に興味深い結果であった。

Scheme 7 Enantioselective reduction of symmetrical 1,3-diketone.

アンチ選択的不斉アルドール反応は, 不斉補助基を用いる方法として我孫子・正宗らによるノルエフェドリノ誘導体²⁷⁾, または Evans らの光学活性オキサゾリジノン²⁸⁾を導入する反応が, また, キラルルイス酸を用いる方法として Evans らの銅錯体²⁹⁾, もしくは小林らによるジルコニウム錯体³⁰⁾を作用させる反応など数例報告されているのみである。従って, 光学活性アンチアルドール化合物の新たな合成法を開発できれば, 非常に有用な合成反応に発展する可能性を有する。

本不斉還元反応により選択的に生成する 3-ヒドロキシケトンの立体選択性の発現機構についての考察を行った。この反応では, ジアステレオ選択性とエナンチオ選択性を同時に制御することに成功しており, ヒドリド等価体の求核付加反応を Felkin-Anh モデルを適用すれば高いアンチ体選択性を説明することができる(図 6)。エナンチオ選択性については以下のように考えることがで

きる。対称 1,3-ジケト化合物の 2 つのカルボニル基 ($C=O^a$ と $C=O^b$) に対するヒドリド等価体の求核付加反応は、それぞれ図 6 に示すような 2 つの Felkin-Anh モデルで表現することができ、ヒドリド等価体は高い不斉識別能力を有する光学活性ケトイミナト型配位子による不斉環境下にあるため、経路 A と経路 B が識別されて反応が進行する。その結果、高いアンチおよびエナンチオ選択性が実現したものと推定している。

Fig. 6 Diastereo- and enantioselectivities in the catalytic reduction system.

不斉源のジアミンの絶対立体配置が (R, R) である場合、 R 体のアルコールが得られることが X 線結晶構造解析より明らかとなり (図 7)²⁶⁾、経路 A が選択的に進行したことがわかった。この結果は、これまで筆者らが実験的に確認してきた (R, R) の絶対立体配置を有する錯体触媒に対応して (R) -アルコールが選択的に得られるという知見と一致しており、本反応も同様な不斉認識で反応が進行していると考えられる。

Fig. 7 X-ray analysis of (R) - α -methoxyphenylacetate of *anti*-1,3-di(*p*-bromophenyl)-3-hydroxy-2-methyl-1-propanone corresponding to the (R, R) -cobalt catalyst.

以上のように、対称 1,3-ジケト化合物の一方のカルボニル基のみを選択的に還元し、対応する光学活性 3-ヒドロキシケトンの高収率・高立体選択的な合成に成功した。このことから、本不斉還元反応を適用することで、光学活性アンチアルドール化合物の効率的かつ簡便な合成法を提供できる可能性を示すことができた。

5.2 非対称ジケト化合物の官能基、ジアステレオ、エナンチオ選択的還元反応

より一般性の高い光学活性アルドール化合物の合成を目的として、次に、非対称 2-置換-1-アルキル-3-アリール-1,3-ジケト化合物に適用することを試みた。この場合、アリール基に隣接するカルボニル基とアルキル基に隣接するカルボニル基を識別することが求められる。同様の反応例として、例えば、BINAP-ルテニウム錯体を触媒とする水素添加反応^{19b)}、もしくは光学活性ルテニウム錯体触媒を用いる水素移動反応³¹⁾などが報告されているが、これらの場合は立体的にかさの低いアルキル基に隣接するカルボニル基が選択的に還元されることが知られている。

