

非ラセミ化平衡を経るキラルエノレートの分子内共役付加

門口大輝

Asymmetric Intramolecular Conjugate Addition of Chiral Enolates via Nonequilibrium

Daiki MONGUCHI

Institute for Chemical Research, Kyoto University, Uji, Kyoto 611-0011, Japan

(Received March 29, 2006)

Optically active α,α -disubstituted α -amino acids belong to an important class of unnatural amino acids. Since the synthesis of such amino acids involves the creation of a quaternary stereocenter, methods for their synthesis have been extensively studied. We have reported that *N*-*t*-butoxycarbonyl (Boc)-*N*-methoxymethyl (MOM)-amino acid derivatives undergo asymmetric α -alkylation in up to 93% ee. Original chiral information on an amino acid is preserved in axially chiral enolate intermediates, and thus asymmetric induction is achieved without the aid of external chiral sources (i.e., memory of chirality). Recently, we have reported a new protocol for the asymmetric cyclization of amino acid derivatives, which enables straightforward synthesis of cyclic amino acids with a tetrasubstituted carbon center from the usual α -amino acids in up to 98% ee. Here we report the asymmetric construction of highly substituted chiral nitrogen heterocycles via intramolecular conjugate addition of chiral enolates generated from *N*-Boc-*N*-alkylamino acid derivatives. This method is applicable to the asymmetric construction of pyrrolidine, piperidine, tetrahydroisoquinoline, and indoline derivatives with contiguous quaternary and tertiary stereocenters.

Key words—dynamic chirality; racemization-free equilibrium; nitrogen heterocycle; asymmetric intramolecular conjugate addition

1. はじめに

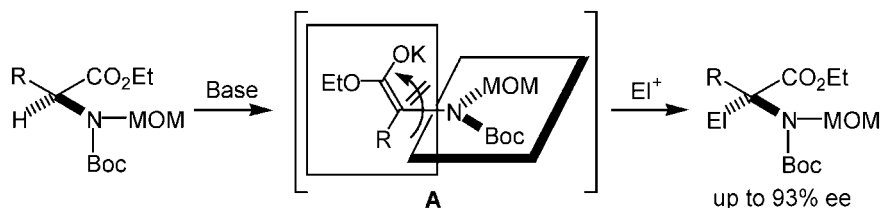
生体を構成する核酸やタンパク、生体膜などは光学活性なヌクレオチド、アミノ酸及び多糖類やリン脂質などを構成単位としており、複雑な不斉環境を形成している。このような生体に対して生理活性を発現する医薬品や天然物などの生理活性物質の多くは、複数の不斉中心を有する光学活性化合物である。そのため医薬品の安全かつ効率的な生体への作用を考慮すると、光学的に純粋な形での投与が望ましい。しかしながらこれまでは、経済的な理由や、工業的で効率的な光学活性化合物合成法の欠如も含まれて、合成医薬品はラセミ体で供給されることもしばしばであった。エナンチオマー間での活性機序が異なることもしばしば起こり、ときとして一方のエナンチオマーが生体にとって望ましくない結果を

生じ、副作用が悲劇を招くこともある。したがって、望ましい薬理作用を持つエナンチオマーのみを効率よくかつ純粋に得るための新たな手法の開発が求められ、これに対して最も直線的な解決法として有機合成研究に期待が集まり精力的な不斉合成研究が展開されている。エノレートを經由する反応では、 α -位に不斉炭素を有する光学活性カルボニル化合物を用いた際、エノレート形成時にその不斉点は消失してしまう。すなわち α -位の不斉のみを利用した不斉炭素-炭素結合反応は従来の化学の常識では不可能と考えられてきた。しかし 1991 年に川端らによって報告された不斉記憶という概念はその常識を覆した。¹⁻³⁾それまではアキラルと考えられてきた化合物でも、ある条件下では一時的にキラルな化合物として振舞うことが可能で、川端らはこれを動的な不斉と呼んでいる。不斉記憶とは、基質に元々存在する α -位炭素の不斉情報が動的な不斉として反応中間体エノレート (A) に一時的に保持され生成物に反映される現象のことを言う。これによって外部不斉源を一切用いずにカルボニル化合物の α -位で

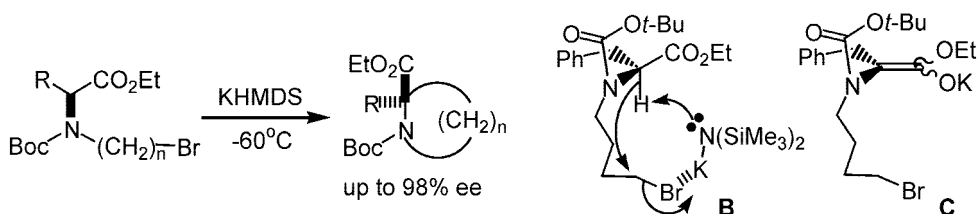
京都大学化学研究所物質創製化学研究系精密有機合成化学研究領域 (〒611-0011 宇治市五ヶ庄)

e-mail: monguchi@fos.kuicr.kyoto-u.ac.jp

本総説は、平成 17 年度日本薬学会近畿支部有機合成若手セミナー優秀研究発表賞の受賞を記念して記述したものである。



Scheme 1. Asymmetric Induction Based on DYNAMIC CHIRALITY of Enolates

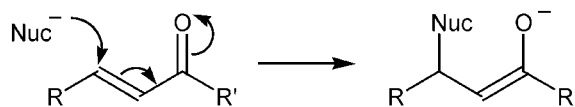
Scheme 2. Asymmetric Cyclization *via* Memory of Chirality

の不斉炭素-炭素結合形成が可能となった。これは四置換炭素不斉構築の最も直線的な方法と考えられる (Scheme 1).⁴⁾

本反応を分子内アルキル化に適用し四置換炭素を持つ環状アミノ酸の高選択的の合成にも成功している。不斉誘導の機構として協奏的な親電子置換反応 (B), 又は動的な C-N 軸性キラリティーを持つエノレート経由の機構 (C) が予想されるが C を妥当とする実験結果を得ている (Scheme 2).⁵⁾

