

有機触媒を用いた生物活性化合物の全合成

Total synthesis of biologically active molecules using organocatalyst

東北大学大学院理学研究科化学専攻 教授 **林 雄二郎**

Yujiro Hayashi (professor)

Department of Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University

東北大学大学院理学研究科化学専攻 助教 **梅宮 茂伸**

Shigenobu Umemiya (assistant professor)

Department of Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University

東北大学大学院理学研究科化学専攻 学生 **越野 晴太郎**

Seitaro Koshino (student)

Department of Chemistry, Graduate School of Science, Tohoku University



キーワード

全合成、有機触媒、天然物

01 | 始めに

天然物の全合成の役割は、天然からほとんど得られない化合物の供給であり、構造の確定である。また、全合成を利用し、より優れた活性を有する化合物を創製する事が可能となり、医薬農等の他分野に大きな影響を与える。また全合成の過程で新しい化学を見出す可能性もある。全合成においては、ただ単に化合物を合成するのではなく、如何に効率的に合成するかが重要である。効率的な合成であれば、量的な供給が可能となり、短期間で必要な化合物の全合成を達成する事ができる。

我々の研究室では天然物の全合成研究と並行して、有機触媒を用いた素反応の開発も行っている¹⁾。有機触媒は2000年にプロリンを用いる分子間アルドール反応が報告されてから²⁾、急速に進展している研究領域である。一般に有機触媒は安価で毒性が低く、水や酸素に安定であり、厳密な酸素、水の除去が不要であるなどの実験操作上の利点を有するため、大量合成に向けた手法である。特に全合成初期の量上げの段階に威力を発揮する。我々は有機触媒として、ジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**を開発し、多くの不斉触媒反応を開発してきた。開発した有機触媒反応を積極的に全合成に適用する事により、効率的な全合成を目指し、研究を行っている³⁾。

ワンポット反応⁴⁾は、文字通り一つの反応容器(ポット)で行う反応のことであり、複数の変換を行う場合、途中の生成物の単離・精製を行うことなく反応を連続的に行う手法である。反応を行うたびに、反応を停止し、分液し、精製し、次の反応に移る通常の反応に比べ、ワンポット反応は実験操作が簡略化され、物質を作るのに必要な総時間が短くなり、使用する溶媒量、廃棄物の量が削減される。有機合成化学上のメリットが大きいだけでなく、環境に対する負荷の軽減にも貢献する。有機触媒はポ

ット反応にも適した触媒であり、有機触媒とポット合成を組み合わせた物質合成が近年報告されるようになった。我々は、有機触媒を用いたワンポット反応を研究しており、既にタミフルの3ポット合成⁵⁾、2ポット合成⁶⁾、ワンポット合成⁷⁾を達成し、最近60分間でのワンポット合成⁸⁾さらに、ワンフロー合成⁹⁾を報告した。本総説では、重要な生物活性化合物であるプロスタグランジン、ステロイドの合成に関する、我々の研究成果を紹介する。

02 | 今回用いる有機触媒反応について

我々はプロリンから容易に合成する事のできる有機触媒ジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**を開発した¹⁰⁾。触媒**1**はアルデヒドおよび α,β -不飽和アルデヒドから光学活性なエナミン¹¹⁾(図1左)、イミニウムイオン¹²⁾(図1右)を生成させる事ができ、これらを中間体とする多くの反応に有効に作用する。いずれの中間体においても、嵩高いジフェニルトリメチルシロキシメチル部位がエナミン、イミニウム塩の一方のエナンチオ面を効果的に遮蔽するために(図2)、エナミンの場合は求電子剤と、イミニウム塩の場合は求核剤と高い立体選択性で反応し、対応する化合物を良好な光学純度で与える。例えば、エナミンを中間体とする反応として、アルデヒドとニトロアルケンのマイケル反応にジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**を作用させると、対応するマイケル付加体が非常に高い光学純度で得られる(図3)¹⁰⁾。また、イミニウム塩を経由する反応として、ニトロアルカンと α,β -不飽和アルデヒドのマイケル反応にジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**を作用させると、この場合にも高い光学純度を有するマイケル付加体を得る事ができる(図4)¹³⁾。今回、これらの反応を鍵反応として、天然物の効率的な合成を行った。

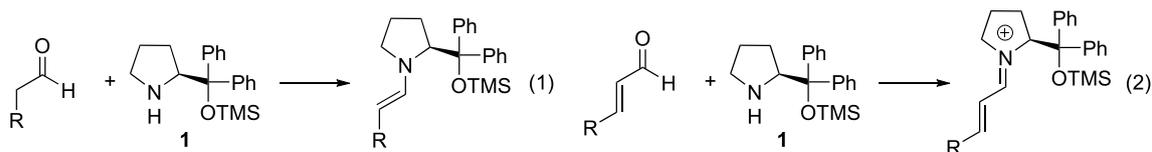


図1 各アルデヒドからのエナミン(左)とイミニウムイオン(右)の生成

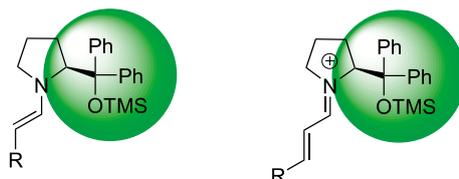


図2 ジフェニルトリメチルシロキシメチル部位の遮蔽効果

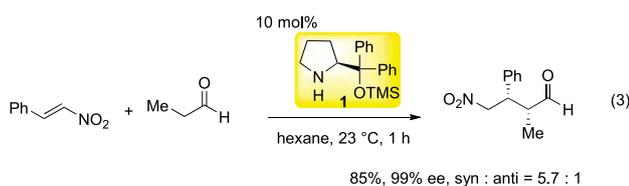


図3 ニトロアルケンとアルデヒドのマイケル反応

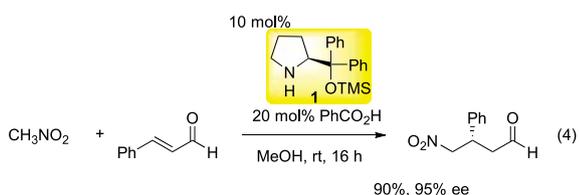


図4 ニトロアルカンとα,β-不飽和アルデヒドのマイケル反応

03 | プロスタグランジンの合成

プロスタグランジンは僅かな量で様々な生理活性を示す重要な天然物である(図5)。構造的特徴として、官能基化された光学活性シクロペンタン環、α側鎖およびω側鎖を有している。プロスタグランジンの骨格をベースとした医薬品が世界中で開発されている。プロスタグランジンはこれまで多くの研究者によって全合成が達成されており、中でもCoreyらにより、Coreyラクトンを経由する様々なプロスタグランジン類を網羅的に合成できる優れた手法¹⁴⁾が報告されているが、多段階合成であることから、より効率的な合成法の開発が望まれている。今回我々は、当研究室が開発した有機触媒であるジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**を用いた不斉マイケル反応を鍵工程とするプロスタグランジンE₁メチルエステルとベラプロストの効率的な全合成を紹介する。

