

ケンプ酸を利用した金属イオンおよび光学活性アミン検出剤の開発

Development of Sensing Agents from Kemp's Triacid Derivatives for Metal Ions and Chiral Amines

工学部応用化学科 廣瀬 卓司 内藤 久美子 谷口 佳代子
Department of Applied Chemistry, Saitama University
Takuji HIROSE, Kumiko NAITO, Kayoko TANIGUCHI

Sensing agents for metal ions and chiral amines were prepared from the same starting material, Kemp's triacid. Kemp's triacid, *cis,cis*-1,3,5-trimethyl-1,3,5-cyclohexane tricarboxylic acid, has unique characteristics as a scaffold for sensing agents. Namely, three carboxyl groups are pointing in the same direction from a small cyclic stage. Using target specific design, the carboxyl groups were used separately to recognize the target or signal its presence. For inorganic metal ion sensing, one or two carboxyl groups were used as chelating units while the remaining carboxyl groups served as chromophore linkers. As a result, highly sensitive detection of metal ions was observed by color change from yellow to red. For example, the detection limit for Hg^{2+} was $4.0 \times 10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$ using an imide monoacid and the same detection limit was observed for Gd^{3+} using amide diacid. For organic amines, two of the carboxyl groups were derivatized with optically active NMR signaling units and the remaining carboxyl group was used to bind the amines. The resulting optically active diamide monoacids were shown to be useful as NMR shift reagents to determine the optical purities of several chiral amines.

1. 分子認識と生命現象

生命現象が非常に「高度な化学反応」により維持されていることは、良く知られている。有機化学の始まりが Wöhler の尿素合成¹⁾から始まったことに象徴されるように、化学の多くの分野における歴史は生体が作り出す物質、生体の行う反応を人間の手で解明し、実現しようとする試みであったといえる。現在、有機化学が追求する「高度な化学反応」は、「ほぼ中性で室温付近の温和な水性条件下における高選択的、高効率な触媒反応」であろう。実際、数多くの「温和な条件下における反応」「高選択的な反応」「高効率な反応」「触媒反応」が開発され、より多く条件を満足する反応の開発が研究されている。ここに挙げた条件の中で、「高選択的な」反応に欠かすことのできない現象が、「分子認識」である。

認識能は生命現象に深く係わってくる。生体にとって有用か無用か、無害か有害かの識別を誤ると生命が脅かされることにもなる。認識は生体のあらゆる段階(レベル)で行われるが、生体内に入り込んだ物質は、「分子レベルで認識」される。有害な分子に対しては、防御機構が働いて抗原として「分子認識」し、ふさわしい免疫システムが分子レベルで働いて抗体を作り出す。また、有用な物質も正しく「分子認識」し、適当な代謝系に組み込まないと役に立たなくなってしまう。

生体の「分子認識能」を模倣し、利用を図る化学はホスト-ゲスト化学²⁾と呼ばれてきた。最近ではその構造的な特徴にも着目して超分子化学³⁾とも呼ばれ、活発な研究が行われている。我々はこれまで有機化合物の「分子認識能」を利用して、主に金属イオンを抽出分離、輸送分離できる機能性分子の設計、開

発を行ってきた。⁴⁾ 本稿では、最近行ってきたケンブ酸(*cis,cis*-1,3,5-トリメチル-1,3,5-シクロヘキサントリカルボン酸)を出発物質として用いた検出試薬、金属検出用呈色試薬と光学活性なアミンの光学純度検定試薬、の開発について報告する。

2. 検出試薬の設計とケンブ酸の特徴

検出試薬には 2 種類の機能部位、即ち、目的の化学種と相互作用する「分子認識」部位とその相互作用を知らせる「信号発信」部位である(Fig.1)。これらの機能を同時に果たす部位を持った構造を設計することも可能であるが、各々の役割を別々の構造に分担させることも可能である。

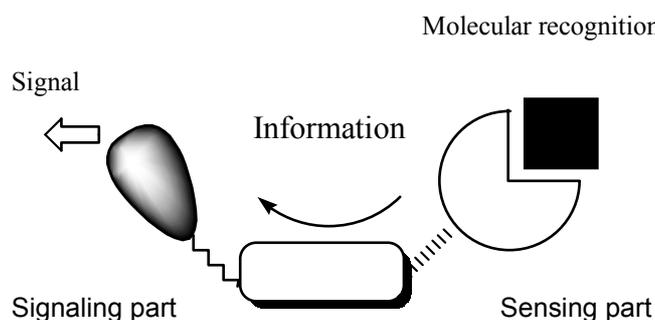


Figure 1. Design of molecular sensor

検出試薬に要求される主要な性能は検出能(検出限界)と選択性であり、次いで検出速度や安定性が求められる。「分子認識」と「信号発信」を同時に果たす構造の構築は容易ではないが、構築されれば速やかな検出が可能になる。一方、機能を分担させた分子の設計は比較的容易となり、各部位の性能向上が個別に可能となる。しかし、高感度な検出を行うためには、両者間の速やかな情報の伝達が必要となる。

