総説

ジペプチド結晶場による分子認識

小倉 克之

千葉大学工学部応用化学科

(〒263 千葉市稲毛区弥生町 1-33)

Molecular Recognition by Crystalline Dipeptides

Katsuyuki OGURA

Chiba University, Faculty of Engineering, Department of Applied Chemistry

(1-33 Yayoicho, Inage-ku, Chiba-shi, 〒263)

A distinct feature of a dipeptide is a straight structure bearing an amino group at one terminal and a carboxyl group at another terminal because a hardly rotatable peptide linkage exists at its center. As a result, dipeptide molecules are arranged in a two-dimensional layer.

On stirring crystalline (*R*)-phenylglycyl-(*R*)-phenylglycine (**1**) and isopropyl phenyl sulfoxide (**2a**) in the presence of water, (*S*)-**2a** molecules widened the channel between the peptide layers to be accommodated under asymmetric recognition. The driving forces of this accommodation are hydrogen bonding between H_3N^+ group and sulfinyl group, phenyl-phenyl edge-to-face interaction, and $CH-\pi$ interaction of the isopropyl of **2a** with the phenyl of **1**. (*R*)-Methyl phenyl sulfoxide was stereo-selectively intercalated into crystalline **1**. These phenomena were also observed by the peptide (**1**)-deposited quartz-crystal microbalance.

In contrast with **1**, (*R*)-(1-naphthyl) glycyl-(*R*)-phenylglycine (**5**) always requires an appropriate guest molecule to maintain a crystalline structure because relatively large naphthyl group disturbs contraction of the peptide layers. Indeed, the dipeptide (**5**) forms the crystals including a guest molecule (an alcohol, an ether, or sulfoxide) on crystallization from methanol containing the guest. It is noteworthy that the guest exchange is possible by simply stirring the inclusion crystals with other guest molecules in carbon tetrachloride. The layer arrangement in these inclusion crystals was revealed by single-crystal X-ray analysis.

1 はじめに

“有機分子が有機分子を認識する”ことは、生体内の様々な受容体による基質の認識に代表される。これらの認識には水素結合や疎水性相互作用という弱い分子間力が重要であり、様々な方面から研究が行われてきた。もちろん、多くの有機反応や触媒反応でも分子間相互作用がその立体選択性や反応速度に重大な影響を及ぼすことは、周知のとおりである。疎水性相互作用として片づけられているものを詳細に眺めると、①芳香環が平行に並んで作用をする $\pi-\pi$ スタッキング相互作用¹⁾、②ベンゼン環とベンゼン環が直交して働く edge-to-face 型相互作用²⁾、③ベンゼン環とアルキル基の水素との間に働く $CH-\pi$ 相互作用³⁾、④アルキル基同士の間に働く London 分散力、を挙げることができる。

有機分子と有機分子との相互作用に関する研究の多くは、有機分子を認識できる空孔（分子認識場）の構築とその分子認識能の検討に始まる。分子認識場の設計として、まずシクロデキストリン、クラウンエーテル類、クリプタンド、シクロファン、カリックスアレーンといったホスト分子を挙げることができる。これらは、ゲスト分子を認識できるほぼ大きさの決まった空孔をあらかじめ備えており、いわゆる「かぎ(鍵)と鍵穴」モデルである。

一方、分子が一定のパターンに基づいて集合体を形成すると、個々の分子では見られない新しい機能が生まれる⁴⁾。分子の組織化であり、水素結合を利用した尿酸⁵⁾やデオキシコール酸誘導体⁶⁾結晶場にその例を見ることができる。分子集合体による分子認識では、ゲスト分子に応じて柔軟にその組織を変化させ、ゲストに見合う空

Fig.-1 “Flexible” model for receptors.

