

東京大学大学院薬学系研究科 教授

福山 透

「高次構造を有する有機分子の極微細触媒構造を
機軸とする立体選択的構築」

1. 研究実施の概要

近年の有機合成化学の現状を眺めてみると、数多くの優れた反応が開発され、さらにそれらを用いた複雑な天然物の全合成が多く報告されるようになってきている。したがって現在の有機合成の力をもってすれば、既存の反応をうまく組み合わせるだけで、複雑な化合物を比較的容易に全合成できるかのように見える。しかしながら、現在の有機合成化学の力量では、多くの場合、僅か数 mg の化合物を合成することはできても、十分な物質供給という意味での役割を果たすまでには成熟していといえる。特に、医薬開発の領域においては、これまでもまして不斉中心を持った高次構造有機分子が多くなってきており、近い将来、純粋な光学活性体としての上市が必要とされるのではないかという点を考慮すると、不斉合成を基盤とした高次構造分子の構築がますます重要になってくる。

本研究は、東京大学大学院薬学系研究科の福山透をリーダーとして、福山らのグループ、同研究科の柴崎正勝教授および大阪大学産業科学研究所の笹井宏明教授らのグループ、また、奈良先端科学技術大学院大学の古賀憲司教授らのグループがそれぞれサブグループを形成し、医薬的に重要な、不斉中心を含んだ高次構造分子を立体を高度に制御しながら効率的に構築することを目的として研究を開始した。近年、我が国を中心とした不斉合成反応の目覚ましい進展には目を見張るものがあり、光学活性な医薬合成に実用化されている例が増えてきている。しかし、その中でも、触媒的不斉炭素—炭素結合生成反応は比較的困難であり、実用化されている例は極めて稀である。この点に関しては、柴崎、笹井らのグループによって、異種金属含有不斉触媒を用いた炭素—炭素結合生成反応に関する基礎的な検討を行い、工業化にも適用可能な触媒的不斉炭素—炭素結合生成反応の開発を行った。また、古賀らのグループではキラル塩基を用いる不斉触媒反応の開発に関する検討を行った。福山らのグループでは、それらの基礎的検討によって確立された新規不斉反応を基盤として、高次構造有機分子を独自性の高い合成経路によって合成することを計画した。

基本構想では、次に挙げるような、誘導体の開発が強く望まれながら合成法がない化合物、また、将来の医薬のリード化合物として期待されている天然物を、合成標的化合物として採り上げた。具体的には、現在臨床的に用いられていながらその強い副作用のために誘導体の開発が求められている抗腫瘍性抗生物質 mitomycin C、カリブ海のホヤから単離構造決定され、その強力な制癌作用のために世界的に注目を集めている ecteinascidin 743、catharanthine、vindoline および vinblastine 等の医薬的に重要なインドールアルカロイド、ファルネシル基転位酵素阻害活性を示す CP-263,114、プロテインキナーゼ C 阻害活性を示すインドロカルバゾール誘導体 K252a、抗ウイルス作用を示す海洋天然物 eudistomin C などの化合物である。

基本構想の時点で計画した化合物を含め、本研究期間において全合成を完了した化合物の概略を記すと次のようになる。まず、特異な 6 環性のカゴ状構造を有するアルカロイドである gelsemine に関して、すでに達成していたラセミ体での全合成経路を基にして、光学活性体の全合成を初めて達成し、化学合成による初の絶対立体構造の決定を行うことがで

きた。プロテインキナーゼC阻害剤であるインドロカルバゾール (+)-K252a に関しては、23 段階の全合成における通算収率が 10%と極めて効率のよい合成経路を確立することができた。ファイザー社によって単離構造決定された CP-263,114 は、ファルネシル基転位酵素の阻害活性を示すことから、新しい抗癌剤のリード化合物として期待されている化合物であり、世界的に合成研究が展開された。我々のグループでは、光学活性体の効率的な全合成経路をいち早く達成し、それまで未決定であった CP-263,114 の絶対立体構造を決定することができた。現在、構造活性相関解明のための誘導体合成を視野に入れた合成経路の確立を行っている。Ecteinascidin 743 はカリブ海のホヤから単離構造決定された極めて強い活性を示す抗腫瘍性化合物である。現在、天然から採取された少量のサンプルを用いてヨーロッパおよび米国で臨床試験が行われている。全合成は数年前にハーバード大学の Corey らによって達成されたが、物質供給に用いるのは極めて難しく、現在、ホヤの養殖による生産や発酵法で得られる類似化合物からの半合成化学が検討されている。我々は本化合物の化学合成による物質供給を実現すべく本プロジェクトを最重要プロジェクトとして位置づけてこれまで検討を行ってきた。現在、化合物の基本骨格の大部分を含む重要中間体の効率的な合成経路を確立することに成功し、残る部分の合成経路確立の最終段階にある。また、新規反応の開発とそれを基にした一連の天然物の合成というアプローチで、ニトロベンゼンスルホニル基を用いた2級アミンの合成法とそれを用いたポリアミントキシンの全合成、および、新規インドール合成法とインドールアルカロイド全合成への応用の2つのプロジェクトに取り組んできた。前者に関しては、まず、1級アミンから2級アミンへの簡便な変換法を確立した。本方法の有用性は広く世界的に認知されており、2級アミンの合成法の代表的方法になりつつある。その後、ポリアミントキシンの全合成に展開し、鎖状の H0-416b、AgeI-489 と環状の lipogrammistin-A の全合成を達成した。さらに、この方法を固相上の反応に展開した。すなわち、独自の担持固相を用いて、アセチルコリンレセプターアンタゴニスト philanthotoxin-343 の全合成を達成した。新規インドール合成法とインドールアルカロイド全合成への応用に関しては、フェニルイソシアニドのラジカル環化反応によるインドール合成法を発展させるとともに、vincadifformine、(-)-tabersonine および(-)-vindoline などのアスピドスペルマ型のインドールアルカロイドの全合成を達成した。さらに、第二世代新規インドール合成法としてオルトアルケニルチオアニリドのラジカル環化反応を用いる方法を開発し、(±)-catharanthine および(-)-vindoline の全合成に応用した。最近、本法を利用して代表的なピンカアルカロイドであり、臨床的に用いられている抗ガン剤 vinblastine の全合成を達成した。

一方、異種金属含有触媒を用いた炭素-炭素結合生成反応、および、キラルリチウムアミドを用いた触媒的不斉反応の開発のテーマに関しても下記のような進展が見られた。

柴崎グループにおける異種金属含有触媒を用いた炭素-炭素結合生成反応に関するプロジェクトでは、新規不斉触媒の創製とそれを用いた生物活性化合物の効率的触媒的不斉合成ルート確立を研究の柱として行ってきた。ルイス酸性とブレンステッド塩基性を併せ持