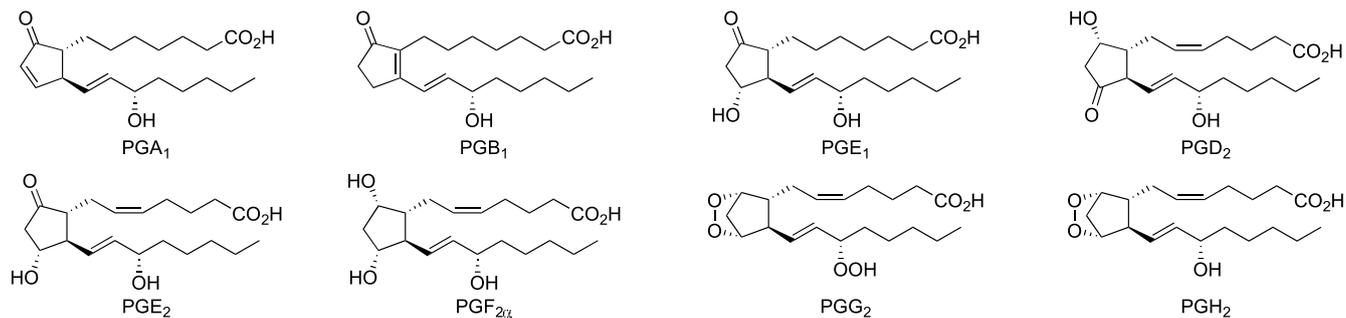


図5 プロスタグランジン類

3.1 プロスタグランジンE₁メチルエステル(2)の合成¹⁵⁾

プロスタグランジンE₁は血小板凝縮抑制活性を有する生理活性天然物であり、医薬品としても使用されている。合成において鍵となるのは、如何に効率的に光学活性3置換シクロペンタン骨格を構築するかである。

図3に示したように、2005年に我々はジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**を触媒とするアルデヒドとニトロアルケンのエナミンを中間体とする不斉マイケル反応を報告した¹⁰⁾。さらに、本反応においてアルデヒドにグルタルアルデヒド水合物を用いると不斉触媒マイケル反応に引き続き、分子内ヘンリー反応が連続的に進行し、形式的[4+2]付加環化反応が進行することにより光学活性シクロヘキサン誘導体が高い不斉収率で得られる事を見出していた(図6、7)¹⁶⁾。C5ユニットであるグルタルアルデヒドの代わりにC4ユニットであるスクシナルデヒドを用いれば、形式的[3+2]付加環化反応が進行し、一挙にシクロペンタン骨格が構築できるものと考えた。

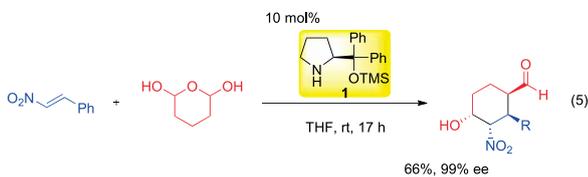


図6 不斉マイケル反応による光学活性シクロヘキサン誘導体の合成

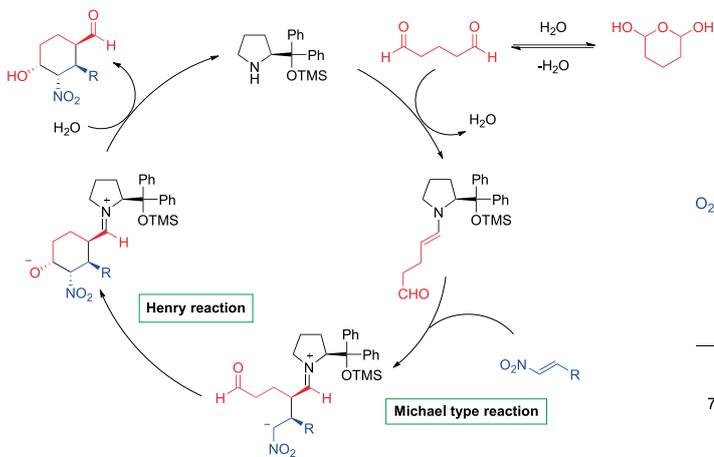


図7 形式的[4+2]付加環化反応のメカニズム

モデル基質としてニトロアルケン**3**を用い、形式的[3+2]付加環化反応の検討を行った(図8)。ジフェニルプロリノールシリルエーテル**ent-1**及び*p*-ニトロフェノール存在下、**3**に対しスクシナルデヒド**4**を作用させると、不斉マイケル反応が進行した。続く分子内ヘンリー反応をジイソプロピルエチルアミンの添加により完結させ、アルデヒド**5**を得た。**5**を対応するニトロアルケン**7**へと誘導したところ、3置換シクロペンテンが*cis:trans* = 93:7、不斉収率94% eeと高ジアステレオかつ高エナンチオ選択的に得られた。なお、本形式的[3+2]付加環化反応は広い一般性を有することを明らかにした¹⁷⁾。

モデル化合物での検討に成功したため、シクロオクテンから3段階で容易に合成可能なニトロアルケン**8**とスクシナルデヒド**4**とのジフェニルプロリノールシリルエーテル**ent-1**を用いた形式的[3+2]付加環化反応を行った。反応はすみやかに進行し、反応後、同一容器内でHorner-Wadsworth-Emmons反応を行い、プロスタグランジンに必要な全炭素が導入された鍵中間体**9**を収率81%で得た(図9)。(–)-Diisopinocampheylborane chlorideを用いて**9**のC15位カルボニル基をジアステレオ選択的に還元し(*dr* = 96:4)、アリルアルコール**10**とした。酸性の活性アルミナ存在下、加温する事により脱水反応が進行し、アリルアルコール部位を保護することなく、ニトロアルケン**11**を収率75%で得た。なお、C15位の水酸基は最後まで保護することなく全合成を行う事ができた。また、C8-C12に関して、*cis:trans* = 93:7、*cis*体の不斉収率が94% eeであった。

