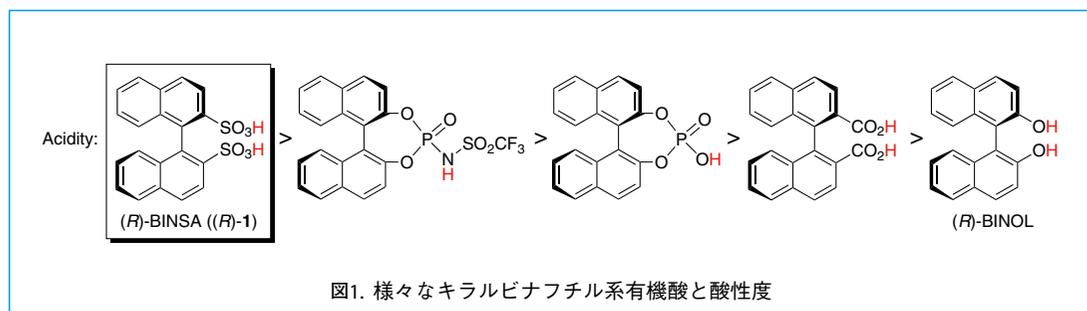


キラルビナフチルジスルホン酸を鍵とする 分子触媒設計の新機軸

名古屋大学 大学院 工学研究科 准教授 波多野 学
 名古屋大学 大学院 工学研究科 博士研究員 西川 圭祐
 名古屋大学 大学院 工学研究科 教授 石原 一彰*

1 はじめに

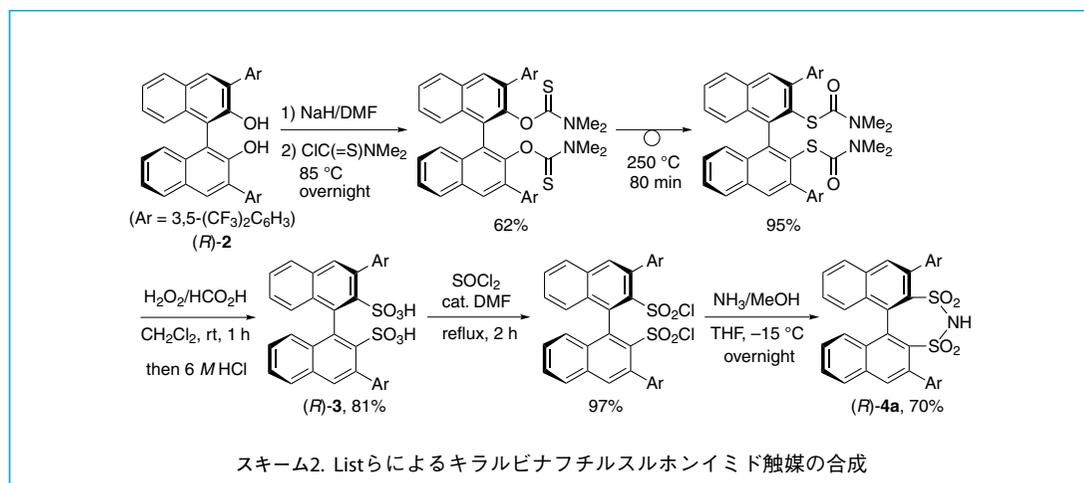
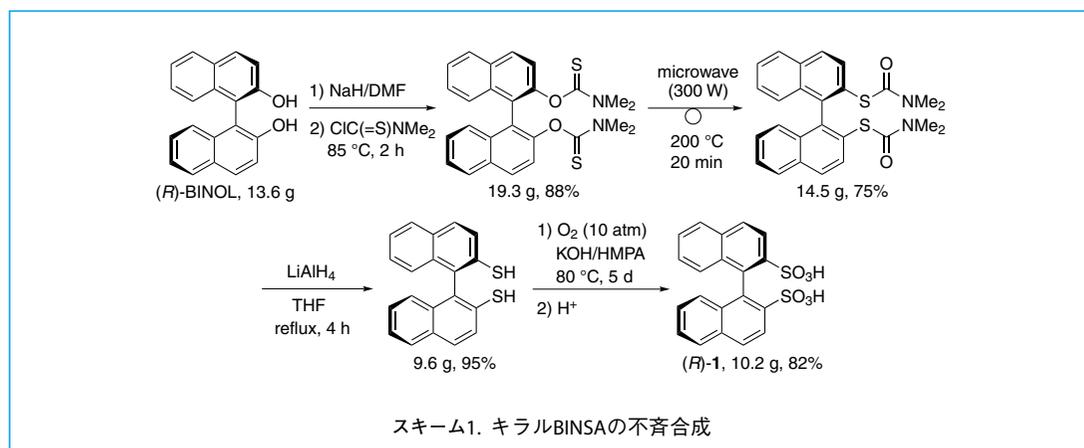
アミノ酸をはじめとする天然物や医薬品の多くは光学活性体で、両鏡像体間で生理活性は大きく異なる。従って、現在の有機合成化学においては、一方の光学活性体のみを選択的に効率良く合成するための触媒的不斉合成法の更なる発展が必要不可欠である。なかでも、酸性プロトンを持つ C_2 対称なキラルビナフチル化合物は、金属イオンに対するキラル配位子やキラル有機分子触媒として優れた機能を発揮し、多くの不斉触媒反応で用いられている (図 1)。これらの Brønsted 酸触媒は、天然のキラル源とは異なり、両鏡像体が安価に入手容易な人工分子である (*R*)- または (*S*)- 1,1'-ビナフチル-2,2'-ジオール (BINOL) から合成できるため、所望する反応生成物の絶対立体配置に合わせて鏡像体を使い分けられる¹⁾。一般的に、触媒における Brønsted 酸性の強さは触媒活性を特徴づける大きな要因となる。そこで我々は、カルボン酸²⁾、リン酸³⁾、リン酸イミド⁴⁾よりも遥かに酸性の強い官能基であるスルホン酸に着目し、その酸性度に見合った高い触媒活性が期待できるキラル 1,1'-ビナフチル-2,2'-ジスルホン酸 (BINSAs) を開発した⁵⁾。本稿では、我々が取り組んできたキラル BINSAs の開発およびキラル有機塩または金属塩触媒として用いる種々の不斉触媒反応の開発について紹介したい。



2 キラル BINSAs の不斉合成法

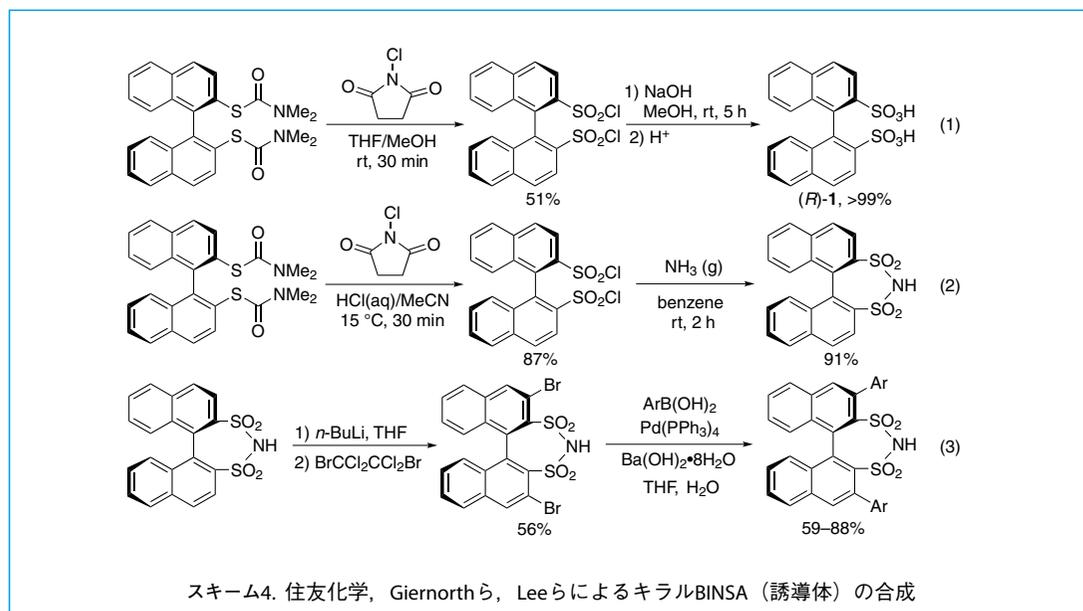
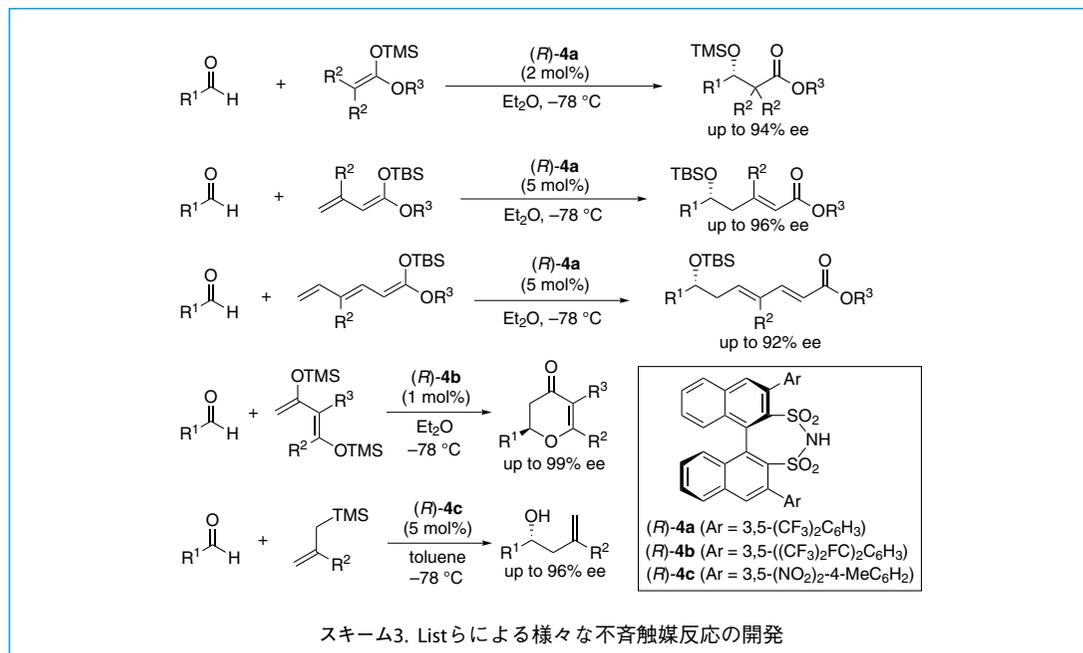
BINSAs は、1928 年に Barber, Smiles が 1-ヨードナフタレン-2-スルホン酸カリウムの銅による Ullmann カップリング反応で初めてラセミ体を合成した既知化合物である⁶⁾。我々は、そのあと 80 年の時を隔てて、(*R*)-BINOL から (*R*)-BINSAs ((*R*)-1) の不斉合成を達成した (スキーム 1)⁷⁾。具体的には、(*R*)-BINOL の *O*-チオカルバモイル化、引き続きマイクロ波照射下での Newman-Kwart 転位による *S*-チオカルバモイルへの変換、チオールへの還元、酸素 (10 気圧) / KOH 条件でのスルホン酸塩への酸