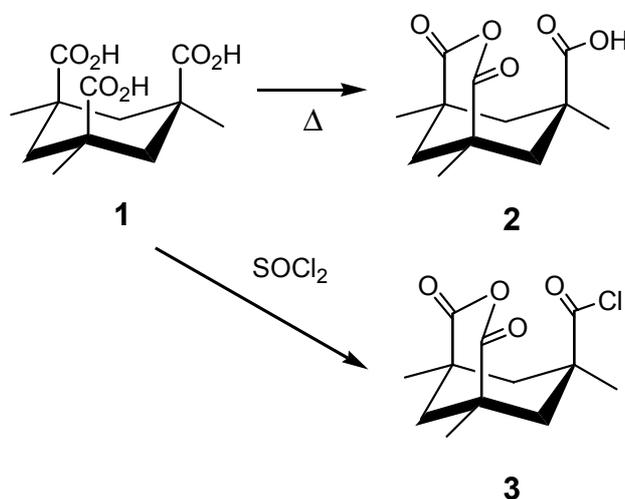


Figure 2. Kemp's triacid and its anhydrides

我々はシクロヘキサン環上に、同一方向を向いたカルボキシル基を 3 個有するケンブ酸 **1** に着目した(Fig.2)。ケンブ酸は同時に 3 個のメチル基を有し、これらが全てエクアトリアル位に配置して安定な船型立体配座を取るため、カルボキシル基が全てアキシシャル位に配置した構造が安定となる。また、ケンブ酸においては全てのカルボキシル基が同等であるが、反応によってこれらを区別することができる。Fig.2 に示したように、昇華精製すると酸無水物モノカルボン酸 **2** となり、これに求核試薬と反応させると一置換ジカルボン酸が生成する。また、**1** を塩化チオニルと反応させると酸無水物酸塩化物 **3** が得られる。酸塩化

物と酸無水物の反応性が異なるため、順次求核試薬を反応させることにより、二置換モノカルボン酸を得ることができる。即ち、反応条件の選択によってシクロヘキサン環という狭い土台の上に、3種類の異なった機能の構造を導入することが可能になる。このような特徴を有するケンプ酸を、我々の目指す高感度で高選択的な検出試薬の基本骨格に選んだ。

3. 遷移金属及び重金属イオンの呈色試薬

Takagi ら⁵⁾の研究以来、多くのイオン選択的な発色性イオノフォア(イオン輸送担体)が呈色抽出剤として開発されてきた。^{6, 7)}それらは金属イオン分離剤として、またイオン選択的な電極やオプトード(光学的化学センサー)に利用する金属イオン検出剤として用いられている。アルカリ及びアルカリ土類金属イオンに対しては多くの呈色試薬が開発されてきたが、遷移金属及び重金属イオンに対してはあまり多くない。Sutherlandらは Pb^{2+} に対して選択的な2種類のフェノール性クリプタンドを合成した。⁸⁾ジチゾンやチオウレアやジチオカルバミン酸塩などのように硫黄を含む呈色抽出試薬がいくつかあるが、^{6,9,10)}その選択性は低い。

3-1 呈色試薬の設計

水銀イオンは生体に有毒な環境汚染物質であり、その高感度で簡便な検出が必要とされている。我々は既に**4**が Hg^{2+} に対して有効な輸送剤となることを報告してきた(Fig.3)。¹¹⁾そこで、その構造にジアゾ系発色部位を導入した新たな呈色試薬**5a**を設計した。¹²⁾この構造においては、金属イオンは発色性部位に直接相互作用しないと仮定した。即ち、「分子認識」部位と「信号発信」部位が分離されている点の特徴で、これまでに開発されてきた多くの呈色試薬と異なっている。