孔を用意することが多く、「柔軟な分子認識場」モデル (Fig.-1) となる。

分子集合体を形成するための駆動力として、前述の水素結合のほか、金属への配位結合や塩形成などが考えられる。たとえば、 $L_2Pd(NO_3)_2$ ($L=1,2$ -diaminoethane) と 2 個の 4-ピリジル基を有する配位子との反応では、分子認識能を有する大環状二核あるいは四核錯体が自己組織化する⁷⁾。また、アミノ酸やペプチドは両性化合物であり、塩形成による分子集合体を与えることができる。そこで、我々はジペプチドの特異な性質に着目し、その分子集合体による分子認識空孔（ホスト）の形成と基質（ゲスト）との分子間相互作用についても研究を行ってきた。ジペプチド分子は、分子中央のアミド部位は平面性が大きく、剛直な直線分子と見なすことができる。また、末端 COO^- と他分子の末端 $+NH_3$ とのイオン結合（塩形成）で配列でき、分子集合体を構築できる。

2 (R)-フェニルグリシル-(R)-フェニルグリシン結晶場の分子認識

(R)-フェニルグリシル-(R)-フェニルグリシン (1) は、水にも有機溶媒にも溶けないジペプチドで、たいへん密にパックされた固体（結晶）である。

1 を水に懸濁し、アルキルフェニルスルホキシド (2) 共存下室温でかくはんすると、スルホキシドが不斉認識を伴って取り込まれる⁸⁾ (Table-1 参照)。

(S)-イソプロピルフェニルスルホキシド (2 a) を不斉認識して取り込んだ包接結晶では、単結晶が得られ、その構造を X 線解析で明らかにできた。ジペプチドは層を形成し、その層間（チャンネル）に 2 a を取り込んでいる (Fig.-2)。

ジペプチド層のみを横 (b 軸) から見ると、Fig.-3 のようになる。層形成には、ジペプチド分子間の COO^- 基と $+NH_3$ 基との塩形成はもちろん、塩形成によって

Table-1 Inclusion of sulfoxides by crystals of 1.^a

Sulfoxide (2)		The sulfoxide included in 1	
		Yield/%	ee/%
-SOCH(CH ₃) ₂	(2 a)	73	81 (S)
-SOC(CH ₃) ₃	(2 b)	83	60 (S)
-SOCH ₂ CH ₂ CH ₃	(2 c)	0	—
-SOCH ₂ CH ₃	(2 d)	0	—
-SOCH ₃	(2 e)	35	92 (R)

^a A sulfoxide (ca. 2 mmol) was stirred with 1 (1 mmol) in the presence of water (2 mL) at room temperature.

Fig.-2 Perspective view down the stacking axis (z) for the inclusion complex of dipeptide (1) and (S)-2 a.

Fig.-3 Side view for the layers of dipeptide (1). (a) the front (wire model). (b) the back (space-filling model).

隣接したフェニル基間の edge-to-face 型 $CH-\pi$ 相互作用も重要である。このように、ジペプチド (1) は、層を形成するのに極めて都合の良い構造をしたジペプチドであると言える。

さらに、スルホキシドを取り込んだ包接結晶ををクロロメタンで洗浄すると、スルホキシドを取り出せる。

Fig.-4 Change of layer distance during the insertion of (*S*)-2 a into crystalline dipeptide (1).

残ったジペプチドの粉末 X 線回折パターンは、スルホキシドを取り込む前のものと一致した。このパターンには、7.0 Å と 7.8 Å の層間隔に相当するピークがみられ、スルホキシドを取り込んだ結晶の層間隔 (13.0 Å) は消失した。このようなことから、1 の結晶場は、その層間隔を広げ、スルホキシドを取り込み、有機溶媒による洗浄でスルホキシドを放出し、層間をもとに縮めることが分かった (Fig.-4)。

スルホキシドを取り込む駆動力は、Fig.-5 に示すように、ジペプチドの $+NH_3$ 基とスルホキシド酸素の水素結合、ジペプチドのフェニル基とスルホキシドのフェニル基との間の edge-to-face 型 CH- π 相互作用、およびスルホキシドのイソプロピル基とフェニル基の CH- π 相互作用である。

