

高次構造有機分子の立体選択的構築

研究代表者	東大 薬学系研究科	教授 福山 透
共同研究者	同	教授 柴崎 正勝
	同 大阪大 産業科研	教授 笹井 宏明
	同 奈良先端大	教授 古賀 憲司

[ポスター発表]

- 1) (-)-CP-263,114(Phomoidride A)の全合成
和泉延明、伊東哲志[○]、福山透
- 2) (+)-K252a の全合成
小林義久、藤本哲平[○]、福山透
- 3) (+)-Gelsemine の全合成
横島聡[○]、徳山英利、福山透
- 4) ニトロベンゼンスルホンアミドを用いたポリアミン合成
菅敏幸[○]、干鯛優子、藤原章子、黒澤渉、小林英樹、福山透
- 5) 新規インドール合成法の開発とインドールアルカロイド合成への応用
徳山英利[○]、山下徹、Matthew T.Reding、小林聡、上田稔浩、鎗木洋介 福山透
- 6) ケトンの触媒的不斉シアノシリル化反応
金井求[○]、濱島義隆、柴崎正勝
- 7) 触媒的不斉ライセルト型反応の開発と展開
船橋憲[○]、高村昌弘、金井求、柴崎正勝
- 8) La·BINOL·Ph3As=O 錯体を用いるエノンの触媒的不斉エポキシ化反応
～(+)-Decursin 類の触媒的不斉合成への応用と触媒構造～
根本哲宏[○]、大嶋孝志、柴崎正勝
- 9) 直接的触媒的不斉アルドール反応:syn または anti- α, β -ジヒドロキシケトン類の合成
吉川直樹[○]、熊谷直哉、松永茂樹、Guido Moll、大嶋孝志、鈴木健之、柴崎正勝
- 10) リチウムエノラートの触媒的不斉アルキル化:反応条件の検討
田中清照、古田巧、白井隆一、古賀憲司[○]
- 11) 不斉スピロビスイソオキサゾリン配位子(SPRIX)の創製と応用
荒井緑、倉石みのり、篠原俊夫[○]、荒井孝義、笹井宏明
- 12) 均一系ポリマーを利用する不斉触媒の固定化
Doss Jayaprakash[○]、笹井宏明



Stereoselective Synthesis of Complex Organic Molecules Based on catalyst
with Ultrafine Structures

Tohru Fukuyama

Professor, University of Tokyo

Highly efficient synthetic route to indole alkaloids including (\pm)-vincadifformine, (-)-tabersonine, (\pm)-catharanthine, and (-)-vinblastine and polyamine toxins including (+)-lipogrammistine-A, HO-416b, agel-489, philanthotoxin-343 have been established based on our novel indole synthesis and secondary amine synthesis, respectively. In addition, total synthesis of a number of structurally complex and medicinally important natural products involving (-)-gelsemine, (-)-CP-263,114, (+)-K252a, and (-)-FR-900482 have been accomplished.

高次構造有機分子の立体選択的構築

福 山 透

東京大学大学院薬学系研究科 教授

[1] 研究の概要

1.1 研究経過

本研究は、医薬的に重要な、不斉中心を含んだ高次構造分子を、立体化学を高度に制御しながら効率的に構築することを目的としている。研究体制としては、東京大学大学院薬学系研究科の福山透をリーダーとして、同研究科の柴崎正勝教授および大阪大学産業科学研究所の笹井宏明教授らにより異種金属含有不斉触媒を用いた炭素—炭素形成反応に関する基礎的な検討を行い、また、奈良先端科学技術大学院大学の古賀憲司教授らによってキラル塩基を用いる不斉触媒反応の開発に関する検討を行っている。福山らのグループでは、基礎的検討によって確立された不斉合成反応を基盤として、高次構造分子を独自性の高い合成経路によって合成することを目指している。

これまで、福山グループでは、構造的にまたは医薬的に注目されているいくつかの化合物を取上げて合成研究を行ってきた。本研究期間において全合成を完了した化合物の概略を記すと次のようになる。まず、特異な6環性のカゴ状構造を有するアルカロイドである gelsemine に関して、すでに達成していたラセミ体での全合成経路を基にして、光学活性体の全合成を初めて達成し、化学合成による初の絶対立体構造の決定を行うことができた。インドロカルバゾール (+)-K252a は、プロテインキナーゼ C の阻害活性を示したことから注目を集めた化合物であるが、全合成の 23 段階における通算収率が 10%と極めて効率のよい経路を確立することができた。ファイザー社によって単離構造決定された CP-263,114 は、ファルネシル転移酵素の阻害活性を示すことから、新しい抗癌剤のリード化合物として期待されている化合物であり、世界的に合成研究が展開された。我々のグループでは、光学活性体の効率的な全合成経路をいち早く達成し、それまで未決定であった CP-263,114 の絶対立体構造を決定することができた。現在、構造活性相関解明のための誘導体合成を視野に入れた合成経路の確立を行っている。Ecteinascidin 743 はカリブ海のホヤから単離構造決定された極めて強い活性を示す抗腫瘍性化合物である。現在、天然から採取された少量のサンプルを用いて世界各国で臨床試験が行われており、化学合成による化合物供給が強く望まれている。我々は本化合物の合成経路の確立を最重要プロジェクトとして位置づけており、現在合成経路確立の最終段階にある。また、新規反応の開発とそれを基にした一連の天然物の合成というアプローチで、ニトロベンゼンスルホニル基を用いた二級アミンの合成法とポリアミントキシンの全合成、および、新規インドール合成法とインドールアルカロイド全合成への応用の2つのプロジェクトに取り組んできた。前者に関しては、まず、一級アミンから二級アミンへの簡便な変換法を確立した。本方法の有用性は広く世界的に認知されており、二級アミンの合成法の代表的方法になりつつある。その後、ポリアミントキシンの全合成に展開し、鎖状の HO-416b、Agel-489 と環状の lipogrammistin-A の全合成を達成した。さらに、この方法を固相上の反応に展開した。すなわち、独自の担持固相を開発しそれを用いて、アセチルコリンレセプターアンタゴニスト philanthotoxin-343 の全合

