シンコナルカロイドの合成

小林 雄一*

糸山 毅

Synthesis of Cinchona Alkaloids

Yuichi Kobayashi* and Tsuyoshi Itoyama

This review summarizes the synthesis of cinchona alkaloids, especially quinine. First, the synthetic efforts done by Rabe, Prelog, and Woodward are briefly mentioned. Described next are the achievements of Uskoković in 1970 s, who found useful stereoselective transformations, introduced key intermediates, and established transformation of homomeroquinene to quinine, though as a mixture with quinidine. Then, the first completely stereoselective synthesis of quinine published by Stork in 2001 is presented, in which the key step is a stereoselective reduction of the substituted tetrahydropyridine (imine) to the piperidine by using NaBH₄. Finally, syntheses of quinine and quinidine published by Jacobsen and by us are presented, both of which feature the stereoselective formation of the epoxide moiety on one of the side chains attached to the piperidine and subsequent intramolecular epoxide ring opening with the piperidine nitrogen, while the construction of the piperidine ring and the stereoselectivities accompanied with are different each other.

Key words: cinchona alkaloids, quinine, quinidine, cichonidine, cinchonine, total synthesis, stereoselective, allylic substitution

はじめに

図1に掲げたシンコナルカロイドの中で、キニーネ1は抗マラリア剤として重要な医薬品の1つである。一方、シンコナルカロイドの特異な構造は不斉合成触媒を創製する魅力的な素材である。これらの研究を進展させるため合成法の開発は重要な研究課題であり、多くの合成化学者が50年以上も前からこの課題に取り組んできた。だが、立体選択的な合成は最近 Stork, Jacobsen,

そして我々の研究グループによって達成されたばかりである¹⁾。この総説ではキニーネを中心にシンコナルカロイドのこれまでの合成法を整理し、合成上の問題点について言及した。なお、Storkの合成法をカバーしている内林の総説^{1b)}にはキニーネにまつわる興味深い話も満載していて楽しく読める。

1. 合成研究の概要

1918年、Rabeはキニーネ1を酸性条件下、加熱するだけで得られるキノトキシン5から1の再構築を試み、1と2の混合物を合成したと報告した(スキーム1)。1943年、Prelogは5をさらに分解したホモメロキノネン8から5に戻す方法を発表した(スキーム2)。そして、上述したRabeの変換反応を引用して、1の形式的合成を達成したと結んだ。翌年、Woodwardは8を合成し、それを5に変換した(スキーム3)。1に由来しない化合物(キノリン誘導体)から出発している点でPrelogとは一線を画す研究であり、当時のマスコミはこの合成を「キニーネの初めての合成」として大々的に取り上げた。1970年代に入ってUskokovićが多くの業績を残した。主なものを選ぶとスキーム4-6になろう。しかし、すべての不斉中心を立体選択的に構築するまでには至らなかった。Woodwardと同じ頃、Storkもキニーネの合成を研究していたが²⁾(1946年)、立体選択的な合成法を

Fig. 1 Cinchona alkaloids.

* 東京工業大学大学院生命理工学研究科

* Department of Biomolecular Engineering, Tokyo Institute of Technology

完成させるまで50年以上の歳月を要した。2001年に発表された論文(スキーム12)の中で、彼はPrelogとWoodwardの形式的なキニーネ合成のよりどころとなっているRabeの変換反応(スキーム1)に触れ、関連する論文を引用しつつこれを疑問視する見解を述べている。その後、2004年にJacobsenと我々のグループが相次いで1と2の合成に成功した(スキーム14, 17, 18)。以下、これらの合成を中心にして解説する。

Scheme 1 Ambiguous reconstruction by Rabe.

2. 初期の研究(～1945)

1918年、ドイツの化学者Rabeはキニーネ1を硫酸処理して得たキノトキシシン5から1を再構築したと発表し³⁾(スキーム1)、現在に至るキニーネ合成の幕が切って落とされた。彼は5をN-ブロモ化し、これをアルカリで処理して6と7との混合物に誘導した。エノレートアニオンの窒素原子上での $\text{S}_{\text{N}}2$ 型置換反応である。そして、この混合物をアルミニウム粉末を使って還元して1と2を合成した。

Scheme 3 Synthesis of quinotoxine by Woodward and Doering.

