

中枢神経系 GABA 受容体の機能を調節する有機化合物

境 倫宏、佐々木翔太、及川雅人

(横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科)

中枢神経系における γ -アミノ酪酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)

脳 (中枢神経) には千億ともいわれる膨大な数の神経細胞が存在し、これらの神経細胞はお互いに情報をやりとりすることで、外界あるいは内臓などの内界からの膨大な情報を処理し、それらに対する反応を司っている。この働きの全貌はまだ明らかになってはいないが、基盤となる構造として、神経細胞同士がシナプスという特殊な構造を介して連絡し合うネットワークの存在がある。

神経細胞内での神経伝達は活動電位と呼ばれる電気信号で運ばれ、神経のつなぎ目であるシナプスに到達すると次の神経細胞に乗り換えてさらに先に進んでいく。シナプスにおいては神経細胞同士の間にはわずかな隙間が存在し (シナプス間隙)、そこでの神経伝達は神経伝達物質による化学伝達によって行われる。このシナプスの存在によって神経細胞同士が無限の組み合わせでネットワークを形成することができ、それが脳の複雑な機能の土台になっていると考えられている。

シナプスにおける化学伝達は興奮性伝達物質、抑制性伝達物質の2種類が担っている。興奮性伝達物質としてはグルタミン酸やアセチルコリンなどが挙げられるが、これらの物質が活動電位を受けてシナプス間隙に放出され、次の神経細胞の受容体に結合すると、結合した神経細胞に同様の活動電位がもたらされ、神経伝達がさらに先に進んでいくことになる。抑制性の神経伝達物質としては本稿で取り上げる γ -アミノ酪酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) が挙げられるが、この物質がシナプス間隙に放出され、神経細胞膜上の GABA 受容体に結合すると、神経細胞内に塩化物イオン (Cl^-) が導かれ、細胞内のマイナスチャージが深くなる効果がある (神経細胞に過分極を引き起こす)。過分極の状態にある神経細胞は興奮性神経伝達物質に対する感受性が低下もしくは消失することになるため、過分極の状態にある神経細胞に興奮性の入力があっても神経伝達がそこで減少もしくは停止してしまうことになる。

このシナプスにおける化学伝達が修飾されることで神経伝達の変化が生じ、様々な疾患につながっていくと考えられること、さらにシナプスにおける化学伝達を制御することで様々な疾患の治療につながる可能性があることから、シナプスにおける神経伝達の理解と制御は神経科学における大きなテーマとなっている。

その歴史をたどると1950年、マウスの組織に含まれる成分の中で、ニンヒドリン陽性の物質をペーパークロマトグラフィーで単離・解析していた Eugene Robert (アメリカ・ワシントン大学) によって、GABA がマウスにおいては中枢神経にのみ存在することが発見され、その後の解析でGABAがシナプス伝達において抑制性の活性を持つことが明らかとなってから²⁾、GABAは神経科学分野での鍵分子として、さらに神経伝達に関与しているであろう様々な疾患の治療標的分子として、様々な角度から研究が続けられている。

前述したように、GABAは哺乳動物の中枢神経における主要な抑制性神経伝達物質であるが、その生理活性はGABA受容体に結合することで発揮することが知られている。

GABA受容体は脊椎動物において、主に神経細胞膜で認められ、中枢神経内のほとんどの神経細胞に広く存在する。GABA受容体は現時点ではイオンチャネル型GABA_A受容体、代謝型GABA_B受容体の2つのタイプに分類されている³⁾。

GABA_A受容体

GABA_A受容体はイオン透過型チャネルであり、GABAが受容体に結合することで塩化物イオンを細胞内に通し、神経細胞膜の過分極を導き、興奮性神経伝達物質による神経細胞膜の脱分極を起こしにくくする。すなわち、神経細胞内のマイナスチャージを深くし、興奮性の神経入力(プラスイオンの流入)の効果を減少させると考えられている。GABA_A受容体はGABA以外にもバルビツール酸、ベンゾジアゼピン、ステロイドの結合部位も持ち、それらの薬剤によって作用が調節されることも知られている⁴⁾。このため、GABA_A受容体は抗不安、鎮静、抗痙攣、筋弛緩、健忘(もの忘れ)などの調節に関与すると考えられている。また、GABA_A受容体の選択的な阻害剤としてビククリン(bicuculline、競合的阻害)、ピクロトキシニン(picrotoxinin、非競合阻害)が知られている。逆に選択的な作動薬としてムシモール(muscimol)が知られている。これらの化合物に対する感受性の違いがGABA_A受容体と、後述するGABA_B受容体の薬理的な分類に用いられている³⁾。