不斉記憶型反応はこれまでハロゲン化アルキルとの反応を中心に展開してきたが、反応終了時に基質と等量の金属ハロゲン化物が副生成物として発生する。化学プロセスの評価基準の 1 つに E-ファクターがある。E-ファクターとは「副生成物の量/目的生成物の量」とされ、反応における無駄のなさの指標とされている。つまり E-ファクターが低ければ低いほど、環境負荷が小さいと評価することができる。⁶⁾ E-ファクターの観点からみるとアルキル化反応は望ましくない点を持っている。一方、共役付加は α , β -不飽和カルボニル化合物に対して求核剤が 1,4-付加する反応で金属ハロゲン化物が生成しないため、より効率的な炭素-炭素形成反応と言える (Scheme 3).⁷⁻⁹⁾

以上の背景の下、筆者は不斉記憶型反応を分子内共役付加に適用し、多置換含窒素複素環の新規不斉合成法を検討した。分子内共役付加は 5, 6 員環合成 ($n=2, 3$) に適応できる (Scheme 4)。これらの反応では出発物質のアミノ酸のキラリティーがエノ



Scheme 3. Conjugate Addition Reactions

レート形成、共役付加の過程を通じて高度に保存され、連続する 4 級-3 級不斉中心を持つ含窒素複素環を一挙に構築することができる。¹⁰⁾ 一方、4 員環合成 ($n=1$) には適応できず塩基による不飽和エステルの γ -位水素の引き抜き、それに続く Dieckmann 型環化を経てキラルなジヒドロピリジン誘導体が得られる。

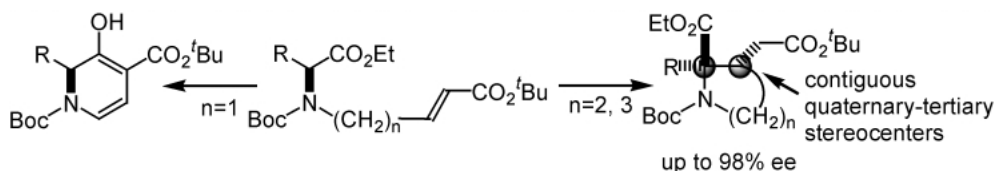
次に、本反応が室温条件下でも高エナンチオかつ高ジアステレオ選択的に反応が進行すること、さらに生成するジアステレオマー間で平衡が存在するにも係わらず、不斉が保持されることを見出した。本反応で生成するジアステレオマー間の選択性発現が速度論及び熱力学的支配を受けているため、反応条件等を調整することで各々のジアステレオマーを作り分けることもできる (Scheme 5)。

分子内共役付加で得た化合物は、いずれの構造も γ -カルボキシル- α -アミノ酸構造をとっており、光

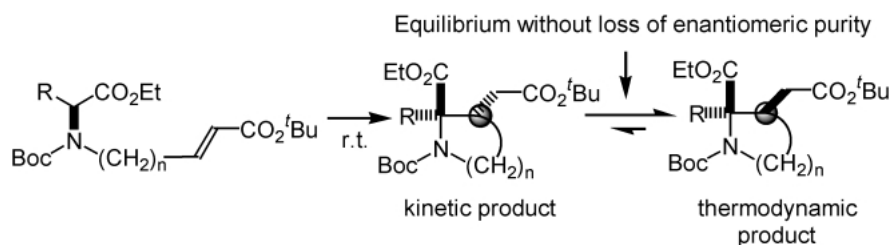


門口大輝

京都大学化学研究所物質創製化学研究系精密有機合成化学研究領域大学院生。1977 年三重県松阪市出身。京都大学化学研究所教授 川端猛夫先生の指導の下、精密有機合成化学研究に取り組んでいる。



Scheme 4. Scope and Limitation of the Intramolecular Conjugate Addition



Scheme 5. Intramolecular Asymmetric Conjugate Addition Based on Memory of Chirality at RT

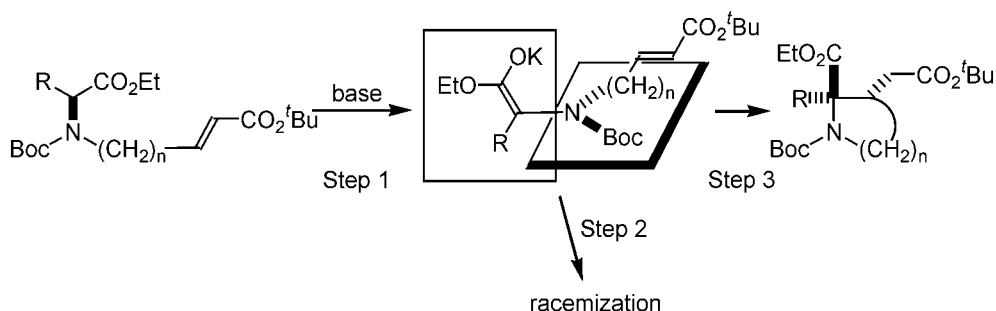


Fig. 1. Strategy for Asymmetric Intramolecular Conjugate Addition Based on Memory of Chirality

学活性環状グルタミン酸アナログへの変換が可能である。神経科学の分野においてグルタミン酸受容体は重要なレセプターである。天然由来の遮断薬から神経伝達物質の作用機序が解明されてきたように、今回ここで合成した化合物群が新たな伝達物質の発見やレセプター研究の鍵となる化合物に繋がる可能性を秘めたものと考えている。本総説では、不斉記憶型分子内共役付加における筆者らの研究を概説したい。

2. 反応設計のコンセプトと理論的背景

2-1. 立体選択性への影響 不斉記憶型不斉誘導における、立体選択性発現について述べる。不斉記憶の反応では3つの段階が立体選択性に影響を与える。Step 1は選択的脱プロトン化である。ここでキラルエノレートの軸性不斉の初期 ee が決定される。Step 2はキラルエノレートのラセミ化である。このキラルエノレートの軸性不斉は動的であるため、親電子剤と反応するまでに徐々にラセミ化が進