Scheme 2 Interconversion of the key compounds by Prelog.

それから25年後の1943年、Prelogはキノトキシシン5のキノリン環をBeckmann転位を使って除去し、ホモメロキニーネ8を合成した⁴⁾(スキーム2)。続いて8とキニーネ酸エチル10とをClaisen縮合し、脱炭酸を行い5に再変換した⁴⁾。論文の中で彼は上述したRabeの合成法を引用し、8から1を合成したと述べた。

翌年(1944年)、Woodwardはイソキノリン11から5をラセミ体として合成し、それを光学分割した⁵⁾(スキーム3)。立体選択性に欠けるステップ(12→13+トランス異性体)を含んでいるが、キニーネに由来しない出発物質を使って合成を行った初めての研究であった。

Scheme 4 Major results by Uskoković (part 1): Successful reconstruction of quinine with quinidine.

Scheme 5 Major results by Uskoković (part 2): A new approach to quinine and quinidine.

Scheme 6 Major results by Uskoković (part 3): Another approach to quinine and quinidine.

3. 1970 年代の研究

この年代, Hoffmann-La Roche 社の Uskoković が多くの成果を挙げている。2001 年, Stork は自身の論文の中で Rabe の変換反応(スキーム 1)の信憑性について疑問を投げかけているが, Uskoković はこの変換について直接的な言及を避けつつも, 「After extensive experimentation with different halogenating agents」と前置し, *N*-クロロ化(NaOCl)した塩素を C8 炭素に転位させ, その後 H_3PO_4 中で 20 時間反応させて 6 と 7 の混合物を合成した⁶⁾(スキーム 4)(なお, Rabe は NaOBr を使って 5 を *N*-ブロモ化し, それをアルカリ処理して 6 と 7 を合成している³⁾)。最後にこの混合物を DIBAL 還元すると 1 と 2 の混合物を生成した。こうして, 6 と 1 および 7 と 2 は合成上, 等価になったが, 6 と 7 は室温, 有機溶媒中で簡単に異性化して約 1:1 の混合物になってしまう。よって, 6 を合成目標にすることは現実的でない。なお, 6 と 7 の混合物をエーテル溶液から結晶化すると 7 が選択的に得られ(収率 62%), これを 2 へ変換することは可能であった。

こうして Prelog と Woodward のキノトキシシン 5 は確実にキニーネ 1 へと変換できることが証明されたが(ただし, 1 と 2 の混合物), 論文の発表された時期を無視してたどり着いた奇妙な結論である。

Scheme 7 Oxidative degradation of quinine to meroquinene ester.

これまで解説してきた研究では, ホモメロキニネン 8 からキノトキシシン 5 あるいはキニーネ 1 への変換がテーマであった。Uskoković もそうであったが, 彼は 1 を 2 回酸化して得られるメロキニネン誘導体⁷⁾(スキーム 7)から 1 を再構築する研究も行っていた⁸⁾。まず, メロキニネンのメチルエステル 16b にアニオン 17 を反応させ, 生じた C8 ケトン 18 を還元・アセチル化してアセテート 20 を合成した(スキーム 5)。そして, これを AcOH , AcONa 存在下ベンゼン中で 14 時間加熱して 22 と 23 の混合物を合成した。AcO 基が脱離し, 生じた電子不足オレフィン 21 にピペリジン環内の窒素が求核攻撃した結果である。さらに別ルートで合成した 21 を使ってこの点を確認してもいる。なおヒドロキシル体 19 の脱水(AcOH , benzene, reflux, 29–60 時間)は遅いようである。最後にこの混合物を $\text{O}_2/t\text{-BuOK}$ 条件下で

酸化的にヒドロキシル化するとキニーネ 1 とキニジン 2 が生成した。それぞれの収率は 26%, 47% であった。エビ体が生じなかったことから, このヒドロキシル化は立体選択的に進行したことになるが, この選択性は天然の 1 と 2 から水酸基を除去して得た 22 と 23 を使って慎重に確かめられている(1, 69%; 2, 74%)。

Gates も同時期, 同じ内容の論文(オレフィン 21 を経由する 1 と 2 の合成)を発表している⁹⁾。なお, クロマトグラフィーを用いて 1 と 2 を分離・精製することは可能であるが, デオキシ体 22 と 23 の分離は難しい。

Uskoković はスキーム 5 の合成研究と同時にメロキニネン誘導体のラセミ体の合成も行っている^{10, 11)}(スキーム 8, 9)。

結局, オレフィン 21 の分子内環化(スキーム 5)は 22

Scheme 8 Synthesis of meroquinene derivative by Uskoković.

