

C₂ 対称不斉素子を用いる不斉合成における最近の進歩正木幸雄^{a)}

岐薬紀要 (1988) 37 : 1-17

要約 : C₂ 対称不斉素子を用いる不斉合成における最近の進歩について述べる。第一世代のキラルプールとしての利用, 第二世代の不斉補助剤として利用, 第三世代の不斉反応剤における配位子としての利用および第四世代の触媒的不斉合成における利用に分類して紹介する。

索引用語 : C₂ 対称性, 不斉素子, 不斉合成, キラルプール, 不斉補助剤, キラルテンプレート, 不斉反応剤, 不斉配位子, 不斉触媒 (文66)

Recent Advances in Asymmetric Synthesis Utilizing Chiral Compounds
with C₂ Symmetry

YUKIO MASAKI^{a)}*Ann. Proc. Gifu Pharm. Univ.* (1988) 37 : 1-17

Abstract : Recent advances in asymmetric synthesis utilizing chiral compounds with C₂ symmetry are reviewed. This review covers current trends of asymmetric synthesis from "the first generation" using chiral pools, "the second generation" using chiral auxiliaries and templates, "the third generation" of chiral reagent control to "the fourth generation" involving chiral catalysis.

Keyphrases : C₂ symmetry, chiral compound, asymmetric synthesis, chiral pool, chiral auxiliary, chiral template, chiral reagent, chiral ligand, chiral catalyst (Ref 66)

1. はじめに

ウイルスから高等動物ヒトに至るまで自然界における生物体は, 姿, 形は重力場に置かれている事に起因するのかもしれないが, 比較的対称性があるように見えるが, 生体の中身はそれとは異なり高度に不斉 (キラル) な要素から成り立っている。生体構成々分として **monomeric** は構成単位である L-アミノ酸, 単糖類, グリセリン誘導体などから **polymeric** な構成単位であるたんぱく質, 糖質などの高次構造に至るまで, そこに機能する物質の不斉性 (キ

a) 岐阜薬科大学合成薬品製造学教室
岐阜市三田洞東 5 丁目6-1
a) Department of Synthetic Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University,
6-1, Mitahora-higashi 5 chome, Gifu 502

Received March 1, 1988
The Annual Proceedings of Gifu Pharmaceutical University
ISSN 0434-0094, CODEN : GYDKA 9

ラリティー)は厳格に識別されている。したがって生体に何らかの作用を発現させる物質(生物活性物質)の構造は基本的には不斉であることが要求される。その意味で多くの場合、化合物の生物活性は一方のエナンチオマーとその対掌体とまったく異なる。¹⁾鎮静催眠剤であるサリドマイドは、そのR体は副作用の少ない優れた医薬品であるのに対し、そのS体は強い催奇性を発現する。また、モルヒネは(-)体が鎮痛活性があり(+)体には活性が見られない。調味料のグルタミン酸ソーダのL型(S体)はうま味を感じるのにD型(R体)は味がないなど、エナンチオマーによる生物活性の違いについては枚挙にいとまがない。このような観点から今日、分子内に不斉中心を持つ化合物についてはその一方もしくは両方のエナンチオマーを選択的に合成することが要求されている。その為の実用的な方法論は、工業的にも利用されている有用な方法であるラセミ体の光学分割を経る方法と、本稿で触れる不斉合成とに大別される。²⁾

不斉合成はプロキラルな分子あるいは部分構造を含む分子から新しくエナンチオマーあるいはジアステレオマーが不均等に生成する反応を意味し、微生物および酵素を利用する生物学的方法³⁾と化学的方法とがある。生物学的方法は本質的には酵素反応即ち、生体触媒反応を利用するものであり、今日、不斉合成において化学的方法と共に重要な方法であるが、酵素の構造を含めた基質との相互作用の様子がまだまだブラックボックスの中にある事から、基質のデザインと反応の予測が困難である。それに対し、化学的方法では反応剤と基質との間の相互作用をある程度ないし、かなりのところまで予測出来るまでに至っている。最近の化学的不斉合成(以後、単に不斉合成と記す)の進歩には目を見張るものがあり、中には100%に近い不斉収率を示す反応もいくつか見出され、工業的にも利用出来る方法が開発されてきている。

最近、米国MITの正宗教授は不斉合成の進歩を次の四つの段階に分類している。⁴⁾

第一世代の不斉合成： 予め基質(原料)に不斉中心を付与しておき、これを利用して新しく導入するキラリティーを制御する方法であり、最も広く利用されている方法である。結果の予測が比較的容易で、不斉化合物の合成法としての確実性と信頼性は最大である。反面、一般には入手容易な光学活性原料⁵⁾(キラルプール)である単糖類、L-アミノ酸、テルペンおよび α -オキシ酸などから目的とする不斉化合物への変換を意味しているので、新しい不斉中心の絶対配置を望む方法に制御するには独特の工夫を要し、目的化合物への骨格変換には、場合によっては多段階を要するときがある。

第二世代の不斉合成： 反応後または適当な段階で生成物から除去出来るような不斉補助剤(chiral auxiliary)を基質に導入し、それを鋳型(template)として利用し新たに生成するキラリティーを制御する方法であり、入手容易な不斉補助剤の選択、緩和な条件下での導入と除去が必要であり、化学量論量の不斉補助剤が必要である。このように第一世代、第二世代の不斉合成は基質(原料)にキラリティーを付与して新たに構築する不斉中心の立体化学の制御するという意味で基質制御型不斉合成と言える。それに対し、次に述べる第三世代、第四世代の不斉合成は不斉反応剤または触媒を用いてアキラル(achiral)な基質にキラリティーを導入する点で反応剤制御型不斉合成と呼べる方法である。

第三世代の不斉合成： 不斉反応剤もしくは不斉配位子(ligand)を含んだ反応剤を用い、アキラルな基質にキラリティーを導入する方法の中、化学量論量の不斉反応剤を用いる方法である。実用的観点に立てば、第二世代同様、不斉反応剤の入手が容易である事が必要条件となろう。

第四世代の不斉合成： 不斉反応剤を触媒的に用いる方法であり、理論的には唯一つの不斉源があれば無限個の光学活性化合物を生み出す事が出来、酵素なみの高い不斉収率が実現出来れば理想的な不斉合成法となる。この方法は触媒反応であるが故に、成功すれば直ちに工業化につながる大きなメリットを秘めており現在精力的に研究が行なわれている分野である。現在までに、米国モンサント社の不斉リン配位子DIPAMP(48)・ロジウム錯体触媒による不斉水素化を利用するL-DOPAの合成、⁶⁾住友化学のオレフィンへのカルベン付加に不斉銅キレート触媒を用いる光学活性シクロプロパ

ンの合成, 7) および高砂香料のアリルアミンの 1,3 水素移動反応の触媒に不斉ビナフチル構造を持ったリン配位子 (50)・ロジウム錯体を用いる光学活性シトロネラルの合成^{7b, 8)} など三例が工業化に成立している。

以上, 不斉合成について簡単に概観したが, その中で使用する不斉基質, 不斉補助剤および不斉反応剤などキラルな材料に着目すると, 最近, 特に過去10年間の不斉合成の中で C₂ 対称性を持った不斉化合物を不斉素子として用いる方法の進展には目覚ましいものがある。²⁾ 本稿では今後益々有用な方法として発展が期待出来るこの方法について, 筆者らの研究も含めて主に1980年代に入ってから報告されたものの中からいくつかを前述の不斉合成の世代別分類にしたがって紹介する。

2. 不斉化学における C₂ 対称性の意義

C₂ 対称性とは, 図形が 180° 回転させると同じ状態 (等価な形) になるような回転軸を持つことを示す。C₂ 対称性と不斉中心を兼ね備えている化合物には, 酒石酸 (1a) およびそのエステル, アミド, 2,3-butanediol (2), 2,4-pentanediol (3), mannitol (4), sparteine (5) その他, 軸不斉を持つ 1,1'-bi-2-naphthol (6) などが比較的入手容易なものとして知られている⁹⁾ (chart 1)。

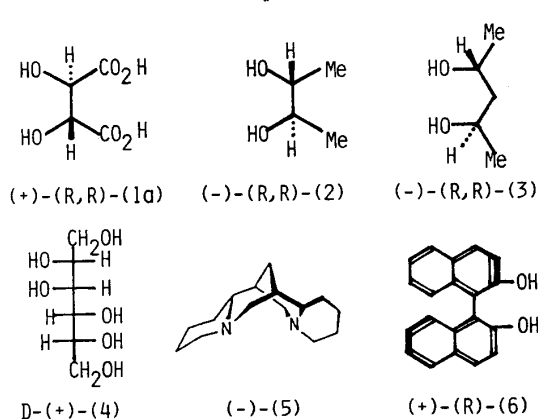


Chart 1.

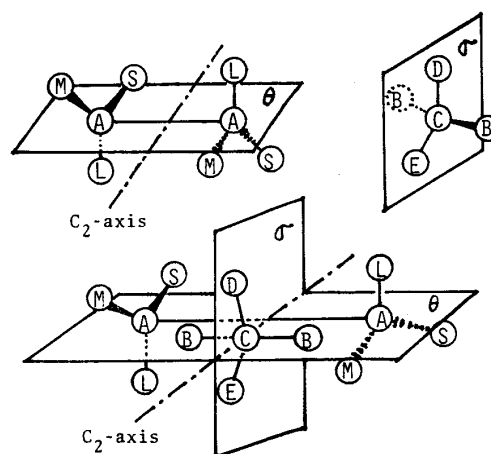


Fig. 1.

