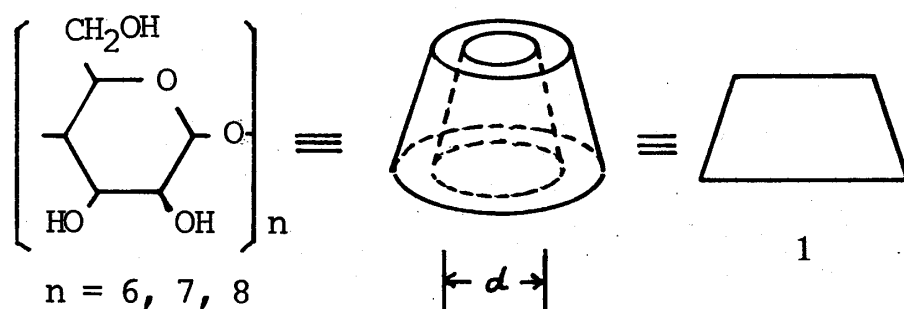


# シクロデキストリンを用いる酵素類似 機能の化学的構築

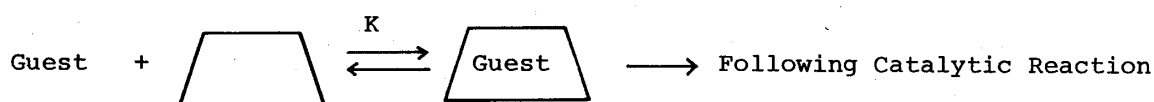
藤田 佳平衛

酵素と同じ様な機能を有する簡単な化学物（有機化学が通常取扱う化学物より若干大きい  
が、酵素よりはるかに小さい）を人工的に設計・合成する研究は、ここ10年の間に飛躍的に  
進歩をとげた。この中で、中心のかつ先導的な役割を演じたのは、シクロデキストリン（以  
下CDと略）の化学であった。“CDを用いて酵素類似の機能を発揮させること”に関して  
著者らの研究を含めて概括してみたい。

CDは1に示す分子式を有し、 $n=6,7,8$ のものを $\alpha, \beta, \gamma$ -CDと呼んでいる。これらは



すべて市販されている。この形状は、底の抜けたバケツ形(2)で、内径 $d$ は $\alpha, \beta, \gamma$ -CDで、  
それぞれ約4.5, 7.0, 8.5Åである。これらの構造はX線解析ですでに明らかである。H-1,  
H-3, H-5が、CDの孔の内壁を形成しており、内壁を疎水性にしている。CDは水中で種々  
の有機化学物や無機陰イオン ( $\text{SCN}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ 等)をその孔に取り込むこと（包接）が  
出来る。孔には大きすぎたり小さすぎたりするものは取り込まれないか、取り込まれてもそ  
の程度が小さい。この程度は平衡定数 $K$ で表わされる(式1,2)。



(式1)

$$K = \frac{[\text{CD}] \cdot [\text{Guest}]}{[\text{Inclusion Complex}]} \quad (\text{式2})$$

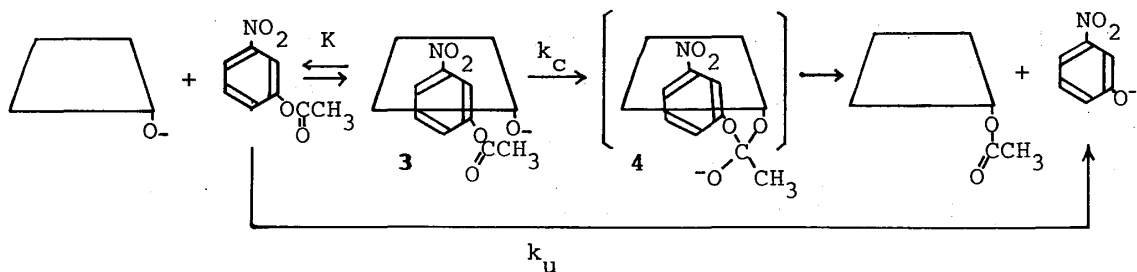
取り込まれる化合物 (Guest) の形状によってKの値が異なる。この現象を、酵素における基質認識とみたてることが出来る。また CD がゲストを包接する速さは溶液中反応における限界速度、即ち拡散速度を若干下まわる程度であり、この点でも酵素の基質取り込みと類似している。<sup>2</sup>

CD のゲスト包接の主な駆動力は、疎水結合力 (おおざっぱにゲストを認識し、孔に取り込む) とファンデルワールス力 (取り込み後の孔壁とゲスト分子との近距離相互作用) であるが、その他に、ゲスト包接に伴って、孔中にあった水分子 (不完全な水素結合しかしていない) が追い出され、水素結合出来るようになる効果や、ゲスト包接によって歪んでいた CD 環が、ほぼ完全な円筒型になる歪解消の効果が考えられている。これらは、いずれも支持データがあり、すべて包接の駆動力となっていると考えられる。さらに特殊な場合には、CD とゲストの間で、イオン間相互作用、配位子相互作用、水素結合が重要となる場合もあり、前述した主な相互作用と併せてみると、酵素-基質間に働く力が、ほとんどすべて、CD-ゲスト間にも見られることになる。<sup>1</sup>

さて、包接されたゲストは、ゲスト分子の形状によって、CD 孔内での包接形態を異にする。この差異が、包接後に続く化学反応の加速又は遅速、選択性を生み出す源となる(式2)。CD とその誘導体が、酵素と類似の反応を起す例を 2,3 挙げてみる。

### (1) 置換フェニルエステルの加水分解

CD は置換フェニルエステルの加水分解を加速する<sup>3</sup>。これは天然の加水分解酵素  $\alpha$ -キモトリプシンの作用と、機構上よく似かよっている。*Michaelis-Menten* 式に従い、触媒中心は CD の二級水酸基である(式3)。*m*-ニトロフェニルアセタートの場合、CD による反応加速



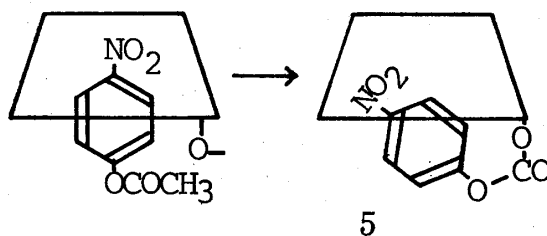
(式3)

( $k_c/k_u$ ) は 300 倍にもなる (pH 10.6, 25°C)。また、*p*-置換フェニルエステルより *m*-置換フェニルエステルの方が速く加水分解される (表 1)<sup>3a</sup>。包接によってエステルカルボニル基

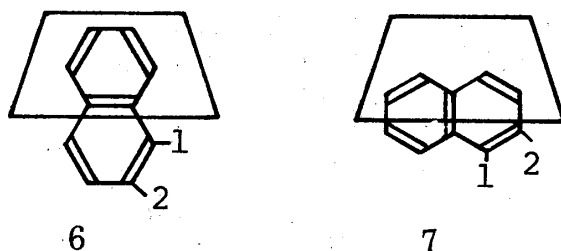
表 1.  $\alpha$ -シクロデキストリンによる置換フェニルアセタートの加水分解 (pH 10.6, 25°C)

