

東京大学大学院薬学系研究科 教授

小林 修

「多種類化合物群の効率的合成を指向した
分子レベルでの反応開発」

1. 研究実施の概要

効率的有機合成反応の開発は、現代有機化学における主要研究課題の一つである。その中心目標は高い化学収率と選択性の実現であり、100%化学収率・100%選択収率の達成を目指して、望む化合物のみを得るための反応の開発研究が世界中で活発に行われている。筆者らは、このような効率的合成法の開発およびそれらを活用する生理活性物質の効率的探索法を開発を目標として、本研究を実施した。研究体制としては、東京大学大学院薬学系研究科の小林修を代表者として、国立感染症研究所の花田賢太郎博士が合成品の評価・リード化合物の提言を担当し、また、東京理科大学薬学部の小林進教授が生理活性を有する標的化合物および類縁体の全合成研究を担当した。

本研究において筆者らはまず、反応溶媒として水に着目し、有機反応の効率を追及してきた。現代有機合成反応では厳密な無水条件が必要とされる場合が多いが、有害な有機溶媒の使用などの問題点も多い。一方、筆者らは、希土類金属トリフラートが含水溶媒中で機能するルイス酸であることを見出した。これまでルイス酸は、水の中では容易に失活すると考えられてきたが、このいわば化学の常識を覆す化合物が見出されたわけである。筆者らはこの発見をもとに、水を反応中に積極的に取り入れる視点から有機反応全体を見直し、有機反応溶媒の再構築に挑戦した。この研究の結果、反応溶媒として有機溶媒を全く用いずに水のみを溶媒として用いる Lewis 酸触媒反応を開発することができた。ここで用いる Lewis 酸は、Lewis 酸としての機能と界面活性剤としての機能を併せ持っており、筆者らは、「Lewis 酸－界面活性剤一体型触媒 (LASC)」と呼んでいる。この LASC は、様々な反応 (アルドール反応、Michael 反応、アリル化反応、Mannich 型反応、Friedel-Crafts 型反応、触媒的不斉アルドール反応等) に有効である。また、これらの界面活性剤を含む触媒系を更に発展させ、水中でホウ素エノラートを經由するジアステレオ選択的アルドール反応や、水中での脱水的エステル化反応等を開発することができた。

水と共に、環境調和型の溶媒として注目されているものに、超臨界二酸化炭素がある。筆者らは、超臨界二酸化炭素を反応媒体とする Lewis 酸触媒反応を開発した。以上の水中反応および超臨界二酸化炭素中反応の研究により、有害な有機溶媒を全く用いない環境調和型システムの開発が期待される。

また、回収・再使用が容易な新規高分子担持型触媒を開発した。高分子固定化触媒を用いる反応は、反応終了後ろ過するだけで触媒と生成物を分離でき、回収、再使用が容易であること、自動合成が可能であること、等の利点を有している。しかしながら一般に触媒を高分子上に固定化するのには共有結合で結びつける手法を用いるため、触媒が溶解しないうえに高分子担体の立体的な嵩高さによってモノマーの触媒と比較して触媒活性の低下が見られる場合が多い。そこで筆者らは、このような問題点を解決するような触媒固定化の新技术として、マイクロカプセル化を開発した。このマイクロカプセル化において触媒は、高分子皮膜で包み込まれると同時に、高分子担体であるポリスチレンのベンゼン環の π 電子と触媒の金属の空軌道との電子的な相互作用により高分子上に固定化されと考えられ

る。この手法を活用し、マイクロカプセル化スカンジウム、オスミウム、パラジウム等を開発し、これらが合成化学的に極めて有用な触媒であることを示すことができた。

更に、新規キラル Lewis 酸触媒を用いる触媒的不斉反応の開発を行った。天然物や医薬品にはヘテロ原子を含む光学活性化合物が多く見られ、これらはその機能発現に大きな役割を果たしている。これらヘテロ原子を有する光学活性分子の効率的合成法の開発は、有機合成化学上重要な研究課題の一つである。筆者らは、ジルコニウムアルコキシドと様々なピナフトール誘導体からなるキラルジルコニウム錯体を開発し、これらが、イミン類に対する不斉 Mannich 型反応や不斉アザ Diels-Alder 反応、不斉 Strecker 反応、さらにアルデヒドに対する不斉向山アルドール反応などを効率的・高選択的に触媒することを明らかにした。

また、Lewis 酸を用いる種々の新規反応を開発も行っている。例えば、Lewis 酸を用いるピペリジン誘導体の置換反応、セミ環状 *N,O*-アセタールの新規開環反応等を開発し、これらの反応が生理活性化合物合成に有用であることを示した。更に、ルイス酸性を有する反応剤であるアリルトリクロシランを用いる含窒素化合物の新規合成法の開発も行うことができた。本反応は、ホモアリルアミン類を高収率かつ立体選択的に合成することができる有用な手法である。

一方、多数の化合物を合成しその中から目的に合った化合物を見出していく手法は、先端材料や医薬品、香料、さらに基礎的なところでは配位子や触媒の開発にも広く用いられている。ここで多数の化合物を「効率良く」合成することは極めて重要であるが、これまで開発されてきた反応では十分な結果が得られていない。筆者らは、独自の多種類化合物群合成法の開発や分子レベルでの反応開発、特に、方法論としての多種類化合物群合成法の開発に重点を置き、基盤技術としての確立を目指し研究を行ってきた。更に、得られた化合物群から生理活性を有する物質を発見し、ここで開発した効率的多種類化合物群合成が、実際に新規機能性物質の創製に有用であることを示した。

以上の合成的化学的手法を駆使し、生理活性天然物およびその類縁体の全合成研究を行い、抗マラリア活性アルカロイドである febrifugine の全合成ならびに絶対立体配置の決定、および真菌スフィンゴ脂質合成阻害剤 khafrefungin の構造決定及び最初の全合成を達成した。

小林進グループにおける生理活性天然物の全合成研究プロジェクトでは、スフィンゴ脂質生合成阻害物質 australifungin の全合成および絶対配置の決定、および、呼吸鎖電子伝達系を阻害することにより抗真菌作用を示すことが知られている strobilurin 類の一種である 9-methoxystrobilurin K の全合成を達成した。更に、スフィンゴミエリナーゼに対する阻害活性を有する akaterpin の合成研究を行い、その骨格の効率的合成法の確立も行っている。

花田グループでは、合成品の評価に関する研究を行った。効率的多種類化合物群合成の新たなターゲット候補となる化合物を見出すために、スフィンゴ脂質生合成反応の初発酵素であるセリンパルミトイル転移酵素 (SPT) を担う遺伝子群のクローニングおよび酵素

