

新反応を求めて  
—含窒素複素環化合物の合成研究を中心に—

池田 正澄

How Have We Found Any New Reactions in the Field of the Heterocyclic Chemistry?

Masazumi IKEDA

Kyoto Pharmaceutical University, Misasagi, Yamashina, Kyoto 607-8414, Japan

(Received January 13, 2004)

This review describes the discovery of new reactions in the field of heterocyclic chemistry. The reactions taken as typical examples involve 1) the photochemical ring transformations of quinolines to indole rings, 2) the ring transformations of indoles to quinazoline and quinoxaline rings, 3) the ring expansion reactions of indoles to 1*H*-1-benzazepines, 4) the intramolecular photo [2+2] cycloaddition reactions of 2- or 3-alkenyloxy- (or amino-) cyclohex-2-en-1-ones, 5) the syntheses of the nitrogen-containing heterocycles using the cyclizations of *N*-alkenylcarbonylmethyl radicals, and 6) the general syntheses of bridged azabicyclic compounds using radical translocation/cyclization reactions. Modification of the water-soluble aminating agent hydroxylamine-*O*-sulfonic acid to the more powerful aminating agent *O*-mesitylenesulfonylhydroxylamine is also described.

**Key words**—ring transformation; intramolecular photo [2+2] cycloaddition; radical cyclization; radical translocation/cyclizations; aminating agent

1. プロローグ

ハイドロボレーションの発見によって 1979 年にノーベル化学賞を受賞された H. C. ブラウン先生<sup>1)</sup>が、どうしてホウ素の研究を始めたかということについて述べておられる。それによると 1936 年に先生がシカゴ大学を卒業されたときにクラスメートの女子学生（後に奥様になられた）から卒業記念として一冊の本を贈られた。その本のタイトルは「ホウ素とケイ素の水素化物 (Hydrides of Boron and Silicon)」<sup>2)</sup>と言い、先生はその本を読まれてボランの化学に大変興味を持たれた。それが、そもそものホウ素の研究を始められた発端だそうである。どうして彼女がこの本を選んだのか？ その当時アメリカは非常に不景気で学生もお金がなく、恐らくその本はシカゴ大学のブックストアにある本の中で彼女の買える最も安い本 (\$2.00) だったのだろうと言っておられる。しかし、こんなうまい話はなかなか

いもので、何も贈ってもらえない我々は一体どうしたらよいのだろうかと悩むことになる。

新しい発見がどのようにして生まれたかを知るとは非常に興味深いことである。しかし、残念ながら大抵の場合各研究者の秘密のベールの中にあってなかなか真相は分からない。そもそも研究の評価はその「結果」に対してなされるものであり、発想のプロセスには関係がない。したがって論文にはその分野の歴史と背景や目的などについては書かれるが、発見の経緯については書かれないのが普通である。もし書かれていてもそれが真実であるとは限らない。後から付けられた作り話かもしれないのである。また、仮にその研究結果が偶然見つかったものであったとしても、その計画は最初からきっちりと企画され、その通りになったと発表したりする。結果さえあれば後から何とでも言えるのである。実を言うと、これからの話も 100% 本当かどうか保証の限りではない。出来過ぎのところは眉に唾をつけていただかなくてはならない。

さて、万能の天才と言われるレオナルド・ダ・ヴィンチは 15 世紀に人力飛行機、ヘリコプターやパ

京都薬科大学 (〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5)  
e-mail: ikeda@mb.kyoto-phu.ac.jp

\*本総説は、平成 15 年度退官にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

ラシュートなどの空飛ぶ機械、大砲や戦車などの兵器類、はた織り機や歯車の組み合わせによる変速機などいろいろな道具や機械を発明している。もちろんこれらのアイデアが突然生まれてきた訳ではなく、その前に綿密な鳥の飛ぶ研究など基礎研究を十分にした上の結果である[杉浦明平訳「レオナルド・ダ・ヴィンチの手記、下巻」(岩波文庫 1958)]。それにしても、そのアイデアはその当時の知識や技術のレベルから大きくかけ離れている。これはまさに独創的なアイデアと言ってよい。しかし、普通の人間はいくら考えても突然突拍子もない独創的なアイデアが湧いてくることはまず期待できない。経験や情報量によって若干の差はあるにしても、普通の人間が未知の世界のことを考えるのは既知の世界の枠からちょっと毛のはえた辺りのことしか考えられないのではないかと思う。芥川龍之介も「文芸的な余りに文芸的な」の中で「独創」について「僕らの独創と呼ぶものはわずかに前人の跡を脱したものに過ぎない。しかもほんの一步くらいいや一步でも出ているとすれば、たびたび一時代を震わせるのである」と述べている。それでは一体普通の人間が有機化学の世界で何か新しい反応を見つけようとしたときどうしたらよいのだろうか。もちろん、決まった方法がある訳ではない。これから述べる私の経験はその中の1つの方法に過ぎない。

発想法と言う名の本が沢山出ている[例えば、野口悠紀雄「『超』発想法」(講談社 2000)とその引用文献参照]。主に企業の人達を対象にしたもので、ヒット商品をどうして生み出すかと言うようなことが書かれている。もちろん新反応をどうして発想するかと言うようなことは書かれてはいないが、方法論としては共通したものがあ、参考に値すると思う。その道の専門家が色々提案しているので、興味のある方は一読を勧める。

まず準備が必要である。

- (1) やらうという気持ちを持つ。

これなしには何も始まらない。普段何も考えていない人が何かアイデアを思いつくことは万が一にもない。

- (2) 目標を定める。

焦点を絞らないと漠然としたままでは考えようがない。

- (3) 情報を収集する。

無から有は生まれない。例えば、私は高分子化学については全く無知である。そういう者が高分子化学の分野で何か新しいことを考えつくと言うことはあり得ないことである。

- (4) 集中する、又は意識を高める。

‘Chance favors the prepared mind.’ (「チャンスは準備された心に訪れる」) というルイ・パスツールの言葉がよく引用されるが、古く中国の四書の1つ「大学」にも「心ここに在らざれば視れども見えず、聴けども聞こえず」と言う言葉がある[芦田孝昭「中国の故事ことわざ」(現代教養文庫 1970)]。その気になっていなければ情報やヒントは素通りしてしまう。

次に、シーズを見つけるための具体的な方法として、いろいろ提案されているがその中から新しい反応を見い出すと言う観点から選ぶとすれば、

- (1) 置き換えてみる。
- (2) 結合してみる。

例として、ラジオ+カセット=ラジカセ；エンピツ+消しゴム=消しゴム付きエンピツ、携帯電話+カメラ=カメラ付き携帯電話などが挙げられる。

ブリヂストンの創業者である石橋正二郎氏は、元々は下駄や足袋を販売していた。その当時、アメリカから輸入された運動靴は高価であったし、日本人の足には馴染まなかった。そこで石橋氏は考えた。日本人に馴染んでいる足袋の底にゴムを貼り付ければ、日本人にも履きやすいのではないか。それが地下足袋と名付けられ、今でも建築関係者に使われている。

- (3) 他のものでヒントを得る。

例、羊がサクから逃げる⇒羊はバラの刺を避ける⇒有刺鉄線；猟犬の毛にオナモミの実(ひつつきむし)がくつつく⇒マジックテープなどが挙げられる。

しかし、こういう方法は化学の世界でも既に使われている。例えば、「置き換える」と言う手法は目武雄先生(大阪市大)<sup>2)</sup>が「類比思考」と名付けてご自分の研究に活用されておられたし、古くはグリニャール反応は亜鉛をマグネシウムで「置き換え」て見い出されたと言われていた。<sup>3)</sup>かつてヴィティッヒ反応のリン原子を硫黄原子に「置き換える」ことによって新しい反応が見つけられた。最近遷移金

属を用いる化学が盛んであるが、これも金属を「置き換えた」と考えればこの範疇に入るものである。また、新反応ではないが、医薬品や農薬の開発研究で、既存の薬の構造式の中のベンゼン環を他の複素環に「置き換える」というのは新薬開発の常套手段となっている。2つの異なる機能を持った分子を「結合する」ことによって相乗効果を出すと言うことが医薬品開発研究や機能性分子の開発にしばしば用いられる。「他からヒントを得る」と言うことでも合成の天才「自然」に学ぶと言うことで、生体類似反応 (biomimetic reaction) と言って生体内の反応を真似して合成法を考えると言うのもある。意識するかしないかは別にして、既にこれらの手法を使っておられる人も多いことと思う。

## 2. 有機化学をマンガで書けば

以前、有機化学が難しくて分からないと言う学生のためにマンガでテキストが作れないかと言う依頼があった。マンガによる日本歴史とか経済学が実際に世に出てきた頃のことである。しかし、さすがにすべてをマンガ化することはできなかったが、1コママンガだったらできるかもしれないし、多少不正確になるとしても学生の理解の助けになるかもしれないと考えて挑戦して見ることにした。この時の経験に少し触れて見たい。