メチルフェニルスルホキシド (2 e) も同様に 1 の結晶場に取り込まれるが、優先的に取り込まれる立体配置は *R* である (Table-1)。エチルフェニルスルホキシド (2 c) は、単に水共存下でかくはんするだけでは 1 の固相に取り込まれない。しかし、水の代わりにヘキサンを共存させてかくはんすると、1 の固相中に取り込まれる。水共存下では水素結合による駆動力が固相内外で相殺されるためであり、エチル基とジペプチドフェニル基との

Fig.-5 ORTEP view for one molecule of (*S*)-2 a and three molecules of dipeptide (1) which contact with the (*S*)-2 a.

Table-2 Inclusion of sulfoxide (3) by crystals of 1.^a

Sulfoxide (3)	The sulfoxide included in 1	
	Yield/%	ee/%
-CH ₂ SOCH ₃ (3 a)	64	7 (<i>S</i>)
CH ₃ - -CH ₂ SOCH ₃ (3 b)	0	—
CH ₃ O- -CH ₂ SOCH ₃ (3 c)	0	—
F- -CH ₂ SOCH ₃ (3 d)	62	93 (<i>S</i>)
Cl- -CH ₂ SOCH ₃ (3 e)	35	93 (<i>S</i>)

^aA sulfoxide (ca. 2 mmol) was stirred with 1 (1 mmol) in the presence of water (2 mL) at room temperature.

CH- π 相互作用がイソプロピル基に比べて、弱いと解釈できる。医薬 (たとえば、プロプラノロール⁹⁾ のような β -ブロッカー) や農薬 (たとえば、フェンバレーイト¹⁰⁾ のようなピレスロイド) で、イソプロピル基を有する化合物が多い事実と一致した現象である。

ベンジルメチルスルホキシドおよびその *p*-置換体 (3) で、興味ある挙動が見られる¹¹⁾。1 の結晶場による取り込みの結果を Table-2 にまとめたが、ベンジルメチルスルホキシドそのものに取り込まれるものは、ほぼラセミ体である。*p*-置換基が電子求引性基になると、不斉認識率が高くなる。アルキルフェニルスルホキシド (2) のフェニル基では電子求引性スルフィニル基が直結していたが、3 ではそれが無い。*p* 位電子求引性置換基によって、ジペプチドのフェニル基と 3 のフェニル基との間の edge-to-face 型 CH- π 相互作用が大きくなり、不斉認識率が高くなったと考えることができる。

3 水晶発振子にキャストした (*R*)-フェニルグリシル-(*R*)-フェニルグリシン層による分子認識

(*R*)-フェニルグリシル-(*R*)-フェニルグリシン (1) 微結晶をクロロホルムに分散させたのち、この懸濁液を水晶発振子上にキャストして、固定化できる¹²⁾。水中で様々なゲスト化合物を添加すると、ゲスト分子がキャストした1の層に吸着する様子が発振子の振動数の減少(キャスト層の重量増加)で観測できる。たとえば、メチルフェニルスルホキシドの添加では *R* 体の方が *S* 体よりも振動数が大きく減少し、吸着量が多いことが示された。

イソプロピルフェニルスルホキシドは他のアルキルフェニルスルホキシドに比べて多量に吸着する。飽和吸着量はジペプチド分子とほぼ等モル量となり、前項の取り込み実験と同一の結果となった。この発振子に固定化したジペプチドは、ジペプチド単独の結晶場とは異なった挙動もする。アルコール類の吸脱着も観測された。1-ノナノールと2-ノナノールが、5-ノナノールに比べてよく吸着される。1-フェニルエタノールでの吸着では、不斉認識はほとんど観測されない。

ジペプチド固定化発振子を *L*-ロイシン誘導体 (4 a) 水溶液に入れ、液温を徐々に上昇させた。温度の上昇とともに、振動数が減少(吸着量が増加)し、4 a がジペプチド層に取り込まれていることが分かった。粉末X線回折測定から、層間隔は 12 Å に広がっていることが確

Fig.-6 Schematic illustration for molecular recognition process of dipeptide (1)-deposited quartz-crystal microbalance.