キラルな分子が C₂ 対称性を持つということは Fig 1 に示すように, その分子を C₂ 軸と二つの等しいリガンド (またはリガンドの集合) の重心を結ぶ線を含む面 θ で区切ると, その面の両側はまったく同じ環境 (homotopic な空間) となる為分子全体に何個の不斉中心が存在しようとも, 唯一種の反応が進行するならば生成物は立体化学的に見て唯一種であることを意味している。C₂ 対称性とは別に, 対称面 σ を持つ分子 (または部分構造を持つ分子) は数多く存在する。C₂ 対称性を持つ不斉化合物と対称面 σ を持つ化合物が面 σ 内に C₂ 軸が含まれるように複合体を形成したとき, その複合体の持つ意味は如何なるものであろうか。① C₂ 対称不斉素子が占有する面 θ の両側に位置するリガンド \textcircled{D} , \textcircled{E} は位置を交換しても等価である。言い換えれば C₂ 対称不斉素子と対称面 σ を持つ基質, 反応剤との複合体は唯一種しか存在しない。② 不斉中心を含む二つのリガンド [(A)(L)(M)(S)] のコンホーメーションが唯一種に固定もしくは高い確率で存在するとき, 複合体の反応場は二つの面 θ と σ によって区切られた四つの空間に分けられる。新たな反応剤もしくは基質との反応はこの四つの空間のうち立体障害および立体電子的要因などの相互作用を含めて最も都合の良いところで進行することになる。以下に紹介するいくつかの例はこのような立体化学的要素をうまく利用することによって高い立体選択性——エナンチオ選択性 (enantioselectivity), ジアステレオ選

択性 (diastereoselectivity)——を達成している。

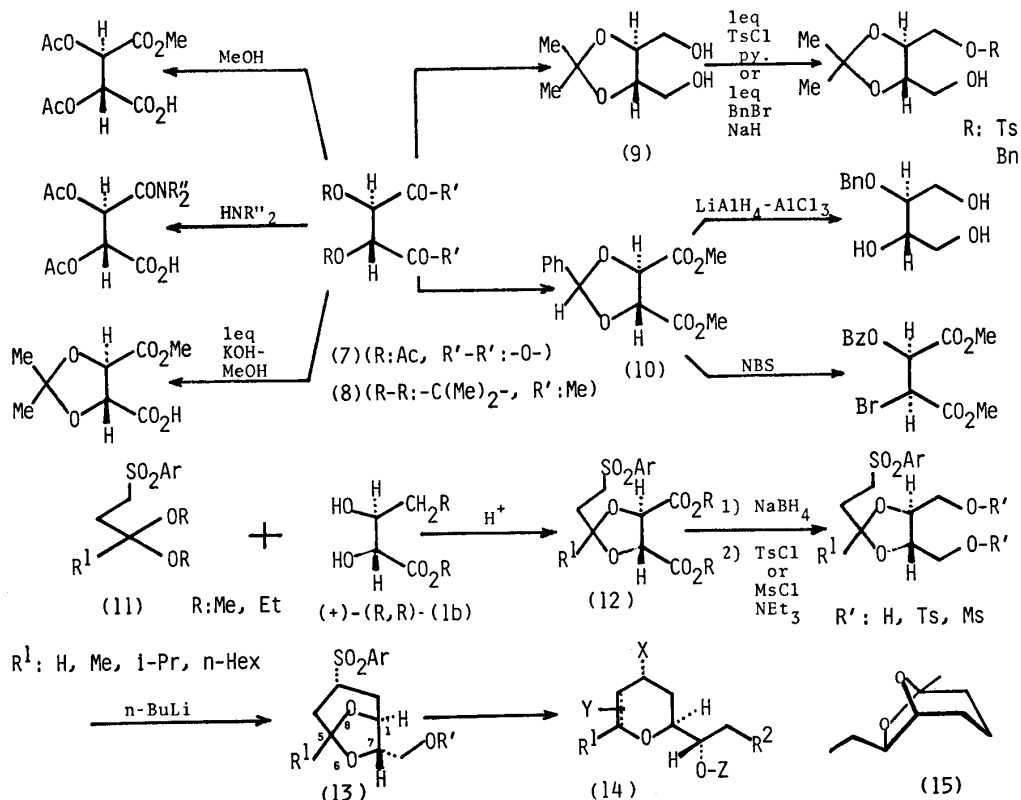
3. C₂ 対称不斉素子を用いる第一世代の不斉合成

この方法は C₂ 対称性を持つ光学活性原料(キラルプール)の骨格を生かしながら、その持つキラリティーを新たな不斉中心の導入に利用する方法であり、入手容易な C₂ 対称キラルプールは限られており、酒石酸 (1a) と mannitol (4) がよく利用されている。

3-1. 酒石酸およびその誘導体の変換 (Scheme 1.)

酒石酸は、いわゆる天然型 (+)-(R,R)-1a が安価に入手出来ることに加え、その対掌体 (-)-(S,S)-1a でも ¥8,000/25g 程度で市販されていることから両鏡像体が入手容易な数少ない光学活性原料の一つでもある。また、官能基変換の多様性から多くの光学活性化合物の合成原料として利用されてきている。しかしその官能基変換法を見ると、その持つ C₂ 対称性を有効に利用した方法は意外に少ない。以下に C₂ 対称性を利用した酒石酸の変換法を紹介する。

Seebach らは^{10a)} 酒石酸から種々の目的にかなうような光学活性合成材料 (chiral building block) への変換を精力的に行っているので、彼らの方法を中心に紹介する。酒石酸(+)-(R,R)-(1a) から容易に得られる酸無水物(7) にアルコールまたはアミンを作用させて二つのカルボキシル基を区別する方法,^{10b)} また、二つの水酸基をエーテル型またはアセタール型に保護したもの (8) についてエステル加水分解^{10a,c)} およびジオール (9) の Tosyl 化,^{10d)} Benzyl 化^{10e)} など、部分反応により非対称形への変換が有用である。水酸基を区別する方法としてアセタール型に

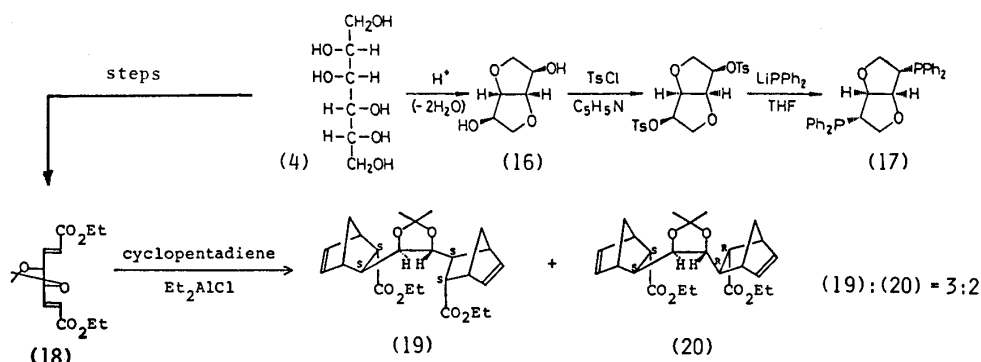


Scheme 1.

保護した benzylidene 体 (10) を LiAlH₄-AlCl₃ 複合剤により還元し、二級アルコールの一つを保護した triol への変換,^{10a)} また、N-bromosuccinimide (NBS) で一個の水酸基を立体反転を伴って Br に置換する方法^{10f)} などが知られている。このように酒石酸は四個の構成炭素が二個ずつ二種類の官能基で構成されているので、一個の官能基を変換すれば対称性がなくなりすべての官能基は化学的に非等価となり、引き続き種々の立体反転を伴う変換手段を適用すれば必要な building blok に変換することが出来る。上記の変換法はいずれも二つのカルボキシル基または水酸基のうち一個だけ変換する方法であるが、最近筆者らは C₂ 対称性を有効に利用し、酒石酸のすべての水酸基およびカルボキシル基を短段階で区別する変換法を開発した。¹¹⁾ 前項の①の原理から、酒石酸に対称面σを持つプロキラル分子を結合させると唯一種の複合体しか得られないので、プロキラル分子として官能基を持つケトンおよびアルデヒドを選び (実際には対応するアセタール類 (11)), 酒石酸ジエステル (+)-(R,R)-(1b) との酸触媒アセタール交換反応によって酒石酸アセタール (12) を合成した。このアセタール (12) の二つのエステル基のうち一方は homotopic なリガンド (sulfonyl 基) に対してシス他方はトランスの関係になり立体化学的に区別されたことになる。引き続き還元, Tosyl 化または Mesyl 化, 次いで塩基存在下の分子内アルキル化という何ら部分反応を行うことなく 6,8-dioxabicyclo [3.2.1] octane 骨格 (13) に高収率 (75-85%) で誘導した。この環系は 1,6-anhydrohexopyranose と同じであり二つの C-O 結合 (C(5)-O(6), C(5)-O(8)) は化学的に非等価であることから、選択的な C(5)-O(6) 結合の開裂反応を行い pyran 誘導体 (14) へ開環することが出来た。この方法により筆者らは西部マツクイムシの集合フェロモン (+)-(1R,5S,7R)-exo-brevicomine (15) を (-) 酒石酸エステル (-)-(S,S)-(1b) から 6 段階で合成した。^{11a)}

3-2. Mannitol の変換 (Scheme 2)

D-(+)-mannitol (4) は安価に入手出来る C₂ 対称不斉ポリオールであるが、真に C₂ 対称性を利用した変換は極めて少ない。効率は良くないが筆者の知る例を紹介する。Montgomery および Bakos らは¹²⁾ mannitol (4) の濃塩酸による脱水を行い低収率 (~30%) ながら 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitol (16) を合成している。Bakos らはこの anhydro 体 (16) からリンを含む C₂ 対称不斉リガンド (17) を合成し、ロジウム錯体を形成し、6項で述べる不斉還元を試みている。高野らは mannitol (4) を光学活性グリセリン誘導体の原料として利用し、多くの成果をあげているが、¹³⁾ 最近 (4) から C₂ 対称 dienophile (18) を合成し、cyclopentadiene との間で不斉 Diels-Alder 反応を行い、選択性は低いが生種の付加体 (19), (20) を 3:2 の比率で得ている。¹⁴⁾



Scheme 2.