Acetate	$k_c$ ( $10^{-2}\text{sec}^{-1}$ )	$k_u$ ( $10^{-4}\text{sec}^{-1}$ )	$k_c/k_u$	$K$ ( $10^{-2}\text{M}$ )
Phenyl	2.19	8.04	27	2.2
<i>m</i> -Tolyl	6.58	6.96	95	1.7
<i>p</i> -Tolyl	0.22	6.64	3.3	1.1
<i>mt</i> -Butylphenyl	12.9	4.90	260	0.2
<i>pt</i> -Butylphenyl	0.067	6.07	1.1	0.65
<i>m</i> -Nitrophenyl	42.5	46.4	300	1.9
<i>p</i> -Nitrophenyl	2.43	69.4	3.4	1.2
<i>m</i> -Carboxyphenyl	5.55	8.15	68	10.5
<i>p</i> -Carboxyphenyl	0.67	12.5	5.3	15.0

が活性中心 (CD の二級水酸基の解離型) 近傍に位置する結果 (3)、反応律速段階が加速される。しかしこの結果生じる四面体中間体 (4) では、包接されたフェニル基が孔外へ引き出されていなければならない。包接されたまま四面体中間体を形成することは、立体化学上不可能である。この孔外へフェニル基が引き出される程度が、*m*-体 (4) より *p*-体 (5) の方

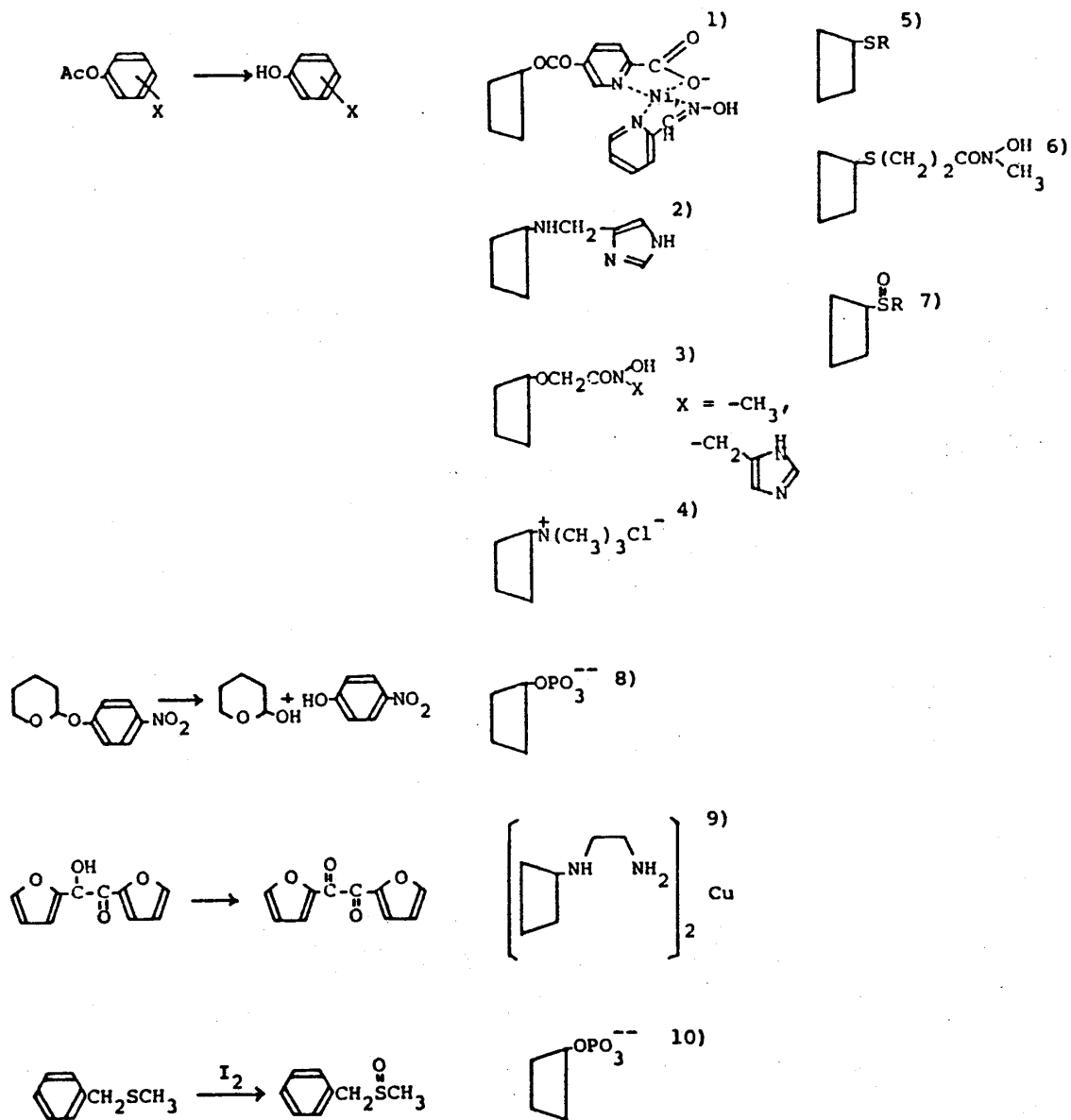


が大きく、この結果 *m* 体の方の  $k_c$  がより大きいこととなる。この考えを延長すれば、ナフチルアセタートの如く 2 通りの CD 包接体か考えられる場合、6 では 1-OCOCH<sub>3</sub>, 7 では

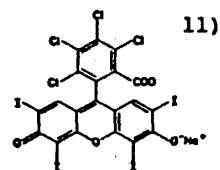
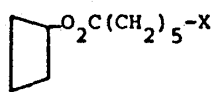


2-OCOCH<sub>3</sub>が優先的に加水分解されると予想される。6型で包接されるか7型で包接されるかは、CDの内孔の大きさで決定されるはずであり、これは分子モデルを組立てば予想可能である。モデルからは、 $\alpha$ -CDでは6型、 $\gamma$ -CDでは7型と期待できる。予想通り、 $\alpha$ -CDは、2-ナフチルアセタートより1-ナフチルアセタートを速く加水分解し、 $\gamma$ -CDは逆の選択性を示す<sup>4</sup>。こうした加水分解能は、イミダゾールやオキサマート基を触媒基としてCDに共有結合的に導入することによって大巾に改善される。いずれも、CDの二級水酸基に代ってエステルカルボニル基を触媒基が攻撃する(表2参照)。

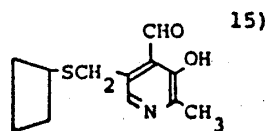
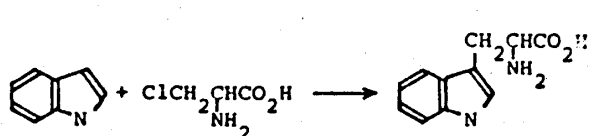
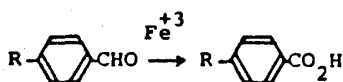
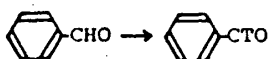
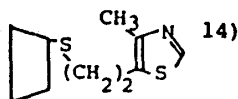
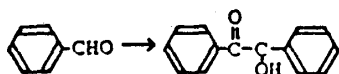
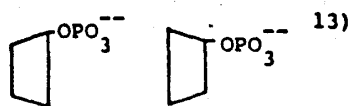
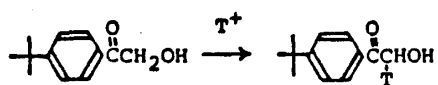
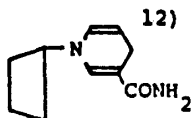
表2. 置換シクロデキストリンの反応 (本文記載以外)



