

## 多点認識型キラル希土類金属錯体による触媒的不斉反応の創製

東京大学 大学院薬学系研究科

柴崎 正勝  
金井 求  
松永 茂樹

## 1. はじめに

近年、医薬品プロセス合成等の大規模合成へと展開が可能な、環境調和性に優れた効率的合成法の確立への要請が高まっている。極微量の不斉源により反応の促進とエナンチオ選択性の制御を同時におこなう不斉触媒反応は、この要請に答えるための一つの鍵であると考えられる。2001年のノーベル賞に輝いた不斉水素化反応においては、極めて高いレベルの触媒回転効率とエナンチオ選択性が達成され、現在では大規模合成に実用化されている例も複数存在するのに対し、特に触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応においては、実用的な不斉触媒の開発はまだ発展途上にあるのが現実である。その一つの要因として、炭素-炭素結合形成反応を促進する不斉触媒の設計、開発を、不斉水素化反応の触媒の延長としておこなっている点が挙げられる。すなわち、1中心Lewis酸金属を $C_2$ 対称の不斉配位子により修飾することで触媒を構築する方法が一般に用いられることが多い。それに対して、多様な構造を有する天然物を合成する酵素は、反応に関与する基質を多点で認識し活性化することにより、安定な基質からほぼ完璧な立体制御を伴って結合形成をおこなう。当研究室では、この酵素の持つ「多点認識」の概念を人工の不斉触媒に導入することにより、従来にはない基質一般性と触媒活性を兼ね備えた不斉希土類金属触媒を開発してきた(図1)<sup>1</sup>。多点認識型の不斉触媒を創製するにあたり、希土類金属の持つ高配位性、自己集合性、リガンド交換の速さといった基本的な性質が鍵となっていると考えている。本総説では、当研究室におけるキラル多核希土類金属錯体触媒による不斉反応の開発を中心に、最近の成果をまとめた。

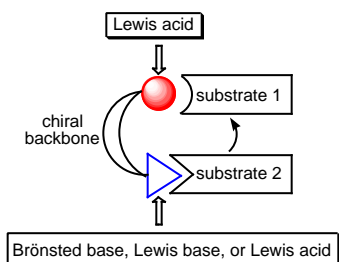


図1 不斉多点認識概念

## 2. 希土類含有ヘテロバイメタリック不斉触媒による反応

希土類金属 (RE): アルカリ金属 (M): BINOL = 1 : 3 : 3 の組成で調製されるヘテロバイメタリック不斉触媒 (REMB: 一般式 1, 図 2) は, 中心に位置する希土類金属が Lewis 酸としてアルデヒドやエノンなどの求電子剤を活性化すると同時に, アルカリ金属ナフトキッド部位が Brønsted 塩基としてニトロアルカン, ケトン, マロネートといったもう一方の基質を脱プロトン化によって活性化することで, 様々な重要反応を高エナンチオ選択的に, しかもプロトン移動のみで促進する (図 2)<sup>2-12</sup>. 特に, これらの反応を鍵工程としてもちいて, 抗エイズ薬合成中間体アロフェニルノルスタチンやアミノホスホン酸の合成, あるいはマロネートの触媒的不斉 Michael 反応の大規模実施が可能である. また, 世界初の分子間直接的触媒的不斉アルドール反応<sup>3</sup>は, 現在ではアトムエコノミーの高い 21 世紀型の触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応として世界的に認知されており, 世界中で活発な研究が展開されている<sup>13</sup>. 初期の直接的触媒的不斉アルドール反応においては, 求核剤側の基質がメチルケトンに限られており<sup>3</sup>, エチルケトン等をドナーとした場合には早い逆アルドール反応のために収率, エナンチオ選択性ととも満足いく結果が得られなかった. それに対して近年, 可逆なアルドール反応を非可逆な