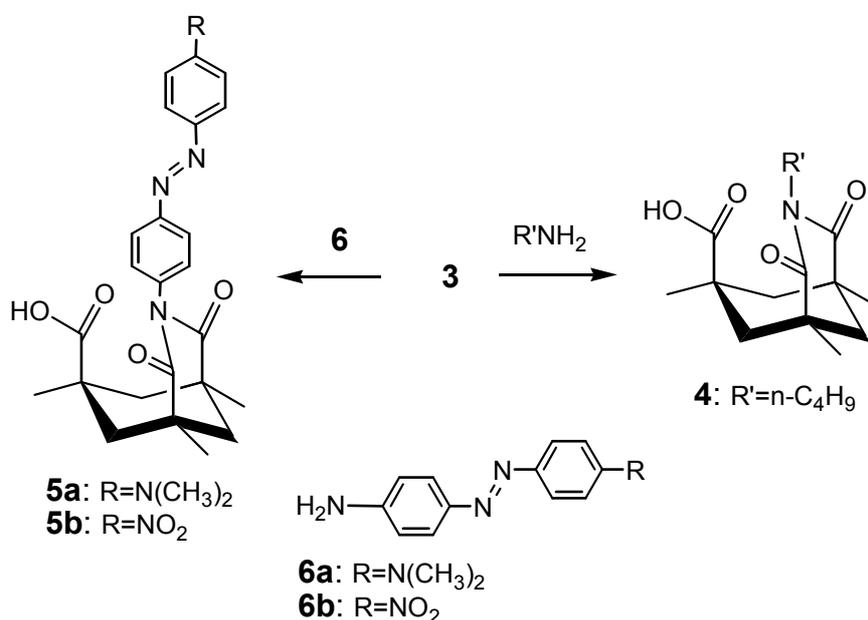


Figure 3. Synthesis of Kemp's imide monoacid derivatives

3-2 水銀イオン発色団の滴定¹²⁾

5a は 3 と N,N-ジメチル-4,4'-アゾジアニリン 6a から収率良く得られた(Fig.3). 滴定実験は, 5a の溶液に 0.0 ~ 10.0 モル当量の $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ を加え, スペクトル変化を観測した. 呈色試薬の黄色い溶液 ($\lambda_{\text{max}} = 418 \text{ nm}$) は Fig.4 に示されているように, 新たなピーク ($\lambda_{\text{max}} = 519 \text{ nm}$) が現れ赤色に変化した. 5a の Hg^{2+} への検出限界は $4.0 \times 10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$ であった. また, 462 nm に等吸収点が1つだけ観測されることから 1:1 錯形成を仮定すると, 吸収スペクトルのデータから求められる錯生成定数は $8.0 \times 10^4 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ であった.

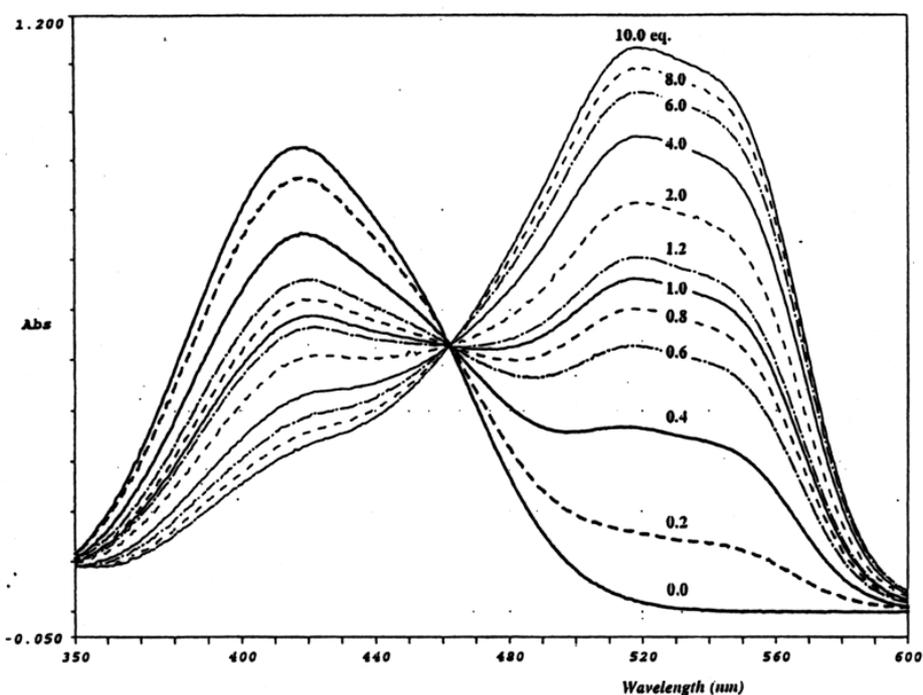


Figure 4. UV titration of chromophore 5a ($3.00 \times 10^{-5} \text{ M} = \text{mol dm}^{-3}$) with the addition of $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ in acetonitrile containing 0.01M LiClO_4 as electrolyte.

同様の実験を他の金属イオンでも行い, その結果を Table 1 にまとめた. 明らかに 5a は, 調べた遷移及び重金属イオンの中で Hg^{2+} に対して最も高い選択性を示した. Zn^{2+} と Cd^{2+} に対する感度は Hg^{2+} に対してそれぞれ 1/75, 1/7500 以下だった. 5a の検出能は, Hg^{2+} に対する一般的な発色性試薬であるジチゾンほど高くないが,^{6,9)} 選択性は良い. また, 生物学的に重要な Zn^{2+} よりも有毒な Hg^{2+} に対して高い選択性を持っていることは, 検出剤として重要な性質といえる. さらに, 5a と 6a の時間変化スペクトルを 1 モル当量の Hg^{2+} 存在下 5 ~ 60 分間測定した. その結果, 5a は 6a とは対照的に, 全く時間依存せず Hg^{2+} に対し瞬時に応答することも明らかになった.