4. C₂ 対称不斉素子を用いる第二世代の不斉合成

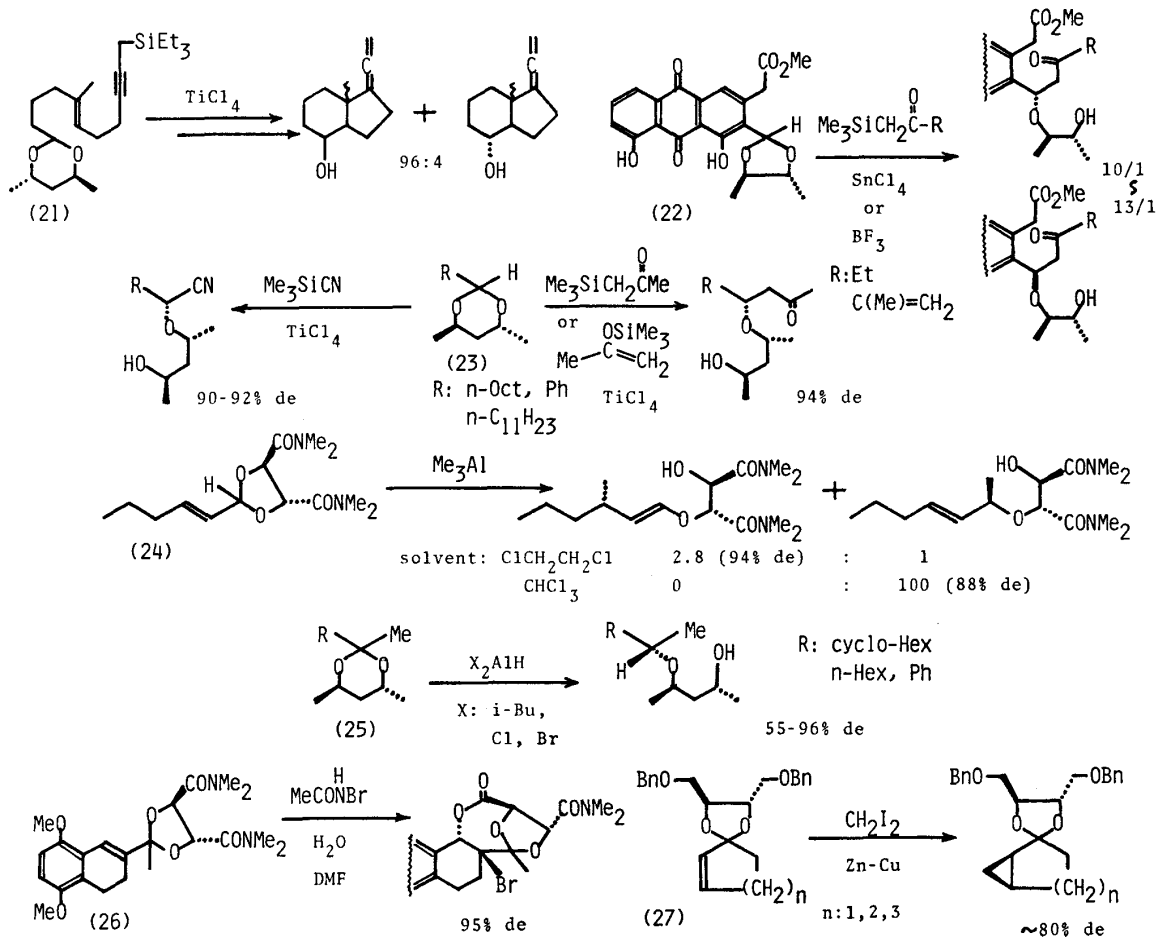
この方法には不斉補助剤として C₂ 対称不斉素子を利用する方法と、入手容易な不斉補助剤をプロキラル基質の対

称面 σ に関して対称な位置に結合させ C_2 対称要素を導入する方法がある。

4-1. C_2 対称不斉補助剤を利用する方法

4-1-1. C_2 対称不斉ジオールを用いたアセタールの反応 (Scheme 3)

入手容易な C_2 対称ジオールである酒石酸ジアミド (**1c**), (–)-2,3-butanediol ((–)-(R,R)-(2)) および(–)-2,4-pentanediol ((–)-(R,R)-(3)) などによりカルボニル化合物を不斉環状アセタール導き, 用いた C_2 対称不斉素子の立体要素を利用し, アセタールの開環を伴う炭素炭素結合形成, アセタールの開環を伴う還元およびアセタールの近傍での官能基変換などにおいて高ジアステレオ選択的反応が行われている。¹⁵⁾ アセタールの開環を伴う炭素炭素結合形成反応は既に1968年 Johnson らによって鎖状 5,10-diene-aldehyde と (–)-(R,R)-(2) から調製したアセタールのルイス酸 $SnCl_4$ による不斉開環反応として報告されている。^{16a)} 彼らは最近この方法を propargylsilane を持つアセタール (**21**) に適用し, ビタミン D 代謝物の不斉合成に応用している。^{16b)} 岸らは¹⁷⁾ anthracycline 系抗生物質の光学活性 aglycone 部の合成においてこの反応を分子間反応に発展させている。Anthraquinone aldehyde と (–)-(R,R)-(2) から得られるアセタール (**22**) に $SnCl_4$ または BF_3 の存在下 α -trimethylsilyl ketone を作用させ高ジアステレオ選択性 (diastereomeric excess (de)) (82~85% de) で交差アルドール反応を行っている。Johnson らも同様の交差アルドール反応を (–)-(R,R)-(3) を用いたアルデヒドアセタール (**23**) に $TiCl_4$ をルイス酸として作用させ 90~95% de で行っている。^{18a)} 更に, Johnson ら,^{18b)} Alexakis ら,^{18c)} および山本ら^{19d)} はアセタールへの求核剤として allylsilane 類, Grignard 試薬, Gilman 型試薬, および orga-



Scheme 3.

notitanium 試薬まで拡張しても高い de で炭素残基が導入される事を報告している。また、Elliott ら^{19a)} および 檜山ら^{19b)} は (-)-(R,R)-(3) のアセタール (23) に TiCl₄ 存在下 Me₃SiCN を作用させ不斉シアノ化を行っている。山本ら²⁰⁾ は基質を α,β -不飽和アセタールに拡張して不斉アルキル化を行っている。 α,β -不飽和アルデヒドと酒石酸ジアミド (R,R)-(1c) から得られる α,β -不飽和アセタール (24) に溶媒 ClCH₂CH₂Cl 中 Me₃Al を作用させ、位置選択的 (regioselective) に、高い de (88~98% de) で共役付加を行っている。この反応では溶媒を CHCl₃ に代えると位置選択的にアセタール炭素にアルキル化が進行している。アセタールの開環を伴う還元も行われており、山本ら^{21a)} は (-)-(R,R)-(3) と数種のメチルケトンから得られるアセタール (25) を (*i*-Bu)₂AlH, Cl₂AlH などの mixed hydride 試薬で還元し、最高 96% de の選択性で (S)-アルコール体を得ている。Richter も^{21b)} (-)-(R,R)-(2) から得たケトンおよびアルデヒドアセタール類の mixed hydride ClAlH₂ または ClAlD₂ による不斉還元 (96~98% de) を報告している。アセタールの近傍での不斉誘起を伴う官能基変換には次のような例が報告されている。寺島らは²²⁾ 抗腫瘍性 anthracycline への中間体の合成を目的として α,β -不飽和ケトンと酒石酸ジアミドから製したアセタール (26) に N-bromoacetamide を含水 DMF 中で作用させ 95% de でブロムラクトン化を行っている。Mash および山本らは²³⁾ α,β -不飽和アセタール (27) に Simmons-Smith 反応を行い最高 80% de でシクロプロパン環を形成している。また田村らは²⁴⁾ 環状 α ジケトンと (-)-(R,R)-(2) から製したモノアセタールに各種 Grignard 試薬を作用させ不斉アルキル化を、松本ら²⁵⁾ は (+)-pedamide の合成の際、不斉 β -ケトアルデヒドアセタールの LiAlH₄ および LiAlH (*t*-BuO)₃ による不斉還元を行っている。

4-1-2. C₂ 対称不斉アミドを利用する反応 (Scheme 4)