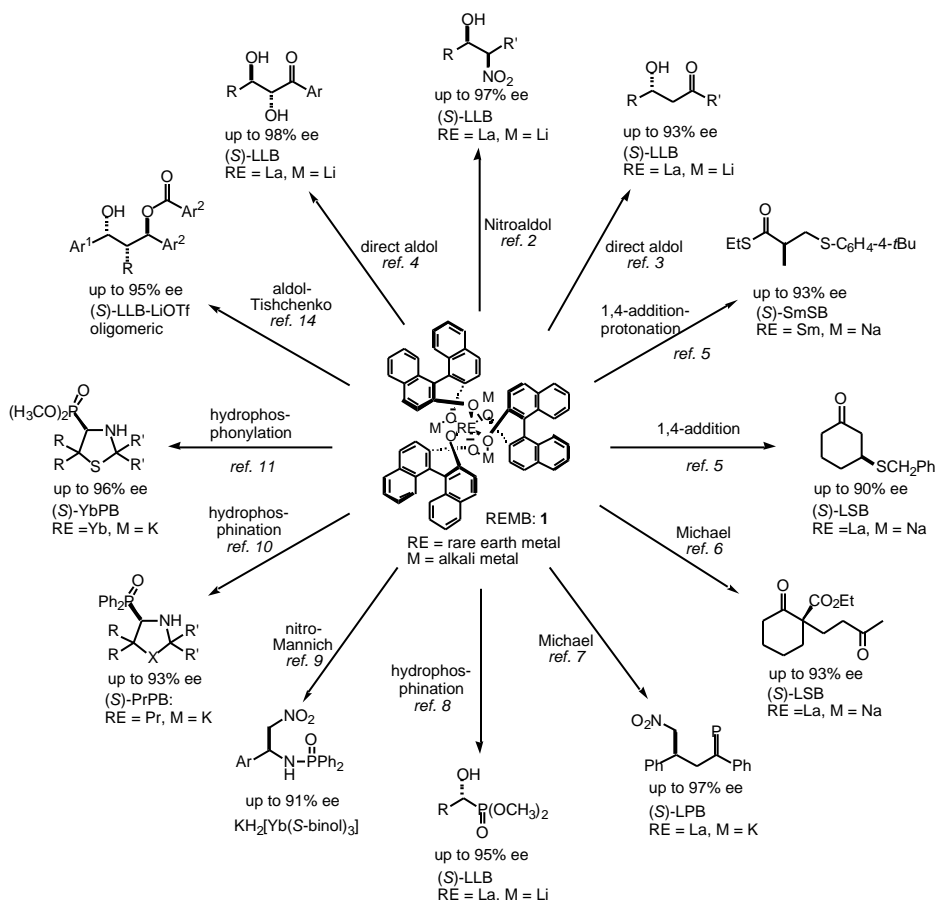


図 2 Lewis酸 Brønsted塩基不斉触媒として機能する希土類含有ヘテロバイメタリック錯体による反応

Tishchenko 反応と組み合わせることで、エチルケトン等をドナーとした直接的触媒的不斉アルドール - Tishchenko 反応を開発した<sup>14</sup>。本反応ではLa(OTf)<sub>3</sub>とLi-ピナフトキシドから調製したLa-Li-BINOL 触媒 (LLB) が最適な結果を与えたが、これは触媒調製時に精製するLiOTfがLLB構造をモノマーからオリゴマー構造に変化させることに起因することが触媒の構造論的研究から示唆されている。

また、Y-Li-BINOL 触媒 (YLB), Ar<sub>3</sub>PO, H<sub>2</sub>O, BuLi, アセトンシアノヒドリンをそれぞれ触媒量用いることによって、アルデヒドに対する触媒的不斉シアノエトキシカルボニル化反応(図3)<sup>15</sup>とシアノホスホリル化反応<sup>16</sup>を開発した。H<sub>2</sub>OとBuLi, アセトンシアノヒドリン(あるいはシアノホスホリル化反応の場合にはジエチルシアノホスフェート)から触媒量のLiCNが生成し、これがAr<sub>3</sub>POとH<sub>2</sub>Oにより構造修飾を受けたYLBと自己集合をおこすことで、アルデヒドを活性化するイットリウムと求核剤LiCNの相対位置が規定され、高いエナンチオ選択性が発現されるものと考えられる。シアノ基が付加した後に生成するシアノヒドリンリチウム塩が、当量のシアノ化剤であるシアノ蟻酸エチルやジエチルシアノホスフェートと反応することによって、生成物が触媒から解離すると同時にLiCNが再生すると考えている。

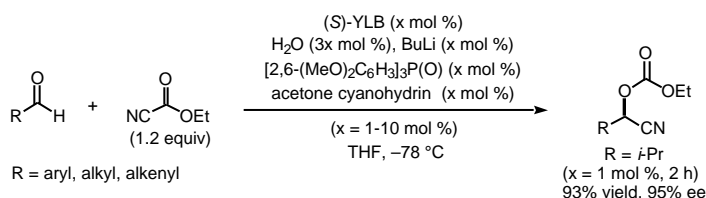


図3 アルデヒドの触媒的不斉シアノ化反応

上記のように、一般的にLewis酸 Brønsted塩基型で反応の促進をおこなうREMB触媒が、求核剤の種類によってはLewis酸 Lewis酸型で反応を促進しうることを最近見出した。すなわち、エノンあるいはエステル等価体である、不飽和アシルピロールに対するメトキシルアミンの不斉共役付加反応が、YLB触媒により極めて高いエナンチオ選択性で進行した(図4)<sup>17</sup>。本反応では、中心金属であるイットリウムがLewis酸としてエノンやアシルピロールといった求電子剤を活性化すると同時に、同一錯体内のリチウムに求核剤であるメトキシルアミンが配位してその位置固定をおこなうことで、求核攻撃の方向を規定しているものと考えている。