Scheme 9 Improved synthesis of meroquinene by Uskoković.

と 23 の混合物を与えてしまったが、次のヒドロキシル化が立体選択的に進行することを見出した点は大きい。一歩進めて言うならば、21 の分子内環化のジアステレオ選択性を向上させる手段さえ確立できれば、1 と 2 の初の立体選択的な合成を達成できたはずであった。しかし、こうした考えとは裏腹に、その後の研究者たちは 2 の前駆体であるメロキニネン 16 をターゲットにした。なお、ページ数の制限から 16 の合成は文献¹²⁾を載せるにとどめた。

Uskoković はエポキシ基の分子内開環を特徴とする合成法も発表している⁸⁾(スキーム 6)。まず、スキーム 5 のケトン 18 をラジカル条件化で臭素化し、それを NaBH₄ 還元するとプロモヒドリンが生じ、それが同条件下でさらに反応してエポキシド 24 になった。24 はエポキシ基の立体化学に関する混合物である。続いて DIBAL を使ってピペリジン環上の窒素の保護基(Bz 基)を外した。こうして生じた 25 を toluene/EtOH 中、24 時間加熱還流するとスキームに示したように反応し、キニーネ 1 を含むすべてのジアステレオマーが生成した。

この他、キヌクリジンアルデヒド 26 とキノリンアニオン 11 を反応させてキニーネ骨格を構築しているが、この場合も生成物は立体異性体の混合物であった¹³⁾(スキーム 10)。キニノン 6 とキニジノン 7 間の異性化が早いこと⁶⁾を考慮すると、アルデヒド 26 の立体選択的合成は不可能に思える。

Scheme 10 Another result of Uskoković.

4. キニーネのはじめの立体選択的な合成

Uskoković の研究から 30 年が経過した 2001 年、Stork は全く新しい合成ルートで 22 を合成し、それをヒドロキシル化して 1 のすべての不斉中心を初めて立体選択的に構築した¹⁴⁾(スキーム 11)。22 の前駆体 27 のピペリジン環には 3 つの側鎖がすべて熱力学的に安定なエクアトリアルに配置されていて(図 2)、無理をしないで合成で

Scheme 11 An idea of Stork for a stereoselective synthesis of quinine.

Fig. 2 The precursors of quinine developed by Uskoković and Stork.

きると考えたのであろう。共著者の中には 1980 年代のポストクの名前がクレジットされていて、かなり前からこのアイデアを温めていたことがうかがえる。

Stork の合成法¹⁴⁾を詳細に眺めてみよう(スキーム 12)。ラクトン 28 はラセミ体として合成(ブテノリドへの 1,4-付加)した後、光学分割して調製している。当初、28 をアルキル化して 30 を得ようとしたが、うまくいかず、5 ステップかけて変換した。30 からテトラヒドロピリジン 32 への変換は一直線。そして、32 を NaBH₄ 還元すると立体選択的にピペリジン 33 が生成した。続いて TBDPS 基を除去し、メシル化した。この場合、ピペリジンの窒素原子は無保護であり、常識的には窒素原子が優先的にメシル化されるはずであるが、この化合物では水酸基のメシル化が優先した。立体障害のためか。こうして合成した 27 を MeCN 中で加熱すると環化し 22 に変換できた。最後に立体選択的な酸素酸化を行い 1 を合成した。

この方法が完成したため天然のキニーネを超える抗マラリア剤を開発する道が開けた。しかし、冒頭で触れたようにシンコナアルカロイドおよびそのアナログを不斉合成¹⁵⁾に使う場合、キニジン 2 の合成法も確保しておいた方が無難である。しかし、テトラヒドロピリジン 32 からピペリジン 34 (33 の立体異性体)への還元(スキーム 13)について Stork 自身は言及していない。むしろ、する必要がなかったと考える方が素直な見方かもしれない。

