イミンの不斉水素化反応による 光学活性アミン化合物の合成

Synthesis of optically active amine compounds by asymmetric hydrogenation of the imines

関東化学株式会社 技術·開発本部 中央研究所 第一研究室 室長 堤 邦彦 KUNIHIKO TSUTSUMI

Group manager, Central Research Laboratory, Technology & Development Division, Kanto Chemical Co., Inc.

1. はじめに

光学活性化合物は、キラル医薬品や農薬、機能性 材料の合成中間体などとして利用される。最近、世界 で認証されたキラルな構造をもつ合成医薬品の70%以 上が光学活性体であることからも¹⁾、医薬品の分野に おける光学活性化合物の重要性がますます高まってき ていることは明白である。また、従来ラセミ体として使用 されてきた医薬品を光学活性体として上市するラセミス イッチも活発に行われている。数ある光学活性化合物 の中で、光学活性アミン類は、図1に示す医薬品をはじ めとする多くの有用化合物中に見られる構造であり、そ の効率的な製造方法の開発が強く望まれている。



図1 光学活性アミン構造をもつ医薬品

本稿では、最近当社が開発した分子触媒技術を利 用した光学活性アミン化合物の合成に関して紹介す る。

2. イミン類の水素化反応

光学活性アミン類の合成は、ラセミ体アミンの光学分割 や、天然のキラルプールから誘導する方法などが知られて いるが、理論上収率が50%を超えない、望みの原料を入 手するのが困難であるなど問題も多い。最近では、より直 接的かつ高収率で光学活性アミンを与えるイミンの触媒的 水素移動型還元反応や不斉水素化反応が報告されてい る。触媒的水素移動型還元反応では、ギ酸/トリエチルアミ ン中、RuCl(Tsdpen)(arene)型のキラル触媒により効率的 に光学活性アミンを与えることが報告されている2)。また、 等電子構造のロジウム触媒 Cp*RhCl(Tsdpen)は高い活 性を示し、S/C(基質/触媒モル比) = 200の条件ならば、 わずか10分で反応が完結する3)。これらのキラルアレーン RuおよびCp*Rh触媒は、1位にアルキル置換基をもつテト ラヒドロイソキノリンの反応では90%を超える高いエナンチ オ選択性を示すが、鎖状のアセトフェノンのベンジルイミン に対しては立体選択性が十分でなく、RuCl[(S,S)-2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂SO₂dpen](benzene) 錯体を用いると77% ee で、Cp*RhCl[(S,S)-Tsdpen] 錯体を用いた場合にはわず か8% eeでしか生成物が得られない。一方、イミン類の触 媒的不斉水素化反応では、配位不飽和なIr錯体が高い 性能を有することが知られている4)。例えば、スキーム1に 示すように、Ir-DuanPhos 錯体やIr-PipPhos 錯体は、窒素 上にフェニル基をもつアセトフェノンイミンをS/C = 10,000あ るいはS/C = 100の条件で水素化し、それぞれ、92% ee、 97% eeのアミンを与える4s,4u)。窒素上にベンジル基をもつイ ミンでは、Ir-SpinPHOX 錯体を触媒に用いると、S/C = 100 の条件で反応が完結し、91% eeのアミンが得られる4t)。し

かしながら、触媒活性とエナンチオ選択性の両方を満足す るような触媒は知られていなかった。

スキーム 1



光学活性ジホスフィンとジアミンを配位子とするRu錯体 は、従来、ケトン類の優れた不斉水素化反応の触媒とし て用いられてきた⁵⁾。例えば、RuCl₂[(*S*)-xylbinap][(*S*)daipen]錯体は、アセトフェノンを9気圧の水素雰囲気下、 塩基性2-プロパノール溶液中、S/C = 100,000の条件で 水素化し、99% eeの(*R*)-1-フェニルエタノールを定量的 に与える⁶⁾。しかしながら、これまで本錯体を触媒に用い た効率的なイミン類の不斉水素化反応は知られていな かった⁷⁾。スキーム2に示すように、塩基性2-プロパノール/ *tert*-ブチルアルコール混合溶媒中、RuCl₂[(*S*)-tolbinap] [(*S*,*S*)-dpen]錯体を触媒に用いる*N*-(1-フェニルエチリデ ン)アニリンの水素化反応では、S/Cはわずか100、エナン チオ選択性も49%にすぎない^{7c)}。