カルボキシル基の効果をj知るため, ジカルボン酸型の呈色試薬 7 を Fig. 5 に従って調製し, 測定を行った(Table 1).¹³⁾ 金属イオンの添加による色の変化は 420 nm の吸収が減少し, 545 nm の吸収が増加することで示された. 7 の最も興味深い特性は, Hg^{2+} や Pb^{2+} などの二価の重金属イオンに対してよりも, 三価のランタノイドイオンに対して高感度で応答することである. これに対し, 5a は三価のイオンに全く応答しなかった.

Table 1. Detection limits^{a)} for chromoionophores **5a** and **7**

Entry	Compound	Metal ion ^{b)}	Detection limit $\times 10^{-5}$ mol dm ⁻³	Selectivity Hg ²⁺ /M
1	5a	Hg ²⁺	0.4	1.0
2	5a	Pb ²⁺	1.2	3.0
3	5a	Zn ²⁺	30.0	75.0
4	5a	Cd ²⁺	>3000	>7500
5	5a	Ag ⁺	160.0	400.0
6	5a	Cu ²⁺	1.5	3.8
7	7	Gd ³⁺	0.6	0.75
8	7	Ln ³⁺	0.2	0.25
9	7	Hg ²⁺	0.8	1.0
10	7	Pb ²⁺	1.2	1.5
11	7	Cu ²⁺	0.4	0.5

a) 3.00×10^{-5} M of **5a** and 4.00×10^{-5} M of **7** in CH₃CN containing 0.01 M LiClO₄ as electrolyte at 25.0 ± 0.2 °C.

b) The counter anion was ClO₄ except for Entries 4 and 7.

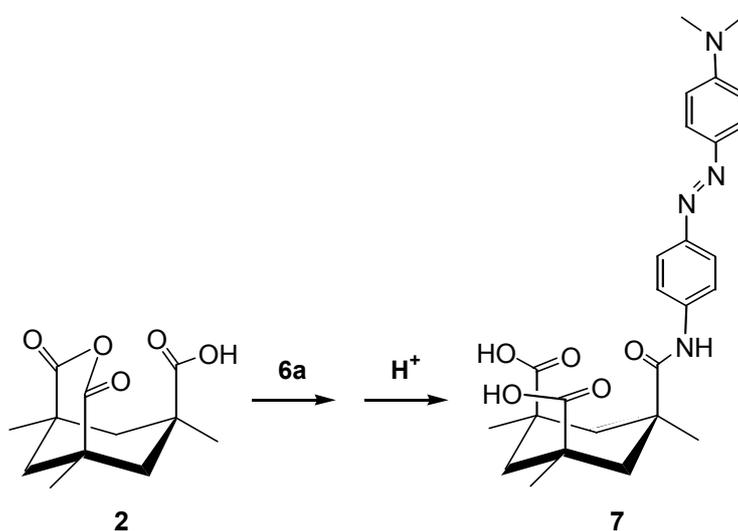


Figure 5. Synthesis of Kemp's monoamide diacid derivative

3-3 検出機構

色の変化の機構を調べるために、HClとNaOH溶液を使ってpHを変えた。これは4などイミドモノカルボン酸とNa⁺イオンの錯形成が弱いことによる。¹⁴⁾ HClと試薬**5a**の1:1溶液のUV-Visスペクトルは、ちょうどHg²⁺と**5a**の1:1溶液のスペクトルと同じだった。このことは**5a**が酸に対しても良い分子センサーとなることを示している。

NaOH溶液でこの溶液を中和すると、519 nmの吸収が減少し、1当量のNaOHを加えた所で吸収は観測されなくなった。このことは、プロトネーションが色の変化に対して重要な役割を果たしていることを示唆している。従って、遷移金属及び重金属イオンを添加することにより呈色試薬の溶液の色が変化する機構は、次のように予想される。即ち、金属イオンがカルボキシル基と錯体形成することにより、プロトンが脱離し、塩基性のアゾ基に運ばれ**5a**の共役系を変え、色の変化が観測されるのであろう。一方、ニトロ誘導体**5b**は応答を示さない。ニトロ基は電子吸引基であるので、発生したプロトンは効果的にアゾ基と相互作用せず、その結果、過剰の金属イオンの存在下でさえ色の変化が起こらなかったと考えられる。ジメチルアゾ基は電子供与基として働き、プロトネーションを起き易くしていると考えられる。この機構は他のイオン化できる環式あるいは二環式の分子センサーと異なっているが、^{5,7)} 現在さらに詳しく検討中である。