つ複合金属錯体触媒を開発し、基質一般性の高い触媒的不斉ニトロアルドール反応、直接アルドール反応、マイケル反応、マイケル アルドール反応、ヒドロホスホニル化反応、ヒドロホスフィン化反応、プロトン化反応、エポキシド開環反応、Diels-Alder 反応、エノンのエポキシ化反応などを従来にない高い選択性、基質一般性で促進することを見出した。多点認識の考え方をルイス酸とルイス塩基を複合した触媒へと展開した。ルイス酸 ルイス塩基複合多点認識不斉触媒はアルデヒド、イミン、複素環、ケトン等様々なシアノ化反応を高選択的に促進することを見出した。これらの反応を用い PGF_{1a}、ツビホリジン、19,20-ジヒドロアクアマイシン、エポシロン類、NMDA レセプター阻害剤等の効率的触媒的不斉合成ルートを確認することができた。開発に成功した反応のいくつかは、実際の医薬合成のプロセスへの実用化が検討されており、さらに、2つの触媒に関しては試薬会社より販売されるに至った。したがって、真に実用化に耐えうる触媒的不斉炭素-炭素生成反応の開発という当初の目的は達成されたと言えよう。

また、笹井グループでは、平成 9 年よりスピロ骨格を持つビスイソキサゾリン配位子 (SPRIXs) の合成に着手している。当時、イソキサゾリン化合物は、不斉配位子として研究されておらず、また、スピロ化合物を不斉配位子として利用した例はきわめて限られていた。そこで、まずラセミ体の SPRIXs を合成し、光学分割した後に金属への配位能を調べた。その結果、SPRIXs は、酸性、塩基性、そして酸化条件下に安定な化合物であり、種々の金属と錯体を形成することを見いだした。平成 12 年度は、パラジウム触媒を用いる反応において、SPRIXs の特性を精査した。また、不斉触媒の固定化法について既存のポリマーへ触媒を導入する方法のほか、不斉配位子の重合による手法についても検討した。

古賀グループにおいては、キラル塩基を用いる不斉触媒反応の開発に関する検討を行った。本研究では、有効な不斉空間を構築することが期待されるキラルな塩基 (リチウムアミドやアミン) を設計、合成し、これらを用いてリチウムエノラートの合成と反応を不斉化、さらには用いる塩基について不斉触媒化する検討を行った。すなわち、プロキラルな 4-置換シクロヘキサノンに二座配位子型キラルリチウムアミドで不斉脱プロトン化することにより、対応するキラルなリチウムエノラートを高いエナンチオ選択性で得ることに既に成功していたが、今回、アミド窒素に電子求引性基を持つ二座配位子型キラルアミンとアキラルな三座配位子型リチウムアミドを組み合わせることによって、この不斉脱プロトン化反応を不斉触媒反応とすることができることを見いだした。また、プロキラルなリチウムエノラートの求電子剤 (ハロゲン化アルキルあるいはプロトン) との反応は、四座配位子型キラルアミンを添加することによって不斉化されることを見出していたが、この反応は、アキラルな二座配位子型アミンと共存させることによって、四座配位子型キラルアミンについて不斉触媒化できることを明らかにした。このように、独自の概念によって、キラルアミンを用いた触媒的不斉反応の開発に成功した。

以上のように、触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の開発、および高次構造有機分子の合成の両面において、当初計画した研究目標はおおむね達成することができたと考えている。

本プロジェクトで開発に成功した反応や合成手法は権利化したものも含めて、国内外の関連分野に大きな影響を与えつつあり、さらに大きく発展することが期待される。

2 . 主な研究成果

(1) 論文発表 (国内 6 件、海外 1 3 8 件)

- T. Fukuyama and G. Liu
Stereocontrolled Total Synthesis of (\pm)-Gelsemine.
J. Am. Chem. Soc., **118**, 7426 (1996)
- T. Fukuyama and G. Liu
Stereocontrolled Total Synthesis of (\pm)-Gelsemine
Pure Appl. Chem., **69**, 501 (1997)
- T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, and T. Kan
2,4-Dinitrobenzenesulfonamides: A Simple and Practical Method for the Preparation of Secondary Amines and Diamines
Tetrahedron Lett., **38**, 5831-5834 (1997)
- E. Arai, H. Tokuyama, M. S. Linsell, and T. Fukuyama
2-(2-Aminophenyl)-acetaldehyde Dimethyl Acetal: A Novel Reagent for the Protection of Carboxylic Acid
Tetrahedron Lett., **39**, 71-74 (1998)
- H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, and T. Fukuyama
A Novel Ketone Synthesis by a Palladium-Catalyzed Reaction of Thiol Esters and Organozinc Reagents
Tetrahedron Lett., **39**, 3189-3192 (1998)
- N. Waizumi, T. Itoh, and T. Fukuyama
Synthetic Studies on CP-225,917 and CP-263,114
Tetrahedron Lett., **39**, 6015-6018 (1998)
- Y. Kobayashi and T. Fukuyama
Development of a Novel Indole Synthesis and Its Application to Natural Products Synthesis
J. Heterocyclic Chem. **35**, 1043 (1998)
- H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, S.-C. Lin, L. Li, and T. Fukuyama
Facile Palladium-Mediated Conversion of Ethanethiol Esters to Aldehydes and Ketones
J. Braz. Chem. Soc., **9**, 381-387 (1998)
- H. Tokuyama, T. Yamashita, M. T. Reding, Y. Kaburagi, and T. Fukuyama
Radical Cyclization of 2-Alkenylthioanilides: A Novel Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles
J. Am. Chem. Soc., **121**, 3791-3793 (1999)
- Y. Kobayashi, T. Fujimoto, and T. Fukuyama
Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-K252a.
J. Am. Chem. Soc., **121**, 6501-6502 (1999)
- M. T. Reding and T. Fukuyama
Stereocontrolled Total Synthesis of (\pm)-Catharanthine via Radical-Mediated Indole Formation
Org. Lett., **1**, 973-976 (1999)
- A. Endoh, T. Kan, and T. Fukuyama
Synthetic Study on Ecteinascidin 743 Starting from D-Glucose
Synlett, 1103-1105 (1999)
- T. Fukuyama, M. Cheung, and T. Kan
N-Carboalkoxy-2-Nitrobenzenesulfonamides: A Practical Preparation of N-Boc-, N-Alloc-, and N-Cbz-Protected Primary Amines
Synlett, 1301-1303 (1999)
- S. Kobayashi, G. Peng, and T. Fukuyama.
Efficient Total Synthesis of (\pm)-Vincadifformine and (-)-Tabersonine.
Tetrahedron Lett., **40**, 1519-1522 (1999)
- Y. Hidai, T. Kan, and T. Fukuyama
Total Synthesis of Polyamine Toxin HO-416b Utilizing the 2-Nitrobenzenesulfonamide Protecting Group

Tetrahedron Lett., **40**, 4711-4714 (1999)

N. Waizumi, T. Itoh, and T. Fukuyama
Total Synthesis of (-)-CP-263,114 (Phomoidride B)
J. Am. Chem. Soc., **122**, 7825-7826 (2000)

S. Yokoshima, H. Tokuyama, and T. Fukuyama
Enantioselective Total Synthesis of (+)-Gelsemine: Determination of Its Absolute Configuration
Angew. Chem. Int. Ed., **39**, 4073-4075 (2000)

S. Kobayashi, T. Ueda, and T. Fukuyama
An Efficient Total Synthesis of Vindoline
Synlett, 883-886 (2000)

A. Fujiwara, T. Kan, and T. Fukuyama
Total Synthesis of Lipogrammistin-A
Synlett, 1667-1669 (2000)

Y. Hidai, T. Kan, and T. Fukuyama
Total Synthesis of Polyamine Toxin HO-416b and Agel-489 Using a 2-Nitrobenzenesulfonamide Strategy
Chem. Pharm. Bull., **48**, 1570-1576 (2000)

