重複不斉合成——立体化学制御の新技术[†] (その2)

佐藤 恒夫**・安孫子 淳*・正宗 悟*

Double Asymmetric Synthesis——a New Strategy for Stereochemical Control in Organic Synthesis (Part 2).

Tsuneo SATO**, Atsushi ABIKO* and Satoru MASAMUNE*

6. 均一系接触水素添加[†]

1960年代の半ばに均一系接触水素添加のその後の発展を可能とした重要な発見が報告された。一つは, Wilkinson によるクロロトリストリフェニルホスフィンロジウム [RhCl(PPh₃)₃] の発見であり⁴⁷⁾, これは立体障害の小さいオレフィンの均一系水素添加触媒として非常に有効であった。第二番目は, Horner と Mislow のグループによる光学活性ホスフィンの合成であり⁴⁸⁾, 第三番目は, Wilkinson 触媒のトリフェニルホスフィンをキラルなメチルプロピルフェニルホスフィンに換えると, 置換スチレンの接触水素化に際して, 値は大きくはないけれども不斉誘導が認められることを Horner と Knowles が独立に発見したことである⁴⁹⁾。それ以後の10年間により立体選択的なキラルな触媒の合成に多大な努力が向けられたことは当然のことといつてよい。100% ee に近いような注目すべき高い光学収率を示す反応が, 129 のような *N*-アセチルアミノケイ皮酸誘導体の水素化で行われるまでになった。生成物としては, 相当するアミノ酸誘導体 130 が得られる (反応 1)^(注1)。表 3 にいくつかのキラルな触媒 (131~136) を示した^{50~55)}。これらは非常に高い立体選択性を示す。触媒と基質の構造変化による, 水素添加の反応速度および選択性の変化が積極的に研究され, Halpern⁵⁶⁾ と Brown⁵⁷⁾ によって反応機構が明ら

Table 3 Hydrogenation with chiral rhodium catalysts and the enantiomeric excess of 130a (R=H) in reaction (1). The catalysts 131~133 form five-membered rings, and the catalysts 134~136 form seven-membered chelates.

Catalyst ^{a)}	Ligand	130 a ee [%]	Ref.
[Rh (dipamp)] [⊕] 131	 <i>R,R</i> -dipamp	95 (<i>S</i>)	50
[Rh (chiraphos)] [⊕] 132	 <i>S,S</i> -chiraphos	>95 (<i>R</i>)	51
[Rh (cyphos)] [⊕] 133	 <i>R</i> -cyphos	91 (<i>S</i>)	52
[Rh ((-)-diop)] [⊕] (-)-134	 (-)- <i>R,R</i> -diop	83 (<i>R</i>)	53
[Rh ((-)-bppm)] [⊕] (-)-135	 (-)- <i>S,S</i> -bppm	91 (<i>R</i>)	54
[Rh (binap)] [⊕] 136	 <i>R</i> -binap	84 (<i>S</i>)	55

a) Olefin ligands are omitted.

かにされた。近年多くの総説が発表されているので⁵⁸⁾, ここでは均一系水素添加の基礎的部分のみを DAS に話

* Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, 02139, U.S.A.

[†] 本論文は, Angewandte Chemie の Editor (Dr. P. Göltz) の承諾を受け, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 24, 1 (1985) に掲載された論文を訳したものである。(その1)は有化, 44, 309 (1986)に掲載。

**岡山理科大学理学部応用化学科 ()

**Department of Applied Chemistry, Faculty of Science, Okayama University of Science ()

(注1) 反応は, ロジウム1モルに対して2モルのキラルなリガンドを [Rh (olefin)₂Cl]₂ に加えることにより *in situ* で調製した触媒または, 前もって合成した [Rh (bis-ligand)(diene)]⁺ BF₄⁻ を用いて行われる。

を進める前にまとめておく。

見かけ上は簡単に見えるこの水素添加は、複雑な反応経路をとる (スキーム 30)⁵⁶⁾。プロキラルなオレフィン

Scheme 30 R=CH₃, S'=Solvent, P*P=Chiraphos.

129 b (129, R=Me) と Chiraphos 触媒 (132) は速やかにジアステレオメリックなオレフィン錯体の平衡混合物 137 a (minor) と 137 b (major) を生成する。錯体の形成と平衡の速度は、水素添加の速度より速い。次の段階は、水素のロジウムへの酸化的付加であるが、その速度は minor な錯体 137 a の方が major な錯体 137 b より数段速い。従って、137 a から水素添加の主生成物 130 が生成することになる。生成したジヒドリド錯体 138 はキラルなアルキルロジウム錯体 139 に転位する。この際、四中心遷移状態を経て、水素はエステルの β-炭素に、ロジウム-炭素結合は α 位に移動する。還元的脱離により、130 と触媒 132 が再生され、反応サイクルを完了する。全体の反応の律速段階は 137 → 138 または 138 → 139 と考えられる。反応全体を考えると 130 のエナンチオマーの比を触媒の D.S. と考えることができる。1980 年以降高い D.S. を示す触媒 (表 3) を用いて、キラルな基質との反応が Kagan ら⁵⁰⁾ と尾島ら⁶⁰⁾ によって報告された。そのうちの一例を取り上げ、DAS について議論を進める (スキーム 31)。

アキラルなロジウム dppb 触媒 [Rh {Ph₂P (CH₂)₄·

Scheme 31

Ph₂P}]⁺ (140) を用いて、デヒドロジペプチド (141) を水素化すると、1.9 : 1 の比で二つのジアステレオマーが得られる。SS₂-体 142 が主生成物である。一方、表 3 から基質として 129 a (129, R=H) を用いた場合、Rh-(+)-DIOP (134) の D.S. は 11 : 1 (83% ee) と計算できる。141 と (+)-134、および 141 と (-)-134 の組み合わせに対して観察された立体選択性はそれぞれ 16 : 1 と 1 : 4.5⁶⁰⁾ (または 19 : 1 と 1 : 4)⁵⁰⁾ であった。D.S. の相乗効果から予想される値 (21 : 1 と 1 : 5.8) と、これらの値は非常に良い (しかし、明らかに偶然に) 一致を示している。表 4 のエントリー 1~4 にこれらの結果をまとめた。

21 : 1 (表 3 から) の D.S. をもつ bppm 触媒 135 を同じ反応に用いた場合 (エントリー 5 と 6), (+)-bppm (matched) と (-)-bppm (mismatched) から得られた生成比 (142/143) は注目に値する。すなわち 161 : 1 と 1 : 25 という比は、相乗効果から期待されるものよりはるかに大きい。これは少なくとも部分的には 141 と 135 の D.S. の決定に用いたアキラルなモデルが適切でなかったためである (注 2)。この系には、デヒドロフェニルアラニルグリシン (144) をモデルとして用いればよかったのであろう。繰り返して述べてきたように相乗効果という

(注 2) 尾島らは、酵素化学で用いられていると同じ意味合いの "induced fit" の概念を提出した。文献 60 を参照されたい。

Table 4^{a)} Catalytic hydrogenation of the dehydrideptide *S*-141 to *S*, *S*-142 and *R*, *S*-143 (see Scheme 31).

Entry	Substrate	Catalyst	Ligand	142 : 143 matched	142 : 143 mismatched	Ref.
1	<i>S</i> -141	(+)-134	(+)-diop	16 : 1		60
2		(-)-134	(-)-diop		1 : 4.5	60
3		(+)-134	(+)-diop	19 : 1		59
4		(-)-134	(-)-diop		1 : 4	59
5		(+)-135	(+)-bppm	161 : 1		60
6		(-)-135	(-)-bppm		1 : 25	60
7	<i>R</i> -141	145	<i>R</i> , <i>R</i> -dioxop	13 : 1		61
8		145	<i>R</i> , <i>R</i> -dioxop		1 : 1.5 ^{b)}	61

a) The D.S. of the substrate 141 is 1.9 : 1 (140). The D.S.'s of the catalysts 134, 135, and 145 are 11 : 1 (129), 21 : 1 (129), and 1.2 : 1 (144). The numbers in parentheses are the compound numbers of models used to determine these values. b) Ratio *R*, *R* : *S*, *R*.

Table 5 Hydrogenation with chiral rhodium catalysts according to reaction (2) (cf. Table 3).