イミン類の水素化反応が困難な理由として、基質や生成物が中心金属に強く配位して触媒を不活性化し、反応を阻害することが挙げられる。ジホスフィン/ジアミン-Ru錯体は一般的な錯体と異なり、Ruにジアミンが配位した配位飽和な錯体であり、イミン類の水素化反応において基質阻害や生成物阻害を受けにくいことが期待される。

ジホスフィン/ジアミン-Ru錯体によるケトンの水素化反応

は、図2に示すような六員環遷移状態を 経て進行することが知られている^{8,9,10}。 イミンの炭素-窒素二重結合は、ケトン の炭素-酸素二重結合に比べて分極



図2 六員環遷移状態

が弱い。このため、イミン基質に対してはプロトン性溶媒中 では効率的な六員環遷移状態の形成ができず、反応性 が低下することが予想された。そこで、非極性溶媒を用い れば遷移状態が安定化され、反応性が大きく向上するの ではないかと考えた。また、エナンチオ選択性の改善は配 位子を変更して調整できると考えた。上記の仮定に基づ き、ジホスフィン/ジアミン-Ru 錯体によるイミン類の不斉水素 化反応の開発を目指した。

スキーム3に示すように、RuBr₂[(*S*,*S*)-xylskewphos]-[(*S*,*S*)-dpen] 錯体を触媒に用いる2-メトキシ-*N*-(1-フェニ ルエチリデン)アニリンの水素化反応で溶媒効果を検証し た。2-プロパノールや*t*-ブチルアルコールなどのアルコール 溶媒中では、反応は全く進行しなかった。一方、芳香族炭 化水素溶媒であるトルエンやベンゼン、あるいはTHFや MTBE(メチル*tert*-ブチルエーテル)といったエーテル系溶 媒中では反応がすみやかに進行し、10気圧の水素雰囲 気下、S/C = 1,000の条件で、99% eeの光学活性アミンが 定量的に得られた¹¹⁾。

スキーム3



スキーム4に示すように、トルエン溶媒中での水素化反応における、錯体構造の反応性への影響を調べた。 RuBr₂[(*S*,*S*)-xylskewphos][(*S*,*S*)-dpen]錯体を触媒に用いた場合、10気圧の水素雰囲気下、S/C = 5,000の条件でも反応は完結し、99% eeのアミンを与えた。錯体中のジアミン配位子をDAIPENもしくはPICA(a-ピコリルアミン)に変えたXylSKEWPHOS錯体、またはジホスフィン配位子をBINAP、CHIRAPHOSもしくはXylDIOPに変えたDPEN錯体を用いて反応を試みたが、いずれの場合も反応性、エナンチオ選択性ともに大きく低下した。これよ

り、RuBr₂[(*S*,*S*)-xylskewphos][(*S*,*S*)-dpen] 錯体の特徴 的な触媒性能が明らかとなった。

スキーム4

N ^{OMP} H	Ru cat toluene, <i>t</i> -BuOK, 40 °C		► HN ^{COMP} Ph	
Ph 10 atm				
$OMP = 2-CH_3OC_6H_4$				
Ru cat		S/C	yield (%)	ee (%)
RuBr ₂ [(<i>S</i> , <i>S</i>)-xylskewphos][(<i>S</i> , <i>S</i>)-dpen]		5,000	>99	99
RuBr ₂ [(S,S)-xylskewphos][(<i>R</i>)-daipen] ^a		500	2	-
RuBr ₂ [(S,S)-xylskewphos](pica) ^a		500	86	65
RuCl ₂ [(S)-binap][(S,S)-dpen] ^a		200	40	44
RuCl ₂ [(S,S)-chiraphos][(S,S)-dpen]		1,000	53	44
RuCl ₂ [(<i>R</i> , <i>R</i>)-xyldiop][(<i>S</i> , <i>S</i>)-dpen]		1,000	<1	-

^aThe N-4-CH₃OC₆H₄ imine was used as substrate.

