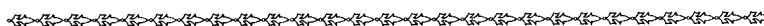


多種類化合物群の効率的合成を指向した  
分子レベルでの反応開発

研究代表者 東大 薬学研究科 教授 小林 修  
共同研究者 感染症研究所 主任 花田 賢太郎  
同 東京理科大 薬学部 教授 小林 進

[ ポスター発表 ]

- 1) 水中での脱水反応。界面活性剤型酸触媒を用いるエステル化反応 眞鍋敬
- 2) 水を溶媒として用いる立体選択的アルドール反応の開発 眞鍋敬
- 3) 配位子加速によるカドミウムを触媒とした水溶液中でのアリル化反応 青山尚寛
- 4) アルデヒドの効率的活性化を指向した  
高機能キラルジルコニウム触媒系の創製 山下恭弘
- 5) キラルジルコニウム触媒を用いる含窒素化合物群の効率的合成手法の開発 上野雅晴
- 6) マイクロカプセル化パラジウム触媒の開発 秋山良
- 7) Lewis 酸触媒を用いるセミ環状N, O-アセタールの高立体選択的開環反応の  
開発とアルカロイド合成への応用 杉浦正晴
- 8) 抗真菌活性を有する Khafrefungin の構造決定及び全合成 森雄一朗
- 9) N-アシルイミノエステルの触媒的不斉 Mannich 型反応と本反応を用いる  
HPA-12 の不斉合成 松原亮介
- 10) 細胞内セラミド輸送を阻害する新規化合物・N-(3-hydroxy-1-hydroxymethyl-3-  
phenylpropyl) dodecanamide(HPA-12)の開発 安田智
- 11) 抗真菌活性物質 9-Methoxystrobilurin 類の合成と構造活性相関 長谷川大樹



## **Development of New Reactions toward Efficient Synthesis of Structurally Distinct Molecules**

Shū Kobayashi

Professor, The University of Tokyo

Our project consists of two main themes. They are to pursue “efficiency” in synthetic organic chemistry and to develop environmentally friendly catalytic systems. The former has led us to create useful methods including solid-phase synthesis and asymmetric catalysis for constructing “libraries” of organic molecules. The latter has led us to develop unconventional reaction media such as water. It is well recognized that water often interferes with many organic reactions, especially reactions using organometallics. We have developed several catalytic systems in which water is used as a reaction solvent. These reactions reduce the amount of organic solvents, many of which are harmful. We have also found the catalysts which work in supercritical carbon dioxide, another environmentally friendly solvent. All of these results will contribute development of organic synthesis in future.

# 多種類化合物群の効率的合成を指向した分子レベルでの反応開発

小林 修

東京大学大学院薬学系研究科 教授

## 1 研究経過

効率的合成反応の開発は、現代有機化学における主要研究課題の一つである。その中心目標は高い化学収率と選択性の実現であり、100%化学収率・100%選択収率の達成を目指して、世界中で活発に研究が行われている。筆者らは本研究において、このような効率的合成法の開発およびそれらを活用する生理活性物質の効率的探索法の開発を目標として、以下に述べる研究を行ってきた。研究体制としては、東京大学大学院薬学系研究科の小林修を代表者として、国立感染症研究所の花田賢太郎博士が合成品の評価・リード化合物の提言を担当し、また、東京理科大学薬学部の小林進教授が生理活性を有する標的化合物および類縁体の全合成研究を担当した。

本研究において筆者らはまず、反応溶媒として水に着目し、有機反応の効率を追及してきた。現代有機合成反応では厳密な無水条件が必要とされる場合が多いが、有害な有機溶媒の使用などの問題点も多い。一方、筆者らは、希土類金属トリフラートが水中で安定であり、しかもルイス酸として機能することを見出した。これまでルイス酸は、水の中では容易に失活すると考えられてきたが、このいわば化学の常識を覆す化合物が見出されたわけである。筆者らはこの発見をもとに、水を反応中に積極的に取り入れる視点から有機反応全体を見直し、有機反応溶媒の再構築を行った。この研究の結果、反応溶媒として有機溶媒を全く用いず水のみを溶媒として用いる Lewis 酸触媒反応を開発した。ここで用いる Lewis 酸は、Lewis 酸としての機能と界面活性剤としての機能を併せ持っており、筆者らは、「Lewis 酸-界面活性剤一体型触媒(LASC)」と命名した。LASC は様々な反応（アルドール反応、Michael 反応、アリル化反応、Mannich 型反応、Friedel-Crafts 型反応、触媒的不斉アルドール反応等）に有効であることを明らかにし、また、これらの反応系を更に発展させ、水中でホウ素エノラートを經由するジアステレオ選択的アルドール反応や、水中での脱水的エステル化反応等を開発した。

水と共に、環境調和型の溶媒として注目されているものに、超臨界二酸化炭素がある。筆者らは、超臨界二酸化炭素を反応媒体とする Lewis 酸触媒反応を開発した。これらの研究により、有害な有機溶媒を全く用いない環境調和型システムの開発が期待される。

また、回収・再使用が容易な新規高分子担持型触媒を開発した。高分子固定化触媒を用いる反応は、反応終了後ろ過するだけで触媒と生成物を分離でき、回収、再使用が容易であること、自動合成が可能であること、等の利点を有している。しかしながら、一般に触媒を高分子上に固定化するのに共有結合で結びつける手法を用いるため、触媒が溶解しないという高分子担体の立体的な嵩高さによってモノマーの触媒と比較して触媒活性の低下が見られる場合が多い。そこで筆者らは、このような問題点を解決するような触媒固定化の新技术として、マイクロカプセル化を開発した。このマイクロカプセル化という手法は、触媒を高分子皮膜で包み込むのと同時に高分子担体であるポリスチレンのベンゼン環の $\pi$ 電子と触媒の金属の空軌道との電子的な相互作用により触媒を高分子上に固定化するという新しい手法である。この手法を活用し、マイクロカプセル化スカンジウム、オスミウム、パラジウム等を開発し、これらが合成化学的に有用な触媒である