今回、ケトイミナト型コバルト錯体と修飾水素化ホウ素ナトリウムを組み合わせて用いる還元反応において、新たな知見が得られた (スキーム 8)³²⁾。すなわち、アリールケトンとして 2-アセトナフトン、アルキルケトンとして 2-ウンデカノンを 0.5 mmol ずつメタノールに溶解させ、0℃において 0.1 mmol の水素化ホウ素ナトリウムを作用させたところ、アリールアルコールが収率 11%、アルキルアルコールが収率 25%で得られ、アルキルケトンがアリールケトンに対しておよそ 70%の官能基選択性で還元された。この反応性の差は、単に n -ノニル基とナフチル基の立体的な高さ依存性にあると考えることができる。これに対し、0.1 mmol のケトイミナト型コバルト錯体の存在下、-20℃で水素化ホウ素ナトリウムの修飾還元剤を 0.4 mmol 作用させたところ、アルキルアルコールの収率は 5%に留まったのに対し、アリールアルコールは収率 45%で得られた。この結果は、ケトイミナト型コバルト錯体触媒を用いるボロヒドリド還元反応において、アリールケトンが高選択的 (90%の官能基選択性) に還元されたことを示している。

この官能基選択性発現の要因として、ケトイミナト型コバルト錯体の $O-N-N-O$ 平面の π 共役面と基質のアリール基の π 電子の相互作用が働くために、アリールケトンの還元反応が加速されたと説明することができる。従って、同一分子内にアリールケトンおよびアルキルケトンを有する非対称 1-アルキル-3-アリール-1,3-ジケト化合物に対し、光学活性ケトイミナト型コバルト錯体触媒による不斉ボロヒドリド還元反応を行った場

Scheme 8 Chemoselective borohydride reduction of aromatic vs aliphatic ketones.

合、従来の報告例とは異なりアリールケトンが選択的に還元され、対応する光学活性 1-アルキル-3-アリール-3-ヒドロキシケトンが得られることが期待された。

そこで 1-フェニル-2,4-ジメチル-1,3-ペンタンジオンをモデル基質に選定し、実際に反応を試みた。この基質は不斉点を有するため、 α 位の置換基に対して速度論的光学分割が進行することがわかった。そのため、還元剤溶液を 0.5 当量のみ加えたところ、対応する 3-ヒドロキシケトンが収率 44% で得られた (スキーム 9)。分析の結果、予期のとおりアリール基に隣接するカルボニル基が 88% の選択性で還元されており、さらにそのジアステレオ選択性はアンチ体選択性 93% であったが、その不斉収率は 67% ee に留まった。

Scheme 9 Chemo-, diastereo-, and enantioselective borohydride reduction of 2-methyl-1,3-diketone.

反応系中に存在する余剰な還元剤を低減し、修飾還元剤を 0.1 当量ずつ 2 時間おきに計 4 回加えた。その結果、対応する 3-ヒドロキシケトンが収率 46%、官能基選択性 99%、アンチ体選択性 99%、アンチ体の不斉収率 96% ee で得られたため、これを本反応の最適条件とした。そこで、この速度論的光学分割反応を種々の 2-置換-1-アルキル-3-アリール-1,3-ジケトン化合物に対し適用した (表 8)。2 位の置換基をメチル基から、エチル基、アリル基とかさ高くしても 1,3-ジケトン化合物は、対応するヒドロキシケトンへと高い官能基選択性、高いジアステレオ選択性、高い不斉収率で変換された。アルキル基側をかさ高い *tert*-ブチルケトン、かさの低い *n*-

ノニルケトン、イソブチルケトン、ベンジルケトンとしても、高い選択性で対応するアンチ 3-ヒドロキシケトンが得られることを明らかにした。アリールケトンを選択的に還元する反応を見出すことを発端に、生成可能な 8 種類の異性体から、1 種類の 2-置換-3-ヒドロキシケトンを高選択的に合成することに成功した³²⁾。

Table 8 Highly chemo-, diastereo-, and enantioselective reduction of 2-alkyl-1,3-diketones.

entry	hydroxyketone	yield/%	selectivity		
		conversion/%	chemo-/%	anti-/%	enantio-/% ee
1		46/48	99	99	96
2		41/42	99	99	98
3		47/55	95	98	96
4		48/49	99	99	97
5		47/54	96	98	96
6		47/54	99	98	95
7		45/52	93	94	98

5.3 動力学的速度論的光学分割による光学活性 2-置換-3-ヒドロキシエステルの合成

効率的な光学活性アルドール化合物の合成法の開発を目的とし、2-置換-3-ケトエステルに対して本不斉還元反応を適用することにより、光学活性 2-置換-3-ヒドロキシエステルの合成を試みた。このとき、反応基質にエノール化を伴う素早いラセミ化が起これば、片方の鏡像異性体を選択的に還元することにより、動力学的な速度論的光学分割が進行し、単なる速度論的光学分割では 50% に留まる収率を理論上 100% まで改善することが可能である (スキーム 10)。

Scheme 10 Dynamic kinetic resolution with borohydride reduction.