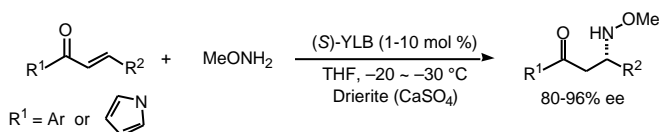


図4 メトキシルアミンの触媒的不斉共役付加反応

### 3. 希土類 - BINOLおよび希土類 - 連結 BINOL触媒による反応

当研究室では、希土類 - BINOL 錯体がエノンや  $\alpha,\beta$ -不飽和アミドの不斉エポキシ化反応のすぐれた触媒になることを報告している<sup>18</sup>。すなわち  $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  と BINOL の 1 : 1 の比から調製した不斉触媒に、モレキュラーシーブス 4Å と触媒量の  $\text{Ph}_3\text{PO}$  または  $\text{Ph}_3\text{AsO}$  を添加することによって、様々なエノンから高いエナンチオ選択性で、 $\alpha,\beta$ -エポキシケトンが得られた。 $\alpha,\beta$ -不飽和アミドを基質とした場合には、 $\text{Sm}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  と BINOL、 $\text{Ph}_3\text{AsO}$  の組み合わせが最適な結果を与えた。これらの反応においては、希土類金属が Lewis 酸として基質を活性化すると同時に、希土類ナフトキッドが Brønsted 塩基としてパーオキシドを脱プロトン化することで求核剤を生成しているものと考えられる。

希土類金属の速いリガンド交換を利用して、不斉エポキシ化の反応液に第二の求核剤である  $\text{TMSN}_3$  を直接加えることによって、求核力の高い希土類金属アジドを反応系内で生成させ、これが位置選択的にエポキシドを開環させることで、一連の不斉エポキシ化 - エポキシド開環のプロセスを確立した (図 5, 式 1)<sup>19</sup>。この反応によって得られる  $\beta$ -位に官能基を有する  $\alpha,\beta$ -ヒドロキシアミドの合成的有用性は高く、抗癌剤タキソール側鎖やサイトカイン調節因子であるサイトキサゾールの不斉合成に応用することができた。

従来の希土類 - BINOL 触媒では満足のいく結果が得られていなかった  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルおよびその等価体を基質とした不斉エポキシ化において、最近有意義な進展が得られた。第一に、 $\alpha,\beta$ -不飽和 *N*-アシルピロールを基質とし、 $\text{Sm}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  と  $\text{H}_8$ -BINOL から調製した触媒を用いることで、高いエナンチオ選択性を保ったまま最高で触媒回転数 4720、触媒回転頻度 >3000/h という極めて高い触媒効率を実現した (図 5, 式 2)<sup>20</sup>。*t*-ブチルヒドロパーオキシドよりも爆発性の低いクメンヒドロパーオキシドを酸化剤として使用できる点も注目値する。第二に、新規なキラルピフェニル配位子 2 を合成し、そのイットリウム錯体が  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルに対する優れた不斉エポキシ化触媒になることを見出した (図 5, 式 3)<sup>21</sup>。