5. エポキシドを経由するキニーネとキニジンの立体選択的な合成

5.1 鍵反応について

Stork の合成法が発表されてから 3 年後の 2004 年、Jacobsen¹⁶⁾と我々¹⁷⁾の研究室でキニーネ 1 とキニジン 2 をどちらも立体選択的に合成する合成法を発表した。両者とも Uskoković が 1970 年に発表したエポキシド経由の合成法⁸⁾(スキーム 6)がヒントになった。つまり、この反応がピペリジン窒素による S_N2 型反応であるならエポキシド 38 から 1 が、41 から 2 が得られるはずであり、これらを立体選択的に合成すればよいと考えた(スキーム 14)。そして、エポキシド 38, 41 をオレフィン 35 から合成する計画を立てた。35 はスキーム 5 に出て

Scheme 15 Conversion of diol to epoxide developed by Sharpless.

Scheme 16 A new precursors for quinine 1 and quinidine 2.

除去し、得られた **38** を DMF 中、2 時間加熱 (160–170 °C) して **1** に変換した (**37b** からの収率 66%)。2 も同様に合成した。

その後、我々はアナログの合成をめざした。ところが、DIBAL を用いた *N*-Bz 基の除去はグレードの高い無水条件を必要としたため、技術的な問題ができた。そこで、Bu₄NF を用いて簡単に脱保護できる Teoc 基²⁰⁾ [CO₂(CH₂)₂TMS] にスイッチし、**37c** を合成した。文献^{20b)} に従い、**37c** に Bu₄NF を反応させると Teoc 基は簡単に除去されたが、生成した無保護のピペリジン **38** と Bu₄NF 由来のアミンとの分離が困難であった。精製せずに **38** を加熱して **1** に変換したが、それでも不純物のアミンを完全に除去できなかった。そこで、Bu₄NF の代わりに CsF を用いたところ、脱保護と環化が一挙

に進行し **1** が生成した (スキーム 16)。この場合、カラム精製を厄介にする不純物はなく、精製は容易であった (収率 78%)。2 への変換もスムーズに進行し、精製も簡単であった (収率 75%)。

5.2 Jacobsen と我々のピペリジン中間体 (**35a**, **35b**, **c**) の合成

次に、Jacobsen と我々のピペリジン中間体 **35** の合成について解説する (スキーム 17, 18)。この中間体を高立体選択的に構築することも“キニーネの立体選択的な合成法”として重要な要件であろう。

Jacobsen の合成法: 自らが開発した光学活性な (salen) Al 錯体 **43**²¹⁾ を用いて、**42** と CN(CH₂)CO₂Me との Michael 付加を行うと **44** が生成した (スキーム 17)。この際、4 位の立体選択性は 24:1 であったが、3 位の立

Scheme 17 Synthesis of the Jacobsen's key intermediate **35a**.

Scheme 18 Synthesis of our key intermediate 35c.

体化学はきちんと構築できなかったため、44 を還元して得たピペリドンもまた混合物であり、トランス体が主生成物であった。これをエノレートトラップして目的のシス体 (*cis*-45) に立体反転しようとしたが、選択性は 3:1 でしかなかった。そのため混合物のまま変換を進め、窒素原子を CBz 保護した段階 46 でトランス異性体を分離した。その後、46 から誘導したアルデヒド 47 にクロム試薬を反応させてボレート 49 に変換し、50 との鈴木・宮浦カップリングを行って 35a に誘導した。

我々のピペリジン中間体 35b, c の合成: 我々の研究室では、光学活性体として容易に入手できるモノアセテート 52 に側鎖(特にアルキル基, アルケニル基, アリール基など)を導入する試薬を多数開発し^{22,23)}, それらを用いて従来法では合成困難な 5 員環化合物を合成してきた。例えば、植物のリノレン酸代謝産物²⁴⁾, Δ^{12} -PGJ₂²⁵⁾,

Scheme 19 Synthesis of the substituted piperidine.