認されたが、室温に下げても 4 a は放出されない。アラニンやバリン誘導体 (4 b と 4 c) でも同様の立体特異的な認識が見られたが、フェニルアラニンやグリシン誘導体は取り込まれなかった¹³⁾。

L-ロイシン誘導体 (4 a) を取り込んだキャストジペプチドをメタノールで洗浄すると、4 a を除去できる。しかし、ジペプチドの層間隔は減少せず、発振子にキャストしたことによる特異性と解釈される。4 a を脱着したジペプチド固定化発振子を再び水中に浸し、4 a の *L*-体と *D*-体をそれぞれ別々に加えると、両者とも吸着した。しかし、吸着飽和後、水を新しくすると、*D*-体のみが脱着し、*L*-体はほとんど脱着しなかった。したがって、*L*-体でインプリントしたジペプチド結晶の層間は *L*-体を強く吸着することが分かった。

4 (*R*)-(1-ナフチル)グリシル-(*R*)-フェニルグリシン結晶場による分子認識

(*R*)-フェニルグリシル-(*R*)-フェニルグリシン (1) のフェニル基を 1-ナフチル基に代えると、ナフチル基同志の立体反発によって層間隔を縮小することはできず、層(結晶)構造を保つには常に何らかのゲスト分子の存在が必要になる。

ジペプチド (1) の層形成には塩形成によって隣接したフェニル基間の edge-to-face CH- π 相互作用も重要であったが、ナフチル基に置換することにより、この相互作用が弱まり、より柔軟に層構造になることも期待される。

(*R*)-(1-ナフチル)グリシル-(*R*)-フェニルグリシン (5) をメタノールから再結晶すると、メタノールを包接して結晶化する。このような現象は 1 では全く観測されない。先に予想したように、層間にメタノール分子を包接して結晶構造が維持されたためであろう。粉末X線回折の結果、層間隔は 11.3 Å であった¹⁴⁾。

5 のメタノール溶液に他のアルコールを加えて放置すると、包接結晶が析出した。¹H-NMRと元素分析の結

Table-3 Kinetic parameters of binding (k_1) and dissociation (k_{-1}) of 4 a into the 1 aggregates on quartz-crystal microbalance at 25°C.

Host	Guest	$k_1/\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$	$k_{-1}/10^{-3} \text{s}^{-1}$	$K_a/\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$
Non-imprinted 1	<i>L</i> -4 a	8.7	2.6	340
	<i>D</i> -4 a	7.2	2.2	330
1 imprinted with 4 a	<i>L</i> -4 a	0.011	0.00113	9700
	<i>D</i> -4 a	0.017	0.14	86

Fig.-7 Steric repulsion between naphthyl groups disturbs the contraction of dipeptide (5) layers.

Table-4 Inclusion of alcohols by dipeptide (5)^a.

Guest	Guest/% in complex	Layer distance/Å
	75	11.9
	97	11.9
	13 ^b	—
	83	13.3
	95	13.3
	n.i. ^c	—
	n.i. ^c	—
	91	14.4

^aCrystallization of **5** from methanol and guest (1 : 1 vol/vol). ^bH₂O (162) and MeOH (18) were also included. ^cNot included.

果から、ジペプチドに包接されているゲスト分子の比率を求め、Table-4 に示した。アルコール分子だけでなく、常に水分子やメタノール分子も包接されている。アルコールのアルキル基がかさ(嵩)高くなるにつれて層間が広がるが、*t*-Bu 基では空孔に入りにくくなる。アルコール包接体は、減圧下で 100 °C で 2 h 加熱すると、層を支えていたアルコールが除去されてアモルファスとなることが粉末 X 線回折パターンから示された。

直鎖状アルコールでは、炭素数が 5 以上になると取り込まれなくなる。一方、5-ヘキセン-1-オールは包接さ

Table-5 Inclusion of alcohols by dipeptide (5)^a.