4. 不斉認識試薬

生命現象において、有機化合物の「分子認識」もまた非常に重要である。中でも分子の「不斉認識」は、生体物質を含めた自然界の多くの有機化合物が不斉炭素を有し、光学活性であることを考えると、興味深い研究対象である。

これまで我々は種々の光学活性な化合物を開発し、他の光学活性な化合物の光学分割剤や液晶材料として応用してきた。^{15, 16)} 一方、ケンプ酸無水物に対して光学的に純粋な求核試薬を反応させることにより、光学活性なケンプ酸誘導体が容易に合成できる。そこで我々は光学活性なジアミドモノカルボン酸を合成し(Fig.6), 光学活性なアミンの不斉認識能について検討を行なった。¹⁷⁾

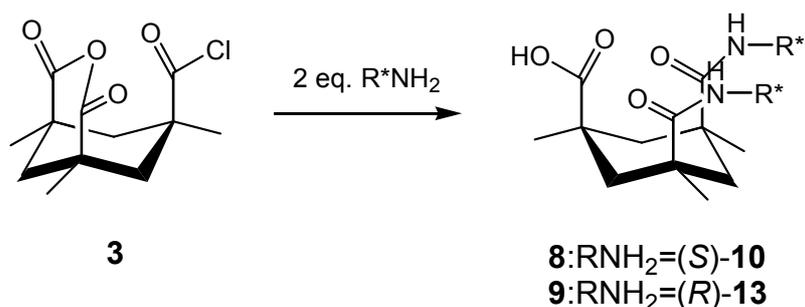
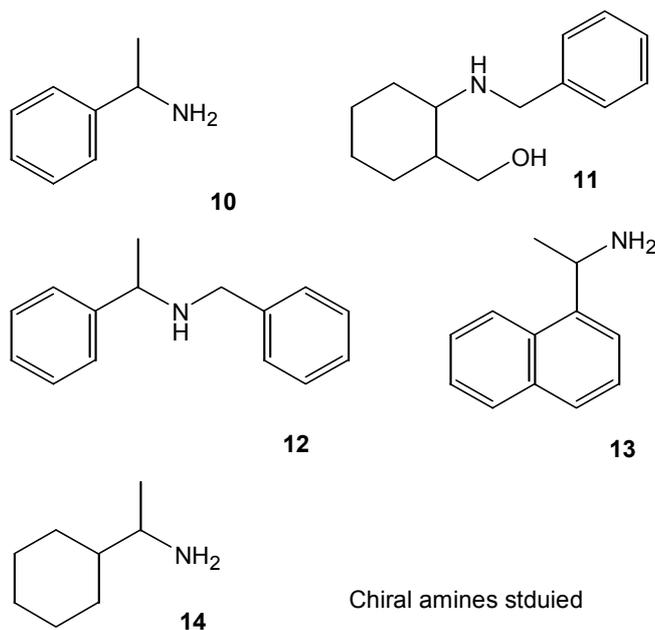


Figure 6. Synthesis of chiral Kemp's diamide monoacid



光学的に純粋なケンプ酸ジアミド **8** においては、アミド部分が「不斉な環境」を提供し、その「不斉な環境」を受けたカルボキシルがアミンと塩を形成する作用点として機能する。即ち、2種類の官能基の組み合わせで「不斉認識」が行われることになる。また、アミド基とシクロヘキシル基に含まれる水素原子が ¹H NMR 測定において、「不斉認識能」を知らせる「信号発信」部位となる。従って、ここで設計した検出剤も機能分担型であるが、その様子は先の金属イオン認識分子より複雑である。

4-1 NMR シフト試薬

NMR シフト試薬とは光学純度を決定するための試薬であり、光学活性な化合物と相互作用させ、あるいは反応させることによって鏡像体間の磁場環境を変え、NMR シグナル(ピーク)に差を生じさせる試薬である。今日商品化されているシフト試薬の多くは、 $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ (tfc : $\text{tris}[3\text{-(trifluoromethylhydroxymethylene)-(-)-camphorate}]$) などランタノイド錯体を用いたもので、分析サンプルに加えて測定することにより、目的の光学活性な分子の化学シフトを変化させることができる。実験的には容易で便利であるが、強い磁場の下でランタノイド錯体のシフト試薬を用いると ^1H NMR のシグナルが広がってしまうという欠点を持つ。¹⁸⁾ 一方、化学結合させジアステレオマーを誘導する試薬も多量合成されている。最も有名な Mosher's acid (2-methoxy-2-(trifluoromethyl)phenylacetic acid) は、有機シフト試薬として、光学純度だけでなく、アミンやアルコールの絶対立体配置を決定するために使われている。¹⁹⁾ しかしながら、NMR 測定を行う前にアミンやアルコールを相当するアミド、エステルや尿素に誘導しなければならず、²⁰⁻²⁶⁾ その合成のためには数 10 mg 以上の試料が必要となる。もし、新たな有機シフト試薬を開発し、 $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ と同様に試料に添加するだけで光学純度を決定できれば、その応用性は非常に高いと考えられる。そこで我々はケンプ酸を利用して、新たなシフト試薬を開発することを検討した。