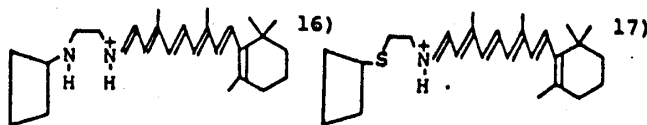
photooxidation



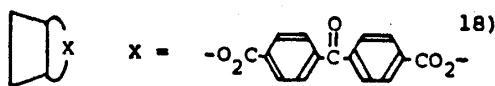
reduction of ninhydrin



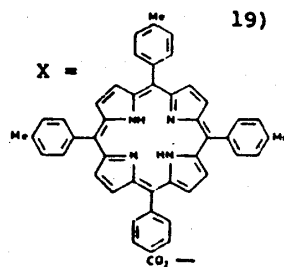
rhodopsin model



triplet energy transfer

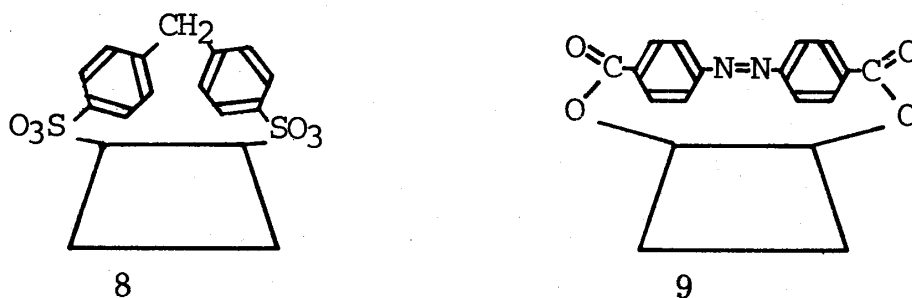


electron transfer from porphyrin to quinone by photoirradiation



- 1) R. Breslow, L. E. Overman, J. Am. Chem. Soc. **92**, 1075 (1970)
- 2) Y. Iwakura, K. Uno, F. Toda, M. L. Bender, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4432 (1975)
- 3) Y. Kitaura, M. L. Bender, Bioorg. Chem. **4**, 219, 237 (1975)
- 4) Y. Matsui, A. Okimoto, Bull. Chem. Soc. Jpn. **51**, 3030 (1978)
- 5) K. Fujita, A. Shinoda, T. Imoto, Tetrahedron Lett. 1541 (1980)
- 6) I. Tabushi, Y. Kuroda, Y. Sakata, Heterocycles **15**, 815 (1981)
- 7) K. Fujita, S. Ejima, T. Ueda, T. Imoto, Tetrahedron Lett. 3711 (1984)
- 8) B. Siegel, A. Pinter, R. Breslow, J. Am. Chem. Soc. **99**, 2309 (1977)
- 9) Y. Matsui, T. Yokoi, K. Mochida, Chem. Lett. 1037 (1976)
- 10) B. Siegel, J. Inorg. Nucl. Chem. **41**, 609 (1979)
- 11) D. C. Neckers, J. Paczkowski, J. Am. Chem. Soc. **108**, 291 (1986)
- 12) M. Kojima, F. Toda, K. Hattori, Tetrahedron Lett. 2721 (1980)
- 13) T. Eiki, W. Tagaki, Chem. Lett. 1063 (1980)
- 14) D. Hilvert, R. Breslow, Bioorg. Chem. **12**, 206 (1984)
- 15) W. Weiner, J. Winkler, S. C. Zimmerman, A. W. Czarnik, R. Breslow, J. Am. Chem. Soc. **107**, 4093 (1985)
- 16) I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Shimokawa, J. Am. Chem. Soc. **101**, 4759 (1979)
- 17) I. Tabushi, K. Shimokawa, J. Am. Chem. Soc. **102**, 5400 (1980)
- 18) I. Tabushi, K. Fujita, L. C. Yuan, Tetrahedron Lett. 2503 (1977)
- 19) M. C. Gonzales, A. R. McIntosh, J. R. Balton, A. G. Weedon, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1138 (1984)

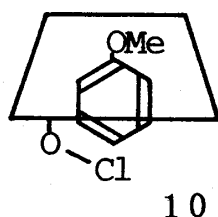
CDの加水分解活性中心(二級水酸基)とは逆の側にある一級水酸基を疎水性基で修飾し、加水分解能を改良出来る。前述したように、CDによる加水分解では、エステルカルボニル基がCDの二級水酸基と四面体中間体を形成する時に、せっきく包接されたフェニル基部分が孔中から部分的にしる孔外へ引き出す必要があり、このため活性化エネルギー( $k_c$ に反映)が大きくなる。従ってCDを孔浅くすれば、フェニル基の包接は浅くなり、その結果、四面体中間体形成時に、フェニル基の引き出し程度が小さくてすむから、大きな $k_c$ が期待できる。*Breslow*<sup>5</sup>は一級水酸基すべてを $-NR_2(CHO)$ に変換し、R(メチル基)の分子内包接によって $\beta$ -CDの孔を浅くし大きな反応速度の増加を実現した(*m-t*-ブチルフェニルアセタート、 $k_c/k_u=3300$ ,  $\beta$ -CDでは365)。一方、著者らはCDの一級水酸基側にジフェニルメタソジスルホナートでふたをかぶせて合成した*Capped CD*(8)<sup>6</sup>が、CD自体の示す置換フェニル



エステル加水分解選択性(*m*-選択性)を逆転させることを見出した(*p*-選択性)<sup>7</sup>。CDの選択性は、 $k_c$ によって支配されるのに対し、*Capped CD*(8)では*p*-置換体が立体障害なく、よりよく孔に包接される結果、*p*-選択性になっている。従って8の選択性はK支配と言うことが出来る。この*Cap*部分に、光によってシストランス異性化を行えるアゾ色素を用いた場合(9)<sup>8</sup>には、シス体とトランス体で基質エステルの取り込みの深さが異なる結果、基質選択性を光でコントロール出来る<sup>9</sup>。

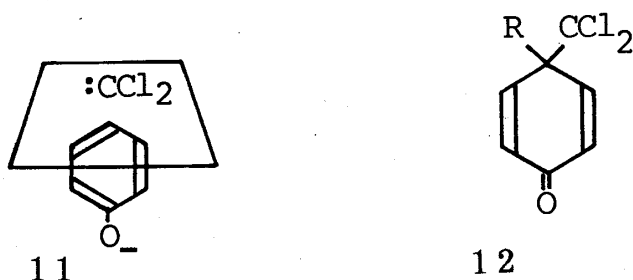
## (2) 置換ベンゼンのp位への選択的反応

CD孔にメトキシベンゼンを包接させ、外部から次亜塩素酸を加えると、一旦10が生成し、

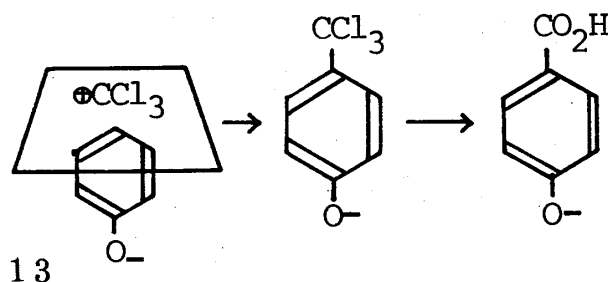


メトキシ基の *p* 位のみ塩素置換が起る。CD 孔外の反応では、*o* 位の反応が優先する。CD は、反応の加速と反応位置の指定 (*o* 位は CD 孔内にあり保護されている) に効果的に働いている<sup>10</sup>。