Guest	Guest/% in complex	Layer distance/Å
	87	14.1
	95 ^b	14.1
	63	13.3
	67 ^c	13.1

^aCrystallization of **5** from MeOH containing a benzyl alcohol. ^b14 % *ee*. ^c41 % *ee* (*R*).

Fig.-8 Layer structure of the inclusion complex of dipeptide (5) and allyl alcohol.

れ、二重結合とホスト化合物との間に弱い相互作用があることが示唆された。ベンジルアルコールとその α -アルキル置換体では、Table-5 に示のように、層間隔は広がるが、アルキルアルコールの場合と異なって、 α 位にメチル基が増えるにつれ、その層間隔が狭くなる。不斉中心を有する 2-メチル-1-フェニル-1-プロパノールは、*R* 体が優先的に包接された。ここでも、 α 位にメチル基の多い方が不斉認識が大きい。これらの事実から、アルキル基とジペプチドのベンゼン環との間の CH- π 相互作用がこれらの分子認識に関与している可能性が強い¹⁵⁾。

アリルアルコールを包接した **5** の単結晶を与えた。この X 線解析で、室温では大きな熱振動のため完全な

Table-6 Inclusion of an ether by dipeptide (5)^a.

Ether	Guest/% in complex	Layer distance/Å
Et ₂ O	56 ^b	12.14
<i>i</i> -Pr ₂ O	—	—
THF	100	12.2
THP	101	12.6
Dioxane	88	12.3
MeOCH ₂ CH ₂ OMe	98	12.7
MeO(CH ₂ CH ₂ O) ₂ Me	46	12.1
EtO(CH ₂ CH ₂ O) ₂ Et	42	12.2

^aCrystallization of **5** from MeOH-an ether^bMeOH (44) was also included.

データが得られなかったが、-50℃で完全な解析ができた。結果を Fig.-12 に示した。ジペプチド (**5**) が層を形成していること、その層は 1 の層とは異なり、ジペプチドが完全に直線状ではなくジグザグ構造をとっている、そしてアリルアルコールがジペプチドのフェニル基とナフチル基の間の空間に包接されていることが明らかとなった。

5 のメタノール溶液に種々のエーテルを加えて放置しても、包接結晶が析出した¹⁶⁾。Table-6 に示したように、鎖状エーテルよりも環状エーテルの方が包接されやすく、また、エーテル錯体を減圧下で加熱しても結晶形に変化は見られず、ホスト-エーテル分子間にかなり強い相互作用があることが明らかとなった。

エーテル部位が増えた 1,2-ジメトキシエタンでは同様の 1:1 包接錯体が得られたが、ジエチレングリコールのジメチルあるいはジエチルエーテルではジペプチドと 1:2 で結晶化した。この現象の解釈については、後述する。

アルコール部位とエーテル部位を併せ持つ 2-エトキシエタノールも包接結晶 (2-エトキシエタノール、メタノールおよび水をそれぞれ 1 分子ずつ包接) を与えた。粉末 X 線回折から層間隔は 11.0 Å とこれまでにない小さい値となり、かなり密にパックした結晶であることが示された。単結晶も得られ、X 線構造解析ができた。ジペプチド分子は、a 軸方向に塩形成により配列し、ジグザグ構造をとっている。上下のナフチル基同士またはフェニル基同士が交互に入り込んで、パッキングして層間を縮めている。

このジペプチドの塩形成に 2-エトキシエタノールのアルコール部位とエーテル部位が関与 (Fig.-12 (c) 参照)、ナフチル基とフェニル基との近づきで、ジペプチド配列形が決定されたと見なせる¹⁶⁾。そして芳香環で囲まれた空間にエトキシエタノールが、ベンゼン環で囲まれた空間にメタノールと水がそれぞれ 1 分子ずつ包接

(a) View from c-axis without guest molecules for clarify. (b) View from a-axis. (c) Partial structure for salt formation.