Entry	R	Catalyst	<i>R</i> -130 : <i>S</i> -130
1	129 c <i>i</i> Pr	[Rh ((-)-diop)] [⊕]	(-)-134 7.3 : 1
2	129 d (-)-Menthyl	[Rh (Ph ₂ P (CH ₂) ₃ PPh ₂)] [⊕]	140 a 1 : 1.1
	129 d (-)-Menthyl	[Rh (Ph ₂ P (CH ₂) ₄ PPh ₂)] [⊕]	140 b 1.3 : 1
3	129 d (-)-Menthyl	[Rh ((-)-diop)] [⊕]	(-)-134 3.2 : 1
	129 d (-)-Menthyl	[Rh ((+)-diop)] [⊕]	(+)-134 1 : 7.6
4	129 e (-)-Bornyl	[Rh (Ph ₂ P (CH ₂) ₃ PPh ₂)] [⊕]	140 a 1 : 1.1
	129 e (-)-Bornyl	[Rh (Ph ₂ P (CH ₂) ₄ PPh ₂)] [⊕]	140 b 1.2 : 1
5	129 e (-)-Bornyl	[Rh ((-)-diop)] [⊕]	(-)-134 4.6 : 1
	129 e (-)-Bornyl	[Rh ((+)-diop)] [⊕]	(+)-134 1 : 3.0

ものは定性的意味合いをもつものであって、定量的意味合いをもつものではない。特にD.S.が小さい時には注意しなければならない。エントリー7と8で示したように、dioxop 触媒 145 は小さな D.S. 1.2 : 1 を示す⁶¹⁾。この値は基質 141 の D.S. (1.9 : 1) より更に小さい。しかし mismatched 反応 (エントリー8) においてさえ、少し過剰に得られる生成物の立体化学は、触媒 145 (141 よりむしろ) の D.S. の方向性によって決定されている。一方、matched 反応の場合の比は、13 : 1 で、この値は予想されるものより大きい。

他にも多くの重複不斉水素添加の報告がある。いずれの場合も触媒のキラリティーが生成物の立体化学の方向を決定している。これらの例は、数々の論文中に適切に

まとめられているので^{60, 62)}、興味ある読者には、それを読まれることをすすめる。この中であまり注目されなかったのは初期の Glaser の重複不斉誘導の研究で⁶³⁾それをここで述べることは、歴史的な意味とともに、D.S. の相乗効果を求める上で、モデルの選択がいかに微妙に影響するかを示すのに意味あることと思う。

アキラルな *N*-アセチルアミノケイ皮酸エステルでイソプロピルエステル (129 c) がキラルな diop 触媒の D.S. を決定するためのモデルとして適している (表 5)^{63b)}。エントリー1より (-)-diop の D.S. は 7.3 : 1 である。129 d と 129 e の D.S. の決定には少し問題がある。エントリー2で示したようにメンチルエステル 129 d はアキラルな触媒 [Rh {Ph₂P (CH₂)₃PPh₂}]⁺ (140 a) と

Scheme 32 The conventional descriptors D and L are used instead of R and S. DCC=dicyclohexylcarbodiimide; HOBT=hydroxybenzotriazole; Cbz=Benzyloxycarbonyl; Boc=*tert*-butoxycarbonyl. -*d* before the symbol of an amino acid means dehydro.

[Rh{Ph₂P(CH₂)₄PPh₂}]⁺ (140 b) に対し、異なった値 (1:1.1 と 1.3:1) を示し、不斉誘導の方向性が反対である。エントリー 3 から明かなように、触媒の D.S. は基質の D.S. よりまさっている。129 b と (+)-diop ((+)-134) および 129 d と (-)-diop ((-)-134) は、それぞれ、matched および mismatched pair である。それゆえ、モデルとして 140 a を用いて得られた 129 d の低い D.S. (1:1.1) がこのデータに合う。このようなジレンマはボルニルエステル (129 e) (エントリー 4 と 5) の場合にも現われる。129 e と (-)-diop (エントリー 5) が matched pair であり、モデル 140 b を用いて決定した 129 e の D.S. (1.2:1) がこれに一致する。ここで述べるような「値」はあまりにも小さいので実際上大きな意義をもたない。第 5 章で議論したヘテロ Diels-Alder 反

応の場合のように、DAS の分析では、小さな比どうしの数の比較はあまり意味がないことを注意しなければならない。

この章を終る前に、上述したデヒドロジペプチドの不斉水素化のデヒドロトリペプチドとデヒドロテトラペプチドまでの応用例を示す⁶⁴⁾。高いジアステレオ選択性の達成により、二つのロイシン-エンケファリン類縁体の合成が実現している (スキーム 32)⁶⁵⁾。この水素化技術の他の有用な応用として、位置および立体選択的なペプチドへの重水素およびトリチウムの導入法も報告されている⁶⁴⁾。

7. Katsuki-Sharpless 反応剤を用いたアリルアルコールのエポキシ化

Katsuki-Sharpless 反応剤 **146** はテトライソプロポキシシチタンと *t*-ブチルヒドロペルオキシドおよび (+) または (-)-酒石酸ジエチル (DET) から作られるエポキシ化剤である (スキーム 33)⁶⁶⁾。このエポキシ化におい

Scheme 33 Epoxidation of an allyl alcohol with the Katsuki-Sharpless reagent. The unnatural D-(-)-diethyl tartrate attacks “from above”, the natural L-(+)-enantiomer “from below”.

て (-)-酒石酸エステルを用いた場合には **147** で示したようにアリルアルコールの上面から攻撃し、一方 (+)-酒石酸エステルを用いた場合には、反対に下面から攻撃が起こり、それぞれ光学活性なエポキシアルコール **148** が生成する。この不斉エポキシ化 (AE と略記する) は、キラルな反応剤と基質との錯体を経由して進行すると考えられる。この反応は多くのアキラルなアリルアルコールで示されたように、極めて高いジアステレオ面選択性 (~100:1) を示す⁶⁷⁾。反応中間体についての研究は、現在 Sharpless らにより精力的に行われており、近い将来この反応の詳しい機構が示されるであろう⁶⁸⁾。1980年に反応剤 **146** が報告されるとすぐに、この反応剤は著者らの興味を引いた。そして著者ら (正宗グループ) は、この不斉反応の性質、特に DAS における相乗性を研究するため、Sharpless グループと共同研究するに至った。この章はこれらを背景に書き進める。

第4章のアルドール反応のところでも述べたように、アルデヒド **A** へのプロピオン酸単位の立体選択的付加反応は、立体化学的に可能な全ての 3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオンアルデヒドの部分構造 (**B**) の合成を可能にした (反応 3, スキーム 34)。一方、**A** を **C** に変換する

Scheme 34

アルドール反応 (3a) は、形式的にはアルデヒドへの酢酸ユニットの付加であるが殆ど立体制御できなかった。エポキシ化とそれに続くエポキシドの還元的開環を含むルートの開発は、この点を補うために有効な手段であると考えられる。この変換のキーポイントは高いジアステレオ面選択性をもつエポキシ化剤が存在するかどうかであり、これには、正に Katsuki-Sharpless 反応剤が該当する。それと同時に、この方法は、一度に二つの連続したキラルなヒドロキシメチレンユニット (-C*HOH-C*HOH-) を作る **A** → **D** (反応 4) の変換にも適用できることがわかった。スキーム 35 に反応 3a と 4 の概略を示した。

Scheme 35 Step II is an asymmetric epoxidation with the Katsuki-Sharpless reagent [Ti(OiPr)₄, *t*BuO₂H, and (+)- or (-)-diethyl tartrate].

第一段階 (I) は Wittig 反応で *E*- または *Z*-アリルアルコール (またはその前駆体) を作ることであり、次のステップ (II) は AE が鍵反応となる。次に **C** および **D** への変換のために、ステップ III と IIIa を行う。このステップでは、立体制御を行うために、エポキシアルコール **E** のあまり知られていない反応、例えば Payne 転位⁶⁹⁾を用いることになる。即ち、**149** は塩基によって異性体 **150** に転位するので、C₍₁₎、C₍₂₎、C₍₃₎ の全てが求核剤の攻撃を受けることが可能となる。以上のように **A** → **C** および **A** → **D** の変換を計画した。

著者らの第一の関心事は、アルドール反応で観察されたような (第4章を参照)、重複不斉誘導での D.S. の相乗効果が、この AE にも認められるかどうかということであった。そこで D-グリセルアルデヒドから誘導したアリルアルコール **151** のエポキシ化を研究した (スキーム 36)。**151** をテトライソプロポキシシチタンと *t*-ブチルヒドロペルオキシド (つまり Katsuki-Sharpless 反応剤か

Scheme 36 DET=diethyl tartrate. AE=asymmetric epoxidation.

ら (+)-または (-)-酒石酸ジエチルを除いた反応系) で処理すると、エポキシアルコール **152** と **153** が 2.3 : 1 で得られた。この比 (2.3 : 1) は **151** の D.S. と見なすことができ、この値はキラルなエポキシ化剤の D.S. よりかなり小さい。つまり、アキラルなアリルアルコール **154** を用いて AE 反応を行うと **155** が 99 : 1 の立体選択性で得られるからである。従って DAS でエポキシ化の立体化学制御を行うための必要な条件はすべてここに揃った。**151** の (+)- と (-)-酒石酸エステルを用いる不斉エポキシ化反応は容易に進行し、エポキシアルコール **152** と **153** をそれぞれ 1 : 22 と 90 : 1 で与えた。これらの結果は、**151** と (+)-DET の組み合わせが mismatched pair であり、一方 **151** と (-)-DET が matched pair であることを良く示している。

次に、有用な合成中間体であるエポキシアルコールの開環について、簡単に触れたい⁶⁷⁾。**153** は塩基性条件下 **156** を経て C₍₁₎ 位に求核剤の攻撃を受け、その結果 **157** を主生成物として与える。例えば求核剤として ⁻OH を用いた場合には **158** が、また PhS⁻ を用いた場合には

Scheme 37 **153** is allowed to react with azide in 2-methoxyethanol/water under reflux.