フェノール類をアルカリ水溶液中、クロロホルムと反応させると、生じたジクロロカルベンがフェノールの *o, p* 位に、若干の *o*-選択性をもって入る。結果的には加水分解され *o* 及び *p* 位にホルミル化が起ることになる。CD を存在させると、ジクロロカルベン、フェノール、CD が 3 分子錯体(11)を形成し、フェノールの *p* 位のみホルミル化が起る。選択性は 100% である。*p*-位にアルキル基が存在しても 100% *p* 位にジクロロメチル基が反応する(12)<sup>11</sup>。



同様に CD を用いると、フェノール類の *p* 位を選択性はほぼ 100% でカルボキシル化出来る。フェノール類、CD、銅、四塩化炭素の組合せで、銅-四塩化炭素から生じたトリクロロメチルカチオンと CD、フェノールが 3 分子錯体(13)を作り、*p* 位のみトリクロロメチル化が起る。実験条件下で、さらに加水分解が進行し、カルボキシル基に変換する<sup>12</sup>。

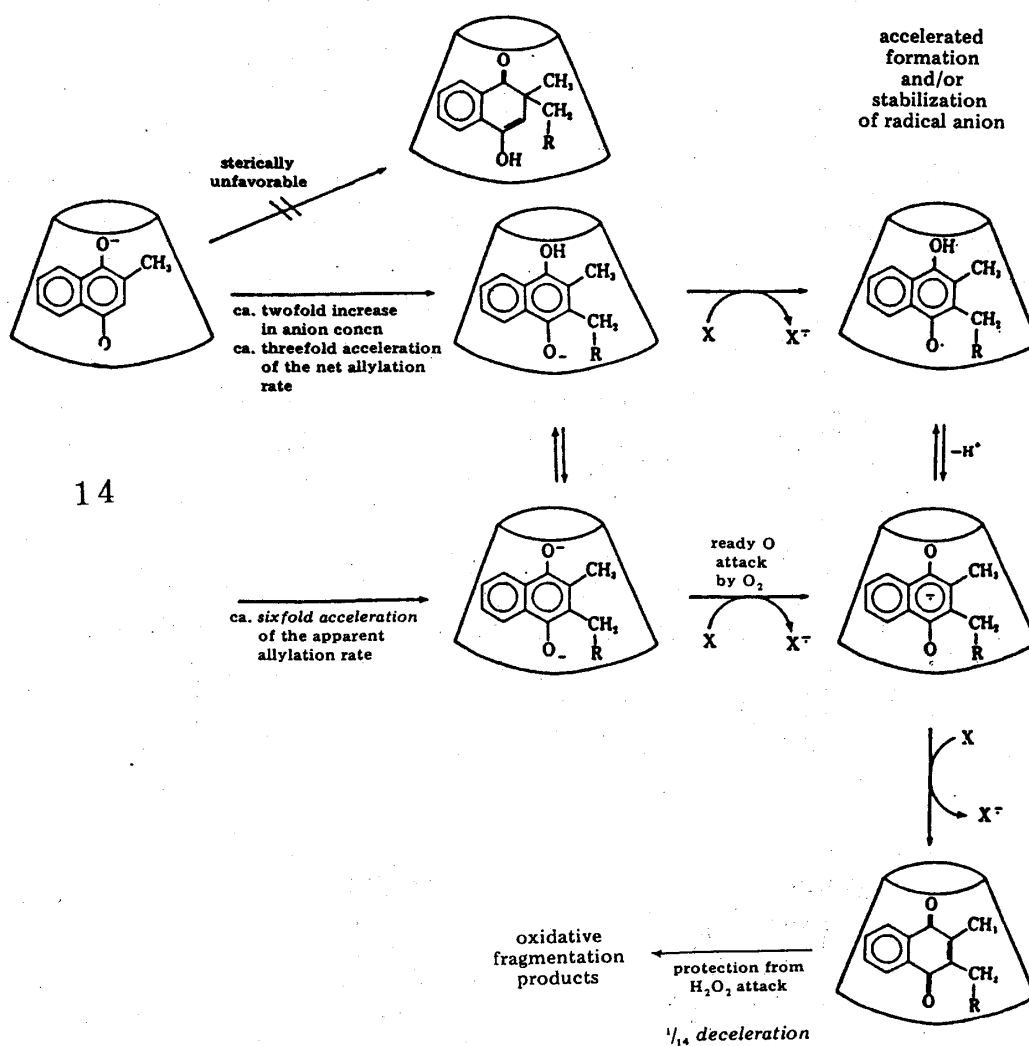
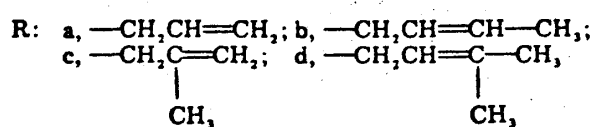
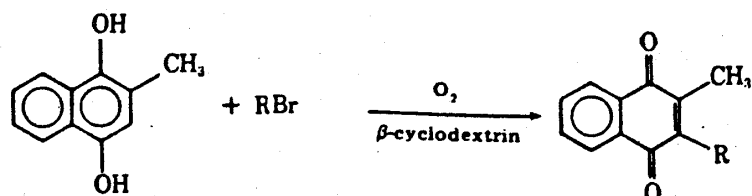


### (3) ビタミンK<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>類縁体の一段階合成

CD を用いることによって、メナジオン還元体、アリルブロミドから緩和な条件 (室温、pH 9、30% メタノール水溶液) の下、一段階でビタミンK<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>類縁体が合成出来る (式 4)。



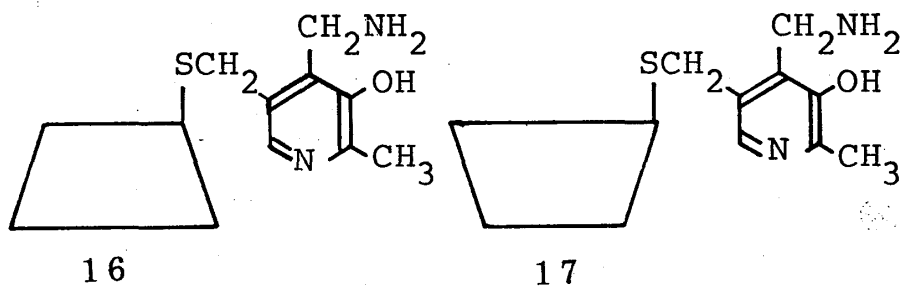
この反応の選択性、収率共に、CD 不使用の場合より数倍上まわっている。この理由は、次の諸点にあると説明されている。包接体(14)におけるメナジオン還元体の OH の pKa の低下、その共役カルバニオンの求核性の増大、共役カルバニオンの反応方向を決定する CD の包接(14)、及び、系中に発生する過酸化水素の攻撃から生成物が守られるような包接(15)が有効に働いている(式 5)<sup>13</sup>。