成を達成した。後者に関しては、フェニルイソシアニドのラジカル環化反応によるインドール合成法を発展させるとともに、vincadifformine、(-)-tabersonine および(-)-vindoline などのアスピドスペルマ型のインドールアルカロイドの全合成を達成した。さらに、新規インドール合成法として *o*-アルケニルチオアニドのラジカル環化反応を用いる方法を開発し、(±)-catharanthine および(-)-vindoline の全合成に応用した。最近、本手法を利用して代表的なピンカアルカロイドであり、臨床的に用いられている抗ガン剤 vinblastine の全合成を達成した。

一方、異種金属含有触媒を用いた炭素—炭素結合生成反応、および、キラルリチウムアミドを用いた触媒的不斉反応開発のテーマに関しても下記のような進展が見られた。

柴崎グループにおける異種金属含有触媒を用いた炭素—炭素結合生成反応に関するプロジェクトでは、新規不斉触媒の創製とそれを用いた生物活性化化合物の効率的触媒的不斉合成経路の確立を研究の柱として行ってきた。ルイス酸性とブレンステッド塩基性を併せ持つ複合金属錯体触媒を開発し、基質一般性の高い触媒的不斉ニトロアルドール反応、直接的アルドール反応、マイケル反応、マイケル—アルドール反応、ヒドロホスホニル化反応、ヒドロホスフィン化反応、プロトン化反応、エポキシド開環反応、Diels-Alder 反応、エノンのエポキシ化反応などを従来にない高い選択性、基質一般性で促進することを見出した。多点認識の考え方をルイス酸とルイス塩基を複合した触媒へと展開した。ルイス酸—ルイス塩基複合多点認識不斉触媒はアルデヒド、イミン、複素環、ケトン等様々なシアノ化反応を高選択的に促進することを見出した。これらの反応を用い PGF_{1α}、ツビホリジン、19,20-ジヒドロアクアマイシン、エポシロン類、NMDA レセプター阻害剤等の効率的触媒的不斉合成経路を確立することができた。

また、笹井グループでは、平成9年よりスピロ骨格を持つビスイソオキサゾリン配位子 (SPRIXs) の合成に着手している。当時、イソオキサゾリン化合物は、不斉配位子として研究されておらず、また、スピロ化合物を不斉配位子として利用した例は極めて限られていた。そこで、まずラセミ体の SPRIXs を合成し、光学分割した後に金属への配位能を調べた。その結果、SPRIXs は、酸性、塩基性、そして酸化条件下に安定な化合物であり、種々の金属と錯体を形成することを見いだした。平成12年度は、パラジウム触媒を用いる反応において、SPRIXs の特性を精査した。また、不斉触媒の固定化法について既存のポリマーへ触媒を導入する方法のほか、不斉配位子の重合による手法についても検討した。

古賀グループにおいては、キラル塩基を用いる不斉触媒反応の開発に関する検討を行っている。本研究では、有効な不斉空間を構築することが期待されるキラルな塩基 (リチウムアミドやアミン) を設計、合成し、これらを用いてリチウムエノラートの合成と反応を不斉化、さらには用いる塩基について不斉触媒化する検討を行ってきている。すなわち、プロキラルな 4-置換シクロヘキサノンを二座配位子型キラルリチウムアミドで不斉脱プロトン化することにより、対応するキラルなりチウムエノラートを高いエナンチオ選択性で得ることに既に成功していたが、今回、アミド窒素に電子求引性基を持つ二座配位子型キラルアミンとアキラルな三座配位子型リチウムアミドを組み合わせることによって、この不斉脱プロトン化反応を不斉触媒反応とすることができることを見いだした。また、プロキラルなりチウムエノラートの求電子剤 (ハロゲン化アルキルあるいはプロトン) との反応は、四座配位子型キラルアミンを添加することによって不斉化されることを見出していたが、この反応は、アキラルな二座配位子型アミンと共存させることによって、四座配位子型キラルアミンについて不斉触媒化できることを明らかにした。この反応機構の詳細を現在検討中である。

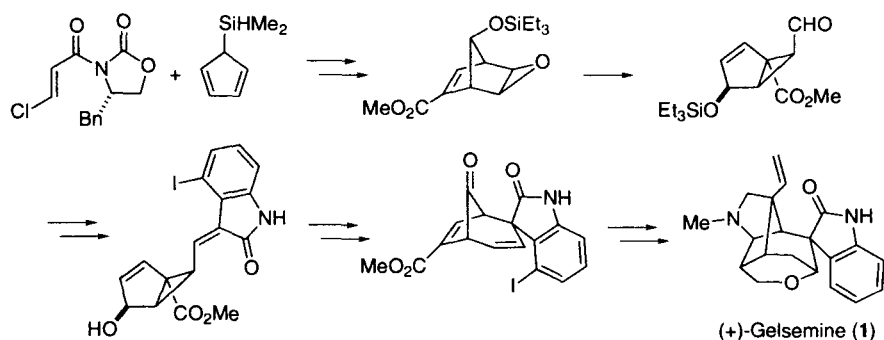
1.2 研究成果の概要

1.2.1 複雑な構造を有する天然物の立体選択的全合成

光学活性 Gelsemine の全合成

当グループで達成している gelsemine のラセミ体での全合成経路を基にして光学活性体の全合成を達成し、化学合成による初の絶対立体構造の決定を行うことができた (Scheme 1)。まず、不斉補助基を用いたジアステレオ選択的 Diels-Alder 反応を含む数段階の変換でビシクロ[2.2.1]骨格を構築し、2度の鍵となる転位反応を経て(+)-gelsemine (1)の全合成を達成した。