GABA_A 受容体のタンパク構造は、5 つのサブユニットがヘテロ多量体を形成している。サブユニットには 7 種の分子種 (α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ 、 θ 、 ρ) がクローニングされているが³⁾、それぞれに複数のアイソフォームがあり、今のところ 18 種類のサブユニットが同定されている (α_{1-6} 、 β_{1-4} 、 γ_{1-3} 、 δ 、 ϵ 、 θ 、 ρ_{1-2})⁵⁾。これらのサブユニットの中から 5 つが組み合わされ一つの受容体を形成するため、GABA_A 受容体は桁外れの構造多様性を持ち、そのことが受容体の関与する生理機能の多様性につながっていると考えられている。

GABA_B 受容体

GABA_B 受容体は G タンパク質共役型受容体スーパーファミリーに属し、セカンドメッセンジャーを介してカルシウムイオンチャネルやカリウムイオンチャネルと共役することが知られている⁶⁾。

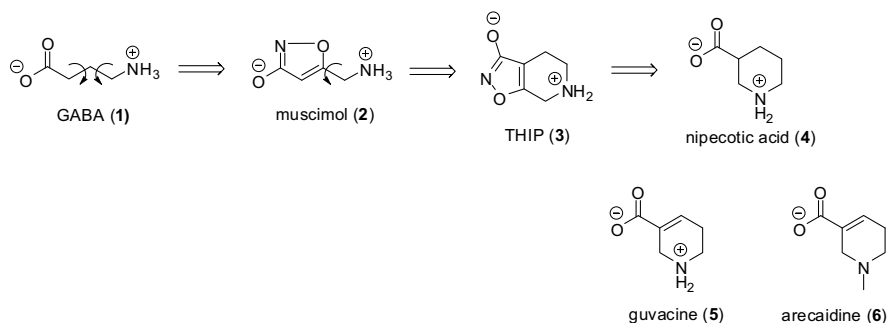
GABA_B 受容体に選択的な作動薬としてバクロフェン (baclofen) が知られている。同じ GABA を作動薬として持ちながらも、bicuculline、picrotoxinin、muscimol に対して感受性を持たないものが存在することから、GABA 受容体は bicuculline、picrotoxinin、muscimol そして baclofen などの阻害剤および作動薬に対する感受性によって薬理的に分類されてきた経緯がある³⁾。

GABA_B 受容体のタンパク構造は、2 つのサブユニットがヘテロ二量体を形成しており、サブユニットとして GABA_B1a、GABA_B1b そして GABA_B2 が知られている⁷⁻¹¹⁾。

GABA_B 受容体はカリウムチャネルの開口に起因する長く持続する抑制を誘発すると考えられており、いくつかの動物種を用いた行動学的研究において、GABA_B 受容体の遮断によって認識能力の改善が認められ、神経科学的には記憶や学習など、比較的長期に渡る神経活動に関与することが示唆されている。

治療薬・研究試薬としての GABA アナログの合成

GABA および GABA 受容体の生理機能の重要性が明らかになるにつれ、その治療薬としての臨床応用や、受容体のさらなる詳細な機能解明のために GABA アナログの合成研究も盛んに行われるようになった。当初注目されたのは、GABA は炭素-炭素の単結合が自由回転することによっていくつかの立体配置を取ることができることから、これらの立体配置を固定することで選択性を上げようという試みであった¹²⁻¹⁴⁾。



Scheme 1. Development of GABA analogs (1)

ムシモール (muscimol, **2**) はマツシユルームの1種である *Amanita muscaria* より単離され、精神に変調をきたす生理作用を持つ天然有機化合物であるが (Scheme 1)、GABA (**1**) と同様の機構で脊髄の神経活動を抑制したこと、その構造が GABA (**1**) のカルボキシル基を 3-ヒドロキシイソキサゾール (3-hydroxyisoxazole) でマスクし、その炭素-炭素単結合の回転性を固定したかのような形を取っていることから、1968年に GABA アナログとして報告された¹⁵⁾。以後の研究によって muscimol (**2**) は GABA_A 受容体の選択的な作動薬であることが明らかとなっている¹⁶⁻¹⁸⁾。