行する。分子内反応のような反応速度が速い場合は、キラルエノレートのラセミ化を限りなく無視できることになる。すなわち寿命の短い動的不斉をより効率的に利用することが可能となる。Step 3は親電子剤とキラルエノレートとの反応の面選択性である。分子内反応の場合、Step 3はエノレート面のマイケル受容体の側からしか反応が進行しないため、キラルエノレートの軸性不斉を直接生成物の立体化学に反映させることができる。窒素原子から炭素鎖を伸ばしてアミノ酸 α -位と炭素-炭素結合を形成させることで、生成物は基質のアミノ酸残基が α -位に置換した環状アミノ酸となる。したがって本法は α -アミノ酸類の不斉と残基を最大限に生かした α -置換環状アミノ酸類の合成法と言える (Fig. 1)。

2-2. 室温での不斉記憶型反応 筆者が所属するグループは、これまで不斉記憶型不斉誘導を行ってきたが、従来の反応では -78°C や -60°C など、低温条件が必須という致命的弱点があった。その理

由として中間体 **A** の -78°C でのラセミ化半減期が 22 時間 (実測値) であるのに対して, 20°C 条件下では 0.1 秒以下と計算され, このキラル中間体を室温での不斉反応に適用することは, 常識的に困難であると考えてきたからである (Fig. 2).

しかし, 分子内反応のような反応速度が速い条件においては“低温条件が必須”というこれまでの不斉記憶の常識を覆すことができる. すなわち反応速度を速くすることでキラルエノレートのラセミ化を限りなく無視することができ, 寿命の短い動的不斉をより効率的に利用することが可能となる. そこで, まず分子内アルキル化反応を 0°C 条件下で行った. 得られる環状アミノ酸誘導体のエナンチオ選択性は, 筆者の意図した通り 93% ee と低温条件 (-60°C) における 98% ee と比して顕著に低下することなく, 0°C でも反応が進行することが分かった (Scheme 6).

Scheme 6 での実験結果からも分かるように, 分子内不斉アルキル化のような不可逆反応のエナンチオ選択性発現の予想は比較的容易である. これはエ

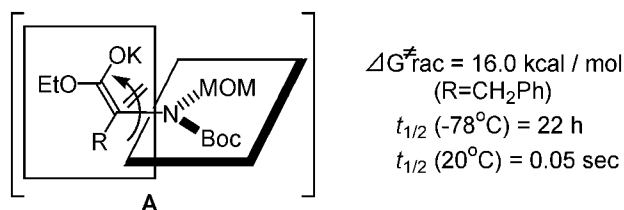


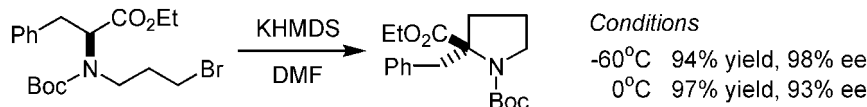
Fig. 2. Behavior of **A** toward Racemization

ナンチオ選択性発現が, 選択的脱プロトン化によるキラルエノレートの生成過程のみを考慮すればよいからである. これに対し, 共役付加のように可逆過程の存在する不斉記憶型反応は, 平衡過程でキラルエノレートのラセミ化が予想されるため, エナンチオ選択性発現の予想が複雑かつ困難である. しかし, 共役付加の可逆過程がキラルエノレートのラセミ化よりも速く進行すれば, 平衡を介した室温での高選択的分子内共役付加が可能となる (Fig. 3). 以下, 不斉記憶型分子内共役付加について述べる.

3. 不斉記憶型分子内共役付加

3-1. 多置換ピロリジン誘導体合成 不斉記憶型分子内共役付加を行うに当たって, まず 5 員環形成反応を選び検討することとした. 分子内にマイケル受容体を有する α -アミノ酸誘導体 **1** は, ラセミ化を伴うことなくフェニルアラニンエチルエステル塩酸塩から 4 工程 70% 収率で変換した. 環化前駆体 **1** を THF-DMF 溶媒中 -78°C 条件下, 塩基 KHMDS で処理すると分子内共役付加による環化反応が進行し, 81% 収率で多置換ピロリジン **2** (91% ee) 及び **3** (94% ee) が 4:1 の比で得られた (Scheme 7).

3-2. 絶対配置の決定 分子内共役付加で生成した多置換ピロリジン **2** の絶対及び相対配置を以下のように決定した. **2** をキラルアミド **4** に誘導し, 再結晶して得られたプリズム晶の X 線構造解析を行ったところ, その絶対配置は (2*R*, 3*S*) であることが判明した. すなわち本反応はアミノ酸の α -



Scheme 6. Asymmetric Cyclization Based on Memory of Chirality at -60°C and 0°C

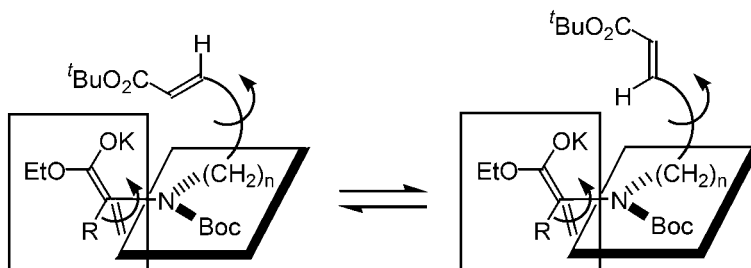
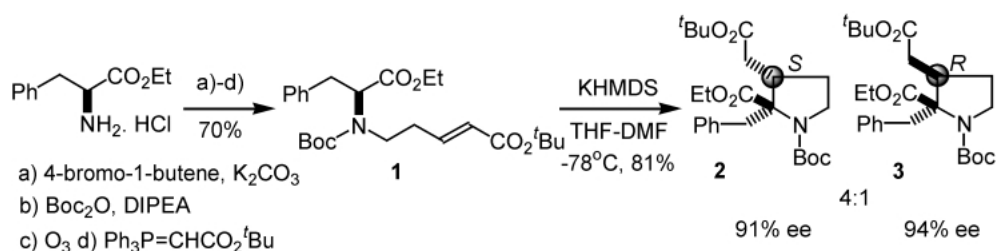


