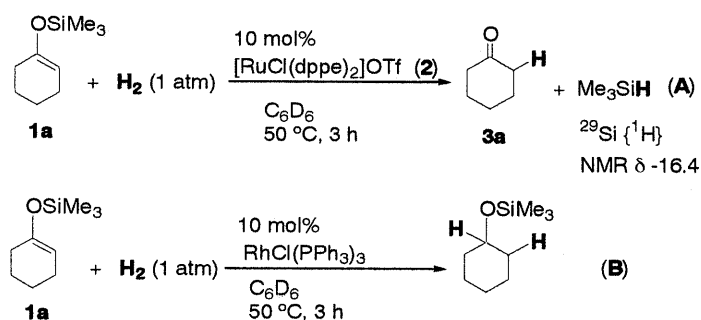
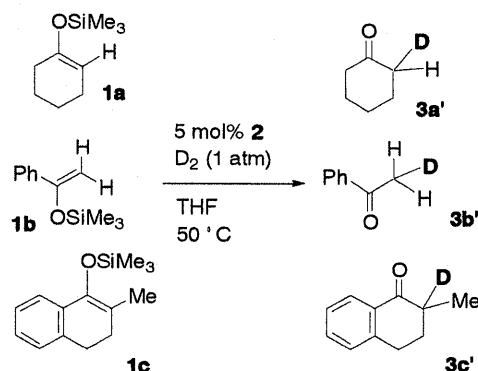


Scheme 1



Scheme 2

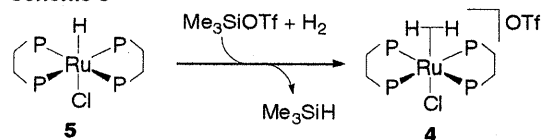


また、重水素ガスを用いて上記の水素化分解反応を行い、水素ガスから基質への直接的なプロトン移動を確認した。すなわち種々のシリルエノールエーテルからカルボニル基の α 位に重水素が一つだけ導入されたケトンが生成した (Scheme 2)。

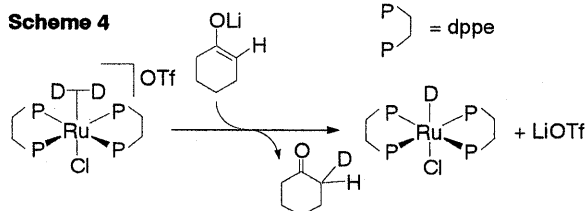
より詳細な反応機構について検討するために、以下の当量反応を行った。まずルテニウムヒドリド錯体 $[RuHCl(dppe)_2]$ (5) と当量の Me_3SiOTf とを水素雰囲気下、室温で反応させると 4 と Me_3SiH がそれぞれ定量的に得られた (Scheme 3)。次に、重水素雰囲気下で 2 から生成する $[RuCl(\eta^2-D_2)(dppe)_2][OTf]$ と当量のリチウムエノールエーテルとを反応させると、 α 位が重水素化されたケトンと $[RuCl(dppe)_2]$ とが得られた (Scheme 4)。

これらの知見から考えられる触媒サイクルを Scheme 5 に示す。シリルエノールエーテル 1a はルテニウム分子状水素錯体 4 の配位水素分子によりプロトン化され、ケトン 3a、 Me_3SiOTf 、およびルテニウムヒドリド錯体 5 を与える。次いで Me_3SiOTf がヒドリドアクセプターとして働き、5 からヒドリドを引き抜いて Me_3SiH と 2 を与える。結果として配位水素分子はルテニウム原子上で段階的にプロトン (H^+) とヒドリド (H^-) とに変換されており、水素分子の触媒的なヘテロリティック解裂が実現していることは極めて興味深い。