化、カリウム塩のプロトン交換の5段階を経て (*R*)-1 を合成した。各段階とも比較的高収率で目的の生成物に変換でき、グラムスケールでの合成が可能である。なお、ちょうど同時期に、List らは我々とは独立に (*R*)-1 を用いるアシルシアノ化反応と細見-櫻井反応を報告しているが、有意なエナンチオ選択性は発現していない (<5% ee)⁸⁾。その後、List らは 3,3' 位に電子求引性置換基を有するキラル BINOL (2) から、対応するキラル BINSAs (3) を経由して、新規キラルピナフチルスルホンイミド (4) を合成した (スキーム 2)⁹⁾。そして、List らは 4 をキラル Brønsted 酸触媒として用い、向山アルドール反応、ビニロガス向山アルドール反応、ヘテロ-Diels-Alder 反応、細見-櫻井反応を次々と開発した (スキーム 3)^{9,10)}。こうした List や我々のキラル BINSAs 誘導体の開発がきっかけとなって、続々と他の研究グループも参入し始め、キラル BINSAs 関連の研究分野は一気に活気づいた⁹⁻¹³⁾。



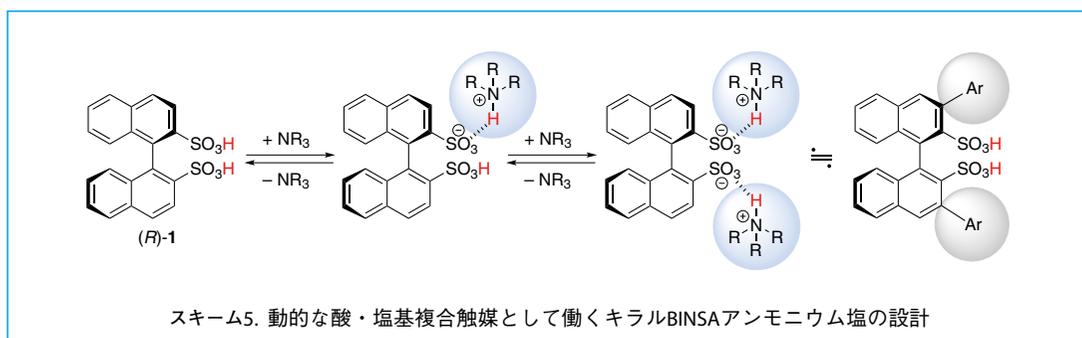
興味深いことに、我々が BINSAs 合成法を発表した 2008 年に、住友化学からも BINSAs の合成特許が出ている¹²⁾。我々の合成法ではチオールからスルホン酸への酸化において酸素加圧条件を必要としたが、住友化学の合成法では、*S*-チオカルバモイル体に対して *N*-クロロスクシンイミド (NCS) を用いる方法が開発されている (スキーム 4, 式 1)。酸素に比べ高価な NCS を必要とするものの、温和な条件下、短時間で反応が進行する点で魅力的である。また、翌 2009 年に Giernorth らはアンモニアを用いるキラルピナフチルスルホンイミドの合成を報告しているが (スキーム 4, 式 2)¹³⁾、この方

法は前述の住友化学（スキーム 4，式 1）¹²⁾ および Listら⁹⁾の方法（スキーム 2）と本質的に同一である。また，翌 2010 年の Lee らによるキラルピナフチルスルホンイミドへの 3,3' 位の臭素化，続く鈴木-宮浦カップリング反応を経るキラル 3,3'-ジアリールピナフチルスルホンイミドの開発は，非電子吸引性の芳香環も収率良く導入できることから汎用性が高い（スキーム 4，式 3）¹⁴⁾。



3 キラル BINSA アンモニウム塩触媒の創製

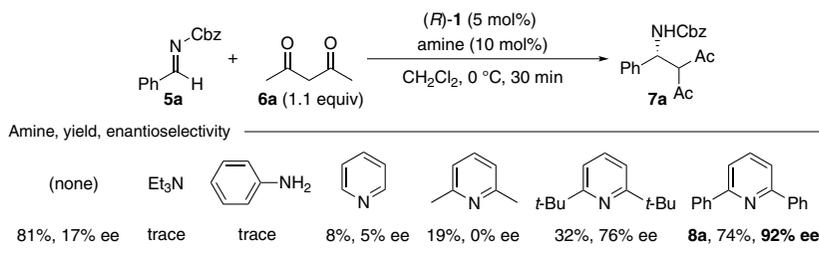
キラルな酸とアキラルなアミンを反応系中で組み合わせて生じるキラル BINSA アンモニウム塩は、酸・塩基間の分子間水素結合又はイオン結合を駆動源とする動的な酸・塩基複合触媒¹⁵⁾となる(スキーム5)。この際、組み合わせるアミンを適切に選ぶことで、反応系中で容易に触媒の酸性度と3,3'位の置換基に相当する立体効果を一挙に調節できる。キラル BINSA にアキラルなアミンを加えるだけで触媒調製ができるため、通常ならば時間がかかる触媒スクリーニングが短時間でこなせる。こうした触媒探索の簡便さゆえ、本触媒は特定の基質や反応剤に対する最適な反応活性や立体選択性の制御が期待できるテラーメイド触媒としての資質を持つといえる。なお、3,3'位に置換基を持たない BINSA は高極性であり、一般有機溶媒に対する溶解性が低いが、アンモニウム塩にすることで非極性溶媒にも容易に溶ける性質に変化する。



4 キラル BINSA ピリジニウム塩触媒を用いる直截的不斉 Mannich 型反応の開発

まず、合成した (*R*)-BINSA ((*R*)-1) を評価するために、モデル反応として寺田らが報告したアルジミン (5a) とアセチルアセトン (6a) との直截的不斉 Mannich 型反応を検討した^{3b,7)}。5 mol% の (*R*)-1 のみを用い、ジクロロメタン溶媒中、0 °C で反応させた結果、81% で目的生成物 (7a) を得たが、エナンチオ選択性は 17% ee と低かった。次に (*R*)-1 (5 mol%) と様々な第3級アミン (10 mol%) をモル比 1:2 で調製し、キラル酸・塩基複合触媒として用いた。予備実験の結果、トリアルキルアミンのような塩基性の高いアミンを用いると反応性が低く、アニリン系のアミンは自身が Friedel-Crafts 反応を起こしたため、アミンとしてはピリジン系のアミンを選択した。検討の結果、2,6位にかさ高い置換基を導入したピリジンを用いた場合、エナンチオ選択性が大幅に向上した。特に2,6-ジフェニルピリジン (8a) を用いた場合、74% 収率、92% ee という最も良い結果を与えた。

表1. 直截的不斉Mannich型反応におけるキラルBINSAアンモニウム塩触媒の最適化



次に, (*R*)-1 (5 mol%) に対する 2,6-ジフェニルピリジン (8a) の当モル量の最適化を行った (表 2)。その結果, 8a の添加量を増やしていくと, 0.75 当量で大きく向上し, 1.5 ~ 2.5 当量の際に 90% ee 以上の選択性を発現した。一方, 8a を 3 当量以上加えると収率, エナンチオ選択性ともに低下した。混合比に比較的広い最適幅が見られたのは, スキーム 5 に示したように (*R*)-1 と 8a の間に錯体形成の動的な平衡があるためと考えられる。現在のところ, 反応系中で真の活性種として働いているのは, 触媒活性部位となるスルホン酸を一つ残した (*R*)-1:8a = 1:1 錯体と推定している。8a の比較的弱い塩基性とかさ高さを考慮すると, いかなる調製比であっても遊離の 8a が存在し, 1.5 ~ 2.5 当量加えたときによく十分量の (*R*)-1:8a = 1:1 錯体が系中で生成すると考えられる。逆に, 8a を 0.75 当量用いた結果からは, (*R*)-1:8a = 1:1 未満の調製比であっても少量ながら生成した 1:1 錯体の触媒活性が高いことが強く示唆される。

表2. 直截的不斉Mannich型反応におけるキラルBINSIAアンモニウム塩触媒の最適化

(<i>R</i>)-1:8a _n	yield (%)	ee (%)	(<i>R</i>)-1:8a _n	yield (%)	ee (%)
(<i>R</i>)-1	81	17	(<i>R</i>)-1:8a _{1.5}	84	90
(<i>R</i>)-1:8a _{0.25}	82	17	(<i>R</i>)-1:8a ₂	74	92
(<i>R</i>)-1:8a _{0.5}	83	34	(<i>R</i>)-1:8a _{2.5}	76	95
(<i>R</i>)-1:8a _{0.75}	81	79	(<i>R</i>)-1:8a ₃	68	86
(<i>R</i>)-1:8a	82	84			

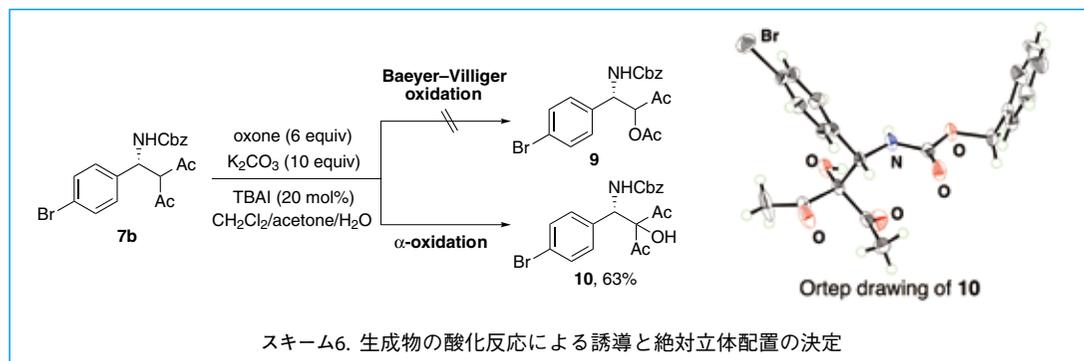
さらに, 1.5 当量のアルジミン存在下, 乾燥剤として MgSO₄ を用いることで (*R*)-1:8a₂ の触媒量を 1 mol% まで下げることが可能となった。そこで, 様々なアルジミン (5) と 1,3-ジケトン (6) との直截的不斉 Mannich 型反応を検討した (表 3)。オルト・メタ・パラ置換, 電子供与性基, 電子求引性基を有する様々な芳香族アルジミンにおいて高収率, 高エナンチオ選択的に目的の付加体 (7) を得ることができた。チオフエンのような複素環を持つアルジミンでも円滑に反応が進行し, 高エナンチオ選択的に対応する生成物を得た。アセチルアセトン (6a) 以外にも, 3,5-ヘプタンジオンや 1,3-ジフェニル-1,3-プロパンジオンにも適用できた。また, 付加体に不斉第 4 級炭素が生じる環状 1,3-ジケトン を基質として用いた場合にも, 高い立体選択性が発現した。