Fig. 3. Equilibrium between Chiral Enolates without Loss of Enantiomeric Purity



Scheme 7. Synthesis of Multi-substituted Pyrrolidine Derivatives

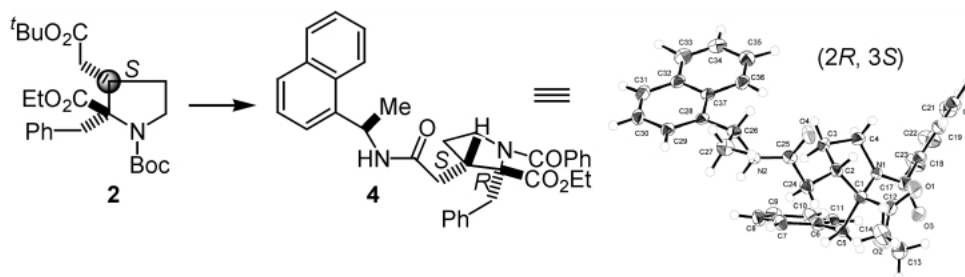
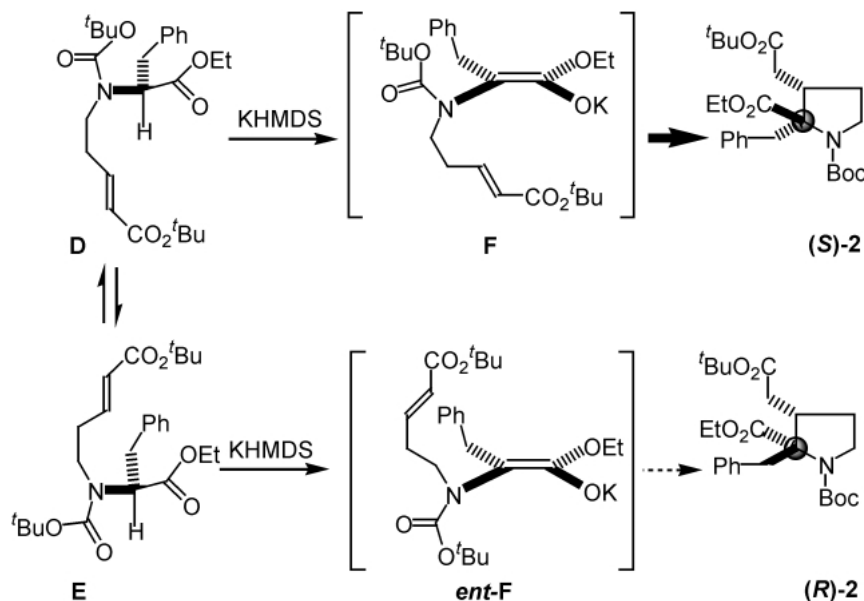


Fig. 4. X-Ray Structure of 4



Scheme 8. A Possible Mechanism for Asymmetric Intramolecular Conjugate Addition

位炭素について立体保持で進行し、2つのエステル基がトランス配置の異性体を選択的に与えることが分かった (Fig. 4).

3-3. 反応機構の考察 これらの結果は以下のような仮説によってほぼ合理的に説明できる。基質は *N*-Boc 基と α -プロトンがアンチ配座 **D** とエクリプス配座 **E** が安定配座であるが $C(\alpha)$ -*N* 軸の回転障壁は低く、互いに早い平衡状態にある。脱プロト

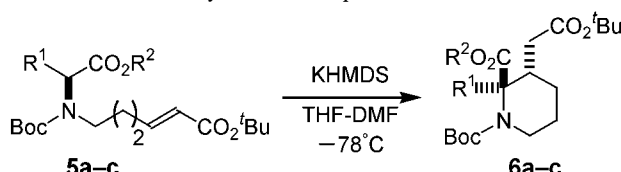
ン化の段階で塩基が接近する際、*N*-Boc 基と α -プロトンがエクリプス配座 **E** から生成するキラルエノレート *ent*-**F** では *N*-Boc 基が立体障害となるため、不利な遷移状態を経由する。その結果、*N*-Boc 基と α -プロトンがアンチ配座の基質 **D** から生成するキラルエノレート **F** が優先的に生成し、速やかに環化反応が進行し立体保持で反応が進行したと考えている (Scheme 8)。

4. 不斉記憶型分子内共役付加の適応性拡大

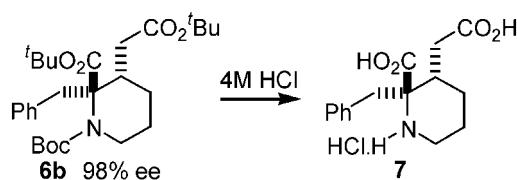
4-1. 多置換ピペリジン誘導体合成 3-1. で用いた実験手法 (THF-DMF 溶媒中 -78°C 条件下, 塩基 KHMDS で処理) を用いて 6 員環合成を検討した. 分子内にマイケル受容体を有する α -アミノ酸誘導体 **5a-c** を塩基 KHMDS で処理すると, 多置換ピペリジン誘導体 **6a-c** が単一のジアステレオマーとして, 97–98% ee の高い光学純度で得られた. なお生成物の相対配置は, $^1\text{H-NMR}$ の NOESY スペクトルにより決定した (Table 1). 分子内共役付加で得られた **6b** は脱保護し, 脳神経の保護作用が期待される環状グルタミン酸アナログ **7** (98% ee) に一段階で効率よく導いた (Scheme 9).