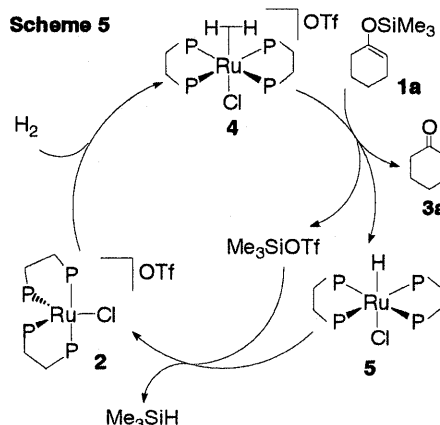
Scheme 3



Scheme 4



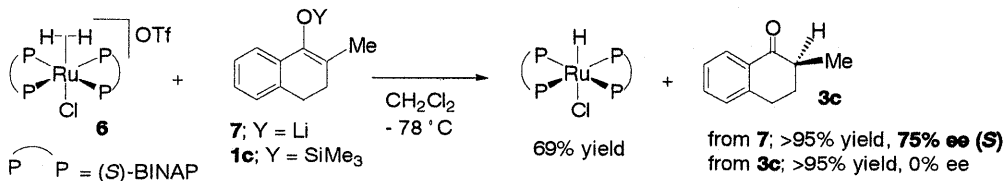
Scheme 5



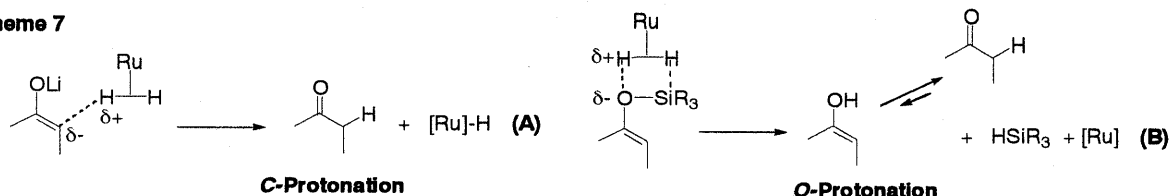
さらに、この新規水素化分解反応の不斉反応への応用を検討した。光学活性分子状水素錯体 $[RuCl(\eta^2-H_2)\{(S)\text{-binap}\}_2][OTf]$ (6) を新たに合成し、シリルエノールエーテル 1c との反応を試みたが、得られたケトン 3c に不斉誘起は全く見られなかった。そこで 6 と当量のリチウムエノールエーテル 7 とを CH_2Cl_2 中、 -78°C で反応させたところ、ヒドリド錯体 $[RuHCl\{(S)\text{-binap}\}_2]$ の生成を伴い、3c が 75% の光学収率で得られた (Scheme 6)。錯体上の不斉環境がケトンに反映されたことにより、両者の間に直接的な相互作用が起こっていることが証明される。これらの差異はリチウムエノールエーテルに対して

はプロトン化反応が炭素原子上に起こり不斉環境が生かされるが(**Scheme 7; A**), シリルエノールエーテルについては酸素原子上にプロトン化が起こり, 生成したエノールが異性化してケトンを与えるためであると考えられる(**Scheme 7; B**). 本系は水素をプロトン源として用いている点で新たな概念による不斉プロトン化反応であるといえる.

Scheme 6



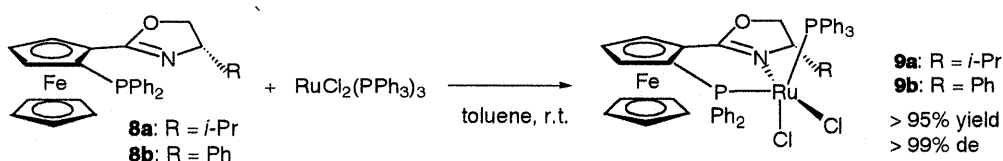
Scheme 7



生理活性を有する有機化合物の立体選択的合成法の開発は, 医学・薬学的需要はもとより合成化学において最も重要な課題の一つであるが, なかでもプロキラルなケトンのエナンチオ選択的還元反応は, ビルディングブロックとして汎用性の高い光学活性アルコールを供給する手段として有効である.

ケトン類の触媒的不斉ヒドロシリル化反応は, 温和な条件で反応が進行し, 加水分解により光学活性アルコールが得られる簡便な手法である. これまでルテニウム錯体の報告例は皆無であったが, フェロセン骨格の面不斉と, オキサゾリン環上の不斉点を併せ持つリン・窒素二座配位子である, オキサゾリニルフェロセニルホスフィン配位子 **8** を有するルテニウム錯体 **9** を新たに合成し(**Scheme 8**), ヒドロシリル化反応への適用を試みたところ, 共触媒存在下, 加水分解処理ののち最高 97% ee の立体選択性で対応するアルコールを得ることが出来た(**Scheme 9; Table 1; runs 1-7**).

