

# 新規不斉触媒の探索と設計： イミダゾリンアミノフェノール (IAP) と ビスイミダゾリジンピリジン (PyBidine) の開発

千葉大学 大学院 理学研究科 教授 荒井 孝義

## 1 はじめに

光学活性（キラリティー）の科学は、種々の生命現象から液晶などの機能性分子まで幅広い分野に深く関わっている。なかでも、医薬品の開発では、特異な薬理作用を得るために高度に官能基化された光学活性化合物が担う役割が大きい。これらの光学活性化合物を効率的に供給するために、触媒量の不斉源から大量に目的化合物を合成できる触媒的不斉合成の研究は、現代科学において益々重要となっている。しかしながら、一般に用いられている液相不斉触媒の開発・評価の手法では煩雑な操作が必要であり、多くの時間と労力を要する。コンビナトリアルケミストリーの手法を取り入れた触媒探索研究は魅力的であるが、膨大な数の反応に対し、各反応生成物の化学収率・不斉収率を迅速に解析し、評価できる方法が必要となる。この問題を解決するために、当研究室では、「固相不斉触媒による反応」と「円偏光二色性（CD）検出」を組み合わせた迅速解析システムの開発を進めている。本稿では、CD検出による迅速解析システムを用いて探索に成功したイミダゾリンアミノフェノール（IAP）-金属不斉触媒について紹介する。

また、探索に成功した配位子や触媒を基に、新たな触媒を設計することは科学者が最も得意とするところである。イミダゾリンを基盤にしてイミダゾリジン配位子に研究を展開させ、ビスイミダゾリジンピリジン（PyBidine）の開発に至った過程も併せて紹介する。

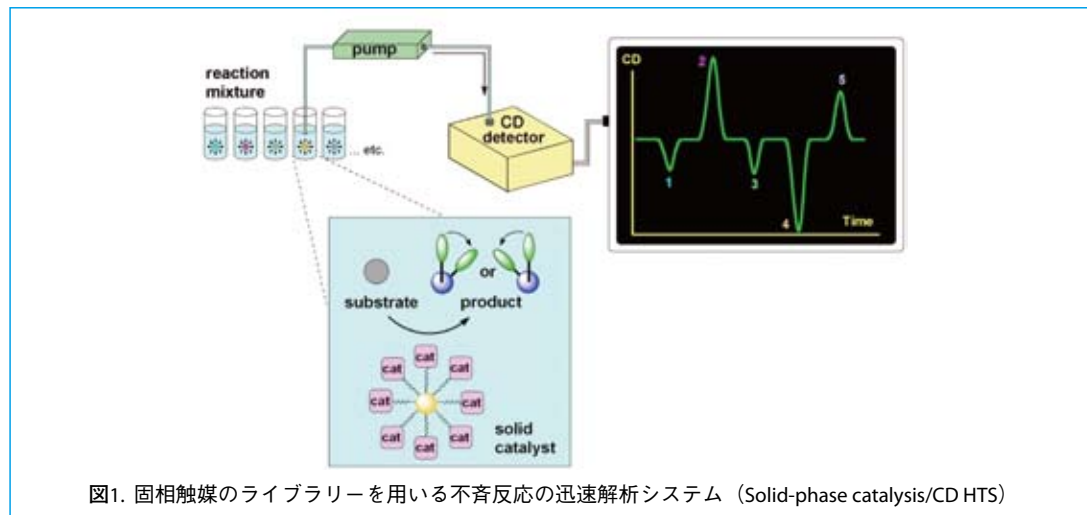
これらの新規配位子から調製される金属不斉触媒を用いれば、従来にない分子骨格を極めて高い光学純度で創り出す事ができる。

## 2 「固相触媒による不斉反応」と「円偏光二色性（CD）検出」による迅速解析システム

我々が開発している不斉触媒の迅速解析システムを図1に示す<sup>1)</sup>。この解析システムでは、固相に担持した不斉触媒を用いて、溶液中のアキラな基質に対して所望の反応を行う。不斉触媒を構成する不斉配位子が固相担体上に局在しているため、反応が進行して生成物に不斉が誘起されて初めて、反応液の直接解析により有意なCDスペクトルが検出される。即ち、生成物の単離・精製を行うことなく反応溶液を直接CD検出器に導入し、各CDスペクトルのピーク強度を比較することで不斉触媒の有効性を相対的に評価できるため、大幅な時間の短縮が実現し、迅速に最良の触媒を探し出すことが可能となる。

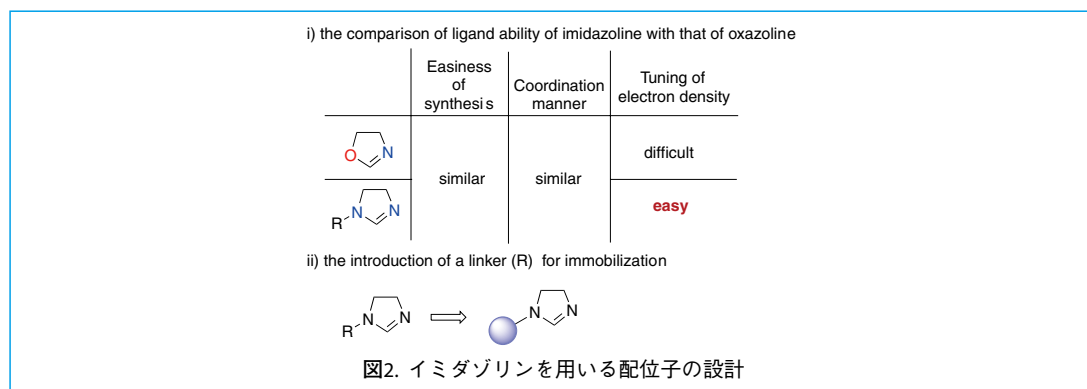
CD検出を用いる先駆的な研究として、東京工業大学の三上らは、液相不斉触媒の探索研究を報告している<sup>2)</sup>。三上らのシステムでは、不斉配位子もしくは不斉触媒を生成物と分離するためにアキラ

ルなカラムを用いている。目的化合物を、原料や副生成物ならびに触媒と分離して CD 検出器に導入することで、g-factor (CD 信号を UV 信号で除したもの) を用いて定量性の高い解析を可能にしている。一方、**図 1** に示す我々のシステムでは、カラム精製や分離を全く行わず検出器に導入する。原料や副生成物による UV 吸収の影響があるため、g-factor を用いることはできないが、反応液を直接解析できるメリットは大きい。