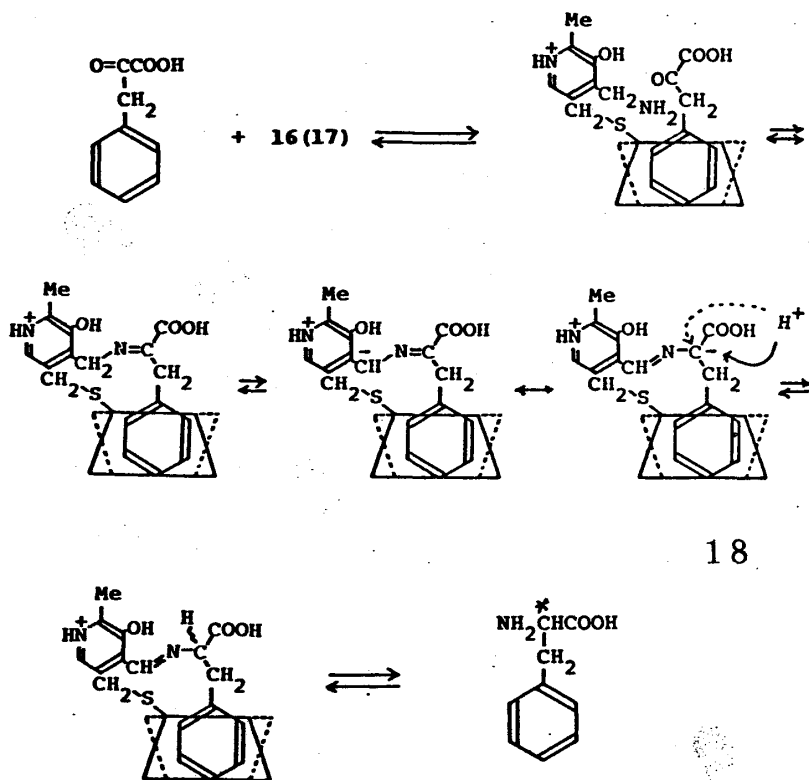
(式 4)

(4) ケト酸からアミノ酸の合成

Breslow<sup>14</sup>はピリドキサミンが CD に連結した 16, 17 を合成した。16 は一級水酸基側に、17



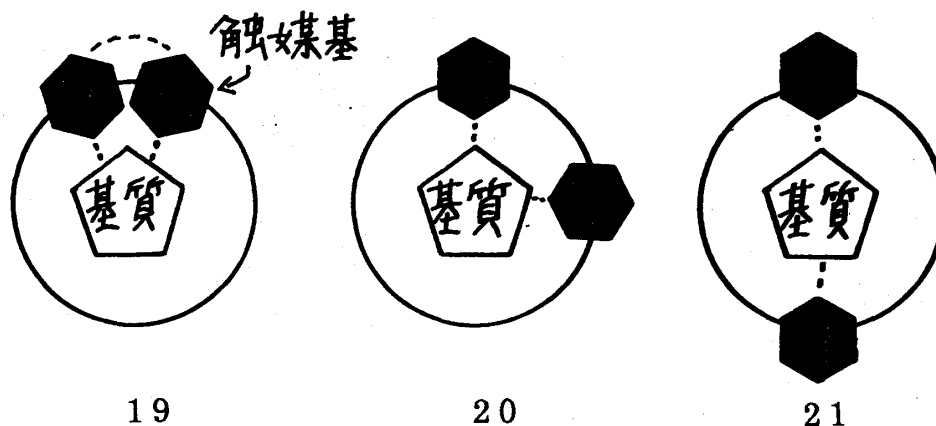
は二級水酸基側にピリドキサミンを有している。中性の pH で、室温の下、16, 17 は、フェニルピルビン酸をフェニルアラニンに、不斉誘導を伴って変換した。16 では 2:1 で L 体過剰、17 では 1:1.8 で D 体過剰であった。反応速度は、アラニン合成をピルビン酸で同様に行った時に比べて、16 では 36 倍、17 では 18 倍であった。アラニン合成の場合の速度は、単なるピリドキサミンを用いた場合と同じであり、フェニルアラニン合成の加速は、フェニル部分の包接によるものと理解できる。不斉誘導は、CD 孔自体が不斉であるために生じたもので、16 と 17 とでは斉誘導の符号が逆になっているのは、CD 孔がラセンタイプの不斉場でなく、面タイプの不斉場であることを物語っている。この反応の不斉は、式 6 に示すように、カルバ



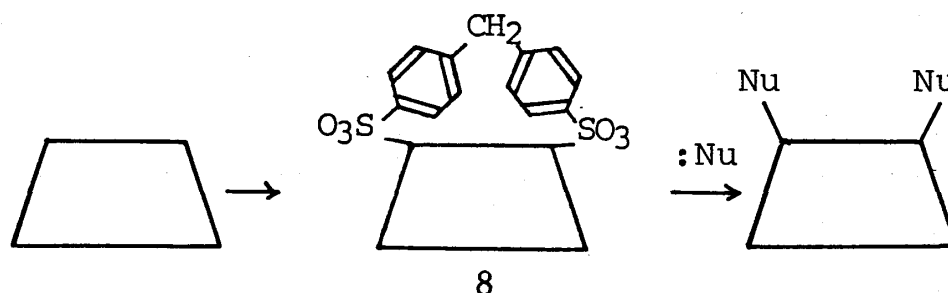
(式 6)

ニオン中間体(18)へ $H^+$ が付加する方向によって決定されるから、これを必ず一定方向から起るように工夫すれば、D、Lの選択は思いのままになると考えられる。また、反応は、カルバニオンの生成を促進するように工夫すれば、加速されると考えられる。この工夫の一つは、 $H^+$ 引き抜き剤（アミノ基など）を近傍に設置してやることである。こうした工夫は田伏によって見事に実現した（後述）。

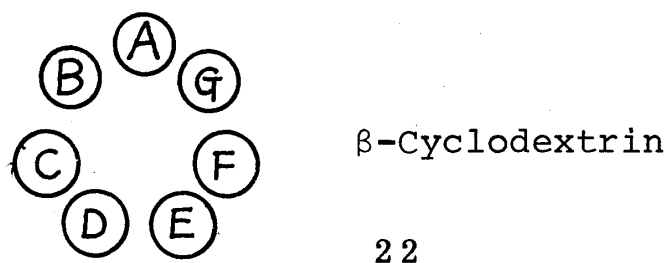
表2にもその他の例（CDに関する例はあまりにも多いため、省略し一置換CDに関するものみに限定する。）を挙げてあるが、以上の研究は、CD自体又はCDの一置換体に関するものである。酵素が基質を複数の触媒基の連携プレーで化学変換することを思うと、こうした一置換CDの機能は単純で、大きな成果がそう期待できるとは思えなくなる。「多置換CD、しかもその置換基がそれぞれ異なり、かつ所定の位置にあるようなCDを設計合成すればよいのだ」と言ってしまうえば簡単だが、研究を一段階アップすることはなかなか大変なことである。CDには、化学変換の取っ掛りとなる水酸基が3種（ $C_6-OH$ 、 $C_2-OH$ 、 $C_3-OH$ ）あり、例えば一番簡単な $\alpha$ -CDの2ケのOHを同じ化学変換すると、その異性体は27種ある。異った化学変換をすれば、33種の異性体が存在することになる。従って出来るだけ選択性のある反応を用いて、3種の水酸基のうち1つを化学変換する必要がある。そうした場合、2ケの水酸基を同じ化学変換すると3種、異った変換をすると5種と数が減じる。こうした位置異性体は19~21に示す如く種々の酵素における触媒基の空間配置によく対応でき