H. Tokuyama, Y. Kaburagi, X. Chen, and T. Fukuyama,
Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles by Palladium-Mediated Coupling of 2-Iodoindoles
Synthesis, 429-434 (2000)

H. Tokuyama, T. Kuboyama, A. Amano, T. Yamashita, and T. Fukuyama
A Novel Transformation of Primary Amines to *N*-Monoalkylhydroxylamines
Synthesis, 1299-1304 (2000)

H. Tokuyama, M. Sato, T. Ueda, and T. Fukuyama
A Practical Synthesis Quinoline from Anilines
Heterocycles, **54**, 105-108 (2001)

S. Tohma, A. Endo, T. Kan, and T. Fukuyama
Synthesis of Optically Active Arylglycines: Stereoselective Mannich Reaction of Phenols with a New Chiral Template
Synlett, in press.

T. Kan and T. Fukuyama
Highly Versatile Synthesis of Nitrogen-Containing Compounds by Means of Nitrobenzenesulfonamides
J. Syn. Org. Chem. Jpn., in press.

H. Tokuyama, T. Makido, T. Ueda, and T. Fukuyama
One-Pot Claisen Rearrangement with *n*-Butyl Vinyl Ether
Syn. Commun., in press.

T. Arai, H. Sasai, K.-I. Aoe, K. Okamura, T. Date, and M. Shibasaki
A New Hetero-Bimetallic Multifunctional Asymmetric Catalyst (Al-Li-BINOL Complex) for Michael Reactions and Tandem Michael-Aldol Reactions
Angew. Chem. Int. Ed., **35**, 104-106 (1996)

T. Arai, M. Bougauchi, H. Sasai, and M. Shibasaki
Catalytic Asymmetric Synthesis of α -Hydroxy Phosphonates Using the Al-Li-BINOL Complex (ALB)
J. Org. Chem., **61**, 2926-2927 (1996)

H. Sasai, E. Emori, T. Arai, and M. Shibasaki
Catalytic Asymmetric Michael Reactions Promoted by the La-Na-BINOL Complex (LSB). Enantioface Selection on Michael Donors
Tetrahedron Lett., **37**, 5561-5564 (1996)

T. Arai, Y. M. A. Yamada, N. Yamamoto, H. Sasai, and M. Shibasaki
Self-Assembly of Heterobimetallic Complexes and Reactive Nucleophiles: A General Strategy for the Activation of Asymmetric Reactions Promoted by Heterobimetallic Catalysts
Chem. Eur. J., **2**, 1368-1372 (1996)

- K. Iseki, S. Oishi, H. Sasai, and M. Shibasaki
Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction of α,α -Difluoro Aldehydes Mediated by Rare Earth-Lithium-BINOL Complexes
Tetrahedron Lett., **37**, 9081-9084 (1996)
- H. Groger, J. Martens, H. Sasai, Y. Saida, and M. Shibasaki
First Catalytic Asymmetric Hydrophosphonylation of Cyclic Imines: Highly Efficient Enantioselective Approach to a 4-Thiazolidinyl-Phosphonate via Chiral Titanium and Lanthanoid Catalysts
Tetrahedron Lett., **37**, 9291-9292 (1996)
- H. Sasai, S. Watanabe, and M. Shibasaki
A New Practical Preparation Method for Lanthanum-Lithium-Binaphthol Catalysts (LLBs) for Use in Asymmetric Nitroaldol Reactions
Enantiomer, **2**, 267-271 (1997)
- M. Bougauchi, S. Watanabe, T. Arai, H. Sasai, and M. Shibasaki
Catalytic Asymmetric Epoxidation of α,α -Unsaturated Ketones Promoted by Lanthanoid Complexes
J. Am. Chem. Soc., **119**, 2329-2330 (1997)
- H. Sasai, M. Bougauchi, T. Arai, and M. Shibasaki
Enantioselective Synthesis of α -Hydroxy Phosphonates Using the $\text{LaLi}_3\text{tris}(\text{binaphthoxide})$ Catalyst (LLB), Prepared by an Improved Method
Tetrahedron Lett., **38**, 2717-2720 (1997)
- T. Iida, N. Yamamoto, H. Sasai, and M. Shibasaki
The New Asymmetric Reactions Using Gallium Complex: Highly Enantioselective Ring Opening of Epoxides Catalyzed by $\text{GaLi}_3\text{bis}(\text{binaphthoxide})$ Complex (GaLB)
J. Am. Chem. Soc., **119**, 4783-4784 (1997)
- Y. M. A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, and M. Shibasaki
Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reactions of Aldehydes with Unmodified Ketones
Angew. Chem. Int. Ed., **36**, 1871-1873 (1997)
- E. Takaoka, N. Yoshikawa, Y. M. A. Yamada, H. Sasai, and M. Shibasaki
Catalytic Asymmetric Synthesis of Arbutamine
Heterocycles, **46**, 157-163 (1997)
- H. Sasai, M. Hiroi, Y. M. A. Yamada, and M. Shibasaki
The First Tandem Inter-intramolecular Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reaction Utilizing a $\text{LnLi}_3\text{tris}((R)\text{-binaphthoxide})$ Complex ((*R*)-LnLB) (Ln: Lanthanoid)
Tetrahedron Lett., **38**, 6031-6034 (1997)
- M. Sodeoka, R. Tokunoh, F. Miyazaki, E. Hagiwara, and M. Shibasaki
Stable Diaqua Palladium(II) Complexes of BINAP and Tol-BINAP as Highly Efficient Catalysts for Asymmetric Aldol Reactions
Synlett, 463-466 (1997)
- M. Shibasaki, H. Sasai, and T. Arai
Catalytic Asymmetric Carbon-Carbon Bond-Forming Reaction Utilizing Rare Earth Metal Complexes
Med. Chem.: Today and Tomorrow, 105-112 (1997)
- M. Shibasaki, C. D. J. Boden, and A. Kojima
The Asymmetric Heck Reaction
Tetrahedron, **53**, 7371-7395 (1997)
- K. Iseki, S. Oishi, H. Sasai, and M. Shibasaki
Synthesis and Biological Evaluation of a Fluorinated Analog of the β -Adrenergic Blocking Agent, Metoprolol
Bioorg. Med. Chem. Lett., **7**, 1273-1274 (1997)
- R. Gotlich, K. Yamakoshi, H. Sasai, and M. Shibasaki
A New and Selective Metal-Catalyzed Baeyer-Villiger Oxidation Procedure.
Synlett, **8**, 971-973 (1997)

