

スーパールイス酸, スーパーブレンステッド酸触媒の設計

名古屋大学大学院 工学研究科 生物機能工学専攻
科学技術振興事業団, SORST

助教授 石原一彰
教授 山本 尚

1. はじめに

真に実用的で環境と調和した理想的な化学合成の実現は、21世紀の化学者に課せられた最も重大な使命である。炭素と炭素をつなぐ有機反応の大半はルイス酸触媒によって進行する。筆者らは触媒どうしの会合を押さえることにより高活性を獲得すると同時に、固有の反応場を設計することにより高立体選択性を獲得することを目的として、これまでに様々なルイス酸触媒、ブレンステッド酸触媒、それらの複合酸触媒等を開発してきた。その結果、従来の技術では実現困難であったエステル脱水縮合、アミド脱水縮合、不斉プロトン化反応、不斉アルドール反応、不斉ディールス・アルダー反応等の触媒プロセスが可能となった。このように高度な機能を獲得するまでに進化した「スーパー酸触媒」の化学について、筆者らの最新の研究成果を中心に紹介する。

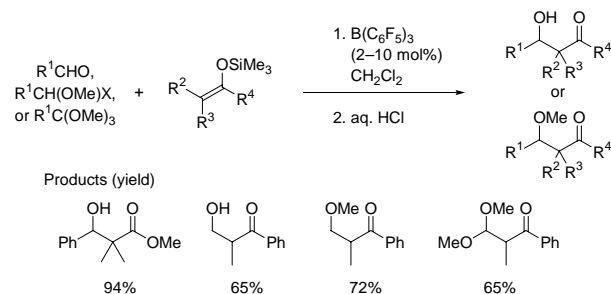
2. スーパールイス酸触媒

2.1. 高活性ルイス酸触媒

ペンタフルオロフェニルホウ素(III)¹⁾ フッ素等を含む電子求引性アリール基とホウ素原子が共有結合したアリールホウ素化合物 $\text{Ar}_n\text{B}(\text{OH})_{3-n}$ は、そのアリール基の数と電子求引性によって、ホウ素のルイス酸性とその近傍の高さを制御することができる。特に、アリールホウ素(III) (Ar_3B) は古典的ルイス酸であるハロゲン化ホウ素(III) (BX_3) と比較しても遥かに安定であり、また、その立体的高さもルイス酸触媒として魅力的である。

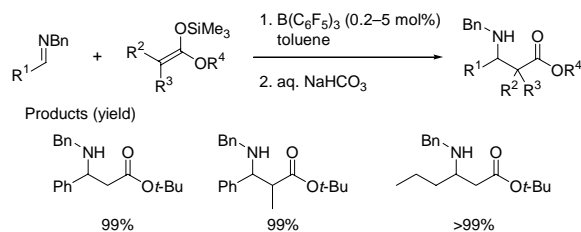
ペンタフルオロフェニルホウ素(III) ($\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$) はフッ化ホウ素(III)・エーテル錯体 ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) と塩化ホウ素(III) (BCl_3) の中間に位置するルイス酸性にも関わらず、酸素との反応性も低く、熱的にも(270 °Cまで加熱しても)安定な結晶性白色固体である(現在市販されている)。また、有機溶媒に対する溶解性に優れヘキサンにも溶解する。これまで、 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ は主にメタロセン触媒によるポリマー合成における助触媒、即ち、メタロセンカチオン錯体の生成に用いられ、通常の有機反応にはほとんど用いられることはなかった。筆者等は、いちはやく $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ が湿気等で分解しやすい古典的ルイス酸に代わる次世代のスーパールイス酸触媒となることを見出した。¹⁾

古典的ルイス酸を用いるシリルエノールエーテル類とアルデヒドとの向山アルドール反応は、一般に、化学量論量のルイス酸を必要とし、厳密な無水条件下で行わなくてはならない。しかし、1-2 mol%の $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ を用いれば、途中で失活することなく反応は円滑に進行する。特筆すべきは、市販のホルマリン水溶液をそのまま反応に用いて、カルボニルの α 位をヒドロキシメチル化できることである。このことは反応系に水が混在しても、 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ はなお十分な触媒活性を維持することを示す。親電子剤としては、アルデヒドのみならず、クロロメトキシメタン、ジメチルアセタール、オルトエステル等も使用できる(スキーム1)。^{2a,c)}



Scheme 1.

ルイス酸触媒としての $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ の特徴は、特にイミンとケテンシリルアセタールのマンニッヒ反応において遺憾なく発揮される。この反応に用いられる古典的ルイス酸は塩化チタン (IV) が代表的であるが、反応は触媒的に進行しない。これはイミンの強力な配位能や生成物の塩基性によってすぐに触媒が失活してしまうためであり、一般に、酸触媒による含窒素化合物の縮合反応は非常に困難である。一方、 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ の求核攻撃に対する耐久性と熱安定性、含窒素化合物との速い配位 - 解離平衡を考えれば、 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ がマンニッヒ反応の優れた触媒になることが理解できる。大抵の場合、反応は円滑に進行し、特に、エナミン経由の副反応が起こりやすい脂肪族イミンに対しても適用できることは注目に値する (スキーム 2)。^{2b, c)}



Scheme 2.

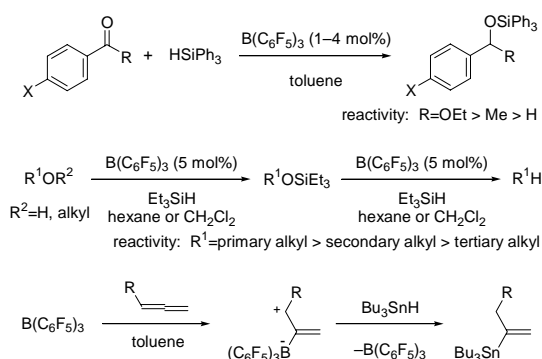
エポキシドからカルボニル化合物への転位反応はルイス酸によって促進される典型的な例である。促進剤としては $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ がよく用いられるが、化学量論量必要である。一方、 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ も $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ に近いルイス酸性を有するため、言わば嵩高い安定なフッ化ホウ素 (III) 触媒と見なせる。 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ をこの転位反応に適用すれば、触媒的かつ立体選択的に進行させることができる。³⁾ 例えば、三置換エポキシドの転位反応は 1 mol% の $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 存在下、定量的に生成物が得られ、アルキル及びヒドリドシフト体の比は 9 : 8 : 2 と通常のルイス酸と逆の選択性である。この高い選択性は嵩高いアルミニウム錯体、メチルアルミニウムビス(4-プロモ-2,6-ジ-tert-ブチルフェノキシド) (MABR) と同様であり、⁴⁾ $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ の嵩高さが選択性に与えていることが示唆される (表 1)。

Table 1.

Lewis acid	yield (%)	alkyl shift:hydride shift
$\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (1 mol%)	>99	98: 2
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (200 mol%)	55	33:67
MABR (200 mol%)	73	100: 0

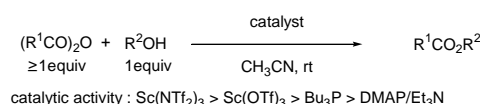
他にも、 $B(C_6F_5)_3$ はエノンとシリルエノールエーテルのマイケル付加反応、 α, β -不飽和アルデヒドとジエンのディールス・アルダー反応、桜井-細見アリル化反応にも優れた触媒能を発揮する。^{2c)}

筆者ら以外にも、最近、Piersらは、1-4 mol%の $B(C_6F_5)_3$ と1当量のトリフェニルシランを用いた芳香族カルボニル化合物のヒドロシリル化^{5a)}及びアルコールのシリルエーテル化^{5b)}を報告している(スキーム3)。前者の反応ではエステル反応性が最も高く、 $B(C_6F_5)_3$ はカルボニル基ではなくシランのヒドريدを活性化する。また、山本(嘉)らは、同反応条件下、過剰量のヒドロシランを使うことにより、アルコール及びエーテルをアルカンに還元できることを報告している。^{5c, d)} その際、切断される炭素-酸素結合の反応性は1級、2級、3級アルキル基の順に低下し、カルボカチオンの安定性とは逆になる(スキーム3)。山本(嘉)らは、20 mol%の $B(C_6F_5)_3$ 存在下トリブチルスズヒドريدを用いたアレンのヒドロスタニル化についても報告している。⁶⁾ この反応によって重要な合成中間体であるビニルスズが高い位置選択性で得られる。反応は $B(C_6F_5)_3$ がアレンの内部オレフィンに配位し、ジッターイオン中間体を経て進行する(スキーム3)。



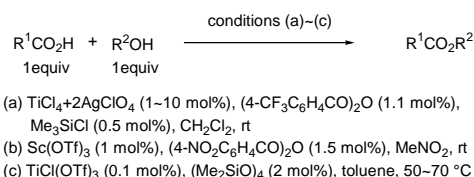
Scheme 3.

スカンジウム(III)トリフラート及びスカンジウム(III)トリフルリイミド:⁷⁾ エステル縮合反応に有効なカルボン酸の活性化法にはいろいろあるが、活性化体としてカルボン酸無水物を用いる方法がその取扱いやすさから特に便利である(スキーム4)。⁸⁾ カルボン酸無水物とアルコールの反応は4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)⁹⁾やトリブチルホスフィン¹⁰⁾等の求核触媒やスカンジウム(III)トリフラート^{11a, b)}、ピスマス(III)トリフラート^{12a)}等の酸触媒によって促進される。前者、特にDMAPを用いる場合、1当量以上のアミンを必要とすることを考慮すれば、後者のルイス酸を用いる方がより効率的と言える。また、触媒活性を比較すると、スカンジウム(III)トリフルリイミドが現在最も高活性である(スキーム4)。^{11c)} また、ごく最近、Chenらはオキソバナジウム(IV)トリフラート($VO(Tf)_2$)が優れた触媒となることを報告した。¹³⁾ バナジウム(III)トリフラート($V(OTf)_3$)には触媒活性がないことから $V=O$ の両性酸化物としての性質が触媒活性の重要な因子となっていることが予想される。



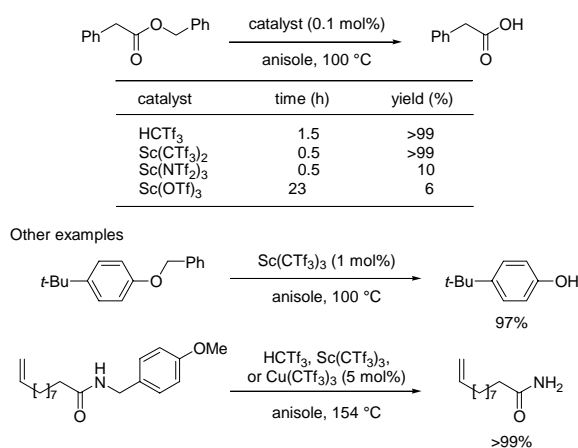
Scheme 4.