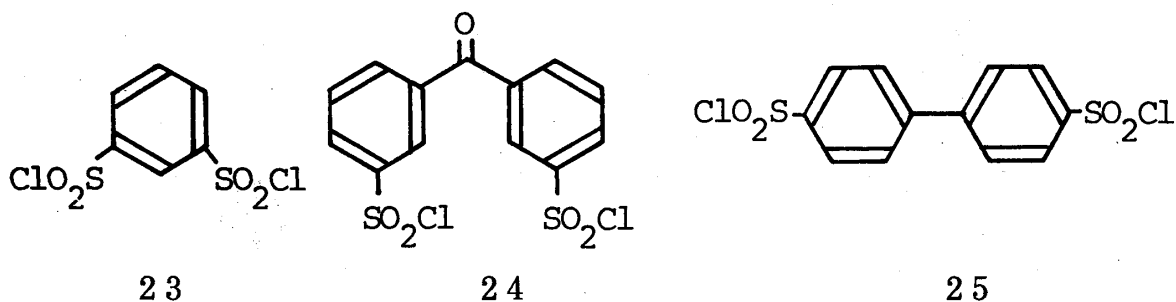
るので、これらを合成すれば、酵素の機能により接近出来ることもあながち夢とも言えないという気がする。しかし、ここで、いかに3種の水酸基のうち1つを選択的に化学変換するか、また、その方法を用いて多置換体をいかに選択的に合成するか、異性体をいかに分離するか、そしてその位置異性をいかに決定するかが解決すべき課題として登場してくる。この解決策の1つは田伏が考案したキャップ法である<sup>6</sup>。ピリジン中、ジフェニルメタンジスルホンクロリドと $\beta$ -CDの反応は、一級水酸基が渡環的に2ヶ反応する(式7)。この分子内



ジスルホナートから、求核剤 (:Nu) の反応によって種々の二官能性 CD が合成できる。しかし、反応位置に関して、8は6A6C (66%)と6A6D (34%) の混合物であると後から判明した。ここで“6”はグルコースのC<sub>6</sub>位を表わし、A, B, C…はCD構成単位のグルコー

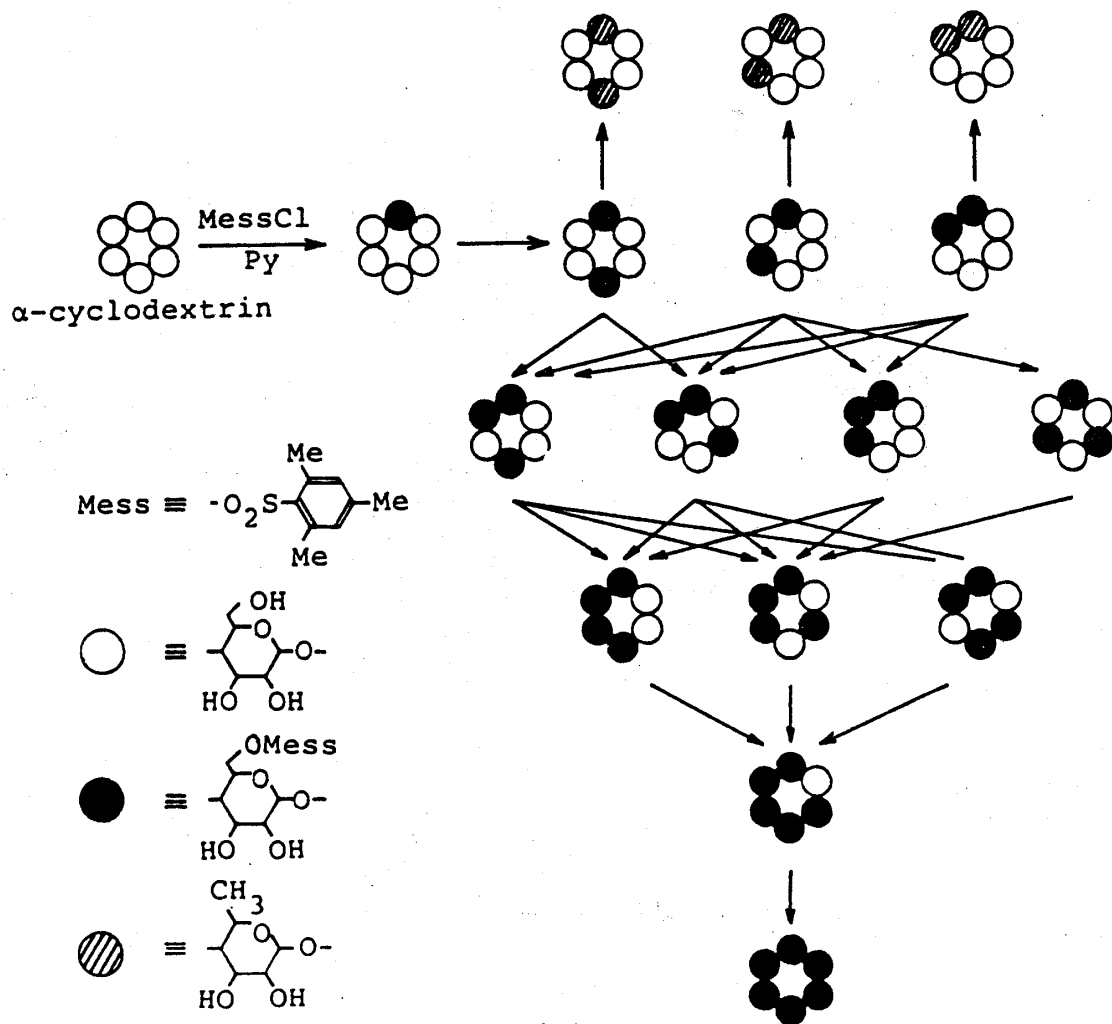


スを表わす(22)。その後、田伏らは改良を重ねてAB<sup>15</sup>, AC<sup>16</sup>, AD<sup>16</sup>を選択的にジスルホン化出来る試薬を発見した(23~25)。6A6C キャップ $\beta$ -CDの場合にはさらにACキャップ

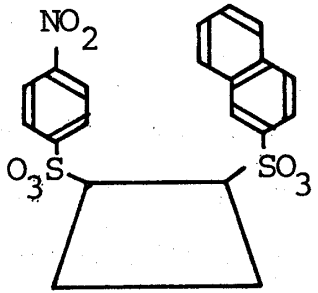


試薬と反応しダブルキャップが可能であるが、6A6D キャップ  $\beta$ -CD の場合には、再度の A D キャップが不可能ということが、それらの構造の決定法となった。6A6B キャップの決定は後述する。

もう1つの方法は、非選択的に  $C_6$ -OH をスルホン化し、位置異性体を逆相カラムで分離することである。 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -CD の  $C_6$  多スルホン化物がこれによって位置異性体を含めて分離できる。 $\alpha$ -CD のすべてのスルホン化物は 式 8 に示す相互関係を利用して、