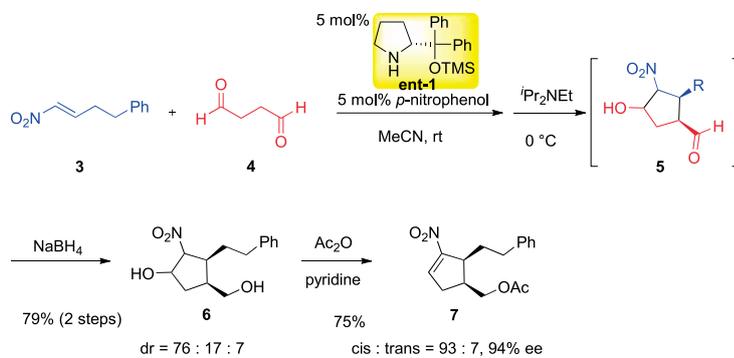


図8 シクロペンテン骨格のモデル合成

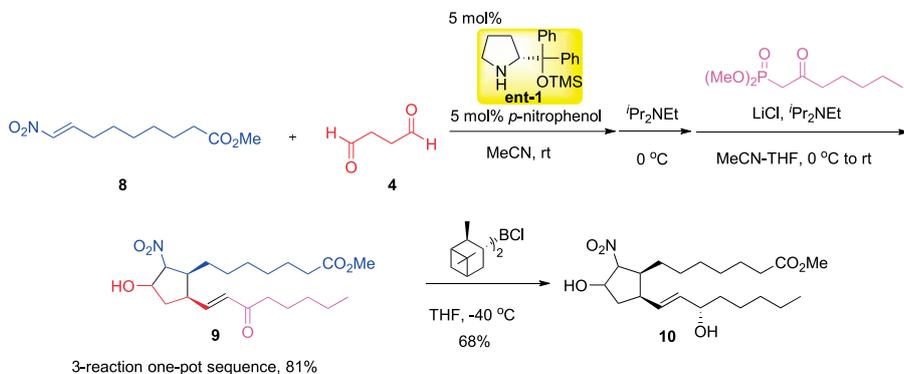
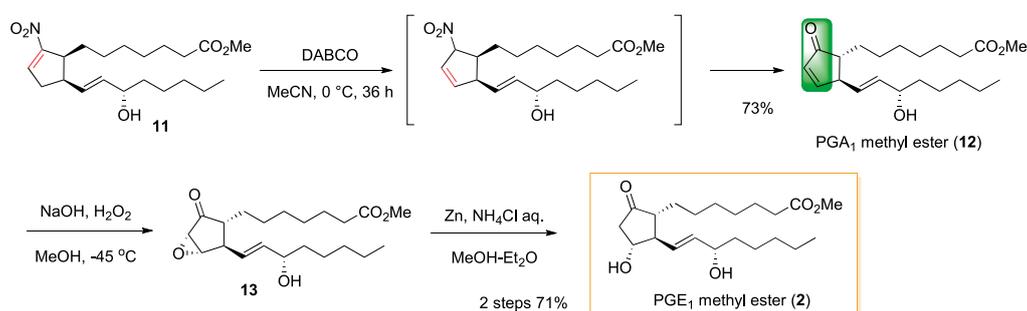
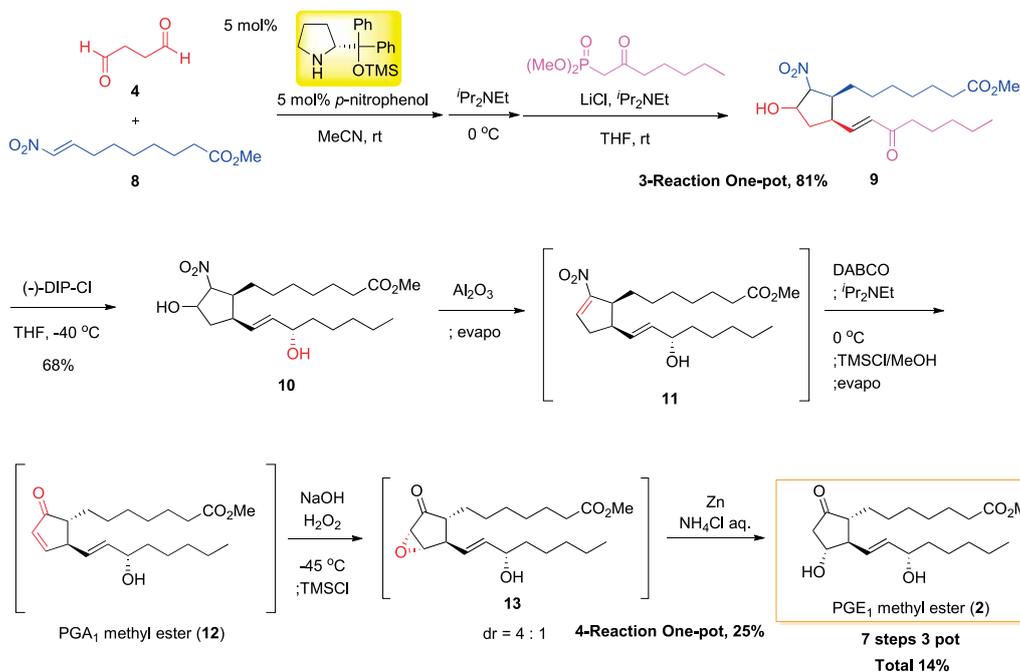


図9 ニトロアルケン11の合成

図10 PGA₁メチルエステル(12)とPGE₁メチルエステル(2)の合成図11 PGE₁メチルエステル(2)の3ポット合成

11のニトリアルケン部位の二重結合を塩基により異性化し、アリルニトロ化合物とした後、Nef反応を行うことでPGA₁メチルエステル**12**が合成できると考えた。**11**に求核的な塩基であるDABCOを作用させたところ、ニトリアルケンの二重結合が異性化したアリルニトロ化合物と、予期せぬ事に形式的にNef反応が進行した目的の**12**が少量ながら得られた。目的の**12**は、興味深いことに、酸による後処理を行っていないにも関わらず生成した。反応の最適化を行った結果、0 °Cで反応を行う事により、PGA₁メチルエステル**12**を収率よく合成する事ができた。さらに、**12**のシクロペンテンン部位にエポキシ化を行いエポキシド**13**としたのち、亜鉛を用いた**13**の還元的開環反応により、プロスタグランジンE₁メチルエステル**2**を二段階収率71%で得た(図10)。

各反応の最適化が完了したので、次にワンポット反応に展開した(図11)。**10**の脱水反応完結後、溶媒をアセトニトリルに変え、DABCOを用いてニトリアルケン**11**を**12**へと変換し、TMSClとメタノールを加えて系内で中和を行ったのち、溶媒を減圧留去した。メタノールを加え過酸化水素によるエポキシ化を行った後、TMSClを加えて系内で中和を行った。続いて亜鉛を加えてエポキシド**13**を還元的に開環させ、**10**から**2**をワンポット、収率25%で得た。それぞれの反応後、反応を水系のクエンチをする事なく、反応系に適切な反応試剤を加える事で、同一容器内での変換反応を連続的に行う事ができた。本合成法ではニトリアルケン**8**から7段階、3ポット、総収率14%でPGE₁メチルエステル**2**を得ることができた。

なお、ニトロアルケンから α,β -不飽和ケトンへの変換は、詳細な反応機構の解析から、溶存酸素が反応に関与する酸化的なNef反応である事が明らかになった。ニトロアルケンの代わりにニトロアルカンを用いると、対応するケトンが得られた(図12)。ケトン生成の反応機構を図13に示す。ニトロアルカンに塩基を作用させると、ニトロナートが生成する。ニトロナートから酸素への一電子移動 (SET) が起こり、ラジカルのカップリング反応が進行し、ジオキシランが生成する。ジオキシランはさらに系中に存在するニトロナートと反応し、ケトンを与える。最終的には2分子のニトロアルカンと一分子の酸素が反応し、2分子のケトンが生成する。反応の詳細については原著を参考されたい¹⁸⁾。