向山らはカルボン酸を基質に用い、等モル量の電子求引性芳香族カルボン酸無水物を反応系に加え、チタン(IV)触媒存在下、反応系中で活性な混合酸無水物を発生させ、アルコールと反応させることに成功している(スキーム5の(a))¹⁴⁾ 筆者らも、同様の反応をスカンジウム(III)触媒を用いて成功している(スキーム5の(b))¹¹⁾ 後者の場合、溶媒としてジクロロメタンの代わりに毒性の低いニトロメタンを使用出来る利点がある。しかし、これらの反応では生成するエステルに対し等モル量のカルボン酸が生成する。その後、向山らは0.1 mol%のチタン触媒と過剰量のオクタメチルシクロテトラシロキサンを用いてエステル縮合に成功している(スキーム5の(c))¹⁵⁾



Scheme 5.

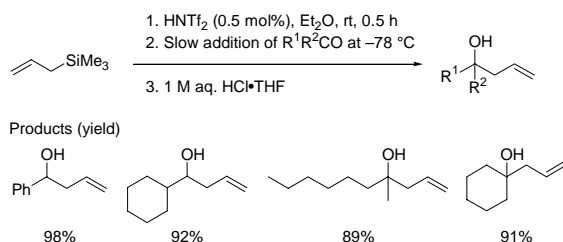
スカンジウム(III)トリフルリルメチド:⁷⁾ ベンジル基はアルコールやカルボン酸の保護基として広く使用されており、その脱保護はPd/C等の不均一触媒存在下、水素化分解によって行われる。しかし、コンビナトリアル合成のように基質を固体に担持する場合は、均一触媒による脱保護が必要となる。筆者らはトリフルリルイミドよりも強酸性を示すトリス(トリフルリル)メタンやそのスカンジウム(III)塩がアニソールを溶媒に用いた脱ベンジル化反応(フリーデル・クラフツ反応)の高活性均一触媒になることを見出した。一般にベンジルアミドの水素化分解は非常に困難であることが知られているが、この酸触媒反応を使えば、高収率で脱保護できる(スキーム6)¹⁶⁾



Scheme 6.

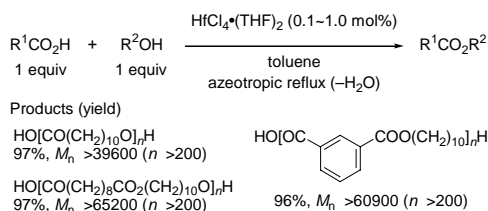
トリメチルシリルトリフルリルイミド:⁷⁾ トリメチルシリルトリフルリルイミド(Me_3SiNTf_2)はトリメチルシリルトリフラート(Me_3SiOTf)よりも強いルイス酸である。しかし、ルイス酸性が強すぎ、有機反応の酸触媒としての利用が困難とされてきた。筆者らは種々の反応条件を検討したところ、 Me_3SiNTf_2 がトリメチルシリル求核剤とカルボニル化合物との炭素-炭素結合生成反応の触媒として非常に有効であることを見出した。 $HNTf_2$ (0.5 mol%)とアリルトリ

メチルシランをジエチルエーテル中、室温で30分間攪拌した系中で $\text{Me}_3\text{SiNTf}_2$ を調製し、その混合溶液にベンズアルデヒドを2時間かけてゆっくり加えたところ、ホモアリルアルコールが98%収率で得られた(スキーム7)。¹⁷⁾ これまではルイス酸触媒の活性を維持するために大抵ジクロロメタンのようなハロゲン系溶媒が用いられてきたが、触媒の著しい酸性度の向上により毒性の低いエーテル系溶媒の使用が可能になった。



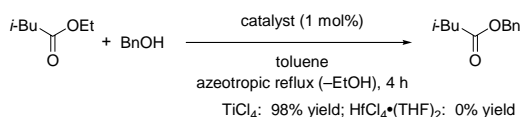
Scheme 7.

塩化ハフニウム(IV)・(THF)₂錯体：ごく最近、田辺ら¹⁸⁾と筆者らは¹⁹⁾別々にカルボン酸とアルコールの1:1混合物からの触媒的脱水縮合反応に成功した。田辺らはジフェニルアンモニウムトリフラート(1~10 mol%)を用いて、一方、筆者らは市販の塩化ハフニウム(IV)・テトラヒドロフラン(0.1~1.0 mol%)を用いて、カルボン酸とアルコールの1:1混合物をトルエン溶媒中で加熱還流して脱水し、目的のエステルをほぼ100%の収率で合成した(スキーム8)。これらの方法は高い触媒回転数と水のみを副生成物とする点で画期的である。特に後者は3級アルコールを除く殆どすべての脂肪族及び芳香族のアルコールと脂肪族及び芳香族のカルボン酸に適用できる。注目すべきはハフニウム(IV)塩を用いて4万~6万を越える数平均分子量を持つポリエステルが極めて簡単に合成できることであり、工業的プロセスとしても大きな期待が持たれる。



Scheme 8.

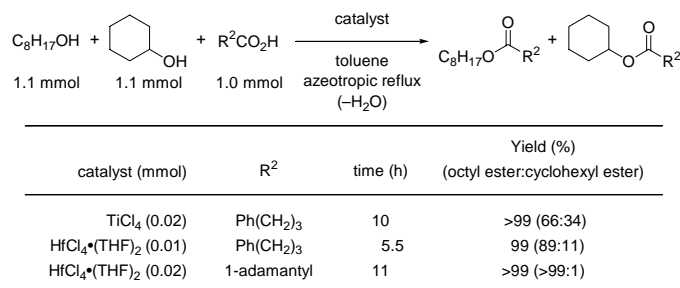
Hf(IV)の触媒機構については明らかではないが、Hf(IV)がエステルとアルコール間の交換反応を促進しない点は興味深い。一方、Ti(IV)はこの交換反応の触媒となる(スキーム9)。



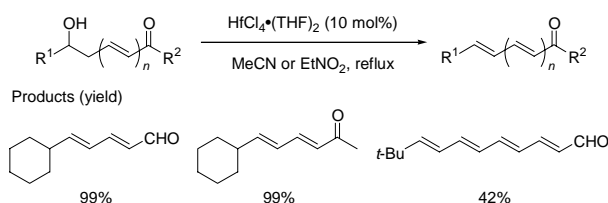
Scheme 9.

2級アルコール共存下における1級アルコール選択的エステル縮合反応の触媒としてもHf(IV)が特に優れている(表2)。^{19b)} Ti(IV)による低い選択性はエステル交換反応が原因であることが容易に推測される。

Table 2.



また、HfCl₄•(THF)₂ はヒドロキシエナルやヒドロキシエノンの脱水触媒としても有効であることが当研究室によって明らかとなった（スキーム 10）。興味深いことに、エステル化同様、Hf(IV) は Ti(IV) や Zr(IV) よりも高活性な触媒であった。²⁰⁾

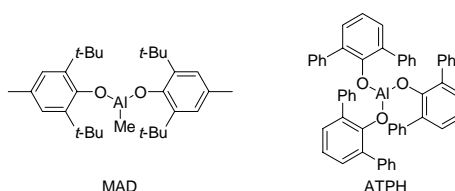


Scheme 10.

2.2. 分子認識能をもつルイス酸

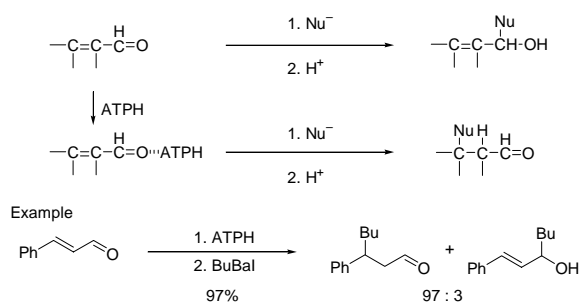
酵素の触媒する生体内反応では、基質に対して巧みに配置されたプロトンの水素結合が、反応の選択性や特異性を支配する重要な役割を担っている。しかし、同じ反応をフラスコの中で適切な反応場のない状況で方向性のない比較的低分子のプロトン酸をそのまま使ってはこうした高い選択性は期待できない。ルイス酸触媒もプロトンと同じように基質の官能基に配位することができるが、その結合エネルギーは遙かに強い。そのため、ルイス酸触媒の構造を少しぐらい嵩高くして、立体障害のあるルイス酸をデザインしても基質に十分に配位してくれる。酵素反応でのプロトンに近い働きも期待できることになる。

このような考えに基づき、当研究室では既にアルミニウムフェノキシド MAD や ATPH を開発している。これらは中心金属近傍の立体的嵩高さや芳香環で囲まれた空洞のため、従来のルイス酸ではまねできない高度な立体選択性や分子認識が可能である（スキーム 11）。²¹⁾



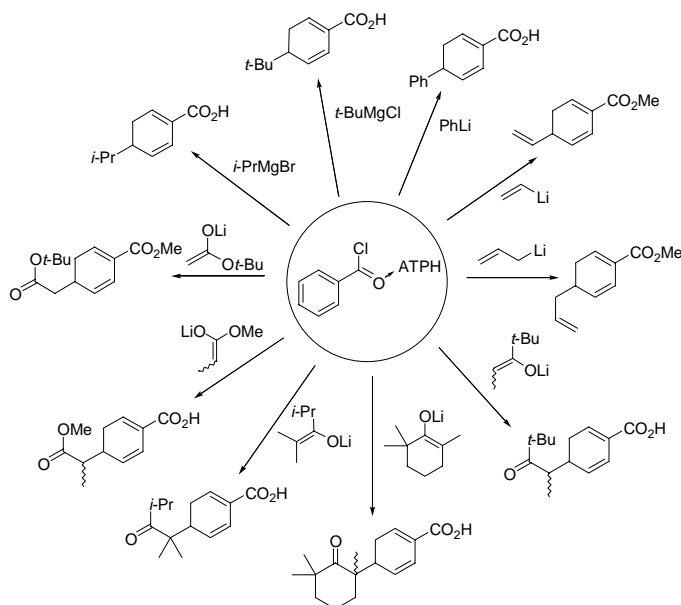
Scheme 11.

例えば、 α, β -不飽和アルデヒドとATPHとの複合体に外部から求核剤を作用させると、カルボニル基近傍が配位子に覆われ保護されるので、求核剤は β 位を攻撃し、いわゆる1,4-付加反応が進行する(スキーム12)。²²⁾ α, β -不飽和カルボニルへの1,4-付加は遷移金属触媒でも達成できるが、その反応機構は全く異なるので、それぞれの適用範囲も異なる。

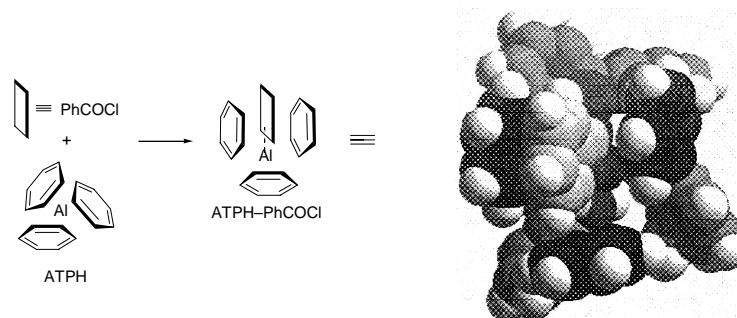


Scheme 12.