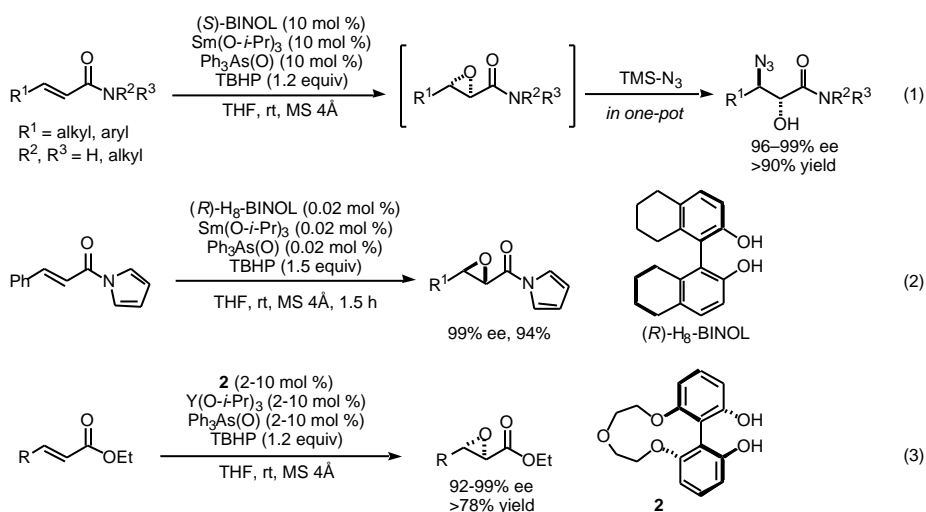


図 5 不斉エポキシ化反応の展開

*O*-連結 BINOL (3) と  $\text{La}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  の 1 : 1 の比から調製した触媒は、マロネートをドナーとする環状エノンに対する Michael 反応を高いエナンチオ選択性で促進することを報告している<sup>22</sup>。本反応においては、希土類ナフトキッドが Brønsted 塩基としてマロネートを脱プロトン化すると同時に、希土類金属が Lewis 酸としてエノンを活性化することにより反応が進行し、高いエナンチオ選択性が得られるものと考えられる。3 の代わりに *N*-連結 BINOL (4) を不斉配位子とすることで、より酸性度の高いプロトンを有するドナーである  $\alpha$ -ケトエステルの触媒の不斉 Michael 反応に成功した (図 6)<sup>23</sup>。

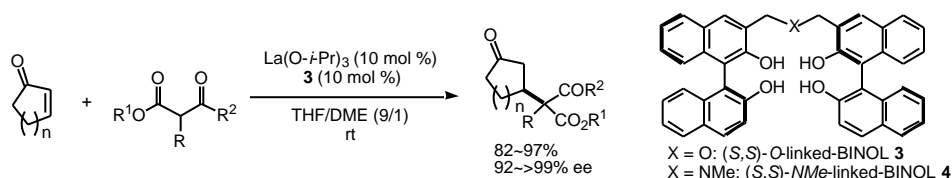


図 6 希土類 - 連結 BINOL 触媒による不斉 Michael 反応

*O*-連結 BINOL (3) と  $\text{Y}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_3$  の 1 : 1 の比から調製した触媒が、*N*-ジフェニルホスフィンイミンに対する  $\alpha$ -ヒドロキシケトンのシン選択的直接的触媒の不斉 Mannich 反応のすぐれた不斉触媒になることを見出した<sup>24</sup>。興味深いことに  $\text{Y}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  から調製した触媒では、満足のいく結果は得られなかった。複素環を有する  $\alpha$ -ヒドロキシケトンをドナーとして用いたときには、*O*-連結 TMS-BINOL (5) が最適な結果を与えた (図 7)。

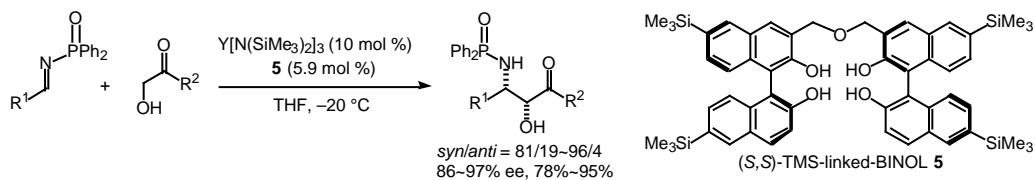


図 7 イットリウム - 連結 BINOL 触媒による不斉 Mannich 反応

#### 4. 糖由来配位子を用いた希土類含有ホモポリメタリック触媒による反応

当研究室では、ケトンやケトイミンに対する炭素求核剤の触媒的不斉付加反応によって、不斉四置換炭素を触媒的に構築するための方法論開発をおこなっている。その過程で、糖由来配位子6~8を用いたケトンに対する基質一般性の高い触媒的不斉シアノシリル化反応を開発した。本反応においては、同一の不斉配位子を用いても触媒金属としてチタンとガドリニウムを使い分けることによって、生成物ケトンシアノヒドリンのエナンチオマーを作り分けることができる点の特徴である(図8)<sup>25</sup>。ESI-MSを用いた触媒の予備的な構造解析、およびラベル化実験や反応速度論実験の結果から、希土類錯体を用いた反応の機構として9に示すモデルを考えている。すなわち、活性触媒はガドリニウムシアニドと部分的にシリル化された不斉配位子の2:3錯体であり、片方のガドリニウムがLewis酸としてケトンを活性化すると同時にもう片方のガドリニウムシアニドが活性化されたケトンに対して触媒分子内でのシアニドのトランスファーをおこなうことによって、高いエナンチオ選択性が発現すると考えている。