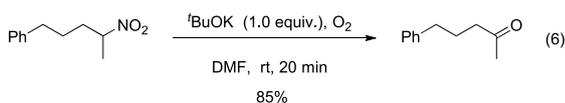


図12 Nef反応によるニトロアルカンのケトンへの変換

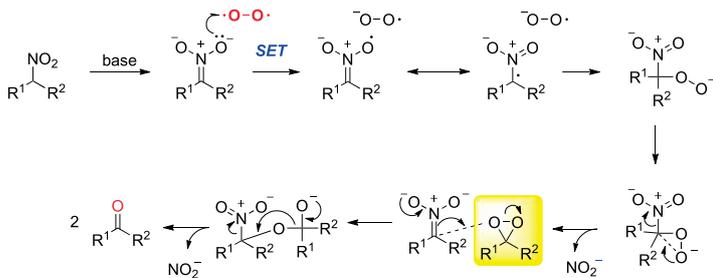


図13 酸素分子を用いたNef反応のメカニズム

3.2 ベラプロストの合成¹⁹⁾

ベラプロストは東レ(株)により開発された肺高血圧治療薬で、4つの異性体**14-17**の混合物として市販されている(図14)²⁰⁾。医薬品として最も効果が高い異性体は**14**であるため、その立体選択的合成法の開発が望まれている。ベラプロストは特徴的な3環性骨格を有しており、この部位を如何に効率的に合成するか、また ω 鎖の不斉点を如何に制御するかが課題である。ベラプロストはプロスタグランジンの α 鎖に芳香環を有している見なす事ができるが、Coreyラクトンからの誘導は困難である。PGE₁メチルエステル合成で開発した形式的[3+2]付加環化反応を利用すれば、シクロペンタン骨格に容易に芳香環を導入できると考えた。逆合成を図15に示す。

ベラプロスト**14**は3環性部位**18**と側鎖**19**からHorner-Wadsworth-Emmons反応で合成でき、**18**のベンゾフラン環はアルコール**20**から分子内 S_NAr 反応により構築できると考えた。**20**はスクシンアルデヒド**4**とニトロアルケン**21**からジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**を用いた不斉触媒反応を鍵反応とする形式的[3+2]付加環化反応により構築できる。側鎖のHorner-Wadsworth-Emmons反応試剤**19**の不斉点は、図4で説明したニトロメタンと α,β -不飽和アルデヒドとのジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**を用いた不斉触媒マイケル反応¹³⁾により構築できるものと考えた。