Muscimol (**2**) の構造を土台にして合成されたのが THIP (4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo(5,4-c)pyridin-3-ol, **3**) である (Scheme 1)。デンマーク薬科大学の Larsen らは Muscimol (**2**) に一つ残っていた炭素-炭素単結合の回転性を 6 員環で固定させた THIP (**3**) を合成した¹⁹⁾ところ、THIP (**3**) は鎮痛作用を持つことが判明した。このことは GABA が痛みのメカニズムに重要な役割を持つこと示唆するとともに、GABA 誘導体初の鎮痛薬への応用が期待されたが、副作用が強く、残念ながら臨床応用は実現しなかった^{20,21)}。

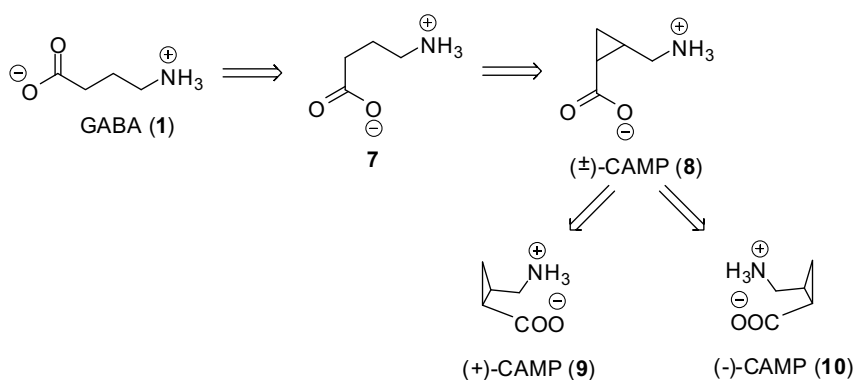
Muscimol (**2**) と THIP (**3**) はその生理活性を臨床応用まで持つて行くことはできなかったが、その意義として全身投与によって作用が認められたということが挙げられる²²⁾。生体において血中の薬剤は脳内移行する過程で血液-脳関門というバリアーが存在し、薬剤がたやすく脳内に移行しない仕組みになっている。実際 GABA そのものは血液-脳関門を通過することができず、GABA を全身投与しても効果は求めることはできない。そのため GABA を臨床応用していくためには、血液-脳関門の通過のためにその化学展開が必須であり、合成化学の果たす役割が重要であることがこの例からもわかる。

THIP (3) をさらに化学的展開して得られたニペコチン酸 (4) (nipecotic acid) (Scheme 1) には、シナプス間隙における GABA の取り込みの阻害活性が認められた²³⁾。神経細胞膜には GABA トランスポーター が存在し、シナプス間隙に放出された GABA を神経細胞に取り込むことによって GABA の作用調節を担っているが、GABA 取り込みを阻害することでシナプス間隙の GABA 濃度を高く保ち、GABA の作用を延長させることができる。

さらに nipecotic acid (4) はキラル化合物であり、R-(-)体の方が S-(+)体に比べより強い活性を持つことがわかっており²⁴⁾、化学的展開における不斉合成の重要性も明らかとなっている。

さらに、nipecotic acid (4) はアジアの原住民が口内清涼剤として食べていたビンロウの種をキンマの葉で包んだもの (areca nut/betel leaf mixture) から単離されたグアバシン (guavacine, 5)、アレカイジン (arecaidine, 6) (Scheme 1) と構造が似ていたことから、guavacine (5) および arecaidine (6) についても GABA に対する活性が検討され、それらについても GABA 取り込み阻害活性があることが明らかとなった^{25, 26)}。ただ、nipecotic acid (4)、guavacine (5)、arecaidine (6) は血液-脳関門を通過できないことから、これらはプロドラッグとしての活用、つまり薬物前駆体として血液-脳関門を通過させた後に代謝させ、効果を発揮する方法が期待されている。

GABA の炭素-炭素単結合の自由回転をシクロプロパン環で固定しようとする試みもなされている (Scheme 2)。



Scheme 2. Development of GABA analogs (2)