表3. キラルBINSIAピリジニウム塩触媒を用いる直截的不斉Mannich型反応

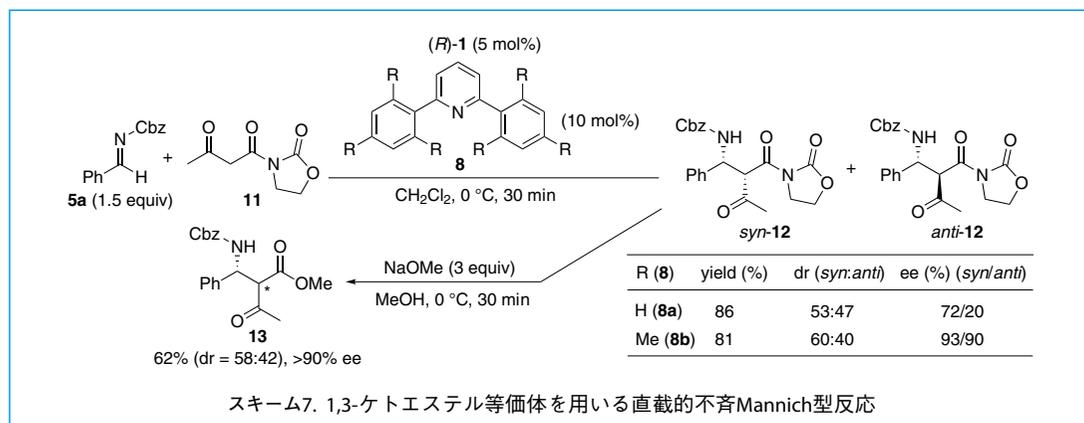
Product, yield, and enantioselectivity

7a, 91%, 90% ee	99%, 84% ee	99%, 96% ee	99%, 89% ee	95%, 96% ee	7b, 92%, 98% ee
99%, 96% ee	98%, 98% ee	95%, 95% ee	>99%, 84% ee	98% (syn/anti = 83/17)	91% ee (syn/96% ee (anti)

生成物の誘導の一環として、得られた生成物の一つ (7b) を Oxone® で酸化したところ、予期した Baeyer-Villiger 反応生成物 (9) ではなく^{3b)}、 α 位が酸化された生成物 (10) を 63% 収率で得た (スキーム 6)。この生成物 10 の X 線構造解析により、生成物の絶対立体配置を決定した。



さらに、合成的に有用な求核剤として 1,3-ケトエステル等価体であるオキサゾリジノンを有する化合物 11 を用いて検討した (スキーム 7)。その結果、当初より用いていた (*R*)-1•8a₂ 触媒では低いエナンチオ選択性にとどまった。そこで、テラーメイド触媒の利点を活かして、再度ピリジンの最適化を行った結果、8a よりもさらにかさ高い 2,6-ジメシチルピリジン (8b) を用いた場合、90% ee 以上にエナンチオ選択性を向上させることができた。このように、キラル BINSА アンモニウム塩触媒は、酸性度と立体効果を基質に応じて速やかに最適化することでテラーメイド化できる。得られた生成物 (12) は塩基性条件で脱保護することにより、対応する 1,3-ケトエステル付加体 13 に変換することができた。



5 キラル BINSА 第 3 級アンモニウム塩触媒を用いる不斉アザ-Friedel-Crafts 反応の開発

光学活性 2-ピロールメタンアミン (15) は、ピロールピラジンなどの医薬品中間体や天然物合成において重要な含窒素化合物である。例えば、向精神薬のジアゼピン誘導體や、抗不整脈およびアルドール還元酵素阻害活性物質などのリード化合物として知られる。こうした化合物 15 を効率良く得るには、アルジミンとピロールを用いて不斉炭素-炭素結合を形成するアザ-Friedel-Crafts 反応が有効である。しかし、これまでの多くの報告例はキラル金属触媒によるもので、有機触媒を用いた例はごく

限られていた。特に、キラルリン酸触媒が効果的であることが Antilla らや、中村らのグループによって独立に報告されていたが¹⁶⁾、いずれも 12 ~ 41 時間の反応時間が必要で、反応性の向上に改善の余地が残っていた。我々は、リン酸よりも酸性度の高いスルホン酸を用いれば、反応性は向上すると期待した¹⁷⁾。

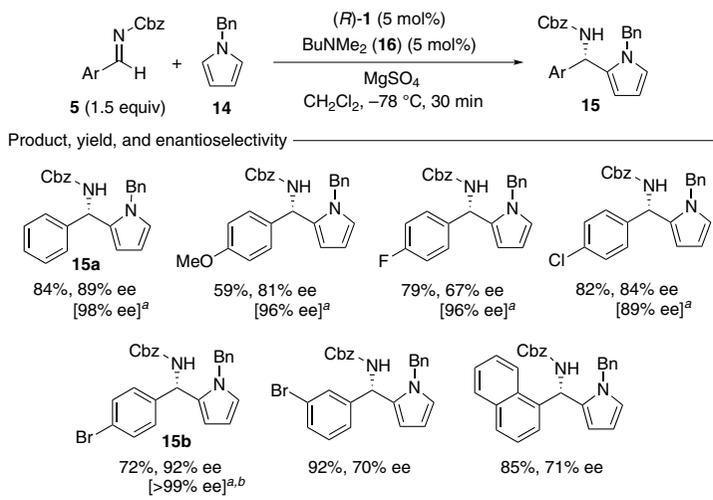
はじめに、アルジミン (5a) と *N*-ベンジルピロール (14) のアザ-Friedel-Crafts 反応において、キラル BINSА アンモニウム塩触媒の最適化を行った (表 4)。直截的不斉 Mannich 型反応で有効であった 2,6-ジフェニルピリジン (8a) を 10 mol% 用いたところ、生成物 15a のエナンチオ選択性は 45% ee と低かった。対照的に、塩基性の強い第 3 級脂肪族アミンはどれも比較的エナンチオ選択性が高かった。その中でも、*N,N*-ジメチルブチルアミン (16) を 5 mol% 用いた際に、生成物 15a を 84% 収率、89% ee で得た。16 の添加量を増減した結果、5 mol% が最良であった。興味深いことに、16 を 10 mol% 使用して、(*R*)-1:16 = 1:2 のモル比で調製した場合には、触媒活性の大幅な低下が見られた。(*R*)-1 の 2 つのスルホン酸部位が強塩基の 16 により中和され、触媒の酸性度が極端に低下したと考えられる。さらに、第 3 級脂肪族アミンのアルキル鎖の長さやジアミンについても検討したが、収率及びエナンチオ選択性の更なる向上は見られなかった。なお、反応剤である 14 自身も対応するキラル BINSА アンモニウム塩を生成しうる。そこで、他のアミンと同様に 14 についても調べたところ、15a が 33% 収率、30% ee で得られ、バックグラウンドとして競合する反応経路になりうるということがわかった。従って、本触媒反応では外部からの比較的塩基性の強い第 3 級アミンの添加による触媒調製が不可欠である。

表4. 不斉アザ-Friedel-Crafts反応におけるキラルBINSАアンモニウム塩触媒の最適化

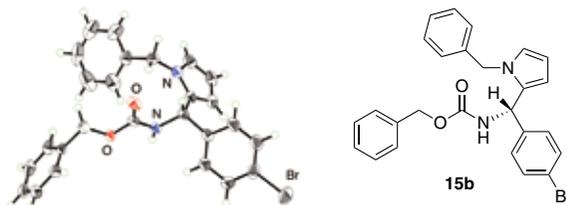
Amine, yield, enantioselectivity											
14		Et ₂ NH	Et ₃ N								
(10 mol%)	(10 mol%)	(5 mol%)	(5 mol%)	(5 mol%)	(5 mol%)	(2.5 mol%)	(5 mol%)	(10 mol%)	(5 mol%)	(2.5 mol%)	
33%,	84%,	22%,	30%,	58%,	79%,	69%,	84% ,	20%,	73%,	82%,	
30% ee	45% ee	37% ee	60% ee	70% ee	72% ee	77% ee	89% ee	0% ee	72% ee	62% ee	

最適化した (*R*)-1•16 触媒を用いて不斉アザ-Friedel-Crafts 反応のアルジミン (5) の基質一般性について検討した (表 5)。その結果、芳香環に電子供与性、電子求引性の置換基を持つアルジミンについて、いずれも良好な収率および高エナンチオ選択性で対応する生成物を得た。反応時間はわずか 30 分で、リン酸触媒における反応性の低さの問題を克服できた。特に、*p*-プロモフェニル基をもつ生成物 15b は 92% ee で得られ、その X 線構造解析により、絶対立体配置を *S* 体と決定した。なお、反応で得た生成物 15 は結晶性が高いため、1 回の再結晶処理により容易に光学純度を向上させることができた。

表5. キラルBINSAs第3級アンモニウム塩触媒を用いる不斉アザ-Friedel-Crafts反応



^aEnantioselectivity after a recrystallization. ^bX-ray analysis was performed as below.



さらに、理論計算化学を用いて反応機構の考察を行った。反応条件と同様の (R)-1:16 = 1:1 のモル比からなる単量体構造のキラルアンモニウム塩錯体を仮定し、アルジミン **5a** との間で予想される中間体モデルを理論計算化学 (M05-2X/6-31G*) により検証した。その結果、(R)-1 の一方のプロトンは2つのスルホン酸部位とアミンとの間で水素結合を形成し、もう一方のプロトンは **5a** の活性化に寄与することが分かった (図2)。さらに、本遷移状態モデルでは、活性化された **5a** の芳香環部位と (R)-1 のナフタル環部位との間で $\pi - \pi$ 相互作用が観測できた。以上から、キラル BINSAs アンモニウム塩触媒は、アルジミンを活性化すると同時に、アルジミンの *si* 面側を効果的に遮蔽し、*re* 面選択的な求核付加反応を促進させると考察できる。

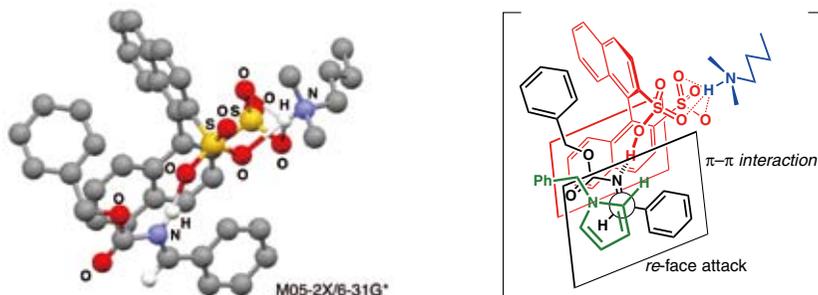


図2. 理論計算化学による中間体の構造と推定される遷移状態

6 キラル BINSA ピリジニウム塩触媒を用いる不斉触媒的鎖状アミナル合成反応の開発

前述の直截的不斉 Mannich 型反応⁷⁾と不斉アザ-Friedel-Crafts 反応¹⁷⁾に続き、キラル BINSA 触媒の強力な酸性度が活かせる反応系を探索した。そこで、Antilla ら、List ら、Reuping らが独立にほぼ同時期に開発したキラルリン酸触媒を用いるアルジミンに対するアミド類の直截的付加反応によるアミナル合成反応において、スルホンアミドに比べてカルボン酸アミドの分子間反応ではエナンチオ選択性の制御が困難であることに着目した¹⁸⁾。特にリン酸触媒の場合、Brønsted 酸としてアルジミンを活性化するだけでなく、ホスホリル基の強い塩基性度によりスルホンアミド及びイミドの脱プロトン化を促進し、環状の遷移状態を経ることで高い選択性が発現すると考えられる (図3)。一方で、酸性度の弱いカルボン酸アミドでは脱プロトン化による寄与が小さくなるため、非環状遷移状態を経る反応も併発しエナンチオ選択性の低下につながると考えられる。