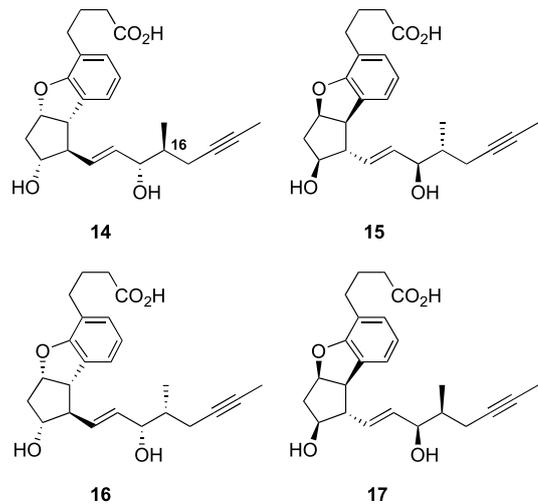


図14 ベラプロストの構造

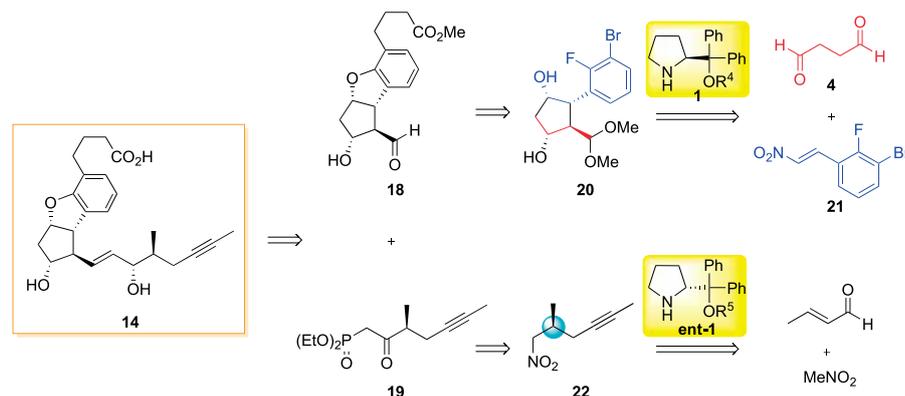


図15 ベラプロスト(**14**)の逆合成解析

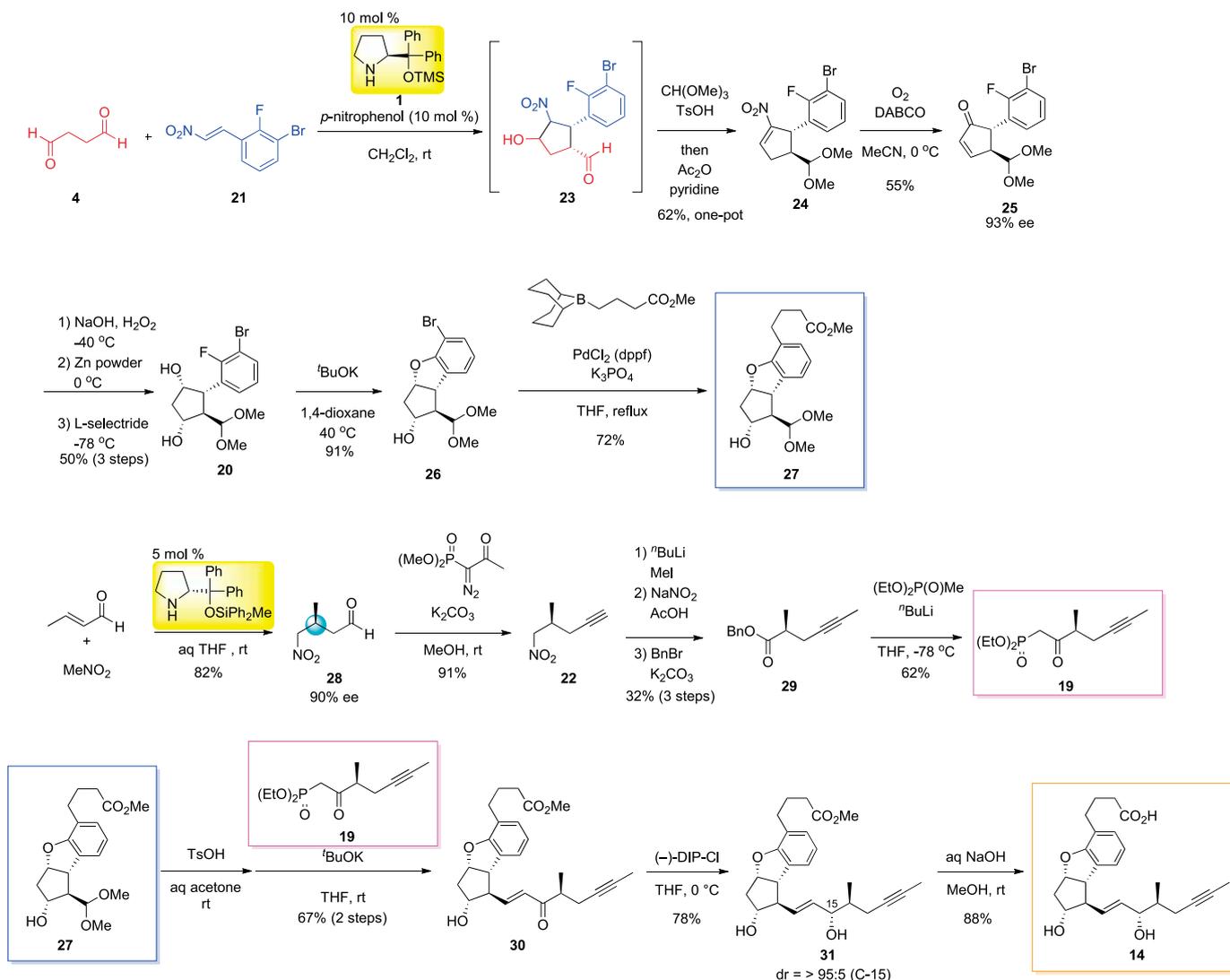


図16 ベラプロスト(14)の合成

図16に示したようにスクシナルデヒド**4**とニトロスチレン誘導体**21**との反応は予期したように進行し、アセタール化後、脱水反応までワンポットで行い、シクロペンテン誘導体**24**を62%で得た。我々が開発した酸素を用いるNef反応により、シクロペンテン**25**を55%で得た。なお、光学純度は93%eeであった。立体選択的なエポキシ化、エポキシドの還元的開環、ケトンのジアステレオ選択的還元によりジオール**20**を合成した。分子内 S_NAr 反応は高収率で進行し、3環性骨格**26**を良好な収率で構築した。鈴木カップリング反応で芳香環上に置換基を導入し**27**を合成した。

ω 鎖の合成の最初の反応はニトロメタンとクロトンアルデヒドとのジフェニルプロリノールシリルエーテルを用いた不斉マイケル反応である。マイケル体**28**は90%eeで得られ、大平-Bestmann試薬を作用させる事により、アルキン**22**に導き、一炭素増炭し、Nef反応によりカルボン酸に導き、エステル化により、ベンジルエステル**29**を得た。クライゼン縮合によりHorner-Wadsworth-Emmons試剤**19**を簡便に、高い光学純度(90%ee)で合成する事ができた。

27と**19**の合成ができたので、カップリング反応を行った。

27を酸処理する事によりアルデヒドに導き、**19**とのHorner-Wadsworth-Emmons反応により、全ての炭素を導入した**30**を得た。ケトンのジアステレオ選択的還元を行い、エステルの加水分解により、ベラプロスト**14**を合成する事ができた。本合成は、骨格となるシクロペンタン環および側鎖の不斉点の構築に、不斉有機触媒反応を用いる事により、従来法に比べ遥かに効率的に光学活性体の合成を行う事ができた。

04 | エストラジオールメチルエーテルの合成²¹⁾

ステロイドは天然に広く存在し、多様かつ強力な生物活性を有する化合物群の一つである。その構造的特徴として、A,B,C,D環と呼ばれる剛直な四環性骨格と、それに付随する多数の不斉点、ならびに橋頭位の不斉4級炭素があげられる。これらを如何に構築するかがステロイド合成の鍵であり、これまで多くの合成法が報告されてきた。しかし、官能基と不斉中心が高度に密集したステロイド骨格の効率的な合成法の開発は、未だに有機合成化学における重要な課題である。一方、エストラジオールは女性ホルモンであるエストロゲンの一種であり、多くの誘導体が医薬品として用いられている重要な化合物である。今回、有機触媒を用いた効率的なステロイド骨格構築法を開発し、その手法をエストラジオールの少ないポット数での合成に展開した。我々の戦略は、一挙にステロイドのA, C, D環を有する鍵中間体を合成し、B環の構築によりエストラジオールの合成を行うというものである。

1971年に、Hoffmann-La RocheのHajosとParrish、またSchering AGのEder, Sauer, Wiechertは独立にプロリンを用いたトリケトンの分子内アルドール縮合により、ステロイドのC,D環のエナンチオ選択的な合成に成功した(図17)^{22,23)}。この反応は、有機触媒の先駆けとなる歴史的な反応でもある。一方

我々は、式4に示したようにジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**を触媒とするニトロアルカンと α,β -不飽和アルデヒドとの不斉触媒マイケル反応を見出していた¹³⁾。この2つの反応を背景として、我々は以下の着想を得た(図18)。すなわち、ジケトン部位を有するニトロアルカン**32**と α,β -不飽和アルデヒド**33**を作用させると、式4と同様の不斉マイケル反応が進行し、光学活性なエナミンが生成することが期待される。もしも、連続的に分子内アルドール反応が進行し、その際に立体が制御されれば、ステロイドのA, C, D環を有する化合物**35**が一挙に得られると想定した。反応が円滑に進行するか、5つの連続する不斉点の立体選択性は高いか、望みの立体を有する化合物が得られるか、等の問題点が考えられた。

鍵反応であるドミノ型形式的付加環化反応の条件検討を、シンナムアルデヒドをモデル基質として行った。条件検討の結果、ニトロアルカン**32**とシンナムアルデヒドをジフェニルプロリノールシリルエーテル**1**、安息香酸と3当量の水存在下で反応させたところ、高収率かつほぼ完璧なエナンチオ及びジアステレオ選択性で目的のビスクロ化合物**37**を得た(図19)。NMRより、**37**の相対立体配置が天然のステロイドと一致する事を確認した(図20)。なお、種々の置換された芳香環を β 位に有する α,β -不飽和アルデヒドにおいても高い収率、立体選択性で反応が進行し、本反応が広い一般性を有することが明らかになった(図21)。