マンガである以上面白くなくてはならない。そのためには有機化学の重要な事項を擬人化して見るのがいいと考えた。人の行為に置き換えて見るのが一番身近に感じ、また面白く思うものである。そして一応約6ヵ月で仕上げることに決めた。その方が集中できるからである。中国には「三上説」と言うのがあって、よい詩を作るには枕上 (寝るときか寝起きのうとうとしているとき)、廁上 (トイレの中)、馬上 (現在ならさしずめ電車に乗っているとき)に限ると言うことを言っている人がいるが、まさに名言である。いずれも1人になれて他にすることがない場所であると同時に、時間が限られている。私は大阪から山科までJRを利用しているが、約30分をこれに当てた。寝る前は眠れなくなるのでよくないし、トイレの中は時間が短すぎる。

例えば、JRの新快速はいわゆるロマンスシート (和製英語) であり、お客が乗ってくる様子を見ているとかならず2人掛けのシートに1人ずつ座っていく。それが一杯になって始めて2人ずつ詰まる。

これはまさに「フントの法則」そのものではないか。電子ばかりでなく人も「フントの法則」に従って座席に座るという発見をした。また、大阪駅の構内の柱にカツラの広告があった。ボクシングのグローブをはめた手がヌッと出てアッパーカットをくらってカツラが外れて飛んでいる図であった。これをヒントにしたマンガが  $S_N2$  反応の立体配置の反転を示すマンガとなった (Fig. 1)。昔コダックのコマーシャルの記憶が突然よみがえり「遷移状態と活性中間体」の説明に使った (Fig. 2)。手塚治虫の「マンガの描き方」(光文社 1977) という本の中にもいいのが2, 3見つかった。Figure 3は芳香族親電子置換反応の機構そのものである。マンガの世界では手はゴムのように自由自在に延ばしていいそうである。

要領がつかめると割合簡単にマンガのネタは見つけ、50ほどのマンガを考え出すことができた。こうしてできあがったのが「ポイント有機化学演習」

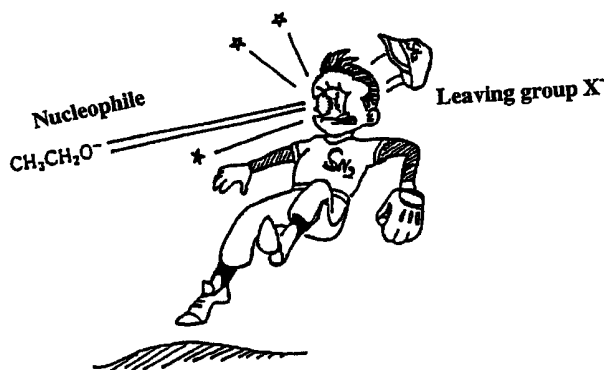


Fig. 1. Pitcher Williamamson is hit directly by a ball (a nucleophile).

$S_N2$  reaction involves the inversion of the configuration of the carbon bearing the leaving group.

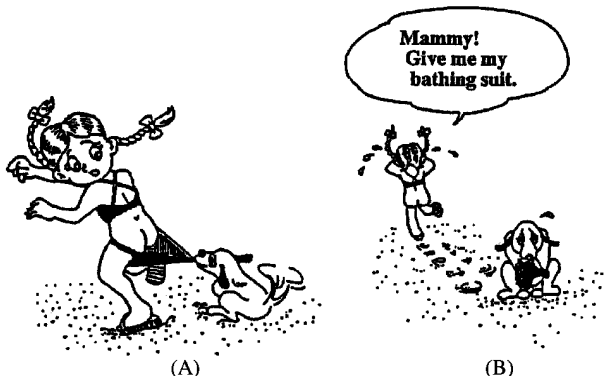


Fig. 2. (A) Transition State: The Bond is lengthened. (B) Intermediate: Very reactive

(広川書店 1988) である。繰り返しになるが大切なことは、問題意識を持っていつも頭を活性化して置くことである。そうすれば日頃何とも思わずやり過ぎてしまう現象の中に隠れている情報やヒントが見えてくるものである。ただし、有機化学の新反応を発想するというは次元のはるかに高い知的活動であり、街を歩いていて何かをヒントにして新反応を思い付くと言うことはまずあり得ない。文献を読んだり、講演を聞いたり、セミナーなどでディスカッションしているときにパッとひらめいたり、ヒントが見えてくると言うことがあろうかと思う。また、異分野の話から大きなヒントを得ることもあるだろう。いずれにしても常に問題意識を持ってそのような場に臨むことが大切である。

私は今日まで主に複素環化学の領域で研究を行ってきたが、これらの研究がどのようにして始まったかを思い返して見ると、それは大変複雑でいろいろ

なことが絡み合っていることが分かった。「体験」や「カン」、「偶然性 (serendipity)」、「運」とかなんとも一般化できないようなものが入っている。話が複雑にならないように少し単純化してまとめて見た。ここからケミストリーに入る。

### 3. キノリンライセルト化合物の光転位反応とその展開

1,2-ジヒドロナフタレン (1) は照射によって転位し 3 環性の化合物 (2) を与えることは既に知られていた。ここで C-1 位又は C-2 位の炭素原子を窒素原子に「置き換えて見る」とどうなるかと言うのが基本テーマに関わる。

そこで、一般にライセルト化合物と呼ばれている 1,2-ジヒドロキノリン (3) を照射したところ、アレン (4) が得られることが分かった。これをシリカゲルで処理すると環化してインドール (5) が得られた。結果は期待したものとは異なるが、このようにして新反応が見つかった (Scheme 1)。後にいろいろ調べたところ -CN と -CO<sub>2</sub>Et 基の存在がこの反応に必須で、例えば化合物 (6) や (7) では二量化反応や芳香化をするだけであり、化合物 (8) やイソキノリン誘導体では何の変化も起こらない。もし、これらの化合物を最初を選んでいたらあきらめていたかも知れないから、「運」も大いに幸いしたと思う。このようにしてキノリン環をインドール環に変換する反応を見出すことができた。<sup>4-7)</sup> ただし、このような手法はその性質上合目的的ではないのが根源的な欠点で、例えば天然物合成のある段階でこう言う変換反応があればよいのだ

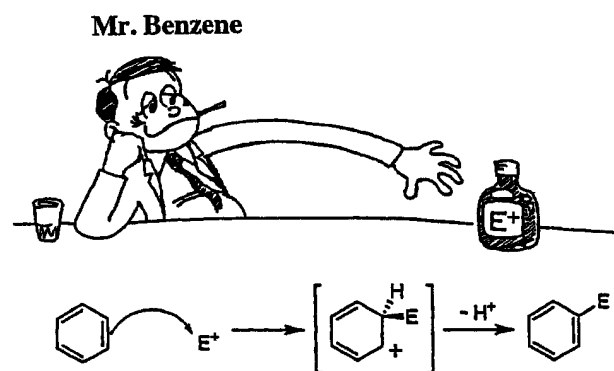
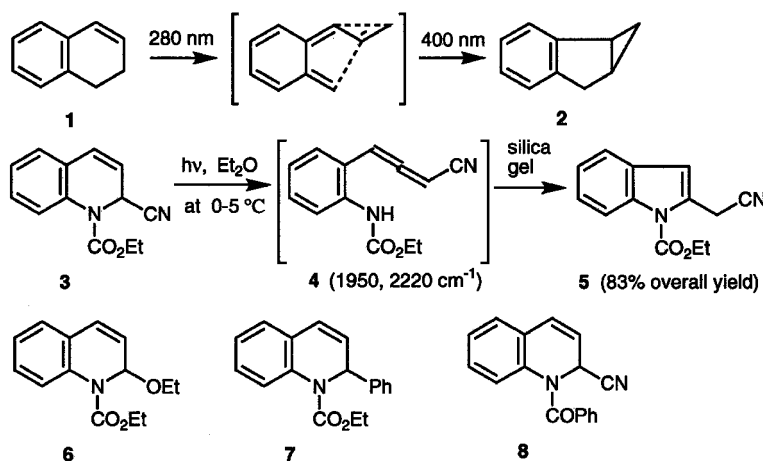


Fig. 3. Mr. Benzene says "I cannot keep my hands off a bottle of NO<sub>2</sub><sup>+</sup> and Br<sup>+</sup>."