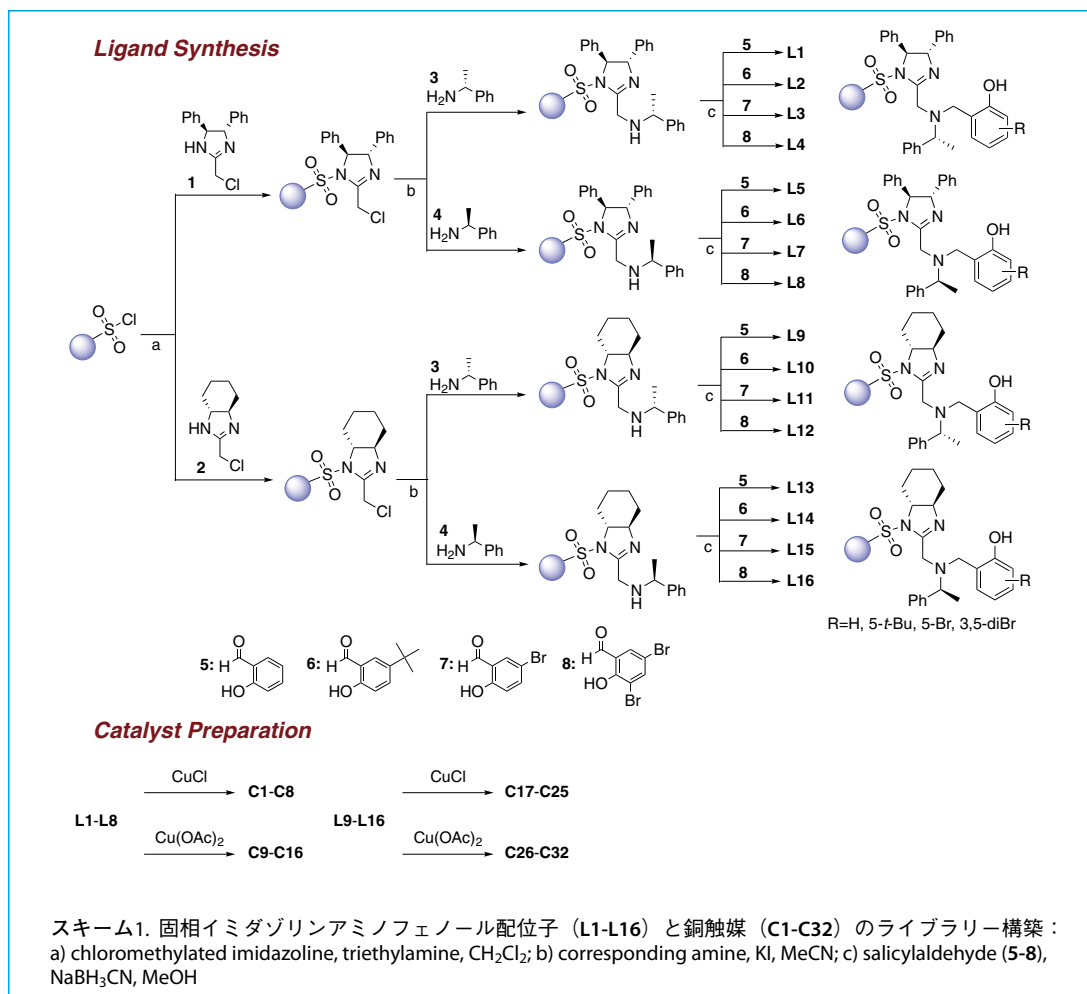


### 3 固相イミダゾリン-アミンフェノール金属不斉触媒の開発

**図 1** の触媒探索システムを用いるために、不斉配位子の固相ライブラリーを構築することにした。この際、固相上に構築する不斉配位子の構成要素として、イミダゾリンに着目した (**図 2**)。不斉配位子の一つとしてオキサゾリンは有名であり、これまでに多くの報告がなされている。一方、オキサゾリンと類似の構造を有するイミダゾリンは、オキサゾリンの酸素原子の代わりに窒素原子を二つ有する五員環である。この窒素原子上に置換基 (R) を導入することで環の電子密度を調節することが可能で、これにより配位能を制御することができる機能が期待できる。さらに、**図 1** に示した固相不斉触媒の CD による迅速解析システムでは固相上に不斉触媒のライブラリーを構築する必要があるが、このイミダゾリンの窒素上の置換基 (R) は、固相へ連結するためのリンカーの導入位置としても好適である。そこで、置換基 (R) を固相と配位子を繋ぐリンカーとした固相イミダゾリン配位子の開発を行うことにした。



そこで、ポリスチレン固相担体上に新規光学活性イミダゾリン配位子のライブラリーを、クロロメチル基を有するイミダゾリン、アミン、及びサリチルアルデヒドを合成素子として固相イミダゾリンアミノフェノール配位子 **L1-L16** を構築した (スキーム 1)。



**L1-L16** に対し、2種類の銅塩と錯形成させることで新規固相不斉触媒 **C1-C32** を調製した。*o*-ニトロベンズアルデヒドとニトロメタンによる不斉 Henry 反応<sup>3,4)</sup> に対し、固相銅触媒を 5 mol % 用い、エタノール中、室温で 48 時間攪拌後、反応液を連続的に直接 CD 検出器に導入することで、**図 3** の結果を得た。

各 CD 検出のピーク強度は、化学収率と不斉収率の双方に依存することになる。**図 3** より、ピーク強度の最も強い固相触媒 **C16** が、化学収率および不斉収率に優れた最良の触媒であると予想できる。また、254 nm における測定において上に凸のピークは、(S)-体のニトロアルドール生成物が選択的に得られたことを示唆している。2 分間隔で各反応液を連続的に CD 検出器に注入するため、本システムを用いれば 32 個の反応をおおよそ 1 時間で解析できる。本研究では、触媒的不斉反応の効率を評価する指標として、化学収率と不斉収率の積の根を不斉変換率 [Asymmetric Conversion Yield (ACY)] として新たに定義した (式 1)。

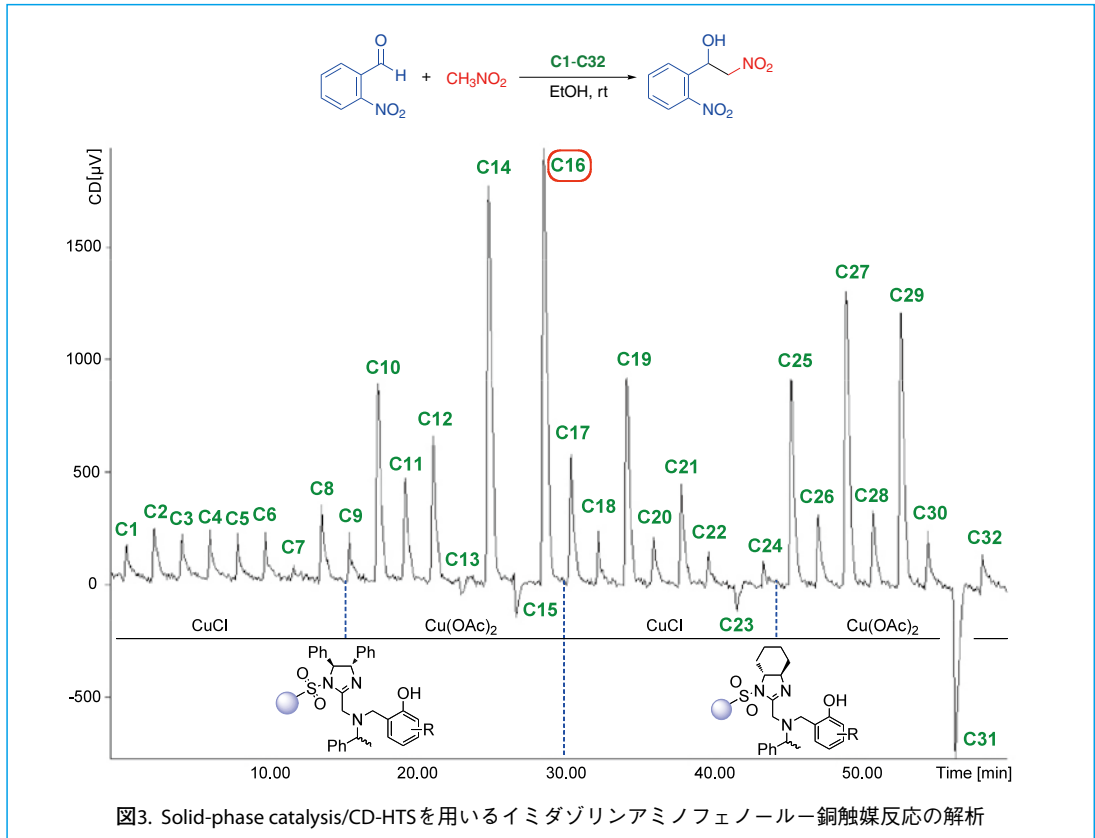
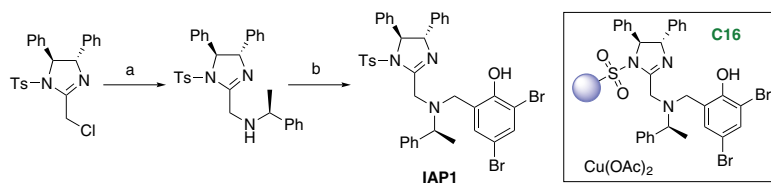