6: X, Y = H  
7: X, Y = F  
8: X = COPh, Y = H

entry	ketone	metal source	ligand	loading (x mol %)	temp (°C)	time (h)	yield (%)	ee (%)	
1		R = H	Gd(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	<b>6</b>	1	-40	16	93	91
2			Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub>	<b>8</b>	1	-20	88	92	94
3		R = Cl	Gd(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	<b>6</b>	5	-60	55	89	89
4			Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub>	<b>8</b>	1	-25	92	72	90
5		Gd(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	<b>6</b>	5	-60	14	93	97	
6		Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub>	<b>8</b>	1	-10	92	90	92	
7		Gd(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	<b>6</b>	5	-60	6.5	94	87	
8		Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub>	<b>6</b>	10	-50	88	72	91	
9		Gd(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	<b>6</b>	5	-60	19	96	76	
10		Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub>	<b>8</b>	2.5	-30	92	72	90	
11		Gd(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	<b>6</b>	5	-60	1	97	66	
12		Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub>	<b>8</b>	10	-50	36	92	85	
13		Gd(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	<b>6</b>	5	-60	0.5	79	47	
14		Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub>	<b>8</b>	2.5	-45	92	80	82	

図8 ケトンに対する触媒的不斉シアノシリル化反応

本反応を鍵工程として、ムスカリンレセプター阻害剤オキシブチニン<sup>26</sup>や抗癌剤カンプトテシン<sup>27</sup>、あるいはトリアゾール系抗菌剤<sup>28</sup>の重要合成中間体の短工程触媒的不斉合成を達成した。さらにサブタイプ選択性の高いプロテインホスファターゼ (PP2A) 阻害活性を有する天然物ホストリエシンおよびその立体異性体8-エピホストリエシンの触媒的不斉全合成を達成した (図9)<sup>29</sup>。本全合成の特徴は、ホストリエシンおよび類縁体が有する4つの不斉中心すべてを触媒的不斉反応によって構築するというものである。さらに4つの触媒的不斉反応のうち2つ(ケトンの触媒的不斉シアノシリル化と直接的触媒的不斉アルドール反応)は、当研究室で開発したものである。このような方法論を用いることにより、もしすべての不斉中心構築が外部触媒の制御で可能になるならば、立体異性体の合成が迅速化されるものと期待された。ホストリエシンの立体異性体の合成にあたって、我々は特に8位不斉四置換炭素の立体化学が生物活性に及ぼす影響に関心があった。そこで、チタン-8錯体を用いた(*R*)-選択的シアノシリル化反応を用いて天然体のホストリエシンを、ガドリニウム-6錯体を用いた(*S*)-選択的シアノシリル化反応を用いて8-エピホストリエシンの全合成を達成した。これらの化合物の活性評価をおこなったところ、8-エピホストリエシンは天然体のホストリエシンに比較してPP2A阻害活性は低いものの、サブタイプ選択性がより向上していることを初めて明らかとすることができた。

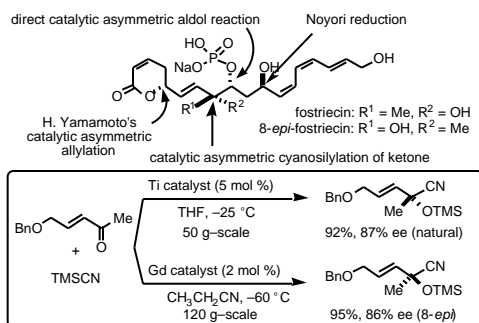
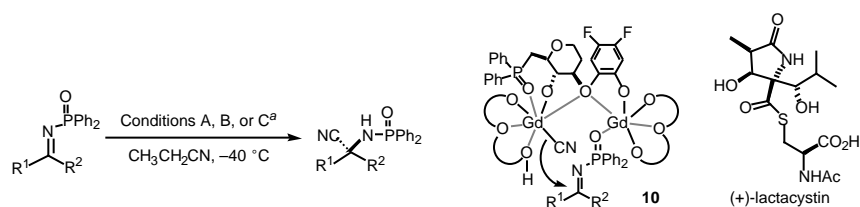


図9 ホストリエシンおよび8-エピホストリエシンの触媒的不斉全合成

同じガドリニウム触媒により、ケトイミンに対する触媒的不斉Strecker反応を促進できることが明らかとなっている<sup>30</sup>。すなわち、Gd(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub>と不斉配位子7の1:2の比から調製した不斉触媒を用い、反応系内に2,6-ジメチルフェノールやHCN等のプロトン源を共存させることによって、極めて高い基質一般性と触媒回転効率およびエナンチオ選択性が実現できた (図10)。例えば最適化された場合には、0.1 mol%のGd-7を用い、2.5 mol%のTMSCNと1.5当量のHCNの存在下、高いエナンチオ選択性が得られた (図10, Entry 2)。ESI-MSを用いた触媒の構造研究から、本反応における活性な触媒は分子内にプロトンを含むガドリニウムと7の2:3錯体であることが示唆されている。ケトンの触媒的不斉シアノシリル化と同様に、複核触媒の片方のガドリニウムに基質のケトイミンが配位して活性化されると同時に、もう一方のガドリニウムシアニドが求核剤として働き、高い触媒活性とエナンチオ選択性が発現するものと考えられる (10)。