- A. Kojima, Shinobu Honzawa, Christopher D. J. Boden, and M. Shibasaki
Tandem Suzuki Cross-coupling-Heck Reactions
Tetrahedron Lett., **38**, 3455-3458 (1997)
- A. Kojima, C. D. J. Boden, and M. Shibasaki
Synthesis and Evaluation of a New Chiral Arsine Ligand; 2,2'-bis(diphenylarsino)- 1,1'-binaphthyl (BINAs)
Tetrahedron Lett., **38**, 3459-3460 (1997)
- M. Shibasaki, H. Sasai, and T. Arai
Asymmetric Catalysis with Heterobimetallic Compounds
Angew. Chem. Int. Ed., **36**, 1236-1356 (1997)
- S. Y. Cho, and M. Shibasaki
Synthesis and Evaluation of A New Chiral Ligand: 2-Diphenylarsino-2'-diphenylphosphino- 1,1'-binaphthyl (BINAPAs)
Tetrahedron Lett., **39**, 1773-1776 (1998)
- M. Sodeoka, M. A. Arai, K. Adachi, K. Uotsu, and M. Shibasaki.
Rational Design, Synthesis, and Evaluation of a New Type of PKC Inhibitor
J. Am. Chem. Soc., **120**, 457-458 (1998)
- T. Arai, H. Sasai, K. Yamaguchi, and M. Shibasaki
Regioselective Catalytic Asymmetric Reaction of Horner-Wadsworth-Emmons Reagents with Enones: The Odyssey of Chiral Aluminum Catalysts
J. Am. Chem. Soc., **120**, 441-442 (1998)
- H. Groer, Y. Saida, H. Sasai, K. Yamaguchi, J. Martens, and M. Shibasaki
A New and Highly Efficient Asymmetric Route to Cyclic α -Amino Phosphonates: The First Catalytic Enantioselective Hydrophosphonylation of Cyclic Imines Catalyzed by Chiral Heterobimetallic Lanthanoid Complexes
J. Am. Chem. Soc., **120**, 3089-3103 (1998)
- E. Emori, T. Arai, H. Sasai, and M. Shibasaki.
A Catalytic Michael Addition of Thiols to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds: Asymmetric Michael Additions and Asymmetric Protonations
J. Am. Chem. Soc., **120**, 4043-4044 (1998)
- 柴崎正勝, 飯田剛彦, 山田陽一
多点制御型不斉触媒の創製と実践的有機合成への展開
有機合成化学協会誌, **56**, 344-356 (1998)
- T. Morita, T. Arai, H. Sasai, and M. Shibasaki
Utilization of Heterobimetallic Complexes as Lewis Acids
Tetrahedron: Asymmetry, **9**, 1445-1450 (1998)
- M. Sodeoka and M. Shibasaki
Asymmetric Synthesis Using Palladium Catalysts
Pure Appl. Chem., **70**, 411-414 (1998)
- K. Yamada, T. Arai, H. Sasai, and M. Shibasaki
A Catalytic Asymmetric Synthesis of 11-Deoxy-PGF 1α Using ALB, a Heterobimetallic Multifunctional Asymmetric Complex
J. Org. Chem., **63**, 3666-3672 (1998)
- Y. M. A. Yamada and M. Shibasaki
Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reactions Promoted by a Novel Barium Complex
Tetrahedron Lett., **39**, 5561-5564 (1998)
- M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, and T. Iida.
Heterobimetallic Asymmetric Catalysts. Developments and Applications
Pure Appl. Chem., **70**, 1027-1034 (1998)
- M. Shibasaki and K. Uotsu
PKC Activations and Inhibitors
IGAKUSHOIN, **49**, 290-295 (1998)

- K. Uotsu, M. Sodeoka, and M. Shibasaki
Photoaffinity Labeling of PKC Isozymes by Phorbol Ester Derivatives
Bioorg. Med. Chem., **6**, 1117-1126 (1998)
- New Catalytic Concepts for the Asymmetric Aldol Reaction
H. Gröger, E. M. Vogl, and M. Shibasaki
Chem. Eur. J., **4**, 1137-1141 (1998)
- T. Iida, N. Yamamoto, H. -G. Woo, and M. Shibasaki
Enantioselective Ring Opening of Epoxides with 4-Methoxyphenol Catalyzed by Gallium Heterobimetallic Complexes: An Efficient Method for the Synthesis of Optically Active 1,2-Diol Monoethers
Angew. Chem. Int. Ed., **37**, 2223-2226 (1998)
- E. M. Vogl, S. Matsunaga, M. Kanai, T. Iida, and M. Shibasaki
Linking BINOL: C₂-Symmetric Ligands for Investigations on Asymmetric Catalysis
Tetrahedron Lett., **39**, 7917-7920 (1998)
- F. Miyazaki, K. Uotsu, and M. Shibasaki
Silver Salt Effects on an Asymmetric Heck Reaction Catalytic Asymmetric Total Synthesis of (+)-Xestokinone
Tetrahedron, **54**, 13073-13078 (1998)
- S. Shimizu, K. Otori, T. Arai, H. Sasai, and M. Shibasaki
A Catalytic Asymmetric Synthesis of Tubifolidine
J. Org. Chem., **63**, 7547-7551 (1998)
- K. Funabashi, Y. Saida, M. Kanai, T. Arai, H. Sasai, and M. Shibasaki
Catalytic Asymmetric Michael Addition of Nitromethane to Enones Controlled by (R)-LPB
Tetrahedron Lett., **39**, 7557-7558 (1998)
- S. Watanabe, Y. Kobayashi, T. Arai, H. Sasai, M. Bougauchi, and M. Shibasaki
Water vs. Desiccant. Improvement of Yb-BINOL Complex Catalyzed Enantioselective Epoxidation of Enones
Tetrahedron Lett., **39**, 7353-7356 (1998)
- M. Shibasaki, A. Kojima, and S. Shimizu
Catalytic Asymmetric Synthesis of Natural Products with Heterocyclic Rings
J. Heterocyclic Chem., **35**, 1057-1064 (1998)
- S. Watanabe, T. Arai, H. Sasai, M. Bougauchi, and M. Shibasaki
The First Catalytic Enantioselective Synthesis of *cis*-Epoxyketones from *cis*-Enones
J. Org. Chem., **63**, 8090-8091 (1998)
- S. Y. Cho and M. Shibasaki
The Symmetric Synthesis of Cyclopentane Derivatives by Palladium-catalyzed Coupling of Prochiral Alkylboron Compounds
Tetrahedron: Asymmetry, **9**, 3751-3754 (1998)
- S. Yamasaki, T. Iida, and M. Shibasaki
Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of Unmodified Ketones Utilizing the Cooperation of an AlLi(bis(binaphthoxide)) Complex and La(OTf)₃•H₂O
Tetrahedron Lett., **40**, 307-310 (1999)
- S. Honzawa, T. Mizutani, and M. Shibasaki
Synthetic Studies on (+)-Wortmannin. An Asymmetric Construction of an Allylic Quaternary Carbon Center by a Heck Reaction
Tetrahedron Lett., **40**, 311-314 (1999)
- K. Yamakoshi, S. Harwood, M. Kanai, and M. Shibasaki
Catalytic Asymmetric Addition of Diphenylphosphine Oxide to Cyclic Imines
Tetrahedron Lett., **40**, 2565-2568 (1999)
- Y. Hamashima, D. Sawada, M. Kanai, and M. Shibasaki
A New Bifunctional Asymmetric Catalysis: An Efficient Catalytic Asymmetric Cyanosilylation of Aldehydes
J. Am. Chem. Soc., **121**, 2641-2642 (1999)