スキーム5に示した反応条件下、基質適用範囲を調査 した。窒素上の置換基はアリール基が最適であり、無置換 のベンゼン環ばかりではなく、電子供与性のメトキシ基やメ チル基、また電子求引性のハロゲンが置換した基質におい ても、その置換位置によらず、いずれもS/C = 3,000~5,000 の少ない触媒量で94~99% eeと高い光学純度のアミン が得られた。N-アルキル置換基質の場合では、速度が 多少低下するものの、反応は高エナンチオ選択的に進 行した。例えば、n-ブチル基をもつイミンでは、S/C = 2,000 の条件で97% eeのアミンが85%の収率で得られた。ベ ンジル基をもつイミンでは生成物の光学純度が大きく低下 した。

スキーム5



つぎに、図3に示すように、窒素上にOMP基をもつイミン 類の不斉水素化反応を試みた。単純なアセトフェノンイミン は、50気圧の水素雰囲気下であれば、S/C = 20,000の条 件でさえ90% 収率で水素化されることから、非常に効率的 に光学活性アミンが合成できることが明らかとなった。3'位ま たは4'位に置換基をもつアセトフェノンイミンは、電子的効果 の異なるメトキシ基や塩素基でも、高活性かつ高エナンチ オ選択的に水素化が進行した。一方、2位の置換基の立 体的な影響は大きく、フッ素基であれば10気圧の水素雰 囲気下、S/C = 1,500で91% eeのアミンを定量的に与える ものの、より嵩高いメチル基では反応性、エナンチオ選択性 ともに大きく低下した。また、炭素鎖を伸ばしたブチロフェノ ンイミンでも反応は問題なく進行した。ピリジル基をもつイミン やフェロセニル基をもつイミンでも反応は進行し、S/C = 500 の条件で高い光学純度のアミンを定量的に与えた。ジアル キルタイプのイミンでは高いエナンチオ選択性は発現しな かった。





本反応を生理活性化合物の合成へ応用した例をス キーム6、およびスキーム7に示した。窒素上に3-ブロモフェ ニル基をもつイミンはS/C = 2,500の条件で水素化され、 96% eeのアミンが定量的に得られた。本化合物は、臭素 基を鈴木-宮浦クロスカップリングにより伸長することにより、 S1P 受容体拮抗作用をもつ化合物へと誘導することが可 能である¹²⁾。

スキーム6



窒素上にN'-Boc-N'-メチルアニリンをもつ基質は、S/ C = 3,000の条件で95% eeのアミンを定量的に与えた。本 化合物は、窒素上を修飾することにより、C5a受容体拮抗 作用をもつ化合物へと誘導できる¹³⁾。

スキーム7



以上のように窒素上にアリール基をもつ光学活性アミン 類は、RuBr₂[(*S*,*S*)-xylskewphos][(*S*,*S*)-dpen] 錯体を触 媒に用いるイミン類の不斉水素化反応により、極めて効率 的に合成することが可能となった。本錯体は、試薬として 販売しており、キログラム単位の要望にも応えている。また、 水素化触媒を用いる光学活性化合物の受託製造や製法 の受託開発にも応じている。

3. 謝辞

本稿に掲載したイミン類の水素化反応は、Synfactsに取り上げられた¹⁴⁾。この成果は、北海道大学大熊毅教授のご指導を受けた賜物であり、厚く御礼申し上げる。

参考文献

- 新開一郎 監修.キラル医薬品中間体ビジネスの展望.シーエムシー出版,2002,432p.
- Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 4916-4917.
- 3) Mao, J.; Baker, D.C. Org. Lett. 1999, 1, 841-843.
- 4) For selected studies using Ir catalysts, see: a) Spindler, F.; Pugin, B.; Blaser, H.-U. Angew. Chem. 1990, 102, 561-562; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1990, 29, 558-559; b) Morrimoto, T.; Nakajima, N.; Achiwa, K. Synlett. 1995, 748-750; c) Tani, K.; Onouchi, J.; Yamagata, Y.; Kataoka, Y. Chem. Lett. 1995, 955-956; d) Blaser, H.-U.; Spindler, F. Top. Catal. 1997, 4, 275-282; e) Schnider, P.; Koch, G.; Prétôt, R.; Wang, G.F.; Bohnen, M.; Krüger, C.; Pfaltz, A. Chem. Eur. J. 1997, 3, 887-892; f) Zhu, G.; Zhang, X. Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 2415-2418; g) Blaser, H.-U.; Buser, H-P.; Coers, K.; Hanreich, R.; Jalett, H.-P.; Jelsch, E.; Pugin, B.; Schneider, H.-D.; Spindler, F.; Wegmann, A. Chimia 1999, 53, 275-280; h) Kainz, S.; Brinkmann, A.;