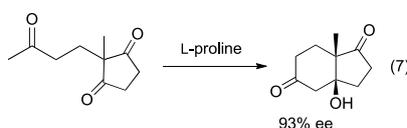


図17 トリケトンの分子内アルドール縮合によるステロイドC,D環のエナンチオ選択的合成

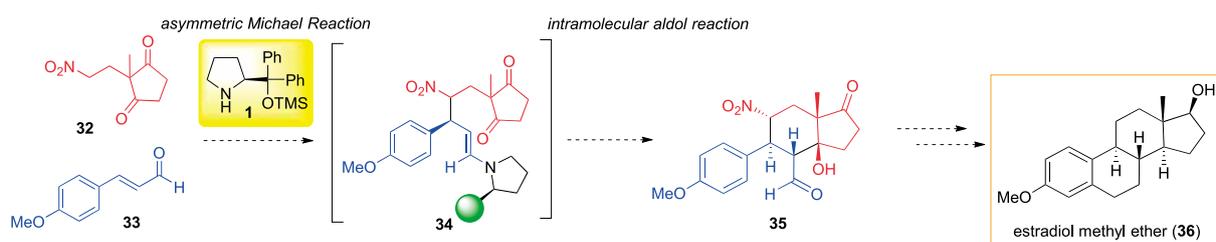


図18 エストラジオールメチルエーテル(**36**)の合成設計

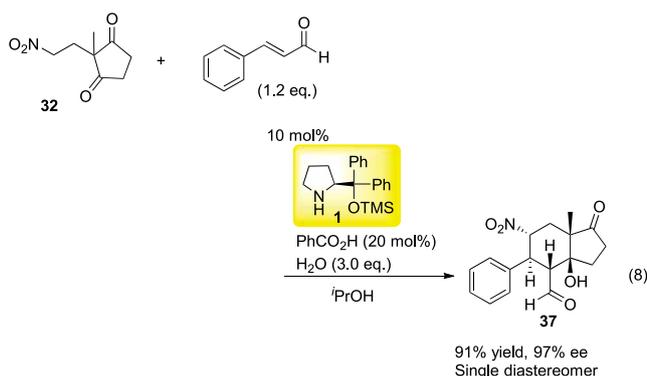


図19 モデル基質を用いたビスクロ化合物**37**の合成

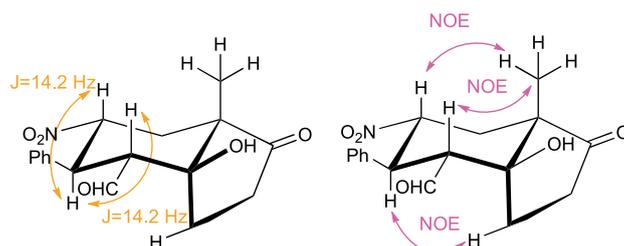


図20 ビスクロ化合物**37**の構造

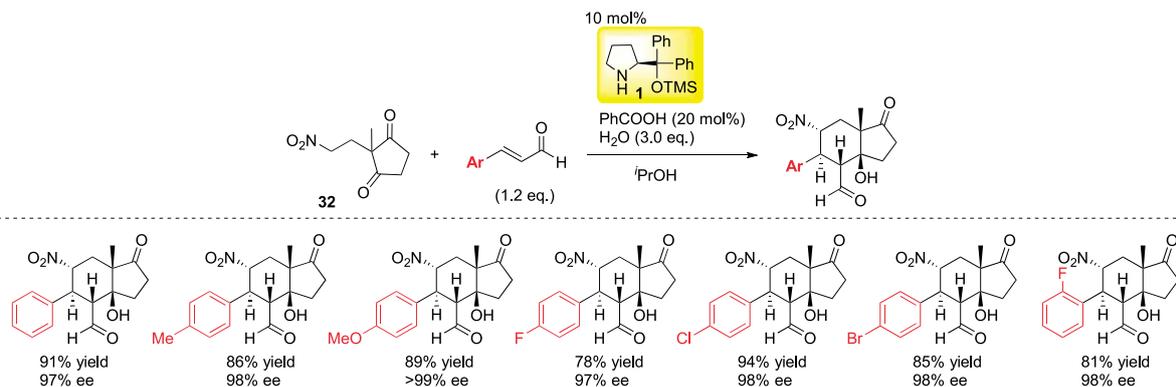


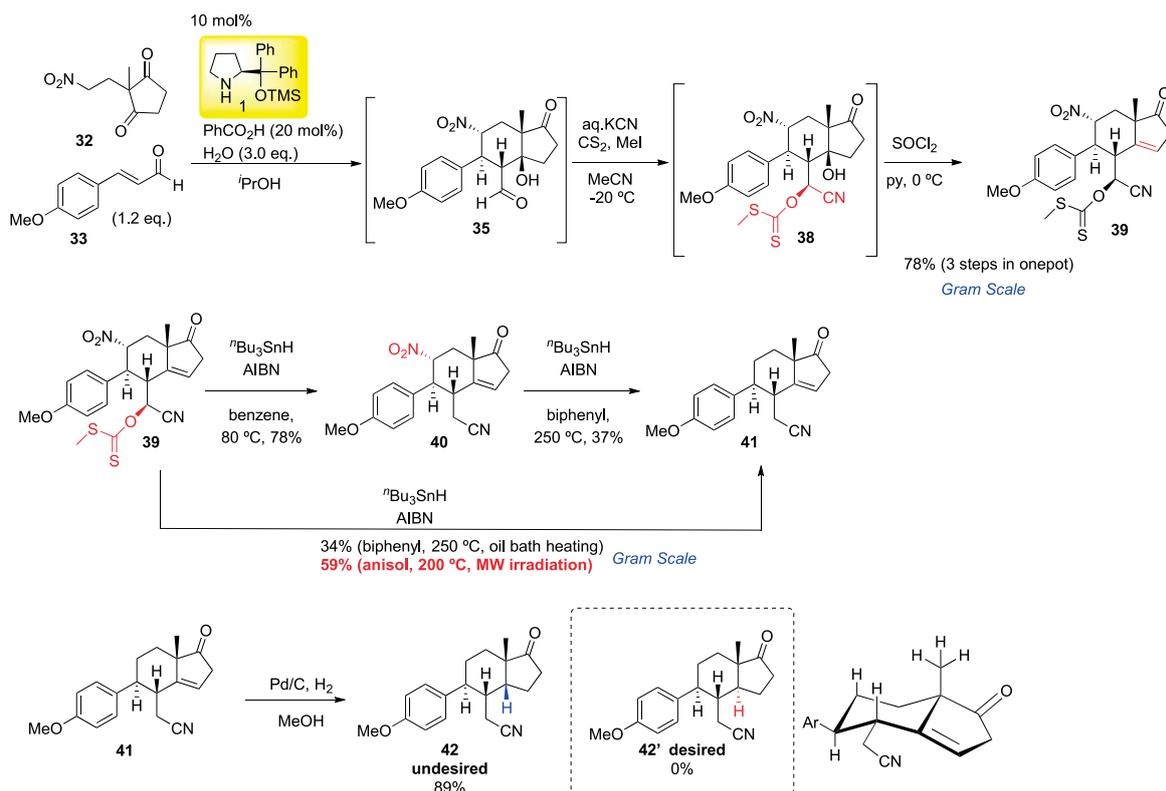
図21 マイケル/アルドールドミノ反応の基質一般性

A, C, D 環を有する化合物**35**が得られたので、エストラジオールメチルエーテル(**36**)の全合成研究を進めた。以下、行うことは(1)一炭素増炭し、B環を構築すること、(2)ニトロ基を水素に置換すること、(3)14位水酸基を除去し、 α 面からHを導入すること、等である。まず一炭素増炭について検討した。**35**のアルデヒドは立体的に込み合っているために、反応性に乏しかったが、KCNとはすみやかに反応し、シアノヒドリンを与えた。ここにエストラジオールメチルエーテルの全炭素を導入した。生成するシアノヒドリンのキサンタートによる保護を行なったのち、塩化チオニルを用いて脱水反応を進行させ化合物**39**を単一のジアステレオマーとして得た。また、ニトロアルカン**32**からの3ステップの反応はワンポットで行うことができ、78%の収率で化合物**39**をワンポットで合成することができた(図22)。