自身の精製に成功し、その成果を元に、SPT 阻害剤の特異性を生きた細胞内で評価する系を開発した。また、スフィンゴ脂質の細胞内輸送活性を測定するアッセイ法の開発にも成功している。更に、マラリア原虫におけるスフィンゴミエリン加水分解酵素活性を発見し、本酵素活性を担う遺伝子を同定し、且つ、本酵素を阻害する化合物を明らかにすることもできた。これらの成果をもとに小林修・花田グループは、小胞体からスフィンゴミエリン合成部位へのセラミド輸送の阻害剤として、HPA-12 を見出した。HPA-12 は、酵素阻害剤ではなく、脂質輸送を阻害する初めての化合物であり、新しい作用機構を有する医薬としても期待される。

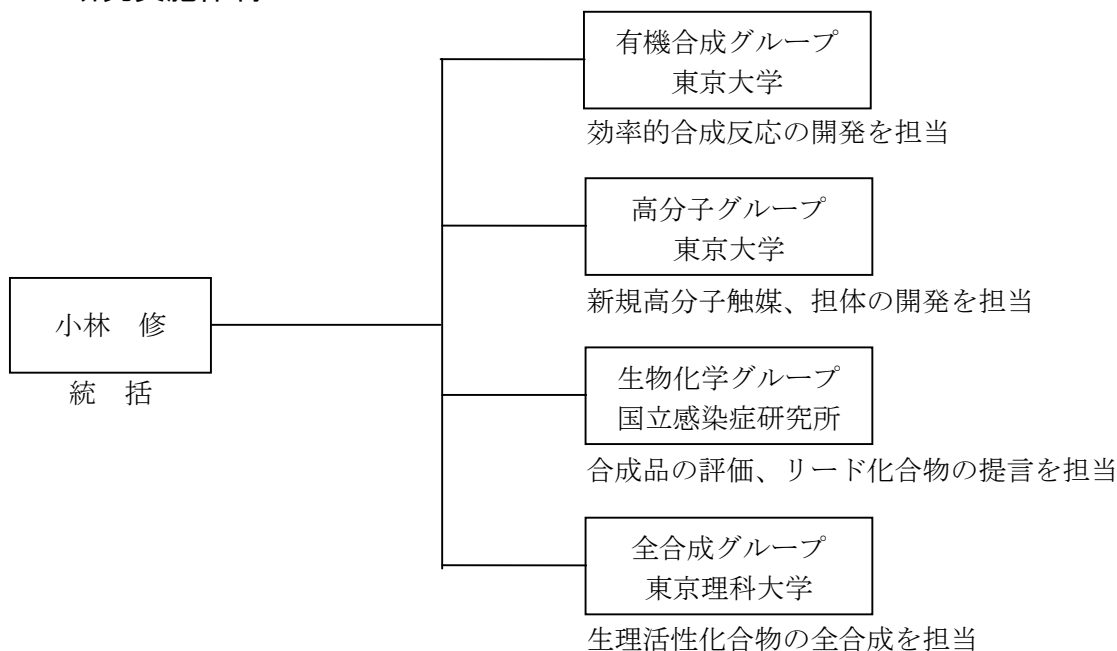
以上の研究成果は、環境調和型有機合成反応および多種類化合物群の効率的合成法とその展開を確立するための基盤となるものである。また、本研究において開発した生物活性天然物およびその類縁体の新規合成法ならびに新規生物活性評価法は、方法論的基礎研究としてだけでなく、今後の医薬品リード化合物探索に役立つものであるという点についても、意義深いものであると考えている。

2. 研究構想

本研究において筆者らのグループでは、効率的合成法の開発およびそれらを活用する生理活性物質の効率的探索法の開発を目標とし、それまで各サブグループにおいて得られていた基礎化学的知見を基に研究を進めてきた。研究体制としては、東京大学大学院薬学系研究科の小林修を代表者とするとともに、有機合成グループおよび高分子グループを担当し、また国立感染症研究所の花田賢太郎博士が生物化学グループを、更に東京理科大学薬学部の小林進教授が全合成グループを、それぞれ担当した。有機合成グループでは、効率的合成反応および新規触媒の開発等を行い、高分子グループでは、新規高分子触媒および固相合成法の開発を行ってきた。また、生物化学グループでは、合成品の評価・リード化合物の提言ならびに新規アッセイ法の確立、生理活性機構の解明等を行った。更に全合成グループでは、生理活性を有する標的化合物および類縁体の全合成研究を担当し研究を進めた。

本研究成果により、種々の新規反応・合成法が見出され、また、本研究において開発した生物活性天然物およびその類縁体の新規合成法ならびに新規生物活性評価法は、方法論的基礎研究としてだけでなく、今後の医薬品リード化合物探索に役立つものである。今後は、これらの知見を基に、更なる効率の向上（触媒活性、環境調和性、反応選択性等の向上）を図るとともに、新規生理活性物質の探索および生理活性機構の解明を目標に研究を進める予定である。

3. 研究実施体制



4. ワークショップ・シンポジウム等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2001年7月29日 ～8月3日	国際ヘテロ環化学会議	横浜	1,000人	organizing committee として 小林 修が会議運営に携わった。

5. 主な研究成果

(1) 原著論文等

1. The Catalytic Fries Rearrangement and *o*-Acylation Reactions Using Group 3 and 4 Metal Triflates as Catalysts, S. Kobayashi, M. Moriwaki, I. Hachiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 70, 267-273 (1997).
2. Facile Synthesis of γ -Amino Nitriles Using Lanthanide Triflate as a Lewis Acid Catalyst, S. Kobayashi, H. Ishitani, M. Ueno, *Synlett*, 1997, 115-116.
3. Aldehydes vs. Aldimines. Unprecedented Reactivity in their Enolate Addition Reactions, S. Kobayashi, S. Nagayama, *J. Org. Chem.*, 62, 232-233 (1997).
4. The Asymmetric Synthesis of Sphingofungin F and the Determination of Its Stereochemistry, S. Kobayashi, M. Matsumura, T. Furuta, T. Hayashi, S. Iwamoto, *Synlett*, 1997, 301-303.
5. Chiral Lewis Acid-Controlled Synthesis (CLAC Synthesis). Chiral Lewis Acids Influence the Reaction Course in Asymmetric Aldol Reactions for the Synthesis of Enantiomeric Dihydroxythioester Derivatives in the Presence of Chiral Diamines Derived from L-Proline, S. Kobayashi, M. Horibe, *Chem. Eur. J.*, 3, 1472-1481 (1997).
6. Facile Synthesis of 3,4-Dihydro- γ -pyrones via Michael Reaction-O-Acylation Sequences, S. Kobayashi, M. Moriwaki, *Synlett*, 1997, 551-552.