図3. Solid-phase catalysis/CD-HTSを用いるイミダゾリンアミノフェノール銅触媒反応の解析

$$ACY(\%) = \sqrt{Yield(\%) \times ee(\%)} \dots\dots (式 1)$$

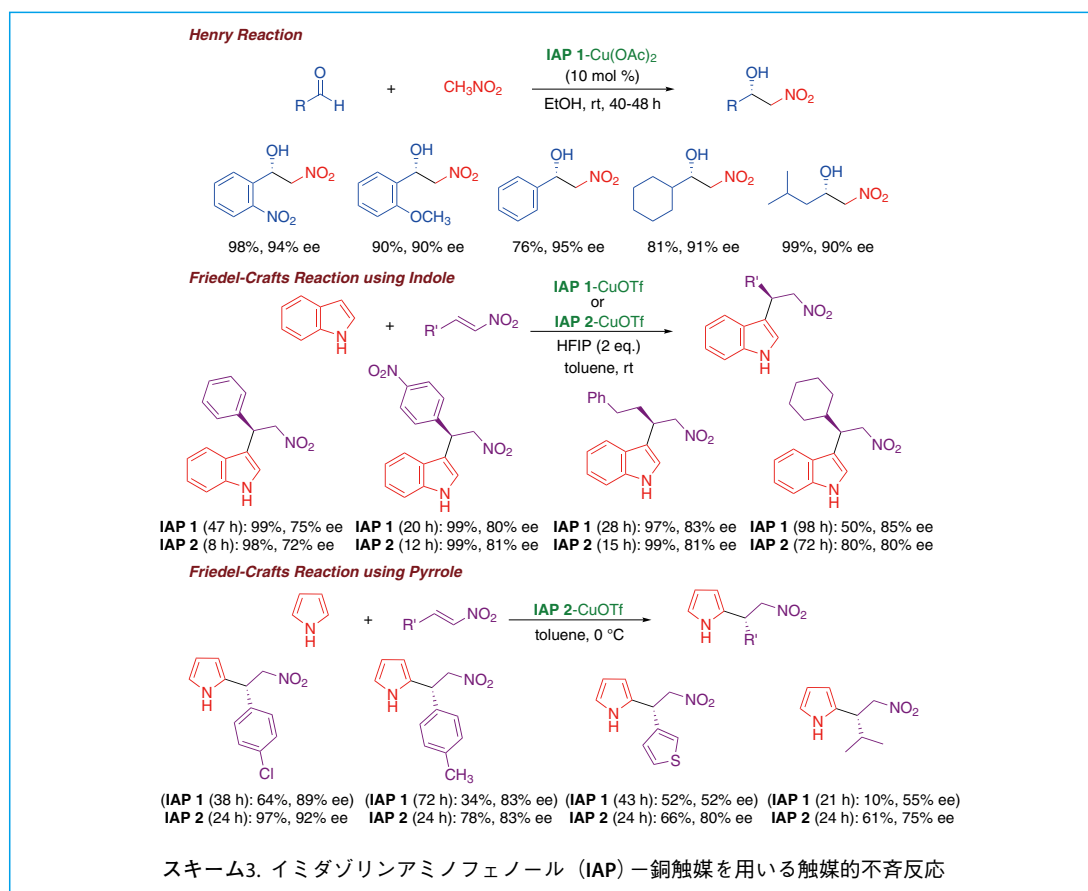
実際、**C16**に対応するイミダゾリンアミノフェノール配位子 (**IAP1**) を液相で合成し (スキーム 2), **IAP1** と酢酸銅から触媒を調製することで、不斉収率 95% ee で目的物を与える優れた触媒の不斉 Henry 反応の開発に成功した (スキーム 3- 上段) <sup>5)</sup>。



スキーム2. イミダゾリンアミノフェノール配位子 (**IAP1**) の合成 : a) (S)-phenylethylamine, KI, DMF; b) 3,5-dibromosalicyl aldehyde, NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH

新規で特徴的な不斉配位子を開発できれば、様々な反応に挑戦できる。実際、いくつかの反応を検討してみると、イミダゾリンアミノフェノール配位子 **IAP1** と CuOTf から調製した錯体がインドールのニトロアルケンへの触媒的不斉 Friedel-Crafts 反応<sup>6)</sup>にも有用である事を見いだした (スキーム 3- 中段) <sup>5)</sup>。

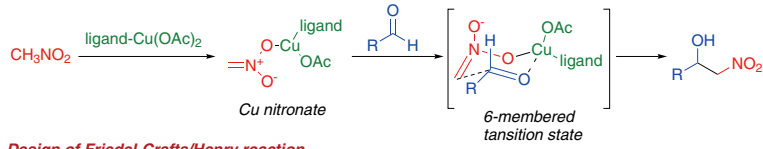
最近では、本触媒系がピロールのニトロアルケンへの触媒的不斉 Friedel-Crafts 反応<sup>7)</sup>にも有用であることを見出している (スキーム 3- 下段)。ピロールのニトロアルケンへの触媒的不斉 Friedel-Crafts 反応は、インドールに比べ反応性が低く、化学収率は中程度に留まった事から、触媒のルイス酸性を向上させるべく、フェノールのパラ位にニトロ基を導入した IAP2 とすることで、高化学収率、高不斉収率を達成している。反応によって、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール (HFIP) を添加することにより、化学収率および立体選択性が向上する場合がある。詳細は不明であるが、HFIP は反応生成物を触媒から乖離させ、触媒回転の促進に寄与していると考えている。



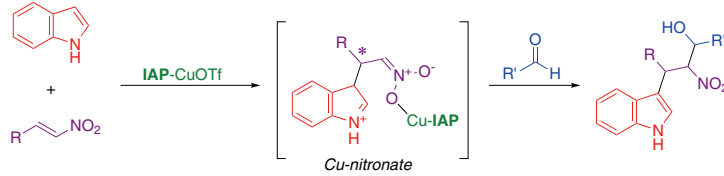
## イミダゾリンアミノフェノール (IAP) –銅錯体を用いる触媒的不斉 Friedel – Crafts/Henry (FCH) 反応及び触媒的不斉 Friedel – Crafts/Protonation (FCP) の開発

さて、触媒のライブラリーを構築し、CDによる迅速解析システムにより、新たな触媒を開発することはできた。次の目標は、新たな触媒反応の開発である。ここで、Friedel-Crafts 反応の中間体が Henry 反応の中間体である銅-ニトロナートとなることに着目した (スキーム 4)。酢酸銅を触媒に用いる不斉 Henry 反応では、酢酸イオンが塩基として働いてニトロアルケンからプロトンを引き抜き、銅-ニトロナートを形成し、アルデヒドが銅イオンに配位する六員環遷移状態を経て反応が進行する機構が提唱されている<sup>4)</sup>。そこで、インドール、ニトロアルケン、アルデヒドを用いた3成分タンデム Friedel-Crafts/Henry 反応の開発を行うこととした。

**Mechanism of Cu-catalyzed Henry reaction**



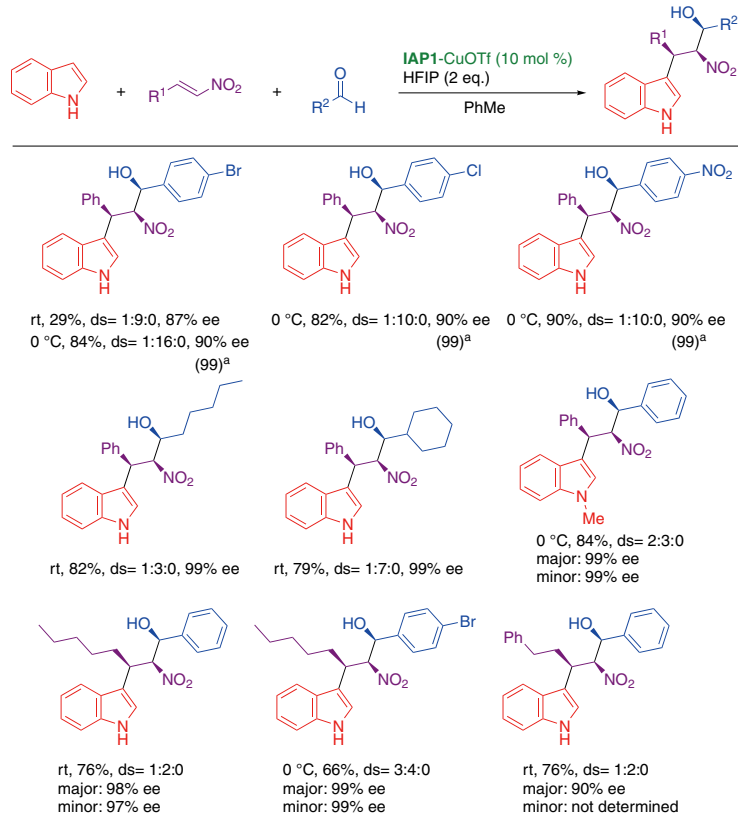
**Design of Friedel-Crafts/Henry reaction**



スキーム4. タンデムFriedel-Crafts/Henry反応の設計

触媒的不斉タンデム反応は、高度に制御された連続する立体中心を一段階で構築できる大変有用な反応である。計画通りに、イミダゾリンアミノフェノール配位子 **IAP-1** と CuOTf からなる錯体を触媒に用いることで、Friedel-Crafts/Henry 反応の開発に成功し、鎖上の3連続不斉中心を高度に制御することができた<sup>8)</sup>。