159 がそれぞれ優先的に得られる (スキーム 37)⁷⁰⁾。同様に **152** からは **160** が得られる。上述した例は、C₍₂₎-C₍₃₎-エポキシアルコールと C₍₁₎-C₍₂₎-エポキシアルコール (即ち **149** と **150**) の平衡を巧妙に用いたものである。一方、適当な条件を選ぶと、求核剤の攻撃を C₍₂₎ または C₍₃₎ のどちらかに制御することが可能である。例えば **153** とアジドイオンとの反応は、主生成物として **161** を与える^{67b)}。さらに興味ある例は、金属水素化物、特に水素化ビスメトキシエトキシアルミニウムナトリウム (Red-Al[®]) による C₍₂₎ の直接還元である。この還元反応の位置選択性によって、反応 **3a** の開発が可能になった。即ち、アルデヒドへの酢酸ユニットの立体選択的付加が可能になったわけである (4 章を参照されたい)。表 6 には、多くのエポキシアルコールの Red-Al 還元例から 2 例のみを示した。いずれの場合も通常の条件下容易に反応が進行し、単一の生成物 (1,3-ジオールのみ)

Table 6 Two examples of the reduction of epoxides with Na [Al (CH₃OCH₂CH₂O)₂H₂] (Red-Al) at 0°C.

Epoxy alcohol	1,3-diol : 1,2-diol	Yield [%]	Major product
	>100 : 1	78	
	>100 : 1	82	

が得られた⁷¹⁾。位置選択性は極めて高く、多くの場合相当する1,2-ジオールはまったく生成しない。2,3:4,5-ジエポキシアルコールの還元反応の選択性は更に興味深い。165 から AE 反応で合成された 164 は、二重の開環を行い、ただ一つの生成物 1,3,5-トリオール 166 を与える (スキーム 38)。同様に 168 から誘導された 167 の

Scheme 38 Bn=benzyl.

Red-Al 還元は、169 のみを与える。この方法は、1,3 の関係にある二つの水酸化された不斉中心を同時に作る際特に有効であり、実際この方法を用いて bryostatin 1 (170) の C₍₁₎-C₍₉₎ フラグメントが合成された⁷²⁾。

この章の初めに述べた反応 4 (スキーム 34) は、単糖類の系統的な立体選択的合成を目的としたものである。実際に岸ら⁷³⁾と著者ら⁷⁴⁾によりこの二増炭反応の手法がペントースの合成に効果的に用いられた。著者らのもの

をスキーム 39 に示す。エポキシアルコール 152 の開環で得られた 160 は反応速度的アセトニド化、酸化、そして Pummerer 転位を経て、アセトニド 172 に変換された。172 と水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBALH) との反応は、全く異性化することなく進行し、リボース配置の 173 を与えた。172 は、また 173 の C₍₂₎ 異性体である 174 に変換できる。つまり 172 をメタノール中で炭酸カリウムで処理すると、アセチルヘミチオアセタールが加水分解されると同時に C₍₂₎ で異性化が起こり、アラビノース配置の 174 が 98:2 で得られる。キシロースとリキソースアセトニド (175 と 176) は全く同じ方法を用いて 177 から合成された。ここに 1 つの中間体 151^(注3) から出発する、エリトロまたはトレオ-2,3-ジ

(注3) 相当する Z-アリアルアルコールの (+)- または (-)-DET を用いるエポキシ化の速度は、実際用いるにはあまりにも遅い (文献 70 を参照されたい)。従って立体化学制御の一つの要素であるオレフィンの立体化学が、ここでは実施できないことに注意されたい。このため二つのペントース 174 と 175 の合成は、異性化を経て行われた。

Scheme 39 a: diisobutylaluminum hydride; b: K₂CO₃, MeOH; c: 2-methoxypropene, m-chloroperbenzoic acid, Ac₂O.

ヒドロキシアルデヒドの非常に効果的な合成ルートが確立された訳である。ここに示した方法の成功の陰には、(+) または (-)-酒石酸エステルを用いたチタン触媒による極めて高い重複不斉エポキシ化と巧妙な異性化技術の確立があり、これらがこの不斉炭素二つを「立体制

御」する必要かつ十分な条件である。この一連の変換でただ一つのキラルなアルデヒドが四つの立体化学的に可能な二増炭されたアルデヒドに変換されることに注意されたい。このようにして得られたアルデヒドに対して容易に第二番目の二増炭反応が行え、この反応を二度用

Scheme 40 (+) AE and (-) AE signify asymmetric epoxidation in the presence of (+)- and (-)-diethyl tartrate, respectively.

いて全てのヘキソースが合成された(スキーム40)⁷⁸⁾。スキームの最上部の列は、ヘキソース合成の最初のサイクルを示しており、(Z)-2-ブテン-1,4-ジオールから容易に合成できる4-ベンズヒドリルオキシ-(E)-2-ブテン-1-オール(178)のみを出発物質に用いている。第1のサイクルは178の181と182への変換で完了し、181と182の193~200への変換は第2のサイクルである。各々のステップの収率と選択性をスキーム中に示した。179から180と186から190への変換を除いて、他のステップはほぼ完全に位置および立体制御されて進行している。全ての化合物の鏡像体は、AE反応でキラルなリガンド(酒石酸エステル)をただ単にかえるだけで合成することができるので、D-ヘキソースの形式的な合成も同時に成し得たことになる。このような成功は、matchedとmismatchedの概念がAE反応においても十分に有用であったことを示している。

最後に岸らによって最近報告された palytoxin (201) の立体化学の完全な決定という記念すべき研究について述べておきたい⁷⁹⁾。この海洋天然物は64個の不斉中心をもち、平田ら⁷⁷⁾とMooreら⁷⁸⁾によって多くのフラグメントに分解された。これらのフラグメントは201の骨格の全炭素を含むことが確認され、また、フラグメントの相互関係も示された。岸らが各フラグメントの合成に用いた手法は、概念的にはスキーム39で述べたものと同じであり、彼らはこれを繰り返し用いている。彼らが行った全てのE-アリアルアルコールのAE反応において、DSの相乗効果は例外なく働いており、有用な規則とし

て暗黙のうちに受け入れられ構造決定のもとになっている。この研究が今まで述べてきたDASの方法論なしには進み得なかったことは明らかであろう。

8. 立体制御の新技术を用いての天然物合成

以上述べてきたように、ジアステレオ面選択性の相乗効果は、(単なる推論ではなく)普遍的ルールであることが多くの反応例によって示された。少なくとも四つの主な有機反応は、キラルな反応剤または触媒を用いて高いジアステレオ制御下に行うことができる⁷⁹⁾(注4)。この章では、この新しい合成戦略を基にした天然物合成の二つの特徴を示す。(1) DASで用いる反応物質はホモキラルであるので標的分子は光学的に純粋な形で合成される。そして更に重要な点は、(2) 立体化学的に複雑な多くの化合物の逆合成が非常に簡素化されるということである。ある場合には逆合成は直載的になり、そして、合成ルートは短かく、非常に効率的なものになる(第4章の6-deoxyerythronolide B(48)の例を参照されたい)。Erythromycinよりも更に複雑な天然物、bryostatin I(170)やpalytoxin(201)に対してすら、今では比較的容易に合成スキームを書くことができる⁸⁰⁾(注5)。天然

(注4) 一重不斉アルキル化については、すでにEvans, Meyers, そしてEndersらによって総説が発表されている⁷⁹⁾。しかし重複不斉アルキル化の報告例はほとんどないので、これらの反応についてはこの総説で述べないことにする。

(注5) Woodwardは1956年に以下に示すしばしば引用される見解を述べた。「Erythromycin, with all our advantage, looks at present quite hopelessly complex, particularly in view of its plethora of asymmetric centers……」⁷⁹⁾。

物, 特にポリケチド由来のものは, しばしば限られた数の基本ユニットから成り立っているので, 第4章から第7章で議論した種々の反応を繰り返し用いることにより最終標的分子が合成できる。

以下に立体化学を制御するためにホモキラルな反応剤を用いる新しい戦略 (reagent-control) とキラルな基質を用いる従来からの方法 (substrate-control) とをマクロライド抗生物質の合成を例に比較してみよう³⁰⁾。

マクロライド抗生物質を合成する上で, 最も大きな問題点は, 大環状アグリコン中に配列されている “hopelessly complex”⁸⁰⁾ 多くの不斉中心を持つセコ酸 (例えば 202) をいかにして構築するかというもので, この問題はいくつかのグループにより解決されている³⁰⁾。例えば Woodward らは 1981 年に erythromycin A (203 a) の合成を報告した⁸¹⁾。これは従来からの Woodward スタイル (substrate control) で実にみごとに達成されたものである。すでに議論したように非環状の基質は普通, 合成的に意味のある D. S. を示さない (第3章)。従って, 従来の substrate-control 方法論では, 大きな D. S. を示すようにデザインされた環状システムの利点を用いて立体化学を制御しなければならない。cis と trans の関係で明確に区別される環状システムに置換基を導入し, ついで環を切断すると, 生成した鎖状システムに環状システムの立体化学が移る。一般にこの “cyclic approach” を用いて正しく不斉中心を導入するためには, 巧妙なデザインとユニークな解決法が必要とされる。実際 Woodward らはこの方法論を採用し, erythronolide 骨格の構築のため多大な努力を払った。従来の方法論と新しい方法論のおおののメリットを示すために, 彼らの erythronolide A (注6) 誘導体 (204) の合成を, この論文の主題から少し離れるが, 以下まとめてみよう。