7. Catalytic Enantioselective Mannich-Type Reactions Using a Novel Chiral Zirconium Catalyst, H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 7153-7154 (1997).
8. The Polymer Effect on Catalysts. Aldimine-Selective Reactions in the Coexistence of Aldehydes Using a Polymer-Supported Scandium Catalyst, S. Kobayashi, S. Nagayama, *Synlett*, 1997, 653-654.
9. Lewis Acid Catalysis in Micellar Systems. Sc(OTf)₃-Catalyzed Aqueous Aldol Reactions of Silyl Enol Ethers with Aldehydes in the Presence of a Surfactant, S. Kobayashi, T. Wakabayashi, S. Nagayama, H. Oyamada, *Tetrahedron Lett.*, 38, 4559-4562 (1997).
10. 5-(4'-Chloromethylphenyl) pentylpolystyrene Resin (CMPP resin). A New Linker Resin for Solid-Phase Organic Synthesis Under Lewis Acidic Conditions, S. Kobayashi, M. Moriwaki, *Tetrahedron Lett.*, 38, 4251-4254 (1997).
11. Three-Component or Four-Component Coupling Reactions Leading to δ -Lactams. Facile Synthesis of γ -Acyl- δ -Lactams from Silyl Enolates, α , β -Unsaturated Thioesters, and Imines or Amines and Aldehydes via Tandem Michael-Imino Aldol Reactions, S. Kobayashi, R. Akiyama, M. Moriwaki, *Tetrahedron Lett.*, 38, 4819-4822 (1997).
12. Use of an Organometallic Reagent in Water: Sc(OTf)₃-Catalyzed Allylation Reactions of Aldehydes in Micellar Systems, S. Kobayashi, T. Wakabayashi, H. Oyamada, *Chem. Lett.*, 1997, 831-832.
13. Group 4 Metal triflates as Efficient Catalysts for Allylations of Imines with Allyltributylstannane and Mannich-Type Reaction of Imines with Silyl Enol Ethers, S. Kobayashi, S. Iwamoto, S. Nagayama, *Synlett*, 1997, 1099-1101.
14. Lewis Acid Catalysis in Aqueous Media: Copper (II)-Catalyzed Aldol and Allylation Reaction in a Water-Ethanol-Toluene Solution, S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *Chem. Lett.*, 1997, 959-960.
15. Lanthanide Triflate-Catalyzed Three-Component Coupling Reactions of Aldehydes, Hydroxylamines, and Alkynes Leading to Isoxazolidine Derivatives, S. Kobayashi, R. Akiyama, M. Kawamura, H. Ishitani, *Chem. Lett.*, 1997, 1039-1040.
16. Aldehydes vs. Aldimines. Unprecedented Aldimine-Selective Nucleophilic Additions in the Coexistence of Aldehydes Using a Lanthanide Salt as a Lewis Acid Catalyst, S. Kobayashi, S. Nagayama, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 10049-10053 (1997).
17. Evaluation of a Trans Configuration for the Apoptosis-Inducing Activity of Ceramide, E. Kishida, M. Kasahara, Y. Takagi, M. Matsumura, T. Hayashi, S. Kobayashi, Y. Masuzawa, *J. Lipid Mediator Cell Signalling*, 16, 127-137 (1997).
18. Stable Lewis Acids in Water. Rare Earth Lewis Acid-Catalyzed Synthetic Reactions in Both Aqueous and Organic Solvents, S. Kobayashi, In *Organic Reactions in Water*, ed by P. Grieco, Chapman & Hall, London, 1998, p. 262-305.
19. Homometallic Lanthanoids in Synthesis: Lanthanide Triflate-Catalyzed Synthetic Reactions in Aqueous or Organic Solvents, S. Kobayashi, In *Transition Metals for Fine Chemicals and Organic Synthesis*, eds by M. Beller and C. Bolm, VCH, in press.
20. A Convenient Method for Library Construction. Parallel Synthesis of β -Amino Ester and Quinoline Derivatives in Liquid Phase Using Ln(OTf)₃-Catalyzed Three-Component Reactions, S. Kobayashi, S. Komiyama, H. Ishitani, *Biotech. Bioeng.*, 61, 23-31 (1998).

21. Catalytic Asymmetric Syntheses of Antifungal Sphingofungins and Their Biological Activity as Potent Inhibitors of Serine Palmitoyltransferase (SPT), S. Kobayashi, T. Furuta, T. Hayashi, M. Nishijima, K. Hanada, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 908-919 (1998).
22. Sc(OTf)₃-Catalyzed Three-Component Reactions of Aldehydes, Amines, and Allyltributylstannane in Micellar Systems. A Facile Synthesis of Homoallylic Amines in Water, S. Kobayashi, T. Busujima, S. Nagayama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1998, 19-20.
23. Lanthanides in Aqueous-Phase Catalysis: Use of Lanthanide Lewis Acids as Catalysts in Organic Synthesis, S. Kobayashi, *In Aqueous Phase Organometallic Catalysis*, eds by B. Cornils, W.A. Herrmann, VCH, 1998, p. 519-528.
24. The First Catalytic Enantioselective Aza Diels-Alder Reactions of Imino Dienophiles Using a Chiral Zirconium Compound, S. Kobayashi, S. Komiyama, H. Ishitani, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 37, 979-981 (1998).
25. New Types of Lewis Acids Used in Organic Synthesis, S. Kobayashi, *Pure Appl. Chem.*, 70, 1019-1026 (1998).
26. Catalytic Asymmetric Synthesis of Both *Syn*- and *Anti*- β -Amino Alcohols, S. Kobayashi, M. Ueno, H. Ishitani, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 431-432 (1998).
27. Rare Earth Triflate-Catalyzed Addition Reactions of Acylhydrazones with Silyl Enolates. A Facile Synthesis of Pyrazolidinone Derivatives, H. Oyamada, S. Kobayashi, *Synlett*, 1998, 249-250.
28. Michael and Acetal Aldol-Type Reactions on Solid-Phase. Use of the Swollen-Resin Magic Angle Spinning (SR-MAS) NMR Technique for the Development of the Solid-Phase Organic Reactions, S. Kobayashi, R. Akiyama, T. Furuta, M. Moriwaki, *Molecules*, 2, 35-39 (1998).
29. On Indium (III) Chloride-Catalyzed Aldol Reactions of Silyl Enol Ethers with Aldehydes in Water, S. Kobayashi, T. Busujima, S. Nagayama, *Tetrahedron Lett.*, 39, 1579-1582 (1998).
30. A Microencapsulated Lewis Acid. A New Type of Polymer-Supported Lewis Acid Catalyst of Wide Utility in Organic Synthesis, S. Kobayashi, S. Nagayama, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 2985-2986 (1998).
31. Use of Heterocycles as Chiral Ligands and Auxiliaries in Asymmetric Syntheses of Sphingosine, Sphingofungins B and F, S. Kobayashi, T. Furuta, *Tetrahedron*, 54, 10275-10294 (1998).
32. Efficient Synthesis of Diverse Monosaccharide Derivatives in the Solid-Phase, S. Kobayashi, T. Wakabayashi, M. Yasuda, *J. Org. Chem.*, 63, 4868-4869 (1998).
33. Scandium Triflate-Catalyzed Strecker-Type Reactions of Aldehydes, Amines, and Tributyltin Cyanide in Both Organic and Aqueous Solutions. Achievement of Complete Recovery of the Tin Compounds Toward Environmentally-Friendly Chemical Processes, S. Kobayashi, T. Busujima, S. Nagayama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1998, 981-982.
34. Catalytic Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloadditions Between Nitrones and Alkenes Using a Novel Hetero-Chiral Ytterbium (III) Catalyst, S. Kobayashi, M. Kawamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 5840-5841 (1998).
35. Lewis Acid Catalysts Stable in Water. Correlation Between Catalytic Activity in Water and Hydration Constants and Exchange Rate Constants for Substitution of Inner-Sphere Water Ligands, S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 8287-8288 (1998).