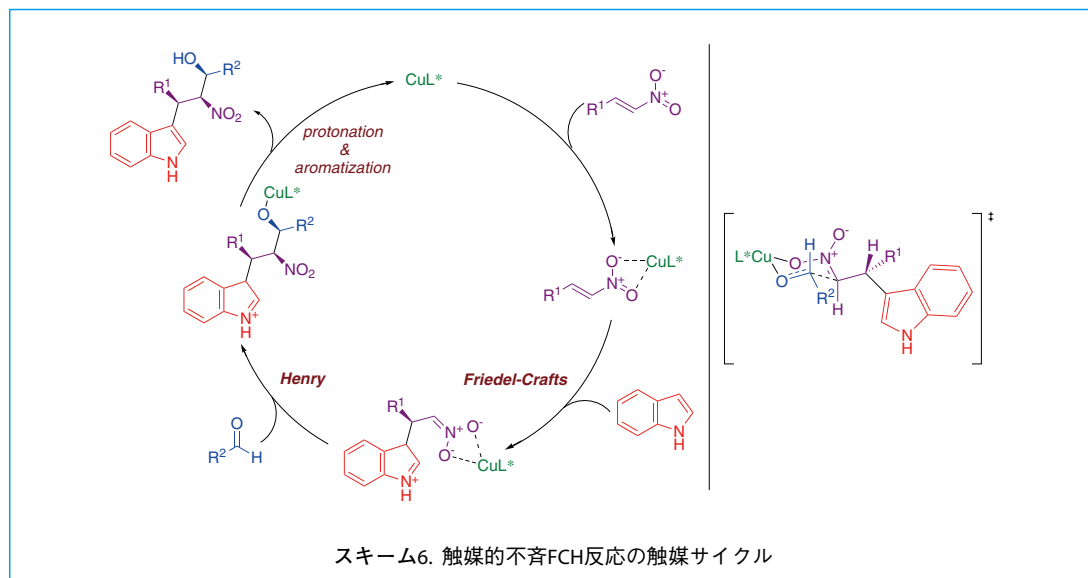
HFIP を 2 等量添加する最適条件にて、基質一般性の検討を行った結果をスキーム 5 に示す。



<sup>a</sup> Enantiomeric excess after single recrystallization

スキーム5. 触媒的不斉Friedel-Crafts/Henry (FCH) 反応

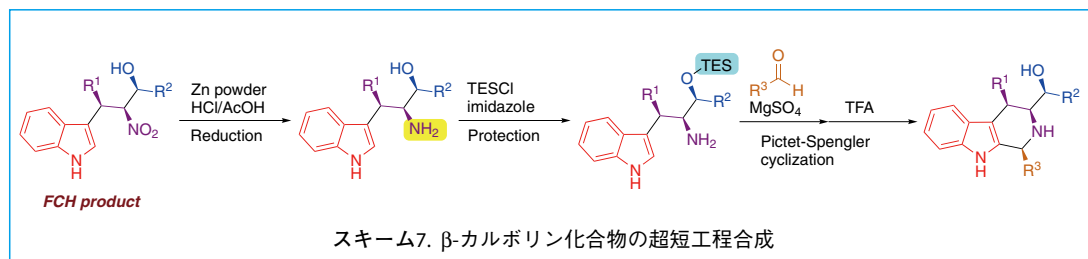
想定される反応機構をスキーム6に示す。銅触媒によりニトロアルケンが活性化され、これにインドールがFriedel-Crafts反応を起こし、銅ニトロナートが生成する。次に、銅ニトロナートのアルデヒドへのHenry反応が進行することで、銅アルコキシドが生成する。最終的にプロトン化、芳香族化を経てタンデム反応生成物が得られると共に触媒が再生する。



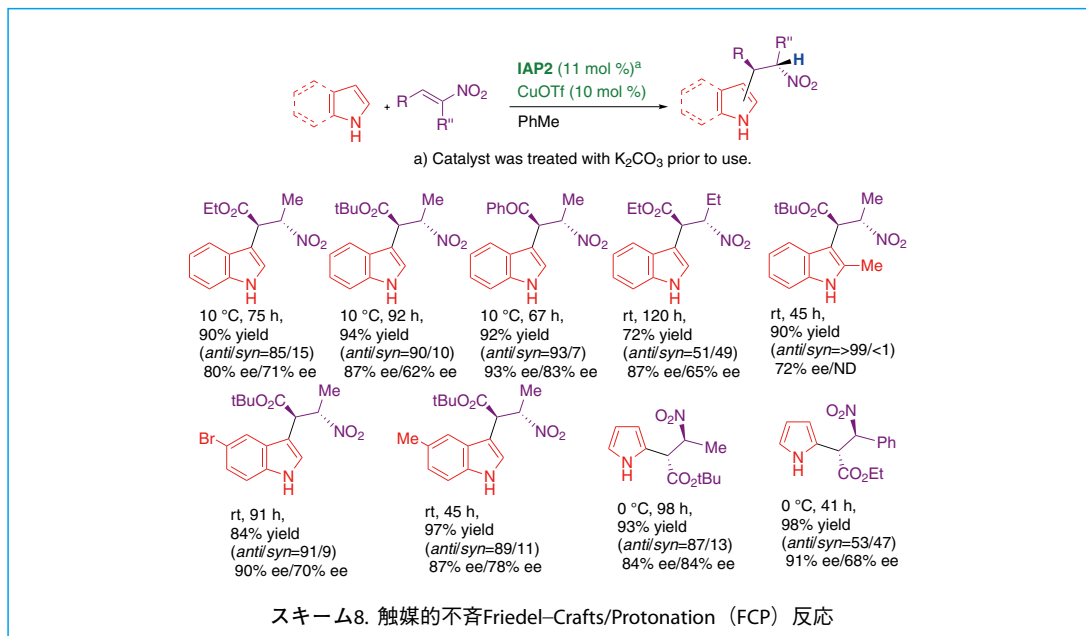
FCH反応で得られた生成物の絶対立体配置はX線結晶構造解析等により決定し、主生成物が1*R*,2*S*,3*S*の立体を有していることがわかった。

本反応においてHenry反応は*syn*-選択的である。タンデム反応により得た生成物はFriedel-Crafts反応生成物に比べ不斉収率が大幅に向上していることから、Henry反応の段階において銅ニトロナートの速度論的分割を伴って進行していることが示唆される。このことは、**IAP1**-CuOTf触媒の強いLewis酸性によって、Henry反応が六員環遷移状態に強く規制されて進行していることを示している（スキーム6-右）。

FCH生成物からは、ニトロ基を還元し、種々のアルデヒドとPictet-Spengler反応を行うことで、高度に官能基化された新規β-カルボリンアルカロイド類の合成が可能である<sup>9)</sup>。

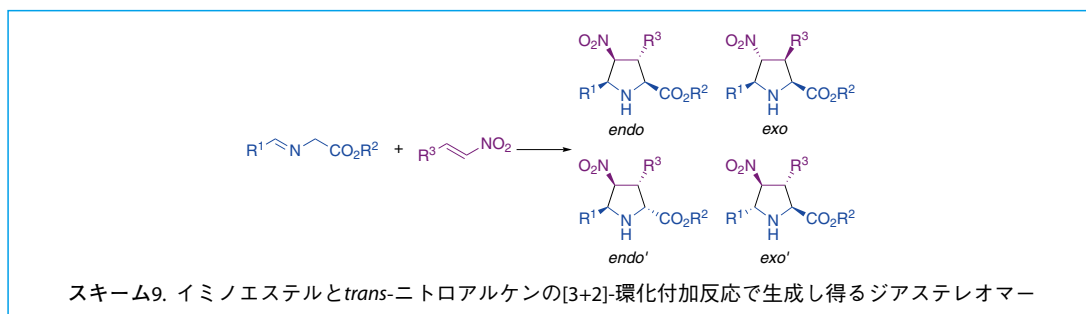


さらに最近、α位に置換基を有するニトロアルケンを用いて、触媒的不斉Friedel-Crafts/Protonation (FCP)反応の開発に成功した（スキーム8）<sup>10)</sup>。α位の置換基によりニトロアルケンの反応性は低下しているが、代わりにβ位に電子吸引性の置換基を導入することで実用的な化学収率を得ている。FCP反応は*anti*選択的に進行し、良好な不斉収率で目的化合物が得られた。