ことを示した。

更に、新規キラル Lewis 酸触媒を用いる触媒的不斉反応を開発した。天然物や医薬品にはヘテロ原子を含む光学活性化合物が多く見られ、これらはその機能発現に大きな役割を果たしている。これらヘテロ原子を有する光学活性分子の効率的合成法の開発は、有機合成化学上重要な研究課題の一つである。筆者らは、ジルコニウムアルコキシドと様々なピナフトール誘導体からなるキラルジルコニウム錯体を開発し、これらがイミン類に対する不斉 Mannich 型反応や不斉アザ Diels-Alder 反応、不斉 Strecker 反応、さらにアルデヒドに対する不斉向山アルドール反応などを効率的、高選択的に触媒することを明らかにした。

多数の化合物を合成しその中から目的に合った化合物を見出していく手法は、先端材料や医薬品、香料、さらに基礎的なところでは配位子や触媒の開発にも広く用いられている。ここで多数の化合物を「効率良く」合成することは極めて重要であるが、これまで開発されてきた反応では十分な結果が得られていない。筆者らは、独自の多種類化合物群合成法の開発や分子レベルでの反応開発、特に、方法論としての多種類化合物群合成法の開発に重点を置き、基盤技術としての確立を目指し研究を行ってきた。更に、得られた化合物群から生理活性を有する物質を発見し、ここで開発した効率的多種類化合物群合成が、実際に新規機能性物質の創製に有用であることを示した。中でも、新規ライブラリー合成法に基づき調製された化合物群より見出された HPA-12 は、細胞内スフィンゴ脂質輸送の選択的阻害剤の初めての例であり、特筆に値する。

以上の合成的化学的手法を駆使し、生理活性天然物およびその類縁体の全合成研究を行った。特に、抗マラリア活性を有するアルカロイドである febrifugine の全合成ならびに絶対立体配置の決定、および真菌スフィンゴ脂質合成阻害剤 khafrefungin の構造決定及び全合成を行った。

小林進グループにおける生理活性天然物の全合成研究プロジェクトでは、スフィンゴ脂質生合成阻害物質 australifungin の全合成および絶対配置の決定を行った。また、呼吸鎖電子伝達系を阻害することにより抗真菌作用を示すことが知られている strobilurin 類の合成研究を行い、その中でも最も複雑かつ興味ある生物活性を有する 9-methoxystrobilurin K の全合成を達成した。更に、スフィンゴミエリナーゼに対する阻害活性を有する akaterpin の合成研究を行い、その骨格の効率的合成法を確立した。

花田グループでは、合成品の評価に関する研究を行った。効率的多種類化合物群合成の新たなターゲット候補となる化合物を見出すために、スフィンゴ脂質生合成反応の初発酵素であるセリンパルミトイル転移酵素(SPT)を担う遺伝子群のクローニングおよび酵素自身の精製に成功し、その成果を元に、SPT 阻害剤の特異性を生きた細胞内で評価する系を開発した。また、スフィンゴ脂質の細胞内輸送活性を測定するアッセイ法を開発し、これを活用することにより上述した HPA-12 を見出した。更に、マラリア原虫におけるスフィンゴミエリン加水分解酵素活性を発見し、本酵素活性を担う遺伝子を同定し、且つ、本酵素を阻害する化合物を明らかにした。

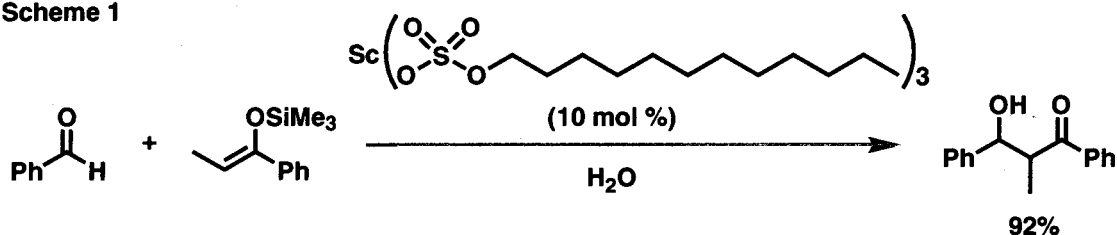
以上の研究成果は、環境調和型有機合成反応に基づく多種類化合物群の効率的合成法を確立するための基盤となるものである。また、本研究において開発した生物活性天然物およびその類縁体の新規合成法ならびに新規生物活性評価法は、方法論的基礎研究としてだけでなく、今後の医薬品リード化合物探索に役立つものであるという点についても意義深いものであると考えられる。