36. Catalytic Friedel-Crafts Acylation of Benzene, Chlorobenzene, and Fluorobenzene Using a Novel Catalyst System, Hafnium Triflate and Trifluoromethanesulfonic Acid, S. Kobayashi, S. Iwamoto, *Tetrahedron Lett.*, 39, 4697-4700 (1998).
37. Scandium Trisdodecylsulfate (STDS). A New Type of Lewis Acid That Forms Stable Dispersion Systems with Organic Substrates in Water and Accelerates Aldol Reactions Much Faster in Water Than in Organic Solvents, S. Kobayashi, T. Wakabayashi, *Tetrahedron Lett.*, 39, 5389-5392 (1998).
38. Facile Synthesis of Aziridines from Imines and Diazoesters or Aldehydes, Amines, and Diazoesters Using a Catalytic Amount of Lanthanide Triflate, S. Nagayama, S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, 1998, 685-686.
39. Use of Acylhydrazones as Electrophiles in Mannich-Type Reactions, α -Lactam, Pyrazolidinone, and Pyrazolone Synthesis, S. Kobayashi, T. Furuta, K. Sugita, H. Oyamada, *Synlett*, 1998, 1019-1021.
40. Microencapsulated Osmium Tetraoxide. A New Recoverable and Reusable Polymer-Supported Osmium Catalyst for Dihydroxylation of Olefins, S. Nagayama, M. Endo, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, 63, 6094-6095 (1998).
41. Catalytic Enantioselective Synthesis of α -Amino Nitriles Using a Novel Zirconium Catalyst, H. Ishitani, S. Komiyama, S. Kobayashi, *Angew. Chem., Int. Edgl.*, 37, 3186-3188 (1998).
42. *p*-Benzyloxybenzylamine (BOBA) Resin. A New Polymer-Supported Amine Used in Solid-Phase Organic Synthesis, S. Kobayashi, Y. Aoki, *Tetrahedron Lett.*, 39, 7345-7348 (1998).
43. Chiral Zirconium-Catalyzed Asymmetric Mannich-Type Reactions Using Acylhydrazones as Imine Equivalents, S. Kobayashi, Y. Hasegawa, H. Ishitani, *Chem. Lett.*, 1998, 1131-1132.
44. Lanthanide Triflate-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Polymer-Supported Nitrones with Alkenes for the Preparation of Diverse 2-Isoxazoline Derivatives, S. Kobayashi, R. Akiyama, *Tetrahedron Lett.*, 39, 9211-9214 (1998).
45. Enantioselective Alkylation of Lactams and Lactones via Lithium Enolate Formation Using a Chiral Tetradentate Lithium Amide in the Presence of Lithium Bromide, J. Matsuo, S. Kobayashi, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 39, 9723-9726 (1998).
46. New Methodologies for the Synthesis of Libraries, S. Kobayashi, *Chem. Soc. Rev.*, 1999, 28, 1-26.
47. Chiral Lewis Acid Catalysis in Aqueous Media. Catalytic Asymmetric Aldol Reactions of Silyl Enol Ethers with Aldehydes in a Protic Solvent Including Water, S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *Chem. Lett.*, 1999, 71-72.
48. Scandium Triflate-Catalyzed Allylation Reactions of Benzoylhydrazones with Tetraallyltin. An Efficient Catalytic Route to Homoallylic Amines, S. Kobayashi, K. Sugita, H. Oyamada, *Synlett*, 1999, 138-140.
49. Lithium Perchlorate-Accelerated Baylis-Hillman Reactions, M. Kawamura, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 40, 1539-1542 (1999).
50. Polymer-Supported Acylhydrazones. Use in Sc(OTf)₃-Catalyzed Mannich-Type Reactions Providing an Efficient Method for the Preparation of Diverse Pyrazolone Derivatives, S. Kobayashi, T. Furuta, K. Sugita, O. Okitsu, H. Oyamada, *Tetrahedron Lett.*, 40, 1341-1344 (1999).
51. Scandium Triflate in Organic Synthesis, S. Kobayashi, *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 15-27.