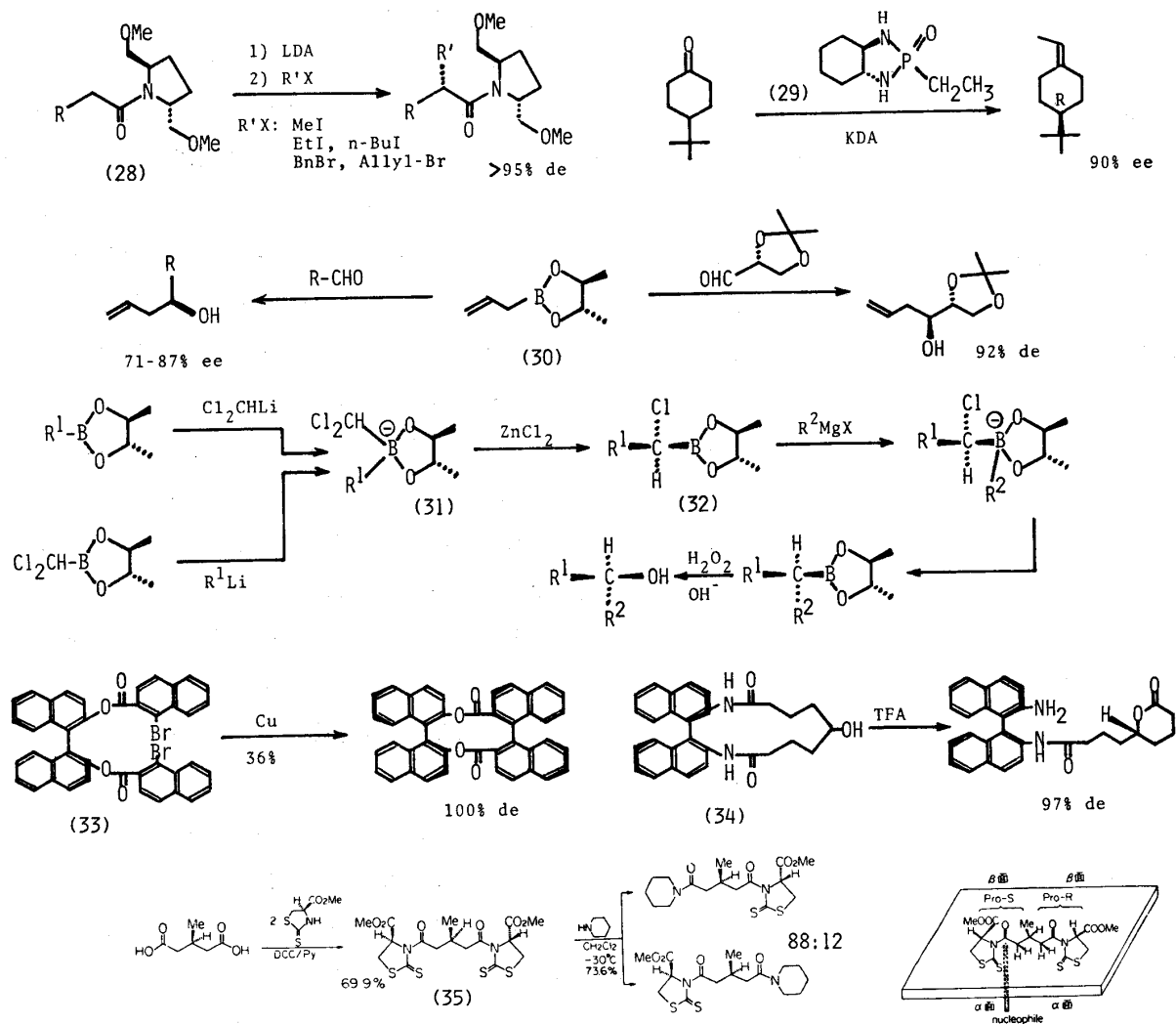
香月らは²⁶⁾ ラセミ体の光学分割を経て合成した C₂ 対称不斉ピロリジンをアミド (28) に変換し、LDA などでアミドエノラートに導きアルキルハライドを作用させ不斉アルキル化に成功している。また、アルデヒドを作用させ不斉アルドール反応、アミルクロリドを作用させ不斉アシル化、その他、不斉ピロリジンの allyloxyacetamide の [2, 3] wittig 転位なども行っている。Hannesian らは²⁷⁾ C₂ 対称ジアミンから得られる環状ホスホンジアミド (29) を用いて環状ケトンと Horner-Emmons 型のオレフィン化反応を行い、ケトンのジアステレオ面を高選択的に区別し光学純度 (optical purity, enantiomeric excess (ee)) 90% ee (R)-オレフィン体を得ている。

4-1-3. C₂ 対称不斉ボロン酸エステルを利用する反応 (Scheme 4)

一般にアリルボロン酸エステルはアルデヒド類と反応し、ホモアリルアルコールを与えることが知られている。²⁸⁾ Roush らは²⁹⁾ 酒石酸ジイソプロピルを C₂ 対称不斉要素に持つアリルボロン酸エステル (30) に各種アルデヒドを作用させ、71~87% ee の不斉収率でホモテリルアルコール類を得ている。(R)-Glyceraldehyde acetonide との反応では基質と反応剤両方の不斉要素が協奏的に働き 92% de で一方のアルコールが得られている。Matteson らは^{28,30)} ボロン酸エステル類のホモロゲーションに光学活性 2,3-butanediol (2) を不斉素子として利用している。中間体である dichloromethyl borate complex (31) はいずれの方法によってもジオール部分の C₂ 対称性の為に唯一種しか出来ない。引き続き ZnCl₂ 触媒による転位は高いジアステレオ選択性で進行し、この α -クロル体 (32) は彼らの開発した Grignard 試薬または R-Li の付加とそれに続く 1 位の立体特異的反転を経る増炭法により光学活性二級アルコールの合成に利用出来る。

4-1-4. 軸不斉 C₂ 対称素子を利用する反応 (Scheme 4)

軸不斉を持った C₂ 対称素子としては 2,2'-bis-substituted-1,1'-binaphthyl がよく利用される。宮野らは³¹⁾ 光学活性 1,1'-binaphthol ((-)-(S)-(6)) と 1-bromo-2-naphthalene carboxylic acid から製したジエステル (33) の銅粉存在下、不斉 Ullmann カップリングを行い化学収率は 36% と低いが、完全なジアステレオ選択性 (100% de)



Scheme 4.

をもって環状ジラクトンを得ている。また、小田らは³²⁾ 光学活性 1,1'-binaphthyl amine と炭素鎖の中央に水酸基を持つ対称ジカルボン酸から環状ジアミド (34) を合成し、homotopic なリガンドとしての水酸基を利用し、 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ により分子内アルコリシスを行い 97%de という高い選択性で (S)-ラクトン体を得ている。興味あることに炭素鎖が (34) より 2 個少ないジアミドからは同様の条件下 (R)- γ -ラクトン体が最高 71%de で得られている。

4-2. 2 個の不斉補助剤の結合によるプロキラル基質の C_2 対称化 (Scheme 4)

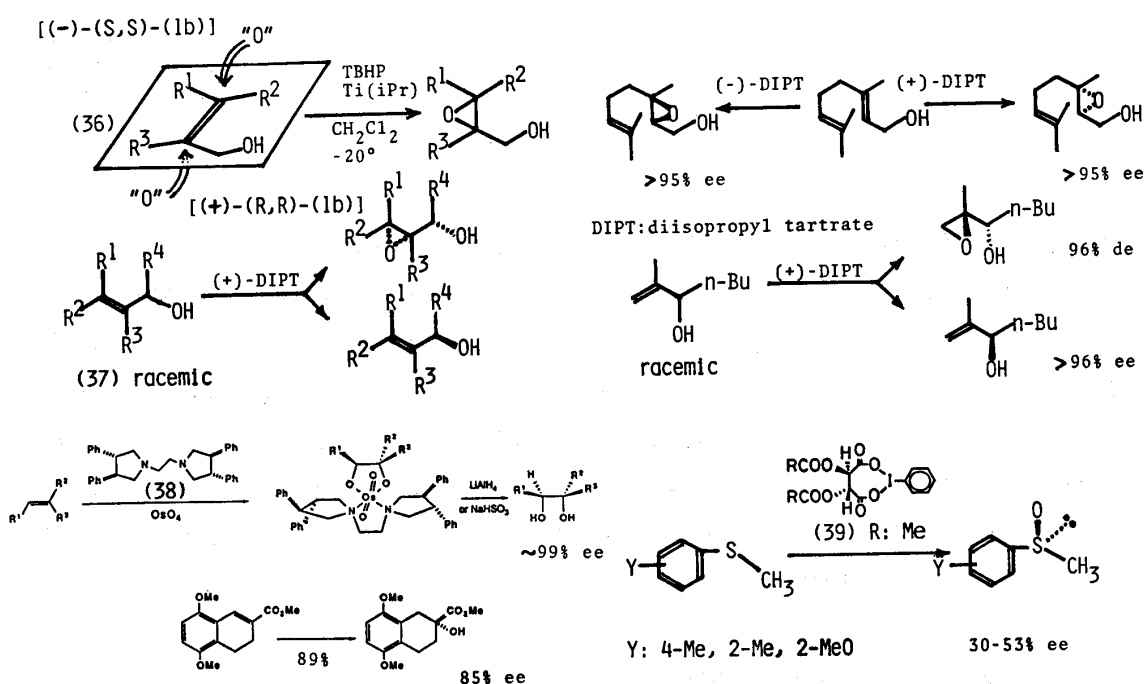
この方法はメゾ体を含むプロキラル基質にその対称面 σ の両側に同一不斉補助剤を連結し、基質に C_2 対称性を付与する事により不斉反応を行う方法である。藤田、長尾らは³³⁾ 3-メチルグルタル酸は L-システインメチルエステルから容易に合成出来る 4 (R)-methoxycarbonyl-1,3-thiazolidine-2-thione [4(R)-MCTT] を 2 分子縮合させてジアミド (35) を合成した。この MCTT アミドは一種の活性アミドであるので MCTT 基は各種の求核剤で容易に交換出来る。ジアミド (35) に求核剤ピペリジン を 1 当量作用させると求核剤は基質の pro-S, pro-R 二つのリガンドを識別し、最も立体障害の少ない pro-S 側の α 面から優先的に攻撃し、76% de で (R)-非対称ジアミドが得られている。同様のことが meso-2,4-dimethylglutaric acid などいくつかの meso-dicarboxylic acid についても立体選択性良く進行している。

5. C_2 対称不斉素子を用いる第三世代の不斉合成

この方法は化学量論量の C₂ 対称不斉素子を含む反応剤を用いる方法である。その中で C₂ 対称不斉素子は主に、酸化剤、還元剤、およびアルデヒドへの付加反応や、マイケル付加反応における不斉リガンドとして利用されている。