Scheme 8



Scheme 9

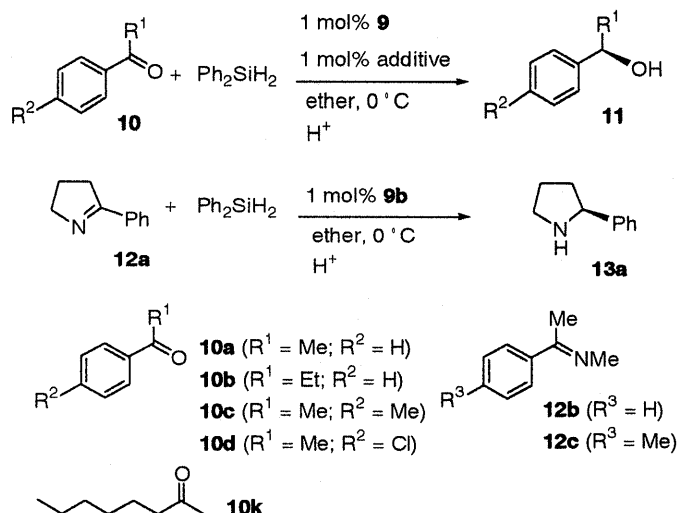


Table 1. Asymmetric hydrosilylation of ketones and imines with Ph_2SiH_2 ^a

run	ketone/ imine	cat.	additive	time (h)	yield of 11 or 13 (%)	ee of 11 or 13 (%)
1	10a	9a	AgOTf	5	42	90 (<i>R</i>)
2	10a	9b	AgOTf	24	56	93 (<i>R</i>)
3	10a	9b	Cu(OTf) ₂	24	59	95 (<i>R</i>)
4	10b	9b	Cu(OTf) ₂	40	76	97 (<i>R</i>)
5	10c	9b	Cu(OTf) ₂	20	60	86 (<i>R</i>)
6	10d	9b	Cu(OTf) ₂	20	55	85 (<i>R</i>)
7	10k	9b	Cu(OTf) ₂	90	6	12 (<i>R</i>)
8	12a	9b	-	48	60	88 (<i>S</i>)
9	12b	9b	-	48	51	73 (<i>S</i>)
10	12c	9b	-	48	40	85 (<i>S</i>)

^a All reactions were carried out in the presence of catalyst (0.010 mmol) and additive using ketone **10** or imine **12** (0.50 mmol) and Ph_2SiH_2 (2 mmol) in ether (5 mL) at 0 °C.

さらに錯体 **9** は、イミン類の不斉ヒドロシリル化反応にも活性を示し、最高 88% ee という高い立体選択性でイミン類を対応する二級アミン類へと変換することができた(**Table 1**; runs 8-10).

続いて、より直接的な水素化反応である水素移動型還元反応をケトン類に対して試みた。

i-PrOH 中、触媒量の錯体 **9a**, 塩基として *i*-PrONa を用いると、アリールアルキルケトン、ジアルキルケトンなどがアセトンの副生を伴いながら高収率かつ 99%を超える立体選択性で対応する二級アルコールに変換された(**Scheme 11**; **Table 2**).

さらに **9** はアセトン溶媒中、塩基として *i*-PrONa を添加すると極めて高い立体選択性でラセミ体アルコールの不斉酸化反応を触媒し、*i*-PrOH の副生を伴い水素移動型還元反応とは逆の立体配置をもつ未反応のアルコールを速度論的分割により高回収率で与えることを明らかにした(**Scheme 12**; **Table 3**). 不斉環境下における二級アルコールの両エナンチオマー反応速度比は最高 350 を上回ると見積もられ、49% の回収率でほぼ純粋な *S* 体アルコールを得ることが可能であった。