52. Catalytic Enantioselective Addition to Imines, S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* 99, 1069-1094 (1999).
53. Lanthanide Triflates-Catalyzed Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions in Organic Synthesis, S. Kobayashi, in *Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis*, Springer, 63-118 (1999).
54. Polymer-Supported Rare Earth Catalysts Used in Organic Synthesis, S. Kobayashi, in *Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis*, Springer, 285-305.
55. Efficient Catalytic Enantioselective Mannich-Type Reactions Using a Zirconium-Bis (binaphthol) methane Complex, H. Ishitani, T. Kitazawa, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 40, 2161-2164 (1999).
56. Catalytic Asymmetric Synthesis of Febrifugine and Isofebrifugine, S. Kobayashi, M. Ueno, R. Suzuki, H. Ishitani, *Tetrahedron Lett.*, 40, 2175-2178 (1999).
57. Catalytic Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions in Aqueous Media, S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *Tetrahedron*, 55, 8739-8746 (1999).
58. Silver or Copper Triflate-Catalyzed Amination of Silyl Enol Ethers, S. Kobayashi, Y. Yamashita, H. Ishitani, *Chem. Lett.*, 1999, 307-308.
59. Effects of Metal Cations in Lewis Acid-Surfactant Combined Catalyst-Mediated Aldol Reactions in Water, K. Manabe, S. Kobayashi, *Synlett*, 1999, 547-548.
60. A Switch of Enantiofacial Selectivity in Chiral Ytterbium-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions, M. Kawamura, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 40, 3213-3216 (1999).
61. $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ - or $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -Catalyzed Mannich-Type Reactions of Aldehydes, Amines, and Silyl Enolates in Micellar Systems. Facile Synthesis of α -Amino Ketones and Esters in Water, S. Kobayashi, T. Busujima, S. Nagayama, *Synlett*, 1999, 545-546.
62. A Switch of Enantiofacial Selectivities Using Designed Similar Chiral Ligands in Zirconium-Catalyzed Asymmetric Aza Diels-Alder Reactions, S. Kobayashi, K. Kusakabe, S. Komiyama, H. Ishitani, *J. Org. Chem.*, 64, 4220-4221 (1999).
63. Highly Stereoselective Synthesis of Homoallylic Amines Based on Addition of Allyltrichlorosilanes to Benzoylhydrazones Under Neutral Conditions, S. Kobayashi, R. Hirabayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 6942-6943 (1999).
64. Remarkable Enhancement of Reactivity by Brønsted Acids in Aldol Reactions Mediated by Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalysts in Water, K. Manabe, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 40, 3773-3776 (1999).
65. A Novel Chiral Pentamine Ligand for Enantioselective α -Alkylation of Acyclic Lithium Amide Enolates. Optimization of Chiral Ligands for Asymmetric Reactions Using Solid-Phase Organic Synthesis, J.-I. Matsuo, K. Odashima, S. Kobayashi, *Organic Lett.*, 1, 345-348 (1999).
66. Development of a Reductive Alkylation Method Using *p*-Benzyloxybenzylamine (BOBA) Resin for the Synthesis of *N*-Alkylated Amides, Y. Aoki, S. Kobayashi, *J. Comb. Chem.*, 1, 371-372 (1999).
67. Catalytic Asymmetric Aldol Reactions in Water Using a Chiral Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalyst, S. Kobayashi, Y. Mori, S. Nagayama, K. Manabe, *Green Chem.*, 1999, 175-177.

68. Catalytic Asymmetric Synthesis of Antimalarial Alkaloids, Febrifugine and Isofebrifugine, and Their Biological Activity, S. Kobayashi, M. Ueno, R. Suzuki, H. Ishitani, H.-S. Kim, Y. Wataya, *J. Org. Chem.*, 64, 6833-6841 (1999).
69. A Brønsted Acid-Surfactant-Combined Catalyst for Mannich-Type Reactions of Aldehydes, Amines, and Silyl Enolates in Water, K. Manabe, Y. Mori, S. Kobayashi, *Synlett*, 1999, 1401-1402.
70. Synthetic Reactions Using Organometallics in Water. Aldol and Allylation Reactions Catalyzed by Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalysts/Brønsted Acids Systems, K. Manabe, Y. Mori, K. Odashima, S. Kobayashi, *Inorg. Chim. Acta*, 296, 158-163 (1999).
71. Effects of Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalysts on Aldol and Diels-Alder Reactions in Water, K. Manabe, Y. Mori, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, 55, 11203-11208 (1999).
72. Use of Acylhydrazones as Stable Surrogates of Unstable Imines in Allylation, Mannich-Type, and Cyanide Addition Reactions, K. Manabe, H. Oyamada, K. Sugita, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, 64, 8054-8057 (1999).
73. Specificity of Inhibitors of Serine Palmitoyltransferase (SPT), a Key Enzyme in Shingolipid Biosynthesis, in Intact Cells: A Novel Evaluation System Using an SPT-Defective Mammalian Cell Mutant, K. Hanada, M. Nishizawa, T. Fujita, S. Kobayashi, *Biochem. Pharm.*, 59, 1211-1216 (2000).
74. Catalytic Asymmetric Dihydroxylation of Olefins Using a Recoverable and Reusable Polymer-Supported Osmium Catalyst, S. Kobayashi, M. Endo, S. Nagayama, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 11229-11230 (1999).
75. Mannich-Type Reactions of Aldehydes, Amines, and Ketones in a Colloidal Dispersion System Created by a Brønsted Acid-Surfactant-Combined Catalyst in Water, K. Manabe, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, 1, 1965-1967 (1999).
76. Mannich-type Reactions of Acylhydrazones with Silyl Enol Ethers for the Synthesis of β -Amino Ketone, β -Lactam, Pyrazolidinone, and Pyrazolone Derivatives, O. Okitsu, H. Oyamada, T. Furuta, S. Kobayashi, *Heterocycles*, 52, 1143-1162 (2000).
77. Silver-Catalyzed Asymmetric Aminations of Silyl Enol Ethers, Y. Yamashita, H. Ishitani, S. Kobayashi, *Can. J. Chem.*, 78, 666-672 (2000).
78. A Novel Polymer-Supported Scandium Catalyst Which Shows High Activity in Water, S. Nagayama, S. Kobayashi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 39, 567-569 (2000).
79. Catalytic Asymmetric Strecker Synthesis. Preparation of Enantiomerically Pure α -Amino Acid Derivatives from Aldimines and Tributyltin Cyanide, or Achiral Aldehydes, Amines, and Hydrogen Cyanide Using a Chiral Zirconium Catalyst, H. Ishitani, S. Komiyama, Y. Hasegawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 762-766 (2000).
80. Lewis Acid Catalysis in Supercritical Carbon Dioxide. Use of Scandium Tris (heptadecafluorooctanesulfonate) as a Lewis Acid Catalyst in Diels-Alder and Aza Diels-Alder Reactions, J. Matsuo, T. Tsuchiya, K. Odashima, S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, 2000, 178-179.
81. "Green" Lewis Acid Catalysis in Organic Synthesis, S. Kobayashi, K. Manabe, *Pure Appl. Chem.*, 72, 1373-1380 (2000).
82. Gallium Nonafluorobutanesulfonate as an Efficient Catalyst in Friedel-Crafts Acylation, J. Matsuo, K. Odashima, S. Kobayashi, *Synlett*, 2000, 403-405.