5-1. 酸化剤における C₂ 対称不斉素子の利用 (Scheme 5)

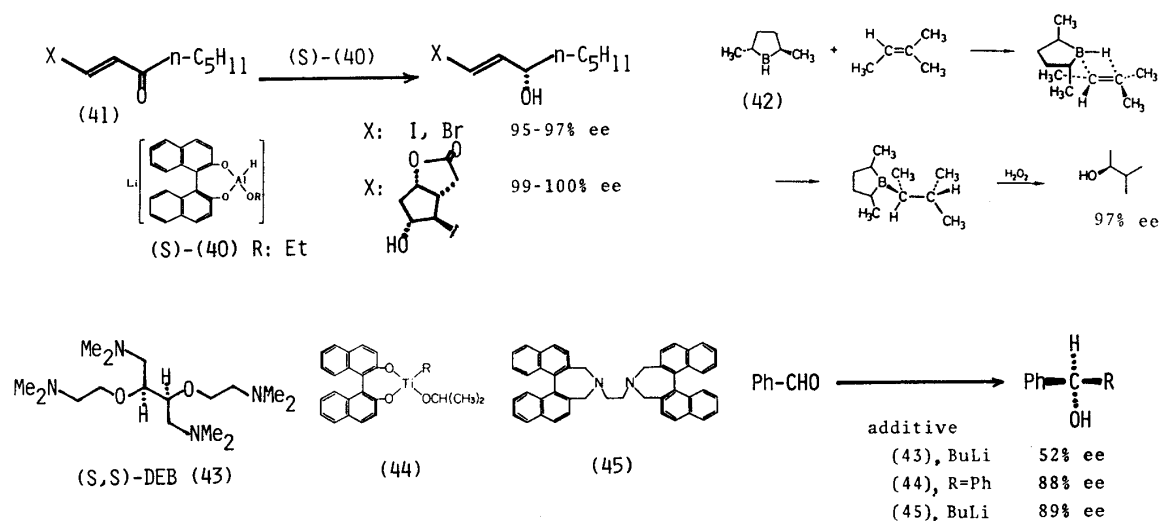
1973年 Sharpless らはアリルアルコール類が触媒量の VO(acac)₂ 存在下 *t*-butylhydroperoxide (TBHP) により、一般のオレフィンの共存下、化学選択的 (chemoselective) にエポキシ化を受けることを報告し、^{34a)} 数年後その方法を更に発展させバナジウムに代る金属として三座配位子を導入する目的で Ti(*o*-*i*-Pr)₄ を用い、配位子として (+)-酒石酸ジエステル (+)-(R,R)-(1b) またはその (-) 体を用いることによりアリルアルコールの (36) のオレフィン部分の置換様式に関係なく、使用した不斉素子のキラリティーにより (+)-(1b) の場合はオレフィンの *re* 面から、(-)-(1b) を使用したときは *si* 面から高いエナンチオ選択性 (90~95% ee) をもってエポキシ化反応が進行するという画期的な不斉酸化反応を発表した。^{34b)} 以来この方法は多くの光学活性アルコールの合成に適用されてきている。^{34c)} Sharpless 酸化においては二級アリルアルコールに適用すると (R) 体と (S) 体との間に大きな反応速度差が見られ、二級 *dl*-アリルアルコール (37) を TBHP, Ti(O-*i*-Rr)₄, 酒石酸ジエステルの使用量, 反応時間などを含めて注意深く反応を行えば速度論的光学分割が出来る事がわかった。^{34d)} また最近では不斉源である酒石酸エステルは 5~10%モル当量でも目的を達することが出来るようになってきているが、それについては次の項で触れる。オレフィンを四酸化オスmium (OsO₄) で酸化してシスジオールを得る反応は一般性の高い反応であるが、この反応が三級アミンを添加することにより加速されることはよく知られていた。最近、奈良坂ら^{35a)} および富岡らは^{35b)} C₂ 対称ジアミンを OsO₄ と共に基質に対して等モル用いオレフィンを酸化し、不斉ジオールを合成している。特に富岡らは^{35c)} C₂ 対称要素に加えて D₂ 対称性を持つ不斉ジアミン (38) を用いて 85~99% ee という高い不斉収率を達成している。その他、今本らは³⁶⁾ 不斉収率は~50%と低いが反応系内で *iodosylbenzene* と酒石酸無水物 (7) から調製した三価のヨウ素を含む不斉酸化剤 (39) でスルフィド類の不斉スルフォキンドへの酸化を行っている。



Scheme 5.

5-2. 還元剤における C_2 対称不斉素子の利用 (Scheme 6)

汎用される還元剤 $LiAlH_4$ によるカルボニル基の不斉還元を目的として古くから種々の不斉配位子が利用されてきたが、野依らは^{37a)}還元における単一不斉活性種の創製を企図し、比較的入手容易な 1,1'-binaphthol (6) を用いる不斉還元法を開発した。THF 中、低温で (S)-(6) に等モルの $LiAlH_4$ とエタノールを加えることにより単一活性種 (S)-BINALH (40) を発生させアセトフェノン還元すると最高 95%ee で (S)- α -phenethyl alcohol が得られた。この方法は種々の α,β -エノン (41) および α,β -イノン類に適用でき、試みられた基質の大部分のものについて 90%ee 以上という高い不斉収率で対応するアルコールが得られている。^{37b)}特に α,β -エノン類の還元ではプロスタノイドの ω 側鎖15位エノンの不斉還元にも適用され 99.5~100%ee で還元が進行している。^{37c)}最近もう一つの汎用される還元剤 $NaBH_4$ についても等モルの酒石酸 (1a) を添加し、イミンの不斉還元を試みた例が報告されている。³⁸⁾オレフィン類のヒドロボレーションにおいては現在までに幾多の不斉オルガノボランが開発されてきているが、その多くは入手容易な光学活性テルペンなどをボランに組み込んだ反応剤であった。³⁹⁾最近、正宗らは⁴⁰⁾ C_2 対称不斉ボラン 2,5-dimethylborolane (42) を合成し、1,2二置換および三置換オレフィン類のヒドロボレーションで極めて高い不斉収率 (95~100%ee) を達成している。



Scheme 6.

5-3. 炭素炭素結合形成反応における C_2 対称不斉リガンドの利用 (Scheme 6)

Seebach らは⁴¹⁾ C_2 対称不斉ジアミンである各種の 2,3-dialkoxy-1,4-butanediamine 類を不斉リガンドとしてアルデヒドの不斉アルキル化および α,β -不飽和ケトンの不斉マイケル付加を検討しているが、その不斉収率は (S,S)-DEB (43) を用いたベンズアルデヒドと n -BuLi の反応および 1-nitro-1-propene への n -BuLi の付加でそれぞれ最高 52% ee にとどまっていた。彼らは最近反応系内で調製した不斉リガンド (S)-(6) を含む有機チタン化合物 (44) を用いてアルデヒドの不斉フェニル化を行い 88% ee を達成した。⁴²⁾また Cram らは⁴³⁾1,1'-binaphthyl 不斉素子を対称位に持つジアミン (45) の存在下ベンズアルデヒドの不斉ブチル化で 89% ee の不斉収率で (R)-1-フェニルペンタノールを得ている。

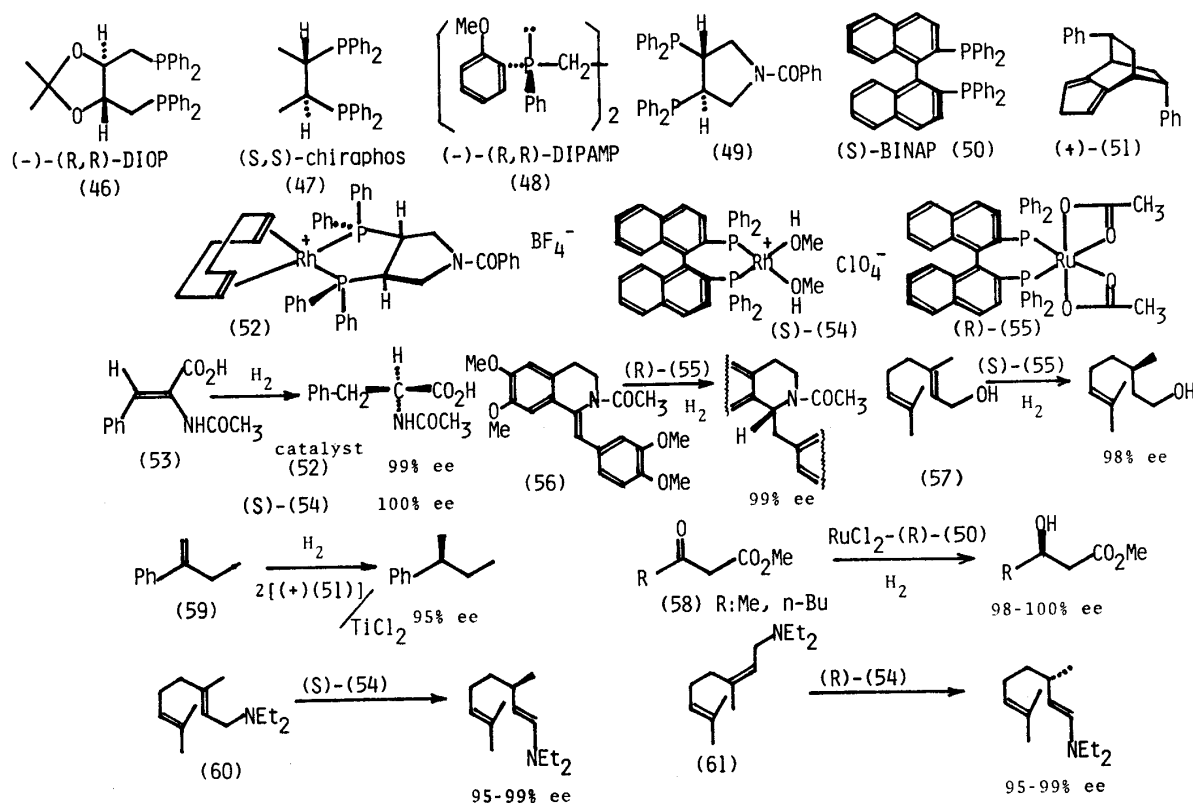
6. C_2 対称不斉素子を用いる第四世代の不斉合成

この方法は C_2 対称不斉素子を不斉反応触媒に組み込んで用いる方法であり、将来の発展が最も期待されている

分野である。既にいくつかのタイプの反応において高い不斉収率と高い触媒活性が達成されており、中には工業化されている方法もある。以下に還元、異性化、酸化および炭素炭素結合形成反応について紹介する。