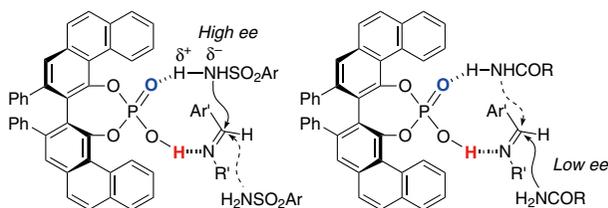
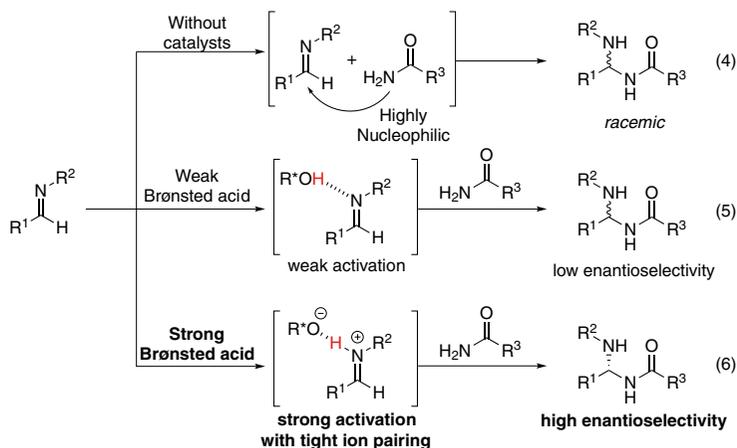


図3. キラルリン酸触媒による活性化機構

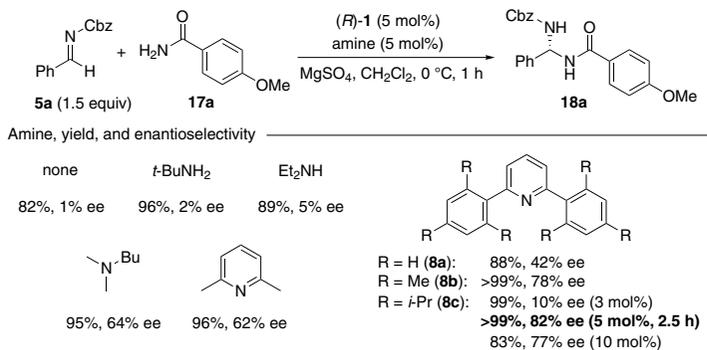
一般的に求核剤の求核性が高い場合は、たとえ求電子剤の活性化が不十分であっても無触媒に近い状態で反応が進行してしまう (スキーム 8, 式 4)。従って、求核剤の強度によってはリン酸触媒による活性化では不十分な場合がある (スキーム 8, 式 5)。当該反応はこの典型例であり、これを解決するにはスルホン酸のような強力な酸触媒で求電子剤を活性化して、ラセミ体を与える併発する反応経路を最小限にとどめる必要がある (スキーム 8, 式 6)¹⁹⁾。



スキーム8. 不斉アミナル合成反応における触媒制御

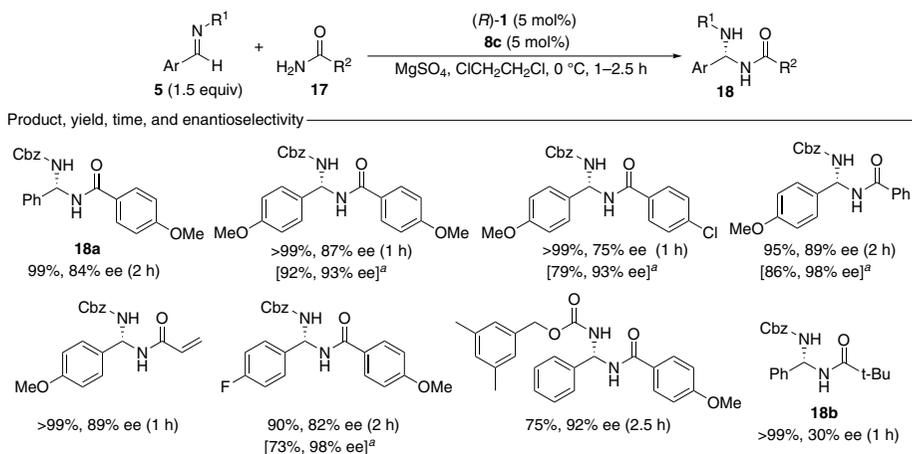
まず、アルジミン (5a) と 4-メトキシベンズアミド (17a) を用いるアミナル合成反応をモデルとし、キラル BINSА アンモニウム塩 (5 mol%) の最適化を行った (表 6)。(R)-1 のみ、または第 1 級、第 2 級アミンからなるアンモニウム塩触媒では低いエナンチオ選択性にとどまった。一方、第 3 級脂肪族アミンや 2,6-ルチジンを用いたところ 60% ee 程度のエナンチオ選択性が発現した。さらに、2,6 位をかさ高くした 8b で 78% ee までエナンチオ選択性が向上し、よりかさ高い 8c で 89% 収率、82% ee で目的生成物 (18a) を得た。なお、8c の添加量を精査した結果、(R)-1 と等モル量にあたる 5 mol% が最良であった。

表6. 不斉アミナル合成反応におけるキラルBINSАアンモニウム塩触媒の最適化



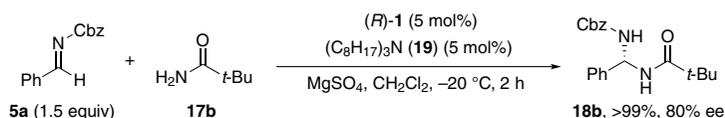
最適化された (R)-1・8c 触媒を用いて、様々な基質で検討を行った (表 7)。なお、溶媒としてジクロロメタンに代わってジクロロエタンを用いると、エナンチオ選択性に若干の向上が見られた。アルジミンの芳香環のパラ位にメトキシ基を導入した基質は、反応性が高く、エナンチオ選択性も最高で 89% ee まで向上した。アミドに電子求引性の置換基を導入するとエナンチオ選択性の低下が見られたが、無置換の芳香族アミドやアクリル酸アミドも求核剤として有効であり、良好な収率とともに高いエナンチオ選択性で対応する生成物を得られた。また、アルジミンの保護基を 3,5-ジメチルベンジロキシカルボニルに代えたところ、92% ee までエナンチオ選択性が向上した。生成物であるキラル鎖状アミナルは結晶性が良く、1 回の再結晶操作により収率を損なうことなく光学純度を大幅に向上させることができた。

表7. キラルBINSАピリジニウム塩触媒を用いる不斉アミナル合成反応



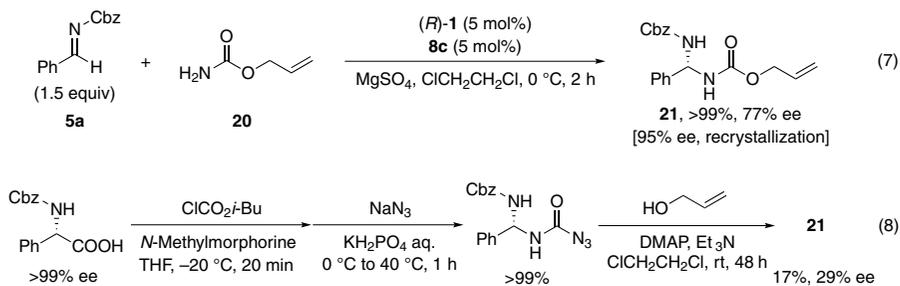
^aYield and enantioselectivity after a recrystallization.

脂肪族アミドであるピバル酸アミド **17b** を用いたところ、*(R)*-**1•8c** ではエナンチオ選択性が30% eeまで低下した(表7)。そこで、再度触媒の最適化を行った結果、第3級アミンであるトリオクチルアミン(**19**)を用いたところ、80% eeまでエナンチオ選択性が向上した(スキーム9)。脂肪族アミドであるピバル酸アミド**17b**は芳香族アミドに比べて反応性が高く塩基性も強いいため、触媒を構成するアミンも基質にあわせた塩基性度と立体構造の調整が必要であったと考えられ、*(R)*-**1•8c** から *(R)*-**1•19** に触媒をテラーメイドすることで対応できたといえる。



スキーム9. ピバル酸アミドを用いた不斉アミナル合成反応

光学活性鎖状アミナルの古典的な合成法として、光学活性アミノ酸から誘導されるアシルアジドの Curtius 転位や、アミド化合物の Hofmann 転位が挙げられる。しかし、これらの反応では一般的に高温や塩基性条件を必要とするため、しばしばα位の光学純度の低下が問題になる。例えば化合物**21**の合成には、比較的温和な条件とはいえ3段階を要し、最終段階の塩基性条件でエピ化や分解が問題となって収率、光学純度ともに低い値となった(スキーム10, 式8)。これに対して、本触媒反応ではアリルカルバメート(**20**)も求核剤として有効であり、1段階の直截的の反応で生成物**21**を>99%収率、77% eeで得た(スキーム10, 式7)。さらに再結晶操作で95% eeまで光学純度が向上した。光学活性アミナルは様々な天然物や高血圧治療薬やコリンエステラーゼ阻害剤などの医薬品の骨格に見られる。特に光学活性鎖状アミナルは修飾ペプチドとして抗細菌作用や抗酸化作用等の様々な生理活性の評価が行われており、こうした化合物の合成においてキラル BINSAs、ピリジニウム塩を触媒とする直截的不斉合成反応の有効性が示された。



スキーム10. アリルカルバメートを用いた不斉アミナル合成反応

7 キラル BINSAs ランタン触媒を用いる不斉 Strecker 型反応の開発

有機触媒としてのアプローチとは対照的に、キラル BINSAs 金属錯体触媒の有効性を検証した。一般に、一塩基酸由来の TsO⁻ や TfO⁻ などの単座配位子は、溶媒中では金属イオンから遊離して中心金属の Lewis 酸性を向上させるため、原理上不斉場の構築に関わることが難しい。しかし、二塩基酸で

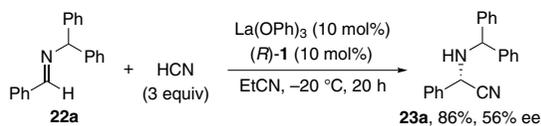
あるキラル BINSA は二座配位子として機能し、キレーション効果によって金属イオンと配位したまま、スルホナートの高い電子求引性に基づいて中心金属の Lewis 酸性が大きく向上すると考えられる。しかし、3,3' 位に置換基を持たないキラル BINSA を用いるにあたっては、錯体の溶解性およびシンプルな母核のビナフチル基のみで有効な不斉場を構築できるかが鍵となる。我々はこれに対して、Lewis 酸性が強い 3 価の高配位金属種である第 3 族元素やランタンに代表されるランタノイドを中心金属に用いることで、基質、溶媒、反応剤などの多重配位によって溶解性を確保しつつ、かさ高い不斉場を構築できると考えた²⁰⁾。特に、触媒評価の反応系として、光学活性 α -アミノ酸合成に有用な不斉 Strecker 型反応を選んだ²¹⁾。