4-2. 多置換テトラヒドロイソキノリン誘導体合成 不斉記憶型分子内共役付加は, 縮合芳香環を含む複素環合成においても, 高いエナンチオ選択性

Table 1. Synthesis of Piperidine Derivatives



Substrate	Product	R ¹	R ²	Yield (%)	ee
5a	6a	Bn	Et	67	97
5b	6b	Bn	^t Bu	60	98
5c	6c	(<i>p</i> -EtO) Bn	Et	74	97



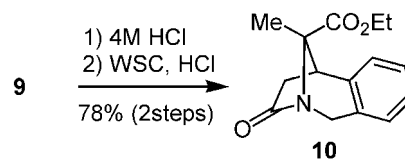
Scheme 9. Synthesis of a Cyclic Glutamic Acid Analogue

で反応が進行することが認められた. アラニンエチルエステルから 2 行程で得られる **8** を KHMDS で処理するとテトラヒドロイソキノリン誘導体 **9** が単一のジアステレオマーとして 95% ee で得られた.

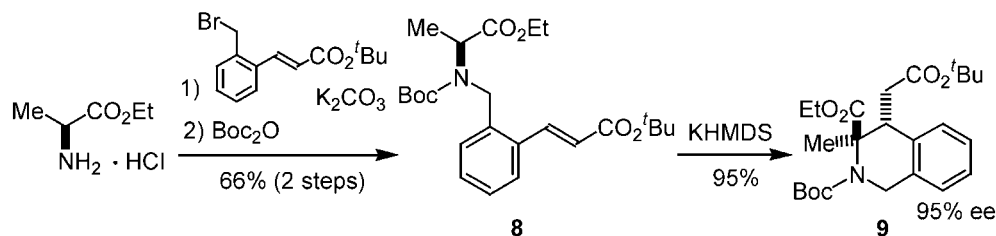
9 の相対配置は, $^1\text{H-NMR}$ の NOESY スペクトルにより決定した (Scheme 10). パーキンソン病の治療候補薬の 1 つに 1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン構造を有しているものがある.¹¹⁾ したがって, **9** の合成に用いた手法はパーキンソン病治療薬を探索する上で有用な方法となると考えている. また本反応で得られるテトラヒドロイソキノリン誘導体 **9** は, 天然物合成における中間体として潜在的有用性のあるビシクロ環 **10** に効率よく導くことができた (Scheme 11).

5. 多置換ジヒドロピリジン, 多置換ピリジン誘導体合成

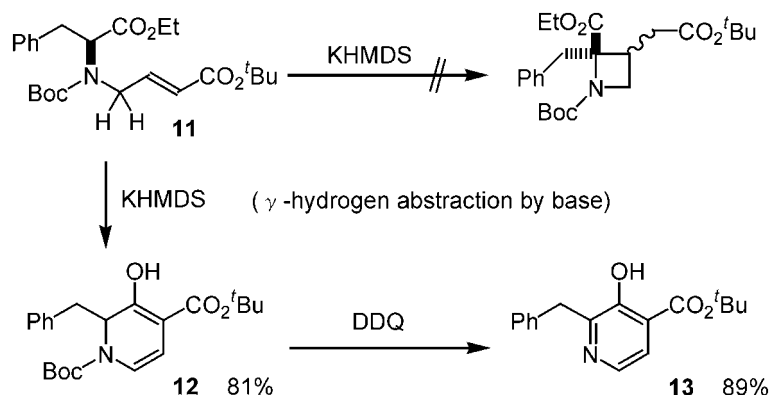
分子内にマイケル受容体を有する α -アミノ酸誘導体 **11** を塩基 KHMDS で処理すると, 分子内共役付加による 4 員環形成反応は進行せず, 塩基による不飽和エステルの γ -位水素の引き抜き, それに続く Dieckmann 型環化を経てキラルな多置換ジヒドロピリジン誘導体 **12** が 81% 収率で得られた. 反応で得られた **12** は *N*-Boc 基を除去することで効率よく多置換ピリジン誘導体 **13** に導くことができた (Scheme 12).



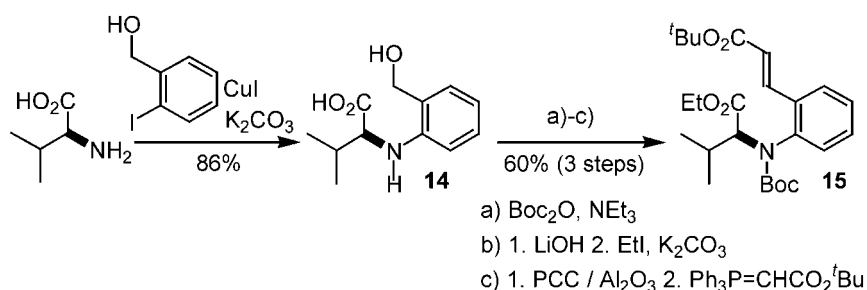
Scheme 11. Synthesis of a Nitrogen-containing Bicyclic [3,2,1] System



Scheme 10. Synthesis of a Tetrahydroisoquinoline Derivative



Scheme 12. Synthesis of Dihydropyridine and Pyridine Derivatives

Scheme 13. Preparation of Substrate to **15** for Indoline Synthesis

6. 室温での不斉記憶型反応（不斉記憶における“反常識”）

6-1. 多置換インドリン誘導体合成（基質合成）
筆者らが、これまで検討してきた不斉記憶型分子内反応は、反応速度を速くすることでエノレートのラセミ化を限りなく無視することができる。そこで“低温条件が必須”というこれまでの不斉記憶の“常識”を覆す方法論開発を目指して、筆者は室温における不斉記憶型反応に着手した。まず、縮合芳香環を含む複素環合成の更なる応用として、多置換インドリン誘導体合成を検討した。アミノ酸とハロゲン化アリールと銅触媒による直接カップリング反応が、Maらのグループにより報告されている。¹²⁾ 筆者は本法を利用して**14**を合成し、**14**から3工程60%収率で分子内にマイケル受容体を有する α -アミノ酸誘導体**15**を得た。反応で得られた環化前駆体**15**を用いて、多置換インドリン誘導体合成を検討した（Scheme 13）。