## 2 研究成果の概要

### 2-1 水を溶媒とする触媒反応の開発

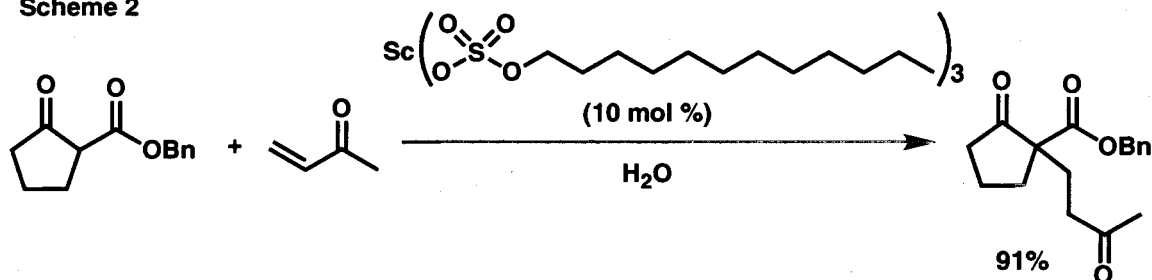
Lewis 酸と界面活性剤とを組み合わせさせた構造を有する「Lewis 酸-界面活性剤一体型触媒 (LASC)」を開発し、水のみを溶媒とする向山アルドール反応に有効であることを明らかにした (Scheme 1)。本触媒は、反応基質と水中でエマルジョンを形成し、その疎水的エマルジョン液滴が反応場として機能していると考えられる。また、本触媒を用いるアルドール反応を種々の溶媒中で行ったところ、水中でのみ有効に機能することがわかり、本触媒系において溶媒としての水が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

Scheme 1



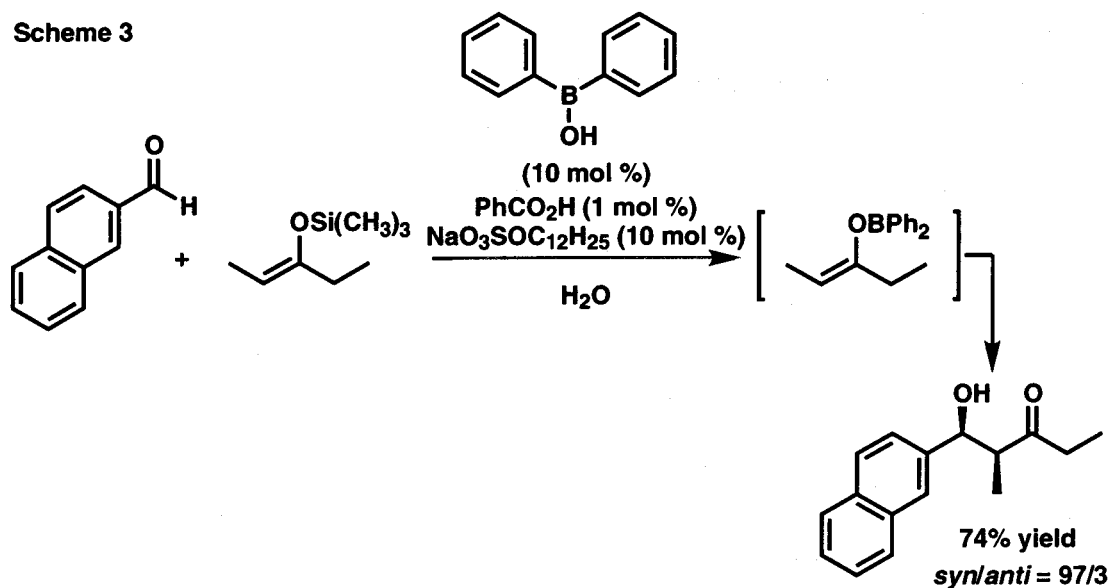
また、LASC を他の Lewis 酸触媒反応に用い、水中での Michael 反応 (Scheme 2)・アリル化反応・Mannich 型反応・Friedel-Crafts 型反応・ $\alpha$ -アミノホスホン酸エステル合成反応・触媒的不斉アルドール反応などに有効であることを明らかにした。

Scheme 2



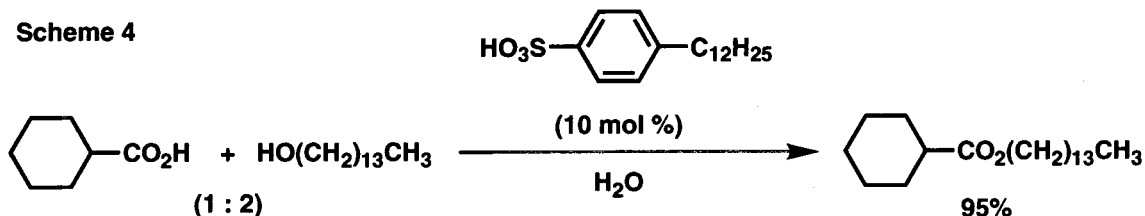
ホウ素エノラートを用いるアルドール反応は、有機溶媒中での反応例が多数知られているが、それらの反応は、厳密な無水条件下に化学量論量のホウ素化合物を用いて行われる。一方、筆者らは、ホウ素源として触媒量の diphenylborinic acid を用い、水を反応溶媒とするホウ素エノラート経由のアルドール反応を開発した (Scheme 3)。この反応は、高いジアステレオ選択性で生成物を与えることが判明した。ホウ素エノラートは反応性に富む化合物であり、水に極めて不安定で通常は容易に加水分解されてしまう。そのような水に不安定な分子が、本反応系では水中で生成し反応に供することができる点は極めて興味深い。本反応では、界面活性剤である sodium dodecyl sulfate と反応基質とから、反応系中に疎水的エマルジョン液滴が形成され、その疎水的内部で反応が進行しているものと推定される。