続いて、化合物のニトロ基とキサンタートをラジカル条件(n -Bu₃SnH, cat. AIBN)にて還元した。二つの官能基を一挙

に還元することが可能であり、また段階的に還元を行うよりも収率が改善されること、オイルバスで加温するよりもマイクロウェーブ照射下200°Cで反応を行うと、最も収率よく化合物**41**が得られることを見出した。これはニトロ基の還元で200°C程度の高温が必要であり、またできるだけ素早く反応系を加熱する必要があるのである。

次に、得られた化合物**41**の二重結合の立体選択的な還元を試みた。様々な条件を検討したが、目的の α 還元体でなく、 β 還元体**42**のみが得られた。この理由を、基質の α 面の立体障害が β 面よりも大きく、 β 面への触媒の接近が優先したためと推察し、 β 面の立体障害を大きくすることで還元立体選択性を逆転させることを試みた。化合物**41**に対し、ケトンの α 面からの立体選択的な還元により β アルコールが得られれば、水酸基を大きな保護基で β 面を遮蔽する事により、還元は α 面から進行すると考えた。

図22 中間体**42**の合成

化合物**41**に対し、 LiBHET_3 によりケトンの立体選択的な還元を行い、得られたアルコールをTIPS基で保護し、シリルエーテル**44**を得た(図23)。ニトリルのDIBALによる半還元によってアルデヒド**45**とし、Pinnick-Kraus酸化によりカルボン酸**46**に導いた。水素添加を行うと予期したように α 面から選択的に水素が付加し、目的の還元体**47**が良好な収率で得られた。**47**に対し塩化オキサリルを作用させ酸クロリドへと変換したのち、塩化アルミニウムを作用させたところ、分子内フリーデル・クラフツ アシル化反応がすみやかに進行し、B環が閉環することで目的の化合物**48**が得られた。最後に**48**のベンジル位のカルボニル基を加水素分解することで、エストラジオールメチルエーテル(**36**)を得る事ができた。

エストラジオールメチルエーテル(**36**)の合成を行う事ができたが、より効率的な全合成を目指し、ポットエコノミーの観点

から、反応の最適化を行った(図24)。その結果、化合物**45**から**46**におけるPinnick-Kraus酸化において、酸化剤が次の反応を阻害する事が明らかになり、反応後にアセトアルデヒドを加え酸化剤を処理することで、次の還元条件をワンポットで行えることを見出した。なお、この時に生成する酢酸は次の水素添加の活性化剤としても作用する。また、化合物**47**から**48**のフリーデル・クラフツ アシル化反応後にメタノールを加えることにより、メタノールが塩化アルミニウムと反応し塩化水素が発生し、シリル基の脱保護が同一容器内で進行した。さらにベンジルケトンの加水素分解もワンポットでの連続反応に組み込むことができた。その結果、Pinnick-Kraus酸化からベンジルケトンの加水素分解までの6反応をワンポットで行うことで、総収率が各段階を単離した場合よりも向上した。