## 5 [3+2]-環化付加反応による新規光学活性ピロリジン化合物の合成

鎖上の連続不斉中心の構築に成功した後、環化合物の合成による4連続不斉中心の構築に研究を展開した。イミノエステルとアルケンを基質として用いた[3+2]-環化反応は、生物学的に重要なピロリジン環を形成する非常に有用な手段である。イミノエステルとニトロアルケンを用いる環化反応では、*trans*-体のニトロアルケンを用いる場合、4種類のジアステレオマーを与えると考えられ、それぞれ立体に応じて *endo*-体、*exo*-体、*endo'*-体、*exo'*-体と呼ばれている(スキーム9)。実際、*endo*-体、*exo*-体については優れた触媒的不斉反応が報告されている<sup>11)</sup>。しかし、*exo'*-体については、ラセミ体の合成すら報告されていなかった。

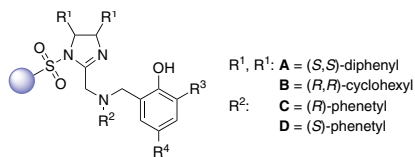


紙面の都合上、詳細は割愛するが、Ni(OAc)<sub>2</sub>を触媒に用いた際 *exo'*-体の生成を確認し、*exo'*-体が微弱ながらも他のジアステレオマーには見られないCDピークを280 nmに有するという予備知見を得た。再度、Solid-phase catalysis/CD HTSの出番である。

フェノールのパラ位にニトロ基を有する分子を含めて表1にコードされる20種の固相イミダゾリンアミノフェノール配位子を準備し、Ni(OAc)<sub>2</sub>錯体として、イミノエステルと*trans*-ニトロアルケンの[3+2]-環化付加反応を試みた。



表1. 固相イミダゾリンアミノフェノール配位子のコード表



L	R <sup>1</sup> ,R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	L	R <sup>1</sup> ,R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
L1	A	C	H	H	L9	B	C	H	H
L2	A	C	H	<i>t</i> Bu	L10	B	C	H	<i>t</i> Bu
L3	A	C	H	Br	L11	B	C	H	Br
L4	A	C	Br	Br	L12	B	C	Br	Br
L17	A	C	Br	NO <sub>2</sub>	L19	B	C	Br	NO <sub>2</sub>
L5	A	D	H	H	L13	B	D	H	H
L6	A	D	H	<i>t</i> Bu	L14	B	D	H	<i>t</i> Bu
L7	A	D	H	Br	L15	B	D	H	Br
L8	A	D	Br	Br	L16	B	D	Br	Br
L18	A	D	Br	NO <sub>2</sub>	L20	B	D	Br	NO <sub>2</sub>

イミダゾリンアミノフェノール-ニッケル不斉触媒の固相ライブラリーを用いて反応を検討したところ、280 nm での解析によって、L8-Ni(OAc)<sub>2</sub> 触媒もしくは、L18-Ni(OAc)<sub>2</sub> 触媒が強い CD ピークを与えた (図4)。

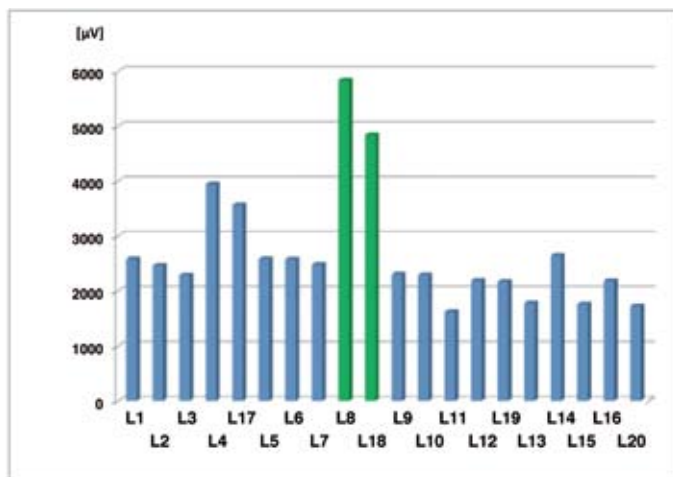
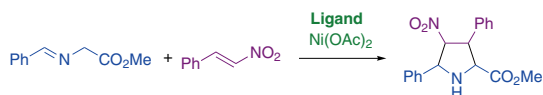
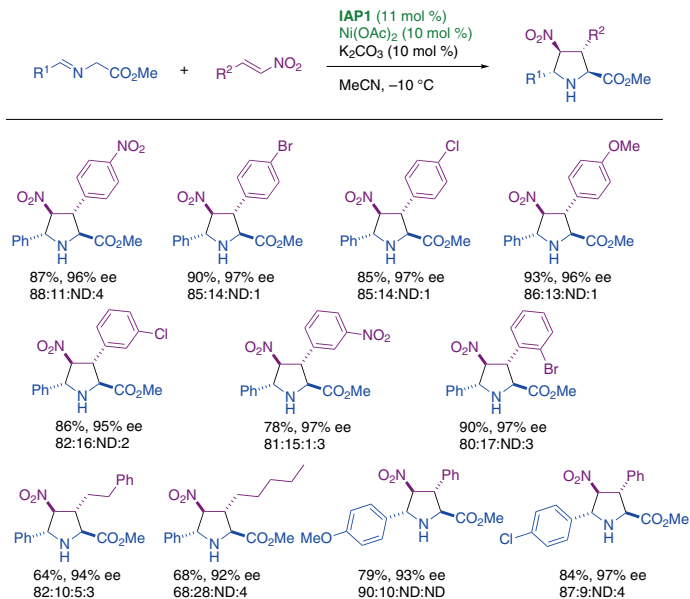


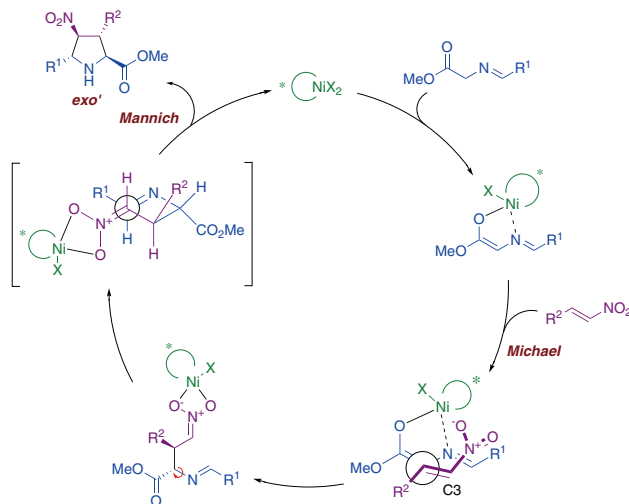
図4. 固相イミダゾリンアミノフェノール-ニッケル不斉触媒のライブラリーを用いたイミノエステルとtrans-ニトロアルケンの[3+2]-環化付加反応

結局、L8 (液層では IAP1 に対応)、L18 (液層では IAP2 に対応) が良いという結果であったが、従来法で IAP1 や IAP2 が化学収率、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性の全てにおいて優れていることを確認することは大変な労力であり、本迅速解析システムの有用性が改めて示された。IAP1-Ni(OAc)<sub>2</sub> 触媒は、世界初の *exo*-選択的な [3+2]-環化付加反応を可能にした (スキーム 10)<sup>12)</sup>。



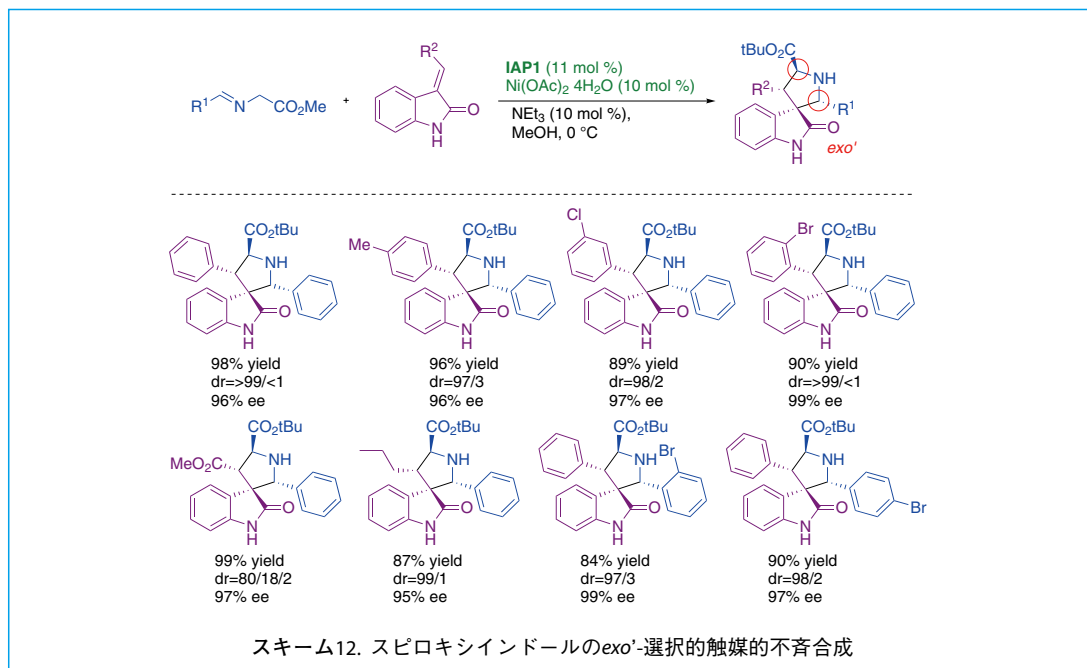
スキーム10. イミノエステルとtrans-ニトロアルケンの *exo'*-選択的触媒的不斉[3+2]-環化付加反応