同様の反応形式として、野依らによるBINAP-ルテニウム錯体触媒の不斉水素添加反応³³⁾が挙げられるが、これはシン体選択的に反応が進行することが知られている。これに対し、これまで述べてきたように、本不斉還元反応を適用する光学活性アルドール化合物の合成反応において高アンチ体選択性が発現していることから、本反応もアンチ体選択的に反応が進行することが予想された。このような動力学的速度論的光学分割を用いる光学活性アンチアルドール化合物の還元的合成法の報告例はなく、新規な合成法の提供が期待された。モデル基質として2-メチル-3-(2-ナフチル)-3-オキソプロピオン酸エチルエステルを選択し、光学活性ケトイミナト型コバルト錯体触媒 **3b** を用いて不斉ボロヒドリド還元反応を試みた。その結果、アンチ選択性は69%であり、アンチ体の不斉収率は83% ee であることがわかった。

高いアンチ体選択性が発現しない原因として、本反応系において反応基質のラセミ化平衡が十分速い速度で進行していないことが考えられた。そこで、エノール化を伴うラセミ化を促進させることを目的に、反応系中への塩基の添加を試みた(表9)。まず、炭酸金属塩の炭酸ナトリウム、炭酸セシウムを加えた場合には、立体選択性は全く改善されなかった。溶媒への溶解度が十分でないためと考え、トリエチルアミンやジイソプロピルアミンを添加したところ、立体選択性の若干の向上が観測された。さらに、アミンよりも塩基性の強い金属アルコキシドのナトリウムエトキシドやナトリウムメトキシドを添加した場合、収率の低下が見られるものの、高い立体選択性が達成された。金属アルコキシドを塩基として用いた場合に見られた収率の低下の原因を調査したところ、2-ナフタレンメタノールの副生が確認されたため、生成物のレトロアルドール反応の進行が示唆された。副反応のレトロアルドール反応は、反応温度を低下させることによって抑制できると考え、ナトリウムメトキシドを用いて低温で反応を行ったところ、収率および立体選択性が向上し、-10℃において収率91%、アンチ体選択性92%、不斉収率95% ee を達成した。

Table 9 Various bases for dynamic kinetic resolution.

entry	base	yield/%	<i>anti</i> -selectivity/%	ee/% ee
1	-	99	69	83
2	Na ₂ CO ₃	99	69	81
3	Cs ₂ CO ₃	96	66	82
4	Et ₃ N	95	79	87
5	HN <i>i</i> Pr ₂	94	82	87
6	NaOEt	86	88	91
7	NaOMe	66	88	90
8 ^{a)}	NaOMe	91	92	95

a) At -10 °C.

そこで、種々の2-置換-3-ケトエステルに対し、動力学的速度論的光学分割を伴う不斉還元反応を試みた(表10)。アリール基として2-ナフチル基、フェニル基、*p*-メチルフェニル基、*p*-メトキシフェニル基、*p*-ブロモフェニル基を有する化合物に対しても高いアンチ体選択性、高い不斉収率を達成した。さらに、2位の置換基の一般性について調べたところ、置換基としてエチル基やアリル基を導入した基質においても、高収率、高立体選択性を示すことがわかった。以上述べたとおり、塩基の存在下、本不斉還元反応を2-置換-3-ケトエステルに適用することにより動力学的速度論的光学分割が進行し、対応するヒドロキシエステルが高収率、高アンチ体選択

Table 10 Dynamic kinetic resolution of enantioselective reduction for *anti*-aldol compounds.