また、ATPHを芳香族アルデヒドや芳香族ケトンに配位させることにより、有機リチウム反応剤を選択的にベンゼン環上に付加させることができる。また、芳香族酸塩化物を用いて反応を行うと、他の芳香族カルボニル化合物ではほとんど進行しなかったメチルリチウム、リチウム酢酸エステルエノラート、有機グリニャール反応剤でさえも、効果的に脱芳香族化を伴う共役付加が円滑に進行する(スキーム13)。ATPH-安息香酸塩化物錯体の単結晶X線構造解析から、安息香酸塩化物に対し3つのフェニル基が互いに向かい合うサンドイッチ構造をとることにより、より反応性の高いカルボニル基を安定化していることが明らかとなった(スキーム14)。²³⁾

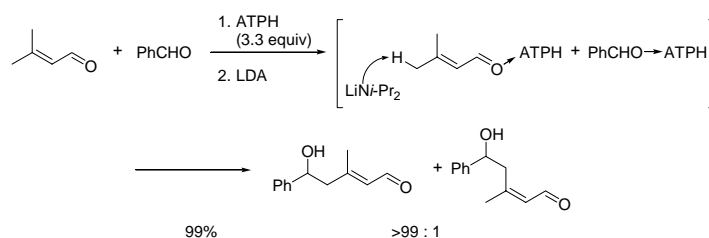


Scheme 13.



Scheme 14. Schematic Depiction of the Induced Conformational Changes of ATPH as 'Molecular Tweezer' for Effective Inclusion of PhCOCl (The three benzene rings correspond to the darkened phenyls.)

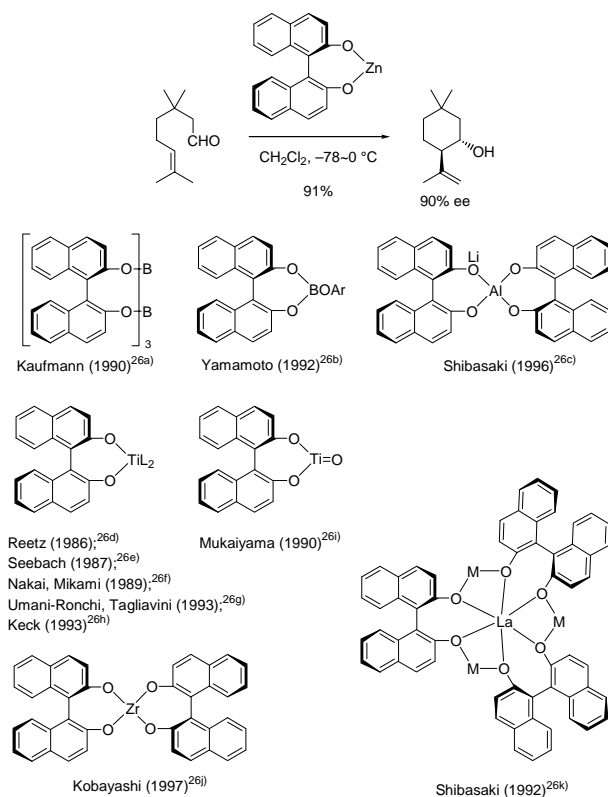
α, β -不飽和カルボニル化合物と ATPH の複合体に強塩基を作用させると、 γ 位のプロトンが位置選択的に引き抜かれ、その位置に発生したアニオンがアルデヒドと反応し、アルドールが生成する (スキーム 15)。この例は引き抜くプロトンや反応する炭素をあらかじめ設計した初めての合成反応である。²⁴⁾



Scheme 15.

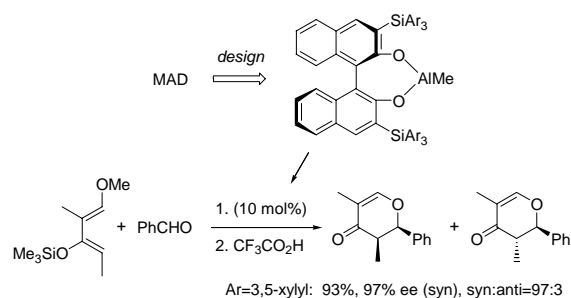
2.3. キラルルイス酸触媒

キラル金属ピナフラート錯体：分子認識能をもつルイス酸の設計概念はキラルルイス酸触媒の設計にも繋がる。問題は、どのような配位子を選び得るか？、どの反応にどの金属が有効か？、ということである。配位子は十分有効なキラルな空間を提供するばかりでなく、ルイス酸触媒として高い活性を提供しなければならない。ピナフトールはその点で優れている。即ち、フェノールのもつ酸性とピナフトールのもつ独自の軸性不斉はどの金属とも結合し、その結果、基質に有効な反応場を与えてくれる。1985年にピナフトールとジエチル亜鉛から調製した不斉触媒が分子内エン反応に有効であることを発表して以来、²⁵⁾非常に多くの金属ピナフラート触媒が内外から発表されており、このタイプの触媒が幅広い反応に有効であることがわかってきた (スキーム 16)。²⁶⁾



Scheme 16.

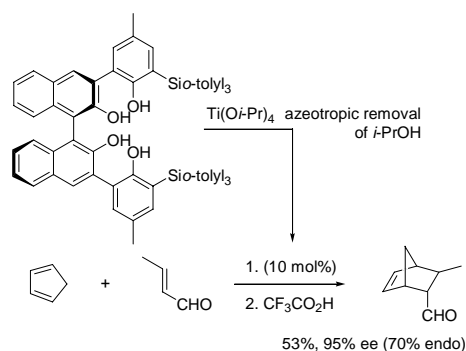
MAD や ATPH 等のアルミニウム反応剤のもつ卓越した分子認識能を、不斉合成に直接適用することはできない。また、ピナフトールとトリアルキルアルミニウムから調製した反応剤では複雑な分子会合が起こってしまい、不斉合成には少し不都合である。そこで、ピナフトールの 3, 3' 位に嵩高いシリル基を導入することによって、活性部位である金属アルミニウム近傍の空間サイズを調整すると同時に反応剤の会合を抑えた。その結果、幾つかの反応で非常に高いエナンチオ選択性を観測した (スキーム 17)。²⁷⁾



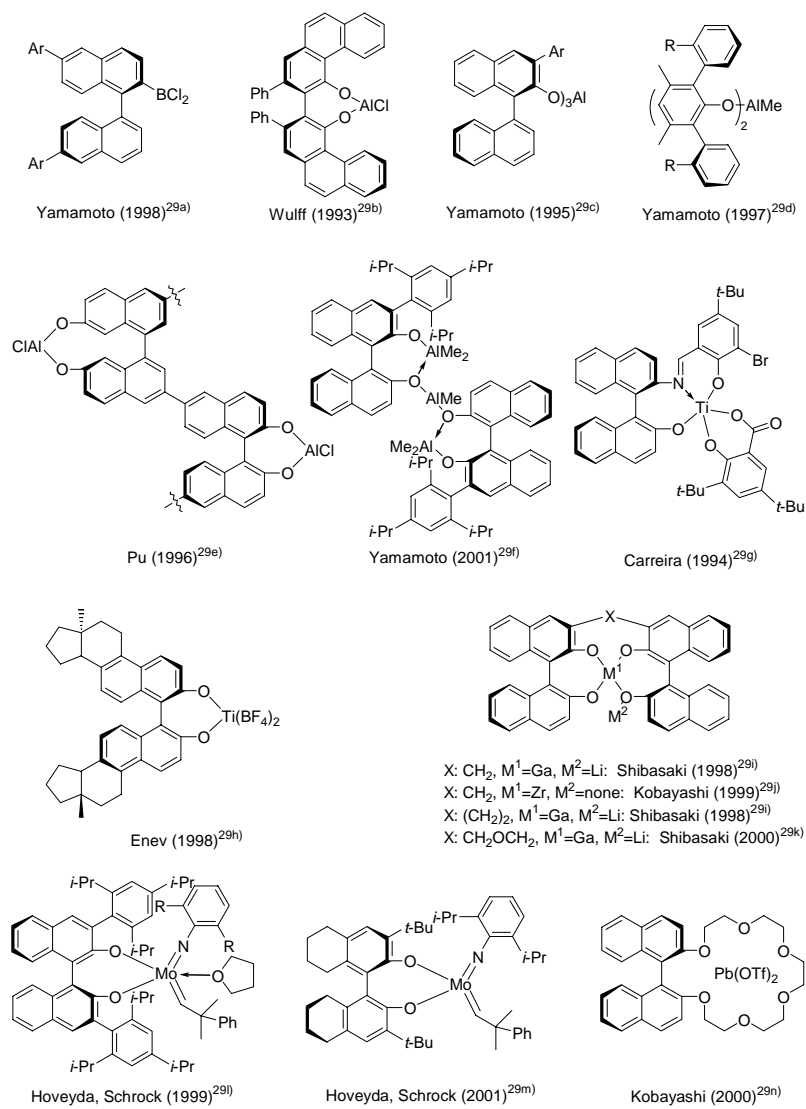
Scheme 17.

一方、ピナフトールの 3, 3' 位にフェノール基を導入したテトラフェノールを用い、中心金属に 4 価のチタンを用いて新しい螺旋状の触媒を作り、ディールス・アルダー反応に極めて有効なことを示した (スキーム 18)。²⁸⁾

この 2 例以外にも、非常に多くの軸不斉配位子をもつ触媒が開発されている (スキーム 19)。²⁹⁾

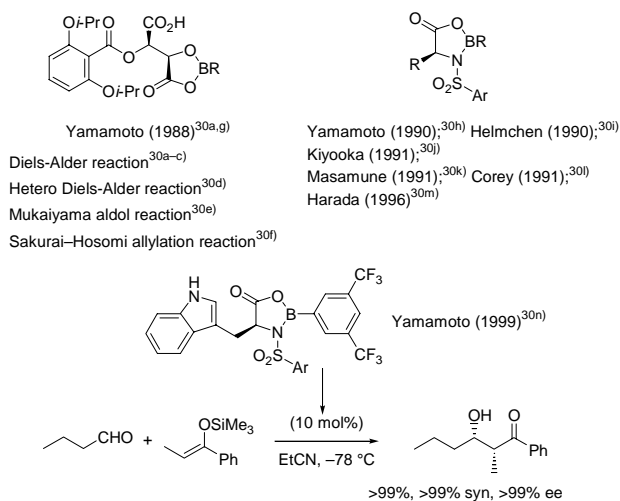


Scheme 18.