一般に [3+2]-環化付加反応は、軌道の対称性によって支配される協奏的な反応と理解されるが、イミノエステルから発生するアゾメチンイミンを 1,3-双極子とする反応では、ピロリジン環上の 2 位と 5 位の置換基は同じ側を向く *syn*-体のみが得られる。これまでの報告はスキーム 9 の *endo*-体と *exo*-体であり、これらはピロリジン環上の 2 位と 5 位の置換基が *syn* の立体を有している。*exo'*-体は、2 位と 5 位の置換基が互いに反対方向を向く *anti*-体であり、協奏的な反応機構では説明できない。反応機構はスキーム 11 に示すように、段階的な Michael-Mannich 機構によって *exo'*-体が最も安定なジアステレオマーとして得られていると考えている。

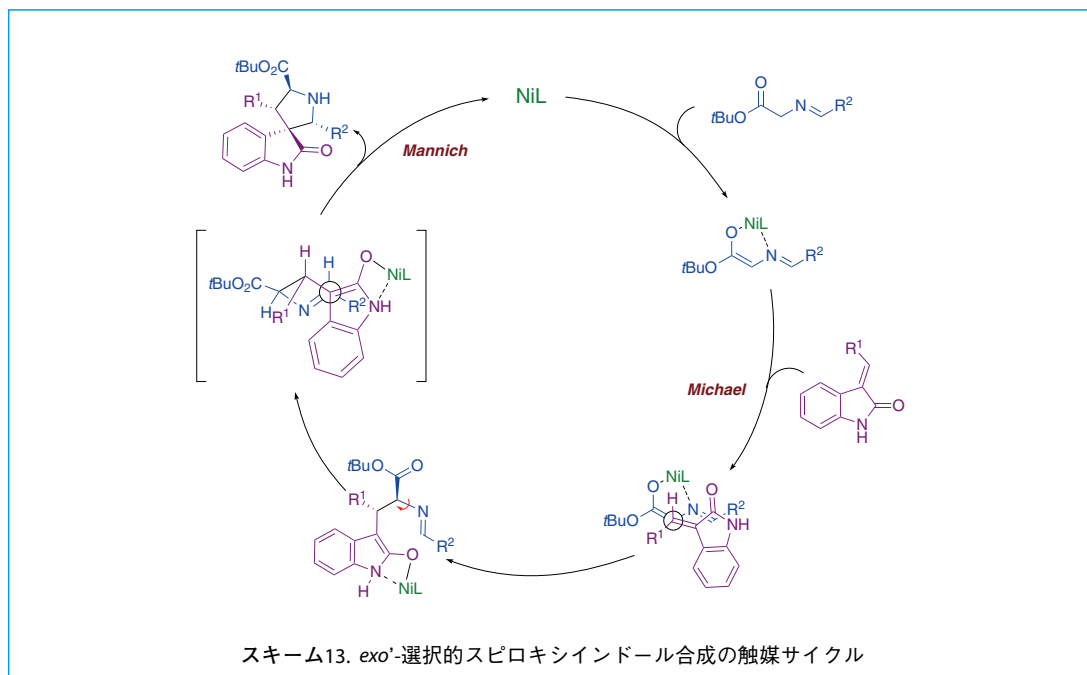


スキーム11. *exo'*-選択的 [3+2]-環化付加反応の触媒サイクル

さらに、最近この IAP1-Ni(OAc)<sub>2</sub> 触媒を用いることで、スピロキシンドールの触媒的不斉合成にも成功した (スキーム 12)<sup>13)</sup>。



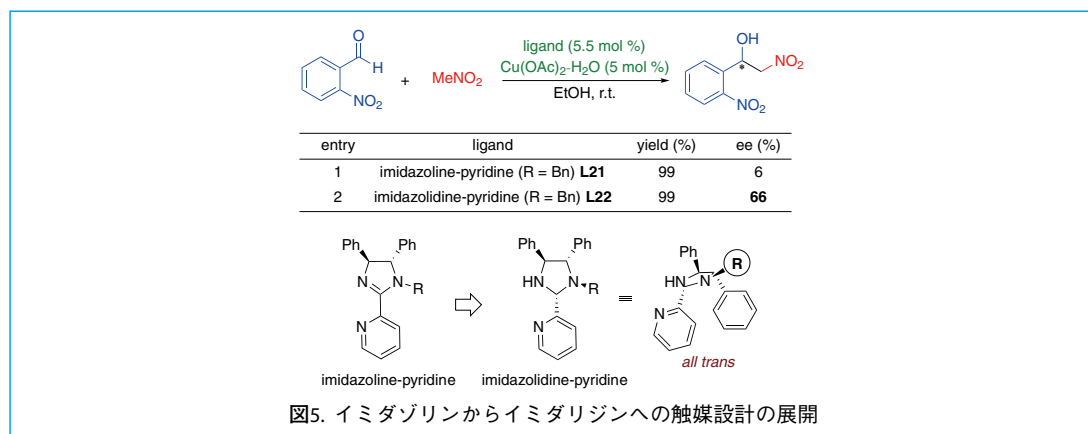
このような複雑な構造を有する化合物の生成機構もスキーム 10, 11 における [3+2]-環化付加反応のニトロアルケンをおキシンドールに置き換えて考えると、段階的な Michael-Mannich 機構によって  $exo'$ -体が最も安定なジアステレオマーとして得られていると説明できる (スキーム 13)。



## 6 イミダゾリン配位子からイミダゾリジン配位子への展開

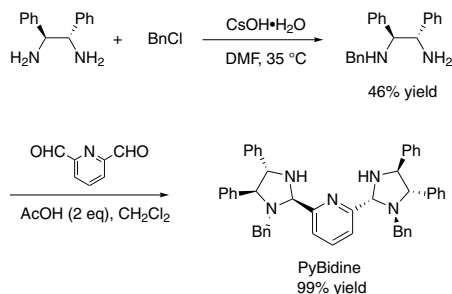
IAP1 の様な配位子を予備的知見無しに設計し、不斉触媒能を創出することは、現在の化学をもってしても大変困難であろう。コンビナトリアルケミストリー的手法を取り入れたからこそ、達成できた成果である。イミダゾリンアミノフェノール配位子の成功を基盤として、いくつかのイミダゾリン含有配位子の合成を進めた。その中で、比較的簡単な構造を有するイミダゾリンピリジン (**L21**) は、比較的容易に合成できるため、配位子の有用性が示されればその実用性は高いと考えた (図 5)。しかしながら、平面性の高い **L21** では十分な不斉環境を構築できないため、高い不斉収率で目的物を与える反応を創出することはできなかった。そこで、平面性の高いイミダゾリン配位子の二つの窒素原子に挟まれた炭素原子に着目した。イミダゾリンでは  $sp^2$  炭素であるが、これをイミダゾリジンに変化させることによって  $sp^3$  炭素を有するイミダゾリジンピリジン配位子 (**L22**) となり、より三次元的な不斉環境の構築できることが期待できる (図 5)。しかし、この  $sp^3$  の炭素は新たな不斉中心となるため、配位子として用いるためには、高立体選択的な合成が必要となる。この問題は、合成段階で原料のジフェニルエチレンジアミンのフェニル基のかさ高さを考慮し、R に比較的に大きなアルキル基を導入すれば、立体反発を駆動力として目的とするイミダゾリジンピリジンをジアステレオ選択的に得られると考えた。すなわち、光学活性ジアミン上の置換基から立体反発を避けるように立体制御が「リレー」されることによって、“all trans” の立体を最安定構造として有するようにデザインした。