Woodward の合成の鍵は, アグリコン 203 b ($X=Y=H$) 中の “hidden symmetry” を利用したことである ($C_{(4)}-C_{(6)}$ と $C_{(10)}-C_{(12)}$ フラグメントの立体化学を比較していただきたい)。そのため共通の中間体 C (205) をアグリコンの二つのセグメント A (206) と B (207) の合成に用いることができる。erythronolide の不斉炭素の大部分が立体配座の固定したチアン環上で作られ, 硫黄原子が除かれて鎖状システムに誘導された (スキーム 41)。

スキーム 42 に共通中間体 205 の合成を示した。常法により 210, 211 から誘導した 208 と 209 をカップリングし, ジアステレオマーの混合物 212 を得た。212 は D-ブロリンを用いた分子内不斉アルドール反応で 213 と 214 (注6) 203 b は erythromycin A のアグリコンである。

Scheme 41

(1:1)に変換された (36% ee)。分離した 213 を脱水してエノン 215 とし, 再結晶により光学的に純粋な 215 が得られた (208, 209 からの総収率 10~12%)。215 から4段階 [i) $NaBH_4$, ii) CH_3OCH_2I , KH , iii) OsO_4 , iv) $Me_2C(OMe_2-PTS)$ で 205 が得られた。ここでオスミウム酸化の立体化学はジチアデカリン環のコンホメーションにより, 完全に制御されている。205 は常法によりフラグメント A (206), [i) CF_3COOH , ii) Swern 酸化], および, フラグメント B (207), [i) H_2 , Raney-Ni(W-2), ii) $o\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{SeCN}$, Bu_3P , iii) H_2O_2 , iv) O_3 ; $MeSMe$, $NaHCO_3$] に誘導された。

スキーム 43 にフラグメント A, B のカップリングおよび, セコ酸 (202 a) の環化を示した。206 と 207 のアルドール反応で得たアルドール体を酸化して 216 とし, $C_{(9)}$ エノールアセテートを経てエノン 217 が得られた。 $C_{(8)}$

Scheme 42 Synthesis of the intermediate product C 205 and of the Fragments A 206 and B 207. **a**: 1) $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, H^+ , 2) *N*-chlorosuccinimide, 3) thiourea, 4) NaOH , 5) HCl , 6) $(\text{MeO})_3\text{CH}$, toluenesulfonic acid, MeOH , 65% yield; **b**: 1) esterification, 2) $\text{LiN}(\text{iPr})_2$; HCO_2Me , 3) $(\text{MeO})_3\text{CH}$, H_2SO_4 , MeOH , 4) LiAlH_4 , 5) methanesulfonyl chloride, pyridine, 60% yield; **c**: 1) NaH , 2) AcOH ; **d**: catalyst *D*-proline; **e**: 1) methanesulfonyl chloride, pyridine, 2) Al_2O_3 , 3) recrystallization; yield of optically pure (+)-215 10 to 12% from (±)-208 and (±)-209; **f**: 1) NaBH_4 , 2) MeOCH_2I , KH , 3) OsO_4 , 4) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, toluenesulfonic acid, 74% yield; **g**: 1) trifluoroacetic acid, 2) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, dimethyl sulfoxide, $\text{Et}(\text{iPr})_2\text{N}$, 85% yield; **h**: 1) H_2 , Raney nickel W-2, 2) *o*- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SeCN}$, PBu_3 , 3) H_2O_2 , 4) O_3 ; Me_2S , NaHCO_3 , 80% yield. —Ms=mesyl, MOM=— CH_2OMe .

Scheme 43 Synthesis of the erythronolide A derivative 204; **a**: 1) mesityllithium, 2) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, dimethyl sulfoxide, $\text{Et}(\text{iPr})_2\text{N}$, 76% yield; **b**: 1) KH , 2) AcCl , 3) NaBH_4 , 4) methanesulfonyl chloride, 5) 4-dimethylaminopyridine, pyridine, MeOH ; **c**: 1) PhCH_2SLi , 2) LiAlH_4 , 3) Ac_2O , 4) H_2 , Raney nickel W-2; **d**: 1) *o*- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SeCN}$, PBu_3 , 2) H_2O_2 , 3) O_3 ; Me_2S , 50% yield from 216; **e**: 1) EtCOS^tBu , $\text{LiN}(\text{iPr})_2$, 2) $^t\text{BuLi}$, tetramethylethylenediamine, 3) AcOH , 77% yield, 11:1 at C2; **f**: 1) Na_2CO_3 , MeOH , 2) $(\text{PhOCH}_2\text{CO})_2\text{O}$, 4-dimethylaminopyridine, pyridine, 3) methanesulfonyl chloride, pyridine, 4) LiOH , H_2O_2 ; 75% yield; **g**: 1) LiN_3 , 2) H_2 , PtO_2 , 3) *p*- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{OCOCl}$, 4) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, KH_2PO_4 , 5) Et_3N ; 53% yield; **h**: 1) mesitylaldehyde dimethyl acetal, trifluoroacetic acid, 85% yield, 2) EtSLi , hexamethylphosphoric triamide, 3) 2-pyridyl-S-COCl, Et_3N ; **i**: toluene, reflux, 70% yield. —Aryl=mesityl.

Table 7 Comparison of some total syntheses of natural products^{a)}.

Target molecule	Approach (control)	Number of new chiral centers created	Overall stereo-selectivity [%]	Overall yield [%]	Number of steps	Starting material	Ref.
48, 6-Deoxyerythronolide B	acyclic (reagent)	8	85	5.7	23	35	19
204, Erythronolide A derivative	cyclic (substrate)	10	46	0.3	49	210	81
(±)-236, Ansa chain of rifamycin S	acyclic (substrate)	7	50	0.2	49	(±)-226	84
236	acyclic (reagent)	7	75	2.1	46	(-)-226	85
236	acyclic ^{b)}	8	78	13.8	24	40	87

a) For a convergent synthesis, the values are those of the longest reaction sequence connecting the indicated starting material and final product and are calculated from the schemes shown in this Account. When both yield and selectivity are stated for a series of transformations in the schemes, that yield represents the combined yield of the desired and undesired products. Yields presented here do not account for recycling. b) The control is not clearly defined.

の立体化学はチオールの付加と速度論的プロトン化で制御され、 $C_{(11)}$ とのキレーションを用いた $C_{(9)}$ の立体選択的還元後、脱硫により 218 が得られた。常法により 218 を 219 とした後 (205→206 を参照)、リチオプロピオン酸 *t*-ブチルとのアルドール反応と、続くトリアニオン^(注7) の速度論的プロトン化で 220 の $C_{(2)}$ 位が制御された^(注8,82)。ここに erythronolide A の全ての不斉中心が揃った訳である。220 は更に 12 段階を経て保護基が変換され、活性エステル 222 を用いて、ラクトン化が高収率で達成された。204 から一連の脱保護とグリコシル化によって erythromycin A の全合成が完成した。この最後の変換は、ここでは議論しないがこれのみでも非常に立派な仕事といわねばならない。

以上示したように、環状の“substrate-control”アプローチで長鎖のセコ酸 222 上に 10 個の不斉中心^(注10) を正しく導入するためには、このような巧妙なデザインと実験が必要になる。この erythromycin A の合成は有機化学の記念碑として、有機化学者の創造力の豊かさを

示したものであるが、それと同時にこの従来からの substrate-control 法の限界を示している。例えば erythronolide A よりさらに多くのキラル中心が環状にある類縁体や erythronolide A のある不斉炭素上での立体異性体を思い浮かべてほしい。これらの想像した (仮定した) 分子の合成は従来法を用いる限り、まったく新しいスキームを考え直さねばならないことになるであろう。このことははっきりとこの方法の限界を示しており、そのため著者らは重複不斉誘導を基にした新しい合成戦略の開発を急いだ。1981 年の初めに合成を報告した 6-deoxyerythronolide B (48)⁽⁹⁾ は、erythronolide A と比較すると同数 (10 個) の不斉中心を持っているが $C_{(6)}$ と $C_{(12)}$ の水酸基がなくなっている。従って 6-deoxyerythronolide B の合成と erythronolide A の合成とは正確には比較できないとしても⁸³⁾、^(注11)、スキーム 12, 13 および 14 を見れば、これら 2 つの合成法の決定的な違いは明らかであろう。二つの主フラグメント A と B は基本的に、それぞれ 1 回と 2 回の、適切なキラリティーをもったエノラート反応剤 39 を用いたアルドール反応で合成された。再びアルドール法で両フラグメントを結合し、次に環化により 48 の合成が完成した。48 と 204 の合成を、総選択性、総収率、そして合成ステップ数の面から比較し、表にして示した (表 7)。新しい戦略の強力は明白である。逆合成が直截的になり、従って合成スキームが

(注7) $C_{(2)}$ -H, $C_{(3)}$ -OH, そして $C_{(9)}$ -OCOCH₃ に結合している水素は、多分この条件下で脱プロトン化される。

(注8) β -ヒドロキシエステルのジアニオンは環状のコンホメーションで存在し、速度論的プロトン化はこの環のもっとも立体障害の少ない面から起こる。この結果、 $C_{(2)}$ の立体化学が望むように決定されるのであろうと推定される。文献 82 を参照されたい。

(注9) ラクトン化の効率は、セコ酸のコンホメーションに非常に依存している (文献 20a を参照されたい)。ここで検討された多くのエリスロノイドセコ酸誘導体は、このことをよく示している。

(注10) 202 または 222 中の $C_{(9)}$ アミノ基は合成の最後の段階で酸化されケトン基に変換される。

(注11) 読者は 4 章～7 章で示した方法を用いて erythronolide A の合成スキームをデザインすることに興味を持っておられるであろう。今や更にいろいろな情報が集まり (例えば 3 級水酸基の構築については文献 83 を参照されたい)、それらを用いて簡明で恐らく成功するであろうスキームを書くことができる。

効率的になり、更に適当なキラリティーを持つ反応剤を用いることによりいかなる立体異性体をも合成することができる(第7章のヘキサースの合成を再度参照されたい)。これ以降、非環状の reagent-control アプローチと環状および非環状の substrate-control アプローチの比較を行う。非環状の substrate-control アプローチの例は、下に示す岸らによって成された rifamycin (223) 合成の第一番目のものである⁸⁴⁾。ここでの議論は、キラリティーに富んでいる ansa chain^(注12)の合成に限ることにする(スキーム44)。

Scheme 44 Retrosynthetic analysis of rifamycin S 223. Chain extension by two carbon atoms in each step takes place in the sequence I $\rightarrow$ V.