Scheme 3



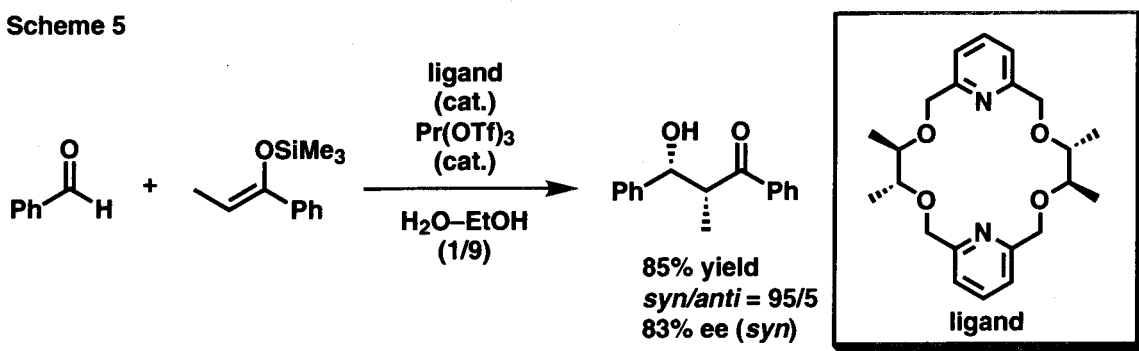
更に、界面活性剤型 Brønsted 酸である *p*-dodecylbenzenesulfonic acid (DBSA)が、水を反応溶媒として用いる脱水的エステル合成反応に有効であることを見出した (Scheme 4)。この反応系では、基質と界面活性剤とから形成される疎水性エマルジョン液滴が、水分子を液滴外へと排除する一種の脱水装置として機能していると考えられる。また、同触媒が、水中での脱水的エーテル化反応・チオエーテル化反応・チオアセタール化反応にも有効であることを明らかにした。本反応系は、「水中での脱水」というこれまでの有機合成では一般に困難と考えられてきた反応であり、水を溶媒として用いる有機合成反応の新たな可能性を拓くものである。

Scheme 4



更に、含水溶媒中での触媒的不斉反応の開発研究を行い、キラルクラウンエーテルと金属トリフラートを用いる不斉アルドール反応を開発した (Scheme 5)。

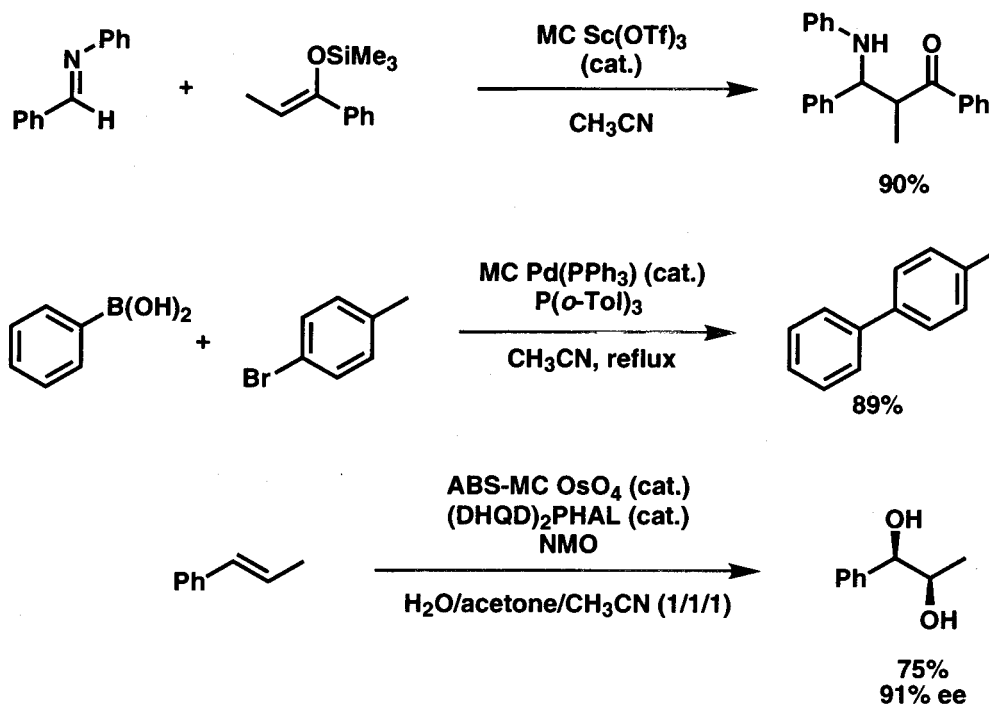
Scheme 5



## 2-2 新規高分子担持型触媒の開発

金属触媒は、有機合成において非常に有用であり、頻繁に用いられている。しかし、その中には人体や環境に対して有害であるものも多い。したがって、使用後は環境に放出せず回収し再使用できることが望ましい。そのため手法として筆者らは、「マイクロカプセル化法」を考案し、マイクロカプセル化スカンジウム、パラジウム、オスmium (Scheme 6) 等を開発した。それらを用いて触媒反応を行い、本触媒が回収・再使用可能であることを明らかにした。また、マイクロカプセル化オスmiumは、不斉ジヒドロキシ化反応にも適用可能であることを見出した。

Scheme 6 (MC = microencapsulated)