6-2. 室温での不斉記憶型反応 環化前駆体**15**の分子内不斉共役付加による多置換インドリン誘導体**16**及び**17**の合成を以下に示す。KHMDS/DMF

-60°C 条件下ではインドリン誘導体が高エナンチオ選択的（**16** : **17** = 98% ee, **17** : **16** = 97% ee）に得られたが、ジアステレオ選択性（**16** : **17** = 58 : 42）は低かった。一方、 27°C での反応は高エナンチオ選択的（**16** : **17** = 95% ee, **17** : **16** = 93% ee）かつ高ジアステレオ選択的（**16** : **17** = 9 : 91）に反応が進行することが分かった（Table 2）。この室温条件下における高エナンチオ、高ジアステレオ選択的発現の機構解明に向けた実験を行った（7項）。

6-3. 絶対配置の決定 分子内共役付加により生成した多置換インドリン誘導体**16**の絶対及び相対配置は以下のように決定した。環化生成体**16**を

-

ブromoアミド誘導体**18**に誘導し、再結晶して良好な単結晶を得たので、臭素原子の異常分散を利用したX線構造解析を行った。その結果**18**は（**2R**, **3R**）であることが判明した。この結果も、前述した機構（Scheme 8）で同様に説明することができる。インドリン誘導体合成でも立体保持で反応が進行し、2つのエステル基がトランス配置の異性体を与えることが分かった（Fig. 5）。

7. 非ラセミ化平衡を経るキラルエノレートの分子内共役付加

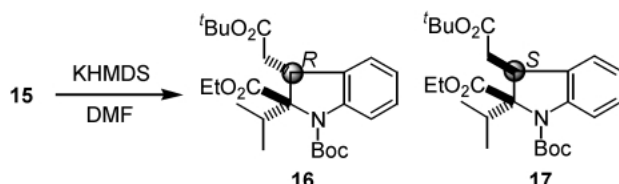
7-1. 平衡反応に関する実験 分子内不斉共役付加を室温条件下で行った際、得られる多置換インドリン誘導体 **16** 及び **17** が高エナンチオかつ高ジア

ステレオ選択的に反応が進行する現象を **6-2.** で見出した。ここでは、反応機構を解明することを目的として、平衡反応に関する実験を行った。多置換インドリン誘導体のジアステレオ混合物 **16** (93% ee) : **17** (93% ee) = 60 : 40 を DMF 溶媒中 0°C 条件下、塩基 KHMDS で処理すると **16** (91% ee) : **17** (92% ee) = 6 : 94 を与えた (Scheme 14)。ジアステレオマー比は 400 MHz ¹H-NMR で容易に決定できる (Fig. 6)。

7-2. 非ラセミ化平衡を経るキラルエノレートの分子内共役付加 **7-1.** での平衡反応の実験結果から以下のことを考察することができる。すなわち本反応では共役付加の可逆性によりキラルエノレート間での平衡が存在するものの、この平衡過程でキラルエノレートのラセミ化をほとんど伴わないことが分かる。すなわち室温条件下での分子内不斉共役付加反応でジアステレオマー **17** が優位に得られるのは retro-Michael 反応による平衡の結果であり、ラセミ化を伴わないキラルエノレート間の平衡という極めて稀な現象を含むものであることが分かった (Fig. 7)。

7-3. 半経験的分子軌道法による反応機構の考察 **6-2.** 及び **7-1.** での実験結果を考察することを目的として、半経験的分子軌道法 (PM5) による反応

Table 2. Surprising Temperature Effects



Temp.	Yield (%)	16 : 17	16 (ee, %)	17 (ee, %)
-60°C	68	58 : 42	98	97
27°C	89	9 : 91	95	93

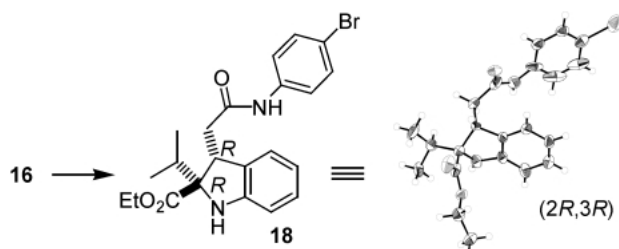
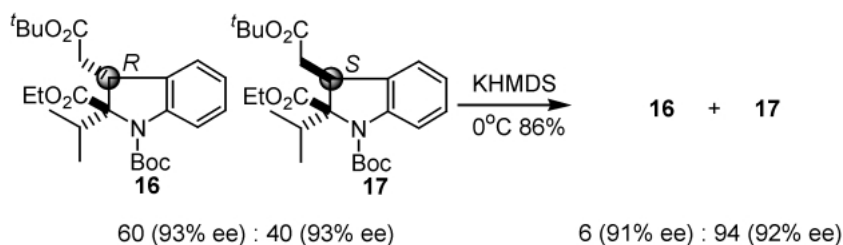