4-2 光学活性なケンプ酸ジアミドとアミンの相互作用

光学活性な **8** は **3** と (*S*)-メチルベンジルアミン **10** との反応により合成した (Fig.6)。光学活性な酸は一般に相当するジアステレオマー塩を形成する際に、光学活性なアミンを区別する。我々は、**8** と *R* 体や *S* 体のアミンの混合物を NMR 滴定することで光学活性なアミンに対する **8** の不斉認識能を研究した。光学活性なアミンとして、**10**, *cis-N*-ベンジル-2-アミノシクロヘキサンメタノール **11**, *N*-ベンジルメチルベンジルアミン **12**, 1-(1-ナフチル)エチルアミン **13**, シクロヘキシルエチルアミン **14** の 5 種類について検討した。ホスト **8** とゲストであるアミンとの塩形成後、ほとんどのプロトンの化学シフトが変化したが、光学異性体間の差は **10**, **11**, **12** と **13** において観察された。いくつかのピークが分裂し、化学シフトは **11** の両エナンチオマーで変化したが、**8**:(*1S,2R*)-**11** (**8** と (*1S,2R*)-**11** の塩) よりも **8**:(*1R,2S*)-**11** (**8** と (*1R,2S*)-**11** の塩) の方がより大きな変化を観察できた。例として、Fig.7 に **11** を用いて ^1H NMR 滴定を行ったときの **8** のメチンプロトンの化学シフト変化を示す。化学シフト変化のこのような差は、滴定割合が $[\mathbf{11}]/[\mathbf{8}] = \sim 3$ になるまで増加した。これはジアステレオマー塩の構造がそれぞれのエナンチオマーによって違うことに起因すると考えられる。即ち、**8**:(*1R,2S*)-**11** は安定な塩であり、**8** の 2 つのメチンプロトンは大きく異なる磁場環境に置かれる。これに対し、**8**:(*1S,2R*)-**11** の形成は立体反発のためにいくらか弱く、化学シフト変化は小さくなったと想像される。

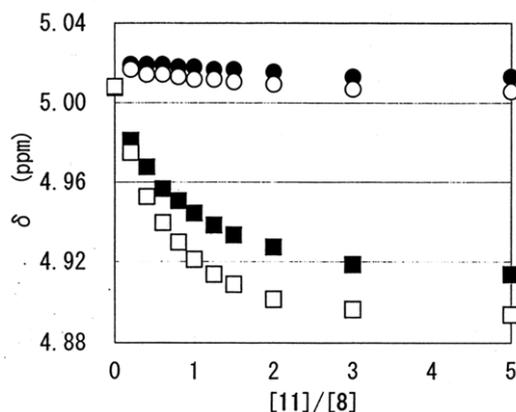


Figure 7. Chemical shift change of methine protons of **8**. Filled symbols are the data of **8**:(*1S,2R*)-**11**. Open symbols are the data of **8**:(*1S,2R*)-**11**.