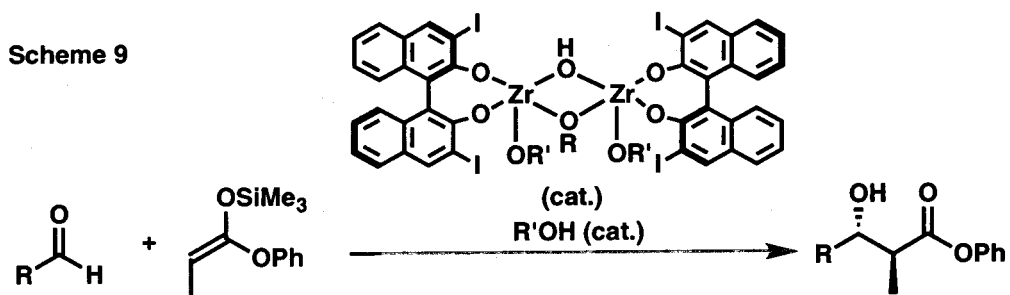
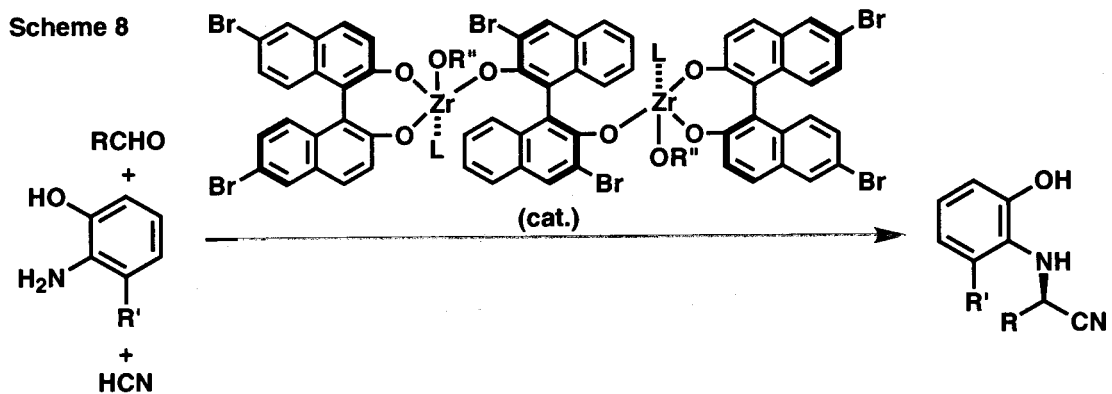
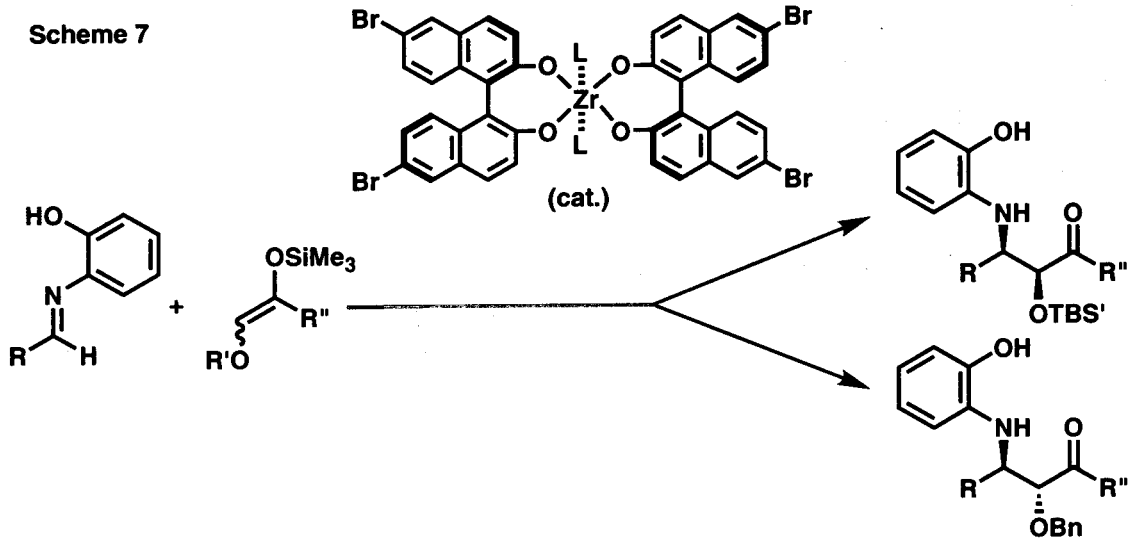
## 2-3 新規キラル Lewis 酸を用いる触媒的不斉反応の開発

筆者らは、ジルコニウムを中心金属とするキラル Lewis 酸触媒を開発し、種々の反応への応用を行ってきた。例えば、 $\alpha$ -アルコキシ酢酸エステル由来のケテンシリルアセタールとイミンを基質とする不斉 Mannich 型反応を行い、高いジアステレオおよびエナンチオ選択性で生成物が得られることを明らかにした。また、この際、用いるケテンシリルアセタールにより、*syn* 体と *anti* 体の生成物とを作り分けられることもわかった (Scheme 7)。

Strecker 合成は、 $\alpha$ -アミノ酸の合成手法として古くから知られている有用な反応である。筆者らは、キラルジルコニウム二核錯体を用い、アルデヒド・アミン・シアン化水素から  $\alpha$ -アミノニトリルを高収率かつ高エナンチオ選択的に得る手法を開発した (Scheme 8)。本手法で得られた  $\alpha$ -アミノニトリルは、短工程で対応する  $\alpha$ -アミノ酸エステルへと誘導することができる。

また、ジルコニウムアルコキシドとヨウ素置換ピナフトールから調製される新たなキラルジルコニウム錯体が、不斉アルドール反応の優れた触媒となることを見出した。本反応では、第1級アルコールの添加効果があり、対応する付加体を高い立体選択性をもって得ることができる。更に、プロピオン酸エステル由来のシリルエノールエーテルを用いて反応を行うと、対応する付加