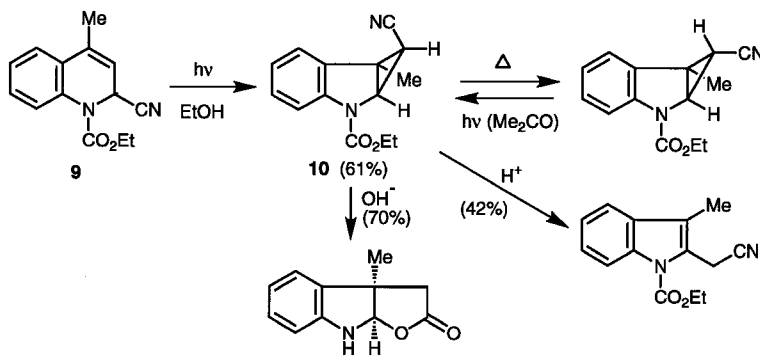
Scheme 1

がと言ったときには間に合わない。

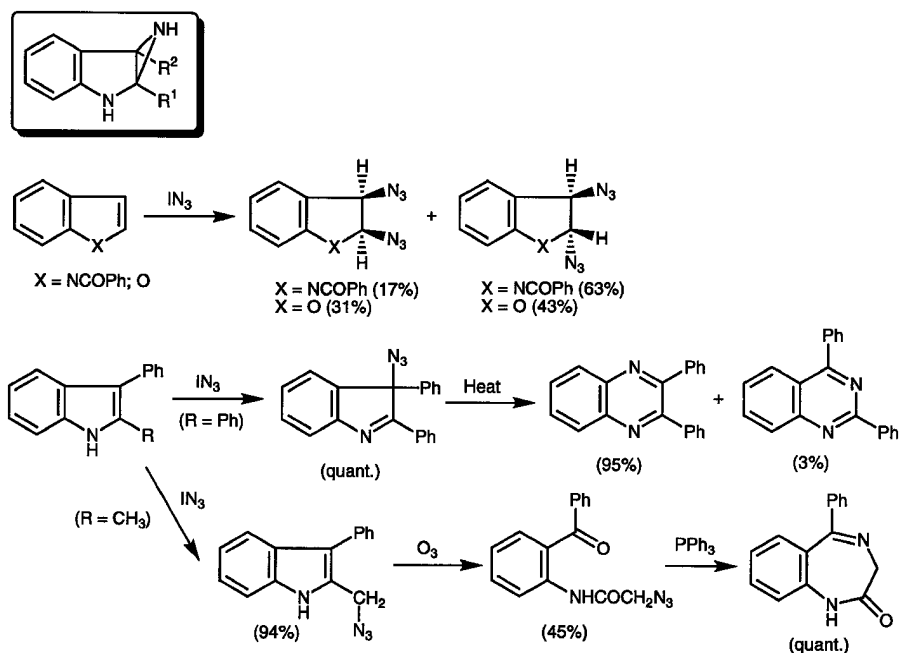
1つのシーズとなる反応が見つかり次は展開の段階に入る。合成反応の展開法には1つのパターンがある。例えば、「置換基を変えて見る」、「置換基の位置を変えて見る」、「反応の相手を変えて見る」、「分子間反応を分子内反応に変えて見る」、あるいは最近では「不斉合成に応用して見る」とかである。これには少なくとも2つの目的があるように思う。その1つはその新しい反応の限界を見極めると言うことである。どんなに優れた合成反応であってもすべての化合物に適用できる万能の反応はない。かならず適用範囲と言うのがある。もう1つはその過程でひょっとすると変わった反応挙動をするかもしれないと言う期待である。有機反応と言うのはいつも

ワンパターンで進行するとは限らない。化合物が変わるととんでもないことが起こることがある。もしそういうことが起こればそれがまた新しい反応の発見につながる。こういう「意外性」と言うか「見込み違い」と言うのは有機反応の大きな特徴であり、人知を越えた大発見のチャンスを与えてくれる。折角絶好のチャンスに遭遇しておりながら、これを見過ごしたり、期待したものと違うから捨てたりしては話にならない。この「意外性」こそ普通の人間が有機化学の世界で活躍できる唯一のよりどころであると言っても過言ではない。このチャンスを見逃さないことが成否の分かれ目となる。

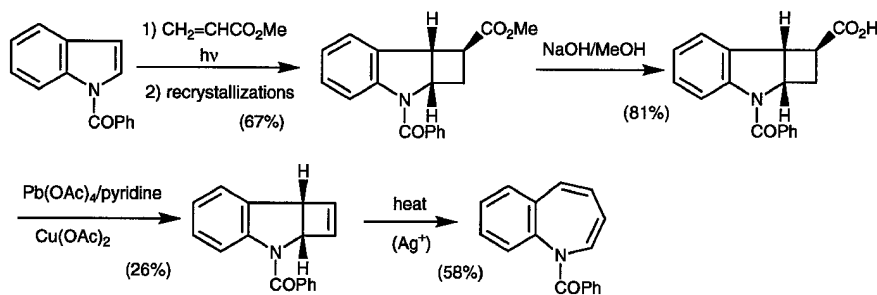
次にライセルト化合物の光転位反応のその後の展開について見て見よう。ただ単に反応例を増やすと



Scheme 2



Scheme 3



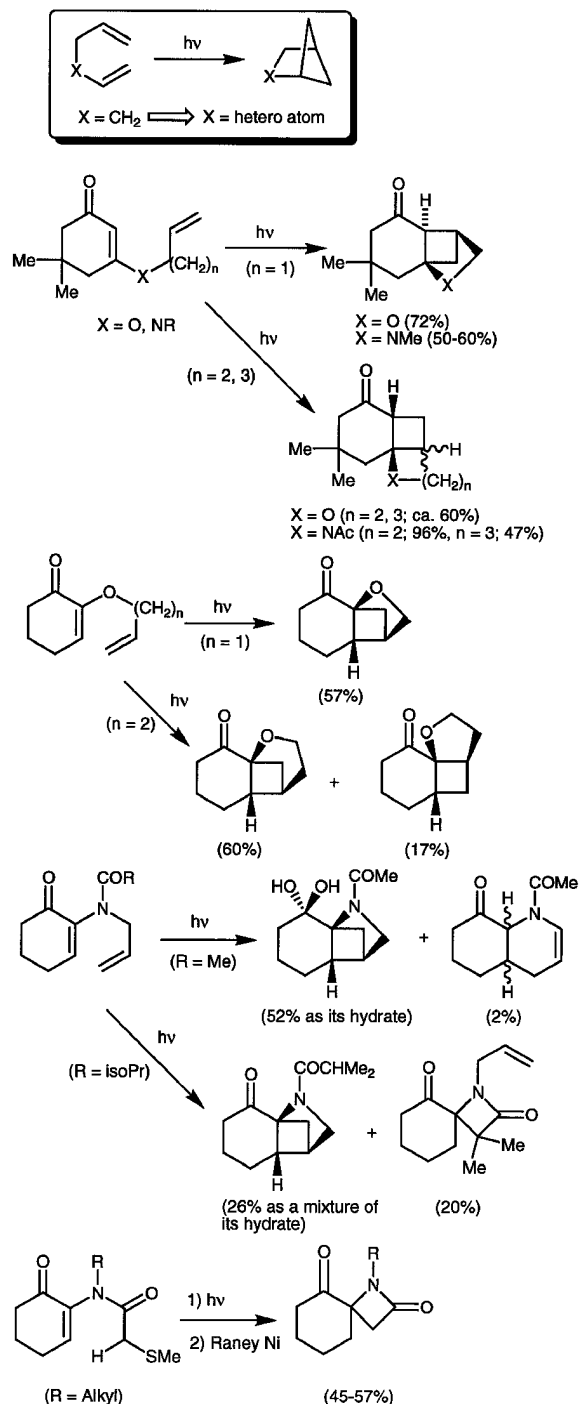
Scheme 4

いう目的で、キノリン環上にメチル基の入った化合物を順番に合成しそれに光を照射していった。3-メチルキノリン誘導体の場合は原料を回収するのみで何の変化も見られなかったが、驚いたことに4-メチルキノリン誘導体 (9) からシクロプロップ [b] インドール (10) が得られた (Scheme 2).<sup>8-10)</sup> これは1,2-ジヒドロナフタレン (1) の反応と形式的には同じ結果である。ただ、光反応の場合、反応の形式が同じであるからと言ってかならずしも反応機構も同じという訳ではないので注意が肝要である。<sup>11,12)</sup> このようにしてまた別の新反応が見つかった。この反応は (3) から (4) が得られる反応から見ると異常反応である。しかし、この反応の適用範囲を調べ、拡大することによって、これを正常反応に仕立て上げることができた。これを有機反応の「自己発展性」と呼んでおく。化合物 (10) は異性化のほか、種々の誘導体に誘導できる。

この反応はこれで終わらずに、化合物 (10) のシクロプロパン環をアジリジン環に見ようと言う目的で、1-アシルインドールとアジ化ヨウ素 (IN<sub>3</sub>) との反応を試み、Scheme 3 に示したような新しい反応の開拓につながった。<sup>13-21)</sup> また、シクロプロパン環をシクロブテン環に置き換えることによって Scheme 4 に示したように 1H-1-ベンゾアゼピンの合成など別の方向に発展した。<sup>22-25)</sup> ライセルト化合物の光反応と同じ手法を使って、2-又は3-アルケニルオキシ (又はアミノ) -2-シクロヘキセン-1-オンの分子内光 [2+2] 環化付加反応の研究も大きく展開し、最終的にはスピロ-β-ラクタムの合成にまで到達した (Scheme 5).<sup>26-38)</sup>

#### 4. N-アルケニルカルバモイルメチルラジカルの環化反応

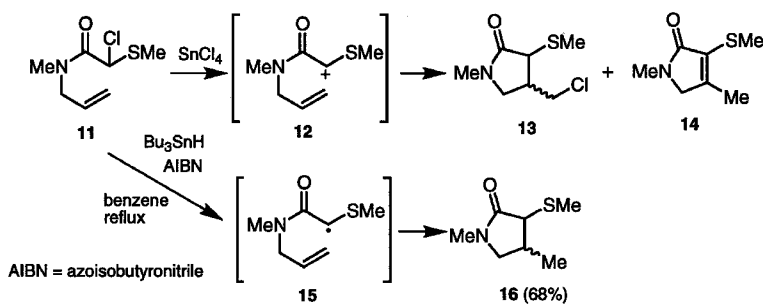
ここからの研究は私が京都薬科大学に来てから行ったものである。阪大時代に石橋弘行君 (現金沢大