entry	hydroxyester	yield/%	<i>anti</i> -selectivity/%	ee/% ee
1		91	92	95
2		91	89	93
3		88	88	94
4		93	87	94
5		91	90	90
6		82	83	91
7		84	87	95

性, 高い不斉収率で得られることがわかった³⁴⁾。

これまで述べてきたように, 1,3-ジカルボニル化合物に対して光学活性ケイミナト型コバルト錯体を用いる不斉ボロヒドリド還元反応を適用することにより, 一方のカルボニル基が選択的に還元され, 対応するアルドール化合物を高立体選択的に合成することに成功した。従来の不斉アルドール反応の報告例のほとんどはシリアルドール化合物が得られているのに対し, 本不斉合成反応により生成するアルドール体はアンチ体選択的である。このことから, 本反応は新規なアンチアルドール化合物の効率的合成手段として発展する可能性を有している。

6. β, β -2 置換- α, β -不飽和カルボン酸アミドの不斉 1, 4-還元反応

ケイミナト型コバルト錯体は, ボロヒドリドによる α, β -不飽和カルボニル化合物の 1, 4-還元反応を顕著に加速することもわかった。そこで, β 位に異なる 2 つの置換基を有する α, β -不飽和カルボニル化合物に本不斉還元反応を適用すれば, コバルト-ヒドリド活性種が 1, 4-付加する際に炭素-炭素二重結合のプロキラル面を認識し, β 位に新たな不斉炭素を構築できることが期待された(スキーム 11)。同様に水素化ホウ素ナトリウムを還元剤とする触媒的不斉 1, 4-還元反応は, Pfaltz らにより光学活性セミコリン型コバルト錯体を用いる方法がすでに報告されているが, 光学活性配位子の合成手順が煩雑であること, 反応の完了までに非常に長い時間を要することが問題であった³⁵⁾。

Scheme 11 Enantioselective 1, 4-reduction.

本還元系を α, β -不飽和カルボン酸アミドに適用したところ, アミド窒素原子上の 2 つの置換基が反応性, 選択性に大きな影響を与えることがわかり, フェニル基およびメチル基で置換された *N*-メチルアニリドの場合に得られる 1, 4-還元体の不斉収率が大幅に向上することを見出した。さらに詳細な検討を行い, 光学活性ケイミナト型コバルト錯体を触媒とする立体選択的 1, 4-還元反応を, β 位に異なる 2 つの置換基を有する種々の α, β -不飽和カルボン酸 *N*-メチルアニリドに対し適用したところ, いずれの基質においても触媒を 0.5 mol % 用いるだけで反応は 2 時間程度で完結し, 定量的かつ高い不斉収率でカルボニル基の β 位に不斉炭素を有する 1, 4-還元体を合成することに成功した(図 8)。 β 位にアリール基とアルキル基を有する不飽和カルボン酸アミドでは, いずれの場合でも良好な不斉収率で対応する 1, 4-

還元体が得られた。さらに, β 位が異なる 2 つのアルキルで置換されている基質については, 83% ee から 90% ee を越える高い不斉収率で対応する還元体が得られた。また, α, β -不飽和カルボン酸の炭素-炭素二重結合について幾何異性の関係にある *E* および *Z* 体のいずれの反応においても反応は速やかに進行し, 高い不斉収率を達成した³⁶⁾。

Fig. 8 Enantioselective borohydride 1, 4-reduction of α, β -unsaturated carboxamides.