反応は、系中で錯体触媒 (10 mol%) を調製した後、アルジミン (22a)、トリメチルシリルシアニド、添加剤を加えることにより、トルエン溶媒中、 -20°C で行った。表 8 には代表的な結果を載せるにとどめるが、期待どおり第 3 族元素やランタノイドを用いると低収率ながら反応が進行した (entries 1 ~ 5)。なかでも、 $\text{La}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ が最も高いエナンチオ選択性 (54% ee) を誘起した (entry 2)。溶媒をトルエンからプロピオニトリルに代えると錯体触媒の溶解性が改善したものの、収率は低下した (entry 6)。また、触媒前駆体として $\text{La}(\text{OPh})_3$ を用いた方が収率が良く、(R)-1 の使用量を 15 mol% から 10 mol% に減らしたところ、エナンチオ選択性は 65% ee まで向上した (entries 7, 8)。さらに、様々な添加剤 (50 mol%) の効果を検討したところ、プロトン性化合物を用いると収率が大幅に改善することがわかった。水やフェノールでも収率向上の効果はあったが (entries 9, 10)、特に酢酸またはイソ酪酸を用いると、収率だけでなくエナンチオ選択性が大幅に改善し、ともに 84% ee であった (entries 11, 12)。酢酸またはイソ酪酸の添加量も検討したが、50 mol% が最も適していた。トリフルオロ酢酸は酸性度が強すぎるためか、添加剤として適さなかった (entry 13)。

表8. 不斉Strecker型反応におけるキラルBINSA金属錯体触媒の最適化

entry	MX_3	(R)-1	additive	solvent	yield (%)	ee (%)
1	$\text{Sc}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	15	–	toluene	56	18
2	$\text{La}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	15	–	toluene	34	54
3	$\text{Pr}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	15	–	toluene	24	46
4	$\text{Nd}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	15	–	toluene	29	49
5	$\text{Yb}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	15	–	toluene	29	10
6	$\text{La}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	15	–	EtCN	27	55
7	$\text{La}(\text{OPh})_3$	15	–	EtCN	38	57
8	$\text{La}(\text{OPh})_3$	10	–	EtCN	22	65
9	$\text{La}(\text{OPh})_3$	10	H_2O	EtCN	46	65
10	$\text{La}(\text{OPh})_3$	10	PhOH	EtCN	42	53
11	$\text{La}(\text{OPh})_3$	10	AcOH	EtCN	98	84
12	$\text{La}(\text{OPh})_3$	10	<i>i</i> -PrCO ₂ H	EtCN	86	84
13	$\text{La}(\text{OPh})_3$	10	CF ₃ CO ₂ H	EtCN	34	38

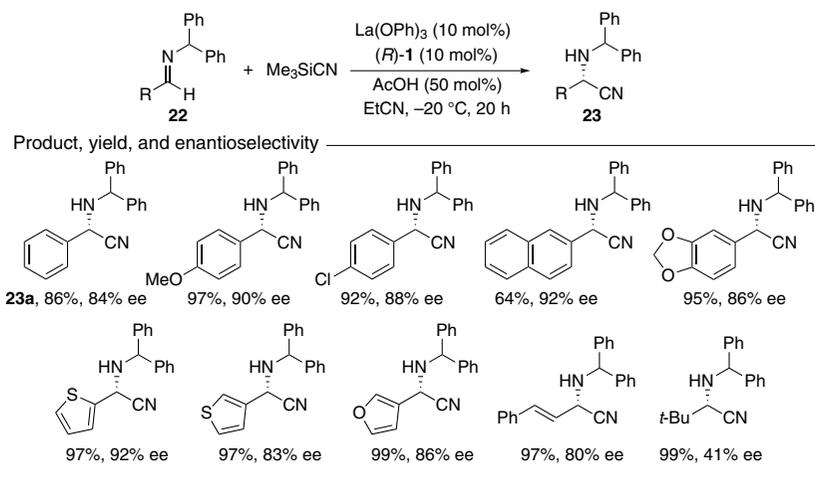
プロトン酸とトリメチルシリルシアニドは速やかに反応し、系中でシアン化水素が発生することが知られている。そこで別途調製した純粋なシアン化水素を用いて不斉 Strecker 型反応を行い、86% 収率、56% ee で対応するシアノ化生成物 (23a) を得た (スキーム 11)。エナンチオ選択性はトリメチルシリルシアニドに酢酸やイソ酪酸を添加したときに及ばないものの、シアン化水素を用いても反応が円滑に進行したことから、シアン化水素が直接のシアノ化剤として機能している可能性が強く示唆された。



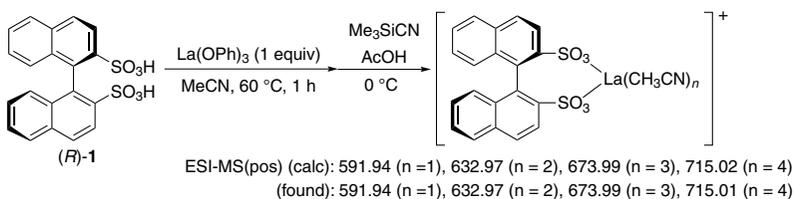
スキーム11. シアン化水素を用いた不斉Strecker型反応

最適化した反応条件で、アルジミン基質 (22) の一般性について検討した (表 9)。その結果、芳香環に電子供与性、電子求引性の置換基を持つものについて、いずれも高収率、高エナンチオ選択性に対応する生成物を得ることに成功した。さらに、フリル基やチエニル基などのヘテロ環を有するアルジミンについても、高いエナンチオ選択性で対応する生成物を得た。また脂肪族のアルジミンは低いエナンチオ選択性とどまったが、シナムアルデヒド由来の α,β -不飽和アルジミンでは、良好なエナンチオ選択性で対応する生成物を得た。

表9. キラルBINSALantan触媒を用いる不斉Strecker型反応

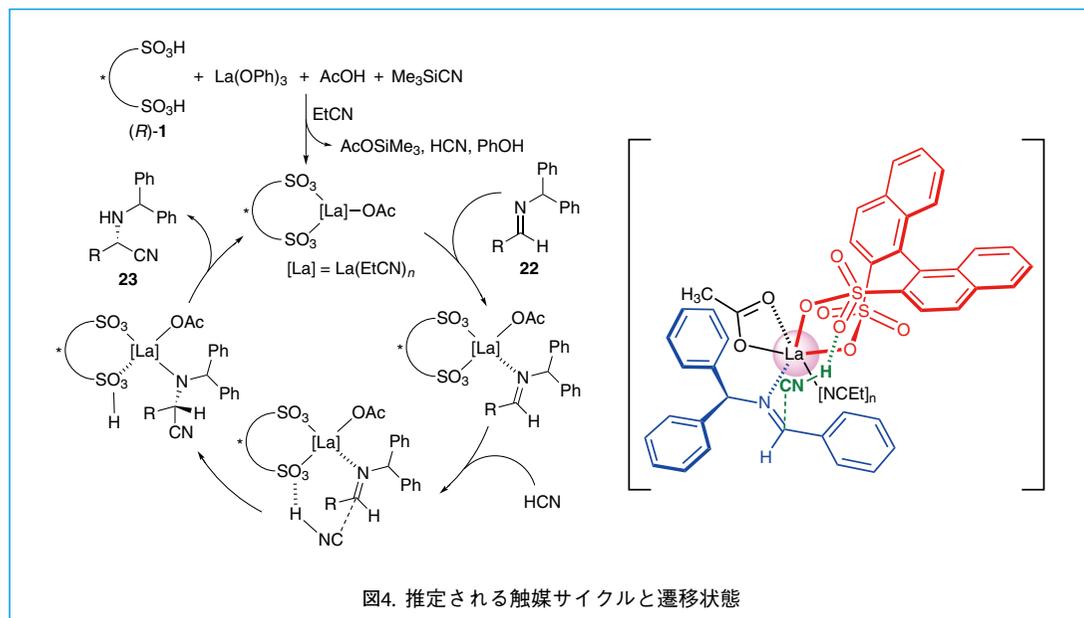


最適化した条件で、キラル BINSALantan触媒と生成物との間に正の非線形効果を確認した。従って本反応では、予期していた単量体錯体のほか、会合によるオリゴマー錯体の関与も示唆され、理解は複雑である。一方で、アセトニトリル溶媒中で (R)-1 と La(OPh)₃ から系中で調製した錯体に酢酸及びトリメチルシリルシアニドを添加し、ESI-MS を測定した結果、(R)-1 と La(III) の比が 1:1 に対応する予想通りの溶媒和した単量体錯体分子のイオンピークが観測され、複核錯体に対応するイオンピークは検出されなかった (スキーム 12)。



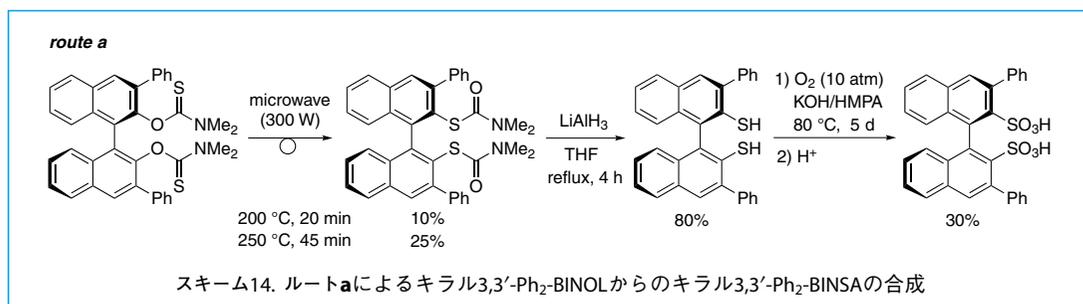
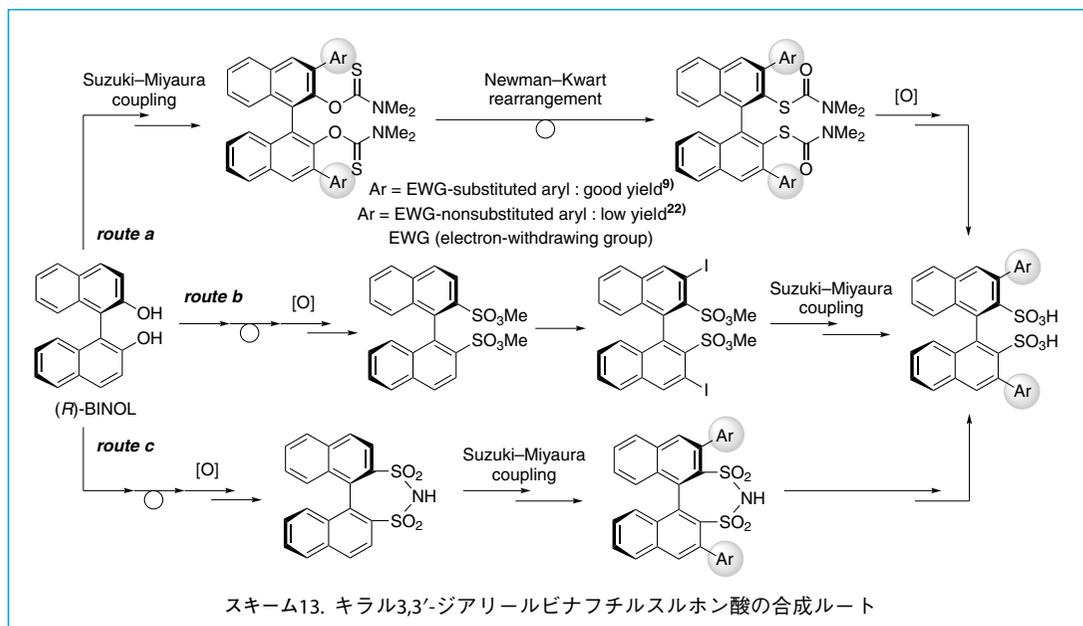
スキーム12. キラルBINSALantan触媒のESI-MS解析