Scheme 5

学薬学部長) を中心に  $\alpha$ -チオカルボカチオン (例えば **12**) の反応が検討されていた。この研究の発端は、硫黄原子に隣接する炭素上に負電荷を持つカルボアニオンの研究に比べて、カルボカチオン ( $\alpha$ -チオカルボカチオン) のそれがあまり進んでいなかったことに注目しスタートしたと思う。通常  $\alpha$ -チオカルボカチオンは  $\alpha$ -クロロスルフィドにルイス酸を作用させて発生させる。その反応の1つに  $\alpha$ -クロロスルフィド (**11**) を  $\text{SnCl}_4$  で処理すると  $\alpha$ -チオカルボカチオン (**12**) を経て (**13**) と (**14**) を与える環化反応があった。<sup>39-41)</sup> 石橋君はもしここでルイス酸の代わりに  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$  を作用させればラジカルが発生するはずであると考えた。当時硫黄原子に隣接するラジカルはほとんど知られていなかった。実際に同じ原料 (**11**) を  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$  で処理すると、ラジカル (**15**) を経由して環化体 (**16**) が得られた (Scheme 6)。<sup>42-44)</sup> この場合はカチオンをラジカルに「置き換えた」、あるいは反応剤を  $\text{SnCl}_4$  から  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$  に「置き換えた」とみなすことができる。

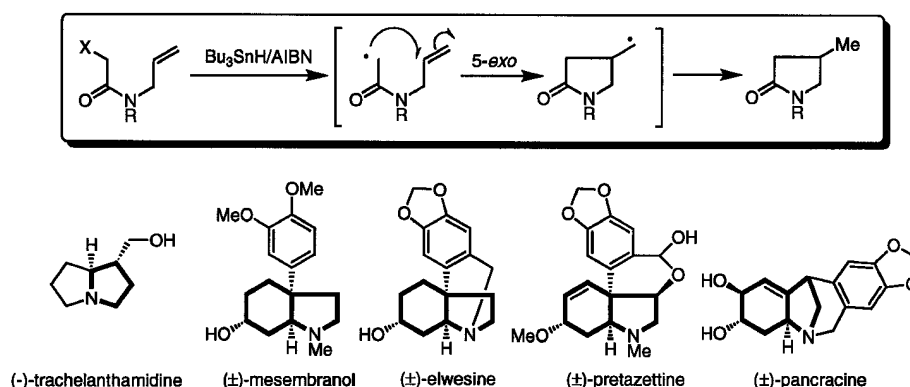
1つのシーズとなる反応が見つかる、後は例に



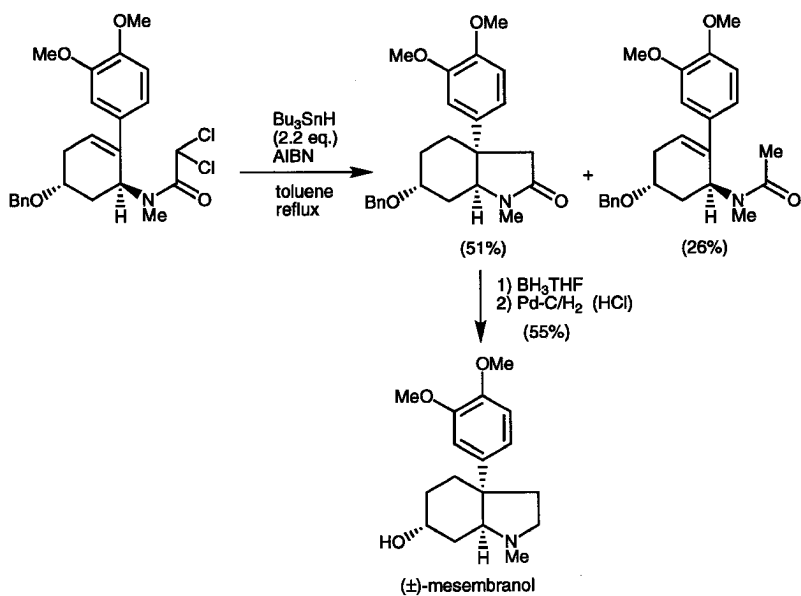
Scheme 6

よって置換基や基質を変えて適用限界を調べる。それほど収率はよくないが、5-*exo* 型環化反応による5員環ラクタムの合成には使えることが分かった。この方法を使っていくつかのヒガンバナ科アルカロイドの合成に成功した (Scheme 7)。その一例として (±)-メセンブランールの合成を Scheme 8 に示す。しかし、5-*exo* 型環化反応は多くの研究室から続々と発表され、競争は激しくなるばかりで大きな展開は難しいように思われた。ブレイクスルーは偶然から生まれた。当時助手の佐藤達典君のアイディアで4年次生の竹内道代さんに *N*-ビニル誘導体 (**17**) を合成し  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$  で処理してもらったところ、5-*endo* 型環化体 (**19**) が得られたのである。

環化反応には起こり易いものと起こり難いものがある。それを分類したものを Baldwin 則と呼んでいる。5-*Endo* 型環化反応は Baldwin 則では禁制の反応に分類されている (Fig. 4)。あとで文献を見て見ると沢山の失敗例が報告されていた。もし逆に先に文献を調べていたとすれば、やる前に諦めていたかもしれない。文献を見るよりとにかくやって見



Scheme 7



Scheme 8

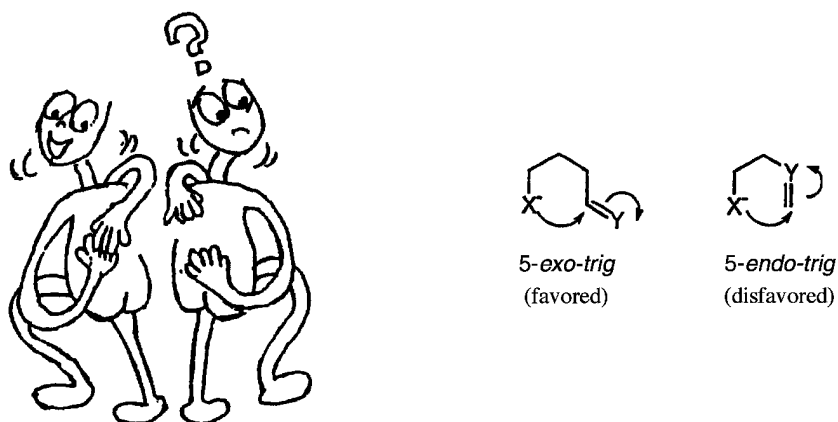
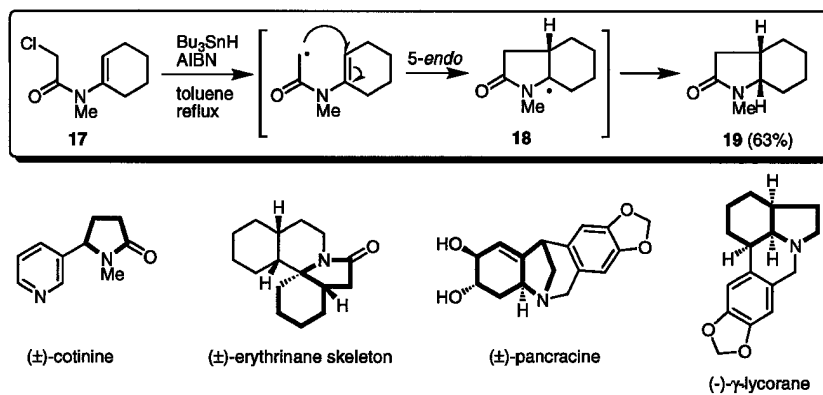


Fig. 4. Baldwin's rule states that the 5-endo-trig cyclization is disfavored.

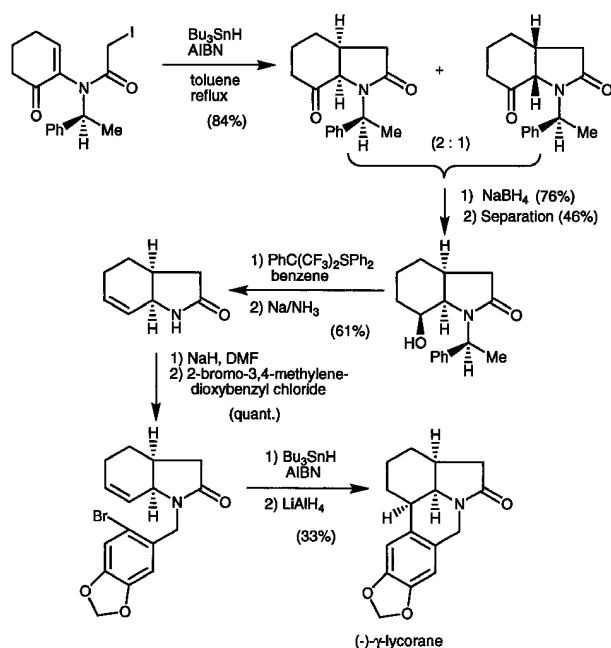


Scheme 9



る方がいい場合もあるということである。こうしてラジカル反応では最初の 5-endo 型環化反応の成功例が見つかった。<sup>45,46)</sup> その後この方法をいくつかのアルカロイドの合成に応用した (Scheme 9)。その一例として (-)- $\gamma$ -リコリンを Scheme 10 に示す。