- N. Yoshikawa, Y. M. A. Yamada, J. Das, H. Sasai, and M. Shibasaki
Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction
J. Am. Chem. Soc., **121**, 4168-4178 (1999)
- H. Sato, Y. S. Kim, and M. Shibasaki
A Catalytic Asymmetric Synthesis of a Versatile Intermediate for Phorbol Derivatives
Tetrahedron Lett., **40**, 2973-2976 (1999).
- M. Shibasaki and E. M. Vogl
The Palladium-Catalysed Arylation and Vinylation of Alkenes-Enantioselective Fashion
J. Organomet. Chem., **576**, 1-15 (1999).
- M. Kanai, Y. Hamashima, and M. Shibasaki
Design and Development of Lewis acid-Lewis base Bifunctional Asymmetric Catalyst
Pharmacia, **35**, 690-694 (1999).
- E. Emori, T. Iida, and M. Shibasaki
Catalytic Kinetic Resolution Reaction of (\pm)-5-Methylbicyclo[3.3.0]-oct-1-ene-3,6-dione
J. Org. Chem., **64**, 5318-5320 (1999)
- S. Yamasaki, T. Iida, and M. Shibasaki
Direct Catalytic Asymmetric Mannich Reaction of Unmodified Ketons: Cooperative Catalysis of an ALLibis(binaphthoxide) Complex and La(OTf)₃
Tetrahedron, **55**, 8857-8867 (1999)
- E. M. Vogl, H. Groeger, and M. Shibasaki
Towards Perfect Asymmetric Catalysis: Additives and Cocatalysts
Angew. Chem. Int. Ed., **38**, 1570-1577 (1999)
- F. Miyazaki, K. Yamaguchi, and M. Shibasaki
The Synthesis of a New Palladacycle Catalyst. Development of a High Performance Catalyst for Heck Reactions
Tetrahedron Lett., **40**, 7378-7383 (1999)
- K. Yamada, S. J. Harwood, H. Groeger, and M. Shibasaki
The First Catalytic Asymmetric Nitro-Mannich-Type Reaction Promoted by a New Heterobimetallic Complex.
Angew. Chem. Int. Ed., **38**, 3504-3506 (1999)
- M. Shibasaki
Multifunctional Asymmetric Catalysis
CHEMTRACTS-ORGANIC CHEMISTRY, **12**, 978-988 (1999).
- M. Shibasaki
Phorbols: Chemical Synthesis and Chemical Biology
YAKUGAKU ZASSHI, **120**, 76-90 (2000)
- A. Sekine, N. Kumagai, K. Uotsu, T. Ohshima, and M. Shibasaki
An Efficient Method for the Synthesis of Versatile Intermediates Leading to 13-Deoxy- and 9,13-Dideoxyphorbols.
Tetrahedron Lett., **41**, 509-513 (2000)
- I. Sakurada, S. Yamasaki, R. Goetlich, T. Iida, M. Kanai, and M. Shibasaki
Direct Chlorohydrin and Acetoxy Alcohol Synthesis from Olefins Promoted by a Lewis Acid, Bis(trimethylsilyl) Peroxide and (CH₃)₃SiX
J. Am. Chem. Soc., **122**, 1245-1246 (2000)
- D. Sawada and M. Shibasaki
Enantioselective Total Synthesis of Epothilone A Using Multifunctional Asymmetric Catalyses
Angew. Chem. Int. Ed., **39**, 209-213 (2000)
- M. Shibasaki
Multifunctional Asymmetric Catalysis
Enantiomer, **4**, 513-527 (2000)
- S. Matsunaga, J. Das, J. Roels, E. M. Vogl, N. Yamamoto, T. Iida, K. Yamaguchi, and M. Shibasaki.
Catalytic Enantioselective *meso*-Epoxide Ring Opening Reaction with Phenolic Oxygen Nucleophile Promoted by Gallium Heterobimetallic Multifunctional Complexes.

- J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2252-2260 (2000)
- M. Takamura, K. Funabashi, M. Kanai, and M. Shibasaki
Asymmetric Reissert-type Reaction Promoted by Bifunctional Catalyst
J. Am. Chem. Soc., **122**, 6327-6328 (2000)
- Y. S. Kim, S. Matsunaga, J. Das, A. Sekine, T. Ohshima, and M. Shibasaki
Stable, Storable and Reusable Asymmetric Catalyst: a Novel La-linked-BINOL Complex for Catalytic Asymmetric Michael Reaction
J. Am. Chem. Soc., **122**, 6506-6507 (2000)
- Y. Hamashima, M. Kanai, and M. Shibasaki
Catalytic Enantioselective Cyanosilylation of Ketones
J. Am. Chem. Soc., **122**, 7412-7413 (2000)
- D. Sawada, M. Kanai, and M. Shibasaki
Enantioselective Total Synthesis of Epothilone A and B Using Multifunctional Asymmetric Catalysei
J. Am. Chem. Soc., **122**, 10521-10532 (2000)
- I. Sakurada, S. Yamasaki, M. Kanai, and M. Shibasaki
Dichlorotin Oxide-catalyzed New Direct Functionalization of Olefins: Synthesis of *trans* β -Azidoalcohols and 1,2-Diols
Tetrahedron Lett., **41**, 2415-2418 (2000)
- M. Kanai, Y. Hamashima, and M. Shibasaki
Design of a New Bifunctional Asymmetric Catalyst from Carbohydrates: Application to Catalytic Asymmetric Cyanosilylation of Aldehydes and Acetophenone
Tetrahedron Lett., **41**, 2405-2409 (2000)
- M. Takamura, Y. Hamashima, H. Usuda, M. Kanai, and M. Shibasaki
A Catalytic Asymmetric Strecker-Type Reaction: Interesting Reactivity Difference between TMSCN and HCN
Angew. Chem. Int. Ed., **39**, 1650-1652 (2000)
- K. Ohori, S. Shimizu, T. Ohshima, and M. Shibasaki
Catalytic Asymmetric Synthesis of 19,20-Dihydroakummicine
Chirality, **12**, 401-403 (2000)
- I. Schlemminger, Y. Saida, H. Gröger, W. Maison, N. Durot, H. Sasai, M. Shibasaki, and J. Martens
Concept of Improved Rigidity: How to Make Enantioselective Hydrophosphonylation of Cyclic Imines Catalyzed by Chiral Heterobimetallic Lanthanoid Complexes almost Perfect
J. Org. Chem., **65**, 4818-4825 (2000)
- M. Takamura, Y. Hamashima, H. Usuda, M. Kanai, and M. Shibasaki
A Catalytic Asymmetric Strecker-Type Reaction Promoted by Lewis Acid-Lewis Base Bifunctional Catalyst
Chem. Pharm. Bull., **48**, 1586-1592 (2000)
- S. Matsunaga, T. Ohshima and M. Shibasaki
Immobilization of asymmetric multifunctional catalysts on an insoluble polymer
Tetrahedron Lett., **41**, 8473-8478 (2000)
- N. Yoshikawa, N. Kumagai, S. Matsunaga, G. Moll, T. Ohshima, T. Suzuki, and M. Shibasaki
Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction: Synthesis of Either *syn*- or *anti*- α β -Dihydroxy Ketones
J. Am. Chem. Soc., **123**, 2466-2467 (2001)
- T. Nemoto, T. Ohshima, K. Yamaguchi, and M. Shibasaki
Catalytic Asymmetric Epoxidation of Enones Using La-BINOL-Triphenylarsine Oxide Complex: Structural Determination of the Asymmetric Catalyst
J. Am. Chem. Soc., **123**, 2725-2732 (2001)
- T. Nemoto, T. Ohshima and M. Shibasaki
Enantioselective Total Syntheses of Novel PKC Activator (+)-Decursin and Its Derivatives Using Catalytic Asymmetric Epoxidation of an Enone
Tetrahedron Lett., **41**, 9569-9574 (2001)
- Y. Hamashima, D. Sawada, H. Nogami, M. Kanai, and M. Shibasaki