安定性に対する危惧が先入観としてあったためか、イミダゾリジン骨格を有する有用な不斉触媒の開発研究は少なかったが、実際に検討を行ってみると、電子不足な芳香族アルデヒドを用いることで容易にイミダゾリジン環が構築でき、配位子として十分な安定性を有していることがわかった。例えば、ピリジン環は電子不足な芳香環であるため、ピリジルアルデヒドとジフェニルエチレンジアミンのモノベンジル化体の縮合反応により **L22** を高収率で得ることができた。X線結晶構造解析により、計画通りの立体を有していることを確認した。この **L22** は、触媒的不斉 Henry 反応において **L21** よりも優れた不斉誘起能を示した (図 5)。十分に高い選択性とはいえないが、イミダゾリジン配位子の優位性を示している<sup>14)</sup>。



## 7 ビスイミダゾリジンピリジン (PyBidine) の開発

そこで、 $C_2$ 対称な配位子の開発を目指した。モノベンジルジアミン二分子を2,6-Pyridinedicarboxaldehydeと反応させることで、定量的に目的の新規ビスイミダゾリジン配位子 bis(imidazolidine)pyridine (PyBidine の名称を与えている) を合成することに成功した (スキーム 14)。



スキーム14. Bis(imidazolidine)Pyridine配位子 (PyBidine) の開発

この PyBidine は様々な金属塩と容易に錯体を形成する。二価の銅トリフラートとの金属錯体をトルエン溶媒中で再結晶し、得られた単結晶を X線結晶構造解析で構造を確認した (図 6)。ここでもイミダゾリジン環上の全ての置換基が *trans* に配置している。また、そのイミダゾリジン環は、銅イオンの織りなす平面四配位に対して二つのイミダゾリジン環がほぼ直角に芹たった「衝立構造」を有していることが分かった (銅イオンの四配位平面とイミダゾリジン環が形成する二面角 (A,B) は 117.5° および 93.2°)。しかも、重要なことに X線結晶構造解析によって、イミダゾリジン環は窒素上の水素を保持して金属に配位していることが確認できた。この水素は、X線結晶構造解析において、計算による導出ではなく、実際に観測されている。

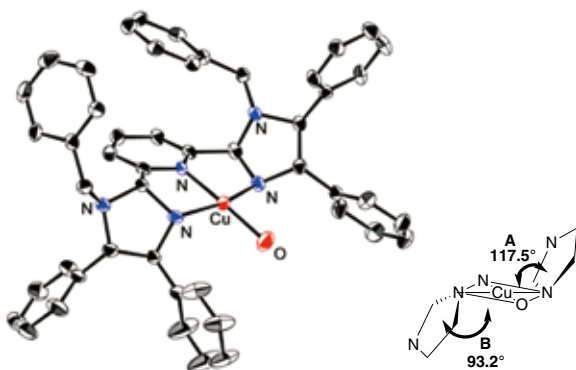
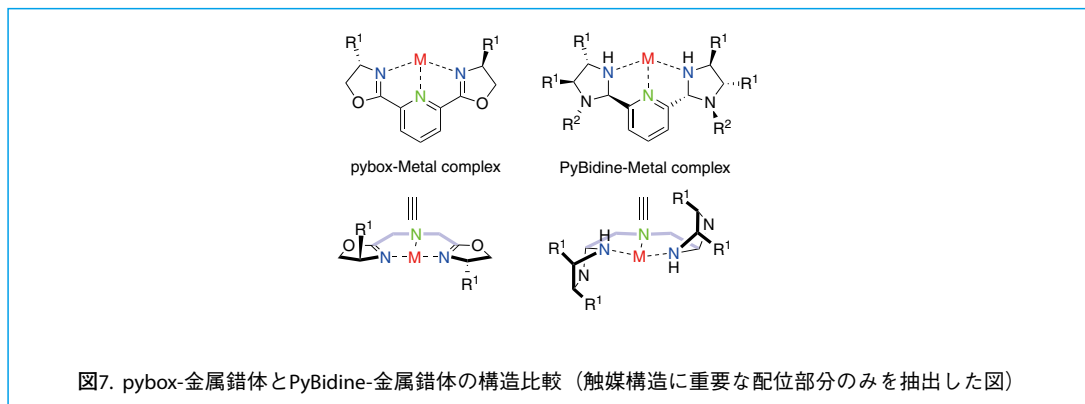
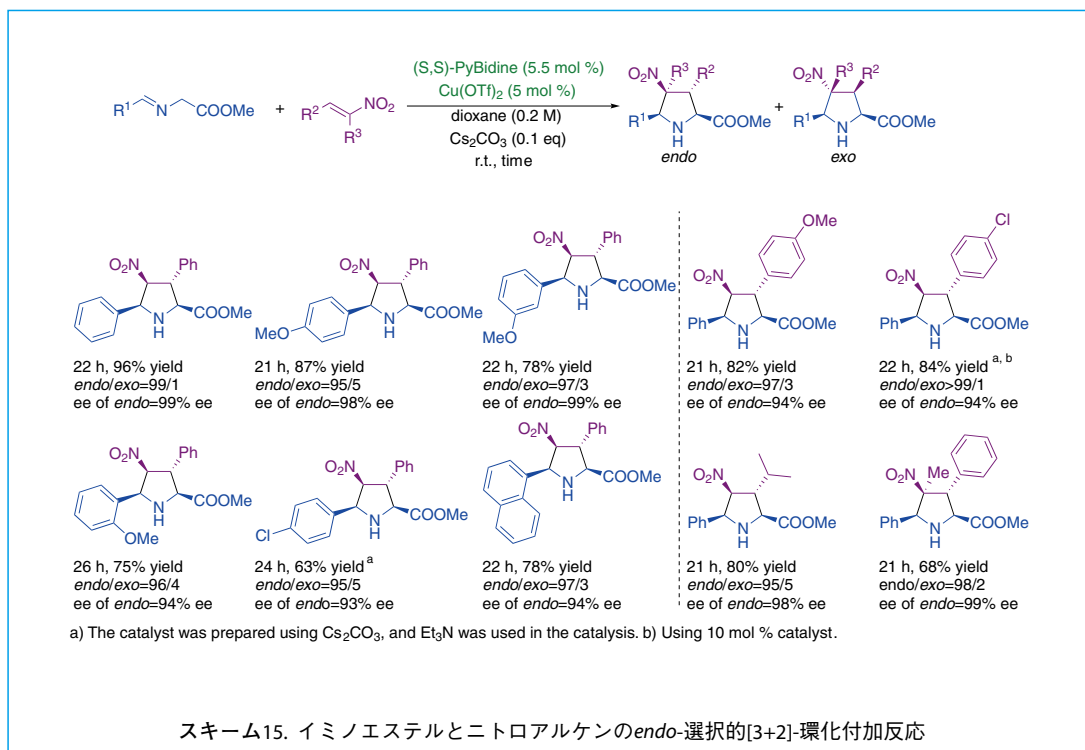


図6. PyBidine-Cu(OTf)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O錯体のX線結晶構造解析 (トリフラートアニオンならびに水素原子は省略している)

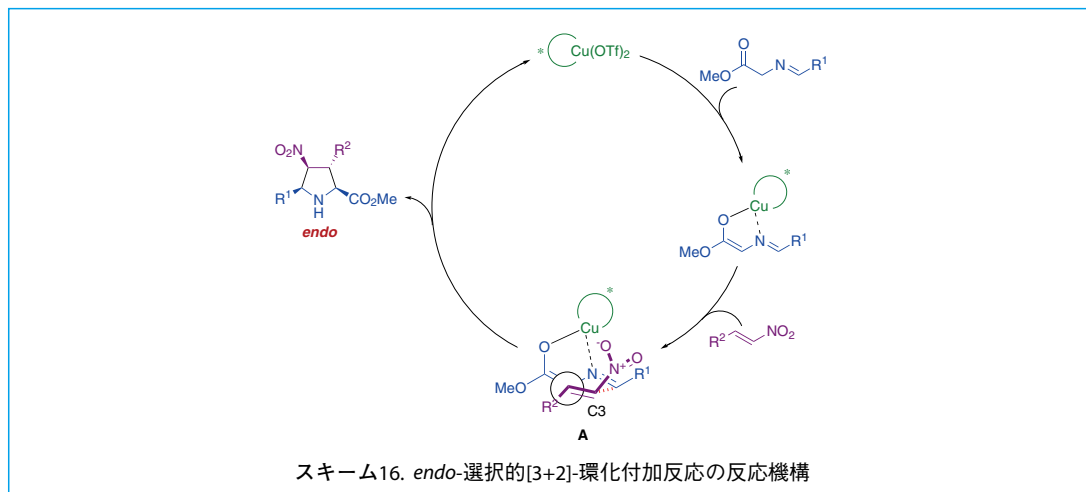
PyBox<sup>15)</sup>に代表されるビスオキサゾリン配位子では、配位に供されるオキサゾリン環は中心金属イオンの織りなす配位平面と同一平面に位置している (図 7)。オキサゾリン環内の窒素原子は sp<sup>2</sup> であり、結果としてオキサゾリン環は金属イオンのもつ配位平面内に平坦に広がっていたと理解できる。このため、ビスオキサゾリン配位子-金属触媒では、不斉環境はオキサゾリン上の置換基によって構築されてきた。光学活性なアミノ酸の不斉炭素を不斉環境の発現に用いることができるという点で優位性をもっているが、不斉環境が不十分になってしまう可能性が内在していた。今回の PyBidine の分子設計では、二つの窒素に挟まれる炭素原子を sp<sup>3</sup> 炭素に変え、加えて配位する窒素を sp<sup>3</sup> にすることで、安定な錯体構造を乱すことなくイミダゾリジン環自体を配位平面に垂直方向に芹たてて配置しており、従来にない強固な不斉環境の構築が期待できる。