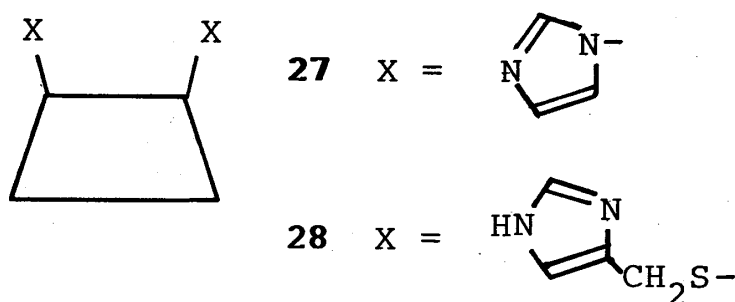
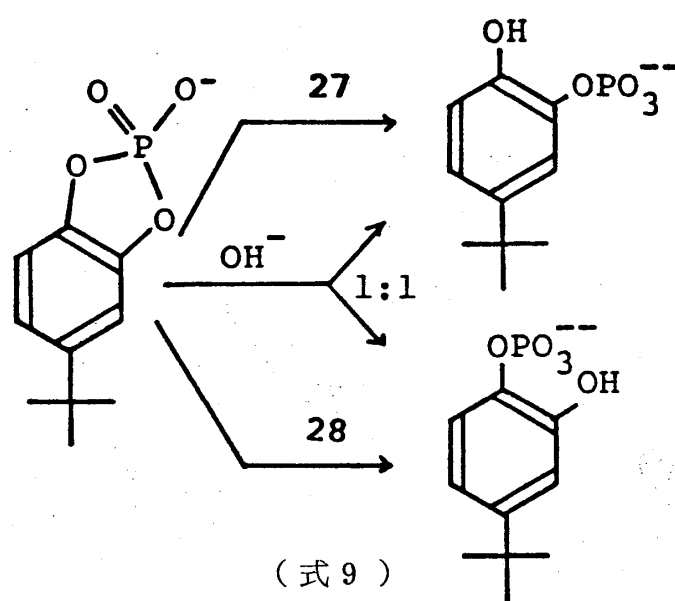
(式 8)



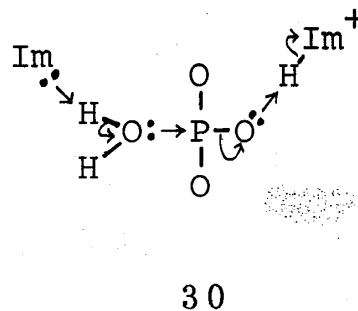
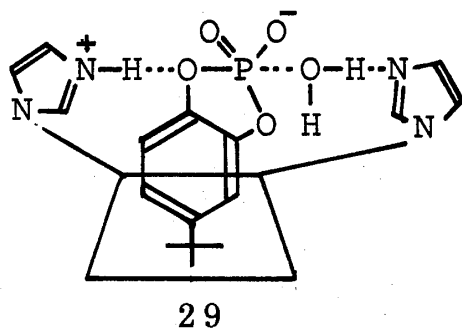
26

標品を用いずに絶対的に構造決定されている<sup>17</sup>。β-CD, γ-CD のジスルホナートは、酵素タカアミラーゼによる置換直鎖糖への分解を利用して、位置異性がすべて決定された<sup>18</sup>。従って、すべての CD の任意の C<sub>6</sub> を 2 ケ官能基に変換することが可能となっている。現在、筆者の研究室では、26 に示すように、全く反応性の異なるスルホナート基を 2 つもつ β-CD 6 種 (6A6B, 6A6C, …… 6A6G) の単離、位置異性決定を終了している。これらを用いれば、任意の位置に、異った 2 つの官能基をもつ CD が合成できると期待される<sup>19,20</sup>。

さて、こうした二官能性 CD が人工酵素として本当に働くのかに関しては、先駆的な研究が数例報告されており、これを紹介する。式 9 に示すように、イソダゾール基を 2 つ持つ β-



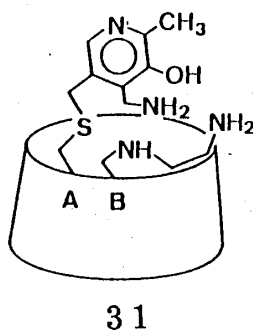
CD(27)は、基質のりん酸ジエステルを加水分解するが、切断される結合は一方のみであり、その活性は酵素と同じようにベル型の pH 依存性を示す。2 つのイミダゾールが遊離型とプロトン化型で働き、中間に水をはさんで、切断されるべきエステル結合を攻撃する機構が妥当であると反応メカニズムと分子モデル上の考察から予想されるが、正にその通りである(29)。



イミダゾールと CD の結合間隔を長くすると(28)、もう一方のエステル結合が選択的に切断される。やはり、この場合もベル型 pH 依存の活性を示す。りん酸エステルの結合の向きから考えると、2つのイミダゾールは、6A6D より 6A6C に位置する方が活性はずっと高いと思われる(30)<sup>21</sup>。実にこの通りで、官能基の配置は実に重要である。

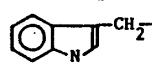
同様なイミダゾール化 CD と  $Zn^{2+}$  の錯体は、酵素カルボニックアンヒドラーゼの持つ条件をかなり満しており、事実、炭酸ガスの水和を (イミダゾール)<sub>2</sub>・ $Zn^{2+}$  より84倍も促進する。6A6C が2つのイミダゾールの位置として、 $Zn^{2+}$  への配位に好都合である<sup>22</sup>。

アミノ基転移酵素様の機能をさらに改善した二官能性 CD が田伏によって案出された<sup>20e</sup>。この CD は 6A 位にピリドキサミン、隣接する 6B 位にエチレンジアミンを有するものである(31)。この2つの位置決定は、後述するアミノ基転移反応によって生じるアミノ酸の光学

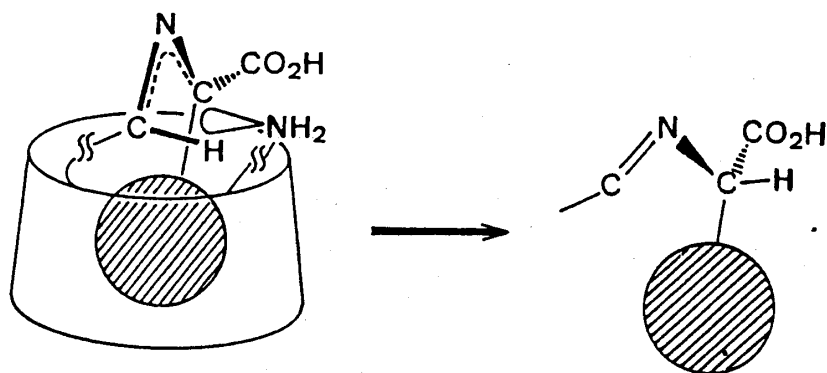


活性から推定された。31を用いて種々のケト酸からアミノ酸への変換を行った。アミノ酸に不斉が誘導された(表3)。6B に存在するエチレンジアミンの不斉誘導の効果は、表3と16の