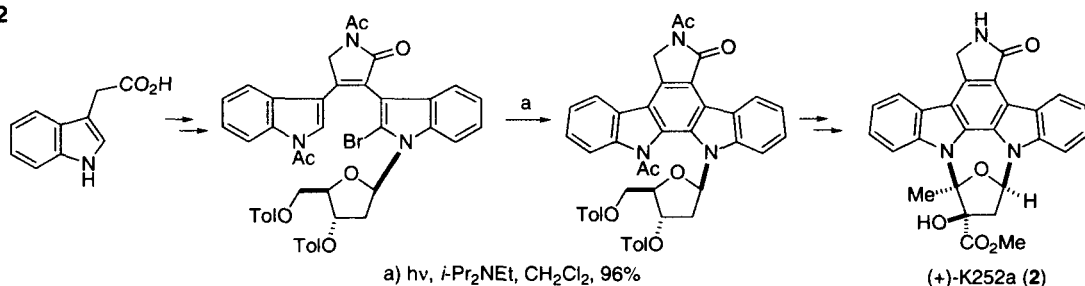
Scheme 1



(+)-K252a の全合成

プロテインキナーゼC酵素阻害活性を有するインドロカルバゾール(+)-K252a (2) の全合成を、インドール酢酸より 23 段階、通算収率 10% にて達成した (Scheme 2)。まず、光環化反応を用いた新規手法により2つのインドール窒素原子を区別したインドロカルバゾール骨格の構築法を確立した。その後、環状グリコシル化反応、立体選択的な C1 ユニットの導入を経て、上部ラクタム部と糖部との位置異性を完全に制御した(+)-K252a (2)の全合成を完了した。

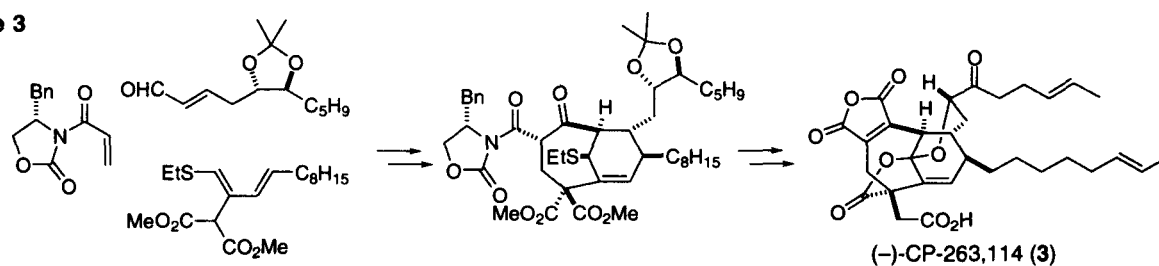
Scheme 2



(-)-CP-263,114 (Phomoidride B) の全合成

スクアレン合成酵素及びファルネシル基転移酵素に対する阻害活性を有する CP-263,114 (3)の全合成を達成した。Scheme 3 に示す 3 つのフラグメントより分子内 Diels-Alder 反応前駆体へと導いた。ルイス酸による分子内 Diels-Alder 反応は円滑に進行し、環化体を単一のジアステレオマーとして与えた。その後無水マレイン酸部位の構築、一炭素の増炭、 γ -ラクトンアセタールの構築を経て CP-263,114 (3)の合成を達成した。旋光度が天然物と一致したことから、CP-263,114 (3) の絶対立体配置を図に示す様なものと決定した。さらに、構造活性相関の解明を睨み、様々な側鎖や官能基の導入にも対応できるように合成経路の改良を図っている。

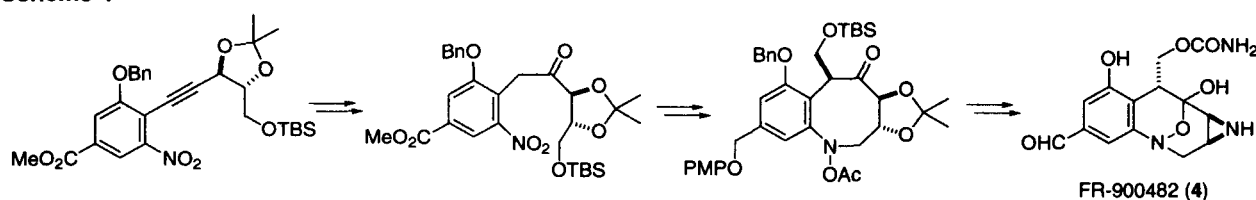
Scheme 3



(-)-FR900482 の全合成

FR900482 (4) は藤沢薬品工業により単離構造決定された抗腫瘍性化合物であり、mitomycin C と類似の作用機序により同程度の抗腫瘍活性を示すことから、新しい抗腫瘍剤のリード化合物として期待されている化合物である。当グループではすでにラセミ体の全合成を達成しているが、今回、*o*-ニトロフェニルアセチレンに対する2級アミンの付加反応を用いたケトンの合成、および、Ns 基を用いた分子内アルキル化反応を用いたベンゾアゾシン骨格の構築を経て光学活性体の全合成を達成した (Scheme 4)。

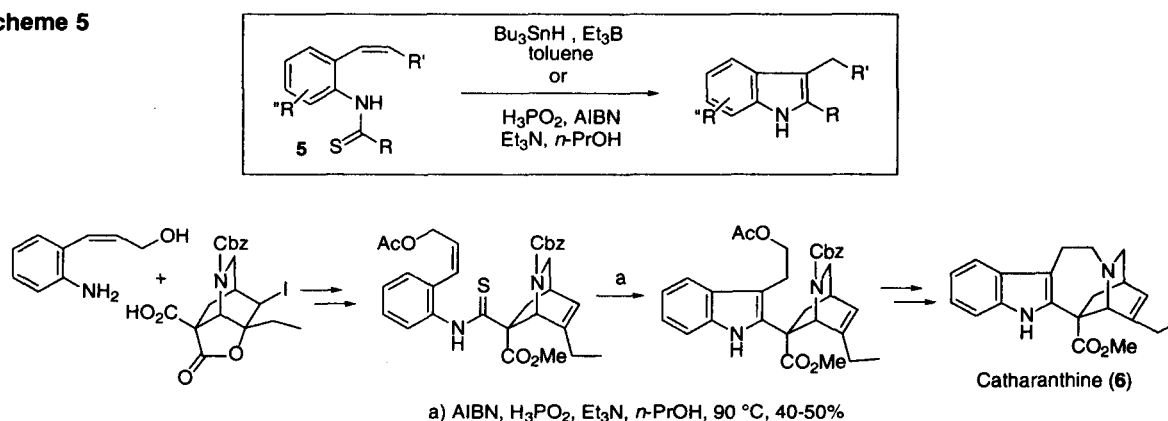
Scheme 4



新規インドール合成反応とインドールアルカロイド全合成への応用

o-アルケニルチオアニリド **5** のラジカル環化反応を用いた新規 2,3-二置換インドールの合成法を開発することができた (Scheme 5)。インドール形成反応は、酸性及び塩基性に不安定ないずれの官能基も共存可能な穏和な条件で進行するため極めて適応範囲の広い反応である。本反応を用いてインドールアルカロイド、catharanthine (6) の効率的な全合成を達成することができた。