非環状の substrate-control アプローチには、大きな DS を示す特殊な非環状システムを用いなければならない。これまで繰り返し述べてきたように、非環状のシステムは大きな D.S. を示すことは殆どない。従って岸らの(注12) rifamycin は代表的な ansamycin であり独特の構造的特徴を持っている。長い鎖状の“ansa”(ラテン語でハンドルを意味する) chain 224 が芳香環(ベンゼンやナフタレン誘導体のような)に隣接しない位置で結合し、マクロラクトムを形成しているというものである。

合成は、あるタイプの Z-オレフィン 225 ($R^1, R^2, R^4 \neq H$) がユニークなコンホメーションを優先的にとることを認識することから始まった。即ち $C_{(1,2,3)}$ と $C_{(3)}-H$ は allyl strain のために(殆ど)ここに示したように共平面をとっており、このコンホメーションは、多くの反応の遷移状態でも保たれている可能性がある。このため二つのジアステレオ面は異なっており反応5の hydroboration と反応6のエポキシ化をある程度のジアステレオ選択性で達成することができた(スキーム45)。224

Scheme 45

合成のため、反応5、6の二増炭法が基本戦略として採用され、繰り返し用いられた(注13)、(±)-3-ベンジルオキシ-2-メチルプロピオンアルデヒド(226)から出発しスキーム44に示した順序で、この二増炭法が繰り返された。rifamycin のラセミ体合成に用いられた(±)-226は $C_{(23)}-C_{(25)}$ (rifamycin の番号)に相当する(スキーム46)。226をシリルアセチレンに変換し、hydroalumination とヨウ素化を行うと vinyl iodide が得られ、これはアリルアルコール 227(225を参照)に誘導された。227のエポキシ化は立体選択的に進行して、単一のエポキシドを与え、4段階で228に誘導された(反応6)。228を酸化、Wittig 反応、還元によりアリルアルコールとし、保護基の変換の後、立体選択的 hydroboration (選択性 4.5:1)により229が合成された(反応5)。ほぼ同様の反応が繰り返され230は231に変換された(反応5:選択性 4.5:1)。231を酸化してアルデヒドとした後、ジアリル亜鉛と反応させたとこ選択的に232(選択性 4.6:1)が得られた。232は ansa chain 中に存在する全て

(注13) このような繰り返しの例を既に第7章のヘキサースの合成の時にも述べた。

Scheme 46 Synthesis of the precursor (±)-232 for *rac.* rifamycin S (±)-223. **a**: 1) CBr_4 , PPh_3 , 2) $n\text{BuLi}$; Me_3SiCl , 3) diisobutylaluminum hydride; I_2 ; 4) $n\text{BuLi}$, ClCO_2Me , 5) diisobutylaluminum hydride, 45% yield; **b**: 1) *m*-chloroperbenzoic acid, 2) $n\text{Bu}_4\text{NF}$, 3) LiCuMe_2 , 4) Me_2CO , camphorsulfonic acid, 5) Li , liq. NH_3 , 70% yield; **c**: dimethyl sulfoxide, $(\text{COCl})_2$; Et_3N , 2) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$, 3) LiAlH_4 , 4) PhCH_2Br , KH , 5) HCl , 6) B_2H_6 , H_2O_2 , NaOH , 36% yield; **d**: 1) *t* BuCOCl , pyridine, 2) Me_2CO , camphorsulfonic acid, 3) LiAlH_4 , 90% yield; **e**: steps 1)–3) as in, **c**, 4) HCl , 5) B_2H_6 , H_2O_2 , NaOH , 6) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, camphorsulfonic acid, 7) Li , liq. NH_3 , 34% yield; **f**: 1) dimethyl sulfoxide, $(\text{COCl})_2$; Et_3N , 2) diallylzinc, 3) MeI , KH , 66% yield. —The stereoselection is given under the arrows.

の不斉中心を持つ重要な中間体である。232を完全な *ansa* chainに変換するためには、*E*, *Z*-ジエン部を導入する必要がある。この変換反応には新しい不斉中心を作ることが含まれていないので、ここでは236の合成をスキーム47に示すにとどめる。236とrifamycinの芳香環部分のカップリング反応は、多くの困難な問題を伴ったが、いずれもみごとに方法で解決されこの抗生物質の全合成が完成した。

このラセミ体の *ansa* chainの全合成を岸らが一年後に発表したエナンチオ選択的合成法と比較することは興味深い⁸⁵⁾(注14)。この方法(非環状 reagent-control アプローチ)にはDASの概念を取り入れており、そのた

(注14) 岸によって別のエナンチオ選択的方法が示されたが⁸⁵⁾、ここでは簡潔にするために議論しない。

Scheme 47 Synthesis of the precursor (±)-236 for *rac.* rifamycin S (±)-223. **a**: 1) HCl , 2) *t* BuCOCl , pyridine, 3) OsO_4 , KIO_4 , 4) MeSH , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 5) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, camphorsulfonic acid, 6) LiAlH_4 , 56% yield; **b**: 1) pyridinium dichromate, 2) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, 3) diisobutylaluminum hydride; **c**: 1) pyridinium dichromate, 2) $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{Me})\text{CN}$, KO^tBu , 3) diisobutylaluminum hydride, 4) NaCN , MnO_2 , MeOH , 45% yield from (±)-223; **d**: 1) HgCl_2 , CaCO_3 , 2) NaBH_4 , 3) *t* BuPh_2SiCl , 4) Ac_2O , pyridine, 5) $n\text{Bu}_4\text{NF}$, 6) methanesulfonyl chloride, Et_3N , 7) MeSNa , 69% yield. —The stereoselection is given under the arrows.

めに総選択性は、前者のラセミ体の合成に比べ非常に向上している。彼らはその合成ルートでKatsuki-Sharplessの不斉エポキシ化(第7章)を3度用いている。合成は光学的に純粋なアルデヒド226^(注15)から出発した(スキーム48)⁸⁶⁾。substrate-controlアプローチをするために用いた三置換オレフィン(225)の構築はもはや必要ない(スキーム46と比較されたい)。(–)-226をWittig反応、還元によりアリルアルコールとし、不斉エポキシ化と、cuprateによるエポキシドの位置選択的開環、保護基の変換により、228が合成された。このプロセスの選択性は20:1である。228から230aおよび230aから231への変換は本質的に同じ方法論の繰り返しである。最後に残った問題は、 $\text{C}_{(27)}$ 不斉中心をいかに作るかとい

(注15) (*S*)-3-ヒドロキシシノ酪酸から6段階で合成された。文献86を参照されたい。

Scheme 48 Synthesis of the precursor **232** for natural rifamycin **S** **223**. **a**: 1) $(t\text{PrO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{KO}t\text{Bu}$, 2) diisobutylaluminum hydride, 3) $(+)$ -diethyl tartarate, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, $t\text{BuO}_2\text{H}$, 4) LiCuMe_2 , 5) Me_2CO , camphorsulfonic acid, 6) Li , liq. NH_3 , 57% yield; **b**: 1) dimethyl sulfoxide, $(\text{COCl})_2$; Et_3N , steps 2)—5) as in **a**, steps 1)—4), 6) $t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$, 7) AcOH , 8) $t\text{BuCOCl}$, pyridine, 9) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, camphorsulfonic acid, 10) LiAlH_4 , 63% yield; **c**: steps 1)—5) as in **b**, but with $(-)$ -diethyl tartarate, 6) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, camphorsulfonic acid, 7) $n\text{Bu}_4\text{NF}$, 68% yield; **d**: 1) dimethyl sulfoxide, $(\text{COCl})_2$; Et_3N , 2) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{I}$, SnCl_2 , 3) MeI , KH , 65% yield. —The stereoselection is given under the arrows.