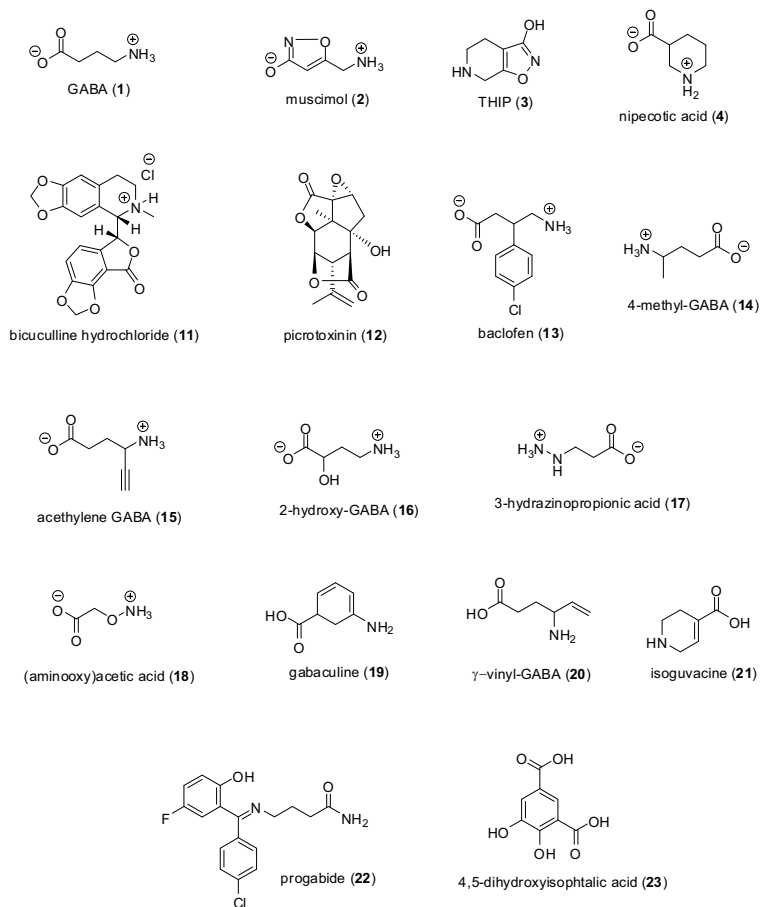
ラセミ体の CAMP (*cis*- (aminomethyl)cyclopropanecarboxylic acid, 8) は

GABA_A受容体の作動薬であった²⁷⁾。さらにその光学分割を行って光学異性体を単離して検討してみると、(+)-CAMP (9) はGABA_A受容体の選択的作動薬であったのに対し、(-)-CAMP (10) は弱いながらも GABA_A 受容体の選択的阻害剤であり、光学異性体が正反対の作用を持つことが示された²⁸⁾

これらの他にも GABA 類縁体は数多く開発されているが (Fig. 1)⁵⁾、GABA 受容体研究や GABA 標的治療薬の開発のためにはより高い選択性を持った類縁体の合成が待たれている。

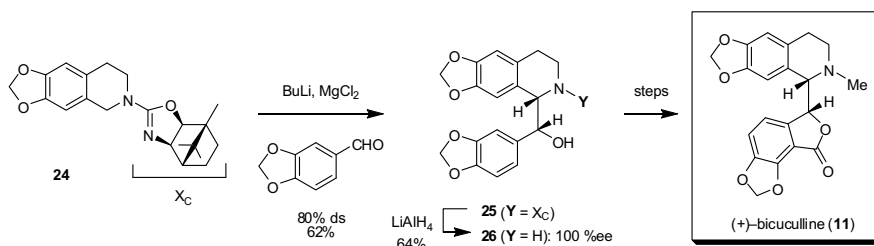
そこで本稿においては、GABA 受容体のリガンドの中から、特に構造の複雑な2つの天然有機化合物である bicuculline (11) および picrotoxinin (12) の合成研究に焦点をあて、以下に紹介する。