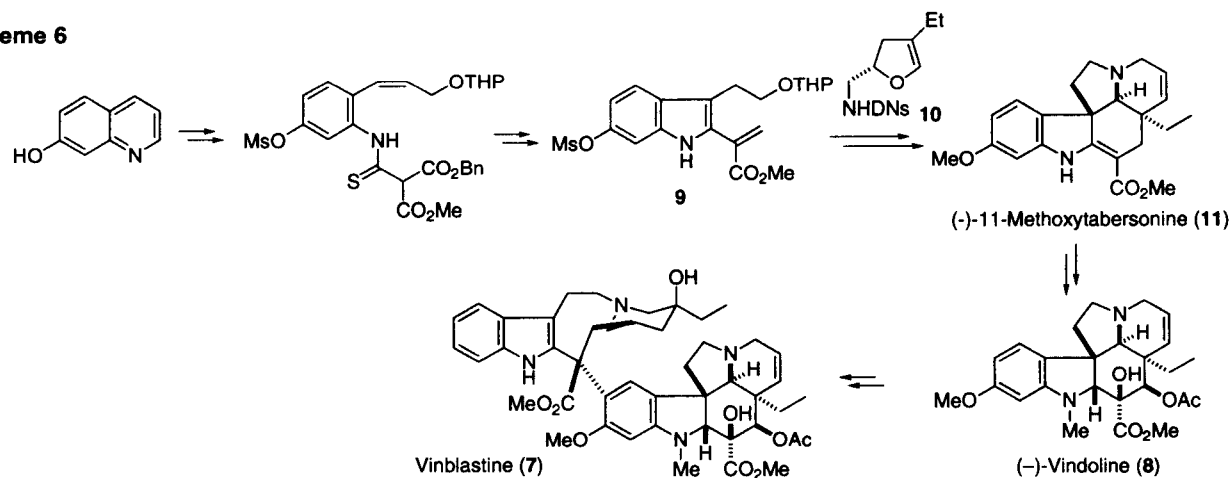
Scheme 5



さらに、上記新規インドール合成反応を用いたインドールユニットの合成を鍵反応とした vinblastine (7) の全合成を達成することができた (Scheme 6)。まず、vindoline (8) の合成のためのインドールユニット(9) の合成を行い、酵素を用いた効率的な合成法により合成したキラルなアミン (10)との縮合、続くアスピドスベ

ルマ骨格の構築によって(-)-11-methoxytabersonine (11)を合成した。Vindoline (8)への変換、および、上部インドール部分との立体選択的なカップリング反応を経て vinblastine (7)の全合成を達成した。

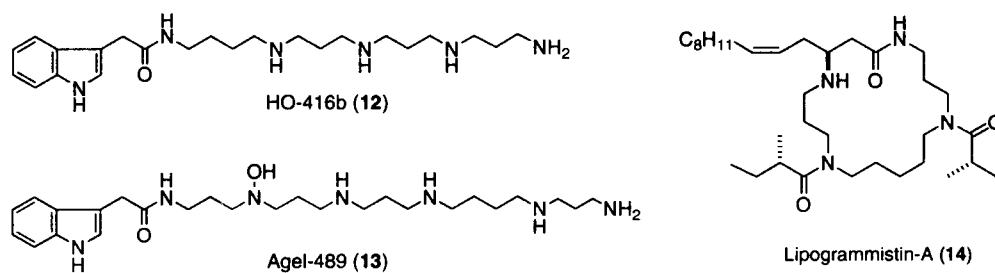
Scheme 6



ニトロベンゼンスルホニル(Ns)基を用いたポリアミン合成

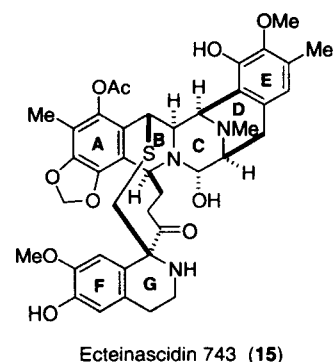
穏和な条件で除去可能である Ns 基を、保護基かつ活性化基として用い、一級アミンから二級アミンの合成法を開発することができた。この方法を天然物の合成に展開したところ、くも毒 HO-416b (12)と Agel-489 (13)と、魚毒 lipogrammistin-A (14) の高効率的な全合成に成功した (Scheme 7)。くも毒の合成では、Ns 基の脱保護を新たに開発した固相上で行うことで、高極性なポリアミンの精製が容易であった。現在、この充填効率の高い固相上でのポリアミン合成を展開し、ライブラリーの構築を検討している。また環状化合物 4 は、Ns 基のアルキル化反応を鍵段階として合成した。本環化反応は高希釈条件を必要とせず条件が穏和であるため、様々な含窒素環状化合物の合成に適用可能であると考えている。

Scheme 7



Ecteinascidin 743 の合成研究

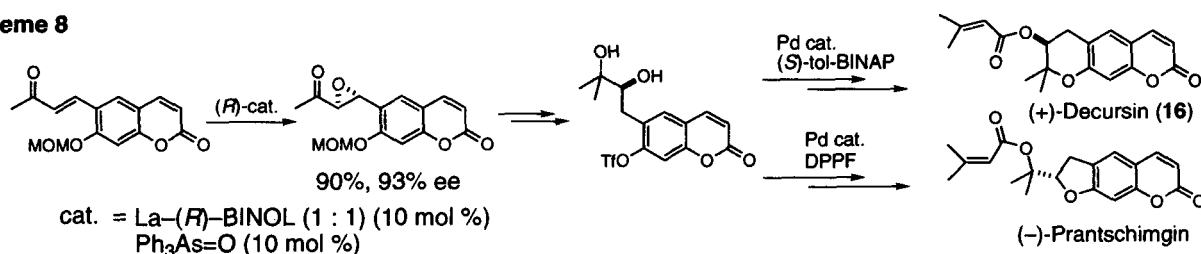
有望な抗腫瘍活性を有する ecteinascidin 743 (15)の合成は、ABCDE 環のすべての置換基を望みの立体化学で備えた5環性の中間体まで完了している。本合成法は短段階で重要中間体を供給可能である。現在、大量合成を見据えた全合成を完了すべく検討を行っている。