Highly Enantioselective Cyanosilylation of Aldehydes Catalyzed by a Lewis Acid-Lewis Base Bifunctional Catalyst
Tetrahedron, **57**, 805-814 (2001)

N. Yoshikawa and M. Shibasaki
Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reactions Promoted by Novel Heterobimetallic Catalysts Possessing Strong Brønsted Base: A New Strategy for the Development of Lewis Acid-Brønsted Base Bifunctional Catalysts
Tetrahedron, **57**, 2569-2579 (2001)

H. Nogami, S. Matsunaga, M. Kanai and M. Shibasaki
Enantioselective Strecker-Type Reaction Promoted by Polymer-Supported Bifunctional Catalyst
Tetrahedron Lett., **42**, 279-283 (2001)

Y. Hamashima, M. Kanai and M. Shibasaki
Catalytic Enantioselective Cyanosilylation of Ketones: Improvement of Enantioselectivity and Catalyst Turn-Over by Ligand Tuning
Tetrahedron Lett., **42**, 691-694 (2001)

S. Yamasaki, M. Kanai and M. Shibasaki
Novel Multiaction of Zr Catalyst: One-Pot Synthesis of β -Cyanohydrins from Olefins
J. Am. Chem. Soc., **123**, 1256-1257 (2001)

H. Sasai, T. Arai, S. Watanabe and M. Shibasaki
Novel heterobimetallic asymmetric catalysis directing toward enzymatic function
Catalysis Today, **62**, 17-22 (2001)

M. Shibasaki and M. Kanai
Multifunctional Asymmetric Catalysis
Chem. Pharm. Bull. **49**, 551-524 (2001)

N. Kumagai, S. Matsunaga, N. Yoshikawa, T. Ohshima, and M. Shibasaki
Direct Catalytic Enantio- and Diastereoselective Aldol Reaction Using a Zn-Zn-Linked-BINOL Complex: A Practical Synthesis of *syn*-1,2-Diols
Org. Lett., **3**, 1539-1542 (2001)

M. A. Arai, T. Arai, and H. Sasai
Design and Synthesis of the First Spiro Bis(isoxazoline) Derivatives as Asymmetric ligands
Org. Lett., **1**, 1795-1798 (1999)

T. Arai, Q.-S. Hu, X.-F. Zheng, L. Pu, and H. Sasai
Immobilization of Heterobimetallic Multifunctional Asymmetric Catalyst
Org. Lett., **2**, 4261 (2000)

M. A. Arai, M. Kuraiishi, T. Arai, and H. Sasai
A New Asymmetric Wacker-Type Cyclization and Tandem Cyclization Promoted by Pd(II)-Spiro Bis(Isoxazoline) Catalyst
J. Am. Chem. Soc., **123**, 2907-2908 (2001)

K. Yasuda, M. Shindo, and K. Koga
Enantioselective Michael Reaction of Ketone Lithium Enolates Using a Chiral Amine Ligand
Tetrahedron Lett., **37**, 6343 (1996)

K. Sugawara, M. Shindo, H. Noguchi, and K. Koga
Solution Structures of a Monodentate Chiral Lithium Amide in the Presence of Lithium Halide
Tetrahedron Lett., **37**, 7377-7380 (1996)

T. Yamashita, D. Sato, T. Kiyoto, A. Kumar, and K. Koga
An Approach to Catalytic Asymmetric Deprotonation of 4-Substituted Cyclohexanones
Tetrahedron Lett., **37**, 8195-8198 (1996)

K. Ishii, S. Aoki, and K. Koga
Enantioselective Methylation of the Lithium Enolate of 1-Tetralone Mediated by Chiral C_2 -Symmetric DMEU Derivatives
Tetrahedron Lett., **38**, 563 (1997)

M. Toriyama, K. Sugasawa, M. Shindo, N. Tokutake, and K. Koga
Stereochemistry of Enantioselective Deprotonation of 4-Substituted Cyclohexanones by Chiral Bidentate Lithium Amides
Tetrahedron Lett., **38**, 567-570 (1997)

K. Aoki and K. Koga
Enantioselective Deprotonation of 4-*tert*-Butylcyclohexanone by Fluorine-Containing Chiral Lithium Amides Derived from α -Phenethylamine
Tetrahedron Lett., **38**, 2505-2506 (1997)

R. Shirai, D. Sato, K. Aoki, M. Tanaka, H. Kawasaki, and K. Koga
Stereoselective Reactions. XXV. Enantioselective Deprotonation of Prochiral 4-Substituted Cyclohexanones by Chiral Chelated Lithium Amides
Tetrahedron, **53**, 5963 (1997)

K. Yasuda, M. Shindo, and K. Koga
Construction of Contiguous Chiral Tertiary Carbon Centers by Enantioselective Michael Reaction of Ketone Lithium Enolates Using a Chiral Amine Ligand
Tetrahedron Lett., **38**, 3531-3534 (1997)

D. Sato, H. Kawasaki, I. Shimada, Y. Arata, K. Okamura, T. Date, and K. Koga
Stereoselective Reactions. XXVI. Solution Structures of a Chiral Bidentate Lithium Amide in Relation to the Solvent-Dependent Enantioselectivities in Deprotonation Reaction
Tetrahedron, **53**, 7191 (1997)

K. Tomioka, M. Okuda, K. Nishimura, S. Manabe, M. Kanai, Y. Nagaoka, and K. Koga
Structural Requirements of a Chiral Ligand for the Catalytic Asymmetric Addition of Thiophenol to α β Unsaturated Esters
Tetrahedron Lett., **39**, 2141-2144 (1998)

T. Kumamoto and K. Koga
Enantioselective Horner-Wadsworth-Emmons Reaction Using Chiral Lithium 2-Aminoalkoxide
Chem. Pharm. Bull., **45**, 753-755 (1997)

D. Sato, H. Kawasaki, and K. Koga
Stereoselective Reactions. XXVII. Solution Structures of a Chiral Tridentate Lithium Amide in Relation to Enantioselective Deprotonation of 4-*tert*-Butylcyclohexanone
Chem. Pharm. Bull., **45**, 1399-1402 (1997)

J.-I. Matsuo and K. Koga
Enantioselective α Alkylation of Phenylacetic Acid Using a Chiral Bidentate Lithium Amide as a Chiral Auxiliary
Chem. Pharm. Bull., **45**, 2122-2124 (1997)

P. Riviere and K. Koga
An Approach to Catalytic Enantioselective Protonation of Prochiral Lithium Enolates
Tetrahedron Lett., **38**, 7589-7592 (1997)