Leitner, W.; Pfaltz, A. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 6421-6429; i) Xiao, D.; Zhang, X. Angew. Chem. 2001, 113, 3533-3536; Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 3425-3428; j) Moessner, C.; Bolm, C. Angew. Chem. 2005, 117, 7736-7739; Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 7564-7567; k) Dervisi, A.; Carcedo, C.; Ooi, L. Adv. Synth. Catal. 2006, 348, 175-183; 1) Imamoto, T.; Iwadate, N.; Yoshida, K. Org. Lett. 2006, 8, 2289-2292; m) Trifonova, A.; Diesen, J. S.; Andersson, P. G. Chem. Eur. J. 2006, 12, 2318-2328; n) Yamagata, T.; Tadaoka, H.; Nagata, M.; Hirao, T.; Kataoka, Y.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.P.; Mashima, K. Organometallics. 2006, 25, 2505-2513; o) Zhu, S.-F.; Xie, J.-B.; Zhang, Y.-Z.; Li, S.; Zhou, Q.-L. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 12886-12891; p) Cheemala, M. N.; Knochel, P. Org. Lett. 2007, 9, 3089-3092; q) Reetz, M. T.; Bondarev, O. Angew. Chem. 2007, 119, 4607-4610; Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 4523-4526; r) Li, C.; Wang, C.; Villa-Marcos, B.; Xiao, J. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 14450-14451; s) Li, W.; Hou, G.; Chang, M.; Zhang, X. Adv. Synth. Catal. 2009, 351, 3123-3127; t) Han, Z.; Wang, Z.; Zhang, X.; Ding, K. Angew. Chem. 2009, 121, 5449-5453; Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 5345-5349; u) Mrsic, N.; Minnaard, A.J.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 8358-8359; v) Hou, G.; Gosselin, F.; Li, W.; McWilliams, J. C.; Sun, Y.; Weisel, M.; O'Shea, P. D.; Chen, C.; Davies, I. W.; Zhang, X. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 9882-9883; x) Hou, G.; Tao, R.; Sun, Y.; Zhang, X.; Gosselin, F. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 2124-2125; y) Baeza, A.; Pfaltz, A. Chem. Eur. J. 2010, 16, 4003-4009.

- Reviews: a) Noyori, R.; Ohkuma, T. Angew. Chem. 2001, 113, 41-75; Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 40-73; b) Ohkuma, T. Proc. Jpn. Acad. Ser. B. 2010, 86, 202-219.
- 6) a) Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Doucet, H.; Pham, T.; Kozawa, M.; Murata, K.; Katayama, E.; Yokozawa, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 13529-13530; b) Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Muñiz, K.; Hilt, G.; Kabuto, C.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6508-6509; c) Matsumura, K.; Arai, N.; Hori, K.; Saito, T.; Sayo, N.; Ohkuma, T. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 10696-10699.
- For selected studies using Ru catalysts, see: a) Oppolzer, W.;
 Wills, M.; Starkemann, C.; Bernardinelli, G. Tetrahedron Lett. 1990, 31, 4117-4120; b) Abdur-Rashid, K.; Lough, A. J.;
 Morris, R. H. Organometallics 2001, 20, 1047-1049; c) Cobley, C. J.; Henschke, J. P. Adv. Synth. Catal. 2003, 345, 195-201.
- Reviews: a) Noyori, R.; Ohkuma, T. Angew. Chem. 2001, 113, 41-75; Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 40-73; b) Ohkuma, T. Proc. Jpn. Acad. Ser. B. 2010, 86, 202-219.
- Sandoval, C. A.; Ohkuma, T.; Muñiz, K.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 13490-13503.
- 10) a) Arai, N.; Azuma, K.; Nii, N.; Ohkuma, T. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 7457-7460; b) Arai, N.; Akashi, M.; Sugizaki, S.; Ooka, H.; Inoue, T.; Ohkuma, T. Org. Lett. 2010, 12, 3380-3383.
- 11) Arai, N.; Utsumi, N.; Matsumoto, Y.; Murata, K.; Tsutsumi, K.; Ohkuma, T. Adv. Synth. Catal. 2012, 354, 2089-2095.
- 12) Novartis AG. Angst, D.; Bollbuck, B.; Janser, P.; Quancard, J. PCT Int. WO2010/072712 A1. 2010-07-01.
- 13) Jerini AG. Schnatbaum, K.; Scharn, D.; Locardi, E.; Polakowski, T.; Richter, U.; Reineke, U.; Hummel, G. PCT Int. WO2006/128670 A1. 2006-12-07.
- 14) Synfacts. 2012, 8, 1229.