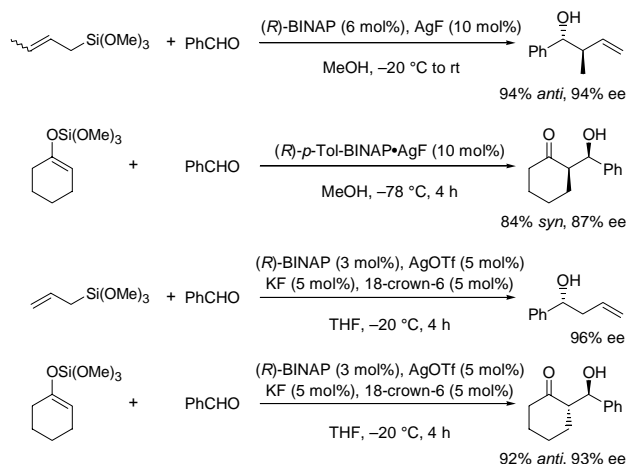
Scheme 19.

キラルアシロキシホウ素触媒： ピナフトールのキラル配位子としての有効性は明らかであるが、さらにルイス酸触媒の活性を高めるためにはフェノールよりも強い電子求引性配位子の設計が必要である。そこで、筆者らは入手容易な光学活性ヒドロキシカルボン酸やアミノ酸に含まれるカルボキシル基に注目し、世界に先駆けて酒石酸モノエステルあるいはアミノ酸のスルホンアミドとホウ素反応剤より調製した2つのタイプのキラルアシロキシホウ素触媒(CAB)を開発した(スキーム20)。前者のタイプのCABは α,β -不飽和カルボン酸^{30a)}や α,β -不飽和アルデヒド^{30b,c)}とジエンのディールス・アルダー反応、アルデヒドとダニシエフスキー・ジエンとのヘテロ・ディールス・アルダー反応,^{30d)} 向山アルドール反応,^{30e)} 櫻井・細見アリル化反応^{30f)}のキラル触媒として有効であり、単独の触媒でこれらの反応の不斉誘導を可能にした唯一の例として注目に値する。^{30g)} 後者のタイプのCABについては筆者ら^{30h)}とHelmchenら³⁰ⁱ⁾の発表後、内外の多くの研究グループによっても研究された。^{30i-m)} 特に、電子求引性アリール基をホウ素置換基にもトリプトファン型CABはアルデヒドとシリルエノールエーテルの向山アルドール反応に対してこれまでのCAB触媒のなかで最も高いエナンチオ選択性と触媒活性を発現した(スキーム20)³⁰ⁿ⁾ CAB触媒の有効性は伊津野らによって不斉重合反応においても確かめられている。^{30o)}



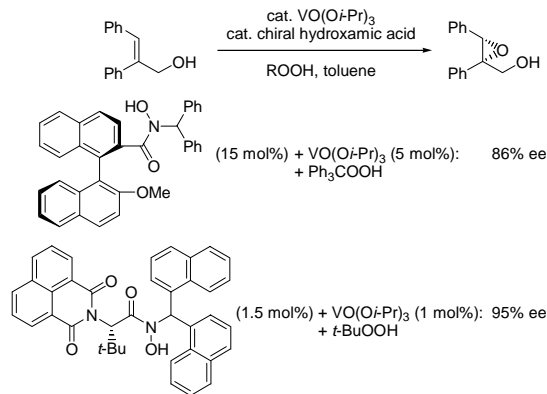
Scheme 20.

キラルジホスフィン・銀錯体： 当研究室では新規キラル触媒として、共に市販品であるBINAPと銀塩から簡単に調製できるBINAP・銀錯体の開発に初めて成功した。³¹⁾ このキラル銀触媒は、櫻井・細見アリル化反応や向山アルドール反応において優れた触媒活性を示し、従来のキラル触媒では実現困難であった立体異性体の選択的合成を可能にした。例えば、(R)-BINAP・AgFの存在下、クロチルトリメトキシシランとベンズアルデヒドとの反応を行ったところ、 γ 付加体のみが、クロチルシランの二重結合のE/Z比にかかわらず高いアンチ選択性とエナンチオ選択性で得られた。^{31a)} また、本触媒をトリメトキシシリルエノールエーテルに適用することにより、シン選択的不斉アルドール反応が実現した。^{31b,c)} 更に最近、BINAP・AgOTf錯体にKFと18-クラウン-6を加えた触媒が、THF中で、アリル化反応、アルドール反応に対し良好な化学収率と高いエナンチオ選択性を与えることがわかった。^{31d)} 注目すべきはBINAP・AgOTf錯体による不斉アルドール反応がBINAP・AgF錯体とは逆にアンチ選択的であることである(スキーム21)。



Scheme 21.

キラルヒドロキサム酸配位子を用いるバナジウム (V) 触媒：当研究室ではピナフトールやカルボン酸に代わる新たな配位子としてヒドロキサム酸に注目し、これを用いてキラルバナジウム (V) 触媒を開発した。³²⁾ まず、ピナフチル骨格をもつヒドロキサム酸を設計し、このものと $\text{VO}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ より調製される錯体を合成したところ、アリルアルコールの不斉エポキシ化反応の触媒に有効であることがわかった。^{32a, b)} 更に最近、コンビナトリアル手法を応用してアミノ酸から2段階で容易に合成可能なヒドロキサム酸を設計した。このヒドロキサム酸は酸無水物、アミノ酸、そしてヒドロキシルアミンの3成分からなり、その組み合わせを変えることにより様々な誘導体の合成が可能である。この特徴を生かし、それぞれの部分を段階的に最適化することにより、高収率かつ良好なエナンチオ選択性で目的のエポキシアルコールを与えるキラル配位子を得ることに成功した (スキーム 22)。^{32c)}

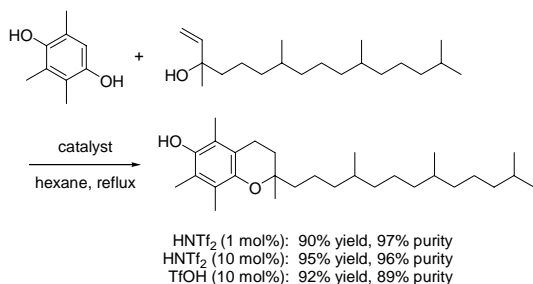


Scheme 22.

3. スーパープレステッド酸触媒

最近、トリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) よりも強酸性を示す酸として (トリフルオロメタンスルホニル)イミド ($\text{HN}(\text{Tf}_2)$)¹⁶⁾ やトリス(トリフルオロメタンスルホニル)メタン (HCTf_3)¹⁷⁾ が注目されている。例えば、1 mol% の $\text{HN}(\text{Tf}_2)$ 存在下、トリメチルヒドロキノンと

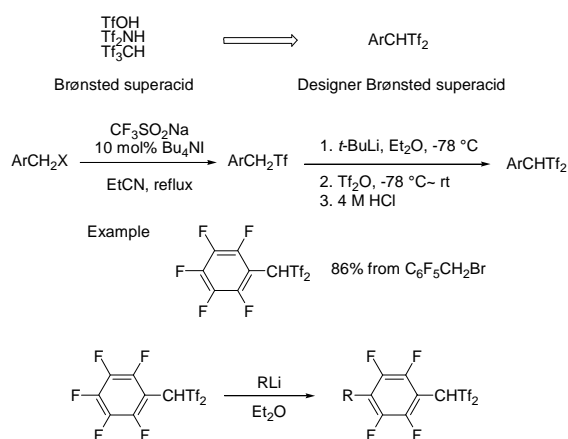
イソフィトールの脱水縮合環化反応を行うと、90%の化学収率で97%純度の α -トコフェロールが得られる。TfOHよりも収率、純度共に優れている(スキーム23)。³³⁾



Scheme 23.

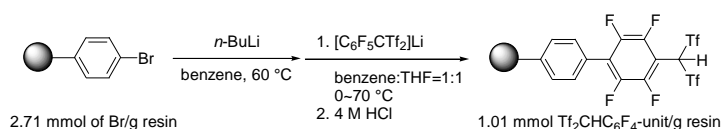
上記の超強酸(濃硫酸よりも強酸)は何れもそれ自身化学修飾が困難であり、ブレンステッド酸としてあるいはそのカウンターアニオンを配位子としたルイス酸触媒の設計に不都合である。そこで、筆者らはTfOHに近い酸性度を示すペンタフルオロフェニルビス(トリフルリル)メタン($\text{C}_6\text{F}_5\text{CHTF}_2$)に注目し、そのアリール基の化学修飾により、デザイン型ブレンステッド超強酸の設計を試みた。³⁴⁾

まず、様々なアリール基を有するアリールビス(トリフルリル)メタン(ArCHTF_2)を合成可能にするため、入手容易なベンジルハライドを出発原料に用いてそのベンジル位にトリフルリル基(Tf)を段階的に導入する合成法を開発した。即ち、ベンジルハライドとトリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム塩の求核置換反応で得られるベンジルトリフルオロメタンスルホンに、*t*-BuLiを加えてベンジルアニオンを発生させ、トリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させることにより ArCHTF_2 を収率よく合成した。この方法により、嵩高いものから電子求引性の強いものまで様々なアリール基をもつ ArCHTF_2 の合成が可能になった。特に、ペンタフルオロフェニルビス(トリフルリル)メタン($\text{C}_6\text{F}_5\text{CHTF}_2$)はアルキルリチウムとパラ位特異的に求核置換反応を起こすことがわかっており、更なるデザインが可能である(スキーム24)。³⁴⁾



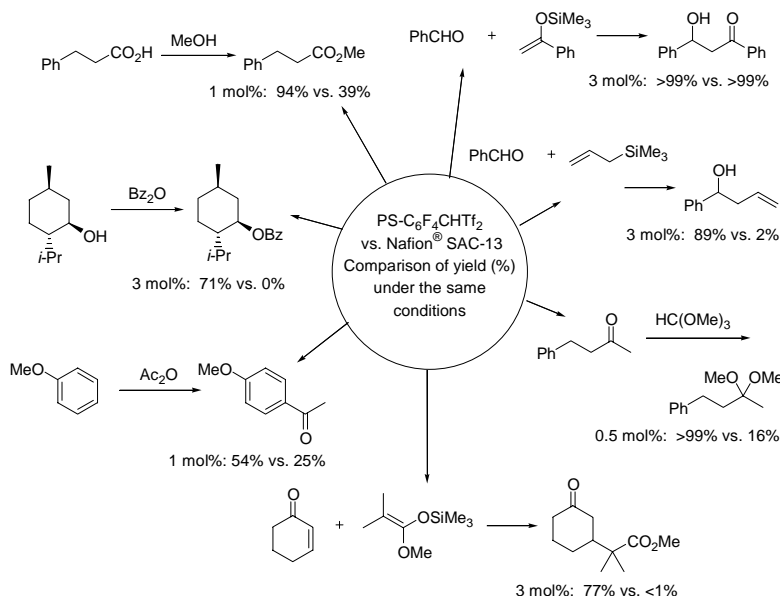
Scheme 24.