6-1. 触媒的不斉還元および不斉水素移動反応 (Scheme 7)

1965年接触還元における均一系触媒として Wilkinson 錯体 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ ⁴⁴⁾ が世に出て以来、現在までに多くの、主としてリンを含む不斉配位子が開発されてきた。^{45a)} その中で、C₂ 対称要素を持つ配位子として Kagan らの (-)-(R,R)-DIOP(46)、^{45b)} Bosnich らの (S,S)-chiraphos(47)^{45c)} および Knowles らの (-)-(R,R)-DIPAMP(48)^{45d)} などが開発されており、前二者はリン原子の近傍に不斉中心を持ち、後者はリン原子が不斉中心であり、歴史的にも古く、その触媒効率においても優れたものである。この種の多くの含リン不斉配位はロジウム、ルテニウムなど遷移金属錯体としてデヒドロアミノ酸の不斉還元⁴⁶⁾ をはじめとしていくつかのタイプの不斉還元および水素移動を伴う異性化などに優れた触媒作用を発揮している。比較的新しいところで、Nagel らは^{47a)} 酒石酸より合成され、リン原子が不斉炭素に直結した不斉配位子 (49) ロジウム錯体 (52) を用いて N-アセチルデヒドロアミノ酸 (53) を還元し、高い触媒活性 (基質/触媒 (s/c) > 10,000) と 99% ee 以上の不斉収率で L(S)-N-acetyl-phenylalanine を得ている。野依、高谷らは^{47b)} 軸不斉を持つ C₂ 対称不斉配位子 (R)-BINAP (50) のロジウム錯体 (54) を用いて同様の高い不斉収率で還元を行っている。また彼らは最近、この不斉リガンド (50) のルテニウム錯体 (55) を調製し、それを用いて、1-ベンザルイソキノリン骨格(56)におけるエナミド部分の不斉還元 (>95% ee),⁴⁸⁾ ゲラニオール (57) ネロールなどのアリルアルコールおよびホモアリルアルコール類の不斉還元 (96~98% ee),⁴⁹⁾ 更には β-ケトエステル (58) から β-ヒドロキシエステルへの不斉還元 (98~100% ee)⁵⁰⁾ などに適用し、いずれも高い化学収率、不斉収率および触媒活性で還元体を得ている。上記の不斉還元ではいずれも酸素または窒素官能基



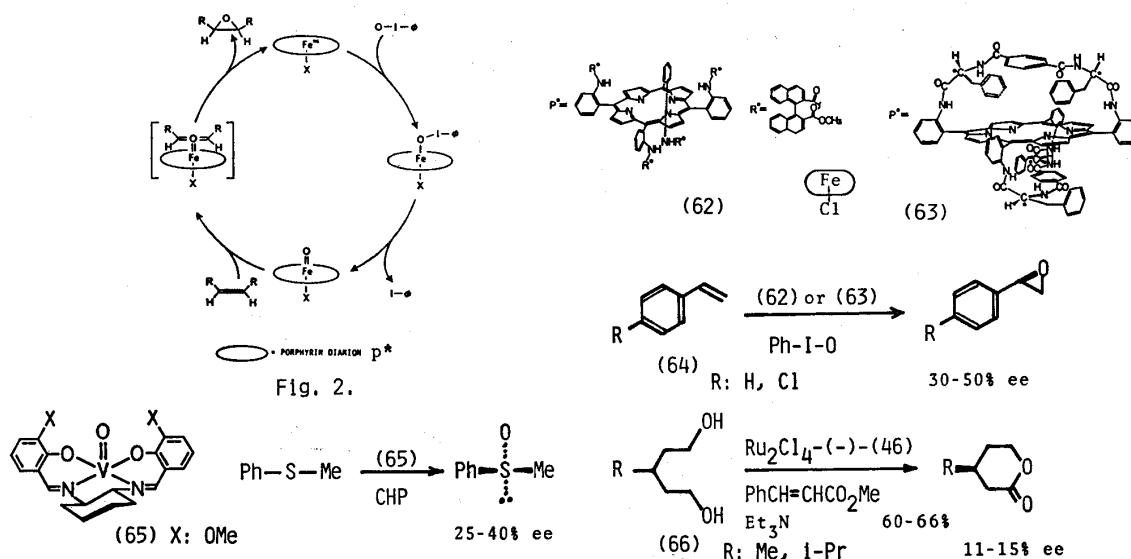
Scheme 7.

そのもの、もしくはそれらの官能基を近傍に持つオレフィンの反応で高い触媒効率が達成されている。しかし、近傍にそれらの官能基のないオレフィン類（孤立オレフィン）の不斉変換は一般に低い不斉収率に終わっている。最近 Vollhardt らは⁵¹⁾ 光学分割を経て合成した cyclopentadiene を部分構造に持つ C_2 対称不斉ジエン配位子 (51) を用いチタニウム錯体とし、2-phenyl-1-butene (59) のようなヘテロ官能基のないオレフィンの不斉還元を試み、低温 (-75°) では高い不斉収率 (95~96%ee) を達成している。

接触還元触媒は原理的には水素添加のみならず、脱水素および水素移動（異性化）の触媒にもなりうる。谷、芥川らは⁵²⁾ 野依らの協力を得て光学活性 BINAP・ロジウム錯体 (54) N,N-diethylgeranyl amine (60) および neryl amine (61) など γ 二置換アリルアミン類の不斉1,3-水素移動に適用し、高い化学収率 (95~100%) および不斉収率 (95~99%ee) で異性化に成功しており、この方法はミルセンを出発原料とする l-メントールの合成に工業化されている。

6-2. 触媒的不斉酸化反応 (Scheme 8)

アリルアルコール類の Sharpless 酸化は最近ではモレキュラーシーブスを添加する事で不斉源である酒石酸ジエステル (1b) またはジアミド (1c) の量を基質に対して 5~10%モル%に減じても実用的な不斉エポキシ化が進行する事がわかってきている。⁵³⁾ 現在のところでは Sharpless 酸化を除いて効率の良い不斉酸化はまだ現われてきていないが、最近、不斉収率は低いが新しい試みとして 2,3 の不斉触媒酸化が報告されているので紹介する。生体内における酸素移動で重要な役割を担っているチトクローム P-450のモデル (Fig. 2) として Groves ら^{54a)} および Mansuy らは^{54b)} 不斉収率は最高 50%ee 程度であるが、 C_2 対称不斉ポルフィリン (62), (63) を鉄錯体とし、それらを触媒に用い、酸素供与体としてヨードシルベンゼンを加え、スチレン型オレフィン (64) の不斉エポキシ化を試みている。 C_2 対称不斉ジアミン cyclohexane-1,2-diamine とサリチルアルデヒド類および $VOCl_2$ から調製した不斉錯体触媒 (65) の存在下、基質のチオアニソールをクメンハイドロパーオキシド (CHP) で酸化し、不斉収率は最高 40%ee ではあるが不斉スルホキシドを得た例も報告されている。⁵⁵⁾ また石井らは⁵⁶⁾ プロキラルジオール (66) を水素受容体として 4-phenyl-3-buten-2-one などの α, β -不飽和ケトンの存在下、含リン不斉配位子 DIOP (46) と Ru_2Cl_4 との錯体触媒 Ru_2Cl_4 ((-)-DIOP)₃ により分子間水素移動（脱水素）を行い、不斉収率は低いが (10