体の *anti* 体が高いジアステレオおよびエナンチオ選択性で得られることも明らかにした (Scheme 9)。

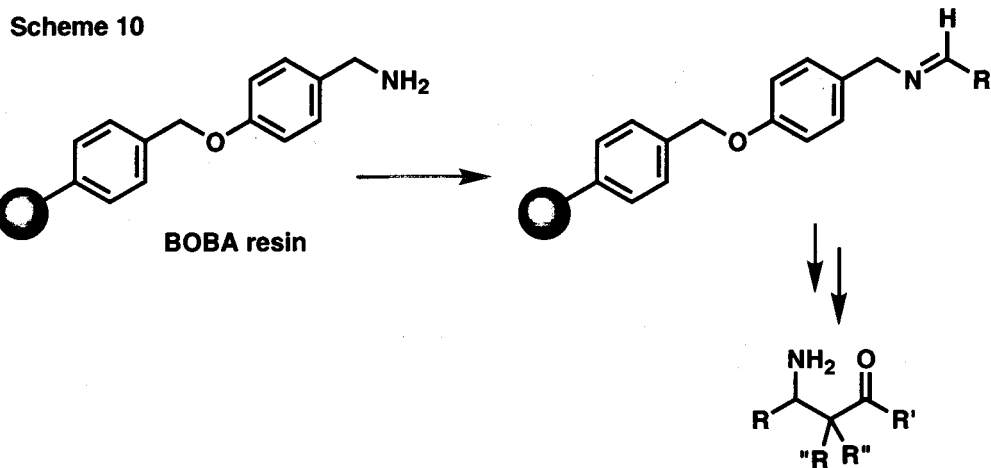


#### 2-4 多種類化合物群の合成に有効な新手法の開発

固相反応は、ライブラリー構築のための有効な手法として注目され、実際ペプチド等の生体高分子の合成においては、既に固相法による自動合成が汎用されている。筆者らは、合成容易な新規トレスレス樹脂である高分子固定化アミン (BOBA 樹脂) の開発を行い、Mannich 型反応等に応用可能であることを示した (Scheme 10)。

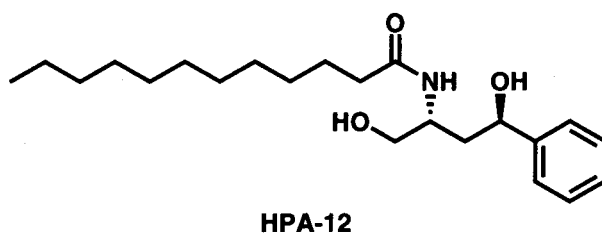
また、高分子固定化ヒドロキシルアミンおよび高分子固定化アシルヒドラジンを開発し、それを用いる固相上での双極子環化付加反応等へと応用した。





## 2-5 細胞内セラミド輸送の阻害剤の発見および効率的な不斉合成

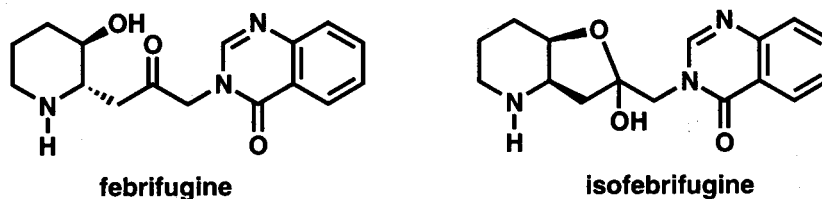
多種類化合物群合成で得られたスフィンゴシンおよびセラミドの類縁体の哺乳動物培養細胞のスフィンゴ脂質代謝に及ぼす影響を検討している途上で、細胞内セラミド輸送を阻害する新規化合物を発見することに成功した。すなわち、新規化合物 *N*-(3-hydroxy-1-hydroxymethyl-3-phenylpropyl)dodecanamide (HPA-12) がライブラリーより見出され、対応する4個のエナンチオマーを本研究により開発した触媒的不斉 Mannich 反応 (2-3 参照) を用いてそれぞれ合成し、阻害活性を評価したところ、天然型セラミドに立体構造が似た(1*R*,3*R*)-HPA-12 が最も強いスフィンゴミエリン生成阻害活性を示すことが明らかとなった。ここで見出した(1*R*,3*R*)-HPA-12 は、細胞内スフィンゴ脂質輸送の選択的阻害剤としての初めての例である。また、(1*R*,3*R*)-HPA-12 をグラムスケールで供給することのできる新規不斉触媒および触媒的不斉合成反応を開発した。



## 2-6 抗マラリア活性アルカロイド febrifugine 類の不斉全合成

中国産アジサイより単離された febrifugine および isofebrifugine は、熱帯性マラリア原虫に対して極めて強い活性を示す。筆者らは、当研究室で開発された立体選択的合成法を駆使し、febrifugine および isofebrifugine の不斉全合成を達成し、また、不明瞭であった絶対立体配置を確定した (Scheme 11)。

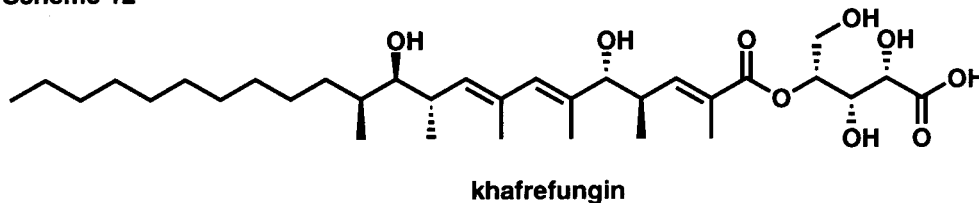
Scheme 11



## 2-7 真菌スフィンゴ脂質合成阻害剤 khafrefungin の不斉全合成

真菌スフィンゴ脂質合成阻害剤 khafrefungin の相対および絶対立体配置を決定し、更に初めての全合成を達成した (Scheme 12)。また、天然体を含めた 8 つのジアステレオマーを合成し、その生物活性を評価したところ、天然体のみが高い抗真菌活性を示すことを見出した。このことから、khafrefungin は抗真菌活性を発現する際に、極めて厳密に立体構造が要求されることが明らかになった。