ゼオライトやペルフルオロスルホン酸樹脂（ナフィオン[®]）に代表される固体酸は回収・再利用が容易であることから酸触媒としての有用性が注目されている。しかし、有機反応を有機溶媒中で行う場合、無機の固体酸やフッ素樹脂では膨潤率が低く、十分な触媒活性を引き出すことが出来ない。一方、ポリスチレンスルホン酸（アンバーリスト[™]イオン交換樹脂等）は膨潤率が高いものの、触媒としての酸性度は十分とは言えない。超強酸を様々な樹脂に担持することができれば、固体酸触媒化学のブレークスルーとなるはずである。筆者らはパラ位特異的求核置換反応を利用して $C_6F_5CHTf_2$ をポリスチレン樹脂に担持することに成功した（スキーム25）³⁴⁾



Scheme 25.

ポリスチレン樹脂担持型超強酸とナフィオン[®] SAC-13 の触媒活性をエステル化反応を始め様々な有機反応で比較すると、前者の触媒活性が極めて高いことがわかる。*p*-フェニル-2,3,5,6-テトラフルオロフェニルピス(トリフリル)メタンと TfOH の酸性度の比較では前者の方が弱い酸性を示すが、膨潤率の高さが触媒活性に大きく寄与しているものと考えられる（スキーム26）



Scheme 26.

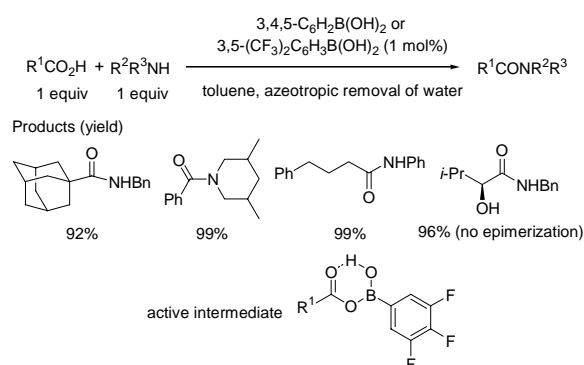
4. スーパーブレンステッド - ルイス複合酸触媒の設計

4.1. ブレンステッド - ルイス複合酸

アリールホウ酸 $ArB(OH)_2$ やジアリールボリン酸 (Ar_2BOH) はルイス酸でありながら、分子内に水酸基を持つため、言わば、ブレンステッド - ルイス複合酸と見なせる。この水酸基をヒドロキシカルボン酸やアミノ酸のスルホンアミドと配位子交換させることにより、前述の CAB

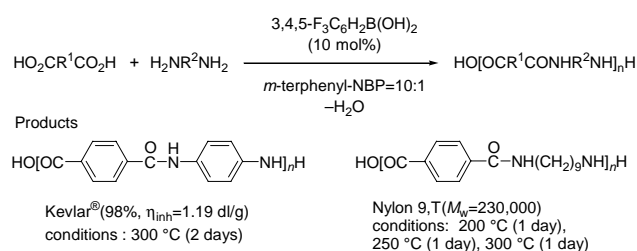
触媒を設計した。³⁰⁾ ここでは、このホウ素のルイス酸性とホウ素上の水酸基の特徴を利用した触媒的有機反応を紹介する。¹⁾

フッ素置換型アリールホウ酸： 電子求引性アリール基を1つ備える $\text{ArB}(\text{OH})_2$ は相当する Ar_3B や Ar_2BOH に比べルイス酸性は弱いものの、ホウ素近傍の立体障害は最も緩和されており、酸、塩基、水、熱にかなり安定であることから、選ぶ反応によっては高い触媒活性を発現する。その代表例として、筆者らのカルボン酸とアミンからの脱水によるアミド縮合反応がある。触媒量の $\text{ArB}(\text{OH})_2$ 存在下、トルエンやキシレン等の非極性芳香族溶媒に1:1のモル比でカルボン酸とアミンを溶かし、加熱環流によって共沸脱水し、アミドを合成する。触媒としては電子求引基をパラとメタ位に有する $\text{ArB}(\text{OH})_2$ がよく、中でも市販の3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルホウ酸や3,4,5-トリフルオロフェニルホウ酸が優れており、1 mol%の触媒量で、反応は円滑に進行する。一方、オルト位の置換基は触媒活性を著しく低下させる。また、大抵のルイス酸触媒(例えば $\text{Sc}(\text{OTf})_3$) はアミンによって中和あるいは分解して失活する。本反応は、アリールホウ酸とカルボン酸の脱水縮合によるモノアシロキシホウ素の生成から始まる。続いて、この活性中間体に対しアミンが求核攻撃し、アミドが生成すると同時にアリールホウ酸が再生する。つまり、 $\text{ArB}(\text{OH})_2$ は単なるルイス酸触媒としてではなく、その水酸基を巧みに活かすことによって、カルボン酸の水酸基を活性化する(スキーム27)。³⁵⁾



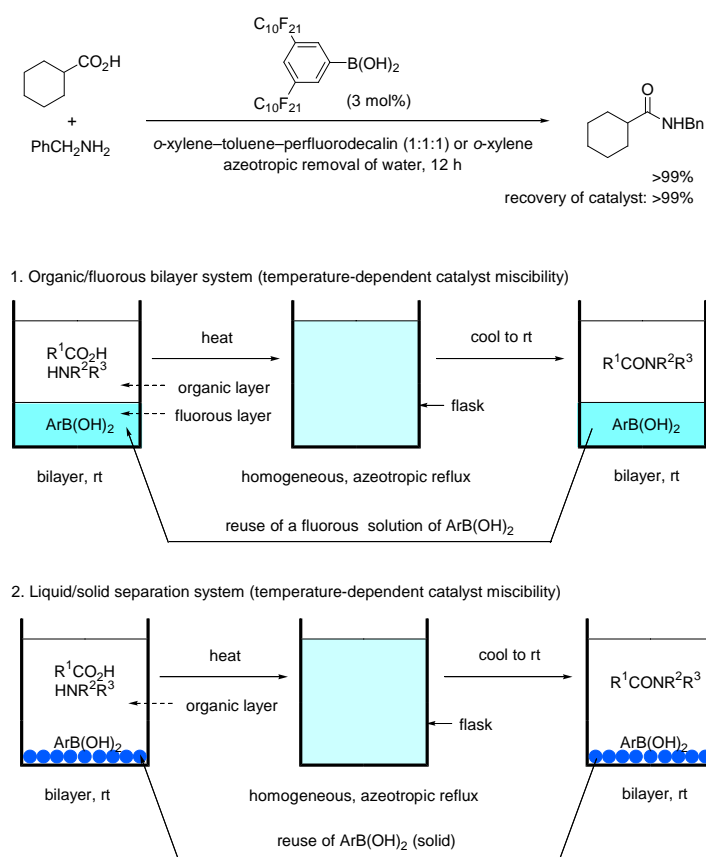
Scheme 27.

ナイロンは触媒を加えなくても熱重縮合により合成できるが、アラミドはその低い溶解性と芳香族ジアミンの低い求核性から、熱重縮合は不可能であると長い間考えられてきた。しかし、最近、柿本らは原料に AB_2 芳香族モノマーを用いる場合に限り、熱重縮合が起こることを報告している。³⁶⁾ これは生成するアラミドが dendritic となり、アミド末端が常にポリマー表面に存在するためと考えられる。ごく最近、筆者らは先のホウ酸触媒を用いて *m*-ターフェニルと *N*-ブチルピロリジノン(NBP)の10:1(w/w)混合溶媒中200~300 に加熱することによりナイロン、アラミド、ポリイミド樹脂の合成に成功した。³⁷⁾ 本手法を用いれば、AAモノマー + BBモノマー、ABモノマーからでもアラミドを合成できる(スキーム28)。



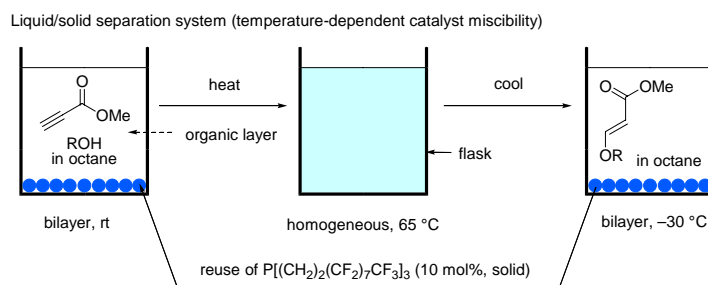
Scheme 28.

グリーン・ケミストリーの観点からも触媒の回収・再利用が望ましい。そこで、新たに 3,5-ビス(ペルフルオロデシル)フェニルホウ酸を合成した。³⁸⁾ このホウ酸はアミド縮合に対し高い触媒活性を示すだけでなく、フッ素系溶媒に対する親和性に優れ、反応後、フッ素系溶媒で抽出するだけでほぼ 100%回収でき、再利用も可能である。また、アミド縮合反応を二相系(有機層/フッ素系溶媒層)で行えば、生成するアミドと触媒は各々有機層、フッ素系溶媒層にほぼ完全に分離されるため、触媒を含むフッ素系溶媒層を再利用できる。さらに注目すべきは、このホウ酸は室温でトルエンやキシレンには溶けないが、これらの溶媒を用いて加熱環流すると溶けることである。この溶解性を利用すると、フッ素系溶媒を用いなくても、反応溶液を室温まで冷やして析出する触媒を、濾過するだけでほぼ 100%の収率で純度よく回収することができる(スキーム 29)。



Scheme 29.

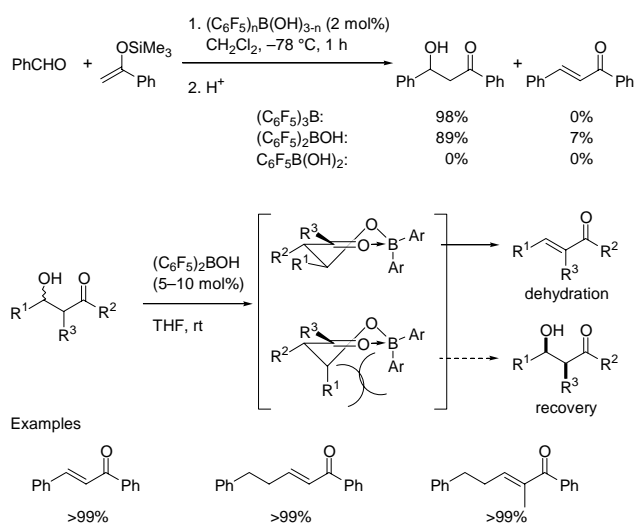
我々の発表後,³⁸⁾ フッ素アルキル鎖のついたホスフィンの熱特性を利用した固/液二相系による触媒回収・再利用システムが Gladysz らによって報告された。³⁹⁾ 彼らは $\text{P}[(\text{CH}_2)_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3]_3$ (融点 47 °C) を触媒に用いてメチルプロピオラートとアルコールの 1,4-付加反応を 65 °C の均一条件下で行い、反応後は溶液を -30 °C に冷やし、析出する触媒を回収・再利用している(スキーム 30)。



Scheme 30.