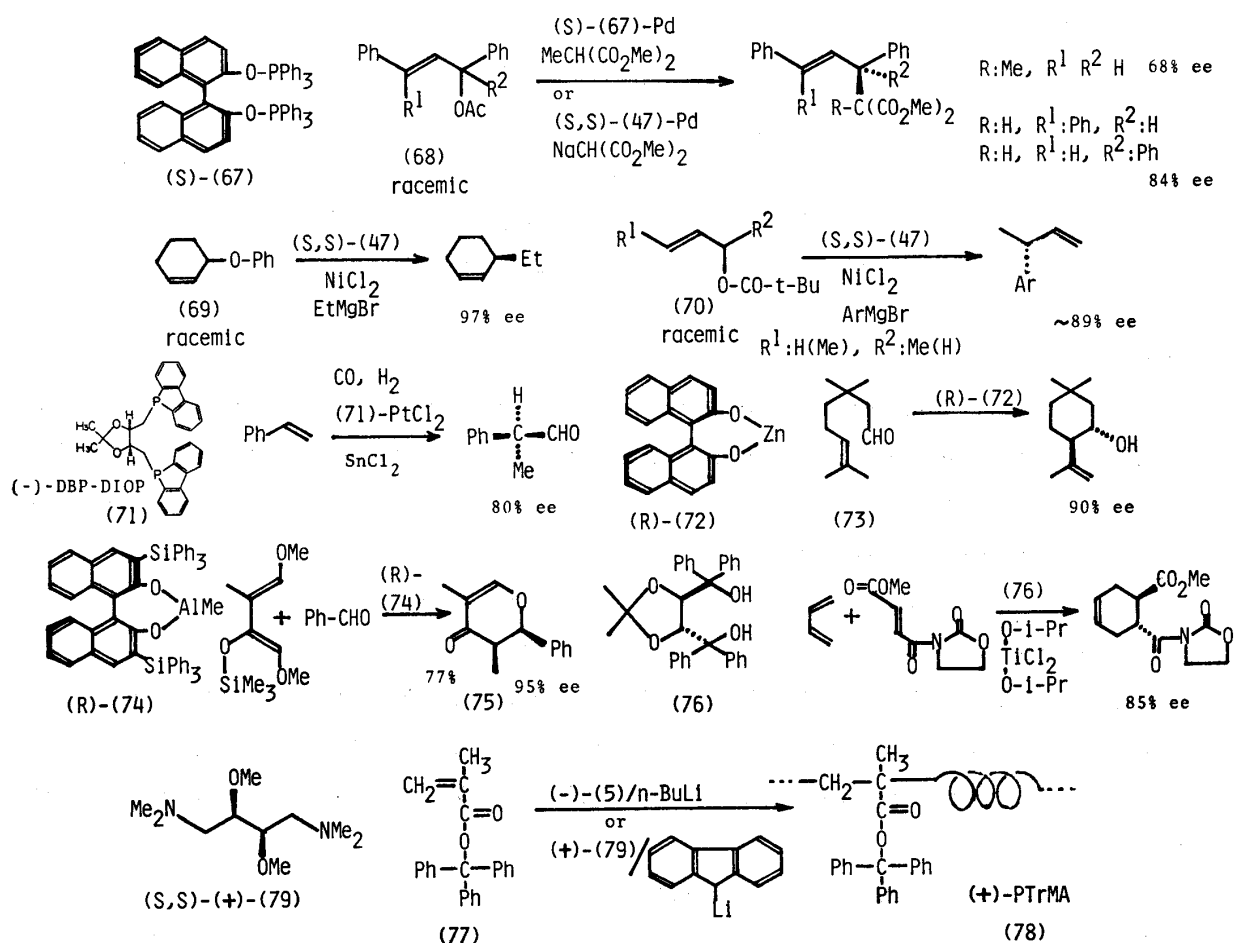
Scheme 8.

～15% ee) ラクトンを得ている。この反応は馬肝臓アルコール脱水素酵素によるプロキラルジオールの酸化⁵⁷⁾ に対する化学的挑戦として興味深い。

6-3. 触媒的不斉炭素炭素結合形成反応 (Scheme 9)

C₂ 対称不斉素子を用いる触媒的不斉炭素炭素結合形成反応ではアリル位にアセトキシ基など酸素官能基を持つ基質への炭素求核剤の反応, オレフィンの気相 hidroformylation, 不斉 ene 反応を含む carbocyclization, 不斉 Diels-Alder 反応, 更には不斉重合などに大きな進展が見られるので以下に紹介する。

パラジウムなど低原子価遷移金属と有機リン配位子との錯体は酢酸アリルなどと π -アリル錯体を形成し, 各種求核剤によりアリル位置換生成物を与える事はよく知られている。最近 Trost ら^{58a)} および Bosnich ら^{58b)} によりそれぞれ0価のパラジウムと不斉 binaphthol (6) から調製した配位子 (67) および chiraphos (47) から成る錯体触媒を用いて allyl acetate 誘導体 (68) のラセミ体への炭素求核剤による不斉導入を67%ee, 83%eeで行っている。また, この種の反応は Grignard 試薬でも行われており, Consiglio ら^{59a)} および檜山らは^{59b)} アリル系基質(69), (70) について NiCl₂-(47) 錯体を用いてそれぞれ最高 97%ee, 89%ee でアルキル化, フェニル化を行っている。オレフィン類への一炭素導入反応においても不斉触媒を利用する方法が検討されるようになった。Pittman らは⁶⁰⁾ C₂ 対称不斉リガンド DIOP (46) および DBP-DIOP (71) と PtCl₂ の錯体を触媒としてスチレンに一酸化炭素と水素を高圧下に付加させる hidroformylation を行い最高80%ee で (S)-2-phenylpropanal を得ている。



Scheme 9.

Elmes らは⁶¹⁾ ノルボルネンへのヒドロシアノ化を Pd・(+)-(46) 錯体を用いて行っている。山本らは⁶²⁾ ene 反応による carbocyclization においてルイス酸触媒として不斉 binaphthol (6) と Zn(CH₃)₂ から調製した触媒(72)を用いて 3-methylcitronellal (73) を閉環し、高い化学収率(91%)と不斉収率(90%ee)でアルコール体を得ている。同じく不斉ルイス酸触媒を用いる反応として、山本らは⁶³⁾ 不斉アルミニウム触媒(74)を用いて Danishefsky 型のヘテロ Diels-Alder 反応⁶⁴⁾ を行い、概ね 90%ee 以上の不斉収率で dihydropyrone 誘導体 (75) を得ている。奈良坂ら⁶⁵⁾ も酒石酸より得られる不斉 diol-acetal (76) と TiCl₂(O-*i*-Rr)₂ から調製した不斉触媒で不斉 Diels-Alder 反応を行っている。C₂ 対称不斉素子はメタクリル酸エステルの不斉重合においても威力を発揮している。岡本らは^{66a)} 天然塩基である(-)スパルテイン (5) と *n*-BuLi との錯体を触媒として triphenylmethyl methacrylate (77) のアニオン重合を行い、一方向巻きのみらせん構造(右巻きらせんと推定されている)を持つ高イソタクチックな光学活性ポリマー(+)-PTrMA (78) の合成に成功した。この不斉重合においては、配位子として酒石酸より両対掌体が得られる 2,3-dimethoxy-1,4-bis(dimethylamino)-butane (79) を用いる事により、右巻き、左巻きらせんを任意に合成出来るようになってきている。^{66b)}

7. おわりに

こゝに紹介した不斉反応において、C₂ 対称不斉素子が関与する遷移状態の立体化学については限られた紙数では紹介出来ないので、第二項での一般的な概念の記述にとどめた。また、これらの不斉合成法によって得られた化合物の、更に複雑な構造を持つ生物活性のある光学活性化合物の合成への利用および不斉機能物質としての利用などについても割愛した。ここに紹介したように、近年いくつかの優れた不斉合成法が考案されてきているが、還元、酸化および炭素基の導入にしても、その多くは炭素炭素二重結合の不斉変換に関するもので、含リン不斉リガンドを用いるデヒドロアミノ酸の還元および Sharpless 酸化を筆頭に、基質二重結合の近傍にヘテロ官能基が存在する系において高い不斉収率が達成されている。既に一部では挑戦を試みているが、近傍にヘテロ官能基を持たない孤立二重結合の不斉変換が今後の不斉合成の一つの方向であろう。近年 C₂ 対称不斉化学に関する報告が爆発的に増加していることから、今後益々有用な不斉合成法がこの分野から生れることを期待して筆をおきたい。

引用文献

- 1) a) J. B. Stenlake, "Foundation of Molecular Pharmacology. vol. 2, The Chemical Bases of Drug Action" The Athlone press of the University of London (1979); 石橋貞彦, 木村栄一, 瀬川富朗・訳「医薬品の活性構造化学」医歯薬出版(1981); b) 泉 美治, 田井 晰, 楠本正一「有機化学講座 8. 有機立体化学」丸山和博・編, 丸善(1984).
- 2) 大塚齋之助, 向山光昭・編<化学増刊97>「不斉合成と光学分割の進歩」化学同人(1982).
- 3) 有合化, 41, No. 11 (1985)「生物を利用する有機合成と有用物質の生産」特集号;
"Enzymes in Organic Synthesis" Ciba Foundation Symposium III, Pitman, London (1985).
- 4) a) Chem. and Eng. News, Aug. 5, 22 (1985); b) 谷 一英, 化学, 42, 268 (1987).
- 5) J. W. Scott, "Asymmetric Synthesis" J. D. Morrison, J. W. Scott, ed., Academic Press (1984), vol. 4, p. 1.
- 6) W. S. Knowles, Acc. Chem. Res., 16, 106 (1983).
- 7) a) T. Aratani, Pure Appl. Chem., 57, 1839 (1985); b) <化学増刊105>「オルガノメタリックス」化学同人(1985).