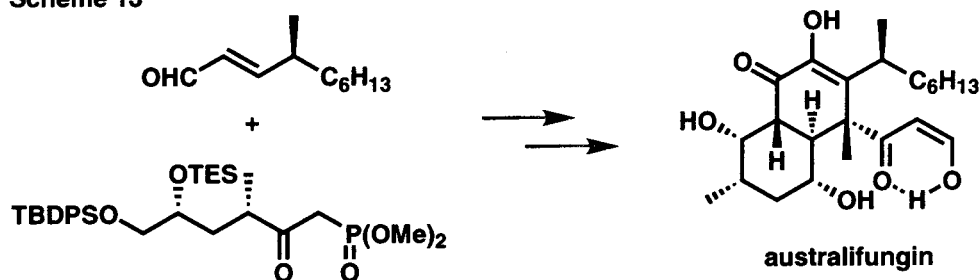
Scheme 12



## 2-8 スフィンゴ脂質合成阻害剤 australifungin の全合成

スフィンガニン N-アシルトランスフェラーゼを阻害することにより抗真菌活性を有する抗生物質 australifungin の全合成に成功した (Scheme 13)。その結果、絶対配置は当初報告されていたものとは逆であることが明らかとなった。

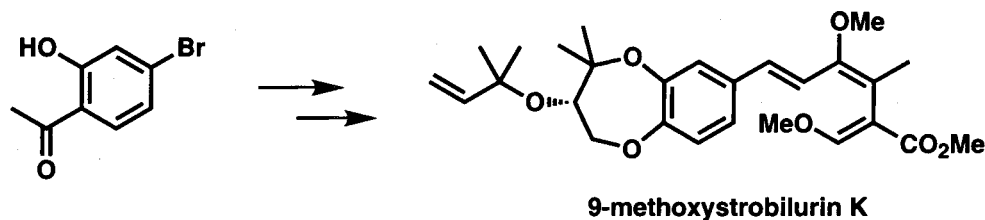
Scheme 13



## 2-9 strobilurin 類の全合成

呼吸鎖電子伝達系を阻害することにより抗真菌作用を示すことが知られている strobilurin 類の合成研究を行い、その中でも最も複雑かつ興味ある生物活性を有する 9-methoxystrobilurin K の全合成を達成した (Scheme 14)。本合成によって、これまで幾度か訂正を経てきた同化合物の構造が最終的に決定されたこととなる。

Scheme 14



## 2-10 生理活性物質の評価法の開発

スフィンゴ脂質はアミノアルコール構造を有する膜脂質群であり、有核生物に普遍的に存在する。近年、スフィンゴ脂質が様々な細胞機能に関わっていることが明らかになりつつあり、スフィンゴ脂質代謝の特異的阻害剤は、重要な薬理学的材料としてその開発が広く望まれている。

本研究グループでは、スフィンゴ脂質生合成の初発酵素であるセリン・パルミトイル転移酵素 (SPT) を担う遺伝子群のクローニングおよび酵素自身の精製に成功した。そしてこれらの成果をもとに、SPT 阻害剤の特異性を生きた細胞内で評価する系を開発した。

また、効率的多種類化合物群合成の新たなターゲット候補となるプロトタイプ化合物を見出すために、スフィンゴ脂質の細胞内輸送活性を測定するアッセイ法を開発した。そして、スフィンゴミエリン生合成を阻害する新規化合物(1*R*,3*R*)-HPA-12 を、効率的多種類化合物群合成によって得られた化合物の中から見出した (2-5 参照)。

更に、熱帯性マラリア原虫に感染したヒト赤血球にはスフィンゴミエリン加水分解酵素 (SMase) 活性が発現していることを明らかにした。また、マラリア原虫の発現配列タグバンクの中に、細菌由来 SMase と類似性を持つタンパク質をコードする cDNA があることをコンピューター検索によって見つけ、更にこの cDNA はマラリア原虫の第 1 2 番染色体にある遺伝子が担うことを見出した。この遺伝子の cDNA は、393 個のアミノ酸からなる 46 kDa タンパク質をコードしており、大腸菌により発現させると、中性 SMase 活性が発現した。

## 3 重要論文

### 小林修グループ

Catalytic Asymmetric Syntheses of Antifungal Sphingofungins and Their Biological Activity as Potent Inhibitors of Serine Palmitoyltransferase (SPT), S. Kobayashi, T. Furuta, T. Hayashi, M. Nishijima, K. Hanada, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 908-919 (1998).

Catalytic Asymmetric Synthesis of Both *Syn*- and *Anti*- $\beta$ -Amino Alcohols, S. Kobayashi, M. Ueno, H. Ishitani, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 431-432 (1998).

A Microencapsulated Lewis Acid. A New Type of Polymer-Supported Lewis Acid Catalyst of Wide Utility in Organic Synthesis, S. Kobayashi, S. Nagayama, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 2985-2986 (1998).

Catalytic Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloadditions Between Nitrones and Alkenes Using a Novel Hetero-Chiral Ytterbium(III) Catalyst, S. Kobayashi, M. Kawamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 5840-5841 (1998).

Lewis Acid Catalysts Stable in Water. Correlation Between Catalytic Activity in Water and Hydration Constants and Exchange Rate Constants for Substitution of Inner-Sphere Water Ligands, S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 8287-8288 (1998).