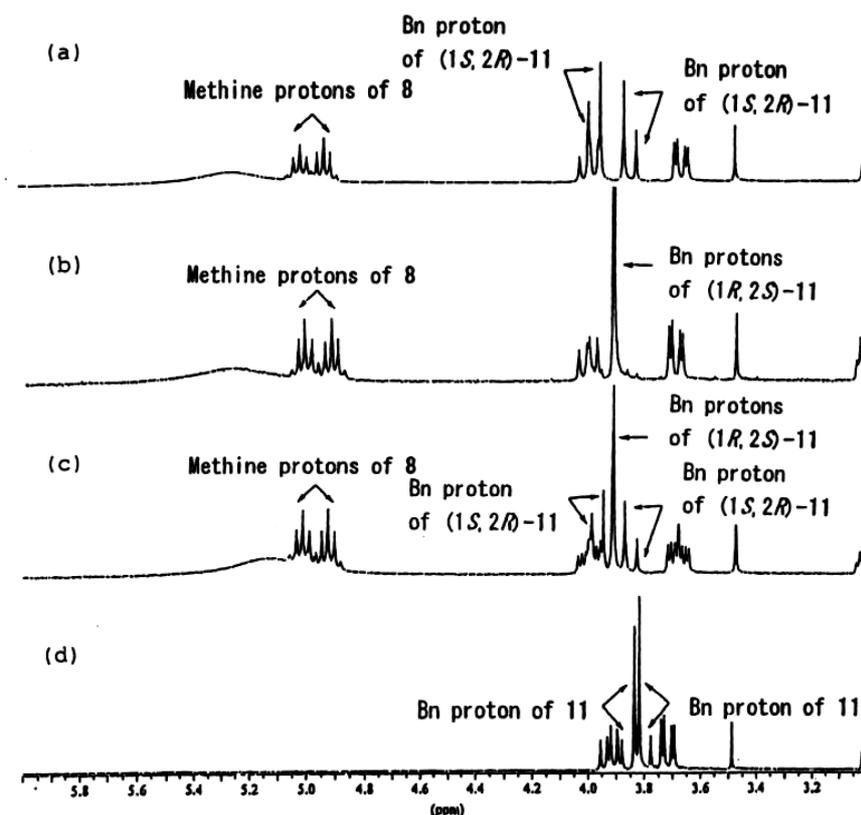


Figure 8. ^1H NMR spectra of **11** and the 1:1 salt of **8**:**11** (0.01mM).
 (a)**8**:(1*S*,2*R*)-**11** (b)**8**:(1*S*,2*R*)-**11** (c)**8**:racemate **11** (d)**11**

我々はまた、アミンの ^1H NMR データにも着目した。 **11** のベンジル位のプロトンシグナルは **11** の添加により、 **8**:(1*S*,2*R*)-**11** においては2つに分裂し(Fig.8a)、 **11** の添加量が増加するとその差は減少した。しかし、 **8**:(1*R*,2*S*)-**11** の場合ではこのような変化は観測されなかった(Fig.8b)。 (1*R*,2*S*)-**11** のベンジル位のプロトンはほぼ同じ磁場環境に置かれていることを示している。また、ラセミ体の **11** と **8** の 1:1 錯体の NMR スペクトル Fig.8c は、 Fig.8a と Fig.8b を重ね合わせた物に一致する。従って、 **8** と光学活性なアミン間のホスト-ゲスト錯体による ^1H NMR 測定から、 **11** のようなゲストアミンの光学純度を決定することができる。

8 と光学活性なアミン **10**~**13** の光学異性体各々の塩生成定数 K_a を、 **8** のメチンプロトンのケミカルシフト変化から非線形最小二乗法により決め、その結果を Table 2 に示した。 $K_a(\text{R})/K_a(\text{S})$ の比から分かるように、塩形成における K_a の差が2つの鏡像体のアミンで観察された。鏡像異性体間の塩形成の差が、光学純度を反映する NMR シグナルの差として現れたものと考えている。一方 **14** では、鏡像異性体間で化学シフト変化に差が観測されなかった。

Table 2. The equilibrium constant K_a [(mol/l) $^{-1}$] of the salts from **8** and chiral amines

amine	$K_a(\text{R})$	$K_a(\text{S})$	$K_a(\text{R})/K_a(\text{S})$
10	155	120	1.29
11	212	738	0.29
12	55	85	0.65
13	605	470	1.29

4-3 用途と今後

ケンプ酸と光学活性な **10** から容易に得られる光学活性なカルボン酸 **8** は、その不斉な構造によりいくつかの光学活性アミンの識別に有効である。 **8** の不斉認識能は分析するアミンを誘導することなく ^1H NMR で測定することができるため、 **8** は新規な ^1H NMR シフト試薬となる。 試料の調製が簡単なことと測定や分析物質の回収の便利さを考慮すると、これらのシフト試薬は不斉認識において典型的なランタノイド系シフト試薬やジアステレオマー誘導試薬より有用なものであると言える。 現在、光学活性な **13** を用いて **9** を合成し他の分光法による「不斉認識」の可能性を探ることと、不斉認識過程の機構解明とを検討中である。

5. まとめ

ケンプ酸という特異な構造をもつカルボン酸を出発物質として、金属イオンや光学活性なアミンの検出試薬を開発してきた。これらの検出試薬は、ケンプ酸の特徴を利用した「認識部位」と「信号発信部位」とを分担させた構造を有している。即ち、3 個のカルボキシル基が接近した構造を有しているため、「認識」部位と「信号発信」部位を分けても高感度に、かつ効率良く検出剤として機能すると考えられることに基づく。今後、更に対象を広めた種々の検出試薬を開発できるものと期待している。

謝辞

本研究は、埼玉大学工学部応用化学科野平博之教授のご支援によってこれまで進めて来ることができました。ここに改めて感謝する次第です。金属イオンの検出剤の開発は、物質工学工業技術研究所に在職当時、王振賀博士(現 Virginia Tech)によりなされ、続いて埼玉大学において須ヶ崎かおり氏によりなされた研究成果に基づきます。設楽浩明技官には NMR や分子量測定など多くの実験でお世話になりました。また長年の共同研究者である Bruce W. Baldwin 博士(現 Spring Arbor College)には、英文要旨の作成もお手伝い頂きました。皆様に敬意と感謝を表します。