うことである。**231** から誘導したアルデヒドへのアリル
スズの付加は高い立体選択性で進行し、**232** を与えた (選
択性 20 : 1)。この立体選択性を説明するために *trans*-
デカリン型の遷移状態、**237** が提出された。**232** 以後の
合成ルートはラセミ体の合成で用いたものと全く同じで
ある (スキーム 47)。

非環状の reagent-control アプローチ (岸らの **236** の
エナンチオ選択的合成) と非環状の substrate-control
アプローチ (岸らの $(\pm)$ -**236** の最初の合成) とを比較
すれば、前者の有利さは明らかである。ここで、**236** の
エナンチオ選択的合成法で用いられた二増炭法 (Wittig
反応, Katsuki-Sharpless エポキシ化, cuprate 付加) は
一つのアldール反応で置きかえることができる。この
変換はすでに第 4 章で述べたように、不斉 Aldール反

応を用いることにより可能になっている。実際、この方
法論が以下に示すように **236** の合成に適用された⁸⁷⁾。

計画した逆合成は、ansa chain 中に存在する 8 個の不
斉中心のうち 7 個までを 4 回の不斉 Aldール反応で構
築しようとするものである (スキーム 49)。二つのアル

Scheme 49 Retrosynthetic analysis of **236a**.

ドール中間体 **A** と **B** はスキーム 11 に示したキラルホウ
素エノラートを用いて合成され、残りのキラルセンタ
ー $\text{C}_{(23)}$ は、相当するケトン **238** の立体選択的還元でつく
られる。最後に *E*, *Z*-ジエン部 [$\text{C}_{(15)}$ - $\text{C}_{(19)}$] を構築す
ると **236a** が得られる。スキーム 50 に実際の合成例を示
した。

アルデヒド **40** とホウ素エノラート反応剤 *S*-**39c** との
反応は、ほぼ単一のアldール生成物 **239** を与えた。キ
ラルな補助剤の除去、保護、そして酸化状態の調整が行
われ、アルデヒド **240** が合成された (4 章を参照されたい)¹⁷⁾。アルデヒド **240** と 3-ペンタノンからリチウム
1,1,3,3-テトラメチル-1,3-ジフェニルジシラジドを用
いて選択的に発生させた *Z*-エノラート²¹⁾ とを反応させ、
ついで生成したアルコールをシリル化すると **241** が得ら
れる。この Aldール反応の立体化学制御のために、リ

Scheme 50 Synthesis of **243**, a precursor of **236**. The first step proceeds in 75 % yield, the fourth step in 70 % yield. **a** : 1) HF, CH₃CN, 2) NaIO₄, 3) CH₂N₂, HBF₄, 4) LiAlH₄, 5) pyridinium chlorochromate, 75 % yield; **b** : 1) Et₂CO, (Me₂PhSi)₂NLi, 2) *t*BuMe₂SiOSO₂CF₃, 90 % yield; **c** : 1) diisobutylaluminum hydride, 2) Me₂C(OMe)₂, H₂SO₄, 3) *n*Bu₄NF, 4) Me₃SiCl, aqueous work-up, 85 % yield. —X = *t*BuMe₂Si, SEM = CH₂OCH₂CH₂SiMe₃. —The stereoselection is given under the arrows.

チウムカチオンと **240** の β 位のメトキシ基が重要な役割を演じていることに注意されたい。

241 と **226 a** のカップリングは、**241** の (*Z*)-ジルコニウムエノラートを用いたアルドール反応を使用して行われ、ケトン **242** が得られた。DIBAH による立体選択的還元と保護基の変換が行われ、アルコール **243** が合成された。**243** への [C₍₁₅₎-C₍₁₉₎]-*Z*, *E*-ジエン部分の付加は、**244** を経て効率よく行われ、岸の合成中間体 **236** まで導かれた (スキーム 51)。

上述したアルドール反応を基にした **236** の合成が “reagent-control” されたものであるかどうか読者は考えられることであろう。厳密な意味では reagent-control されていないことがわかる。二つのアルドール反応 (**40** → **239** とホルムアルデヒド → **226 a**) はキラルな反応剤を単に一重の不斉誘導のために用いているのみであり、そして他の二つ (**240** → **241** そして **241** → **242**) は、望む立体

Scheme 51 Conversion of **243** into **236**. **a** : 1) CrO₃ (py)₂, 2) benzyl-2-methylacetoacetate, 2) LiN(*i*Pr)₂, 3) NaBH₄, 4) H₂, Pd/C, 5) toluene, reflux, 85 % yield; **b** : 1) (CF₃CO)₂O, Et₃N, 2) hydrolysis, 3) toluenesulfonyl chloride, pyridine, 4) MeSNa, 5) CH₂N₂, 6) Ac₂O, pyridine, 68 % yield. —The stereoselection is given under the arrows.

異性体を得るためにメタルキレーションの効果を用了ものである。最後の反応 (**241** → **242**) は一見重複不斉反応のように見えるが、立体化学的に以前定義した「制御」は行われていない。この章にあえてこのようなアルドール反応を基にした合成法を含めた、というのは前に述べた **58** と **60** の反応および **231** から誘導されたアルデヒドとアリルスズとの反応の例のように、メタルキレート環を中間体に形成する反応は一つのジアステレオマーの高選択的合成法になり、そして生成するジアステレオマーの立体化学を予言することが可能であるからである。このメタルキレーションを利用する合成法は、反応物質の D.S. を合成的に満足できるレベルまで高めるため、近年非常に重要視され、再び精力的に研究が行われている。

いくつかの全合成を眺めてきたのでここでそれらの (1) 総立体選択性、(2) 総収率、そして (3) おおのこの合成のステップ数を表にすることは意味があると思われる。最後の二つの数は、どれを出発物質に選ぶかによって異なってくるので、最後の列には、これらの数字を計算するのに用いた出発物質を示した (表 7, p. 13)。reagent-control 法が、評価するのに用いたたった 3 つの基準内ですら substrate-control 法よりまさっていることは明らかである。

報告された天然物全合成のうち、分子中に存在するキラルセンターの大部分を reagent-control 法で構築した例は、現在のところわずかである。著者のところで行われた 6-deoxyerythronolide B の合成、抗生物質 tylosin のアグリコン tylonolide **245** の合成^{5, 58)}、ペントースとヘキソースの合成、尾島らによって行われた enkephalin S の合成 (6 章)、岸らによって行われたペントースと rifa-

mycin S の合成である(注16)。この方法の有利さは十分に示されてあるから今後、この新しい合成戦略は有機合成化学者にさらに用いられるだろう。最後に、重複不斉反応を行う場合に用いる出発物質または合成中間体として用いるホモキラな基質の入手の容易さに注目していただきたい(注17)。このような基質は、適当なアキラな化合物の一重の不斉誘導で得るか、または容易に入手可能なグルコース、リンゴ酸およびいろいろなテルペンのような天然物の変換から得られる。天然物を構造的に全く違ったタイプの化合物に変換することは、これまでしばしば行われてきた。このうち注目すべきそして最もエレガントなものは(+)と(-)カンファーの Vitamin B₁₂ フラグメントへの変換であろう⁸⁹⁾。また、これらの天然物は、いくつかの不斉中心をもつフラグメントとしてマクロライド合成にも利用されている^{36, 90)}。著者らは、適切なホモキラな基質に DAS の方法論を用いる合成戦略がポリケチド由来の多くの天然物合成のスタンダードなものになると考えている。

9. おわりに

“Synthèses asymétriques par double induction” という言葉は 1968 年 Horeau, Kagan そして Vigneron に よって初めて用いられた⁴⁹⁾。それ以来、この方法論に関する報告が時々発表されてきた。Glaser の接触水素添加 (1976 年, 第 6 章), 尾島のヒドロシリル化⁹¹⁾と顕谷のシクロプロパン化⁹¹⁾ (1977 年), Heathcock のアルドル反応⁹³⁾と野依のアルミニウムヒドリド還元⁹⁴⁾ (1979 年), そして Hoffmann のクロチルホウ酸エステルのカルボニルへの付加⁹⁵⁾ (1980 年) である。これらの報告は「reagent によって control された, 望みの不斉炭素を高い選択性 (>20:1) で作り出す有機反応」^{8, 11)}の概念的な基

礎となった。DAS に関連したプロセスを説明するために、第 1 章から第 3 章でいくつかの新しい術語を使った。この語句を用いれば、例えば、反応速度論的分割は、“matched” と “mismatched” 反応間の反応速度の差として理解できる(注18)。

有機合成はどのように変わるだろうか? ジアステレオ面選択性の相乗効果のルールは、このルールを示すのに用いた非環状システムや第 4 章~第 7 章で議論した 4 つの主な有機反応のみに限定されないことは明白である(第 3 章)。従って、さらに高い D.S. を示す反応剤や触媒の出現が期待される。このうち触媒反応は明らかにキラルな反応剤を用いる反応より望ましい。そのため、今後より優秀なキラルな触媒のデザインと開発に力点が置かれるであろう。そして、これらの発展は、あるまとまった時点で将来また総説として発表されることと思う。適当なキラルな反応剤と触媒を用いることにより、合成デザインは直截的になりそしてその結果、第 7 章の erythronolide A の合成で示されたような有機合成のある「美学的要素」は消失することになるかもしれない。Woodward は 1956 年に次のようなことを述べた。“There is excitement, adventure, and challenge, and there can be great art, in organic synthesis”⁸⁰⁾。これはまだ従来の方法論で合成可能な化合物には、あてはまる言葉である。しかしながら DAS は、数年前には殆ど不可能と思われていた化合物の合成をすでに可能にしてしまった。この意味で substrate で control する有機反応から reagent で control する有機反応へと、新しい時代への変化 (evolution) は明らかである(注19)。