Highly Stereoselective Synthesis of Homoallylic Amines Based on Addition of Allyltrichlorosilanes to Benzoylhydrazones Under Neutral Conditions, S. Kobayashi, R. Hirabayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6942-6943 (1999).

Catalytic Asymmetric Dihydroxylation of Olefins Using a Recoverable and Reusable Polymer-Supported Osmium Catalyst, S. Kobayashi, M. Endo, S. Nagayama, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 11229-11230 (1999).

Catalytic Asymmetric Strecker Synthesis. Preparation of Enantiomerically Pure  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives from Aldimines and Tributyltin Cyanide, or Achiral Aldehydes, Amines, and Hydrogen Cyanide Using a Chiral Zirconium Catalyst, H. Ishitani, S. Komiyama, Y. Hasegawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 762-766 (2000).

Highly Anti-Selective Catalytic Asymmetric Aldol Reactions, H. Ishitani, Y. Yamashita, H. Shimizu, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 5403-5404 (2000).

Organic Synthesis inside Particles in Water: Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalysts for Organic Reactions in Water Using Colloidal Dispersions as Reaction Media, K. Manabe, Y. Mori, T. Wakabayashi, S. Nagayama, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7202-7207 (2000).

Enantioselective Mannich-type Reactions Using a Novel Chiral Zirconium Catalyst for the Synthesis of Optically Active  $\beta$ -Amino Acid Derivatives, H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 8180-8186 (2000).

A Novel Chiral Lead(II) Catalyst for Enantioselective Aldol Reactions in Aqueous Media, S. Nagayama, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 11531-11532 (2000).

Total Synthesis and Structural Elucidation of Khafrefungin, T. Wakabayashi, K. Mori, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 1372-1375 (2001).

Catalytic Use of a Boron Source for Boron Enolate-Mediated Stereoselective Aldol Reactions in Water, Y. Mori, K. Manabe, S. Kobayashi, *Angew. Chem., Int. Edgl.*, **40**, 2815-2818 (2001).

Lewis Acid-Catalyzed Ring-Opening Reactions of Semicyclic *N,O*-Acetals, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, **3**, 477-480 (2001).

Highly Stereoselective Synthesis of Homoallylic Amines Based on Addition of Allyltrichlorosilanes to Benzoylhydrazones, R. Hirabayashi, C. Ogawa, M. Sugiura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 9493-9499 (2001).

Convergent Total Synthesis of Khafrefungin and Its Inhibitory Activity of Fungal Sphingolipids Syntheses, S. Kobayashi, K. Mori, T. Wakabayashi, S. Yasuda, K. Hanada, *J. Org. Chem.*, **66**, 5580-5584 (2001).

Dehydration Reactions in Water. Surfactant-Type Brønsted Acid-Catalyzed Direct Esterification of Carboxylic Acids with Alcohols in an Emulsion System, K. Manabe, X.-M. Sun, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 10101-10102 (2001).

Lewis Acid-Catalyzed Ring-Opening Reactions of Semicyclic *N,O*-Acetals Possessing an Exocyclic Nitrogen Atom: Mechanistic Aspect and Application to Piperidine Alkaloid Synthesis, M. Sugiura, H. Hagio, R. Hirabayashi, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 12510-12517 (2001).

#### 花田グループ

Genetic evidence for ATP-dependent endoplasmic reticulum-to-Golgi apparatus trafficking of ceramide for sphingomyelin synthesis in Chinese hamster ovary cells, M. Fukasawa, M. Nishijima, K. Hanada, *J. Cell Biol.*, **144**, 673-685 (1999).

Purification of the serine palmitoyltransferase complex responsible for sphingoid base synthesis by using affinity peptide chromatography techniques, K. Hanada, T. Hara, M. Nishijima, *J. Biol. Chem.*, **275**, 8409-8415 (2000).

Reconstitution of ATP- and cytosol-dependent transport of de novo synthesized ceramide to the site of sphingomyelin synthesis in semi-intact cells, T. Funakoshi, S. Yasuda, M. Fukasawa, M. Nishijima, K. Hanada, *J. Biol. Chem.*, **275**, 29938-29945 (2000).

Reduction of sphingomyelin level without accumulation of ceramide in Chinese hamster ovary cells affects detergent-resistant membrane domains and enhances cellular cholesterol efflux to methyl- $\beta$ -cyclodextrin, M. Fukasawa, M. Nishijima, H. Itabe, T. Takano, K. Hanada, *J. Biol. Chem.* **275**, 34028-34034 (2000).

#### 小林進グループ

Synthetic study of akaterpin: determination of the relative stereochemistry of the upper decalin moiety with disulfated hydroquinone, N. Kawai, K. Takao, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4193-4196 (1999).

Concise total synthesis of 9-methoxystrobilurin A, H. Uchiro, K. Nagasawa, Y. Aiba, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 4165-4168 (2000).

Synthetic studies of zoanthamine/norzoanthamine: biogenetic-like one-step construction of the heterocyclic aminal core (CDEFG ring) from a monocyclic precursor, N. Hikage, H. Furukawa, K. Takao, S. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1370-1372 (2000).

#### 4 特許

国内出願 4 5 件

外国出願 1 5 件

#### 5 受賞

Springer Award in Organometallic Chemistry (1997) 小林 修  
有機合成化学協会研究企画賞 (平成10年) 眞鍋 敬  
日本薬学会奨励賞 (平成12年) 眞鍋 敬  
日本生化学会奨励賞 (平成12年) 花田賢太郎  
IBM 科学賞 (平成13年) 小林 修