反応溶媒を変えるだけの操作で *R* 体・*S* 体双方のアルコールがほぼ完全な立体選択性で得られることは、有機合成的見地からも非常に意義深いといえる。

Scheme 11

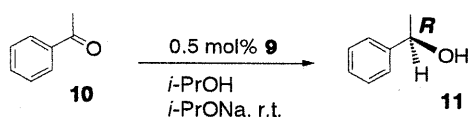
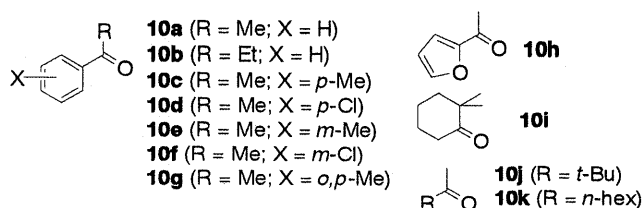


Table 2. Asymmetric transfer hydrogenation of ketones catalyzed by **9**^a

run	ketone	cat.	time (h)	conv. of 10 (%)	ee of 11 (%)
1	10a	9a	2	95	>99.7 (<i>R</i>)
2 ^b	10b	9b	8	99	>99.7 (<i>R</i>)
3	10c	9a	4	98	>99.3 (<i>R</i>)
4	10d	9a	2	99	98.7 (<i>R</i>)
5	10e	9a	1	98	>99.9 (<i>R</i>)
6	10f	9a	2	99	>99.7 (<i>R</i>)
7	10g	9a	5	99	>99.9 (<i>R</i>)
8	10h	9a	2	66	95 (<i>R</i>)
9	10i	9a	3	78	98 (<i>S</i>)
10 ^b	10j	9a	16	81	>99 (<i>S</i>)
11	10k	9a	1	99	26 (<i>S</i>)

^a All reactions of ketone (1.0 mmol) were carried out in the presence of **9** (0.5 mol%) and *i*-PrONa (2 mol%) in *i*-PrOH (50 mL) at r.t. ^b At 50 °C.



Scheme 12

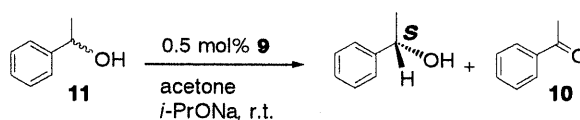
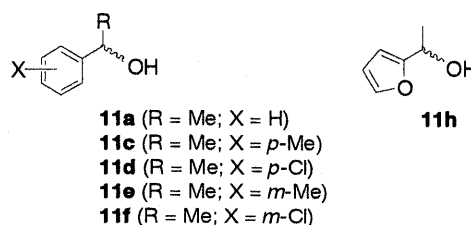


Table 3. Kinetic resolution of racemic *sec*-alcohols catalyzed by **9**^a

run	alcohol	cat.	time (h)	recovery (%)	ee of 11 (%)	k_f/k_s ^b
1	11a	9a	4	48	98.8 (<i>S</i>)	>110
2 ^c	11a	9b	2	39	>99.7 (<i>S</i>)	>27
3	11c	9a	1	49	>99.9 (<i>S</i>)	>360
4	11d	9a	1	45	>99.8 (<i>S</i>)	>65
5	11e	9a	2	41	>99.8 (<i>S</i>)	>35
6	11f	9a	18	43	>99.8 (<i>S</i>)	>45
7	11h	9a	5	47	96 (<i>R</i>)	>45

^a All reactions of racemic alcohol (1.0 mmol) were carried out in the presence of **9** (0.5 mol%) and *i*-PrONa (2 mol%) in acetone (10 mL) at r.t. ^b The ratio was estimated based on the final conversion and enantiomeric purity of the recovered alcohol. ^c At 50 °C.



光学活性一級アミンは生体関連物質の効率的合成において非常に有用であるにもかかわらず、一段階で得る手法はラセミ体の光学分割法を除きほとんどない。このためケトンから容易に誘導されるケトオキシムの不斉還元は魅力的な合成法であるが、その報告例はごく限られていた。そこでルテニウム錯体 **9** をケトオキシム類に対する触媒的不斉ヒドロシリル化反応に展開した。

ケトオキシム類に対して 2 mol% の錯体 **9**，共触媒として 2 mol% の AgOTf 存在下で反応が進行し，加水分解することにより最高 89% ee の立体選択性で対応する光学活性一級アミン **15** が得られた (**Scheme 13**; **Table 4**) .