1.2.2 異種金属含有不斉触媒を用いた炭素-炭素結合生成反応

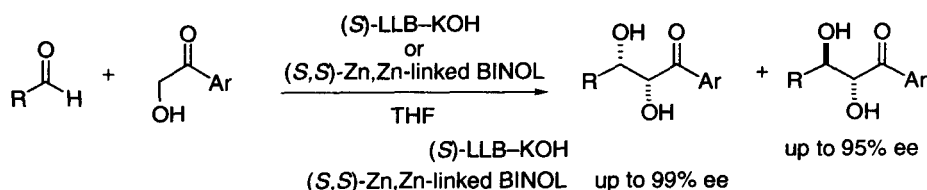
ルイス酸性とブレンステッド塩基性を併せ持つランタンイソプロポキシド-BINOL 錯体は、エノンのエポキシ化を高選択的に触媒することが以前の研究から分っていた。本触媒系は一般性こそ高いものの反応性が低く、実際の合成に組み込むのには問題があった。そこで反応性の向上を目指し添加剤の検討を行ったところ、触媒に対して 1 当量のトリフェニルアルシノキシド($\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$)を添加すると反応性の大幅な向上がおこることを見出した。さらに興味深いことに、ランタントリイソプロポキシドやその $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ 錯体では反応が極めて遅く、本反応が不斉配位子 BINOL によって大きく加速されていることが分った。様々なエノンへの適用性を検討したところ、広い基質一般性を持ち、しかも基質によっては触媒量を 1 mol%まで減量できることが分った。X線結晶解析を含めた触媒の構造解析や反応速度論実験、不斉増幅の観測等を用いて反応機構解析を行い、触媒サイクルを提唱した。更に、本反応を用いたプロテインキナーゼC活性化能を有する decursin (16) の触媒的不斉全合成を達成した (Scheme 8)。

Scheme 8



ルイス酸性とブレンステッド塩基性を併せ持つ LLB-KOH 錯体触媒による、2-ヒドロキシアセトフェノンに求核性基質とした直接的触媒的アルドール反応を開発した。アルドール反応は有機合成化学において極めて重要な位置を占める反応であるが、その不斉触媒化はシリルエノールエーテルやケテンシリルアセタールを経る向山アルドール反応が主であった。それに対し、我々は 1997 年にケトンにシリルエノールエーテルに変換することなく直接的にアルデヒドと反応させる、よりアトムエコノミーにすぐれた直接的触媒的不斉アルドール反応を発表した。この知見を基に 2-ヒドロキシアセトフェノンを基質とする検討を行ったところ、アセトフェノンのときには問題であった一級脂肪族置換アルデヒドにおいて、90% ee 以上の不斉収率を持つ *anti*-ジヒドロキシケトンが主生成物として良好な収率で選択的に得られた。それに対して、最近開発した連結 BINOL を不斉配位子としてこれに 2 当量のジエチル亜鉛を反応させた触媒を用いることで、*syn*-ジヒドロキシケトンが選択的に得られることが分った (Scheme 9)。その後の条件検討により、現在ではこの *syn* 選択的な反応は 1 mol %の触媒量でほぼ完璧な選択性が得られることが分っている。

Scheme 9



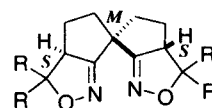
多点認識概念を基盤として、新しい組み合わせであるルイス酸性とルイス塩基性を有する触媒を開発した。この触媒はルイス塩基の有機金属への配位を契機とした炭素-金属結合の分極増大による活性化を組み

込んだものである。ルイス酸-ルイス塩基不斉触媒を用いて、基質一般性の高いアルデヒドの触媒的不斉シアノシリル化反応とストレッカー型反応を開発した。また、複素環化合物のシアノ化であるライセルト型反応とケトンのシアノシリル化に関しては、世界で初めての不斉触媒化を達成できた。これらの触媒を固相に担持して、リサイクル可能な固相担持不斉触媒を開発することができた。また、触媒的不斉ライセルト型反応を鍵工程とした、脳機能改善薬のリードとして注目を集めている強力な NMDA レセプター阻害剤の効率的触媒的不斉合成ルートを確認した。

ルイス酸-プレンステッド塩基不斉触媒による不斉プロトン化反応と直接的アルドール反応、ルイス酸-ルイス塩基不斉触媒によるアルデヒドのシアノシリル化反応を組み合わせ用い、抗腫瘍性天然物エホシロン類の低分子人工不斉触媒による初めての触媒的不斉全合成を達成した。

不斉スピロビスイソキサゾリン配位子 (SPRIX) の創製と応用

Pd 触媒を用いる Wacker 型反応は有機合成化学上有用である。しかしながら、その触媒的不斉化の成功例はアルケニルフェノールを基質とする分子内 Wacker 型環化反応に限られていた。これに対し、(M,S,S)-SPRIXs と Pd(OCOCF₃)₂ から調製した触媒は、アルケニルアルコールを基質とする触媒的不斉 Wacker 型反応を初めて可能にした (Table 1)。本反応は、既存の不斉配位子-Pd 触媒系では進行せず、SPRIXs 特有の性質を顕著に示している。(M,S,S)-i-Pr-SPRIXs (17d) を用いると、不斉収率は向上し、最高 70% ee を与えた。さらに、二つのオレフィン部を有するアルコール(20)を基質に用いると、不斉オキシパラデーションに引き続く分子内タンデム環化反応が進行し、光学活性なビスシクロ化合物(21)と単環式の Wacker 成績体である化合物(22, 23)が得られた (Table 2)。種々の置換基を有する SPRIX を用いて検討を重ねたところ、(M,S,S)-i-Pr-SPRIXs (17d) が最も高い不斉収率 (95% ee, entry 1) を与えることを見出した。本反応系では、メタノールの添加において顕著な溶媒効果が見られ、タンデム環化体の生成比が大きく向上した。タンデム環化体を得られる反応機構については、以下のように考えている (Scheme 10)。すなわち、SPRIX-Pd 錯体が基質のオレフィンを活性化し、分子内のヒドロキシ基が攻撃して、不