フッ素置換型アリールボリン酸： 一般に、ジアリールボリン酸は不安定であり、徐々にアリールホウ酸へと分解していく。しかし、電子求引性アリール基を有するジアリールボリン酸は比較的安定な化合物である。その酸性については、トリアリールホウ素とアリールホウ酸の中間に位置する。ここでは、ジアリールボリン酸の特徴、すなわち、アリール基がホウ酸より1つ増えることにより向上したホウ素のルイス酸性とその近傍の高さ、そしてホウ素上に残った1つの水酸基をうまく利用した触媒反応について述べる。¹⁾

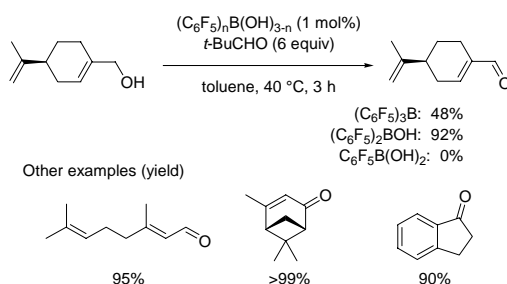
$B(C_6F_5)_n(OH)_{3-n}$ の向山アルドール反応における触媒活性を調べると、 $B(C_6F_5)_3$ が最も高く、 $(C_6F_5)_2BOH$ もそれに近い活性を示す。一方、 $C_6F_5B(OH)_2$ には全く活性がないことから、アリール基が1つ増えるとかなり酸性が向上することがわかる。ここで注目すべきは、 $(C_6F_5)_2BOH$ を用いたときにだけ、アルドールの脱水体が得られたことである。そこで反応条件を検討したところ、THF中 $(C_6F_5)_2BOH$ を触媒に用いたときに、最も脱水反応が促進した。⁴⁰⁾ 興味深いことに、本手法をアルドールのシン、アンチ混合物に適用すると、アンチ体が優先して脱水され、シン体が回収される。脱水反応のアンチ選択性についてはボリン酸とアルドールから生じる環状ボリン酸エステル中間体から説明できる。脱水は α 位の脱プロトン化を経て進行する。その時、 α 位の水素はそのカルボニル面と垂直、即ち擬アキシャル位にあるとき脱プロトン化が起こりやすいと考えられる。シン体から生成する環状中間体は1, 3 - ジアキシャル反発により水素は擬アキシャル位を取りづらいため、平衡がアルドールとボリン酸側に偏り、その結果、アンチ体が優先して脱水される (スキーム 31)。



Scheme 31.

オープンナウアー酸化反応は二級アルコールをケトンに酸化する良い方法である。その有用性は、二重結合や三重結合、アルデヒド、アミン、硫黄元素を含む官能基等を酸化しないという高い官能基選択性にある。しかし、通常、一級アルコールの酸化は反応剤が塩基性のため、酸化に続くアルドール反応などの副反応が主となってしまふ。ジアリールポリリン酸はその水酸基を効果的に利用することができるため、本酸化反応の優れた触媒となる。⁴¹⁾

スキーム 32 に、(S) - ペリリルアルコールの酸化反応における $B(C_6F_5)_n(OH)_{3-n}$ の触媒活性を示す。ヒドリド受容体としてピバルアルデヒドを使用した。ジアリールポリリン酸、特に $(C_6F_5)_2BOH$ が最も高い活性を示す。これに対し、 $C_6F_5B(OH)_2$ には全く活性がない。興味深いことに $B(C_6F_5)_3$ は触媒活性を示す。これは本反応条件下で $B(C_6F_5)_3$ は徐々に分解して $(C_6F_5)_2BOH$ とトリフルオロベンゼンに、最終的には $C_6F_5B(OH)_2$ になるためである。つまり、真の触媒活性種は $B(C_6F_5)_3$ ではなく $(C_6F_5)_2BOH$ である。従って、本反応での触媒活性の向上にはポリリン酸の分解を防ぐ工夫が必要である。ポリリン酸は一般に中性あるいは塩基性で分解されやすく、酸性条件下では比較的安定である。本反応におけるポリリン酸の分解は、生成する水やアルデヒド又は原料のアルコールのホウ素上への求核付加が原因と推察でき、実際、反応系への硫酸マグネシウムの付加が有効である。本反応はベンジルアルコールやアリルアルコールの選択的酸化に非常に有効である。



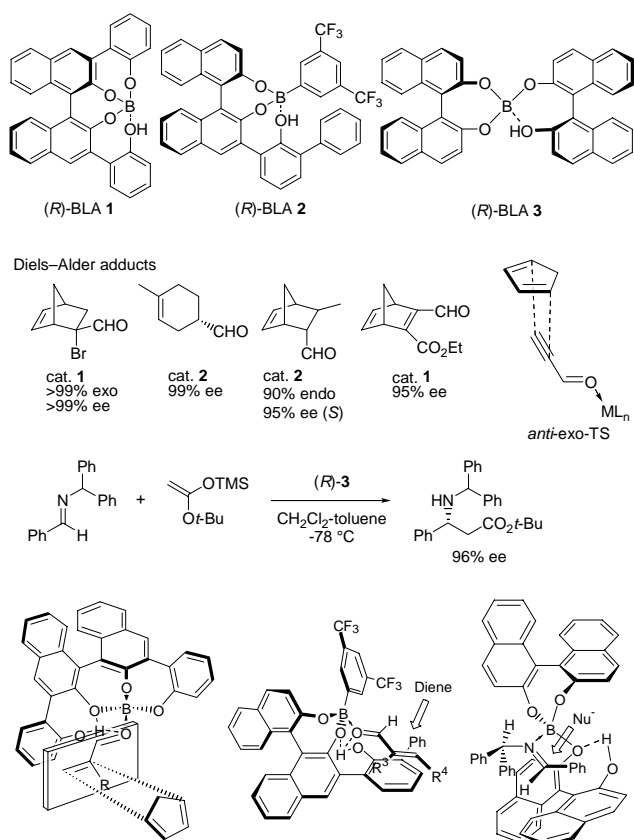
Scheme 32.

4.2. キラルプレンステッド・ルイス複合酸

一般にプレンステッド酸とルイス酸を混合すると酸の強度が飛躍的に増大する。⁴²⁾ Olah の魔法の酸 FSO_3H-SbF_5 はその典型的な例である。この複合超強酸の概念とは別に、筆者らは複合酸にキラリティーを導入する新しい触媒設計の概念を築いた。有機反応の立体化学、特にエナンチオ選択性の制御に大きな威力を発揮するキラルプレンステッド・ルイス複合酸触媒の誕生である。以下にその例を示す。

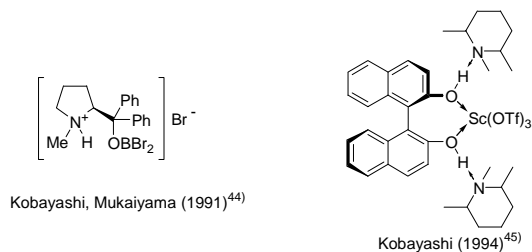
プレンステッド酸複合型キラルルイス酸：先に(スキーム18)述べた光学活性ピナフトールから誘導した4つのフェノール性水酸基をもつ配位子と3価のホウ酸メチルより調製された1は分子内にルイス酸とプレンステッド酸の両方を兼ね備え、言わば、プレンステッド酸複合型キラルルイス酸(BLA)と見なすことができる。これを触媒量用いて α -置換型不飽和アルデヒドとジエンのディールス・アルダー反応を行うことにより、高エナンチオ選択性で目的とする付加体を得た。この反応ではほぼ完全なエキソ選択性を得た。^{43a)}更に、反応性の低い β -置換型不飽和アルデヒドや非環状ジエンにも適用可能な高活性触媒2を開発した。2はそれ自身強いルイス酸性を示すホウ酸と光学活性トリオールから調製した。注目すべきは、分子内プレンステッド酸がエナンチオ選択性と触媒活性の著しい向上に寄与したことである。^{43b,c)}また、これらBLAは親ジエンに α,β -アルキニルアルデヒドを用いても有効であった。特に、ヨードプロピオニルアルデヒドは光学活性ノルボナジエン類を合成する際の出発原料として非常に有用である。本反応は*ab initio*計算等により、アンチ-エキソ遷移状態を経由するものと考えられる。^{43d)}

また、光学活性ビナフトールとホウ酸メチルから調製したBLA **3** は、イミンの求核付加反応に対し高い不斉認識能を示した。例えば、ベンズヒドリドイミンとケテンシリルアセタールとの反応で高エナンチオ選択的にβ-アミノエステルを与えた。ベンズヒドリル基は反応後、水素化分解により容易に除去でき、β-ラクタム等への変換が可能である(スキーム33)。^{43e)}



Scheme 33.

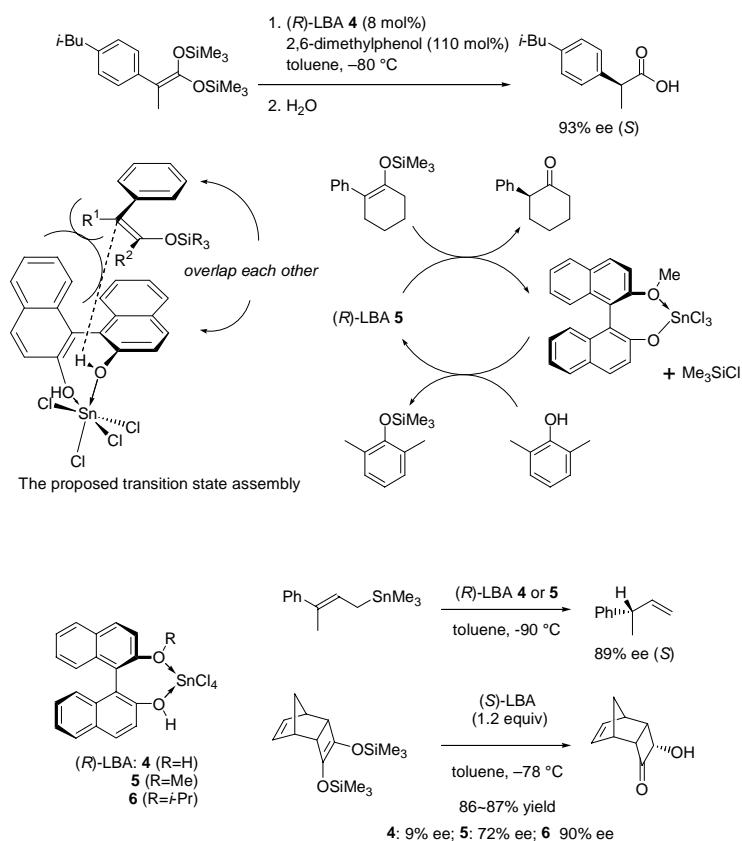
キラルBLAの内外の例としては、向山ら⁴⁴⁾と小林ら⁴⁵⁾の不斉ディールス・アルダー触媒を挙げることができる(スキーム34)。両触媒ともBLAの概念とは関係なく発表されたものであるが、触媒内のプロトンが重要な役割を果たすことからBLAの例として位置づけるのが妥当であろう。^{44b)}



Scheme 34.