Scheme 13

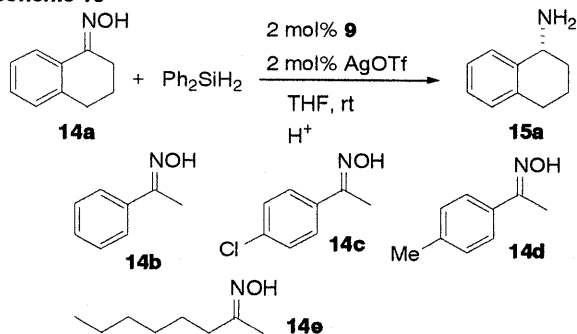


Table 4.

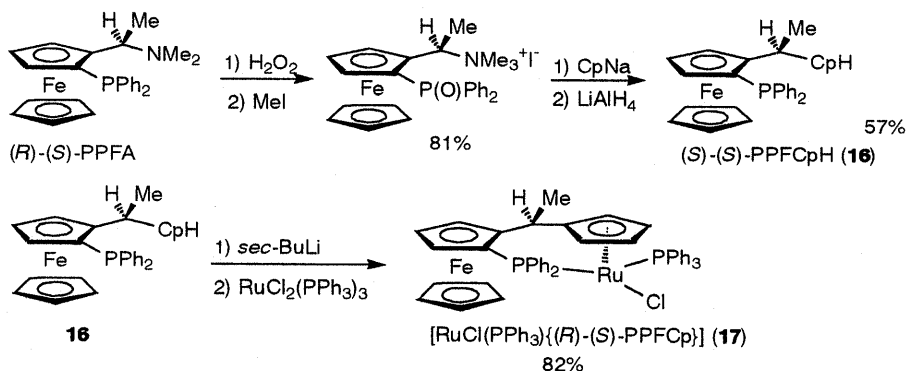
Asymmetric hydrosilylation of ketoximes with Ph_2SiH_2 ^a

run	ketoxime	cat.	time (h)	yield of 15 (%)	ee of 15 (%)
1	14a	9b	20	50	79 (<i>R</i>)
2 ^b	14a	9b	25	62	83 (<i>R</i>)
3	14b	9a	40	21	89 (<i>R</i>)
4	14c	9a	25	26	74 (<i>R</i>)
5 ^b	14d	9a	40	15	69 (<i>R</i>)
6	14e	9b	90	6	12 (<i>R</i>)

^a All reactions were carried out in the presence of **9** (0.010 mmol) using ketoxime **14** (0.50 mmol) and Ph_2SiH_2 (2 mmol) in THF (5 mL). ^b DME was used in place of THF.

遷移金属シクロペンタジエニル錯体は，新規炭素-炭素結合生成反応を触媒するなど近年注目されているが，金属周りの立体環境の維持が困難であった．そこで，シクロペンタジエニル基とリンとで 2 座配位することにより不斉環境を整え得る配位子を分子設計し，新規ハイブリッド配位子 (*S*)-(*S*)-PPFCpH (**16**) を合成した．この配位子 **16** を *sec*-BuLi で処理し， $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ と反応させると，ジアステレオ選択的に $[\text{RuCl}(\text{PPh}_3)\{(\text{R})\text{-}(\text{S})\text{-PPFCp}\}]$ (**17**) が得られた (**Scheme 14**) .

Scheme 14



17 を NH_4PF_6 存在下，フェニルアセチレンと反応させると塩素原子の置換反応が起こり，カチオン性ビニリデン錯体 $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)(=\text{C}=\text{CHPh})\{(\text{R})\text{-}(\text{S})\text{-PPFCp}\}][\text{PF}_6]$ (**18**) が生成した．NMR からこの反応がジアステレオ選択的に進行したことを確認し，最終的に X 線結晶解析で構造を決定した．さらに **18** とアリルアルコールを反応させると， β,γ -不飽和ケトン を立体選択的に得ることが出来た (**Scheme 15**) . 遷移金属ビニリデン錯体を不斉合成反応のキラルシントロンとして用いた前例はなく，興味深い反応である．

Scheme 15