17a : R = H (M,S,S)-H-SPRIX
 17b : R = Me (M,S,S)-Me-SPRIX
 17c : R = Et (M,S,S)-Et-SPRIX
 17d : R = *i*-Pr (M,S,S)-*i*-Pr-SPRIX

Figure 1. Spiro bis(isoxazoline) ligands (SPRIXs)

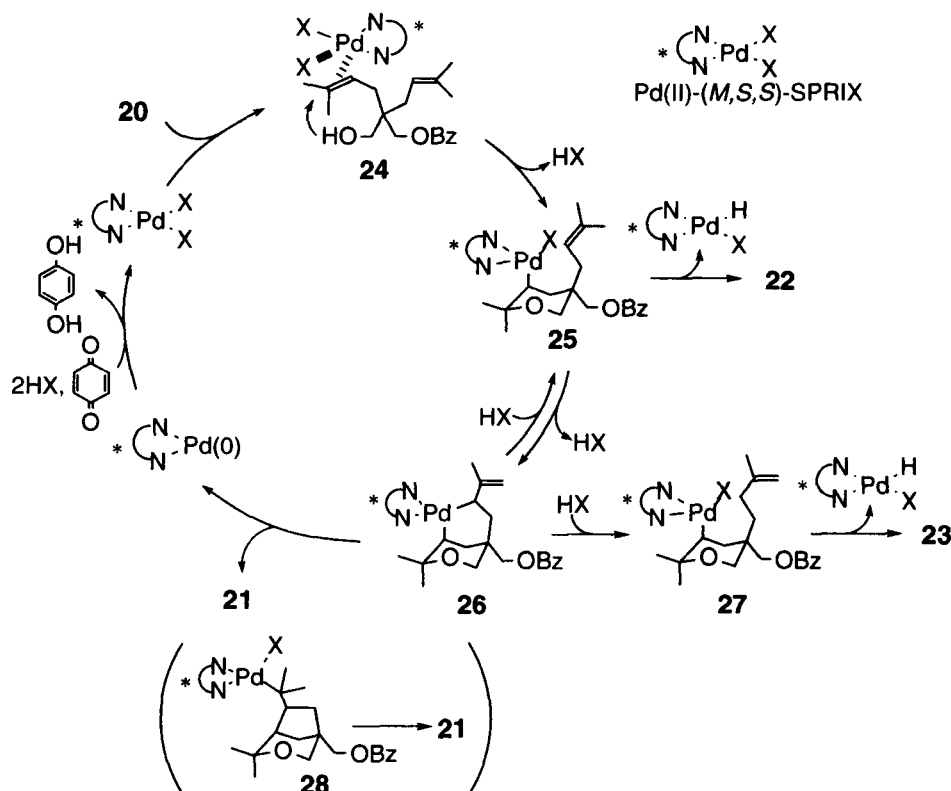
Table 1. Catalytic Asymmetric Wacker-type Cyclization

entry	R	(M,S,S)-R-SPRIX	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	Me (18a)	H-SPRIX (17a)	14	83	41
2	Me (18a)	Me-SPRIX (17b)	14	70	12
3	Me (18a)	Et-SPRIX (17c)	14	59	53
4	Me (18a)	<i>i</i> -Pr-SPRIX (17d)	21	70	70
5	Et (18b)	<i>i</i> -Pr-SPRIX (17d)	15	86	70
6	Bn (18c)	<i>i</i> -Pr-SPRIX (17d)	18	81	63

Table 2. Pd-catalyzed asymmetric tandem cyclization via wacker process

entry	cat. (mol %)	solvent (v/v)	time (h)	yield (%)	product ratio (ee (%))		
					21	22	23
1	20	CH ₂ Cl ₂	85	96	68 (95)	5 (45)	27 (60)
2	20	MeOH	24	95	83 (68)	5 (26)	12 (31)
3	20	THF	85	22	20 (88)	77 (11)	3 (22)
4	20	toluene	85	16	17 (85)	74 (31)	9 (45)
5	10	CH ₂ Cl ₂ /MeOH (10/1)	28	92	83 (89)	2 (29)	15 (52)
6	10	CH ₂ Cl ₂ /MeOH (1/1)	24	99	89 (82)	3 (36)	8 (57)

斉オキシパラデーシヨンののち、アルキルパラジウム中間体 **25** を生じる。中間体 **25** からのβ-脱離により生成したものが化合物 **22** であると思われる。β-脱離をおこさず、分子内のもう一つのオレフィンと反応し、挿入反応経由、もしくはパラダサイクル中間体 **26** を経て生成したと考えられるのが化合物 **21** および **23** である。本反応は触媒的不斉 Wacker 型反応を含む初めての Pd を用いるタンデム反応であり、光学活性な多環式化合物を構築する上で有用と考えている。



Scheme 10. Plausible Mechanism of Tandem Cyclization via Oxypalladation

均一系ポリマーを利用する不斉触媒の固定化

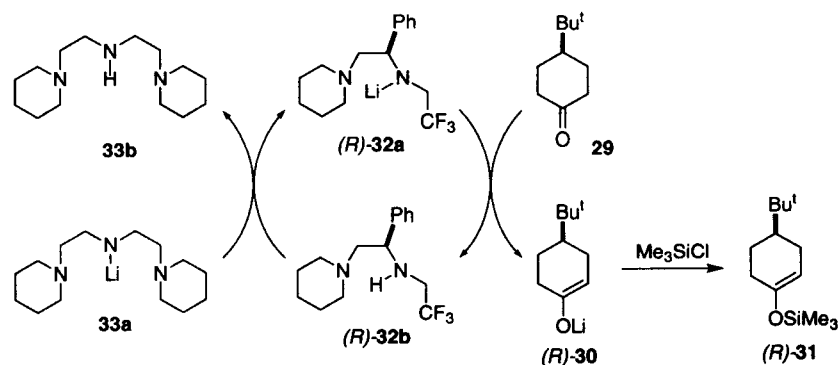
スチレン部位を有する光学活性モノ置換ピナフトール誘導体を合成し、このモノマーとスチレンの共重合によりピナフトールを固定化した可溶性ポリマーを調製した。このポリマー固定化ピナフトールを用いて、アルミニウムとリチウムを含む触媒 (poly-ALB) を調製したところ、不斉マイケル反応における触媒として機能し、最高 95% ee で目的の生成物が得られた。可溶性ポリマーにおけるピナフトール部位の高い自由度により均一系触媒に匹敵するエナンチオ選択性が可能になったと考えている。