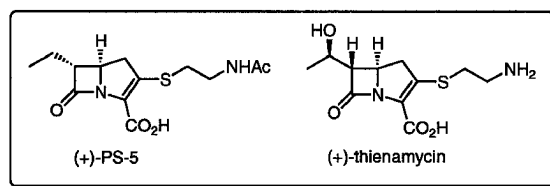
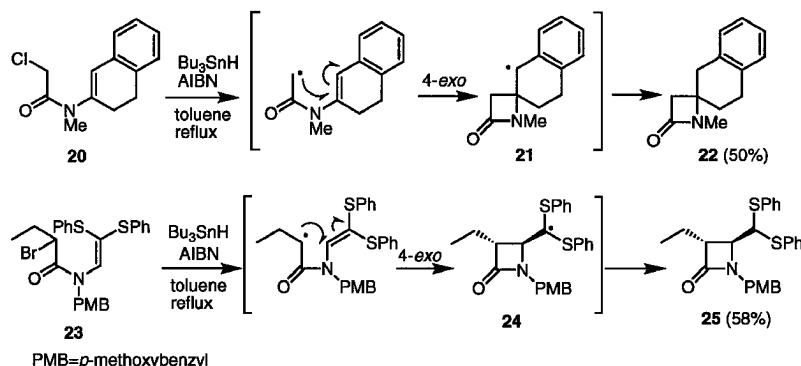
再び種々基質を変えているうちに、 $\beta$ -テトラロンから誘導された (20) を  $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$  で処理すると、4-exo 型環化反応をして  $\beta$ -ラクタム (22)



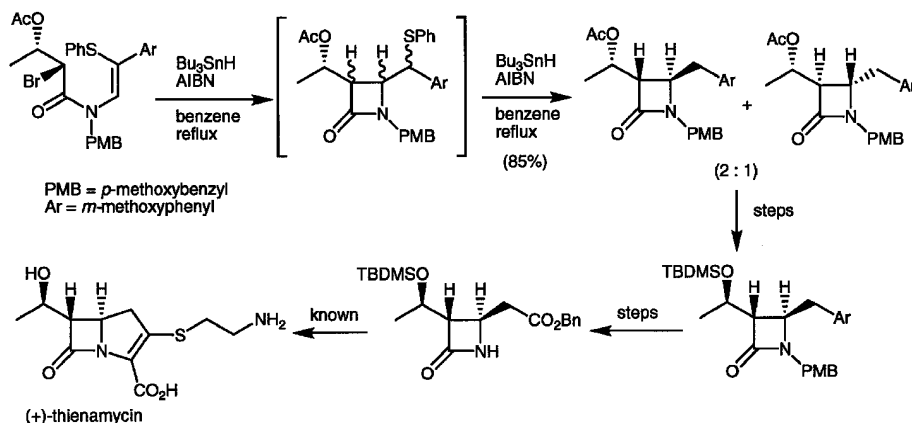
Scheme 10

が得られることが分かった。一体化合物 (17) と (20) の反応の違いはなぜ起こるのかを考えて見ると、どうやら途中にできるラジカル中間体の  $\alpha$ -アシルアミノラジカル (18) とベンジルラジカル (21) の安定性の差に由来するということが考えられた (作業仮説)。4-Exo 型環化反応によって生成するラジカルを、例えば (24) のように安定化すれば、この環化反応を一般化できるだろう。実際、アルケンの端にラジカル安定化基として知られるフェニルチオ基を 2 個導入した化合物 (23) を同様に処理すると  $\beta$ -ラクタム (25) のみが得られた (Scheme 11)。<sup>42-44)</sup> しかしよく調べて見ると、この仮説はかならずしも正しくはなく、速度論的には 4-exo 環化が優先するが、平衡支配条件下では熱力学的に安定な 5-endo 環化が優先することが分かった。その後、この反応は不斉合成にも拡張され、光学活性 PS-5 や (+)-チエナマイシンの形式合成に成功した (Scheme 12)。この段階になれば合理的に計画を立てることができる。

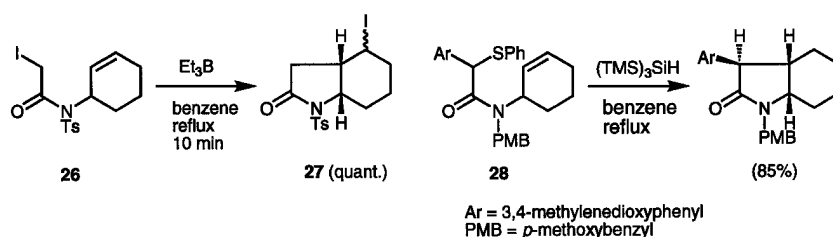
スズ化合物は一般に有毒である。なるべくなら使いたくない。そこでその代替えについても検討した。 $\text{Et}_3\text{B}$  は酸素と反応してエチルラジカルを発生することが知られている。これが使えないか検討したところ、 $\alpha$ -ヨードアセトアミド (26) のような 5-exo-trig 型の環化反応には使えることが分かった。この場合は原子移動型ラジカル反応と呼ばれ、(27) に



Scheme 11



Scheme 12



Scheme 13

見られるように生成物にヨウ素原子が入る。<sup>42-44)</sup>さらに  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  が  $(\text{TMS})_3\text{SiH}$  によって、若干活性は低下するが、ほぼ全面的に置き換えられることが分かった。<sup>42-44)</sup> その代表例を化合物 (28) で示した (Scheme 13)。

### 5. ラジカル移動型環化反応によるアザビシクロ化合物の合成研究

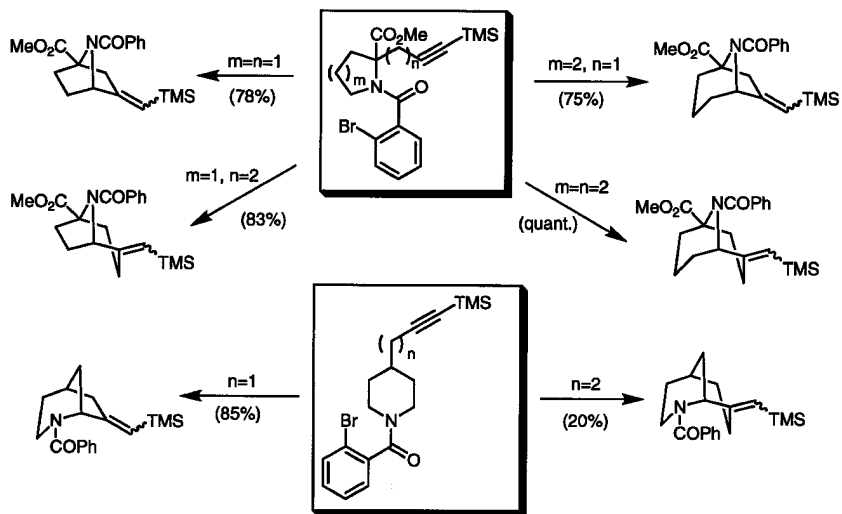
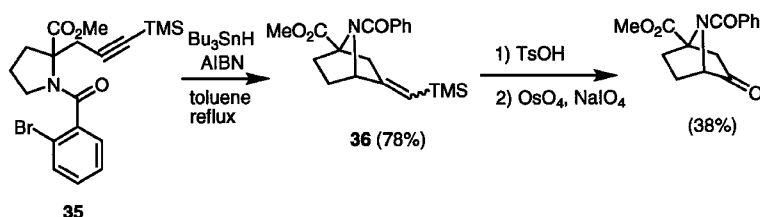
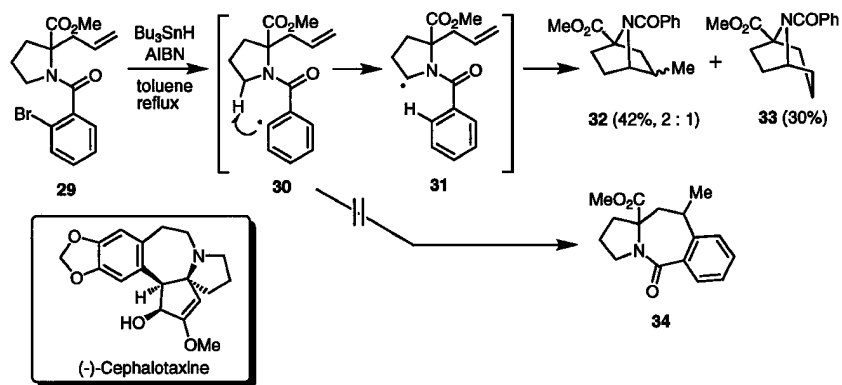
佐藤達典君はセファロタキシンと言うアルカロイドの合成を企画中、予備実験として化合物 (29) から 7 員環化合物 (34) を作ることを計画した。4 年次生の森富代さんにこれを実際にやってもらおうと、驚いたことに期待した反応は全く起こらず、アザビシクロ環 (32) と (33) が得られたのである (Scheme 14)。計画の失敗から新しい反応が見つかった。<sup>47)</sup> この反応は最初にできたフェニルラジカル (30) が直接アルケンを攻撃するよりも、1,5-水素移動が速く起こり、できた  $\alpha$ -アシルアミノラジカル (31) がアルケンを攻撃して環化したものであることが分かった。残念ながら文献を調べて見ると、ラジカルの 1,5-シフトは既に報告されていることが分かったが、ラジカル反応でビシクロ環ができるのは珍しいことである。このままでは位置選択性は