二つのキラルな反応種の反応を更に理解するために、D.S. の相乗効果および D.S. の大きさと方向性について、ここでコメントをつけ加えておく。相乗効果の妥当性は、それぞれの反応種の D.S. 決定のために用いた一重の不斉反応と重複不斉反応が、非常によく似た遷移状態を経て進行するという仮定に基づいている。このことは、エネルギー表現を用いれば更に簡単に記述できる。

$$\Delta G^* (\text{matched}) = \Delta \Delta G^*_1 + \Delta \Delta G^*_2 + \Delta G^*_{12} \quad (\text{式 1})$$

$$\Delta G^* (\text{mismatched}) = \Delta \Delta G^*_1 - \Delta \Delta G^*_2 + \Delta G^*_{12} \quad (\text{式 2})$$

(注 16) 著者らの rifamycin S ansa chain の合成は、このリストから省いた。

(注 17) 少し皮肉なことであるが、今や多くのラセミ体の合成は、相当するエナンチオ選択的の合成と比べ、同じ効率でデザインすることと実行することがより難しくなっている。10 ページの脚注を参照されたい。

(注 18) 反応速度論的分割も非常に重要なプロセスであるが、ここで述べた新しい方法論の議論を複雑にすると考えられたので、あえて議論しなかった。

(注 19) 著者らが原論文で用いた「evolution」は従来からの状態を破壊する「revolution」を意味していない。古いものへ多くの新しいものを追加と補足することを意味している。

ここで $\Delta\Delta G^*_1$ と $\Delta\Delta G^*_2$ は、それぞれの反応種の D.S. に相当し、各反応種の D.S. 決定のために用いた反応における、二つのジアステレオメリックな遷移状態のエネルギー差を表わしている。DAS で観測された立体選択性を ΔG^* で表わせば、D.S. 相乗効果の原理は matched と mismatched pair の反応に対して、それぞれ (式1) と (式2) になる。 ΔG^*_{12} と $\Delta G'^*_{12}$ はモデルの一重不斉反応と重複不斉反応の遷移状態におけるコンホメーション変化 (通常は小さい) に由来する補正項である。この項の大きさを前もって決定することは難しく、そしてこのことがこの規則の限界になっている。しかし、この論文中の多くの例より、アキラルなモデルの選択が適切な場合には、この項は $\Delta\Delta G^*_1$ と $\Delta\Delta G^*_2$ に比べ小さいことがわかる。

非環状化合物の D.S. の大きさと方向性は、Cram と *anti*-Cram の比と同じ意味である。非環状化合物と、アキラルな反応剤との反応で、どちらの立体異性体が優先的に得られるか (即ち D.S. の方向性) は、Cram の非環状モデル⁹⁶⁾ または Felkin のモデル⁹⁷⁾ を基にして予測されることになっている。不幸にもこの予測は誤っている場合が多い。24, 35 そして 69 のアルドール反応が *anti*-Cram 生成物を優先的に与えることに注意していただきたい (注20)。更に、通常、Cram と *anti*-Cram の比は 5:1 (または 1:5) を超えない (第3章)。この程度の立体選択性では、今日のレベルから判断すれば満足できないので、別な方法論を用いて選択性を向上させなければならない。その意味で Cram のメタルキレート環モデル⁹⁸⁾ は反応の立体化学を予測する上で非常に有効である。強固なキレート骨格を形成するように基質を適切にデザインすると2つのジアステレオトピックな面が明確に区別され、その結果、立体選択性が 100:1 以上に達する例も見られる⁹⁹⁾。従ってメタルキレート法は、通常は小さな非環状反応種の D.S. を予言できる方向に高めるのに効果的な方法である。この方法の適用例としては、58 と 60 (スキーム 14) および 241 と 226a (スキーム 50) の二つのアルドール反応をあげることができる。スキーム 52 に他の多くの報告の中から二つの例を選んで示した^{100, 101)}。

これらの例は意識して選んだもので二つのキラルなフラグメント [$*A-C(X)$, $*B-C(Y)$] を結合して、二つの新しい不斉中心を同時に作る重要な合成反応を示してい

Scheme 52 Kishi's narasin synthesis [100] proceeds with exclusive stereoselection; in Stork's erythronolide A seco-acid synthesis the selectivity is 5:1. [101]

Scheme 53 Neither A nor B is a reagent.

る。スキーム 53 に略式化したこのプロセスはこの論文の主題とは全く異なった立体制御を用いている。 $*A-C(X)$ と $*B-C(Y)$ のどちらも反応剤ではないので (注21) これらが効率よく結合されたとしても、これはこの論文で定義した意味で「制御」されていない。従って普通全合成の最後の段階で現われるこのタイプのカップリングを、逆合成の時に絶対達成することができると確信してはならない。我々は、このような立体化学を制御することができるであろうか? 残念ながら少なくとも現時点では無理だと考えられる。この重要な、原理的な問題を一般的に解決するためには、第三のキラルな要素として、キラルな触媒が必要であるように思われる。

この長い総説の終りに、不斉合成の重要な問題点についての著者自身の個人的な考え方を述べてみたいと思う。

(注20) Cram は彼のルールをまとめるにあたってしばしばフェニル基が置換した基質を用いた。この置換基は他の効果を上回る強力な電子効果を示すから、このルールは必ずしも aliphatic な基質に適用出来ない。

(注21) $*A-C(X)$ と $*B-C(Y)$ のキラリティーは前もって決っており、もし生成した不斉中心が望ましくない立体化学を持っていたとしても逆のキラリティーを持つ $*A'-C(X)$ (または $*B'-C(Y)$) を用いるという訳にはいかない。

methynolide セコ酸のマクロラクトン化¹⁰²⁾を効果的に
 行うため、酵素反応からチオールエステル使用のヒント
 を得た時のように、6-deoxyerythronolide B の立体化
 学の複雑さに非常に苦しんでいた時、これを解決するた
 め再び酵素反応に目を転じた。酵素はどのようにして不
 斉中心を作り出すのであろうか？ 基質はキラリティー
 に富んでいる酵素に強く結合するから、基質のプロキラル
 な反応基の一つの面のみが、外側からの攻撃にさらさ
 れる。DAS は酵素の活性部位をまねて、反応部位の近
 くに小さなキラルな環境を作ること成功したと考えて
 よいと思う。ここで述べた反応剤は酵素のような触媒的
 性質または、基質特異性を欠いてはいるが、matched と
 mismatched の両反応に利用できるという決定的な強み
 を持っている。酵素は一般的に matched pair の反応し
 か行わない。このようにして、我々は再び自然から学ん
 だ。次に何を自然から習うのか楽しみにしている(注22)。

(昭和61年1月13日受理)

文 献

- 47) J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc., A*, **1966**, 1711
- 48a) N. J. Gallagher, I. D. Jenkins in "Topics in Stereochemistry, Vol 3", N. L. Allinger, E. L. Eliel, Ed., Wiley, New York, 1968, Chap. 1
- b) W. E. McEwen, "Topics in Phosphorus Chemistry, Vol. 2", M. Grayson, E. J. Griffith, Ed., Wiley, New York, 1965, Chap. 1
- 49a) L. Horner, H. Siegel, H. Bushe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **7**, 942 (1968)
- b) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1968**, 1445
- 50) B. V. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, O. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5946 (1977)
- 51) M. B. Fryzuk, B. Bosnich, *ibid.*, **99**, 6262 (1977); **101**, 3043 (1979)
- 52) D. P. Riley, R. E. Shumate, *J. Org. Chem.*, **45**, 5187 (1980)
- 53a) H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 481
- b) H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6429 (1972)
- 54) K. Achiwa, *ibid.*, **98**, 8265 (1976)
- 55) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *ibid.*, **102**, 7932 (1980)
- 56a) A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *ibid.*, **102**, 5952 (1980)
- b) J. Halpern, *Science*, **217**, 401 (1982); *Pure Appl. Chem.*, **55**, 99 (1983)
- 57) J. M. Brown, P. A. Chaloner, D. Parker in "Catalytic Aspects of Metal Phosphine Complexes", *Adv. Chem. Ser.*, E. C. Alyea, D. W. Meek, Ed., No. 196 ACS, 355 (1982)
- 58a) D. Valentine, Jr., J. W. Scott, *Synthesis*, **1978**, 329
- b) V. Caplar, G. Comisso, V. Sunjic, *ibid.*, **1981**, 85
- c) W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.*, **16**, 106 (1983)
- 59) D. Meyer, J. -C. Poulin, H. B. Kagan, H. -L. Pinto, J. -L. Morgat, P. Fromageot, *J. Org. Chem.*, **45**, 4680 (1980)
- 60a) I. Ojima, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1239 (1980)
- b) I. Ojima, T. Kogure, N. Yoda, T. Suzuki, M. Yatabe, T. Taniaka, *J. Org. Chem.*, **47**, 1329 (1982)
- 61) D. Sinou, D. Lafont, G. Descotes, A. G. Kent, *J. Organomet. Chem.*, **217**, 119 (1981)
- 62) I. Ojima, in "Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry", E. L. Eliel, S. Otsuka, Ed., American Chemical Society, Washington DC, 1982, Chap. 8, p. 109
- 63a) R. Glaser, S. Geresh, J. Blumenfeld, B. Varinas, M. Twain, *Israel J. Chem.*, **15**, 17 (1976/77)
- b) R. Glaser, B. Varinas, *J. Organomet. Chem.*, **121**, 249 (1976)
- 64a) I. Ojima, N. Yoda, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3913 (1982)
- b) I. Ojima, M. Yatabe, *Chem. Lett.*, **1982**, 1335
- 65a) I. Ojima, N. Yoda, M. Yatabe, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3917 (1982)
- b) I. Ojima, N. Yoda, M. Yatabe, T. Tanaka, T. Kogure, *Tetrahedron*, **40**, 1255 (1984)
- 66) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980)
- 67a) R. E. Rossiter in "Asymmetric Synthesis, Vol. 5", J. D. Morrison, Ed., Academic Press, New York, in press
- b) C. H. Behrens, K. B. Sharpless, *Aldrichimica Acta*, **16**, 67 (1983)
- c) K. B. Sharpless, C. H. Behrens, T. Katsuki, A. W. M. Lee, V. S. Martin, M. Takatani, S. M. Viti, F. J. Walker, S. S. Woodard, *Pure Appl. Chem.*, **55**, 589 (1983)
- 68) M. G. Fin, K. B. Sharpless in "Asymmetric Synthesis, Vol 5", J. D. Morrison, Ed., Academic Press, New York, in press
- 69) G. B. Payne, *J. Org. Chem.*, **27**, 3819 (1962)
- 70) T. Katsuki, A. M. W. Lee, P. Ma, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless, D. Tuddendham, F. J. Walker, *ibid.*, **47**, 1373 (1982)