Fig.-9 X-ray crystal structure of the inclusion complex of dipeptide (**5**) and EtOCH₂CH₂OH.

Table-7 Inclusion of a sulfoxide by **5**^a.

Sulfoxide	Sulfoxide in complex		Layer distance/Å
	Yield/%	ee/%	
-SOCH ₃	95	88 (S)	13.7
-SOCH ₂ CH ₃	57	14 (S)	n.d. ^b
-SOCH(CH ₃) ₂	58	18 (S)	n.d. ^b
Me--SOCH ₃	78	90 (S)	14.5
F--SOCH ₃	90	86 (S)	14.1
Cl--SOCH ₃	93	89 (S)	n.d.
-CH ₂ SOCH ₃	70	4 (S)	12.9
F--CH ₂ SOCH ₃	65	87 (S)	13.4

^aCrystallization of **5** from water containing a sulfoxide (4 mol equiv). ^bNot determined.

されている。

ジペプチド (**5**) を水に溶かし、アルキルフェニルスルホキシド (ラセミ体) を加えると、スルホキシドを包接した結晶が析出する。結果を Table-7 にまとめたが、アルキル基が大きくなると、包接率と不斉認識率 (ee) が低下する。メチルフェニルスルホキシドでは、S 体が高い立体選択性で包接された。この様な現象は、ジペプチド (**5**) により形成される固相の包接空間が 1 に比べて小さくなったことで説明される。

メタノールを包接した **5** 固体を四塩化炭素に懸濁させ、メチルフェニルスルホキシドのラセミ体とかくはんした (40℃/7 d) ところ、(S)-メチルフェニルスルホキシドがメタノール分子と置換 (57 % ee) した。このように、ジペプチド (**5**) のゲスト包接空間は、ゲスト交換

が可能である。メタノール包接の5固体を THF 中でかくはんすると、メタノールが THF に完全に交換する。また、X 線回折で構造が明らかになっている 2-エトキシエタールを包接した5の結晶も THF とのゲスト交換を受ける。層間隔は、10.9 Å から 12.3 Å に拡大する。この様に、5の結晶配列は、ゲスト分子により柔軟に構造を変化させる。

5 ジペプチド固相によるジスルホキシド体の包接

ジペプチドの配列によって生まれる取り込み空間は、先に示した Fig.-1 から明らかなように、層間にはゲスト分子2つ分の空間が存在することになっている。1の取り込み空間にメチルフェニルスルホキシドが包接された場合、上下2個のスルホキシド分子を連結させても、本空間に包接できると考えられる。そこで、3種のジスルホキシド(6~8)を合成し、層間への取り込みを検討した。

まず、ジペプチド(1)を水に懸濁させて取り込みを行ったところ、(R, R)-6を高収率かつ高立体選択的に取り込んだ。しかし、7と8では取り込み錯体は得られなかった¹⁷⁾。これは、ジペプチドの層構造 (Fig.-1)

Table-8 Inclusion of disulfides (6~8) by dipeptide (1 and 5)

Disulfide	in 1		in 2	
	Yield/%	ee/%	Yield/%	ee/%
6	73	91(R,R)	19	2(S,S)
7	32	<1(S,S)	42	88(S,S)
8	37	6(S,S)	48	85(S,S)

Fig.-10 Imaginary arrangement of the layers of dipeptide (5)

からの予想と完全に一致する。一方、ジペプチド(5)をクロロホルムに懸濁させたところ、(S, S)-7と(S, S)-8を高立体選択的に取り込んだが、6はほとんど包接されなかった。