シアノ基は加水分解により容易にカルボン酸に導けることから、本反応は酵素阻害剤や配座固定ペプチドの構成単位として用いられるキラル、-置換アミノ酸の触媒的不斉合成反応とみなすことができる。本反応を鍵工程として、強力なプロテアソーム阻害剤であるラクタシス

チンの触媒的不斉合成を達成した<sup>31</sup>。図10, Entry 10 に示すラクタシスチン合成のための基質となるケトイミンは、立体障害のため反応性が極めて低く、不斉配位子が存在しない場合にはこの基質から Strecker 反応を進行させることは不可能であった。それに対して Gd - 7 錯体では顕著な配位子による加速効果が見られ、さらに Gd(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> の代わりに Gd[N(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>3</sub> を金属源としたときに、触媒活性、エナンチオ選択性の双方とも向上することが分かった。その原因として、Gd[N(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>3</sub> から調製した触媒溶液は 10 に示す Gd と不斉配位子 7 の 2 : 3 錯体が単一種として存在するのに対し、Gd(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> から調製した触媒溶液には 2 : 3 錯体に加えて Gd : 7 : μ-oxo の 4 : 5 : 1 錯体がかかる割合で含有されていることが、ESI-MS を用いた実験から明らかとなった。この μ-oxo 錯体は結晶性が高く、Gd(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> とジクロロカテコールを有する 7 類似配位子の 2 : 3 の混合比から調製した触媒のプロピオニトリル - ヘキサン溶液から結晶化により選択的に単離することができた。実際、この結晶を用いて Strecker 反応をおこなったところ、触媒活性は Gd[N(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>3</sub> から調製した純粋な 2 : 3 錯体に比較して 5 ~ 20 倍と顕著に低いながらも、驚くべきことに高いエナンチオ選択性で基質一般性高く、逆の絶対配置の生成物を与えることがわかった<sup>32</sup>。このように、複核不斉触媒においては各モジュールは同一であっても、その集合状態の差によって機能が劇的に変換しうることを明らかとした。



entry	substrate	conditions (x = loading)	time (h)	yield (%)	ee (%)
1		A (1)	30	94	92
2		B (0.1)	19	97	90
3		A (1)	31	97	95
4		A (1)	21	93	93
5		B (1)	3	99	99
6		A (1)	22	92	92
7		A (1)	43	73	90
8		A (2.5)	2.5	91	80
9		A (1)	38	93	96
10		C (2.5)	48	99	98

<sup>a</sup> Conditions. A: Catalyst = Gd(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> (x mol %) + 7 (2x mol %); TMSCN (1.5 equiv), 2,6-dimethylphenol (1 equiv). B: Catalyst = Gd(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> (x mol %) + 7 (2x mol %); TMSCN (2.5 ~ 5 mol %), HCN (150 mol %). C: Catalyst = Gd[N(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>3</sub> (2.5 mol %) + 7 (3.75 mol %); TMSCN (2 equiv), 2,6-dimethylphenol (1 equiv).

図10 ケトイミンに対する触媒的不斉 Strecker 反応



さらに本不斉触媒が， $\alpha$ -不飽和 *N*-アシルピロールに対するシアノ基の不斉共役付加反応において優れた結果を与えることを見いだした(図11)<sup>33</sup>。本反応の生成物は，シアノ基をアミノメチル基に還元することにより，医薬のキラルビルディングブロックとして有用な  $\alpha$ -アミノ酸に1工程で導ける。シアノ基の触媒的不斉共役付加反応は，我々の報告以前には Jacobsen によって唯一の報告例が存在していたが，反応に適用できる基質は比較的反応性の高い  $\beta$ -脂肪族置換の基質に限られていた<sup>34</sup>。それに対し我々の反応は， $\beta$ -芳香族置換や  $\gamma$ -置換の基質にも適用できるより基質一般性の高い反応である。本反応を鍵工程として抗てんかん薬プレガバリンや GABA<sub>B</sub> 受容体アゴニストである  $\beta$ -フェニル GABA の触媒的不斉合成をおこなった。

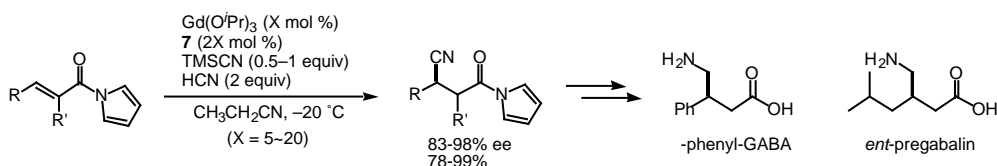


図11 シアノ基の触媒的不斉共役付加反応

また反応条件を最適化することによって，メソアジリジンのシアノ基による世界初の触媒的不斉開環反応を発表した<sup>35</sup>。本反応の生成物は，定まった立体配座を持つポリペプチドの構成単位や医薬のキラルビルディングブロックとして注目を集めている  $\alpha$ -アミノ酸に短工程で導ける。 $\text{Gd(O}^i\text{Pr)}_3$  と不斉配位子  $7$  から調製される 2 : 3 錯体に対し 0.5 当量のトリフルオロ酢酸 (TFA) を添加することで，TFA 含有の複核錯体  $11$  が生成し，これが触媒として機能することが ESI-MS を用いた実験から示唆されている。