1.2.3 キラル塩基を用いる不斉触媒反応の開発

触媒的不斉プロトン化反応

キラルな二座配位子型リチウムアミド (例えば(R)-**32a**) を用いた 4-置換シクロヘキサノン (例えば **29**) の不斉脱プロトン化反応はエナンチオ選択的に進行し、対応するキラルなシリルエノールエーテル ((R)-**31**) として単離できる。この反応は三座配位子型リチウムアミド(**33a**)では反応が遅いことを見出し、これを利用して下記のように不斉触媒反応を実現した(Scheme 11)。

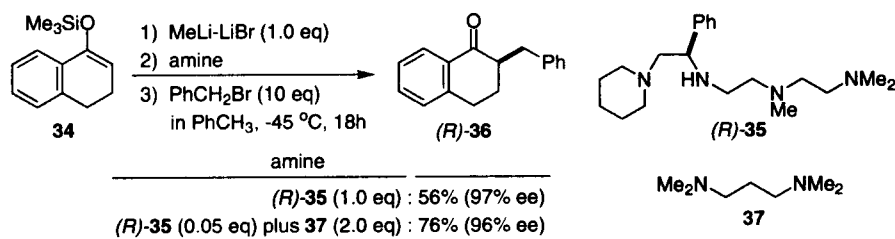
Scheme 11



触媒的不斉アルキル化反応

1-テトラロンのリチウムエノラートを四座配位子型キラルアミン（例えば(R)-35）と臭化リチウムの存在下にベンジル化すると、反応は大きく加速され、対応する(R)-2-ベンジル-1-テトラロン ((R)-36) がエナンチオ選択的に得られる。一方、二座配位子型アミン（例えば 37）を用いると、反応は加速されない。この現象を用いて、この反応を(R)-35 について不斉触媒化できることを見出した。この結果は、反応系中において二種のアミンがリチウムに対する配位子として、速い速度で交換していることを示している。

Scheme 12

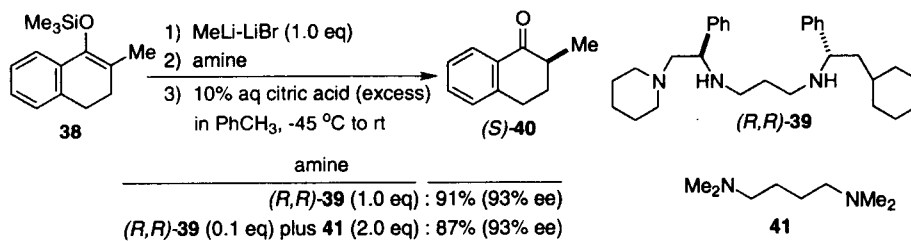


この不斉アルキル化反応は、高い光学純度の生成物を得るためには、最初から臭化リチウムを存在させることが必須であること、用いる(R)-35 の光学純度と生成する(R)-36 の光学純度の関係が linear であること等から、リチウムエノラート・(R)-35 ・臭化リチウムが 1:1:1 の三者錯体を中間に生成しているものと考えられる。

触媒的不斉プロトン化反応

プロトン化反応はアルキル化反応に比べると速い反応ではあるが、プロトンも求電子剤であり、同様の手法で触媒的不斉プロトン化できることを見出した。

Scheme 13



上記の不斉アルキル化反応は現在のところ、活性の高いハロゲン化アルキルを用いる場合に限定されているが、本不斉プロトン化反応はこの制約を補完するものである。

[3] 重要論文

<福山グループ>

H. Tokuyama, T. Yamashita, M. T. Reding, Y. Kaburagi, and T. Fukuyama
Radical Cyclization of 2-Alkenylthioanilides: A Novel Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles
J. Am. Chem. Soc., **121**, 3791-3793 (1999)

Y. Kobayashi, T. Fujimoto, and T. Fukuyama
Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-K252a
J. Am. Chem. Soc., **121**, 6501-6502 (1999)

S. Kobayashi, G. Peng, and T. Fukuyama
Efficient Total Synthesis of (±)-Vincadifformine and (-)-Tabersonine
Tetrahedron Lett., **40**, 1519-1522 (1999)

A. Endo, T. Kan, and T. Fukuyama
Synthetic Study on Ecteinascidin 743 Starting from D-Glucose
Synlett, 1103-1105 (1999)

T. Fukuyama, M. Cheung, and T. Kan.
N-Carboalkoxy-2-nitrobenzenesulfonamides: A Practical Preparation of N-Boc-, N-Alloc-, and N-Cbz-Protected Primary Amines
Synlett, 1301-1303 (1999)

M. T. Reding and T. Fukuyama
Stereocontrolled Total Synthesis of (±)-Catharanthine via Radical-Mediated Indole Formation
Org. Lett., **1**, 973-976 (1999)

N. Waizumi, T. Itoh, and T. Fukuyama
Total Synthesis of (-)-CP-263,114 (Phomoidride B)
J. Am. Chem. Soc., **122**, 7825-7826 (2000)

S. Yokoshima, H. Tokuyama, and T. Fukuyama
Enantioselective Total Synthesis of (+)-Gelsemine: Determination of Its Absolute Configuration
Angew. Chem. Int. Ed., **39**, 4073-4075 (2000)