K. Aoki, K. Tomioka, H. Noguchi, and K. Koga
Stereoselective Reactions. XXVIII. Effects of the Alkyl Group at the Amide Nitrogen of Chiral Bidentate Lithium Amides on Enantioselective Deprotonation Reaction
Tetrahedron, **53**, 13641-13656 (1997)

T. Yamashita, D. Sato, T. Kiyota, A. Kumar, and K. Koga
Stereoselective Reactions. XXIX. Lithium-Hydrogen Interchange between Achiral Tridentate Lithium Amides and Chiral Bidentate Amines. An Approach to Catalytic Enantioselective Deprotonation
Tetrahedron, **53**, 16987-16998 (1997)

H. Chatani, M. Nakajima, H. Kawasaki, and K. Koga
Chiral Bidentate Lithium Amides Having a Chiral Amide Nitrogen for Enantioselective Deprotonation of 4-*tert*-Butylcyclohexanone
Heterocycles, **46**, 53-56 (1997)

古賀憲司、小田嶋和徳
キラリ塩基を用いる不斉合成
薬学雑誌, **117**, 800-8167 (1997)

M. Murakata, T. Yasukata, T. Aoki, M. Nakajima, and K. Koga
Stereoselective Reactions. XXX. Enantioselective Alkylation of the Lithium Enolates of Six-membered Cyclic Ketones Using Tetradentate Chiral Amines in the Presence of Lithium Bromide
Tetrahedron, **54**, 2449-2458 (1998)

J. -I. Matsuo, S. Kobayashi, and K. Koga
Enantioselective Alkylation of Lactams and Lactones via Lithium Enolate Formation Using a Chiral Tetradentate Lithium Amide in the Presence of Lithium Bromide
Tetrahedron Lett., **39**, 9723-9726 (1998)

Y. Yamashita, K. Odashima, and K. Koga
Construction of Chiral Quaternary Carbon Centers by Asymmetric Alkylation of Achiral Lithium Enolates Mediated by Chiral Tetradentate Ligands: Stoichiometric and Catalytic Approaches
Tetrahedron Lett., **40**, 2803-2806 (1999)

M. Goto, K. Akimoto, K. Aoki, M. Shindo, and K. Koga
1,1,4,7,10,10-Hexamethyltriethylenetetramine: A Reagent to Enhance the Rate of Alkylation Reaction of the Lithium Enolate of 1-Tetralone with Alkyl Halides
Tetrahedron Lett., **40**, 8129-8132 (1999)

Y. Yamashita, Y. Emura, K. Odashima, and K. Koga
Catalytic Asymmetric Protonation by a Chiral Tetraamine Ligand with Water as a Proton Source
Tetrahedron Lett., **41**, 209-213 (2000).

M. Imai, A. Hagihara, H. Kawasaki, K. Manabe, and K. Koga
Stereoselective Reactions, Part 31. Catalytic Asymmetric Alkylation of Achiral Lithium Enolates Using a Chiral Tetradentate Amine in the Presence of an Achiral Bidentate Amine
Tetrahedron, **56**, 179-185 (2000)

K. Aoki and K. Koga
Stereoselective Reactions. XXXII. Enantioselective Deprotonation of 4-tert-Butylcyclohexanone by Fluorine-Containing Chiral Lithium Amides Derived from 1-Phenylethylamine and 1-(1-Naphthyl)ethylamine
Chem. Pharm. Bull., **48**, 571-574 (2000)

M. Goto, K. Akimoto, K. Aoki, M. Shindo, and K. Koga
Rate Enhancement with High Ratio of the Monoalkylated Product to the Dialkylated Product in the Alkylation of the Lithium Enolate of 1-Tetralone with Reactive Alkyl Halides
Chem. Pharm. Bull., **48**, 1529-1531 (2000)

M. Toriyama, N. Tokutake, and K. Koga
Stereoselective Reactions. XXXIII. Design and Synthesis of Chiral Bidentate Amines Having a Bulky Group on the Chiral Carbon.
Chem. Pharm. Bull., **49**, 330-334 (2001)

M. Toriyama, K. Sugawara, S. Motohashi, N. Tokutake, and K. Koga
Stereoselective Reactions. XXXIV. Enantioselective Deprotonation of Prochiral 4-Substituted Cyclohexanones Using Chiral Bidentate Lithium Amides Having a Bulky Group Instead of a Phenyl Group on the Chiral Carbon.
Chem. Pharm. Bull., **49**, 468-472 (2001)

(2) 口頭発表

招待講演

福山 透

- W. S. Johnson Symposium, ACS Annual Meeting (San Francisco, California) April 1997.
- 16th International Congress of Heterocyclic Chemistry, (Bozeman, Montana) August 1997.
- Gordon Conference on Natural Products (New Hampshire, USA) July 1998.
- 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (Sao Pedro, Brazil) 1998.
- POSTECH Symposium (Pohang, South Korea) November 1998.
- Novartis Lecture (Colorado State University, Fort Collins, Colorado) January 1999.
- Lilly Lecture (Ohio State University, Columbus, Ohio) April 1999.
- 16th International Symposium on Synthesis in Organic Chemistry (Cambridge, England) July 1999.
- Gordon Conference on Heterocyclic Compounds (Rhode Island, USA) July 2000.

MCR 2000-An International Conference on Multi Component Reactions, Combinatorial and related Chemistry (München, Germany) September 2000.

柴崎正勝

SFC-Rhone Poulenc Lectureship (France) 1997.
Warner Lambert Park-Davis Lecturer (Ohio State University, USA) 1997.
Büchi Lecturer (MIT, USA) 1999.
Bristol-Myers Squibb Lecturer (Harvard University, USA) 1999.
Syntex Distinguished Lecturer (Colorado State University, USA) 1999.
H.C. Brown Lecturer (Purdue University, USA) 1999.
BioMega Lecturer (University of Toronto, Canada) 2000.
UCLA/Amgen Lecturer (University of California, Los Angeles, USA) 2000.
Bristol-Myers Squibb Lecturer (University of California, Berkeley, USA) 2000.
Novartis Chemistry Lectureship (Novartis, Switzerland) 2000/2001.
Organic Synthesis Lecturer (University of California, Irvine, USA) 2001
その他多数

古賀憲司

IUPAC Symposium on Organic Chemistry (Sendai, Japan) August 1998.
American Chemical Society Annual Meeting (Boston, USA) August 1998.
The 5th Anglo-Norman Organic Chemistry Colloquium (Normandie, France) May 1999.
Workshop on Asymmetric Protonation and Deprotonation to Honor Prof. Dr. L. Duhamel (Normandie, France) May 1999.
Canadian Chemical Society Annual Meeting (Calgary, Canada) May 2000.