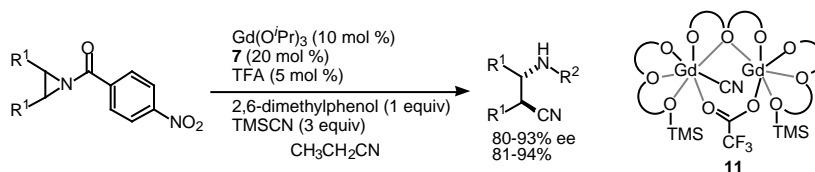


図12 メソアジリジンのシアノ基による触媒的不斉開環反応

さらに最近，イットリウムを中心金属として有する  $7$  の不斉錯体触媒により，基質一般性の高いアジリジンの  $\text{TMSN}_3$  での開環反応が実現できることを見出した。本反応を鍵工程として，極めて重要な抗インフルエンザ薬タミフルの触媒的不斉合成ルートを確認した<sup>36</sup>。

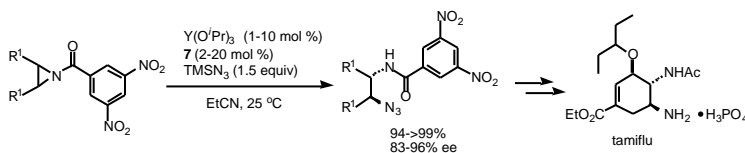


図13 メソアジリジンのアジド基による触媒的不斉開環反応と抗インフルエンザ薬タミフル合成への応用

## 5. おわりに

当研究室で開発した多点認識型不斉希土類触媒による反応とその応用について、最近の結果に絞って概観した。、-不飽和アシルピロールの不斉エポキシ化反応やケトイミンの Strecker 反応のように、触媒量、エナンチオ選択性ともにほぼ実用的なレベルにまで達しているものから、直接的触媒的不斉 Mannich 反応やシアニドの共役付加、アジリジン開環など、いまだ比較的多量の触媒を必要とするものまで、その到達度は様々である。今後、これらの反応を医薬品の実際の合成に使えるようなレベルの完成度まで高めていきたいと考えている。

最後に、本寄稿論文で紹介した研究結果は、文献に記載したすべての学生および研究員の献身的な努力によるものであり、この場を借りて深謝する。

## 参考文献

- 1) a) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187. b) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236. c) Kanai, M.; Kato, N.; Ichikawa, E.; Shibasaki, M. *Synlett* **2005**, 1491. d) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S. *Aldrichimica Acta*, **2006**, *39*, 31.
- 2) Sasai, H.; Tokunaga, T.; Watanabe, S.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388.
- 3) a) Yamada, Y. M. A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1871. b) Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168.
- 4) Yoshikawa, N.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Moll, G.; Ohshima, T.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2466.
- 5) Emori, E.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4043.
- 6) Sasai, H.; Emori, E.; Arai, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5561.
- 7) Funabashi, K.; Saida, Y.; Kanai, M.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7557.
- 8) Sasai, H.; Bougauchi, M.; Arai, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2717.
- 9) K.-i. Yamada, S. J. Harwood, H. Gröger, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504.
- 10) Yamakoshi, K.; Harwood, S. J.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2565.
- 11) Gröger, H.; Saida, Y.; Sasai, H.; Yamaguchi, K.; Martens, J.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3089.
- 12) Sasai, H.; Arai, S.; Tahara, Y.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6656.
- 13) 一つの展開として、より合成的有用性の高いエステル等価体をドナーとする直接的触媒的不斉アルドール型反応が注目されている： a) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798. b) Evans, D. A.; Downey, C. W.; Hubbs, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8706. c) Magdziak, D.; Lalic, G.; Lee, H. M.; Fortner, K. C.; Aloise, A. D.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7284. d) Suto, Y.; Tsuji, R.; Kanai, M.; Shibasaki, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3757.