References

- 1) F. Wöhler, *Ann. Physik*, **12**, 253 (1828).
- 2) as reviews: D. J. Cram, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **27**, 1009 (1988); C. J. Pedersen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **27**, 1021 (1988).
- 3) as a review: J.-M. Lehn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **27**, 89 (1988).
- 4) a) T. Hirose, Z.-H. Wang, B. W. Baldwin, T. Uchimaru, and K. Kasuga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **72**, 865 (1999); b) B. W. Baldwin, T. Hirose, Z.-H. Wang, T. Uchimaru, and A. Yliniemelä, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **70**, 1895 (1997).
- 5) M. Takagi, H. Nakamura, and H. Ueno, *Anal. Lett.*, **10**, 1115 (1977).
- 6) F. D. Snell, *Photometric and Fluorometric Methods of Analysis*, Wiley, New York, Part 1, 1978.
- 7) H.-G. Löhr and F. Vögtle, *Acc. Chem. Res.*, **18**, 65 (1985).
- 8) A. Mason, A. Sheridan, I. O. Sutherland, and A. Vincent, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2672.
- 9) E. B. Sandell, *Colorimetric Determination of Traces of Metals*, 3rd ed., Interscience, Publishers, Inc., New York, 1959.
- 10) a) E. W. Berg and K. P. Reed, *Anal. Chim. Acta*, **36**, 372 (1966); b) H. Hayashita and K. Katsuyama, *Jpn. Analyst (Japanese)*, **19**, 355 (1970).

- 11) T. Hirose, B. W. Baldwin, Z.-H. Wang, K. Kasuga, T. Uchimaru, and A. Yliniemelä, *Chem. Commun.*, **1996**, 391.
- 12) Z.-H. Wang, T. Hirose, B. W. Baldwin, and Y.-Y. Yang, *Chem. Commun.*, **1997**, 297.
- 13) 須ヶ崎かおり, 埼玉大学 学位論文, 1998.
- 14) T. Hirose, B. W. Baldwin, T. Uchimaru, S. Tsuzuki, M. Uebayashi, and K. Taira, *Chem. Lett.*, **1995**, 231.
- 15) a) H. Nohira, K. Mizuguchi, T. Murata, Y. Yamazaki, M. Kanazawa, Y. Aoki, and M. Nohira, *Heterocycles*, **52**, 1359 (2000); b) H. Nohira, K. Watanabe, and M. Kurokawa, *Chem. Lett.*, **1976**, 299.
- 16) a) H. Shitara, Y. Aoki, T. Hirose, and M. Nohira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **73**, 259 (2000); T. Koga, Y. Aoki, T. Hirose, and H. Nohira, *Tetrahedron: Asymm.*, **9**, 3819 (1998).
- 17) 内藤久美子, 埼玉大学 学位論文, 2000.
- 18) D. Parker, *Chem. Rev.*, **91**, 1441 (1991).
- 19) J. S. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **34**, 2543 (1969).
- 20) B. M. Trost, J. L. Belletire, S. Godleski, P. G. McDougal, J. M. Balkovec, J. J. Baldwin, M. E. Christy, G. S. Ponticello, S. L. Varga, and J. P. Springer, *J. Org. Chem.*, **51**, 2370 (1986).
- 21) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, and H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4092 (1991); T. Kusumi, H. Takahashi, T. Hashimoto, Y. Kan, and Y. Asakawa, *Chem. Lett.*, **1994**, 1093.
- 22) J. M. Seco, Sh. K. Latypov, E. Quinoa, and R. Riguera, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2921 (1994); Sh. K. Latypov, J. M. Seco, E. Quinoa, and R. Riguera, *J. Org. Chem.*, **60**, 504 (1995).
- 23) A. Ichikawa, S. Hiradate, A. Sugio, S. Kuwahara, M. Watanabe, and N. Harada, *Tetrahedron: Asymm.*, **10**, 4075 (1999); N. Harada, M. Watanabe, S. Kuwahara, A. Sugio, Y. Kasai, and A. Ichikawa, *Tetrahedron: Asymm.*, **11**, 1249 (2000).
- 24) W. H. Pirkle and J. R. Hauske, *J. Org. Chem.*, **42**, 1839 (1977).
- 25) A. Nabeya and T. Endo, *J. Org. Chem.*, **53**, 3358 (1988).
- 26) D. J. Jeon, J. S. Kim, J. N. Lee, H. R. Kim, and E. K. Ryu, *Chem. Lett.*, **2000**, 40.