83. Highly *Anti*-Selective Catalytic Asymmetric Aldol Reactions, H. Ishitani, Y. Yamashita, H. Shimizu, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 5403-5404 (2000).
84. A Novel Classification of Lewis Acids on the Basis of Activity and Selectivity, S. Kobayashi, T. Busujima, S. Nagayama, *Chem. Eur. J.*, 6, 3491-3494 (2000).
85. Facile Synthesis of α -Amino Phosphonates in Water Using a Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalyst, K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, 2000, 669-670.
86. Novel Binuclear Chiral Zirconium Catalysts Used in Enantioselective Strecker Reactions, S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chirality*, 12, 540-543 (2000).
87. Michael Reactions in Water Using Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalysts, Y. Mori, K. Kakumoto, K. Manabe, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 41, 3107-3111 (2000).
88. Chiral Catalyst Optimization Using Both Solid-Phase and Liquid-Phase Methods in Asymmetric Aza Diels-Alder Reactions, S. Kobayashi, K. Kusakabe, H. Ishitani, *Org. Lett.*, 2, 1225-1227 (2000).
89. Polymer-Supported α -Imino Acetates. Versatile Reagents for the Synthesis of α -Amino Acid Libraries, S. Kobayashi, R. Akiyama, H. Kitagawa, *J. Combi. Chem.*, 2, 438-440 (2000).
90. Stereoselective Nucleophilic Substitution Reactions of 2-Methoxy- and 2,3-Diacetoxypiperidines Catalyzed by Scandium Triflate, O. Okitsu, R. Suzuki, S. Kobayashi, *Synlett*, 2000, 989-990 (2000).
91. Organic Synthesis inside Particles in Water: Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalysts for Organic Reactions in Water Using Colloidal Dispersions as Reaction Media, K. Manabe, Y. Mori, T. Wakabayashi, S. Nagayama, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 7202-7207 (2000).
92. Friedel-Crafts Reactions Catalyzed by Rare Earth Metal Trifluoromethanesulfonates, A. Kawada, S. Mitamura, J.-I. Matsuo, T. Tsuchiya, S. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 73, 2325-2333 (2000).
93. Enantioselective Mannich-type Reactions Using a Novel Chiral Zirconium Catalyst for the Synthesis of Optically Active β -Amino Acid Derivatives, H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 8180-8186 (2000).
94. Immobilized Catalysts in Combinatorial Chemistry, S. Kobayashi, *Current Opinion in Chemical Biology*, 4, 338-345 (2000).
95. Remarkable Rate Enhancement of Palladium-Catalyzed Allylic Alkylation in Water Using a Colloidal Dispersion System, S. Kobayashi, W. W.-L. Lam, K. Manabe, *Tetrahedron Lett.*, 41, 6115-6119 (2000).
96. A Novel Chiral Lead (II) Catalyst for Enantioselective Aldol Reactions in Aqueous Media, S. Nagayama, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 11531-11532 (2000).
97. Remarkable Effect of Lithium Salts in Friedel-Crafts Acylation of 2-Methoxynaphthalene Catalyzed by Metal Triflates, S. Kobayashi, I. Komoto, *Tetrahedron*, 56, 6463-6465 (2000).
98. A Novel Chiral Zirconium Catalyst for Enantioselective Aldol and Mannich-type Reactions. Catalytic Activation of Both Aldehydes and Imines Using a Similar Chiral Lewis Acid, S. Kobayashi, H. Ishitani, Y. Yamashita, M. Ueno, H. Shimizu, *Tetrahedron*, 57, 861-866 (2001).
99. Three-component carbon-carbon bond-forming reactions catalyzed by a Brønsted acid-surfactant-combined catalyst in water, K. Manabe, Y. Mori, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, 57, 2537-2544 (2001).

100. Catalytic Friedel-Crafts Acylation of Aniline Derivatives, S. Kobayashi, I. Komoto, J.-i. Matsuo, *Adv. Syn. Cat.*, 343, 71-74 (2001).
101. Efficient Synthesis of Piperidine Derivatives. Development of Metal Triflate-Catalyzed Diastereoselective Nucleophilic Substitution Reactions of 2-Methoxy- and 2-Acyloxypiperidines, O. Okitsu, R. Suzuki, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, 66, 809-823 (2001).
102. Polymer-Supported Glyoxylate and α -Imino Acetates. Versatile Reagents for the Synthesis of α -Hydroxycarboxylic Acid and α -Amino Acid Libraries, S. Kobayashi, R. Akiyama, H. Kitagawa, *J. Combi. Chem.*, 3, 196-204 (2001).
103. Total Synthesis and Structural Elucidation of Khafrefungin, T. Wakabayashi, K. Mori, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 1372-1375 (2001).
104. Friedel-Crafts-type Conjugate Addition of Indoles Using a Lewis Acid-surfactant-combined Catalyst in Water, K. Manabe, N. Aoyama, S. Kobayashi, *Adv. Syn. Cat.*, 343, 174-176 (2001).
105. Lanthanide Trifluoromethanesulfonate-Catalyzed Asymmetric Aldol Reactions in Aqueous Media, S. Kobayashi, T. Hamada, S. Nagayama, K. Manabe, *Org. Lett.*, 3, 165-167 (2001).
106. Scandium Perfluoroalkanesulfonate-Catalyzed Diels-Alder Reactions in an Organic Solvent, S. Kobayashi, T. Tsuchiya, I. Komoto, J.-i. Matsuo, *J. Organomet. Chem.*, 624, 392-394 (2001).
107. Highly Enantioselective Allylation of Imines Using a Novel Chiral Zirconium Catalyst, T. Gastner, H. Ishitani, R. Akiyama, S. Kobayashi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 40, 1896-1898 (2001).
108. Lewis Acid-Catalyzed Ring-Opening Reactions of Semicyclic *N*, *O*-Acetals, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, 3, 477-480 (2001).
109. Lewis Acid Catalysis in Clean Solvents, Water and Supercritical Carbon Dioxide, S. Kobayashi, K. Manabe, *ACS Symposium Series*, in press.
110. A Ligand-accelerated Chiral Lewis Acid Catalyst in Asymmetric Michael Addition of Thiols to α,β -Unsaturated Carbonyls, S. Kobayashi, C. Ogawa, M. Kawamura, M. Sugiura, *Synlett*, 2001, 983-985.
111. Direct Formation of *N*-Acylated Amino Acid Derivatives via Nucleophilic Addition to *N*-Acylimino Esters Using a Polymer-Supported Amine and Scandium Triflate, S. Kobayashi, H. Kitagawa, R. Matsubara, *J. Combi. Chem.*, 3, 401-403 (2001).
112. Catalytic Use of a Boron Source for Boron Enolate-Mediated Stereoselective Aldol Reactions in Water, Y. Mori, K. Manabe, S. Kobayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 40, 2815-2818 (2001).
113. Lewis Acid-Catalyzed Allylation Reactions of Acylhydrazones with Tetraallyltin in Aqueous Media, S. Kobayashi, T. Hamada, K. Manabe, *Synlett*, 2001, 1140-1142.
114. Microencapsulated Palladium Catalysts. Allylic Substitution and Suzuki Coupling Using a Recoverable and Reusable Polymer-Supported Palladium Catalyst, R. Akiyama, S. Kobayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.* 40, 3469-3471 (2001).
115. Highly Stereoselective Synthesis of Homoallylic Amines Based on Addition of Allyltrichlorosilanes to Benzoylhydrazones, R. Hirabayashi, C. Ogawa, M. Sugiura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 9493-9499 (2001).
116. Ring-Opening Allylation of Semicyclic *N*,*O*-Acetals Catalyzed by a Lewis Acid, M. Sugiura, H. Hagio, R. Hirabayashi, S. Kobayashi, *Synlett*, 2001, 1225-1228.