- 14) a) Gnanadesikan, V.; Horiuchi, Y.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7782. b) Horiuchi, Y.; Gnanadesikan, V.; Ohshima, T.; Masu, H.; Katagiri, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5195.
- 15) Yamagiwa, N.; Tian, J.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3413.
- 16) Abiko, Y.; Yamagiwa, N.; Sugita, M.; Tian, J.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Synlett* **2004**, 2434.
- 17) a) Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16178. b) Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4493. c) Yamagiwa, N.; Qin, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13419.
- 18) a) Bougauchi, M.; Watanabe, T.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2329. b) Nemoto, T.; Ohshima, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2725. See, also c) Daikai, K.; Kamaura, M.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7321. d) Nemoto, T.; Kakei, H.; Gnanadesikan, V.; Tosaki, S.-y.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14544. e) Nemoto, T.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9474.
- 19) Tosaki, S.-y.; Tsuji, R.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2147.
- 20) a) Kinoshita, T.; Okada, S.; Park, S.-R.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4680. b) Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Okada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7559.
- 21) Kakei, H.; Tuji, R.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8962.
- 22) Kim, Y. S.; Matsunaga, S.; Das, J.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6506.
- 23) a) Majima, K.; Takita, R.; Okada, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15837. b) Majima, K.; Tosaki, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5377.
- 24) a) Sugita, M.; Yamaguchi, A.; Yamagiwa, N.; Handa, S.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5339. For related reactions by chiral metal catalysts, see b) Trost, B. M.; Terrell, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338. c) Matsunaga, S.; Kumagai, N.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4712 and references therein.
- 25) チタン触媒によるケトンに対する不斉シアノシリル化反応 : a) Hamashima, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7412. b) Hamashima, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 691. ガドリニウム触媒によるケトンに対する不斉シアノシリル化反応 : c) Yabu, K.; Masumoto, S.; Yamasaki, S.; Hamashima, Y.; Kanai, M.; Du, W.; Curran, D. P.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9908.
- 26) a) Masumoto, S.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8647. b) Masumoto, S.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10497.
- 27) a) Yabu, K.; Masumoto, S.; Kanai, M.; Curran, D. P.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2923. b) Yabu, K.; Masumoto, S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Heterocycles* **2003**, *59*, 369.
- 28) Suzuki, M.; Kato, N.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2527.
- 29) a) Maki, K.; Motoki, R.; Fujii, K.; Kanai, M.; Kobayashi, T.; Tamura, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17111. b) Fujii, K.; Maki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 733.
- 30) a) Masumoto, S.; Usuda, H.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634. b) Kato, N.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3147. c) Kato, N.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3153.
- 31) Fukuda, N.; Sasaki, K.; Sastry, T. V. R. S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1220.
- 32) Kato, N.; Mita, T.; Kanai, M.; Therrien, B.; Kawano, M.; Yamaguchi, K.; Danjo, H.; Sei, Y.; Sato, A.; Furusho, A.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* in press.
- 33) Mita, T.; Sasaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 514.
- 34) a) Sammis, G. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4442. b) Sammis, G. M.; Danjo, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9928.
- 35) Mita, T.; Fujimori, I.; Wada, R.; Wen, J.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11252.
- 36) Fukuta, Y.; Mita, T.; Fukuda, N.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6312.

(Received Apr. 2006)

**執筆者紹介** 柴崎 正勝 (Masakatsu Shibasaki) 東京大学 大学院薬学系研究科 教授

[ご経歴] 1974年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。1974-1977年 Harvard大学 博士研究員, 1977年 帝京大学薬学部講師, 1979年 帝京大学薬学部助教授, 1983年 相模中央化学研究所主任研究員, 1986年 北海道大学薬学部教授, 1991年 東京大学薬学部教授, 1997年より現職。薬学博士。1981年日本薬学会奨励賞, 1994年 井上学位賞, 1996年 フルカ賞, 1998年 エルゼビア賞, 1999年 日本薬学会賞, モレキュラーキラリティー賞, 2002年 内藤記念科学振興賞, アメリカ化学会賞 (アーサーC.コープシニアスカラー賞), 2003年 紫綬褒章, 2004年 東レ科学技術賞, 2005年 日本学士院賞受賞。

[ご専門] 有機合成化学

金井 求 (Motomu Kanai) 東京大学 大学院薬学系研究科 助教授

[ご経歴] 1992年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程中退。1992年 大阪大学産業科学研究所助手, 1996-1997年 Wisconsin大学博士研究員, 1997年 東京大学大学院薬学系研究科助手, 2000年 同講師, 2003年より現職。理学博士。2000年 ファイザー研究企画賞, 2001年 日本薬学会奨励賞, 2003年 Thieme Journals Award, 2005年 Merck-Banyu Lectureship Award受賞。

[ご専門] 有機合成化学

松永 茂樹 (Shigeki Matsunaga) 東京大学 大学院薬学系研究科 助手

[ご経歴] 2001年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程中退。2001年より現職。薬学博士。2001年 山之内研究企画賞受賞。

[ご専門] 有機合成化学