ほとんどなかったが、アルケン (29) をアルキン (35) に変えることによって制御できるようになった (Scheme 15)。その後、ピロリジン環をピペリジン環に変えたり、アルキン部分の炭素鎖を変えることによって一般性の高いアザビシクロ化合物の合成法に発展している (Scheme 16)。

### 6. アミノ化剤 *O*-メジチレンスルホニルヒドロキシルアミンの合成研究

ところで、全く新規な反応を見つけることに比べると、既存の反応あるいは反応剤の改良は比較的容易である。その欠点を取り除くように工夫すればよい訳であるから、合理的に考えることが可能である。

阪大時代にピリジンなどのアミノ化剤であるヒドロキシルアミン-*O*-スルホン酸 (37) ( $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ ) の改良を行ったので簡単に触れて見たい。この反応剤は無機試剤でほとんど水にしか溶けないために活性が弱い上に適用範囲が限られていた。そこでこのスルホン酸部分を他の脂溶性基に変えれば有機溶媒中で反応が行えるから、この欠点が除かれると考えた。しかし、実際に合成して見ると化合物は非常に不安定になり使いものにならない。いろいろ検討の末、結局そのスルホン酸部分をメジチレンスルホニ

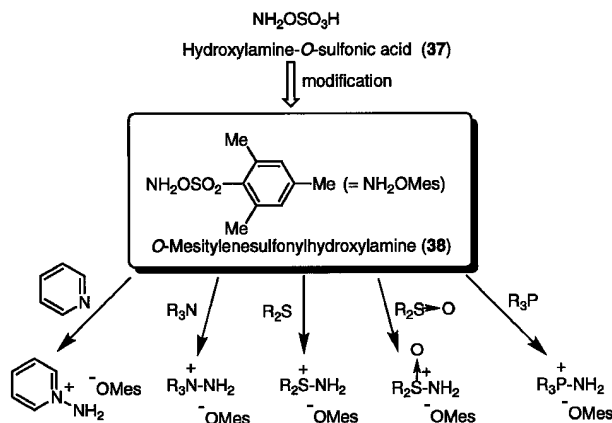


ル基に「置き換えた」化合物 *O*-メジチレンスルホニルヒドロキシルアミン (MSH と略称) (**38**) にしたとき、安定性と反応性において優れていることが分かった。<sup>48)</sup> これによってピリジン誘導体だけでなく、第三級アミン、スルフィド、スルホキシド、ホスフィンなどとジクロロメタン中室温で混ぜるだけで反応しそれぞれのアミノ体が塩として析出し高収率で得られることが分かった (Scheme 17)。現

在ではこれがアミノ体を作るときの標準的な方法になっている。その後それぞれの生成物であるアミノ体、含窒素複素芳香族化合物の *N*-アミノ体<sup>49)</sup> やスルフィルイミン<sup>50–55)</sup>、スルホキシイミン<sup>56,57)</sup> を使って、多くの複素環化合物の合成研究を行った。

## 7. エピローグ

一人前の合成化学の研究者として生きていくには、マイケミストリー、すなわち自分の領域を持つ



Scheme 17

ことが必須である。それを持つようになるまでが苦勞のしどころで、いったん自分の領域を持ちさえすれば、その後の展開は比較的容易であり、反応自身の「自己発展性」によってますます大きく広がる。研究をやっていてよかったと感じる至福のときを経験することができる。山登りに譬えるなら、1日目の登りは辛い、後の尾根歩きは楽しいのに似ている。大切なことは何か新しいことにチャレンジしようとする「やる気」(あるいは好奇心)、既成の概念(常識)にとらわれない「勇氣」(あまのじゃく=devil's advocateの精神)、そして失敗にもめげない「根気」(あるいは忍耐力や辛抱)の3つの「気」とそれにちょっぴり「運」があればいい。アメリカの牧師ロバート・シュラーの言葉〔(稲盛和夫監訳)「いかにして自分の夢を実現するか」(三笠書房1989)〕を借りれば「失敗とはもうそれで終わりと言うことではなく、未解決な問題であるに過ぎない。言い換えれば、もっと努力しなさいと言うことであり、もっと時間をかけなさいと言うことであり。」まず小さな花でもいいから自分の花を咲かせて見よう。

再びブラウン先生の言葉を引用したい。「私が1936年に大学を卒業したときには有機化学はかなり完成した科学であると感じました。もはや重要な反応や構造はすべて分かり、反応機構や反応の収率を上げる以外にはやるべきことが何も残っていないのではないかと思います。しかし、今自分が間違っていたことを知りました。その後も続々と新しい重要な反応、おびただしい数の新しい反応剤が登場しています。新しい技術も開発されています。今

学生諸君の多くは私が1936年に思ったと同じ思いを抱いているのではないかと思います。しかし、これから先の40年がやはり前の40年と同じように実りの多いことは間違いないと私は信じています。」

ここからは私の眩きと思っていきたい。

私が研究を始めたときを大学4年次生(1958年)の卒業研究からとすると40数年になる。還暦(1996年)を迎えたとき、研究論文のリプリントを入れているロッカーが一杯になり整理することにした。その一つ一つの論文を手にとって見ると、実際に実験をやってくれた学生諸君、と言っても中には既に日本や外国の大学の教授になったり、製薬会社の研究所で活躍している人もいるが、その彼あるいは彼女たちの若かった頃の姿が思い出されて、懐かしさに胸が熱くなるのを覚えた。と同時にこれが自分の人生のほとんどを費やしてきた総決算であるのかと思うと、何とも言いようのない物足りなさや空しさを感じたのである。1つの論文についてリプリントを3部づつ箱に詰めると、段ボール箱3個くらいになった。息子に「私が死んだらこれどうする?」と聞いてみた。その答えが「ゴミだから捨ててしまおう」である。「これは私が一生を掛けてやって来たものだ。捨てるとは何事だ」と怒ったのであるが、死んでしまってからではどうされようと何ともできない。しかし、実際考えてみればそんなものかも知れないとも思える。つまらない論文を書いて資源を無駄に使ってきただけかもしれないと言う思いも存外的を得ているかもしれない。よくて5年、さらに10年も経てばほとんど忘れられ、読まれもせず、図書館の奥深く眠っているだけになるかもしれないからである。

ところで、人間は有機合成化学の力を借りることによってこの宇宙に全く存在しない物質をも創り出すことができるようになった。ただ、思いのままに何でも創れるのではなく、厳密に自然のルールに従わなくてはならないと言う制約はある。一体「新合成法」とは何なのだろうかと考えて見ると、ある合成法が既に自然界のどこか見えないところに存在していて、それを見つけ出してくると言うものではないであろう。その意味では、合成化学は、例えば人間の体のしくみや宇宙のしくみを解き明かしたり、動植物に含まれる新種の化学成分を見つけたりする

学問とは本質的に異なる科学である。言うなれば自然のルールに従った一種の「創作」である。美しい分子や役に立つ分子を創るということである。もちろん、どのような分子に美しさを感じるかは人によって異なるのは当然であろうが、私自身の好みを言わせていただければ、窒素原子を1個含む環状化合物（含窒素複素環式化合物）で、できるだけ置換基の少ない化合物であった。ただ、分子の美しさを追及しながら、一方で生理活性を求めるのは所詮両立することではない。生理活性発現のためにはそれなりの置換基が必要であるからである。いずれにしてもそのような目標となる分子を創るための手段として合成法がある。私はこのような創作活動にロマンを感じ、オリジナリティ（独創性）とアイデンティティ（自分らしさ）を求め、その中に喜びと楽しみを見出してきたように思う。

私はこの40年間ひたすら論文を書き続けてきた。そして論文を書くことが私の生きがいの1つにもなった。その結果として、積み積み論文と総説の総数が300を越えた。これらの論文が他の研究者の論文や本などに引用されたり、実際に利用されたりしているのを発見したときの喜びは格別であった。今は廃刊になったが、年刊で「タイルハイマー」<sup>58)</sup>と私たちが呼んでいた有機合成法に関する本が出版されていた。その一年間に発表された合成反応の中から選ばれた反応をタイプ別に分類整理したもので、SciFinderのような便利なものがなかった時代には重宝な本であった。この中に私たちの見つけた合成反応がいくつ収載されているかを見るのは楽しみであった。こうして小説家が小説を、作曲家が音楽を、画家が絵を残すように、この世に形あるものとして「論文」を残せる幸せを思った。

このように私はこれまで好きなことをさせていだいたし、十分楽しませていただいた。現代から見れば旧型の研究者と言えようであろうが、言うなれば高級な「道楽」\*をさせていただいたと思っている。それにも関わらず何となく物足りなさを感じている。それはなぜなのだろうかと考えた。

のためにしているものはないだろうと思う。……（中略）……芸術家とか学者とか言うものはわがままなものであるが、そのわがままなために彼らの道において成功する。ほかの言葉で言うと、彼らにとっては道楽すなわち本職なのである。彼らは自分の好きなとき、自分の好きなものでなければ、書きもしなければこしらえもしない。至って横着な道楽者であるが、既に性質上道楽本位の職業をしているのだから、やむを得ないのです」と述べて言う。また寺田寅彦も「科学に志す人へ」の中で「楽しみに学問をするというのはいけないうちかもしれないが、自分はどうも結局自分のわがままな道楽のために物理学関係の学問をかじり散らしてきたものらしい」と述べているのは興味深い。