(5,6-エポキシプロスタノ A₂) ホスホコリン²⁶⁾など(図 3)。そのような経緯から、キニーネに必要な 2 つの側鎖を (1*R*)-52 に導入後、5 員環をピペリジン環に変換する合成法を考えた²⁷⁾(スキーム 19)。実際に行った 35c の合成ルートをスキーム 18 に掲げた。なお、35b の合成も同様であり、ここでは省略した。

(1*R*)-52 とマロン酸エステルとの反応は Deardorff の方法²⁸⁾に従い, NaH を用いて行った(表 1, entry 1, 0.1 g スケール)。ところが反応スケールを上げていくと, 53 の収率が低下しだした。~1 g スケールの最高収率は 69% であり(entry 2), 50% 以下の時もしばしばあった。おそらく, β 水素脱離²⁹⁾が競争的に進行したためと考え, 目的反応のスピードアップをめざして反応条件を再検討した。その結果, NaH の代わりに *t*-BuOK を用いたところ, 安定した, 再現性と高収率(~90%)を実現できた²⁵⁾(entry 4, 1.5 g スケール)。その後, Claisen 転位を行い 2 つ目の側鎖(後でビニル基に変換)を導入し, 二重結合を切断してジヨード体 56 に変換した。これに TeocNH₂ を反応させると目的のピペリジン 58 になるはずである。だが, 適切な反応条件を見つけれなかった

Fig. 3 Cyclopentanoids synthesized by us from 52.