- 8) K. Tani, T. Yamagata, S. Akutagawa, S. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, and S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5208 (1984).
- 9) 橋本俊一, *ファルマシア*, **21**, 858 (1985).
- 10) a) D. Seebach and E. Hungerbühler, "Modern Synthetic Methods" vol. 2, R. Scheffold, ed., Otto Salle Verlag (1980), p. 91; b) F. Weygand and R. Schmiechen, *Chem. Ber.*, **92**, 535 (1959); H. J. Lucas and W. Baumgarten, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 1653 (1941). c) J. A. Musich and H. Rapoport, *ibid* **100**, 4865 (1978); d) H. Meyer and D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.*, **1975**, 2261; e) E. Hungerbühler and D. Seebach, *Helv Chim. Acta*, **64**, 687 (1981); f) E. Hungerbühler, D. Seebach, and D. Wasmus, *ibid.*, **64**, 1467 (1981).
- 11) a) Y. Masaki, K. Nagata, Y. Serizawa, and K. Kaji, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5553 (1982); b) Y. Masaki, Y. Serizawa, K. Nagata, H. Oda, H. Nagashima, and K. Kaji, *ibid.*, **27**, 231 (1986) and references cited therein.
- 12) R. Montgomery and L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 2204; J. Bakos, B. Heil, and L. Marko, *J. Organomet. Chem.*, **253**, 249 (1983).
- 13) S. Takano, *Pure Appl. Chem.*, **59**, 353 (1987); 高野誠一, 小笠原国郎, 有合化, **45**, 1157 (1987).
- 14) S. Takano, A. Kurotani, and K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3991 (1987).
- 15) a) T. Mukaiyama and M. Murakami, *Synthesis*, **1987**, 1043; b) D. Seebach, R. Imwinkelried, and T. Weber, "Modern Synthetic Methods" vol. 4 (1986), R. Scheffold, ed., Springer Verlag, p. 125.
- 16) a) W. S. Johnson, C. A. Harbert, and R. D. Stipanovic, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5279 (1968); W. S. Johnson, C. A. Harbert, B. E. Ratcliffe, and R. D. Stipanovic, *ibid.*, **98**, 6188 (1976); b) W. S. Johnson, J. D. Elliott and G. J. Hanson, *ibid.*, **106**, 1138 (1984).
- 17) J. M. McNamara and Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 7371 (1982), H. Sekizaki, M. Jung, J. M. McNamara, and Y. Kishi, *ibid.*, **104**, 7372 (1982).
- 18) a) W. S. Johnson, C. Edington, J. D. Elliott, and I. R. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7588 (1984); b) P. A. Bartlett, W. S. Johnson, and J. D. Elliott, *ibid.*, **105**, 2088 (1983); W. S. Johnson, P. H. Crackett, J. D. Elliott, J. J. Jagodzinski, S. D. Lindell, and S. Natarajan, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3951 (1984); S. D. Lindell, J. D. Elliott, and W. S. Johnson, *ibid.*, **25**, 3947 (1984); c) A. Ghribi, A. Alexakis, and J. F. Normant, *ibid.*, **25**, 3083 (1984); d) A. Mori, K. Maruoka, and H. Yamamoto, *ibid.*, **25**, 4421 (1984).
- 19) a) J. D. Elliott, V. M. F. Choi, and W. S. Johnson, *J. Org. Chem.*, **48**, 2294 (1983); b) T. Hiyama, K. Saito, K. Sato, N. Wakasa, and M. Inoue, *Chem. Lett.*, **1986**, 1471.
- 20) J. Fujiwara, Y. Fukutani, M. Hasegawa, K. Maruoka, and H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5004 (1984); Y. Fukutani, K. Maruoka, and H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5911 (1984).
- 21) a) A. Mori, J. Fujiwara, K. Maruoka, and H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4581 (1983); b) W. J. Richter, *J. Org. Chem.*, **46**, 5119 (1981).
- 22) M. Suzuki, Y. Kimura, and S. Terashima, *Chem. Lett.*, **1985**, 367.
- 23) K. A. Nelson and E. A. Mash, *J. Org. Chem.*, **51**, 2721 (1986); A. Mori, I. Arai, and H. Yamamoto,

- Tetrahedron*, **42**, 6447 (1986).
- 24) Y. Tamura, H. Kondo, H. Annoura, R. Takeuchi, and H. Fujioka, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 81 (1986).
 - 25) T. Matsumoto, F. Matsuda, K. Hasegawa, and M. Yanagiya, *Tetrahedron*, **40**, 2337 (1984).
 - 26) 香月 勲, 山口 勝, 有合化, **44**, 532 (1986); Y. Kawanami, I. Fujita, Y. Taniguchi, T. Katuki, and M. Yamaguchi, *Chem. Lett.*, **1987**, 2021 and references cited therein.
 - 27) S. Hannesian, D. Delorme, S. Beaudoin, and Y. Leblanc, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5754 (1984).
 - 28) D. S. Matteson, *Synthesis*, **1986**, 973.
 - 29) W. R. Roush, A. E. Walts, and L. K. Hoong, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 8186 (1985); W. R. Roush and R. L. Halterman, *ibid.*, **108**, 294 (1986)
 - 30) K. M. Sadhu, D. S. Matteson, G. D. Hurst, and J. M. Kurosky, *Organometallics*, **3**, 804 (1984).
 - 31) S. Miyano, M. Tobita, M. Nawa, S. Sato, and H. Hashimoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1233; S. Miyano, S. Handa, K. Shimizu, K. Tagami, and H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 1943 (1984).
 - 32) A. Sakamoto, Y. Yamamoto, and J. Oda, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7188 (1987).
 - 33) 長尾善光, 藤田栄一<化学増刊108>「精密合成化学」化学同人 (1986), p. 189; Y. Nagao, T. Ikeda, M. Yagi, and E. Fuiita, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 2079 (1982).
 - 34) a) K. B. Sharpless and R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6136 (1973); b) T. Katsuki and K. B. Sharpless, *ibid.*, **102**, 5974 (1980); c) M. G. Finn and K. B. Sharpless, "Asymmetric Synthesis" J. D. Morrison, ed., Academic Press (1985), vol. 5, p. 247; 香月 勲<化学増刊96>「有機合成の新反応剤」化学同人 (1982), p. 105; d) V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, and K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6237 (1981).
 - 35) a) T. Yamada and K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **1986**, 131; b) K. Tomioka, M. Nakaiima, and K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6213 (1987).
 - 36) T. Imamoto and H. Koto, *Chem. Lett.*, **1986**, 967.
 - 37) a) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, and M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6709 (1984); b) R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, and M. Nishizawa, *ibid.*, **106**, 6717 (1984); c) R. Noyori, I. Tomino, and M. Nishizawa, *ibid.*, **101**, 5843 (1979).
 - 38) 堀 幹夫, 片岡 貞, 清水 洋, 岩村樹憲, 鎌田聖美, 日本薬学会第107年会 (1987, 京都) 要旨集 p. 180.
 - 39) H. C. Brown and P. K. Jadhav, "Asymmetric Synthesis" J. D. Morrison, ed., Academic Press (1983), vol. 2, p. 1.
 - 40) S. Masamune, B. M. Kim, J. S. Peterson, T. Sato, S. J. Veenstra, and T. Imai, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 4549 (1985).
 - 41) D. Seebach, G. Crass, E-M. Wilka, D. Hilvert, and E. Brunner, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2695 (1979).
 - 42) A. G. Olivero, B. Weidmann, and D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **64**, 2485 (1981).
 - 43) J-P. Mazaleyrat and D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4585 (1981).
 - 44) B. R. James, "Homogeneous Hydrogenation" John Wiley (1973), p. 198.
 - 45) a) 林 民生, 熊田 誠, 化学総説, **32**, p. 235; b) T. P. Dang and H. B. Kagan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 481; *Idem.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6429 (1972); c) M. D. Fryzuk and B. Bosnich,

- ibid.*, **99**, 6262 (1977); d) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, and D. J. Winekauff, *ibid.*, **97**, 2567 (1975).
- 46) 杉 義弘, 有合化, **37**, 71 (1979).
- 47) a) U. Nagel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **23**, 435 (1984); b) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7932 (1980).
- 48) R. Noyori, M. Ota, Y. Hsiao, M. Kitamura, T. Ohta, and H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7117 (1986).
- 49) H. Takaya, T. Oda, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, S. Inoue, I. Kasahara, and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1596 (1987).
- 50) R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, and S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5856 (1987).
- 51) R. L. Halterman, K. P. C. Vollhardt, M. E. Welker, D. Bläser, and R. Boese, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 8105 (1987).
- 52) 芥川 進, 有合化, **44**, 513 (1986); K. Tani, A. Yamagata, S. Akutagawa, S. Kumobayashi, T. Takatomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, and S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5208 (1984).
- 53) Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, and K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5765 (1987).
- 54) a) J. T. Groves and R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5791 (1983); b) D. Mansuy, P. Battioni, J-P. Renaud, and P. Guerin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 155.
- 55) K. Nakajima, M. Kojima, and J. Fujita, *Chem. Lett.*, **1986**, 1483.
- 56) Y. Ishii, I. Sakai, T. Ikariya, M. Saburi, and S. Yoshikawa, *Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 465.
- 57) I. J. Jakovac, H. B. Goodbrand, K. P. Lok, and J. B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4659 (1982).
- 58) a) B. M. Trost and D. J. Murphy, *Organometallics*, **4**, 1143 (1985); b) P. R. Anburn, P. B. Mackenzie, and B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2033 (1985); P. B. Mackenzie, J. Whelan, and B. Bosnich, *ibid.*, **107**, 2046 (1985).
- 59) a) G. Consiglio, F. Morandini, and O. Piccolo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 112; G. Buono, C. Siv, G. Peiffer, C. Triantaphylides, P. Denis, A. Mortreux, and F. Petit, *J. Org. Chem.*, **50**, 1781 (1985); b) T. Hiyama and N. Wakasa, *Chem. Lett.*, **1985**, 3259.
- 60) C. U. Pittman, Jr., Y. Kawabata, and L. I. Flowers, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 473; G. Consiglio, P. Pino, L. I. Flowers, and C. U. Pittman, Jr., *ibid.*, **1983**, 612.
- 61) P. S. Elmes and W. R. Jackson, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6128 (1979).
- 62) S. Sakane, K. Maruoka, and H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5535 (1985).
- 63) K. Maruoka, T. Itoh, T. Shirasaka, and H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 310 (1988).
- 64) S. J. Danishefsky, W. H. Pearson, D. F. Harvey, C. J. Maring, and J. P. Springer, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1246 (1985).
- 65) K. Narasaka, M. Inoue, T. Yamada, J. Sugimori, and N. Iwasawa, *Chem. Lett.*, **1987**, 2409.
- 66) a) 岡本佳男, 八島榮次, 有合化, **45**, 792 (1987); Y. Okamoto, K. Suzuki, K. Ohta, K. Hatada, and H. Yuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4763 (1979); b) Y. Okamoto, H. Shohi, and H. Yuki, *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.*, **21**, 601 (1983).