117. Convergent Total Synthesis of Khafrefungin and Its Inhibitory Activity of Fungal Sphingolipids Syntheses, S. Kobayashi, K. Mori, T. Wakabayashi, S. Yasuda, K. Hanada, *J. Org. Chem.*, 66, 5580-5584 (2001).
118. Catalytic Asymmetric Dihydroxylation Using Phenoxyethoxymethyl-polystyrene (PEM)-Based Novel Microencapsulated Osmium Tetroxide (PEM-MC OsO₄), S. Kobayashi, T. Ishida, R. Akiyama, *Org. Lett.*, 3, 2649-2652 (2001).
119. A Novel Inhibitor of Ceramide Trafficking from Endoplasmic Reticulum to the Site of Sphingomyelin Synthesis, S. Yasuda, H. Kitagawa, M. Ueno, H. Ishitani, M. Fukasawa, M. Nishijima, S. Kobayashi, K. Hanada, *J. Biol. Chem.*, in press.
120. Dehydration Reactions in Water. Surfactant-Type Brønsted Acid-Catalyzed Direct Esterification of Carboxylic Acids with Alcohols in an Emulsion System, K. Manabe, X.-M. Sun, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 10101-10102 (2001).
121. Asymmetric Catalysis in Aqueous Media: Use of Metal-Chiral Crown Ethers as Efficient Chiral Lewis Acid Catalysts in Asymmetric Aldol Reactions, S. Kobayashi, T. Hamada, S. Nagayama, K. Manabe, *J. Braz. Chem. Soc.*, 12, 627-633 (2001).
122. Lewis Acid Catalysis in a Supercritical Carbon Dioxide (scCO₂)-Poly (ethylene glycol) Derivatives (PEGs) System: Remarkable Effect of PEGs as Additives on Reactivity of Ln(OTf)₃-catalyzed Mannich and Aldol Reactions in scCO₂, I. Komoto, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, 2001, 1842-1843.
123. Asymmetric Synthesis of Proline and Pipecolic Acid Phosphorous Analogues Using Enantioselective Deprotonation-carboxylation Reactions, S. Kobayashi, N. Shiraishi, W.W.-L. Lam, K. Manabe, *Tetrahedron Lett.*, 42, 7303-7306 (2001).
124. New Methods for High-throughput Synthesis, S. Kobayashi, R. Akiyama, *Pure Appl. Chem.*, 73, 1103-1111, (2001).
125. Catalytic Enantioselective Synthesis of a Novel Inhibitor of Ceramide Trafficking, (1R, 3R)-N-(3-hydroxy-1-hydroxymethyl-3-phenylpropyl)-dodecanamide (HPA-12), M. Ueno, H. Kitagawa, H. Ishitani, S. Yasuda, K. Hanada, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 42, 7863-7865 (2001).
126. Lewis Acid-Catalyzed Ring-Opening Reactions of Semicyclic N, O-Acetals Possessing an Exocyclic Nitrogen Atom: Mechanistic Aspect and Application to Piperidine Alkaloid Synthesis, M. Sugiura, H. Hagio, R. Hirabayashi, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 12510-12517 (2001).
127. Dehydration Reactions in Water. Surfactant-type Brønsted Acid-Catalyzed Dehydrative Etherification, Thioetherification, and Dithioacetalization in Water, S. Kobayashi, S. Iimura, K. Manabe, *Chem. Lett.* 2001, 10.
128. Dehydration Reactions in Water. Surfactant-type Brønsted Acid-Catalyzed Dehydrative Etherification, Thioetherification, and Dithioacetalization in Water, S. Kobayashi, S. Iimura, K. Manabe, *Chem. Lett.*, in press.
129. Highly Anti-Selective Asymmetric Aldol Reactions Using Chiral Zirconium Catalysts. Improvement of Activities, Structure of the Novel Zirconium Complexes, and Effect of a Small Amount of Water for the Preparation of the Catalysts, Y. Yamashita, H. Ishitani, H. Shimizu, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, in press.

130. Stable Lewis Acids in Water. Development of Novel Lewis Acid Catalysts for Selective Organic Reactions in Aqueous Media, S. Kobayashi, K. Manabe, *Acc. Chem. Res.*, in press.
131. Catalytic Friedel-Crafts Acylation of Heteroaromatics, I. Komoto, J.-i. Matsuo, S. Kobayashi, *Topics in Catalysis*, in press.
132. Chiral Lewis Acid-Catalyzed Enantioselective Michael Reactions in Water, S. Kobayashi, K. Kakumoto, Y. Mori, K. Manabe, *Israel J. Chem.*, in press.
133. Ligand-Accelerated Cadmium-Catalyzed Allylation of Aldehydes and Ketones in Aqueous Media, S. Kobayashi, N. Aoyama, K. Manabe, *Synlett*, in press.
134. Catalytic, Asymmetric Mannich-type Reactions of *N*-Acylimino Esters for Direct Formation of *N*-Acyated Amino Acid Derivatives. Efficient Synthesis of a Novel Inhibitor of Ceramide Trafficking, HPA-12, S. Kobayashi, R. Matsubara, H. Kitagawa, *Org. Lett.*, in press.
135. Direct thioesterification from carboxylic acids and thiols catalyzed by a Brønsted acid, S. Iimura, K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, in press.
136. Dehydrative Esterification of Carboxylic Acids with Alcohols Catalyzed by Polymer-Supported Sulfonic Acids in Water, K. Manabe, S. Kobayashi, *Adv. Syn. Cat.*, in press.
137. Efficient Total Synthesis of Khafrefungin: Convergent Approach Using Suzuki Coupling under Thallium-Free Conditions toward Multigram-Scale Synthesis, Y. Mori, M. Nakamura, T. Wakabayashi, K. Mori, S. Kobayashi, *Synlett*, in press.
138. 1-Dodecyloxy-4-Perfluoroalkylbenzene as a Novel Efficient Additive in Aldol Reactions and Friedel-Crafts Alkylation in Supercritical Carbon Dioxide, I. Komoto, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, in press.
139. Transition Metal Salts-Catalyzed Aza-Michael Reactions of Enones with Carbamates, S. Kobayashi, K. Kakumoto, M. Sugiura, *Org. Lett.*, in press.
140. Catalytic, Asymmetric *trans*-Selective Hetero Diels-Alder Reactions Using a Chiral Zirconium Catalyst, Y. Yamashita, S. Saito, H. Ishitani, S. Kobayashi, *Org. Lett.* in press.
141. Rare Earth Metal Triflates in Organic Synthesis, S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. W.-L. Lam, *Chem. Rev.* in press.