この結果をもとに、触媒サイクルと遷移状態を考察する (図4)。まず (R)-1, La(OPh)₃, トリメチルシリルシアニド, 酢酸から系中で単量体の触媒活性種が生じる。特に、カルボン酸の添加が有効であったことから、シアン化水素を生成すると同時に対アニオンのカルボキシレートがランタン中心に配位して錯体形成に関与していると考えられる。引き続き、活性化されたアルジミンに対してランタン上のシアノ基が *re* 面から求核攻撃し、シアン化水素により生成物が得られるとともに触媒活性種が再生され、触媒サイクルが完結する。

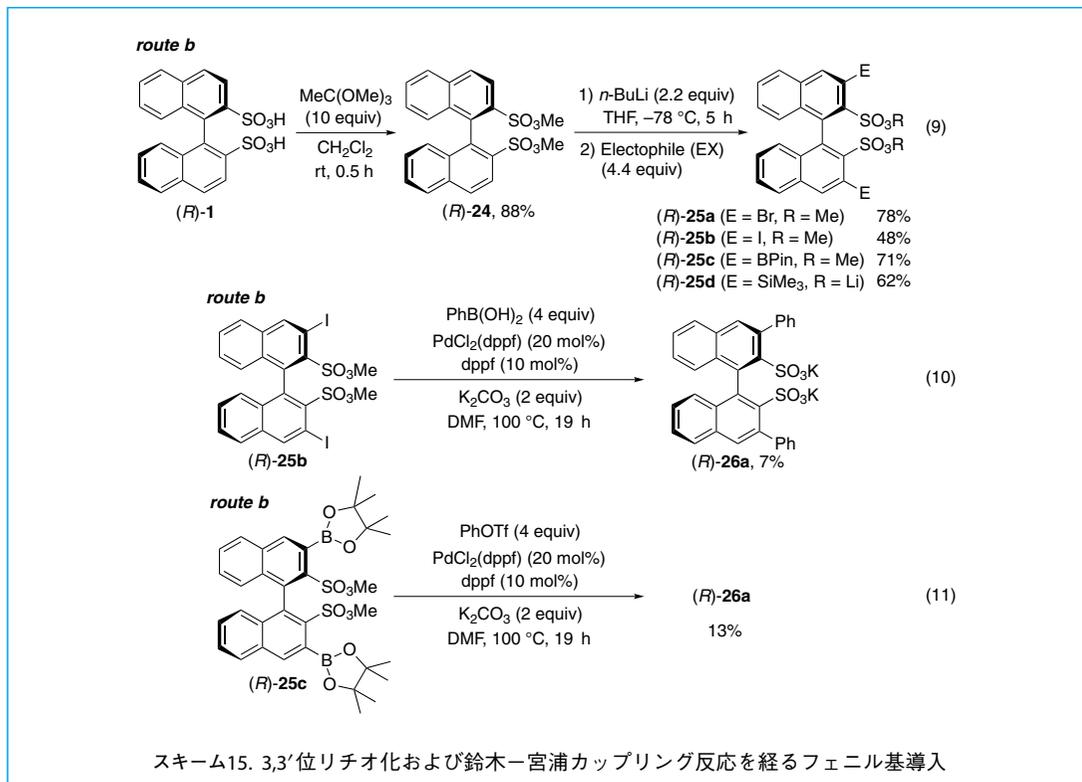


8 キラル 3,3'-ジアールビナフチルスルホン酸の合成

一般にキラルビナフチル化合物の 3,3' 位へのアール基やシリル基などの置換基導入は、立体的及び電子的効果から触媒設計の常套手段である。キラル BINSA においても新たな不斉触媒反応を開拓するにあたって 3,3' 位への置換基導入が期待されるが、合成の困難さからほとんど報告がなかった。合成の鍵は、鈴木-宮浦カップリング反応, Newman-Kwart 転位, 酸化の各段階を適切な順番でいかに効率良く実現できるかにある。開発済みの例の一つはすでにスキーム 2 でも示した List による報告で、電子求引性のアール基について実現している (スキーム 13, ルート a)⁹⁾。しかし、キラル 3,3'-Ar₂-BINOL からキラル 3,3'-Ar₂-BINSA の合成となるルート a では、例えば非電子求引性のフェニル基の場合には、我々の結果によれば Newman-Kwart 転位および酸化の段階がともに収率が低く、一般性に乏しい (スキーム 14)²²⁾。そこでまず我々は、別法としてキラル BINSA を出発原料とする 3,3' 位への直接的な種々の置換基導入法の開発を行った (スキーム 13, ルート b)²²⁾。

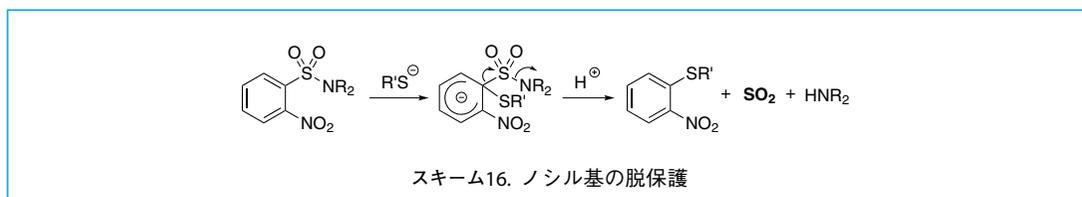


ルート b の開発にあたっては、3,3' 位選択的リチオ化反応が鍵反応であり、スルホニル基によるオルト位への隣接基効果を保ちつつ、引き続き置換基導入が妨げられない立体的に小さい保護基が望ましいと考えた。一方、高極性な BINSA は一般有機溶媒への溶解性が非常に低いことが問題である。そこで、多くの有機溶媒に対して高い溶解性を示し、立体的に最小の BINSA メチルエステル (24) を収率 88% で合成した (スキーム 15, 式 9)。化合物 24 の 3,3' 位選択的リチオ化の後、求電子剤に Br₂ を用いた場合は 3,3'-Br₂ 体 (25a) を収率 78%, I₂ を用いた場合では 3,3'-I₂ 体 (25b) を収率 48% で合成した。また、PinBO*i*-Pr を用いるピナコールボリル基 (PinB) 導入、Me₃SiOTf を用いるトリメチルシリル基導入を検討し、それぞれ化合物 25c を 71% 収率、化合物 25d を 62% 収率で合成した。化合物 25b および化合物 25c からそれぞれ鈴木-宮浦カップリング反応によりフェニル基導入を検討したが、7% および 13% 収率という低収率にとどまった (スキーム 15, 式 10, 11)。

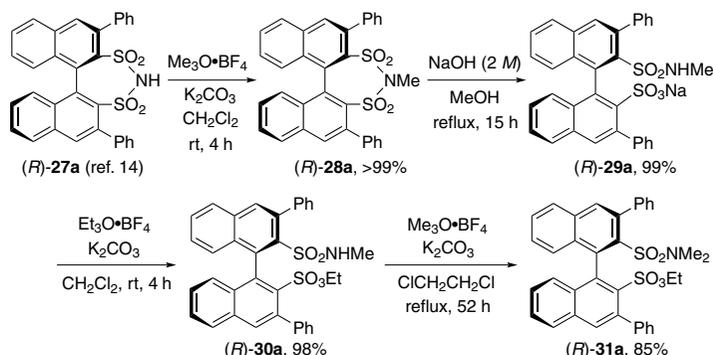


更なる別法として、キラルビナフチルスルホンイミドを経る合成法を考案した（スキーム 13, ルート c）²³。すでにスキーム 4, 式 3 に示したように、キラルビナフチルジスルホンイミドは Lee らによって 3,3' 位への選択的臭素化および鈴木-宮浦カップリング反応によるアリール基導入法が確立している¹⁴。そこで我々は、キラル 3,3'-ジアリールビナフチルジスルホンイミドを出発原料とするスルホンイミドのジスルホン酸への変換によるキラル 3,3'-ジアリール BINSO₂ の合成に着目した。一見すると単純な合成ルートであるが、脱保護の困難さは容易に想像できる。

アリールスルホンアミドやアリールスルホンイミドは、化学的に安定であり、激しい反応条件に耐えるため、アミンの保護基として有機合成に幅広く用いられている。しかし、その安定性ゆえ、脱保護の際には強酸、強塩基、ヨウ化サマリウム、塩化チタン、Bu₃SnH/AIBN、金属リチウム、金属マグネシウム、金属ナトリウム/ナフタレン、光反応、電気分解など一般的に激しい反応条件が必要である。しかも、こうしたスルホンアミドの保護の主体はアミンであり、脱保護によりアミンを得る方法は多数確立されているが、スルホン酸に変換する方法はこれまで報告がない。また、一般的に既存のスルホンアミドの脱保護法は、スルホンアミドのスルホン部位を二酸化硫黄 (SO₂) に分解するため、スルホン酸またはスルフィン酸に変換することはできない。温和な条件で汎用性が高い福山・菅らのノシル基 (2-ニトロベンゼンスルホニル基) 保護でも同様である (スキーム 16)²⁴。