口頭講演

小林義久、藤本哲平、福山 透

「インドロカルバゾール(+)-K252a の合成研究」
第 40 回天然有機化合物討論会、1998 年 10 月、福岡

徳山英利、山下徹、M. T. Reding、鍋木洋介、福山透

「2-アルケニルチオアニリドのラジカル環化反応を用いた新規 2,3-二置換インドール合成法とその応用」
第 41 回天然有機化合物討論会、1999 年 10 月、名古屋

黒川利樹、福山透

「(+)-リセルグ酸の合成研究」
第 31 回複素環化学討論会、2000 年 10 月、北九州

遠藤篤史、菅敏幸、福山透

「エクテナサイジン 743 の合成研究」
第 75 回有機合成シンポジウム、1999 年 6 月、東京

黒澤涉、菅敏幸、福山透

「エフェドラジン A の合成研究」
第 77 回有機合成シンポジウム、2000 年 6 月、東京

神戸美香、新井恵理、鈴木雅士、徳山英利、福山透

「FR-900482 の合成研究」
第 78 回有機合成シンポジウム、2000 年 9 月、京都

藤本哲平、北岡悠、家田茂、菅敏幸、福山透

「FR901483 の合成研究」
第 79 回有機合成シンポジウム、2001 年 6 月、東京

和泉延明、伊東哲志、福山透

「(-)-CP-263,114 (Phomoidride B)の全合成」
第 42 回天然有機化合物討論会、2000 年 11 月、沖縄

H. Tokuyama, T. Ueda, M. T. Reding, S. Kobayashi, E. J. Zylstra, and T. Fukuyama,

"A Novel Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles and Its Application to Total Synthesis of Indole Alkaloids"

The 8th international Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, Kyoto, July 2000.

その他多数

2 . ポスター発表

- T. Kan, Y. Hidai, A. Fujiwara, and T. Fukuyama
"Synthetic Study on Polyamine Toxins via 2-Nitrobenzenesulfonamide Protection/ Activation Strategies"
The 47th Gordon Research Conference on Natural Products Chemistry, July 1998, New Hampshire USA.
- H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, and T. Fukuyama,
"A Novel Ketone Synthesis by a Palladium-catalyzed Reaction of Thiol Esters and Organozinc Reagents"
The 5th International Symposium on Carbanion Chemistry, Sendai, August 1998.
- H. Tokuyama, T. Yamashita, M. T. Reding, Y. Kaburagi, and T. Fukuyama,
"A Novel Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles by Radical Cyclization of 2-Alkenylthioanilides and Applications for Natural Product Synthesis"
The 48th Gordon Research Conference on Natural Products Chemistry, July 1999, New Hampshire USA.
- T. Fujimoto, S. Ieda, T. Kan, and T. Fukuyama,
"Synthetic Studies on FR901483"
The 8th international Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, Kyoto, July 2000.
- S. Yokoshima, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, T. Fukuyama,
"Total Synthesis of (+)-Gelsemine"
International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, Dec. 2000.
- A. Endo, S. Tohma, T. Kan, and T. Fukuyama,
"Synthetic Studies on Ecteinascidin 743"
International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, Dec. 2000.
- T. Kurokawa and T. Fukuyama,
"Synthetic Studies on (+)-Lysergic Acid,"
International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, Dec. 2000.
- H. Tokuyama, T. Ueda, M. T. Reding, S. Kobayashi, E. J. Zylstra, and T. Fukuyama, T. Fukuyama, M. Kambe, M. Suzuki, H. Tokuyama,
"Novel Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles and Its Application to Total Synthesis of Indole Alkaloids"
International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, Dec. 2000.
- M. Suzuki, M. Kambe, E. Arai, T. Fukuyama, T. Fukuyama, M. Kambe, M. Suzuki, H. Tokuyama
"Total Synthesis of Optically Active FR900482 and Its Analogs"
International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, Dec. 2000.
- N. Waizumi, T. Ito, Y. Hayashi, and T. Fukuyama
"Total Synthesis of (-)-CP-263,114 (Phomoidride B)
The 15th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, Nara, May 2001.
- T. Yamashita, H. Tokuyama, N. Kawai, and T. Fukuyama
"Total Synthesis of Eudistomin C,"
The 10th International Symposium on Marine Natural Products, Okinawa, June 2001.
その他多数

(3) 特許出願 (国内 9 件)

福山 透

「ポリアミン固相合成反応方法と固相反応担体」
特願平 11-240361、平成 11 年 8 月 26 日

福山 透

「インドロカルバゾール骨格の構築方法」
特願平 11-52498、平成 11 年 3 月 1 日

福山 透、徳山英利

「FR900482 類縁体とその合成方法」

福山 透、徳山英利

「光学活性 FR-900482 およびその類縁化合物並びに合成中間化合物とその製造法」
特願 2000-404281、平成 12 年 12 月 14 日

福山 透、徳山英利
「ピンドリン合成中間体およびピンドリン合成中間体の合成方法」
特願 2000-377199、平成 12 年 12 月 12 日

福山 透、徳山英利
「置換アニリンから置換キノリンを製造する新規合成法」
特願 2000-372508、平成 12 年 12 月 7 日

福山 透
「(-)-ピンドリン類の不斉合成方法の改良」
特願 2000-335349、平成 12 年 11 月 2 日

福山 透、徳山英利、山下 徹
「オキサチアゼピン環の合成方法」

福山 透、徳山英利、山下 徹
「ユーディストミン合成中間体およびその合成方法」

(4) 受賞等

柴崎正勝 フルカ賞「Reagent of the Year, 1996」(スイス)受賞
笹井宏明 フルカ賞「Reagent of the Year, 1996」(スイス)受賞
柴崎正勝 エルセビア賞「Elsevier Award for Inventiveness in Organic Chemistry, 1997」(ベルギー)
柴崎正勝 日本薬学会賞(1999年)
柴崎正勝 Molecular Chirality Award(1999年)
飯田剛彦 第10回(1997年度)有機合成化学協会「研究企画賞」
金井 求 第12回(1999年度)有機合成化学協会「研究企画賞」
徳山英利 第41回天然有機化合物討論会奨励賞
金井 求 平成13年度日本薬学会奨励賞
大嶋孝志 第13回(2000年度)有機合成化学協会「研究企画賞」
伊東哲志 第42回天然有機化合物討論会奨励賞

(5) その他特記事項

1. 多点制御型不斉触媒の市販化
 - ・LLB 錯体は THF 溶液として Fluka 社より市販されている。また、空気中でも極めて安定な粉末錯体である La-linked-BINOL 錯体が Strem 社より近日市販されることが決定された。
2. 多点制御型不斉触媒の工業化への展開
 - ・光学活性希土類錯体は、少量の水の存在下でも触媒活性を失わない安定な錯体であり、これらを用いる触媒的不斉合成が、近年工業スケールでも展開されている。
 - ・LaK₃tris(binaphthoxide) (LPB) (5 mol%)を触媒とする鎖状イミンのヒドロホスホニル化は北興化学工業株式会社により工業化されており、現在、シグマアルドリッチ社よりα-アミノホスホン酸とその鏡像異性体、計8種が市販されている。
 - ・鐘淵化学工業株式会社により触媒的二トロアルドール反応が工業化され、抗 HIV 活性が注目されている KNI-272 の構成単位であるβ-アミノ酸が高いジアステレオ選択性で合成されている。
 - ・ALB 錯体を用いた触媒的不斉 Michael 反応は、イーライリリー社において 1 kg スケールの反応へと展開されている。
 - ・三共株式会社において触媒的不斉シアノシリル化を鍵工程とする抗糖尿病薬の鍵中間体合成プロセスの工業化が進められている。