表3. ピリドキサミン-エチレンジアミン結合シクロデキストリンによるケト酸から光学活性アミノ酸への誘導

R-COCO <sub>2</sub> H	L/D
R = Ph-CH <sub>2</sub> -	98/2
	95/5 <sup>b</sup>
Ph-	98/2 <sup>b</sup>

結果 (L/D=2/1) を比べてみれば明らかである。フェニルピルビン酸からフェニルアラニンへの **31** による変換速度は、ピリドキサミン自体より 2000~2200 倍も速く、また、エチレンジアミンを持たないピリドキサミン・CD(**16**)よりも 10~11 倍速い。エチレンジアミンの 6B 位における存在は、速度加速にも効果的である。ケト酸は、そのフェニル基（インドール基）を認識されて、**31** の CD 孔に取り込まれ、その後シッフ塩基を形成する。CD 上のエチレンジアミンは、このシッフ塩基の  $\alpha$ -水素をプロトンとして引き抜き、アリルタイプのアニオンが生成する。このアニオンにエチレンジアミン部分が、先ほどのプロトンを返すと、必ず一定方向からプロトンが入るため、生成するアミノ酸は光学純度ほぼ 100% のアミノ酸になる。これを式 10 に示してある。



(式 10)

これらの例は、CPK 分子モデルを用いる立体化学的考察と、有機反応機構に関する知識から容易に理解できるから、逆に、これらを武器にして、何を化学変換して何を生産するかの目的を持てば、それが酵素反応類似的に達成されるものと期待がもてる。

## 文献

### 1) 総説としては、

- a) M. L. Bender, M. Komiyama, "Cyclodextrin Chemistry", Springer-Verlag, Berlin, 1978 (日本語訳, 平井, 小宮山訳, 学会出版センター, 1979)
- b) I. Tabushi, Acc. Chem. Res. **15**, 66 (1982)
- c) I. Tabushi, Tetrahedron **40**, 269 (1984)
- d) R. Breslow, Science (Washington D. C.) **218**, 532 (1982)
- e) A. P. Croft, R. A. Bartsch, Tetrahedron, **39**, 1417 (1983)



- 2) 温度ジャンプ法によって、ゲストの取り込み、放出速度が測定されている。F. Cramer, W. Saenger, H. -Ch. Sparz, J. Am. Chem. Soc. **89**, 14 (1967). 立体障害で両反応速度が遅い時には、ストップフロー法でも測定できる。M. Fujimoto et. al. Chem. Lett. 1013 (1985)
- 3) a) R. L. Van Etten, J. F. Sebastian, G. A. Clowes, M. L. Bender, J. Am. Chem. Soc. **89**, 3242 (1967).  
b) F. Cramer, W. Kampe, J. Am. Chem. Soc. **87**, 1151 (1965).
- 4) K. Fujita, S. Ejima, T. Imoto, Tetrahedron Lett. 3587 (1984).
- 5) a) J. Emert, R. Breslow, J. Am. Chem. Soc. **97**, 670 (1975)  
b) R. Breslow, M. F. Czarniecki, J. Emert, H. Hamaguchi, J. Am. Chem. Soc. **102**, 762 (1980)
- 6) I. Tabushi, K. Shimokawa, N. Shimizu, H. Shirakata, K. Fujita, J. Am. Chem. Soc. **98**, 7855 (1976)
- 7) K. Fujita, A. Shinoda, T. Imoto, J. Am. Chem. Soc. **102**, 1161 (1980)
- 8) A. Ueno, H. Yoshimura, R. Saka, T. Osa, J. Am. Chem. Soc. **101**, 2789 (1979)
- 9) A. Ueno, K. Takahashi, T. Osa, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 94 (1981)
- 10) a) R. Breslow, P. Campbell, J. Am. Chem. Soc. **91**, 3085 (1969)  
b) R. Breslow, H. Kohn, B. Siegel, Tetrahedron Lett. 1645 (1976)
- 11) M. Komiyama, H. Hirai, J. Am. Chem. Soc. **105**, 2018 (1983)
- 12) M. Komiyama, H. Hirai, J. Am. Chem. Soc. **106**, 174 (1984)
- 13) a) I. Tabushi, K. Fujita, H. Kawakubo, J. Am. Chem. Soc. **99**, 6456 (1977)  
b) I. Tabushi, K. Yamamura, K. Fujita, H. Kawakubo, J. Am. Chem. Soc. **101**, 1019 (1979)  
c) I. Tabushi, K. Fujita, Y. Kuroda, H. Kawakubo, Tetrahedron Lett. 2083 (1978)
- 14) a) R. Breslow, M. Hammond, M. Lauer, J. Am. Chem. Soc. **102**, 421 (1980)  
b) R. Breslow, A. W. Czarnik, J. Am. Chem. Soc. **105**, 1390 (1983)
- 15) I. Tabushi, T. Nabeshima, K. Fujita, A. Matsunaga, T. Imoto, J. Org. Chem. **50**, 2638 (1985)
- 16) a) I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Yokota, L. C. Yuan, J. Am. Chem. Soc. **103**, 711 (1981)

- b) I. Tabushi, L. C. Yuan, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 3574 (1981)
- c) I. Tabushi, K. Yamamura, T. Nabeshima, *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 5267 (1984)
- 17) a) K. Fujita, A. Matsunaga, T. Imoto, *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 5740 (1984)
- b) K. Fujita, H. Yamamura, A. Matsunaga, T. Imoto, K. Mihashi, T. Fujioka, *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 4509 (1985)
- 18) K. Fujita, A. Matsunaga, T. Imoto, *Tetrahedron Lett.* 5533 (1984)
- 19) 二級水酸基の選択的スルホニル化にも成功している。この方法で二置換体の合成も出来る。これに関する文献は以下記載。
- a) K. Fujita, S. Nagamura, T. Imoto, *Tetrahedron Lett.* 5673 (1984)
- b) K. Fujita, S. Nagamura, T. Imoto, T. Tahara, T. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 3233 (1985)
- c) K. Fujita, T. Tahara, T. Imoto, T. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 2030 (1986)
- d) K. Fujita, T. Tahara, S. Nagamura, T. Imoto, T. Koga, *J. Org. Chem.* **52**, 636 (1987)
- 20) 一級水酸基異種二置換 (スルホニル化) の例は以下記載。
- a) I. Tabushi, T. Nabeshima, H. Kitaguchi, K. Yamamura, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 2017 (1982)。置換位置は不明。混合物と思われる。
- b) K. Fujita, A. Matsunaga, T. Imoto, K. Hirotsu, S. Kamitori, T. Higuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 1790 (1985)
- c) K. Fujita, A. Matsunaga, Y. Ikeda, T. Imoto, *Tetrahedron Lett.* 6349 (1985)
- d) K. Fujita, H. Yamamura, T. Imoto, *J. Org. Chem.* **50**, 4393 (1985)
- e) I. Tabushi, Y. Kuroda, M. Yamada, H. Higashimura, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 5545 (1985)
- f) I. Tabushi, Y. Kuroda, T. Mizutani, *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 4514 (1986)
- 21) a) R. Breslow, J. G. Doherty, G. Guillot, C. Lipsey, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 3227 (1978)
- b) R. Breslow, P. Bovy, C. L. Hersh, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 2115 (1980)
- 22) a) I. Tabushi, Y. Kuroda, A. Mochizuki, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 1152 (1980)
- b) I. Tabushi, Y. Kuroda, *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 4580 (1984)