「すべての（学問の）道はローマに通ず」と言う言葉がある。1つには私の能力が至らず、有機化学を究めると言う境地にまで達することができなかったからなのかもしれないと思った。しかし、究めたあとどういう世界が広がっているのか私には分からないが、私があと仮に10年や20年さらに研究を続けていたとしても今とそう大して変わりはないような気がする。あるいは有機化学という学問の性格に関係するのかもしれないとも思った。有機化学が一般の人々に理解してもらえないと言う宿命とも関わっているが、私の一生を賭けた論文の内容は合成化学者の中でもそのほんの一部の人たちの、いわゆる専門家仲間にはしか理解されない。薬学を学んだ人ですら「私は亀の甲はダメです」でおしまいである。同じ学問でも研究の成果がそのまま一般の人々の関心の的になる分野もある。例えば、人々の健康に関する医学や漢方、人々の好奇心を刺激する歴史学や考古学、天文学や動植物学などである。そのような分野の研究者は非常に恵まれていると言っていい。そういう意味では非常に不公平であると思うが、今さらこんなことを言っても始まらない。

臨床心理学者の河合隼雄氏〔「こころと人生」(創元社 1999)]によれば、このような悩みは「老年の危機」であるらしい。日本の社会が物質的に豊かになったことと、長寿になったことが関係していると言う。一昔前までは、食べることや家族のことが心配で一生懸命働き「いかに生きるか」と言うような問題を考えている暇がなかったし、やれやれと思う頃にちょうどお迎えが来て悩むことなく終わっていた。ところが、寿命が長くなり、何もかも一応うまく行って一段落したとき、ふっと考えてみると「自分は一体何のために生きてきたのだろう」と思

\*夏目漱石は「道楽と職業」という講演の中で「科学者が物好きに実験室に入って朝から晩まで仕事をしたり、哲学者が書齋に閉じ籠って深い考えに沈んだりして万事を等閑に附している有様を見ると、世の中にあれほど己

い始める。ちょうど太陽が上がって、あとは下って  
いって西に沈むだけであったのが、もう一度上ら  
なくてはならないと言うのである。一種の「ぜいた  
く病」と言えるのかもしれない。私の場合も有機化  
学の研究を辞めたときにお迎えが来ていたとした  
ら、このような悩みを持つこともなく、ましてやも  
う1つの人生を考えるとすることは必要がなかった  
のである。

還暦を迎えて、のんびり研究を楽しもうなどと不  
埒なことを考えていたら、罰が当たったに違いない。  
1998年4月から思いもかけず学長を引き受けるこ  
とになった。こういうのを「青天の霹靂」と言うの  
であろう。始めのうちは「学長なんて自分には向い  
ていない、イヤだ、イヤだ」という気持が強かった  
が、1年経ったところこれは「お前は仕様もない研究  
などやってないで、これまで好きなことをさせてい  
ただいた罪滅ぼしに恩返しをせよ」と言うことだと  
思えるようになった。そのため研究生活から足を洗  
い、学長職に専念することにした。そのうちに「自  
らの修業の場を与えていただいている」と思えるよ  
うになった。そう考えると、今まで縁もゆかりもな  
かった中国の古典や仏教の教えにある言葉が意味の  
ある生きた言葉として心にしみ入るようになった。  
このような勉強をさせていただいていることのあり  
がたさの上に、その結果を多くの皆さんに聞いてい  
ただいたり、文章を書かせていただいで読んでいた  
だけの機会が与えられていることが素直にありがた  
いと思えるようになった。このことが何となく物足  
りないと言う思いを打ち消してくれた。自分に残さ  
れた時間がどのくらいあるのかこれは神のみぞ知る  
ことである。これからは有機化学や薬学とは離れ  
て、人の心を豊かにするような分野の勉強をした  
り、エッセーなどを書いてみたい。「コマの舞倒れ」  
と言う言葉があるが、コマのように最後まで回りな  
がら倒れていければいいと思っている。

ところで、本来科学者は自らの興味を中心に研究  
を進めてきた。特に基礎研究に携わってきた科学者  
はかならずしも最初から社会や人類のためになど  
と言う大目標を持って研究を進めてきた訳ではない。  
しかし、多くの科学技術者の研究の総合的な成果と  
して、科学技術の進歩が人間社会に大きな貢献をし  
てきたことは誰もが認めている。しかし一方で、科  
学技術に支えられた現代文明は素晴らしい恩恵をも

たらすジキル博士の姿とともに、さまざまな悲劇つ  
まり今日では「環境の破壊」や「大量殺人兵器の開  
発」など悪魔のようなハイド氏の姿の二面性を合せ  
持っていることに気付いた。20世紀型の科学技術  
の進め方に近ければ近い程、環境問題にしても、世  
界平和の問題にしても、人間社会が破滅の方向に進  
むことになることは火を見るよりも明らかである。

したがって、21世紀の科学技術は、大きな流れ  
として3つの方向に向かうべきである。1つ目は、  
20世紀の科学技術が残したいいわゆる「負の遺産」  
を解消する技術開発であり、2つ目は、これからの  
新しい科学技術の研究開発に当たっては、負の部分  
を発生させないような循環型の科学技術を開発する  
ことである。3つ目は、化石エネルギーの代わりに  
風力、太陽光、地熱、バイオなどの自然エネルギー  
の効率的利用法の開発とエネルギーの貯蔵法の開発  
である。これらのことをすべての科学者が自覚し、  
方向転換を図らなければ人類の未来はないと私は考  
えている。

「人間が死んでも来世がある」と信じている人は  
どのくらいおられるだろうか？自分が死んで生まれ  
変わるとか、極楽か地獄に行くとか、そういう意味  
の自分自身の来世の存在を信じている人は現在では  
恐らく少数派であろう。ところが自分自身の来世で  
はなく、自分の子供や孫、ひ孫の時代を「来世」だ  
とするなら、それは確実にあると信じることができる。  
(高田好胤法話集「心の添え木」CD集 第6  
巻)

石油(あと40年と言われている)、銅や亜鉛(あ  
と20年と言われている)などの埋蔵資源の使い果  
たし、地球の温暖化、現存する生物種の絶滅、砂漠  
化の進行、森林の破壊、化学物質による汚染、ゴミ  
問題等々の解決を先延ばしにしている。未来の人々  
はまだこの世にいない。したがって、未来の人々は  
全く無力であって、生まれ出ればとんでもない  
環境の中に放り出されることになる。極端に言うな  
らば、われわれ現代人が未来の人々の生存権を奪っ  
ていることになる。(奥田潤、川村和美「薬剤師  
とくすりと倫理」じほう 2002)

人間の欲望には限りがない。そのような欲望のお  
もむくままに活動範囲を広げていくと言うことは、  
水や空気、資源が無限でなくてはならない。地球が  
有限である以上、人間の欲望に歯止めをかけなくて

はならない。他の生物は自然のままに生きている。自然の掟の限界を超えることはないし、超える力も持っていない。もし、人間だけがこのまま無制限にその欲望のおもむくままに進んでいけばどうなるか。これは大きな心配の種である。人間は、他の生物のように、この自己の欲望を制御するブレーキを持って生まれてきていない。これまで目的地もはっきりとしないままにひたすらアクセルを踏み続けて突き進んできた。ブレーキがないのであればブレーキを付けなければならない。このブレーキに相当するものが「科学者の倫理」[鷲田小弥太「倫理のわかる事典」(日本実業出版 2000)]であろう。私はこれからの科学者に期待をしたいと思っている。しかし、一方でこのようなブレーキを自ら装備することはあり得ないだろうと悲観的に考えている。ガンでも早期発見なら何とかなるが、末期になればもうどうにもならないことは分かっているのであるが、土壇場になるまで真剣になることはないだろう。皆さん方も科学者の1人としてこれからの科学技術はどうあるべきかについて地球規模で十分お考えいただきたいと願っている。

最古の仏典「スッタニパータ 146-147」[中村元訳「ブツダのこことば—スッタニパータ」(岩波文庫 1984)；奈良康明「やすらぎ通信」2001年冬号]に

「生きとし生けるもののすべてが安楽で、  
平穏で、幸福でありますように。  
いかなる生命、生物でも、動物であれ、植物であれ、長いものも、大きなものも、  
中くらいのもものも、短いものも、  
微細なものも、少し大きなものも、  
目に見えるものも、見えないものも、  
遠くにいるものも、近くにいるものも、  
すでに生れたものも、これから生まれるものも、  
一切の生きとし生けるものが幸福でありますように」と書かれている。人間が、あるいは科学者がこの地球にいる限り、真に幸福で安寧な地球にならないとすれば何とも悲しい。昔中国の周の時代に杞という国があった。その国の人が「天が落ちてきはしないかと心配した」という故事から無用の心配をすることを「杞憂」と言われるようになった。私の心配もそうであればよいがと思っている。