最終的に市販の原料より5ポット、総収率15%にてエストラ

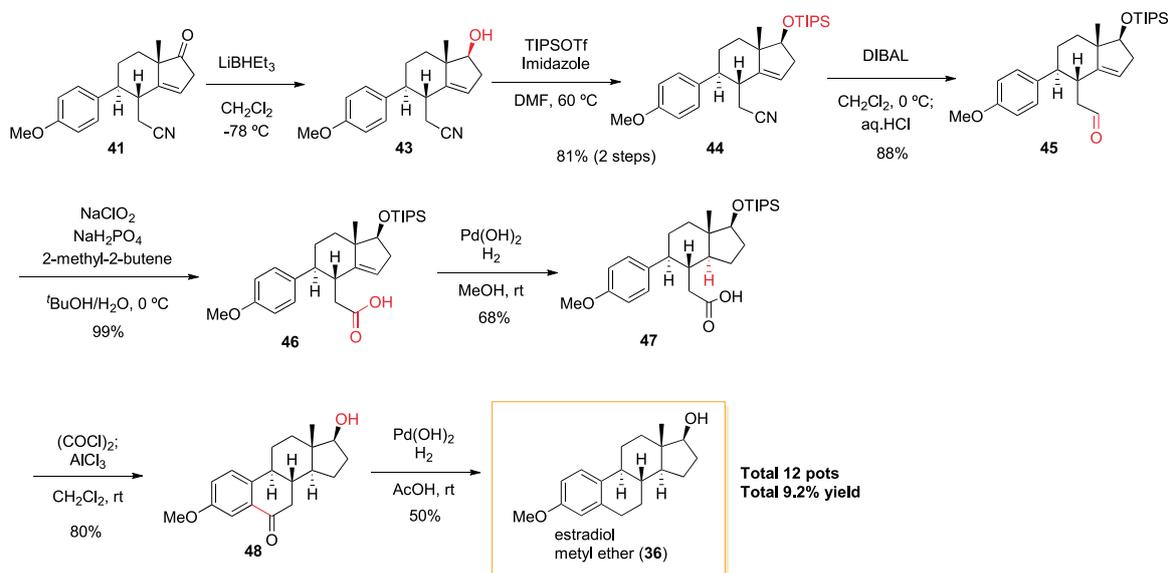


図23 化合物**41**からのエストラジオールメチルエーテル(**36**)の合成

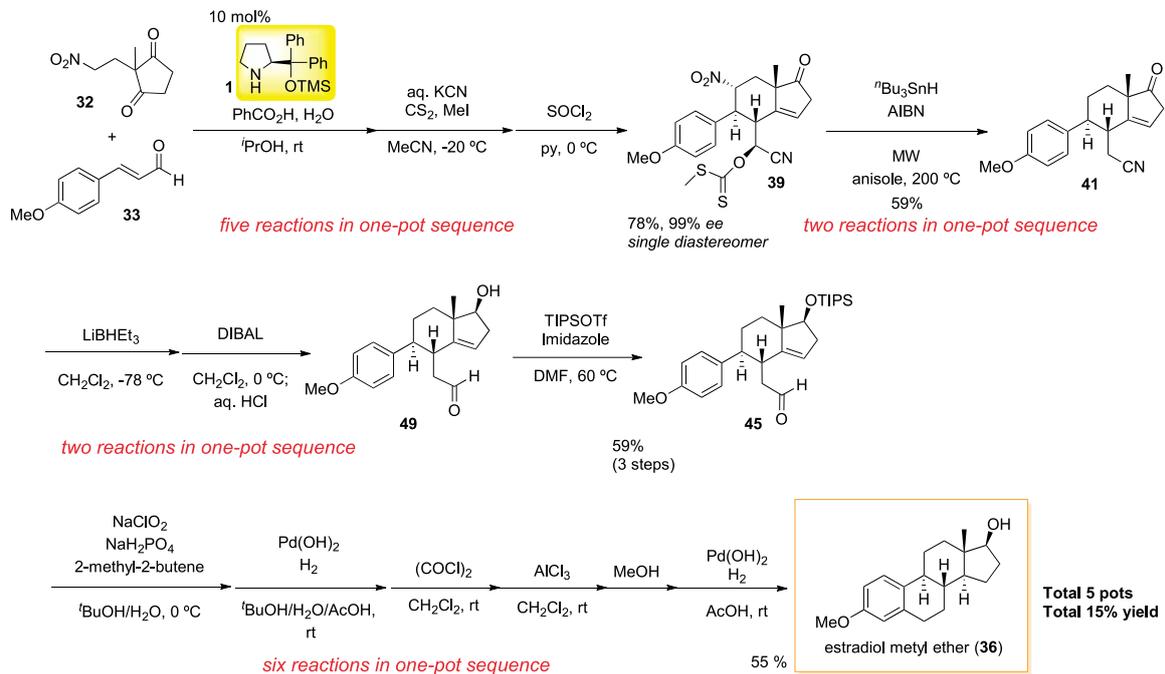


図24. エストラジオールメチルエーテル(**36**)の5ポット合成

ジオールメチルエーテル (36)の全合成を達成することができた。本手法はこれまで報告された当化合物の合成法の中で、最少ポットでの不斉合成法である。また、本合成の中間体35はいくつかの官能基を有していることから、これまでの手法では合成できない類縁体への展開が可能であると考えられる。

05 | まとめ

我々の研究室で行ってきた天然物の合成の中からプロスタグランジンおよびエストラジオールメチルエーテルを紹介した。共に強力な生物活性を有する化合物であり、既に全合成は報告されている。有機触媒という新しい合成手法を取り入れる事により、これまでとは異なる全合成研究が展開できる。特に有機触媒とポット反応を組み合わせる事により、簡便にかつ効率的に全合成を行う事ができる。有機触媒を用いた種々の不斉触媒反応が開発されており、これらをうまく利用する事により、これまで以上に簡便に物質合成が効率的に行えるようになっていく。今後、ますます有機触媒を用いた全合成が増えていくと思われる。

今回紙面の都合で紹介できなかったが、我々が達成した有機触媒を用いた天然物の全合成として、インフルエンザ治療薬タミフルのワンポット合成⁹⁾、DPP4阻害剤であるABT-341のワンポット合成²⁴⁾、GABA 作動薬のBaclofenのワンポット合成²⁵⁾、Horsfiline, Coerulescineの3ポット合成²⁶⁾、Amphidinolide Nの7,10-エピマーの合成^{27,28)}、Fumagillol,²⁹⁾ Ovalicin,²⁹⁾ Panepophenanthrin,³⁰⁾ Cytotrienin A,³¹⁾ ent-Convolutamydine,³²⁾ RQN-18690A³³⁾ 等が挙げられる。それぞれ、どのように有機触媒を全合成に用いているか、参考にさせていただければと思う。

参考文献

- 1) 日本化学会編, 有機分子触媒の化学 (化学同人, 京都, 2016).
- 2) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **122**(10), 2395-2396 (2000).
- 3) H. Gotoh, Y. Hayashi, in *Diarylprolinol Silyl Ethers, Development and Application as Organocatalysts. in Sustainable Catalysis*, P. J. Dunn, K. K. Hii, M. J. Krische, M. T. Williams, Eds. (John Wiley & Sons, New Jersey, 2013), pp. 287-316.
- 4) Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **7**(2), 866-880 (2016).
- 5) H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**(7), 1304-1307 (2009).
- 6) H. Ishikawa, T. Suzuki, H. Orita, T. Uchimar, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **16**(42), 12616-12626 (2010).
- 7) T. Mukaiyama, H. Ishikawa, H. Koshino, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **19**(52), 17789-17800 (2013).
- 8) Y. Hayashi, S. Ogasawara, *Org. Lett.* **18**(14), 3426-3429 (2016).
- 9) S. Ogasawara, Y. Hayashi, *Synthesis* **49**(02), 424-428 (2017).
- 10) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**(27), 4212-4215 (2005).
- 11) H. Gotoh, T. Uchimar, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **21**(35), 12337-12346 (2015).
- 12) Y. Hayashi, D. Okamura, T. Yamazaki, Y. Ameda, H. Gotoh, S. Tsuzuki, T. Uchimar, D. Seebach, *Chem. Eur. J.* **20**(51), 17077-17088 (2014).
- 13) H. Gotoh, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **9**(25), 5307-5309 (2007).
- 14) E. J. Corey, X. M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, (Wiley, New York, 1995).
- 15) Y. Hayashi, S. Umemiya, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**(12), 3450-3452 (2013).
- 16) Y. Hayashi, T. Okano, S. Aratake, D. Hazelard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**(26), 4922-4925 (2007).
- 17) S. Umemiya, Y. Hayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**(20), 4320-4324 (2015).
- 18) S. Umemiya, K. Nishino, I. Sato, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **20**(48), 15753-15759 (2014).
- 19) S. Umemiya, D. Sakamoto, G. Kawauchi, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **19**(5), 1112-1115 (2017).
- 20) K. Ohno, H. Nishiyama, H. Nagase, K. Matsumoto, M. Ishikawa, *Tetrahedron Lett.* **31**(31), 4489-4492 (1990).
- 21) Y. Hayashi, S. Koshino, K. Ojima, E. Kwon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **56**(39), 11812-11815 (2017).
- 22) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **39**(12), 1615-1621 (1974).
- 23) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **10**(7), 496-497 (1971).
- 24) H. Ishikawa, M. Honma, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**(12), 2824-2827 (2011).
- 25) Y. Hayashi, D. Sakamoto, D. Okamura, *Org. Lett.* **18**(1), 4-7 (2016).
- 26) T. Mukaiyama, K. Ogata, I. Sato, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **20**(42), 13583-13588 (2014).
- 27) K. Ochiai, K. Kuppusamy, Y. Yasui, T. Okano, Y. Matsumoto, N. R. Gupta, Y. Takahashi, T. Kubota, J. Kobayashi, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **22**(10), 3282-3286 (2016).
- 28) K. Ochiai, S. Kuppusamy, Y. Yasui, K. Harada, N. R. Gupta, Y. Takahashi, T. Kubota, J. Kobayashi, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **22**(10), 3287-3291 (2016).
- 29) J. Yamaguchi, M. Toyoshima, M. Shoji, H. Kakeya, H. Osada, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**(5), 789-793 (2006).
- 30) M. Matsuzawa, H. Kakeya, J. Yamaguchi, M. Shoji, R. Onose, H. Osada, Y. Hayashi, *Chem Asian J* **1**(6), 845-851 (2006).
- 31) Y. Hayashi, M. Shoji, H. Ishikawa, J. Yamaguchi, T. Tamura, H. Imai, Y. Nishigaya, K. Takabe, H. Kakeya, H. Osada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**(35), 6657-6660 (2008).
- 32) T. Itoh, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **11**(17), 3854-3857 (2009).
- 33) Y. Matsumoto, K. Hibino, M. Yonaga, H. Kakeya, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **18**(14), 3382-3385 (2016).