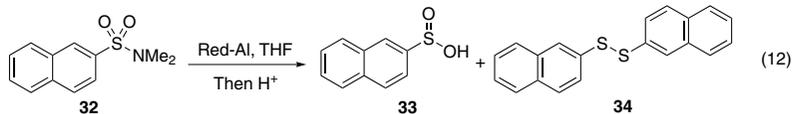


まず、様々な予備検討の結果、スルホン酸、スルホンイミド、スルホンアミド等の活性プロトンがあると、脱保護プロセスは全般的にうまくいかないことがわかった。その一因は、脱プロトン化による共役構造により窒素-硫黄結合が強固になるためと考えられる。そこでまず3,3'位にフェニル基を導入した文献既知のキラルスルホンイミド ((*R*)-27a)¹⁴⁾ をモデル基質として、Meerwein 試薬 (Me₃O•BF₃) を用いてメチル化した ((*R*)-28a) (スキーム 17)。この場合、続く加水分解は容易に進行して、スルホンイミドが開環した (*R*)-29a を得た。化合物 (*R*)-29a にも活性プロトンに対応する部位が2つあるため、まず SO₃Na 基を Et₃O•BF₃ で SO₃Et 基とし ((*R*)-30a)、次いで SO₂NHMe 基を Me₃O•BF₃ で SO₂NMe₂ 基とした ((*R*)-31a)。SO₃Me 基は SO₃Et 基よりもかなり不安定で、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分解や再環化が起きるため、(*R*)-30a および (*R*)-31a を単離精製して得るにはエチル基による保護は重要である。こうして得られた (*R*)-31a に対して、強酸および強塩基による加水分解を試みたが、スルホンアミドは全く脱保護できなかった。また、友岡らにより最近開発された KPPH₂ を用いる脱保護法²⁵⁾ でもスルホン酸部位が加水分解を受けるにとどまった。つまり、スルホン酸 (スルホン酸エステル) が共存することで、既存の一般的なスルホンアミドの分解法は通用しないことを意味する。

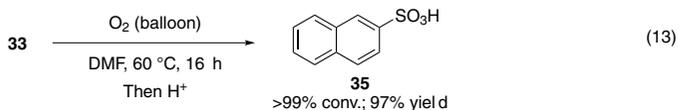


スキーム17. キラルビナフチルスルホンイミドの脱保護と活性プロトンの化学変換

そこで、水素化アルミニウム試薬を用いて、還元的にスルホンアミドを切断することにした。水素化アルミニウム試薬は不活性なスルホンアミドとも反応できるほど強力な還元剤である反面、生成物はスルフィン酸、スルフェン酸、チオール、ジスルフィドなどの複数の還元体の混合物となるため、脱保護の目的をアミンとしない限りほとんど価値のない脱保護法と考えられてきた。しかし、強力な酸化条件 (酸素 10 気圧 / KOH)⁷⁾ を用いれば、こうした混合物であっても収率的にスルホン酸に変換できると考えた。そこで、まずモデル基質として化合物 32 を用いて検討を行った。水素化アルミニウムリチウムや水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL) は低収率であったが、水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム (Red-Al[®]) を適切な条件で用いると、主生成物となるジスルフィド 34 の副成を抑えて対応するスルフィン酸 33 が高収率 (95%) で選択的に得られた (スキーム 18, 式 12)。また、スルフィン酸 33 は風船圧の酸素下で反応し、高収率 (97%) で対応するスルホン酸 35 に酸化できることがわかった (スキーム 18, 式 13)。一方、温和な条件でのジスルフィド 34 のスルホン酸 35 への酸化はやや困難なため (スキーム 18, 式 14)、Red-Al[®] によるスルホンアミドからスルフィン酸への選択的な還元は極めて重要である。



Red-Al (10 equiv), 40 °C, 22 h: 15% 70%
 Red-Al (5 equiv), rt, 5 h: 95% <5%

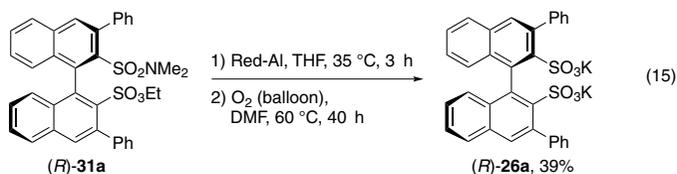


>99% conv.; 97% yield

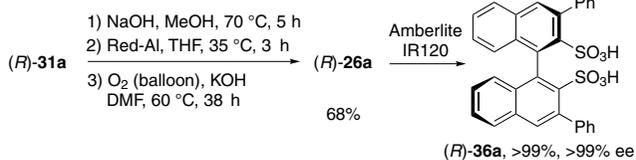


>99% conv.; 64% yield

スキーム18. 2-ナフトレンスルホンアミドからの選択的な2-ナフトレンスルホン酸の合成

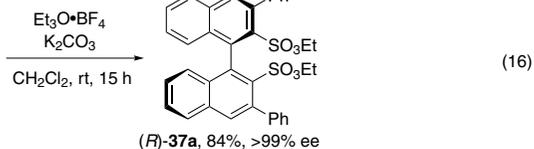


(*R*)-26a, 39%



(*R*)-26a

(*R*)-36a, >99%, >99% ee



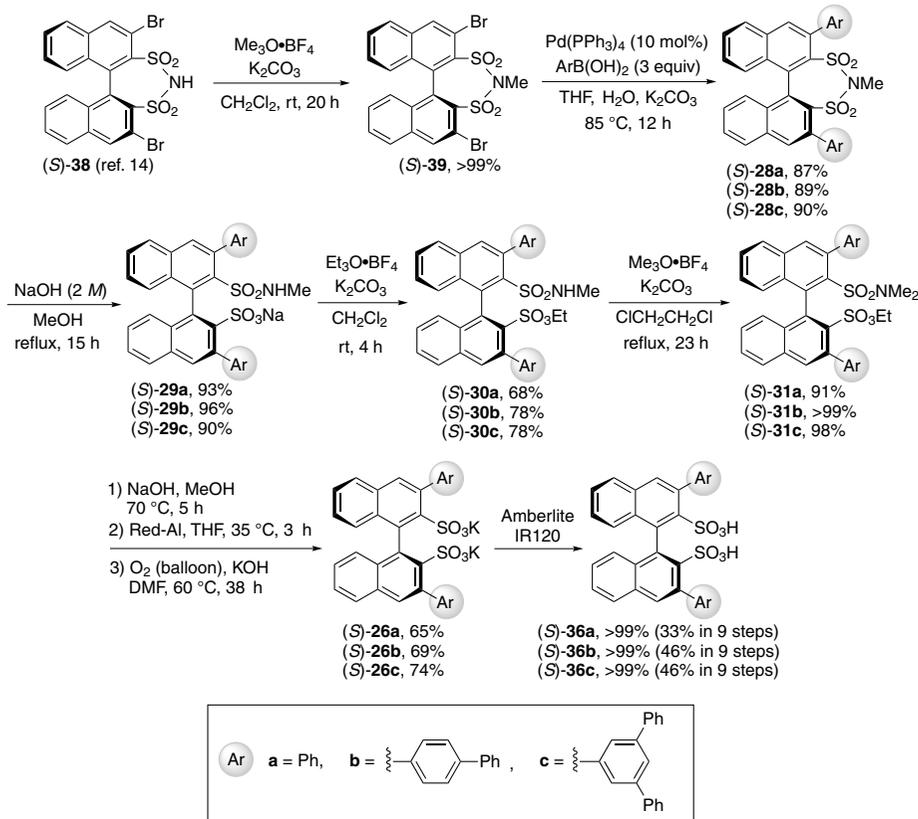
(*R*)-37a, 84%, >99% ee

スキーム19. 選択的還元/収束的酸化を経るキラル3,3'-Ph₂-BINSAの合成

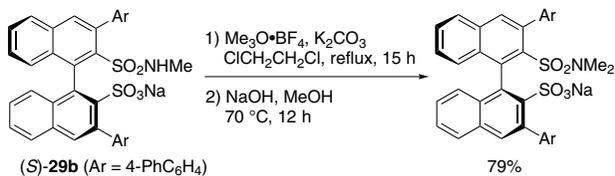
こうした予備実験を経て、次に化合物 (*R*)-31a でこの選択的還元/収束的酸化プロセスを試した (スキーム 19, 式 15)。その結果、39% 収率で望む (*R*)-3,3'-Ph₂-BINSA カリウム塩 (*R*)-26a を合成できた。この際、共存する SO₃Et 基が SO₂NMe₂ 基より早く還元を受けるため、複雑な混合物を副成していることがわかった。そこで SO₃Et 基を予めアルカリ加水分解で処理して SO₃Na 基として、選択的還元/収束的酸化に付したところ、予想通り (*R*)-26a の収率は 68% まで改善できた (スキーム 19, 式 16)。*(R)*-26a は引き続きイオン交換樹脂による処理で定量的に (*R*)-36a へと変換した。さらに、(*R*)-36a をエチルエステル (*R*)-37a に変換し、別途調製した逆のエナンチオマーである (*S*)-37a とキラル HPLC で比較することで、得られた (*R*)-37a および (*R*)-36a が光学的に純粋であることを確認した。

本合成手法を用いて、フェニル基、4-ピフェニル基および *m*-テルフェニル基を 3,3' 位に置換したキラル BINSA について、*S* 体で合成を検討した (スキーム 20)。この際、出発物質として文献既知の

キラル 3,3'-ジブromoピナフチルスルホンイミド ((*S*)-38) を用い¹⁴⁾, 引き続き *N*-メチル化した (*S*)-39 を共通中間体とした。その結果, 全9段階を経て, いずれも高い収率で目的の (*S*)-3,3'-*Ar*₂-BINSa ((*S*)-36a-c) を合成できた。特に, 選択的還元/収束的酸化の段階の収率は 65 ~ 74% と導入したアリール基のかさ高さによる違いはほとんどなく, 一般性が高いことが示唆される。なお, こうした研究経緯から化合物 29 に対する段階的な *O*-エチル化・*N*-メチル化を経るアルカリ加水分解を行ってきたが, のちの検討でスキーム 21 に示すように化合物 29 に対して *O*, *N*-ジメチル化・アルカリ加水分解によって1段階削減し, 次いで選択的還元/収束的酸化を経る全8段階に改良できた。一般的に, 3,3' 位にアリール基を導入すると, 無置換の状態 (1) よりも溶解性が格段に向上するとともに, 極性が低下してシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製等での取り扱いが比較的容易であることから, 今後広い分野でキラル 3,3'-*Ar*₂-BINSa を用いた不斉触媒反応の開発が期待できる。