S. Kobayashi and T. Fukuyama
Enantioselective Total Synthesis of Vindoline
Synlett, 883-886 (2000)

A. Fujiwara, T. Kan, and T. Fukuyama
Total Synthesis of Lipogrammistin-A
Synlett, 1667-1669 (2000)

Y. Hidai, T. Kan, and T. Fukuyama
Total Synthesis of Polyamine Toxin HO-416b and Agel-489 Using a 2-Nitrobenzenesulfonamide Strategy
Chem. Pharm. Bull., **48**, 1570-1576 (2000)

<柴崎・笹井グループ>

M. Shibasaki, H. Sasai, and T. Arai
Asymmetric Catalysis with Heterobimetallic Compounds
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **36**, 1236-1256 (1997)

Y. Hamashima, D. Sawada, M. Kanai, and M. Shibasaki
A New Bifunctional Asymmetric Catalysis: An Efficient Catalytic Asymmetric Cyanosilylation of Aldehydes
J. Am. Chem. Soc., **121**, 2641-2642 (1999)

N. Yoshikawa, Y. M. A. Yamada, J. Das, H. Sasai, and M. Shibasaki
Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction
J. Am. Chem. Soc., **121**, 4168-4178 (1999)

M. Takamura, K. Funabashi, M. Kanai, and M. Shibasaki
Asymmetric Reissert-type Reaction Promoted by Bifunctional Catalyst
J. Am. Chem. Soc., **122**, 6327-6328 (2000)

Y. S. Kim, S. Matsunaga, J. Das, A. Sekine, T. Ohshima, and M. Shibasaki
Stable, Storable and Reusable Asymmetric Catalyst: a Novel La-linked-BINOL Complex for Catalytic Asymmetric Michael Reaction
J. Am. Chem. Soc., **122**, 6506-6507 (2000)

Y. Hamashima, M. Kanai, and M. Shibasaki
Catalytic Enantioselective Cyanosilylation of Ketones
J. Am. Chem. Soc., **122**, 7412-7413 (2000)

- D. Sawada, M. Kanai, and M. Shibasaki
Enantioselective Total Synthesis of Epothilone A and B Using Multifunctional Asymmetric Catalyst
J. Am. Chem. Soc., **122**, 10521-10532 (2000)
- N. Yoshikawa, N. Kumagai, S. Matsunaga, G. Moll, T. Ohshima, T. Suzuki, and M. Shibasaki
Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction: Synthesis of Either *syn*- or *anti*- α,β -Dihydroxy Ketones
J. Am. Chem. Soc., **123**, 2466-2467 (2001)
- T. Nemoto, T. Ohshima, K. Yamaguchi, and M. Shibasaki
Catalytic Asymmetric Epoxidation of Enones Using La-BINOL-Triphenylarsine Oxide Complex: Structural Determination of the Asymmetric Catalyst
J. Am. Chem. Soc., **123**, 2725-2732 (2001)
- M. A. Arai, T. Arai, and H. Sasai
Design and Synthesis of the First Spiro Bis(isoxazoline) Derivatives as Asymmetric Ligands
Org. Lett., **1**, 1795-1797 (1999)
- M. A. Arai, M. Kuraishi, T. Arai, and H. Sasai
A New Asymmetric Wacker-Type Cyclization and Tandem Cyclization Promoted by Pd(II)-Spiro Bis(isoxazoline) Catalyst
J. Am. Chem. Soc., **123**, 2907-2908 (2001)
- <古賀グループ>
K. Sugawara, M. Shindo, H. Noguchi, and K. Koga
Solution Structure of a Monodentate Chiral Lithium Amide in the Presence of Lithium Halides
Tetrahedron Lett., **37**, 7377-7380 (1996)
- T. Yamashita, D. Sato, T. Kiyoto, A. Kumar, and K. Koga
An Approach to Catalytic Asymmetric Deprotonation of 4-Substituted Cyclohexanones
Tetrahedron Lett., **37**, 8195-8198 (1996)
- M. Toriyama, K. Sugawara, M. Shindo, N. Tokutake, and K. Koga
Stereochemistry of Enantioselective Deprotonation of 4-Substituted Cyclohexanones by Chiral Bidentate Lithium Amides
Tetrahedron Lett., **38**, 567-570 (1997)
- K. Aoki and K. Koga
Enantioselective Deprotonation of 4-*tert*-Butylcyclohexanone by Fluorine-containing Chiral Lithium Amides Derived from α -Phenylethylamine
Tetrahedron Lett., **38**, 2505-2506 (1997)
- K. Yasuda, M. Shindo, and K. Koga
Construction of Contiguous Chiral Tertiary Carbon Centers by Enantioselective Michael Reaction of Ketone Lithium Enolates Using a Chiral Amide Ligand
Tetrahedron Lett., **38**, 3531-3534 (1997)
- P. Riviere and K. Koga
An Approach to Catalytic Enantioselective Protonation of Prochiral Lithium Enolates
Tetrahedron Lett., **38**, 7589-7592 (1997)
- Y. Yamashita, K. Odashima, and K. Koga
Construction of Chiral Quarternary Carbon Centers by Asymmetric Alkylation of Achiral Lithium Enolates Mediated by Chiral Tetradentate Ligands: Stoichiometric and Catalytic Approaches
Tetrahedron Lett., **40**, 2803-2806 (1999)
- M. Goto, K. Akimoto, K. Aoki, M. Shindo, and K. Koga
1,1,4,7,10,10-Hexamethyltriethylenetetramide: A Reagent to Enhance the Rate of Alkylation Reaction of the Lithium Enolate of 1-Tetralone with Alkyl Halides
Tetrahedron Lett., **40**, 8129-8132 (1999)
- Y. Yamashita, Y. Emura, K. Odashima, and K. Koga
Catalytic Asymmetric Protonation of Achiral Lithium Enolates Mediated by a Chiral Tetraamide Ligand with Water as a Proton Source
Tetrahedron Lett., **41**, 209-213 (2000)
- M. Imai, A. Hagihara, H. Kawasaki, K. Manabe, and K. Koga
Stereoselective Reactions. XXXI. Catalytic Asymmetric Alkylation of Achiral Lithium Enolates Using a Chiral Tetradentate Amide in the Presence of Achiral Bidentate Amine
Tetrahedron, **56**, 179-185 (2000)