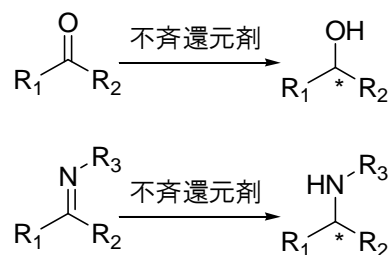


ディビジョン番号	6
ディビジョン名	有機化学

大項目	7. 不斉合成
中項目	7-1. 不斉酸化・還元
小項目	7-1-4. ケトンの不斉還元、イミンの不斉還元

#### 概要（200字以内）

光学活性アルコールやアミンは医薬品中間体あるいは機能性物質の鍵原料として重要な化合物であるため、多くの不斉合成法が検討されている。特にケトンおよびイミンの不斉還元による方法は直接これらの化合物を与えるため重要である。高収率、高光学純度のアルコール、アミンを与える方法には、不斉修飾金属水素化物、触媒的ボラン還元、不斉水素化反応、水素移動型不斉還元、不斉ヒドロシリル化、酵素を用いる不斉還元などがある。



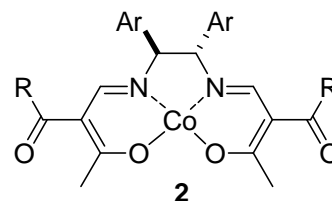
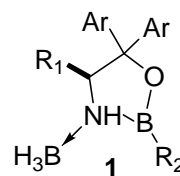
#### 現状と最前線

ケトン及びイミンの不斉還元法にはさまざまな方法が開発されている。高収率かつ高エナンチオ選択性を与える還元反応として特に有用なものとして次の方法が挙げられる。不斉修飾金属ヒドリド、触媒的ボラン還元、キラルMPV型不斉還元、キラル遷移金属錯体による不斉水素化反応、水素移動型不斉還元、不斉ヒドロシリル化、微生物、酵素などの生体触媒を利用する不斉還元。

$\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$  などの金属水素化物還元剤を光学活性アミノアルコール、ジオールなどで不斉修飾した還元剤は、容易に調整でき、ケトン、イミンの不斉還元にも有効である。光学活性アルキルボランと  $\text{KH}$  のような金属水素化物との反応によっても不斉還元剤を合成できる。また、光学活性アルキルボラン自身は $\beta$ -炭素上の水素がカルボニル基に転移するMPV型不斉還元を用いることができる。

ケトンやイミンまたはオキシムなどはボラン( $\text{BH}_3$ )による不斉還元が可能である。その際にオキサザボロリジン1は分子内のルイス酸部位(B)とルイス塩基部位(N)で基質と還元剤( $\text{BH}_3$ )をそれぞれ活性化することにより、速やかに不斉還元が進行する。オキサザボロリジンをポリマーに固定化すると反応の操作性が改善されるだけでなく、連続的フローシステムによる合成プロセスが可能である。

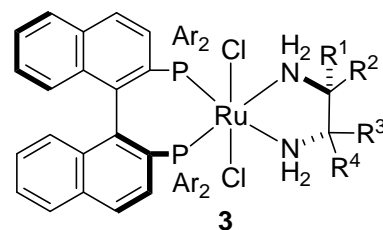
$\text{NaBH}_4$  を用いる触媒的不斉還元法としては、光学活性ケトイミナトコバルト錯体2の利用がある。



この錯体はケトンおよびイミンの  $\text{NaBH}_4$  還元において不斉触媒として働き、高選択性を示す。

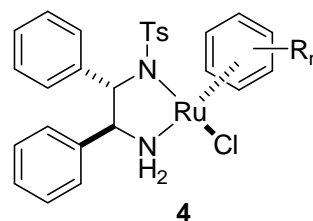
窒素系キラル配位子、Rh 触媒、ヒドロシラン (例えば  $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$ ) を用いるとケトンの不斉還元が高選択的に進行する。イミンの不斉ヒドロシリル化には不斉チタン触媒が有効である。

不斉水素化反応も強力な不斉還元法の一つである。光学活性ジホスフィンと 1,2-ジアミンを配位子とするルテニウム錯体 **3** は、強塩基の存在下様々なケトンに対する不斉水素化に高活性を示す。高いカルボニル選択性、エナンチオ選択性が特徴の一つである。この触媒を用いることで、水素圧が常圧から 10 気圧までの温和な条件下、高い光学純度の光学



活性アルコールを効率良く合成することができる。同触媒をイミンの不斉水素化反応にも適用することができ、特に環状イミンの不斉還元に関与する。

光学活性 1,2-ジアミン誘導体を配位子とするアレーンルテニウム(II)錯体 **4** が 2-プロパノールやギ酸を水素源とするケトン類やイミン類から光学活性アルコールやアミンへの高選択的不斉還元の高活性を示す。水素ガスを用いない高效率還元技術であり、光学活性アルコール及び光学活性アミン化合物の簡便な合成技術で、ケトン類やイミン類から光学活性アルコール



類やアミン類を高効率に与える実用性に優れた触媒である。2-プロパノールやギ酸といった有機化合物を水素源とする還元反応であることから、耐圧容器など特殊な設備を必要とせず、実験室にある器具で簡単に反応が行えるなど汎用性に優れている。**3**、**4**については高分子固定化型錯体も開発されており、利用できる。

微生物、酵素などの生体触媒を利用する不斉還元も有効な方法である。常温、常圧、空气中、水溶媒で行えるなど化学的手法に比べて利点も挙げられる。入手性、取扱法、保存法が容易なパン酵母は古くからケトンの不斉還元に関与している。パン酵母のほかに、チチカビも取扱の容易な生体触媒であり、非常に高い光学純度で 2 級アルコールを得ることができる。

#### 将来予測と方向性

- ・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題

常温、常圧、水中での不斉水素化反応。

顕著な不斉増幅能を有する不斉還元触媒の開発。

- ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題

遷移金属触媒を用いない不斉水素化反応。有機触媒を用いる不斉還元法の開発。

酵素に匹敵する活性を有するペプチド触媒の設計、合成とそれを用いる不斉還元反応。

#### キーワード

不斉修飾金属水素化物、触媒的ボラン還元、不斉水素化反応、水素移動型不斉還元、不斉ヒドロシリル化

(執筆: 伊津野 真一)