このように、1と5が包接できるジスルホキシドの構造を異にする。これは、Fig.-10に示すように層の重なり方がジペプチド(5)では異なり、包接空間の形が異なるためと解釈できる。

6 おわりに

以上述べてきたように、ジペプチド結晶場は末端アミノ基と他分子の末端カルボキシル基との塩形成をもとに、分子集合体を形成する。この分子集合体は層構造をなし、その層間に種々の分子(ゲスト)を取り込んで包接する。包接ゲスト分子の形状に特異性がみられ、またその形状にしたがって層構造を変化させる。まさに、柔軟な分子認識場モデルとなる。今後、これらの分子認識場から反応場への展開が期待される。

本研究は、研究室のスタッフ(藤田 誠講師, 赤染元浩助手)ならびに引用文献に記載の多くの学生諸君の努力の成果である。また、東工大の岡畑恵雄先生(安永浩一君)との共同研究の結果についても引用させていただいた。稿を閉じるにあたり、以上の方々に感謝の意を表したい。

[平成6年(1994年)5月6日受理]

文 献

- 1) C.A. Hunter, J.K.M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 5525 (1990) およびその引用文献
- 2) W.L. Jorgensen, D.L. Severance, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 4768 (1990) およびその引用文献
- 3) M. Nishio, M. Hirota, *Tetrahedron*, 45, 7201 (1989); 廣田 稔, 西尾元宏, *化学*, 46, 592 (1991)
- 4) 日本化学会編, “化学総説 No. 40, 分子集合体—その組織化と機能”, 学術出版センター (1983)
- 5) 竹本喜一, “包接化合物の化学” 東京化学同人 (1969); K. Takemoto, “*Inclusion Compounds*”, Academic Press, London (1984). vol. 2, p. 47
- 6) E. Giglio, “*Inclusion Compounds*”, Academic Press, London (1984). vol. 2, p. 207
- 7) M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 5645 (1990); M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *Tetrahedron Lett.*, 32, 5586 (1991); M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *Chem. Lett.*, 1991, 1031; M. Fujita, S. Nagao, S. Iida, K. Ogata, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 1574 (1993); M. Fujita, Y.J. Kwon, S. Washizu, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 1151 (1994); M. Fujita, F. Ibukuro, H. Hagihara, K. Ogura, *Nature*, 367, 720 (1994)
- 8) K. Ogura, T. Uchida, M. Noguchi, M. Minoguchi, A. Murata, M. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, 31, 3331 (1990)
- 9) A.M. Barrett, V.A. Cullum, *Brit. J. Pharmacol.*,

- 34, 43 (1968)
- 10) T. Matsuo, T. Nishioka, M. Hirano, Y. Suzuki, K. Tsushima, N. Itaya, N. Yoshioka, *Pesti. Sci.*, 11, 202 (1980)
- 11) 小倉克之, 野口 誠, 藤田 誠, 日本化学会第 58 春季年会, 講演予稿集Ⅱ, p. 1458 (1989)
- 12) 岡畑恵雄, 安永浩一, 小倉克之, 日本化学会第 61 春季年会, 講演予稿集Ⅱ, p. 2013 (1991)
- 13) Y. Okahata, K. Yasunaga, K. Ogura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 469
- 14) 小倉克之, 澄川敦子, 田中 修, 藤田 誠, 日本化学会第 63 春季年会, 講演予稿集Ⅱ, p. 1264 (1992)
- 15) 小倉克之, 園部龍一, 澄川敦子, 藤田 誠, 日本化学会第 67 春季年会, 講演予稿集Ⅱ, p. 1170 (1994)
- 16) 小倉克之, 澄川敦子, 藤田 誠, 日本化学会第 67 春季年会, 講演予稿集Ⅱ, p. 1166 (1994)
- 17) 小倉克之, 澄川敦子, 藤田 誠, 日本化学会第 65 春季年会, 講演予稿集Ⅱ, p. 231 (1993)
-