また, 触媒反応の開発において, 触媒効率性は性能評価の重要な指標となることから, 反応基質に対する触媒の当量を低減し, 得られる 1, 4-還元体の光学収率を測定した。その結果, 錯体触媒が 1a もしくは 2a のいずれの場合においても, 触媒量を 0.05 mol % (基質/触媒 = 2000) まで減らしても 80% ee を越える不斉収率で対応する 1, 4-還元体が得られることが確認され, さらに 2 時間以内に反応が完結することがわかった。これにより, 光学活性ケイミナト型コバルト錯体触媒による不斉 1, 4-還元反応は, 高収率・高エナンチオ選択性に加えて高い触媒効率性を有することが明らかとなり, 実用的な触媒的不斉合成反応としての可能性を備えていることが確認できた。

7. 光学活性コバルト-エノラートを活性種とする触媒的不斉プロトン化反応

コバルト-ヒドリド等価体から 1, 4-還元反応が進行した場合, 中間体として光学活性コバルトエノラートが生成することが予想される。すなわち, 光学活性ケイミナト型コバルト錯体触媒と修飾水素化ホウ素ナトリウムを組み合わせる不斉還元反応を α 位に置換基を有する α, β -不飽和カルボニル化合物に適用すると, 1, 4-還元反応の後に光学活性コバルト-エノラートが生成し, これが系中に存在するアルコールのプロトンと反応すれば, 触媒的不斉プロトン化反応が実現することになる。実際, *N*-ベンジル- α -ケイ皮酸アミドに対して錯体 2a を添加し, 修飾アルコールとして THFA, 活性化の

効であることを報告した¹⁴⁾。本反応は、還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを用いていること、錯体触媒⁴⁰⁾の中心金属は安価なコバルトであることなどの特徴を有することから、今後も様々な反応に適用されることが期待される。

Scheme 12 Catalytic enantioselective protonation of cobalt enolate equivalent.

不斉プロトン化反応はカルボニル基の α 位に不斉点を構築する方法として有用であるため、様々な反応例が報告されている。このうち、立体選択性発現の合成戦略は、以下の3つに大別される。すなわち、不斉補助基を用いる方法³⁷⁾、金属エノラートの金属部分に不斉配位子を作用させる方法³⁸⁾、光学活性なプロトン源を作用させる方法³⁹⁾である。しかし、いずれも高い立体選択性を達成するためには、一般に不斉源を基質に対して当量必要とすること、エノラートを調製するためにブチルリチウムなどの強い塩基を用いなければならないこと、非常に低い温度条件を必要とすることなどが問題点として指摘できる。これに対し、本反応は光学活性コバルトエノラートが生成し、これが不斉環境下でプロトン化された後、コバルト錯体は1,4-還元反応の触媒として再生し、さらにコバルトエノラートを形成するという触媒サイクルが構築できることから、光学活性コバルト錯体は触媒量用いるだけで十分であることになる。また、用いる還元剤も比較的取り扱いやすい水素化ホウ素ナトリウムであること、1,4-還元反応は室温程度で反応が進行することから、さきに述べた問題点を解決できる可能性を有する。

おわりに

触媒量の光学活性ケトイミナト型コバルト錯体存在下、適切なアルコールにより修飾活性化された水素化ホウ素ナトリウムを作用させることにより、ケトン類、イミン類の高エナンチオ選択的還元反応を達成することができた。また、本反応の応用例として、不斉配位子の不斉源として利用可能な光学活性ジオール化合物、もしくは光学活性アンチアルドール化合物の効率的合成法の開発にも成功した。さらに、本還元系は α,β -不飽和カルボニル化合物の不斉 1,4-還元反応、触媒的不斉プロトン化反応にも適用可能であった。このほかに、筆者らは天然物の不斉全合成の鍵反応として本不斉還元反応が有

本研究を行うにあたり、三井石油化学工業(株)(現三井化学(株))においては藤田泰宏博士、柏典夫博士のご指導ご支援に感謝申し上げます。また、萬清隆博士(現サンメディカル(株))、杉清明博士(現デグサジャパン(株))の緻密な実験に感謝いたします。慶應義塾大学理工学部化学科においては、木村友美学士、市原博学士、相良あさみ修士、久保田健修士、小安喜一郎修士、宮崎大地学士、岩倉いずみ修士の献身的な実験に感謝します。コバルトヒドリド錯体の質量分析は、慶應義塾大学理工学部助教授上田実博士にご指導いただき、感謝申し上げます。

(2003 年 4 月 8 日受理)