**謝辞** 本研究は大阪大学薬学部においては、北泰行博士(現大阪大学大学院薬学研究科教授)、石橋弘行博士(現金沢大学薬学部長)、須本国弘博士(現福岡大学薬学部教授)、三木康義博士(現近畿大学薬学部教授)、向智里博士(現金沢大学薬学部教授)、中西(旧姓辻本)信子博士、南川純一博士(現大塚製薬株)、南川(旧姓松ヶ下)佐英子博士(現大塚製薬株)、千文字博士(現韓国ソウル大学校薬学大学教授)、金重協博士(現韓国科学技術研究院主任)、S. M. M. バイヨーミ博士(現エジプトマンズラ大学薬学部教授)、隅田芳男博士(現京都薬科大学講師)、権順度博士(現沢井製薬株)、常川勝由博士(現日本歯科薬品株)、大野一教博士(現大日本製薬株)、田房不二男博士(現大塚製薬株)、本間光一博士(現田辺製薬株)、高橋政巳博士(現田辺製薬株)、林宏徳博士(現帝国製薬株)、山岸正文博士(現田辺製薬株)、京都薬科大学においては、石橋弘行博士(前出)、佐藤達典博士(現浜理薬品株)、矢倉隆之博士(現富山医科薬科大学助教授)、中谷浩博士(現武田薬品工業株)、内野隆雅博士、S. エルビアリー博士(現エジプトマンズラ大学薬学部講師)、児玉和也博士(現ナガセケムテック株)、浜田昌弘博士(現京都工芸繊維大学博士研究員)のほか多くの修士や4年次生の特別実習として参加された学生諸君によってなされたものであり、心から感謝申し上げる。また、終始ご鞭撻とご助言をいただいた故田村恭光大阪大学名誉教授に厚くお礼申し上げたい。また、本研究遂行に当たり、文部省科学研究費、日本私立学校振興共済事業団、京都薬科大学、京都薬科大学科学振興基金からの研究費によって行われたもので、慎んでお礼申し上げます。最後に、マンガを書いていた京都薬科大学小川俊次郎講師に感謝する。

## REFERENCES

- 1) *Chemistry in Britain*, **16**, 606-607 (1980).
- 2) Sakan T., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **32**, 763-776 (1974).
- 3) Kumada M., *Kagaku*, **44**, 34-35 (1989).
- 4) Ikeda M., Matsugashita S., Ishibashi H., Tamura Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 922-923 (1973).
- 5) Ikeda M., Matsugashita S., Tamura Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2587-2590

- (1976).
- 6) Ikeda M., Matsugashita S., Tabusa F., Ishibashi H., Tamura Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 575–576 (1975).
  - 7) Ikeda M., Matsugashita S., Tamura Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1400–1402 (1976).
  - 8) Ikeda M., Matsugashita S., Tabusa F., Ishibashi H., Tamura Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 433–434 (1974).
  - 9) Ikeda M., Matsugashita S., Tabusa F., Tamura Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1166–1171 (1977).
  - 10) Ikeda M., Matsugashita S., Tabusa F., Tamura Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1770–1772 (1977).
  - 11) Ikeda M., Matsugashita S., Tamura Y., *Heterocycles*, **9**, 281–286 (1978).
  - 12) Ikeda M., Matsugashita S., Yukawa C., Yakura T., *Heterocycles*, **49**, 121–126 (1998).
  - 13) Tamura Y., Kwon S., Tabusa F., Ikeda M., *Tetrahedron Lett.*, 3291–3294 (1975).
  - 14) Ikeda M., Tabusa F., Nishimura Y., Kwon S., Tamura Y., *Tetrahedron Lett.*, 2347–2350 (1976).
  - 15) Kwon S., Okada T., Ikeda M., Tamura Y., *Heterocycles*, **6**, 33–36 (1977).
  - 16) Tamura Y., Chun M.-W., Nishida H., Kwon S., Ikeda M., *Heterocycles*, **8**, 313–318 (1977).
  - 17) Tamura Y., Chun M.-W., Nishida H., Kwon S., Ikeda M., *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2866–2873 (1978).
  - 18) Tamura Y., Chun M.-W., Ohno K., Kwon S., Ikeda M., *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2874–2879 (1978).
  - 19) Tamura Y., Chun M.-W., Kwon S., Bayomi S. M. M., Okada T., Ikeda M., *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3515–3520 (1978).
  - 20) Ikeda M., Ohno K., Katsura M., Chun M.-W., Tamura Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3061–3063 (1979).
  - 21) Tamura Y., Tsunekawa M., Bayomi S. M. M., Kwon S., Ikeda M., Kido M., *Heterocycles*, **19**, 1935–1938 (1982).
  - 22) Ikeda M., Ohno K., Uno T., Tamura Y., *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3403–3406 (1980).
  - 23) Ikeda M., Uno T., Homma K., Ohno K., Tamura Y., *Synth. Commun.*, **10**, 437–449 (1980).
  - 24) Ikeda M., Ohno K., Takahashi M., Uno T., Tamura Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 741–748 (1982).
  - 25) Ikeda M., Ohno K., Mohori S., Takahashi M., Tamura Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 405–412 (1984).
  - 26) Tamura Y., Kita Y., Ishibashi H., Ikeda M., *Chem. Commun.*, 1167–1167 (1971).
  - 27) Tamura Y., Kita Y., Ishibashi H., Ikeda M., *Tetrahedron Lett.*, 1977–1980 (1972).
  - 28) Tamura Y., Kita Y., Ishibashi H., Ikeda M., *Chem. Commun.*, 101–102 (1973).
  - 29) Tamura Y., Ishibashi H., Hirai M., Kita Y., Ikeda M., *J. Org. Chem.*, **40**, 2702–2710 (1975).
  - 30) Tamura Y., Ishibashi H., Ikeda M., *J. Org. Chem.*, **41**, 1277–1279 (1976).
  - 31) Ikeda M., Ohno K., Homma K., Ishibashi H., Tamura Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2062–2068 (1981).
  - 32) Ikeda M., Takahashi M., Ohno K., Tamura Y., Kido M., *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2269–2271 (1982).
  - 33) Ikeda M., Ohno K., Homma K., Takahashi M., Uchino T., Tamura Y., *Heterocycles*, **20**, 1005–1008 (1983).
  - 34) Ikeda M., Takahashi M., Uchino T., Ohno K., Tamura Y., Kido M., *J. Org. Chem.*, **48**, 4241–4247 (1983).
  - 35) Ikeda M., Takahashi M., Uchino T., Tamura Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 538–542 (1984).
  - 36) Ikeda M., Uchino M., Ishibashi H., Tamura Y., Kido M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 758–759 (1984).
  - 37) Ikeda M., Uchino T., Takahashi M., Ishibashi H., Tamura Y., Kido M., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3279–3286 (1985).
  - 38) Ikeda M., Uchino T., Yamano M., Watanabe Y., Ishibashi H., Kido M., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4997–5004 (1986).
  - 39) Ishibashi H., Ikeda M., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **47**, 330–348 (1989).
  - 40) Ishibashi H., Ikeda M., *Rev. Heteroatom Chem.*, **7**, 191–213 (1992).
  - 41) Ishibashi H., Ikeda M., *Rev. Heteroatom Chem.*, **14**, 59–82 (1996).
  - 42) Ishibashi H., Sato T., Ikeda M., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **53**, 85–94 (1995).
  - 43) Ikeda M., *Yakugaku Zasshi*, **117**, 973–990



- (1997).
- 44) Ikeda M., Sato Y., Ishibashi H., *Rev. Heteroatom Chem.*, **18**, 169–198 (1998).
- 45) Ikeda M., *Farumashia*, **33**, 147–149 (1997).
- 46) Ishibashi H., Sato T., Ikeda M., *Synthesis*, 695–713 (2002).
- 47) Sato T., Ikeda M., *Heterocycles*, **59**, 429–440 (2003).
- 48) Tamura Y., Minamikawa J., Ikeda M., *Synthesis*, 1–17 (1977).
- 49) Tamura Y., Ikeda M., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **29**, 71–139 (1981).
- 50) Tamura H., Sumoto K., Matsushima H., Taniguchi H., Ikeda M., *J. Org. Chem.*, **38**, 4324–4328 (1973).
- 51) Tamura Y., Matsushima H., Minamikawa J., Ikeda M., Sumoto K., *Tetrahedron*, **31**, 3035–3040 (1975).
- 52) Tamura Y., Matsushima H., Ikeda M., Sumoto K., *Tetrahedron*, **32**, 431–435 (1976).
- 53) Tamura Y., Bayomi S. M. M., Sumoto K., Ikeda M., *Synthesis*, 693–695 (1977).
- 54) Tamura Y., Nishikawa Y., Mukai C., Sumoto K., Ikeda M., Kise M., *J. Org. Chem.*, **44**, 1684–1690 (1979).
- 55) Tamura Y., Takebe Y., Bayomi S. M. M., Mukai C., Ikeda M., Murase M., Kise M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1037–1040 (1981).
- 56) Tamura Y., Taniguchi H., Miyamoto T., Tsunekawa M., Ikeda M., *J. Org. Chem.*, **39**, 3519–3525 (1974).
- 57) Ikeda M., Tsubouchi H., Tsunekawa M., Kondo H., Tamura Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3028–3035 (1984).
- 58) Theilheimer W., “Synthetic Methods of Organic Chemistry,” S. Karger, Basel.