- 15, 175 (2002); (b) 内林政夫, *ファルマシア*, 38, 234 (2002); (c) H. M. R. Hoffmann, J. Frackenpohl, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 4293; (d) T. S. Kaufman, E. A. Rúveda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 854 (2005)
- 2) G. Stork, S. M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 1053 (1946)
- 3) P. Rabe, K. Kindler, *Chem. Ber.*, 51, 466 (1918)
- 4) M. Proštenik, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta*, 26, 1965 (1943)
- 5) (a) R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 849 (1944); (b) R. B. Woodward, W. E. Doering, *ibid.*, 67, 860 (1945)
- 6) J. Gutzwiller, M. R. Uskoković, *Helv. Chim. Acta*, 56, 1494 (1973)
- 7) (a) W. E. Doering, J. D. Chanley, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 586 (1945); (b) M. R. Uskoković, D. L. Pruess, C. W. Despreaux, S. Shieuey, G. Pizzolato, J. Gutzwiller, *Helv. Chim. Acta*, 56, 2834 (1973)
- 8) (a) J. Gutzwiller, M. R. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 204 (1970); (b) *idem*, *ibid.*, 100, 576 (1978)
- 9) M. Gates, B. Sugavanam, W. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 205 (1970)
- 10) (a) M. Uskoković, J. Gutzwiller, T. Henderson, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 203 (1970); (b) M. R. Uskoković, T. Henderson, C. Reese, H. L. Lee, G. Grethe, J. Gutzwiller, *ibid.*, 100, 571 (1978)
- 11) (a) M. Uskoković, C. Reese, H. L. Lee, G. Grethe, J. Gutzwiller, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 5902 (1971); (b) J. Gutzwiller, H. L. Lee, M. R. Uskoković, *Helv. Chim. Acta*, 55, 1044 (1972); (c) G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt, M. R. Uskoković, *ibid.*, 56, 1485 (1973)
- 12) (a) E. C. Taylor, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 8095 (1974); (b) R. L. Augustine, G. Koletar, *Synth. Commun.*, 4, 161 (1974); (c) R. T. Brown, J. Leonard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 725; (d) S. Takano, M. Takahashi, S. Hatakeyama, K. Ogasawara, *ibid.*, 1979, 556; (e) T. Imanishi, M. Inoue, Y. Wada, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 1551 (1983); (f) R. L. Funk, M. M. Abelman, J. D. Munger, Jr., *Tetrahedron*, 42, 2831 (1986); (g) S. Hanessian, A.-M. Faucher, S. Léger, *ibid.*, 46, 231 (1990); (h) B. Danieli, G. Lesma, M. Mauro, G. Palmisano, D. Passarella, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1, 793 (1990); (i) S. Yoo, K. Y. Yi, S.-H. Lee, N. Jeong, *Synlett*, 1990, 575; (j) A. Barco, S. Benetti, C. De Risi, G. P. Pollini, R. Romagnoli, G. Spalluto, V. Zanirato, *Tetrahedron*, 50, 2583 (1994)
- 13) (a) G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt, M. R. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 5904 (1971); (b) *idem*, *ibid.*, 100, 589 (1978)
- 14) G. Stork, D. Niu, R. A. Fujimoto, E. R. Koft, J. M. Balkovec, J. R. Tata, G. R. Dake, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 3239 (2001)
- 15) (a) K. Kacprzak, J. Gawroriski, *Synthesis*, 2001, 961; (b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40, 3726 (2001)
- 16) I. T. Raheem, S. N. Goodman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 706 (2004)
- 17) (a) J. Igarashi, M. Katsukawa, Y.-G. Wang, H. P. Acharya, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 45, 3783 (2004); (b) J. Igarashi, Y. Kobayashi, *ibid.*, 46, 6381 (2005)
- 18) (a) K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.*, 57, 2768 (1992); (b) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.*, 94, 2483 (1994)
- 19) H. Kolb, K. B. Sharpless, *Tetrahedron*, 48, 10515 (1992)
- 20) (a) R. E. Shute, D. H. Rich, *Synthesis*, 1987, 346; (b) A. L. Campbell, D. R. Pilipauskas, I. K. Khanna, R. A. Rhodes, *Tetrahedron Lett.*, 28, 2331 (1987)
- 21) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 11204 (2003)
- 22) (a) Y. Kobayashi, *Current Org. Chem.*, 7, 133 (2003); (b) Y. Kobayashi, *Recent Res. Devel. Org. Chem.*, 3, 61 (1999)
- 23) (a) K. Nakata, Y. Kobayashi, *Org. Lett.*, 7, 1319 (2005); (b) Y. Kobayashi, K. Nakata, T. Ainai, *ibid.*, 7, 183 (2005); (c) H. Hattori, A. A. Abbas, Y. Kobayashi, *Chem. Commun.*, 2004, 884; (d) T. Ainai, M. Ito, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 44, 3983 (2003); (e) Y. Kobayashi, M. G. Muruges, M. Nakano, E. Takahisa, S. B. Usmani, T. Ainai, *J. Org. Chem.*, 67, 7110 (2002); (f) M. Matsuumi, M. Ito, Y. Kobayashi, *Synlett*, 2002, 1508; (g) M. Ito, M. Matsuumi, M. G. Muruges, Y. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, 66, 5881 (2001)
- 24) (a) T. Ainai, M. Matsuumi, Y. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, 68, 7825 (2003); (b) K. Yagi, H. Nonaka, H. P. Acharya, K. Furukawa, T. Ainai, Y. Kobayashi, *Tetrahedron*, 62, 4933 (2006); (c) H. Nonaka, Y.-G. Wang, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, in press
- 25) H. P. Acharya, Y. Kobayashi, *Tetrahedron*, 62, 3329 (2006)
- 26) (a) H. P. Acharya, Y. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 3481 (2005); (b) *idem*, *Tetrahedron Lett.*, 46, 8435 (2005)
- 27) J. Igarashi, H. Ishiwata, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 45, 8065 (2004)
- 28) D. R. Deardorff, R. G. Linde II, A. M. Martin, M. J. Shulman, *J. Org. Chem.*, 54, 2759 (1989)
- 29) M. Suzuki, Y. Oda, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 1623 (1979)
- 30) P. Wilairatana, S. Krudsood, S. Treeprasertsuk, K. Chalermrut, S. Looareesuwan, *Archives of Medical Res.*, 33, 416 (2002)
- 31) Y. Kobayashi, T. Itoyama, unpublished results
- 32) Y. Kobayashi, Y. Motoyama, *Synlett*, 2006, 2670

PROFILE

小林雄一 東京工業大学大学院生命理工学研究科・助教授

〔経歴〕1981年東京工業大学大学院理工学研究科博士課程修了, 1981-82年米国コロンビア大学博士研究員, 1982年東京工業大学工学部助手, 1989年東京工業大学工学部助教授, 1991年現職に改組。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]

糸山 毅 東京工業大学大学院生命理工学研究科生体分子機能工学専攻 修士課程2年 小林研究室

〔研究テーマ〕アリル化反応を用いるキニーネとアナログの合成。〔連絡先〕e-mail: [redacted]