文 献

- 1) 総説として, R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **40**, 40 (2001)
- 2) 総説として, R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.*, **30**, 97 (1997)
- 3) 総説として, E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 1986 (1998)
- 4) (a) A. Hirao, S. Nakahama, H. Mochizuki, S. Itsuno, N. Yamazaki, *J. Org. Chem.*, **45**, 4231 (1980); (b) K. Soai, T. Yamanoi, H. Oyamada, *Chem. Lett.*, **1984**, 251
- 5) H. Okawa, T. Katsuki, M. Nakamura, N. Kumagai, Y. Shuin, T. Shinmyozu, S. Kida, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 139
- 6) (a) T. Mukaiyama, T. Yamada, T. Nagata, K. Imagawa, *Chem. Lett.*, **1993**, 327; (b) T. Nagata, K. Imagawa, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Inorg. Chim. Acta*, **220**, 283 (1994); (c) *idem*, *Chem. Lett.*, **1994**, 1259; (d) *idem.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 1455 (1995)
- 7) (a) T. Nagata, K. Imagawa, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1995**, 335; (b) *idem*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 3241 (1995)
- 8) T. Nagata, K. Yorozu, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 2145 (1995)
- 9) T. Yamada, T. Nagata, T. Ikeno, Y. Ohtsuka, A. Sagara, T. Mukaiyama, *Inorg. Chim. Acta*, **296**, 86 (1999)
- 10) K. D. Sugi, T. Nagata, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1996**, 737
- 11) T. Nagata, K. D. Sugi, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Synlett*, **1996**, 1076
- 12) K. D. Sugi, T. Nagata, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1996**, 1081
- 13) Y. Ohtsuka, T. Ikeno, T. Yamada, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 967 (2003)
- 14) (a) C. -Y. Yu, O. Meth-Cohn, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 6665 (1999); (b) Y. Ohtsuka, T. Ikeno, T. Yamada, *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 3671 (2000)
- 15) T. Nagata, K. D. Sugi, K. Yorozu, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Catal. Surv. Jpn.*, **2**, 47 (1998)
- 16) 総説として, 橋本昌平・植松信之・野依良治, 有合化, **55**, 99 (1997)。その他に例えば, (a) Hydrogenation, K. Tani, J. Onouchi, T. Yamagata, Y. Kataoka, *Chem. Lett.*, **1995**, 955;