(2) 特許出願（国内 55 件、海外 16 件）

① 国内出願

「3,4-ジヒドロピロン類の製造方法」

「不斉ジルコニウム触媒」

「ホモアリルアミン類の製造方法」（特願 H9-35909）

「光学活性ピペリジン類の製造方法」（特願 H10-621）

「光学活性アミノアルコール類の製造方法」（特願 H10-3153）

「 β -ヒドロラジノエステル類ならびにピラゾリジノン類、ピラズロン類および β -アミノ酸誘導体の製造方法」（特願 H10-15646）

「ホモアリルアルコール類の製造方法」（特願 H10-54272）

「マイクロカプセル化ルイス酸」（特願 H10-31880）

「界面活性ルイス酸触媒」（特願 H10-53075）

「ヘテローキラル希土類触媒と不斉環状化合物の製造方法」(特願 H10-57263)

「キラルジルコニウム触媒と光学活性 α -アミノニトリルの製造方法」(特願 H10-57264)

「 α -アミノニトリルの製造方法」(特願 H10-60194)

「樹脂固定化ヒドラジド誘導体並びにピラゾロン類の固相合成法」(特願 H10-82777)

「樹脂固定化アミン誘導体並びに β -アミノカルボニル化合物の固相合成方法」(特願 H10-82776)

「水系ルイス 4Z2 酸触媒反応方法」(特願 H10-220915)

「光学活性 β -ヒドロキシケトンの合成方法」

「フェブリフジンおよびイソフェブリフジンとその製造方法」(特願 H11-52631)

「光学活性アミノ酸の合成方法」(H11-261210)

「光学活性含弗素ピナフトール誘導体」(H11-327423)

「不斉アルドール反応方法」小林 修 (H11-182986)

「光学活性な α -アミノニトリル並びに α -アミノ酸類の製造方法」(H11-261210)

「フリーデル・クラフツ反応用触媒とその反応方法」(H11-332566)

「高分子担持ルイス酸触媒」(H11-327424)

「マイケル反応方法」(2000-67863)

「高分子固定化 α -イミノエステル」(2000-69499)

「高分子固定化キラルジルコニウム触媒」(2000-67836)

「キラルジルコニウム触媒とそれを用いた光学活性 anti-アルドール体合成方法」(2000-67833)

「キラル鉛触媒と不斉アルドール反応方法」(2000-69500)

「キラル金属触媒とチオールの不斉マイケル付加反応方法」(2000-67866)

「キラル希土類金属触媒と不斉アルドール反応方法」(2000-67867)

「光学活性リン化合物」(2000-256073)

「アニリド類のフリーデルクラフツアシル化反応方法」(2001-1914)

「フェブリフジンおよびフェブリフジン化合物の新規合成方法」(2000-403394)

「ホモアリル型アミンの合成方法とキラルジルコニウム触媒」(2000-404902)

「芳香族付加物の合成方法」(2000-404903)

「セミ環状 N,O-アセタールの開環によるアルコールの製造方法」(2000-403418)

「水溶液中での不斉アルドール反応用触媒」(2000-403400)

「水系不斉 Michael 反応方法」(2001-75092)

「マイクロカプセル化金属触媒」(2001-59742)

「水中アルドール反応方法」(2001-75091)

「高分子固定化配位子化合物とその触媒並びにチオール類の不斉共役付加反応方法」(2001-75090)

「ビナフトール誘導体とキラルジルコニウム触媒並びに不斉ヘテロデイールス・アルダー反応」(2001)

「新規真菌スフィンゴ脂質合成阻害剤」(2001)

「新規ビナフトール触媒」(2001)

「水中で機能する脱水システム」(2001)

「直接的チオエステル合成法」(2001)

「水中でのエーテル、チオエーテル、チオアセタール合成」(2002)

「水中でのアリルアルコール合成」(2002)

「 β -アミノケトン合成のための新触媒」(2002)

「三級アミンの立体選択的合成」(2002)

「ヒドラゾンの不斉分子内 [3+2] 環化付加反応」(2002)

「フレラクトン C の製造法」(2002)

「高分子固定化アレンルテニウム触媒」(2002)

「光学活性アンチ α -メチルー β -アミノカルボニル化合物の製造法」(2002)

「新規不斉触媒を用いる不斉マンニッヒ反応」(2002)

② 外国出願

「不斉ジルコニウム触媒」(USA)

「マイクロカプセルルイス酸」(USA, EPC、台湾、シンガポール、中国、韓国)

「樹脂固定化ヒドラジド誘導体並びにピラゾロン類の固相合成法」(USA, EP)

「樹脂固定化アミン誘導体並びに β -アミノカルボニル化合物の固相合成法」(USA, EP)

「水系ルイス酸触媒反応方法」(USA, EP)

「キラルジルコニウム触媒と光学活性 α -アミノニトリルの製造」(USA, EPC、台湾、シンガポール、中国、韓国)

「光学活性含弗素ビナフトール誘導体」(USA, EP)

「高分子担持ルイス酸触媒」小林 修 (USA, EP)

「フェブリフジンおよびイソフェブリフジンとその製造方法」(USA、カナダ、メキシコ、EP、ARIPO、OAPI、中国、韓国、台湾、インドネシア、豪、南アフリカ)

「光学活性アミノ酸の合成方法」(US 6, 339, 159B1)

「キラル鉛触媒と不斉アルドール反応方法」(USA, EP)

「高分子固定化 α -イミノエステル」(USA, EP)

「高分子固定化 α -イミノエステル」(USA, EP)

「新規真菌スフィンゴ脂質合成阻害剤」(USA, EP)

「水中アルドール反応方法」(USA, EP)

「マイクロカプセル化金属触媒」(USA, EP)

(3) 受賞等

受賞

Springer Award in Organometallic Chemistry (1997) 小林 修

Bio-Méga/Boehringer Ingelheim Lecturer (1997) 小林 修

Merck-SFC Lectureship (1999) 小林 修

Wyeth-Ayerst Lectureship (1999) 小林 修

Novartis Chemistry Lectureship (2000) 小林 修

MIT Lectureship (2000) 小林 修

Nagoya Lectureship (2000) 小林 修

Roche Lectureship (2001) 小林 修

NPS Distinguished Lecturer (2001) 小林 修

IBM 科学賞（平成 13 年）小林 修

日本生化学会奨励賞（平成 12 年）花田賢太郎

日本薬学会奨励賞（平成 13 年）眞鍋 敬

有合化研究企画賞（平成 13 年）眞鍋 敬