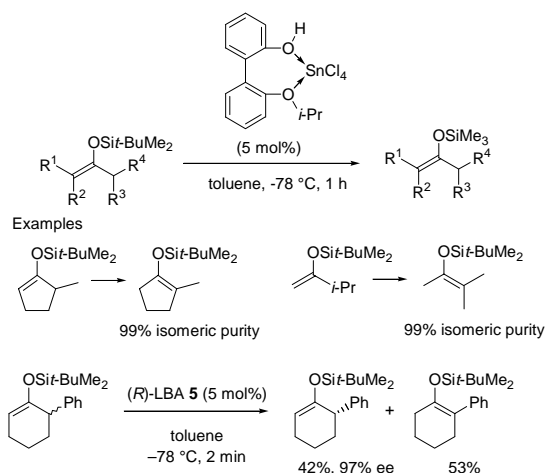
ルイス酸複合型キラルプレステッド酸： BLA の概念を更に一歩進めることにより、ルイス酸の配位によって活性化されたキラルプレステッド酸、即ちルイス酸複合型キラルプレステッド酸 (LBA) の概念が生まれた。例えば、塩化スズ(IV) と (*R*)-ピナフトールの 1 対 1 配位錯体 **4** は、 α 位に芳香族置換基を有するケトンやカルボン酸から調製されるシリルエノールエーテル類の不斉プロトン化剤として極めて有効であり、ほぼ完全なエナンチオ選択性で *S* 体のカルボニル化合物に変換することができた。この際、ピナフトールは化学量論量必要となる。^{46a,b,e} 更に、塩化スズ(IV) と光学活性ピナフトールのモノメチルエーテルからなる LBA **5** を用いて、2,6-ジメチルフェノールをプロトン源とすることによって、触媒的に不斉誘導を行うことに成功した。^{46c,e} トルエン溶液中、**4** を用いて反応を行った場合、ピナフトールの大部分はモノシリルエーテルに変換されたが、**5** を用いた場合、モノメチルエーテルはそのまま回収された。この反応様式の違いが触媒サイクル実現の鍵となった (スキーム 35)。

これら LBA はプロキラルアリルスズのエナンチオ選択的プロトン化反応にも有効であった。*(R)*-LBA を用いた本反応では *E* 体からは *S* 体、*Z* 体からは *R* 体のオレフィンが選択的に生成した (スキーム 35)。^{46d} また、小笠原らは 1,2-エンジオールのビス(トリメチルシリル)エーテルの不斉プロトン化反応に (*S*)-LBA を使用し、光学活性アシロインの合成に成功している。^{45f} 興味深いことに、ピナフトールの片方の水酸基を嵩高いアルキルエーテルにすることにより、高いエナンチオ選択性を獲得している (スキーム 35)。



Scheme 35.

通常、トリメチルシリルエノールエーテルとブレンステッド酸を反応させると、前述のようにプロトデシリレーションが起こりケトンが得られる。しかし、シリル基を嵩高くし、トルエン等の非極性溶媒中でブレンステッド酸と反応を行うと、シリルエノールエーテルの速度論的異性体から熱力学的異性体への異性化が優先して起こる。筆者らは、触媒量のピフェノールのモノイソプロピルエーテルと塩化スズ(IV)の配位錯体存在下、*tert*-ブチルジメチルシリルエノールエーテルの異性化反応が位置及び立体選択的に進行することを見出した。更に、(*R*)-LBA 5を用いて異性化反応を行うと、ラセミ体のシリルエノールエーテルの速度論的分割が可能であることがわかった(スキーム36)。⁴⁷⁾

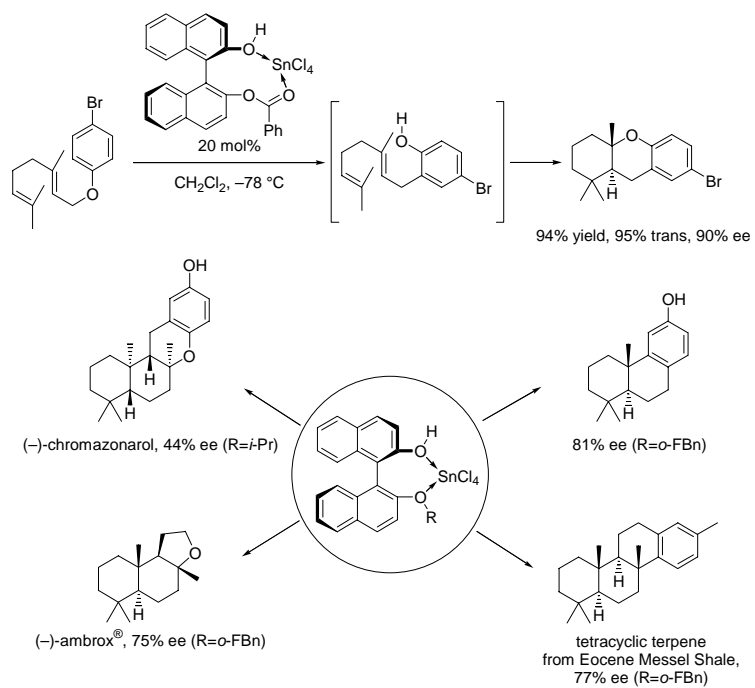


Scheme 36.

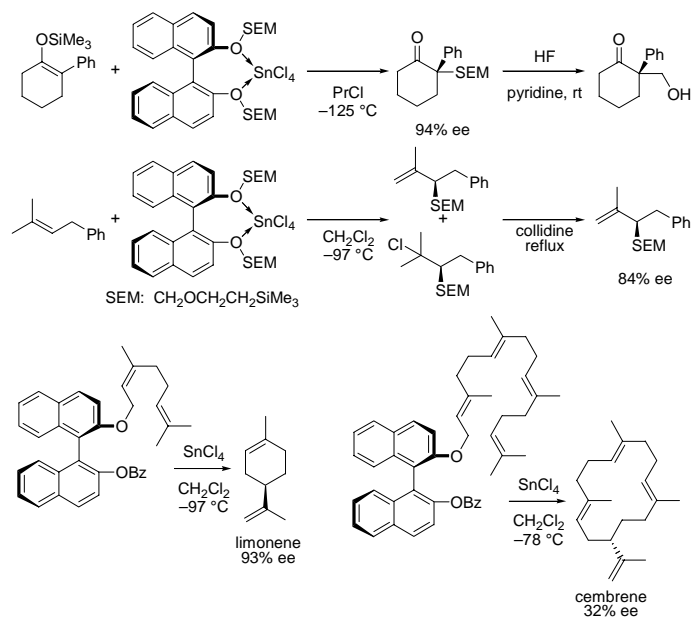
酵素触媒によるポリプレノイド類の連続的環化反応は一挙に多環状テルペノイド類の炭素骨格を構築すると同時にすべての絶対立体化学を制御する極めて理想的かつ効率的合成法である。しかし、この種の反応を人工的に行った例はない。筆者らは塩化スズ(IV)-光学活性ピナフトール誘導体を酵素の代わりに用いることによって世界で初めてエナンチオ選択的バイオミメティックポリエン環化反応に成功した(スキーム37)。⁴⁸⁾

複雑な炭素骨格を有する有用化学物質を数キログラムから数トン供給するためには、これまでの多段階合成に頼ってはいない困難である。ここに紹介したようなカスケード型の短段階合成は合成効率が高く、結局のところ環境負荷も少ない。今世紀に合成化学者が目指すべき一つの方向が、この保護基の脱着を必要としない極めて官能基選択性の高い有機合成法の開拓であろう。

LBA からルイス酸複合型キラルカルボカチオン反応剤への展開: LBAのプロトンカルボカチオンに置き換えれば、プロキラルオレフィンへのエナンチオ選択的カルボカチオン付加反応が起こるものと考え検討したところ、光学活性ピナフトールの2-(トリメチルシリルエトキシ)メチルエーテル(SEMエーテル)-塩化スズ(IV)が、シリルエノールエーテルや単純オレフィンの不斉SEM化反応に有効であることを見出した。SEM基はヒドロキシメチル基に容易に変換できるため、生成付加体は合成上有用なキラルシントンになる。⁴⁹⁾ 更に、キラル脱離基を利用した分子内環化反応に本手法を利用し、リモネン及びセンブレンを93% ee及び32% eeで合成した(スキーム38)。⁵⁰⁾

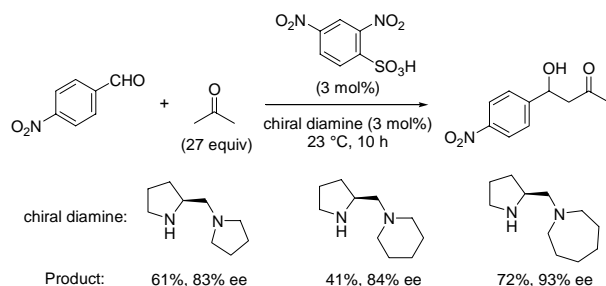


Scheme 37.



Scheme 38.

キラルアミン-プレステッド酸触媒：最近，Listらはプロリンのような光学活性アミノ酸が直接的アルドール反応の不斉触媒として有効であることを報告している。⁵¹⁾ 当研究室では光学活性ジアミンとプレステッド酸より調製されるアンモニウム塩が，不斉直接的アルドール反応の触媒として有効であることを見出した。プレステッド酸の酸性が強くなるに従い，反応速度の著しい加速がみられた。本研究はまだ始まったばかりであり，今後の展開が期待される（スキーム 39）。⁵²⁾



Scheme 39.