Fig. 5. X-Ray Structure of **18**



Scheme 14. Equilibrium without Loss of Enantiomeric Purity

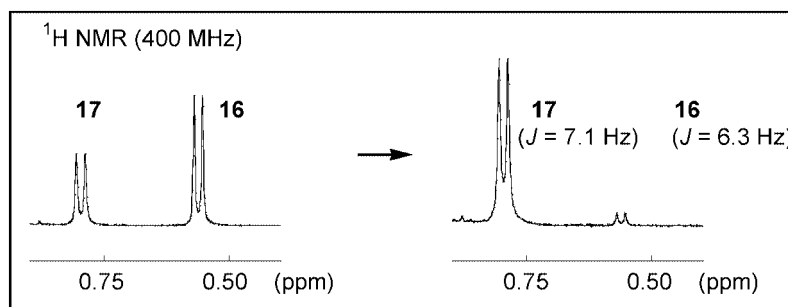


Fig. 6. ¹H-NMR Spectra of Mixture of Diastereomers **16** and **17**

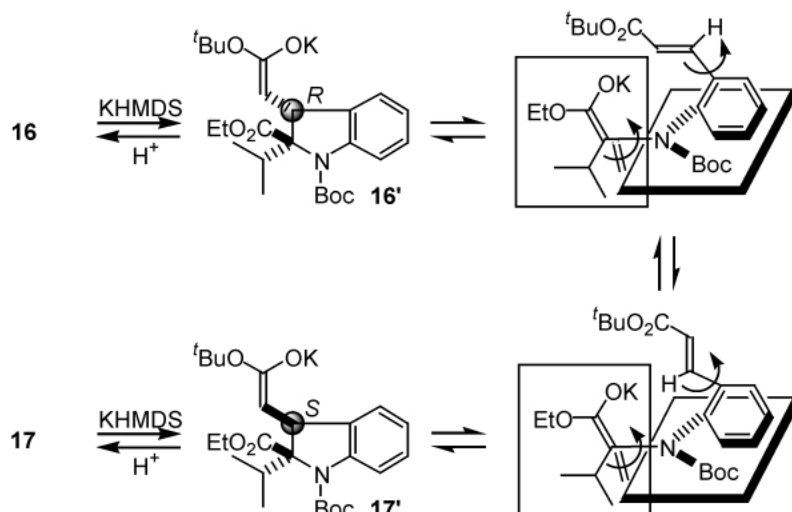


Fig. 7.

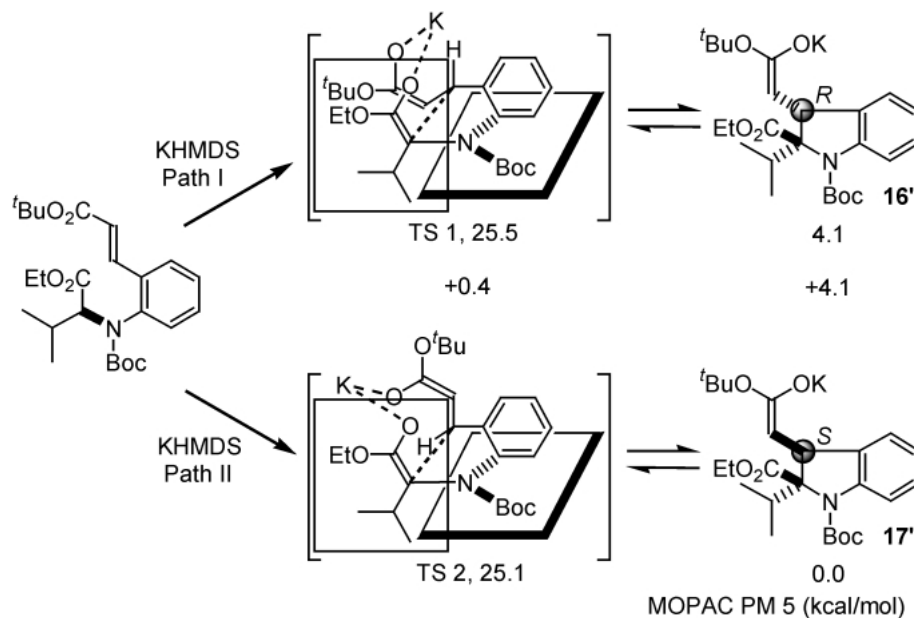


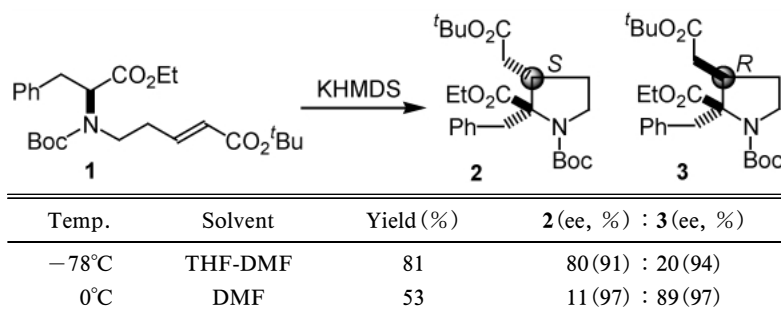
Fig. 8.

生成体及び遷移状態の計算を行った。平衡反応による実験結果から生成するジアステレオマーの前駆体であるエノレート **16'** と **17'** の間に 2 kcal/mol 以上の生成熱の差が予想される。計算の結果、**17'** に対応する構造が **16'** に対応するものより 4 kcal/mol 安定であり、平衡反応によるジアステレオ選択性発現の実験結果と一致する。一方、遷移状態のエネルギー差は 1 kcal/mol (0.4 kcal/mol) 以下であり、速度論的支配条件下 (-60°C) の反応でジアステレオ選択性が低い実験結果 (58 : 42) と一致した (Fig. 8)。

8. 非ラセミ化平衡の反応適応性の検討

ラセミ化を伴わないキラルエノレート間の平衡が多置換インドリン誘導体のみに特異的な現象であるかどうかを検討するため、単純な構造を持つ基質 **1** を用いる多置換ピロリジン **2** 及び **3** の合成を検討した。速度論的支配が優位な反応条件、すなわち KHMDs/THF-DMF/ -78°C で反応を行ったところ、多置換ピロリジン **2** (91% ee) 及び **3** (94% ee) が 80 : 20 の比で得られた。一方、熱力学的支配が優位な KHMDs/DMF/ 0°C 条件下では **2** (97% ee) 及び **3** (97% ee) が 11 : 89 の比で得られた (Table

Table 3.