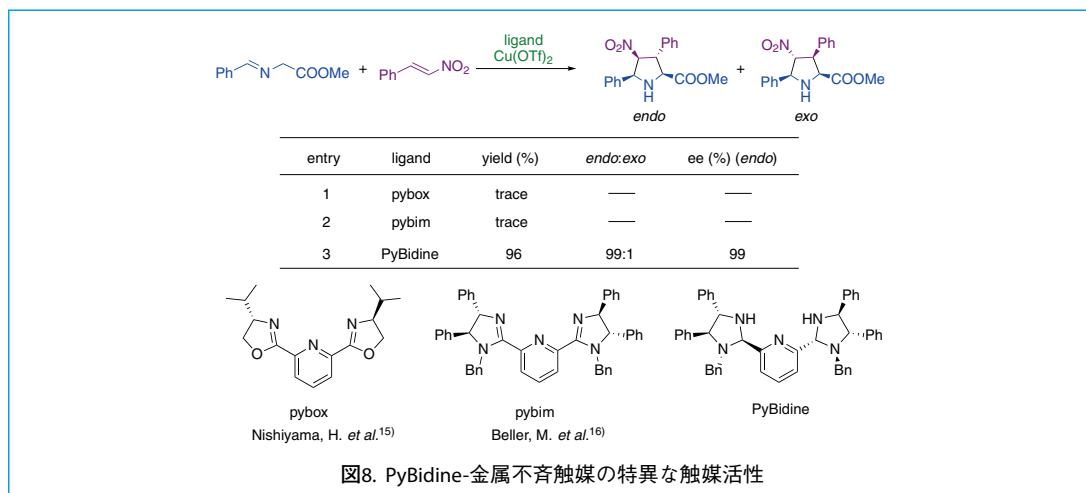
このようにして開発した PyBidine-Cu 触媒を用い、イミノエステルとニトロアルケンの 1,3- 双極子環化反応を行い、高 *endo*- 選択的に最高 99% ee の不斉収率で目的のピロリジン化合物を合成することに成功した（スキーム 15）<sup>17)</sup>。



この高い *endo*- 選択性は、イミノエステルの銅エノラートがニトロアルケンに求核付加する際、銅イオンの高いルイス酸性がニトロアルケンのニトロ基を保持して進行し、スキーム 11 で見たような環状遷移状態の開環を経ることなく [3+2]- 環化付加反応が進行しているためと考えている（段階的な反応機構と考えているが、協奏的な反応機構を完全に否定するものではない）。



大変興味深いことに、同じ条件で pybox や pybim 配位子を用いて反応を行っても化学収率、不斉収率ともに低いものであった (図8)。PyBidine- 金属不斉触媒が「立体的に深い」反応場を形成していることから、高い不斉誘起能を有することは理解しやすいが、そのような“込み入った”反応場が高い触媒活性を示すことは不思議である。おそらくは、PyBidine- 金属錯体において、配位窒素上のプロトンが水素結合によって反応基質の活性化と配向性を制御しているために高い触媒活性が発現していると考えている。



## 8 おわりに

以上のように、独自に開発した「固相触媒反応の円偏光二色性検出による不斉触媒の迅速解析システム (Solid-phase Catalysis/CD HTS) を用いて、イミダゾリンアミノフェノール (IAP) - 金属不斉触媒の探索に成功した研究を紹介した。紙面の都合上、触れることができなかったが、本迅速解析システムは広範な反応に適用でき、新規で斬新な触媒開発を強力に支援することができる。不斉触媒の開発に限定されることなく、このような探索研究の手法が多方面で活用されるのであれば、研究者として大変な喜びとするところである。

また、イミダゾリンを基盤にしてイミダゾリジン配位子に展開し、ピスイミダゾリジンピリジン (PyBidine) の開発に至った研究も紹介した。

新しい触媒の開発が、新規な分子骨格構築に繋がっていると感じて頂ければ幸いである。現在、このようにして世界で初めて合成できるようになった光学活性化化合物を用いて、新規な生物活性物質を創出すべく、さらに研究を展開している。

## 謝辞

今回紹介した研究は、千葉大学に赴任してから、新規に実施したものである。これらの研究成果は、多くの学生が日夜実験に励んでくれた賜物であり、彼らの努力に謝意と敬意を表します。特に、本稿の中で紹介した研究に関しては、横山直太氏、阿波田篤子氏、和才真希子氏、渡邊雅彦氏、三代亜沙美氏、鈴木久仁子氏らが中心となって研究を行った成果である。

また、本研究は、科学研究費補助金「若手研究A、基盤研究B、特定領域研究」、新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) より支援を受けて実施したものであり、ここに深謝致します。

## 文献

- 1) T. Arai, M. Watanabe, A. Fujiwara, N. Yokoyama, A. Yanagisawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5978–5981.
- 2) (a) K. Ding, A. Ishii, K. Mikami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 497–501. (b) K. Mikami, R. Angelaud, K. Ding, A. Ishii, A. Tanaka, N. Sawada, K. Kudo, M. Senda, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 730–737. (c) M. T. Reetz, K. M. Kühling, H. Hinrichs, A. Deege, *Chirality* **2000**, *12*, 479–482. (d) J. Long, J. Hu, X. Shen, B. Ji, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10–11.
- 3) M. Shibasaki, H. Gröger, in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*; ed. by E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, **1999**, Chapter 29.3.
- 4) D. A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw, C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692–12693.
- 5) T. Arai, N. Yokoyama, A. Yanagisawa, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2052–2059.
- 6) T. B. Poulsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903–2915.
- 7) N. Yokoyama, T. Arai, *Chem. Commun.* **2009**, 3285–3287.
- 8) T. Arai, N. Yokoyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4989–4992.
- 9) T. Arai, M. Wasai, N. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2909–2912.
- 10) T. Arai, A. Awata, M. Wasai, N. Yokoyama, H. Masu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5450–5456.
- 11) (a) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863–909. (b) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 3235–3285.
- 12) T. Arai, N. Yokoyama, A. Mishiro, H. Sato, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7895–7898.
- 13) A. Awata, T. Arai, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8278–8282.
- 14) T. Arai, K. Suzuki, *Synlett* **2009**, 3167–3170.
- 15) H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh, *Organometallics* **1989**, *8*, 846–848.
- 16) S. Bhor, G. Anilkumar, M. K. Tse, M. Klawonn, C. Döbler, B. Bitterlich, A. Grotevendt, M. Beller, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3393–3396.
- 17) T. Arai, A. Mishiro, N. Yokoyama, K. Suzuki, H. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5338–5339.

### 執筆者紹介

荒井 孝義 (Takayoshi Arai) 千葉大学 大学院 理学研究科 教授

【ご経歴】 1995年3月東京大学大学院薬学系研究科後期博士課程中退、1995年4月-1997年9月東京大学大学院薬学系研究科助手、1997年10月-2003年3月大阪大学産業科学研究所助手、2003年4月-2007年3月千葉大学理学部化学科助教授、2007年4月-2010年3月千葉大学大学院理学研究科准教授、2010年4月より現職。この間2001年1月-2002年3月日本学術振興会海外特別研究員 (米国 Harvard 大学 Schreiber 教授)

【専門分野】 有機合成化学、触媒的不斉合成、環境調和型反応