5. おわりに

本稿では、炭素骨格を立体選択的かつ効率的に構築することを目的に設計された様々なスーパーLewis酸触媒やスーパーブレンステッド酸触媒について、筆者らの研究成果を中心に紹介した。我が国発信のデザイン型酸触媒の研究がようやく世界的な広がりを持ってきたことを実感する。合成効率とグリーン・ケミストリーをキーワードに、今後、この分野の展開が期待される。

本稿で紹介した筆者らの研究成果は、研究室のスタッフ及び学生諸君の献身的な努力の賜物であり、ここに心より感謝する。

引用文献

- 1) a) 栗原秀樹, 石原一彰, 山本 尚. 有機合成化学協会誌 **1998**, *56*, 61. b) Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 527.
- 2) a) Ishihara, K.; Hanaki, N.; Yamamoto, H. *Synlett* **1993**, 577. b) Ishihara, K.; Funahashi, M.; Hanaki, N.; Miyata, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1994**, 963. c) Ishihara, K.; Hanaki, N.; Funahashi, M.; Miyata, M.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1721.
- 3) Ishihara, K.; Hanaki, N.; Yamamoto, H. *Synlett* **1995**, 721.
- 4) a) Maruoka, K.; Bureau, R.; Ooi, T.; Yamamoto, H. *Synlett* **1991**, 491. b) Maruoka, K.; Ooi, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3303. c) Maruoka, K.; Murase, N.; Bureau, R.; Ooi, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3663.
- 5) a) Parks, D. J.; Piers, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9440. b) Blackwell, J. M.; Foster, K. L.; Beck, V. H.; Piers, W. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4887. c) Gevorgyan, V.; Liu, J.-X.; Rubin, M.; Benson, S.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8919. d) Gevorgyan, V.; Rubin, M.; Benson, S.; Liu, J.-X.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6179.
- 6) a) Gevorgyan, V.; Liu, J.-X.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2963. b) Gevorgyan, V.; Liu, J.-X.; Yamamoto, Y. *Chem. Commun.* **1988**, 37.
- 7) トリフラート, トリフリルイミド, トリフリルメチドはそれぞれトリフルオロメタンスルホナート (OTf), トリフルオロメタンスルホン酸イミド (NTf₂), トリフルオロメタンスルホン酸メチド (CTf₃) の略称.
- 8) a) 石原一彰, 山本 尚. 化学と工業 **2001**, *56*, 64. b) 石原一彰, 山本 尚. 化学と工業 **2001**, *54*, 1061.
- 9) Höfle, G.; Steglich, V.; Vorbrüggen, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569.
- 10) Vedejs, E.; Diver, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3358.
- 11) a) Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4413. b) Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4560. c) Ishihara, K.; Kubota, M. *Synlett*, **1996**, 265.
- 12) Orita, A.; Tanahashi, C.; Kakuda, A.; Otera, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2877.
- 13) Chen, C.-T.; Kuo, J.-H.; Li, C.-H.; Barhate, N. B.; Hon, S.-W.; Li, T.-W.; Chao, S.-D.; Liu, C.-C.; Li, Y.-C.; Chang, I.-H.; Lin, J.-S.; Liu, C.-J.; Chou, Y.-C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3729.
- 14) Shiina, I.; Miyoshi, S.; Miyashita, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1994**, 515.

- 15) Izumi, J.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1995**, 141.
- 16) Ishihara, K.; Hiraiwa, Y.; Yamamoto, H. *Synlett* **2000**, 80.
- 17) Ishihara, K.; Hiraiwa, Y., Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 1851.
- 18) Wakasugi, K.; Misaki, T.; Yamada, K.; Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5249.
- 19) a) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *Science* **2000**, *290*, 1140. b) Ishihara, K.; Nakayama, M.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 1117.
- 20) Saito, S.; Nagahara, T.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 1690.
- 21) a) Saito, S.; Yamamoto, H. *Chem. Commun.* **1997**, 1585. b) 丸岡啓二, 化学総説 19, 日本化学会編, 学術出版センター 1993, 27.
- 22) Maruoka, K.; Imoto, H.; Saito, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4131.
- 23) Saito, S.; Sone, T.; Murase, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10216.
- 24) Saito, S.; Shiozawa, M.; Nagahara, T.; Nakadai, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7847.
- 25) Sakane, S.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5535.
- 26) a) Kaufmann, D.; Boese, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 545. b) Hattori, K.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *47*, 3264. c) Arai, T.; Sasai, H.; Aoe, K.-I.; Okamura, K.; Date, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 104. d) Reetz, M. T.; Kyung, S.-H.; Bolm, C. Zierke, T. *Chem. Ind. (London)* **1986**, 824. e) Seebach, D.; Beck, A. K.; Imwinkelried, R.; Roggo, S.; Wonnacott, A. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 954. f) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1940. g) Costa, A. L.; Piazza, M. G.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umami-Ronchi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7001. h) Keck, G. E.; Kenneth, H. T.; Geraci, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8467. i) Mukaiyama, T.; Inubushi, A.; Suda, S.; Hara, R.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1990**, 1015. j) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153. k) Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418.
- 27) a) Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4573. b) Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3588.
- 28) Maruoka, K.; Murase, N.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2938.
- 29) a) Ishihara, K.; Inanaga, K.; Kondo, S.; Funahashi, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1998**, 1053. b) Bao, J.; Wulff, W. D.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3814. c) Maruoka, K.; Saito, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1165. d) Saito, S.; Kano, T.; Hatanaka, K.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5651. e) Hu, Q.-S.; Zheng, X.-F.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5200. f) Ishihara, K.; Kobayashi, J.; Inanaga, K.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 394. g) Carreira, E. M.; Singer, R. A.; Lee, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8837. h) Enev, V. S.; Mohr, J.; Harre, M.; Nickisch, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2693. i) Vogl, E. M.; Matsunaga, S.; Kanai, M.; Iida, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7917. j) Ishitani, H.; Kitazawa, T.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2161. k) Matsunaga, S.; Das, J.; Roels, J.; Vogl, E. M.; Yamamoto, N.; Iida, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2252. l) Zhu, S.; Cefalo, D. R.; La, D. S.; Jamieson, J. Y.; Davis, W. M.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8251. m) Aeilts, S. L.; Cefalo, D. R.; Bonitaebus, P. J., Jr.; Houser, J. H.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1452. n) Nagayama, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11531.
- 30) a) Furuta, K.; Miwa, Y.; Iwanaga, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6254. b) Ishihara, K.; Gao, Q.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10412. c) Ishihara, K.; Gao, Q.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6917. d) Gao, Q.; Ishihara, K.; Maruyama, T.; Mouri, M.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 979. e) Ishihara, K.; Maruyama, T.; Mouri, M.; Gao, Q.; Furuta, K.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 3483. f) Ishihara, K.; Mouri, M.; Gao, Q.; Maruyama, T.; Furuta, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11490. g) 石原一彰, 高 清志, 山本 尚. *化学* **1994**, *49*, 62. h) Takasu, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1990**, 194. i) Sartor, D.; Saffrich, J.; Helmchen, G. *Synlett* **1990**, 197. j) Kiyooka, S.-I.; Kaneko, Y.; Komura, M.; Matsuo, H.; Nakano, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2276. k) Parmee, E. R.; Tempkin, O.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9365. l) Corey, E. J.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8966. m) Kinugasa, M.; Harada, T.; Fujita, K.; Oku, A. *Synlett* **1996**, 43. n) Ishihara, K.; Kondo, S.; Yamamoto, H. *Synlett* **1999**, 1283. o) Kumagai, T.; Itsuno, S. *Macromolecules* **2001**, *34*, 7624.
- 31) a) Yanagisawa, A.; Kageyama, H.; Nakatsuka, Y.; Asakawa, K.; Matsumoto, Y.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3701. b) Yanagisawa, A.; Nakatsuka, Y.; Asakawa, K.; Kageyama, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 69. c) Yanagisawa, A.; Nakatsuka, Y.; Asakawa, K.; Wadamoto, M.; Kageyama, H.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1477. d) Wadamoto, M.; Ozasa, N.; Yanagisawa, A.; Yamamoto, H. unpublished results.
- 32) a) Murase, N.; Hoshino, Y.; Oishi, M.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 338. b) Hoshino, Y.; Murase, N.; Oishi, M.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 1653. c) Hoshino, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10452.

- 33) Ishihara, K.; Kubota, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1996**, 1045.
- 34) Ishihara, K.; Hasegawa, A.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4077.
- 35) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196.
- 36) Yang, G.; Jikei, M.; Kakimoto, M. *Macromolecules* **1998**, *31*, 5964.
- 37) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *Macromolecules* **2000**, *33*, 3511.
- 38) Ishihara, K.; Kondo, S.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 1371.
- 39) Wende, M.; Meier, R.; Gladysz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11490.
- 40) Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **1997**, 597.
- 41) Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5664.
- 42) Olah, G. A.; White, A. M.; O'Brien, D. H. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 561.
- 43) a) Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1561. b) Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3049. c) Ishihara, K.; Kurihara, H.; Matsumoto, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6920. d) Ishihara, K.; Kondo, S.; Kurihara, H.; Yamamoto, H.; Ohashi, S.; Inagaki, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3206. e) Ishihara, K.; Miyata, M.; Hattori, K.; Tada, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10520.
- 44) a) Kobayashi, S.; Murakami, M.; Harada, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1991**, 341. b) Aggarwal, V. K.; Anderson, E.; Giles, R.; Zaparucha, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1301.
- 45) a) Kobayashi, S.; Araki, M.; Hachiya, I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3758. b) Kobayashi, S.; Ishitani, M.; Araki, M.; Hachiya, I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6325.
- 46) a) Ishihara, K.; Kaneeda, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11179. b) Ishihara, K.; Nakamura, S.; Yamamoto, H. *Croat. Chem. Acta* **1996**, *69*, 513. c) Ishihara, K.; Nakamura, S.; Kaneeda, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12854. d) Ishihara, K.; Ishida, Y.; Nakamura, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **1997**, 758. e) Nakamura, S.; Kaneeda, M.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8120. f) Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6429.
- 47) Ishihara, K.; Nakamura, H.; Nakamura, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6444.
- 48) a) Ishihara, K.; Nakamura, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4906. b) Nakamura, S.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8131. c) Ishihara, K.; Ishibashi, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1505. d) Ishihara, K.; Ishibashi, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, in press.
- 49) a) Ishihara, K.; Nakamura, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7720. b) Ishihara, K.; Nakamura, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **2000**, 1245.
- 50) Ishihara, K.; Nakamura, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 1113.
- 51) a) List, B. *Synlett* **2001**, 1675. b) Gröger, H.; Wilken, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 529.
- 52) Saito, S.; Nakadai, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **2001**, 1245.

執筆者紹介 石原一彰 (いしはら かずあき) 名古屋大学 大学院工学研究科 生物機能工学専攻 助教授
 [ご略歴] 1986年名古屋大学工学部応用化学科卒業, 1991年名古屋大学大学院工学研究科応用化学専攻博士後期課程修了, 工学博士取得。米国ハーバード大学 (E. J. Corey教授) 博士研究員 (1991~1992), 名古屋大学工学部物質化学科助手 (1992~1994), 名古屋大学工学部生物機能工学科助手 (1994~1997) を経て, 名古屋大学難処理人工物研究センター助教授 (1997~2001), 2001年より現職。1994年井上科学奨励賞, 及び1996年日本化学会進歩賞受賞。
 [ご専門] 有機合成化学, 特に複合酸触媒の創製。

山本 尚 (やまもと ひさし) 名古屋大学 大学院工学研究科 教授
 [ご略歴] 1967年京都大学工学部工業化学科卒業, 1971年ハーバード大学大学院化学科博士課程修了, Ph.D.取得。東レ株式会社 (1971~1972), 京都大学工学部工業化学科助手 (1972~1976), 京都大学工学部工業化学科講師 (1976~1977), ハワイ大学化学科准教授 (1977~1980), 名古屋大学工学部助教授 (1980~1983) を経て, 1983年から現職。I B M科学賞 (1988), 服部報公賞 (1991), 中日文化賞 (1992), スイス・プレログメダル (1993), ドイツ・メルクシュールハルト賞 (1994), 日本化学会賞 (1995), 東レ科学技術賞 (1997), 米国マックスティシュラー賞受賞 (1998), フランス化学会グランプリ受賞 (2002)。
 [ご専門] 有機合成化学, 有機金属化学, 生物有機化学。