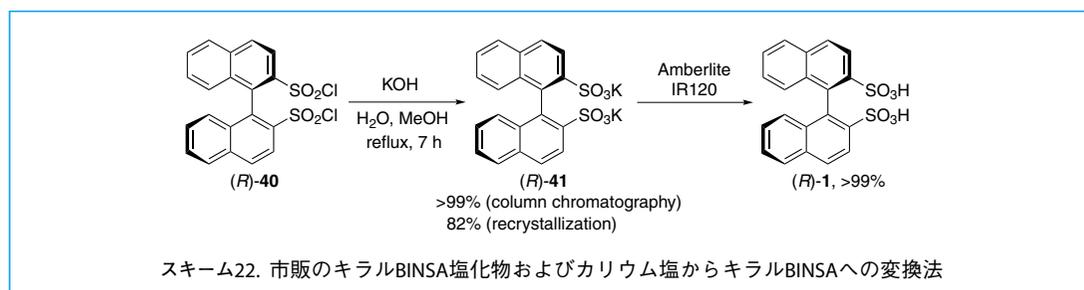
スキーム20. キラル3,3'-ジアリールピナフチルスルホン酸の合成



スキーム21. 1段階削減となるメチル保護による改良法

9 おわりに

以上のように、本稿ではキラルピナフチルジスルホン酸 (BINSAs) を用いる分子触媒設計の新機軸について紹介した。我々は、キラル BINSAs の効率的な不斉合成に成功し、キラル有機分子触媒としてもキラル金属塩触媒の配位子としても機能を発揮することを見出した。キラル有機分子触媒としての活用にあたっては、酸・塩基複合化学を基盤としたキラルピナフチルジスルホン酸アンモニウム塩触媒を精密設計した。本触媒は、特にアルジミンを基質とする不斉炭素-炭素結合生成反応に有効で、高収率、高エナンチオ選択的な直截的不斉 Mannich 型反応、不斉アザ-Fiedel-Crafts 反応、および不斉アミナル合成反応の開発に成功した。反応剤に合わせて触媒のアキラルなアミンの量と種類を使い分け、酸・塩基の強度やかさ高さ、それらの組み合わせを巧みに制御して、酸・塩基複合触媒として機能を相乗的に高めたことがポイントである。触媒最適化の簡便さゆえ、本触媒は反応に応じた基質や反応剤に対する適切な反応活性や立体選択性の制御が期待できるテラーメイド触媒としての資質を持っている。一方、金属 Lewis 酸触媒のキラル配位子としても機能し、高エナンチオ選択的な不斉 Strecker 型反応に有効なキラル BINSAs ランタン (III) 触媒を創製した。さらに、キラルピナフチル系触媒の常套設計手段である 3,3' 位の置換基導入法を開発し、スルホンアミドの選択的還元/収束的酸化によるスルホン酸合成を鍵反応とする一般性の高いキラル 3,3'-Ar₂-BINSAs の効率的合成法を開発した。キラル 3,3'-Ar₂-BINSAs は優れた立体効果が期待できるほか、溶解性が無置換 BINSAs に比べて格段に向上していることから、不斉触媒への利用が大いに期待される。キラル BINSAs 誘導体とそれらを用いた不斉触媒開発は、List や我々の 2008 年の論文が先駆けとなり^{7,8)}、今では多くの研究グループが参入し、有機合成の活発な研究分野の一つになった。これまで国内外から BINSAs のサンプル提供の依頼が後を絶たなかったが、キラルピナフチルジスルホン酸クロリド ((R)-40) がキラルピナフチルジスルホン酸カリウム塩 ((R)-41) に先行して、ようやく東京化成工業から販売が開始される (スキーム 22)。これらが販売されることでキラル BINSAs 及びその誘導体の入手が容易になり、この研究分野が益々発展していくことを期待したい。



スキーム 22 の実施例⁷⁾: (R)-1,1'-ピナフチル-2,2'-ジスルホン酸クロリド ((R)-40) (2.89 g, 6.4 mmol) に、水酸化カリウム (3.58 g, 64 mmol) を含む水/メタノール溶液 (15 mL/30 mL) を加え、この混合物を 7 時間加熱還流した。溶媒をエバポレーターで留去した後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 2:1 ~ 1:4) で精製した (3.09 g, >99% 収率)。さらにメタノール中で再結晶して、(R)-1,1'-ピナフチル-2,2'-ジスルホン酸カリウム塩 ((R)-41) を 82% 収率で得た (2.57 g)。

カラムに充填した約 400 cm³ の陽イオン交換樹脂 (アンバーライト® IR120) に対して、褐色の溶離液が無色になるまで水 (約 500 mL) を流し、次いで 3 M 水酸化ナトリウム水溶液 (約 500 mL) を流した後、溶離液が中性になるまで水 (約 500 mL) を流し、さらに 3 M 塩酸 (約 500 mL) を流した後、溶離液が中性になるまで水 (約 500 mL) を流して予め調製した。このカラムに対して、(R)-41 (0.735 g, 1.5 mmol) の水溶液 (約 10 mL) を流した後、得られる酸性の溶離液が中性になるまで水 (約 500 mL) を流した。

得られた溶離液から水をエバポレーターで減圧留去した後、濃縮物にトルエン (30 mL) を加えて 12 時間共沸脱水を行なった。その後トルエンを留去し、1~3 Torr にて 24 時間減圧乾燥し、(R)-1,1'-ピナフチル-2,2'-ジスルホン酸 ((R)-1) を収率 >99% (0.621 g) で得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 10.47 (br, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ 124.9 (2C), 128.4 (2C), 128.5 (2C), 129.0 (2C), 129.2 (2C), 130.4 (2C), 134.1 (2C), 135.4 (2C), 135.5 (2C), 137.7 (2C). IR(KBr) 3300, 1635, 1503, 1308, 1172, 1069, 1040 cm⁻¹. [α]_D²³ = +61.4 (*c* 2.2, MeOH). HRMS(FAB⁻) calcd for C₂₀H₁₃O₆S₂ [M-H]⁻ 413.0154, found 413.0154. HRMS(FAB⁺) calcd for C₂₀H₁₄O₆S₂ [M]⁺ 414.0232, found 414.0230.

本研究の一部は、科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 CREST 「プロセスインテグレーションに向けた高機能ナノ構造体の創出」、および文部科学省新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」の公募研究の支援によるものであり、ここに感謝いたします。

文献

- 1) J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857.
- 2) T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10054.
- 3) (a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566. (b) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356.
- 4) D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626.
- 5) M. Hatano, K. Ishihara, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (e-EROS)*, DOI: 10.1002/047084289X.rm01248.
- 6) H. J. Barber, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1928**, 1141.
- 7) (a) M. Hatano, T. Maki, K. Moriyama, M. Arinobe, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16858. (b) K. Ishihara, M. Hatano, T. Maki, Japan and WO patents, JP2007-276589, JP2007-276590, PCT/JP2008/067854.
- 8) (a) S. C. Pan, B. List, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 430. (b) D. Kampen, A. Ladépêche, G. Claßen, B. List, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 962.
- 9) P. García-García, F. Lay, P. García-García, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363.
- 10) (a) L. Ratjen, P. García-García, F. Lay, M. E. Beck, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 754. (b) J. Guin, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8859. (c) M. Mahlau, P. García-García, B. List, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16283.
- 11) (a) Y. Zhang, F. Lay, P. García-García, B. List, E. Y.-X. Chen, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10462. (b) M. Barbero, S. Bazzi, S. Cadamuro, S. Dughera, C. Magistris, P. Venturello, *Synlett* **2010**, 1803. (c) L.-Y. Chen, H. He, W.-H. Chan, A. W. M. Lee, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7141. (d) P. Christ, A. G. Lindsay, S. S. Vormittag, J.-M. Neudörfl, A. Berkessel, A. C. O'Donoghue, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8524. (e) Y.-L. Wu, F. Ferroni, S. Pieraccini, W. B. Schweizer, B. B. Frank, G. P. Spada, F. Diederich, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8016.
- 12) K. Takahashi, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **2008**, JP2008-262585.
- 13) M. Treskow, J. Neudörfl, R. Giernoth, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3693.
- 14) H. He, L.-Y. Chen, W.-Y. Wong, W.-H. Chan, A. W. M. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4181.
- 15) For reviews on acid-base chemistry. (a) M. Kanai, N. Kato, E. Ichikawa, M. Shibasaki, *Synlett* **2005**, 1491. (b) K. Ishihara, A. Sakakura, M. Hatano, *Synlett* **2007**, 686. (c) K. Ishihara, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **2009**, *85*, 290. (d) M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, N. Kumagai, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1117.
- 16) (a) G. Li, G. B. Rowland, E. B. Rowland, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4065. (b) S. Nakamura, Y. Sakurai, H. Nakashima, N. Shibata, T. Toru, *Synlett* **2009**, 1639.
- 17) M. Hatano, Y. Sugiura, M. Akakura, K. Ishihara, *Synlett* **2011**, 1247.
- 18) (a) G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696. (b) Y. Liang, E. B. Rowland, G. B. Rowland, J. A. Perman, J. C. Antilla, *Chem. Commun.* **2007**, 4477. (c) X. Cheng, S. Vellalath, R. Goddard, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15786. (d) M. Rueping, A. P. Antonchick, E. Sugiono, K. Grenader, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 908.
- 19) M. Hatano, T. Ozaki, Y. Sugiura, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4986.
- 20) For reviews on lanthanide complexes in asymmetric catalysis. (a) G. A. Molander, J. A. C. Romero, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2161. (b) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187. (c) S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. W.-L. Lam, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227. (d) K. Mikami, M. Terada, H. Matsuzawa, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3554.
- 21) M. Hatano, Y. Hattori, Y. Furuya, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2321.

- 22) M. Hatano, Y. Sugiura, K. Ishihara, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1311.
 23) M. Hatano, T. Ozaki, K. Nishikawa, K. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10405.
 24) (a) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373. (b) T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, H. Kan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5831. (c) T. Kan, T. Fukuyama, *Chem. Commun.* **2004**, 353.
 25) S. Yoshida, K. Igawa, K. Tomooka, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19358.

執筆者紹介

波多野 学 (Manabu Hatano) 名古屋大学 大学院工学研究科 准教授

[ご経歴] 2003年 東京工業大学大学院理工学研究科応用化学専攻博士課程修了, 2003年 名古屋大学大学院工学研究科助手, 2007年 名古屋大学大学院工学研究科講師, 2012年 名古屋大学大学院工学研究科准教授, 現在に至る。

[主な受賞歴] 2004年 手島記念研究賞博士論文賞, 2006年 東レ研究企画賞, 2007年 有機合成化学協会東海支部奨励賞, 2011年 Banyu Chemist Award, 2012年 有機合成化学奨励賞, 2012年 日本触媒研究企画賞, 2013年 科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞。

[ご専門] 有機合成化学, 不斉触媒化学

西川 圭祐 (Keisuke Nishikawa) 名古屋大学 大学院工学研究科 博士研究員

[ご経歴] 2013年 福井大学大学院工学研究科生物応用化学専攻博士課程修了, 2013年 名古屋大学大学院工学研究科博士研究員, 現在に至る。

[主な受賞歴] 2009年 光化学討論会 最優秀学生発表賞, 2010年 有機合成化学北陸セミナー 優秀学生発表賞。

[ご専門] 有機合成化学, 有機光化学

石原 一彰 (Kazuaki Ishihara) 名古屋大学 大学院工学研究科 教授

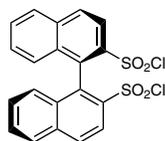
[ご経歴] 1991年 名古屋大学大学院工学研究科博士課程修了, 1991年 米国ハーバード大学博士研究員 (E. J. Corey 研究室), 1992年 名古屋大学大学院工学研究科助手, 1997年 名古屋大学難処理人工物研究センター助教授, 2002年 名古屋大学大学院工学研究科教授, 現在に至る。

[主な受賞歴] 第10回井上研究奨励賞, 第45回日本化学会進歩賞, 第2回グリーン & サステイナブルケミストリー文部科学大臣賞, 第1回日本学術振興会賞, BCSJ Award, 第21回日本IBM科学賞, The 5th Mukaiyama Award, 第27回井上学術賞, 英国王立化学会フェロー, 第一三共・創薬有機化学賞, 矢崎学術賞 (功績賞), 市村学術賞 (貢献賞)。

[ご専門] 有機合成化学, 立体化学, 化学触媒

[連絡先] E-mail: ishihara@cc.nagoya-u.ac.jp 石原研ホームページ <http://www.ishihara-lab.net/>

TCI 関連製品



B4187 (R)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-disulfonyl Dichloride
200mg 18,600円 1g 64,700円