- (b) Transfer hydrogenation, N. Uematu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 4916 (1996); (c) Hydrosilylation, X. Verdaguer, U. E. W. Lange, M. T. Reding, S. L. Buchwald, *ibid.*, 118, 6784 (1996); (d) Borane reduction, M. Shimizu, M. Kamei, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.*, 36, 8607 (1995)
- 17) K. D. Sugi, T. Nagata, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1997, 493
- 18) J. Bakos, I. Tóth, B. Heli, *Tetrahedron Lett.*, 25, 4965 (1984)
- 19) (a) M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 629 (1988); (b) H. Kawano, Y. Ishii, M. Saburi, Y. Uchida, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 87; (c) D. Pini, A. Mandoli, A. Iuliano, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry*, 6, 1031 (1995); (d) T. Ireland, G. Grossheimann, C. Wieser-Jeunesse, P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 38, 3212 (1999); (e) K. Ito, T. Harada, A. Tai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 53, 3367 (1980)
- 20) G. H. P. Roos, A. R. Donovan, *Tetrahedron: Asymmetry*, 10, 991 (1999)
- 21) Y. Ohtsuka, T. Kubota, T. Ikeno, T. Nagata, T. Yamada, *Synlett*, 2000, 535
- 22) K. Püntener, L. Schwink, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.*, 37, 8165 (1996)
- 23) L. Schwink, P. Knochel, *Chem. Eur. J.*, 4, 950 (1998)
- 24) H. Sato, H. Watanabe, Y. Ohtsuka, T. Ikeno, S. Fukuzawa, T. Yamada, *Org. Lett.*, 4, 3313 (2002)
- 25) 総説として, (a) E. M. Carreira, "Comprehensive Asymmetric Catalysis", Vol. 3, ed. by E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Springer, Heidelberg, 1999, p 998; (b) T. D. Machajewski, C. -H. Wong, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 39, 1352 (2000)
- 26) Y. Ohtsuka, K. Koyasu, T. Ikeno, T. Yamada, *Org. Lett.*, 3, 2543 (2001)
- 27) A. Abiko, J. -F. Liu, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 2586 (1997)
- 28) D. A. Evans, J. S. Tedrow, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 392 (2002)
- 29) D. A. Evans, D. W. C. MacMillan, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 10859 (1997)
- 30) H. Ishitani, Y. Yamashita, H. Shimizu, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 5403 (2000)
- 31) F. Eustache, P. I. Dalko, J. Cossy, *Org. Lett.*, 4, 1263 (2002)
- 32) Y. Ohtsuka, K. Koyasu, D. Miyazaki, T. Ikeno, T. Yamada, *Org. Lett.*, 3, 3421 (2001)
- 33) 総説として, V. Ratovelomanana-Vidal, J. -P. Genêt, *Can. J. Chem.*, 78, 846 (2000)
- 34) Y. Ohtsuka, D. Miyazaki, T. Ikeno, T. Yamada, *Chem. Lett.*, 2002, 24
- 35) (a) U. Leutenegger, A. Madin, A. Pfaltz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 28, 60 (1989); (b) P. von Matt, A. Pfaltz, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2, 691 (1991)
- 36) T. Yamada, Y. Ohtsuka, T. Ikeno, *Chem. Lett.*, 1998, 1129
- 37) (a) F. Bargiggia, O. Piva, *Tetrahedron: Asymmetry*, 12, 1389 (2001); (b) N. Philippe, V. Levacher, G. Dupas, G. Quéguiner, J. Bourguignon, *Org. Lett.*, 2, 2185 (2000)
- 38) Y. Yamashita, Y. Emura, K. Odashima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 41, 209 (2000)
- 39) (a) C. Fehr, N. Chaptal-Gradoz, J. Galindo, *Chem. Eur. J.*, 8, 853 (2002); (b) A. Yanagisawa, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Synlett*, 1997, 411; (c) Y. Nakamura, S. Takeuchi, Y. Ohgo, D. P. Curran, *Tetrahedron*, 56, 351 (2000); (d) G. Asensio, J. Gil, P. Alemán, M. Medio-Simón, *Tetrahedron: Asymmetry*, 12, 1359 (2001)
- 40) なお, 錯体触媒 **1a** は東京化成工業(株)にて入手可能である。
小野沢孝, 斉藤美子, 有合化, 57, 479 (1999)

PROFILE

山田 徹 慶應義塾大学理工学部化学科・教授 理学博士

〔経歴〕1987年東京大学大学院理学系研究科博士課程修了, 同年三井石油化学工業(株)研究員, 1997年慶應義塾大学理工学部助教授, 2002年から現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕TEL & FAX [redacted], e-mail: [redacted]

永田卓司 三井化学(株)触媒科学研究所・主任研究員 工学博士

〔経歴〕1989年名古屋大学大学院工学研究科修士課程修了, 同年三井石油化学工業(株)(現三井化学)入社, 1997年名古屋大学工学博士。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]

大塚雄紀 科学技術振興事業団 博士研究員 (北海道大学大学院理学研究科) 理学博士

〔経歴〕1998年慶應義塾大学理工学部化学科卒, 2000年慶應義塾大学大学院理工学研究科修士課程修了, 2003年同博士課程修了。2003年から現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]

池野健人 慶應義塾大学理工学部化学科・専任講師 理学博士

〔経歴〕1997年東京大学大学院理学系研究科博士課程修了, 同年慶應義塾大学理工学部助手, 2002年から現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]

向山光昭 北里研究所・基礎研究所 有機合成化学研究室 理学博士

〔経歴〕1948年東京工業大学卒, 1953年学習院大学講師・助教授, 1958年東京工業大学助教授, 1963年同教授, 1973年東京大学教授, 1987年東京理科大学教授, 2002年から現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕[redacted]