3). この実験結果から、ラセミ化を伴わないキラルエノレート間の平衡が多置換インドリン誘導体以外の基質でも起こり得ることが分かった。さらにジアステレオマー間での速度論及び熱力学的支配を利用して各々のジアステレオマーを作り分けることにも成功した。

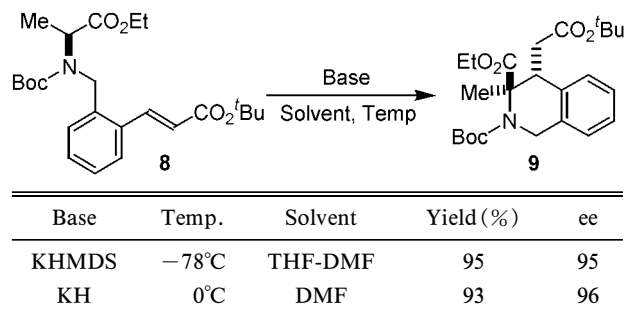
9. テトラヒドロイソキノリン誘導体合成における温度効果

これまで室温条件における分子内共役付加はインドリン、ピロリジン誘導体等 5 員環化合物を中心に紹介してきたが、次に 6 員環合成における温度効果を調べた。アラニンエチルエステル誘導体 **8** から KH/DMF/0°C 条件下で得られるテトラヒドロイソキノリン誘導体 **9** は、単一のジアステレオマーとして 93% 収率、96% ee で得られ、-78°C 条件下の反応と同様の選択性を示した。このように 6 員環合成では 5 員環合成と異なり、反応温度に依存せず同一のジアステレオマーを単一で与えることが分かった (Table 4)。

10. おわりに

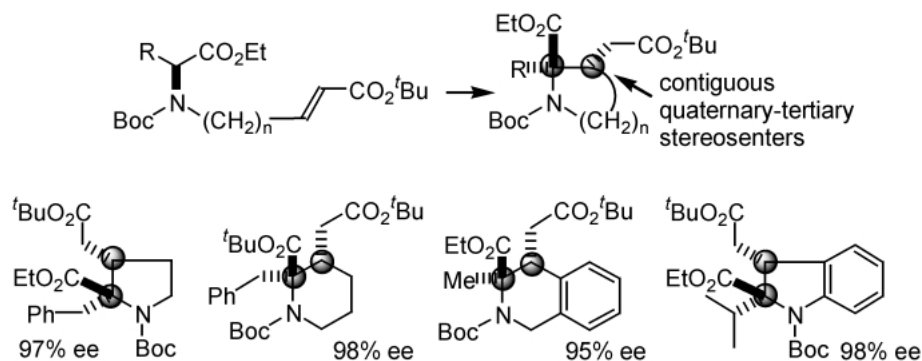
筆者は不斉記憶型分子内共役付加を検討し、通常のアミノ酸を出発物質とし、連続する 4 級-3 級不斉中心を持つ含窒素複素環 (ピロリジン、ペペリジン、テトラヒドロイソキノリン、インドリン誘導体) を一挙に構築することに成功した。4 員環合成に本法は適応できないが、一方で多置換ジヒドロピリジン及びピリジン誘導体を得た。さらに、本反応が室温条件下でも高エナンチオかつ高ジアステレオ選択的に反応が進行すること、生成するジアステレオマー間でラセミ化を伴わない平衡が存在することを見出した。さらにジアステレオマー間での選択性発現が速度論及び熱力学的支配を受けているため、反応条件等を選択することにより各々のジアス

Table 4.



テレオマーを作り分けることにも成功した (Scheme 15)。今回、筆者が分子内共役付加で得た化合物は、環状グルタミン酸アナログとしての利用が可能である。これらの合成研究が天然物合成の進歩に貢献することに留まらず、近年ますます関心が持たれている神経科学の領域に寄与できることを願っている。神経科学の分野でグルタミン酸受容体は重要なレセプターであるが、天然由来の遮断薬により神経伝達物質の作用機序が解明されてきたように、各種合成品が新たな伝達物質の発見や同定に、ひいてはレセプター機能の解明に寄与することができ、これらの合成研究が創薬の基礎として貢献できれば筆者の幸いとするとところである。

謝辞 本総説は、第 25 回有機合成若手セミナー優秀研究発表賞の受賞を記念して記述したもので、ここに記載した研究は、京都大学化学研究所教授 川端猛夫先生の精密有機合成研究の一環として行ったものである。本賞を受賞したあとにおいても、興奮冷めやらず、その嬉しさはなお続いております。それも、先生の行き届いた御指導があればこそ、今回の受賞があったのだと思います。先生からの終始変わらぬ温かい御指導と御鞭撻に心より感謝



Scheme 15.

の意を表しますとともに深くお礼申し上げます。本研究に対して深い御理解と御支援を頂きました京都大学化学研究所 椿 一典助教授、吉村智之先生に心より感謝いたします。さらに本研究は共同研究者、Swapan Majumdar, 川上晋平, Orhan Ozturk, 白井 亮, 森山克彦, 寺岡文照, 渡辺俊英, 松田誠司, 林 一広の諸氏の研究協力を受けて始めてその結論が得られたものであり、ここに記して感謝致します。また同期の学生として互いに励まし合うことのできた日本学術振興会特別研究員 谷間大輔氏に感謝いたします。

REFERENCES

- 1) Kawabata T., Yahiro K., Fuji K., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9694–9696 (1991).
- 2) Kawabata T., Wirth T., Yahiro K., Suzuki H., Fuji K., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 10809–10810 (1994).
- 3) Kawabata T., Suzuki H., Nagae Y., Fuji K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 2155–2157 (2000).
- 4) Kawabata T., Fuji K., *Top. Stereochem.*, **23**, 175–205 (2003).
- 5) Kawabata T., Kawakami S., Majumdar S., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 13012–13013 (2003).
- 6) Matsunaga S., *Farumashia*, **41**, 669–673 (2005).
- 7) Suzuki M., Yanagisawa A., Noyori R., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4718–4726 (1988).
- 8) Nakamura E., Mori S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 3750–3771 (2000).
- 9) Kim S. Y., Matsunaga S., Das J., Sekine A., Ohshima T., Shibasaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 6506–6507 (2000).
- 10) Kawabata T., Majumdar S., Tsubaki K., Monguchi D., *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 1609–1611 (2005).
- 11) Yamakawa T., Ohta S., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **236**, 676–681 (1997).
- 12) Ma D., Zhang Y., Yao J., Wu S., Tao F., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 12459–12467 (1998).