(注22) この総説の完成後、関連したいくつかの論文が発表された(103-108)。

- 71a) P. Ma, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless, S. M. Viti, *ibid.*, **47**, 1378 (1982)
b) S. M. Viti, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4541 (1982)
c) J. M. Finan, Y. Kishi, *ibid.*, **23**, 2719 (1982)
- 72) S. Masamune, M. Malamas, 未発表データ
73) 次のものも参照; N. Minami, S. S. Ko, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1109 (1982)
74) A. W. M. Lee, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless, F. J. Walker, *ibid.*, **104**, 3515 (1982)
75) S. Y. Ko, A. W. M. Lee, S. Masamune, L. A. Reed, III, K. B. Sharpless, F. J. Walker, *Science*, **220**, 949 (1983)
76) J. K. Cha, W. J. Christ, J. M. Finan, H. Fujioka, Y. Kishi, L. L. Klein, S. S. Ko, J. Leder, W. W. McWhorter, Jr., K. -P. Pfaff, M. Yonaga, D. Uemura, Y. Hirata, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 7369 (1982) とそれ以前の三つの速報。
77) D. Uemura, K. Ueda, Y. Hirata, H. Naoki, T. Iwashita, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2781 (1981) とそこに示されている文献。
78) R. E. Moore, G. Bartolini, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2491 (1981) とそこに引用されている文献。
79a) D. Evans in "Asymmetric Synthesis, Vol. 3", J. D. Morrison, Ed., Academic Press, New York, 1984, Chap. 1
b) K. A. Lutomski, A. I. Meyers in the same Volume, Chap. 3
c) D. Enders in the same Volume, Chap. 4
80) R. B. Woodward, in "Perspectives in Organic Chemistry", A. Todd, Ed., Wiley (Interscience), New York, 1956, p. 155-184
81) R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. -W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chênevert, A. Fliri, K. Frobél, H. -J. Gais, D. G. Garratt, K. Hayakawa, W. Heggie, D. P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J. A. Hyatt, D. Ikeda, P. A. Jacobi, K. S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V. J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R. S. Matthews, B. S. Ong, J. B. Press, T. V. Rajan Babu, G. Rousseau, H. M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L. M. Tolbert, E. A. Truesdale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A. T. Vasella, W. C. Vladuchick, P. A. Wade, R. M. Williams, H. N. -C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3210, 3213, 3215 (1981)
82a) G. Frater, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2825 (1979)
b) G. A. Kraus, M. J. Taschner, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4575
83) P. A. McCarthy, *ibid.*, **23**, 4199 (1982)
84a) H. Nagaoka, W. Rutsch, G. Schmid, H. Iio, M. R. Johnson, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7962 (1980)
b) H. Iio, H. Nagaoka, Y. Kishi, *ibid.*, **102**, 7965 (1980)
85) H. Nagaoka, Y. Kishi, *Tetrahedron*, **37**, 3873 (1981)
86) C. T. Goodhue, J. R. Schaeffer, *Biotech. Bioeng.*, **13**, 203 (1971)
87) S. Masamune, B. Imperiali, D. S. Garvey, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5528 (1982)
88) W. P. Jackson, L. D. -L. Lu Chang, B. Imperiali, W. Choy, H. Tobita, S. Masamune in "Strategies and Tactics in Organic Synthesis", T. Lindberg, Ed., Academic Press, New York, 1984, Chap. 5
89a) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.*, **33**, 145 (1973)
b) A. Eschenmoser, C. E. Wintner, *Science*, **196**, 1410 (1977)
90a) D. Seebach, E. Hungerbühler in "Modern Synthetic Methods, 1980", R. Scheffold, Ed., Salle and Sauerländer-Verlag, Frankfurt and Aarau, 1980
b) S. Hanessian, "Total Synthesis of Natural Products: The 'Chiron' Approach", Pergamon Press, New York, 1983
91) I. Ojima, T. Kogure, M. Kumagai, *J. Org. Chem.*, **42**, 1671 (1977)
92) T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Noyase, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2599
93a) C. H. Heathcock, C. T. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7076 (1979)
b) C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, C. T. Buse, J. P. Hagen, S. D. Young, J. E. Sohn, *ibid.*, **101**, 7077 (1979)
c) C. H. Heathcock, C. T. White, J. J. Morrison, D. VanDerver, *J. Org. Chem.*, **46**, 1296 (1981)
94) R. Noyori, I. Tomino, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5843 (1979); Review: R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **23**, 847 (1984)
95) R. W. Hoffman, H. -J. Zeiss, *ibid.*, **19**, 218 (1980)
96) D. J. Cram, F. A. Abd Elhafez, *ibid.*, **19**, 218 (1980)
97) M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2199
98a) D. J. Cram, K. R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2748 (1959)
b) D. J. Cram, D. R. Wilson, *ibid.*, **85**, 1245 (1963)
99) 例えば, W. C. Still, J. A. Schneider, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1035 (1980)
100) Y. Kishi, S. Hatakeyama, M. D. Lewis in "Frontiers of Chemistry", K. J. Laidler, Ed.,

- Pergamon Press, Oxford, 1982
- 101) G. Stork, I. Paterson, F. K. C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4686 (1982)
- 102a) S. Masamune, C. U. Kim, K. E. Wilson, G. O. Spessard, P. E. Georghiou, G. S. Bates, *ibid.*, **97**, 3512 (1975)
- b) S. Masamune, H. Yamamoto, S. Kamata, A. Fukuzawa, *ibid.*, **97**, 3513 (1975)
- c) S. Masamune, S. Kamata, W. Schilling, *ibid.*, **97**, 3515 (1975)
- 103a) D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *ibid.*, **106**, 4261 (1984)
- b) J. Fujiwara, Y. Fukutani, M. Hasegawa, K. Maruoka, H. Yamamoto, *ibid.*, **106**, 5004 (1984)
- c) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *ibid.*, **106**, 6709, 6717 (1984)
- d) M. T. Reetz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **23**, 556 (1984)
- 104) W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **96**, 840 (1984); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **23**, 876 (1984)
- 105) J. Fujiwara, Y. Fukutani, H. Hasegawa, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5004 (1984)
- 106) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *ibid.*, **106**, 6709, 6717 (1984)
- 107) M. T. Reetz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **23**, 556 (1984)
- 108) M. Braun, R. Devant, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5031 (1985)

次 号 予 定

「不斉合成」特集号

「不斉合成」特集号によせて	辻	二	郎
クロマト法による光学分割	山	岸	和 夫
	渡	加	裕 三
異性化晶出法を利用した光学分割	新	井	和 孝
不斉錯体触媒による不斉合成	尾	島	巖
不斉異性化反応の開発とその工業化	芥	川	進
パン酵母を用いる不斉還元反応	藤	沢	有 夫
	佐	藤	俊 敏
	伊	藤	敏 幸
C ₂ 対称二置換ピロリジン誘導体不斉素子を用いる不斉合成	香	月	昂 勝
	山	口	
四級炭素不斉構築法の開発と天然物合成への応用	富	岡	清 司
	古	賀	憲
光学活性カルボニル化合物への高選択的求核付加反応を利用する鎖状化合物の立体制御法	佐	藤	史 衛
	小	林	雄 一
キラルスルホキシドを用いる有機合成	小	泉	徹

十 字 路

CT-相互作用	山	岸	和 夫
ジアステレオ選択性とジアステレオ面選択性 }	香	月	昂
エノラートの re-si 面, si-re 面 }			
Allylic Strain	富	岡	清

REVINDEX, 新しい合成ほか