Fig. 1. GABA 作動性シナプスに作用する化合物⁵⁾



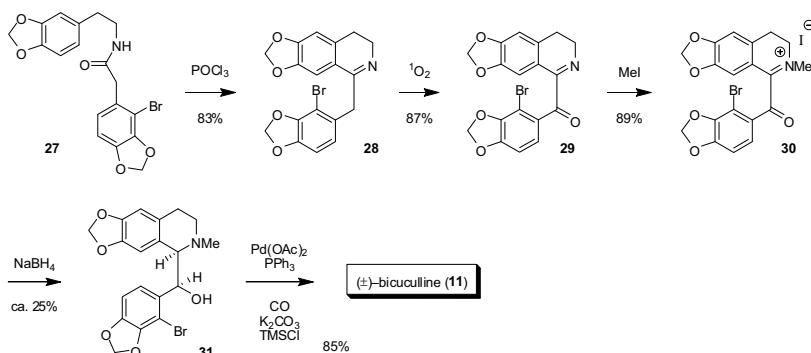
Bicuculline の合成研究

1996 年、マイアミ大学の Gawley らは(+)-bicuculline の不斉合成を発表した (Scheme 3)²⁹。彼らが採用したのは、光学活性 camphor 由来のオキサゾリン不斉補助基 (Xc) を用いてアルデヒド **24** との縮合反応をジアステレオ選択的に行わせる方法で、生成する 4 種類のジアステレオマーのうち 1 種類 (**25**) を選択的に与える。ブチルリチウムにより生じるカルボアニオンの対カチオンをマグネシウム金属にトランスメタル化することがこの選択的反応の鍵となっている。得られた縮合生成物 **25** を LiAlH_4 により還元して不斉補助基を除去するとアミン **26** が得られたが、その光学純度は 100% ee であった。アミン **13** はさらに既知の反応によって(+)-bicuculline へと導かれた。Gawley らは 1991 年にイソロイシン由来のキラルなオキサゾリンを不斉補助基に用いた(-)-bicuculline の不斉合成を達成しており³⁰、ここで紹介した 1996 年の研究は、それをさらに発展させたものであった。



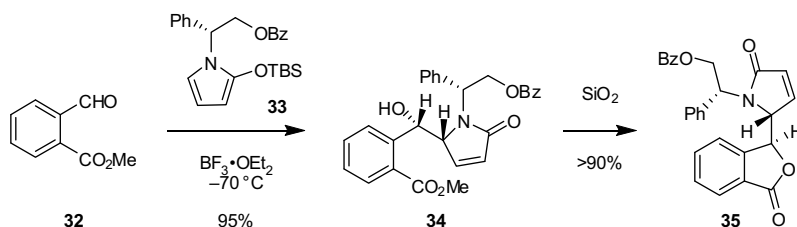
Scheme 3. Synthesis of (+)-bicuculline (**11**) by Gawley et al (1996).²⁹

北海道大学の折登らは0価パラジウムを用いたカルボニル化反応を鍵反応とした bicuculline のラセミ合成を 1999 年に報告した (Scheme 4)³¹。彼らは、容易に合成することのできるアミド **27** に対しオキシ塩化リンを作用させて Friedel-Crafts タイプのアシル化を行い、イミン **28** を得た。一重項酸素により酸化を行ってカルボニル基を導入したのち、得られた **29** のイミン窒素をメチル化してイミニウム塩 **30** とした。水素化ホウ素ナトリウムによる還元反応は **31** を約 25% の収率でマイナー成分として与えた。主生成物はそのジアステレオマーであった (収率約 75%)。鍵反応であるカルボニル化反応は、酢酸パラジウムとトリフェニルホスフィンから得られる0価パラジウムを触媒として用いて一酸化炭素により行った。反応はラクトン化まで進行して、bicuculline を 85% の好収率で与えた。



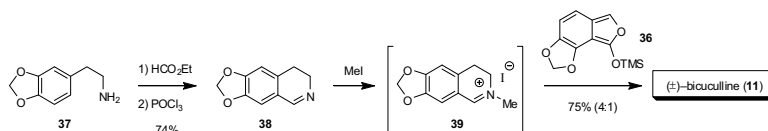
Scheme 4. Synthesis of (±)-bicuculline (11) by Orito et al (1999).³¹⁾

不斉補助基を用いたジアステレオ選択的な向山タイプのアールドール反応によって bicuculline の連続する不斉中心を構築する手法は 2003 年、Royer らによって報告された (Scheme 5)³²⁾。彼らが不斉補助基に用いたのは光学活性な phenylglycinol であった。ピロール誘導体 32 を三フッ化ホウ素の存在下でアルデヒド 33 に反応させると、縮合生成物 34 が 95% の高収率で選択的に得られる。ヒドロキシエステル部を環化させ、bicuculline の部分構造 35 の合成に成功した。



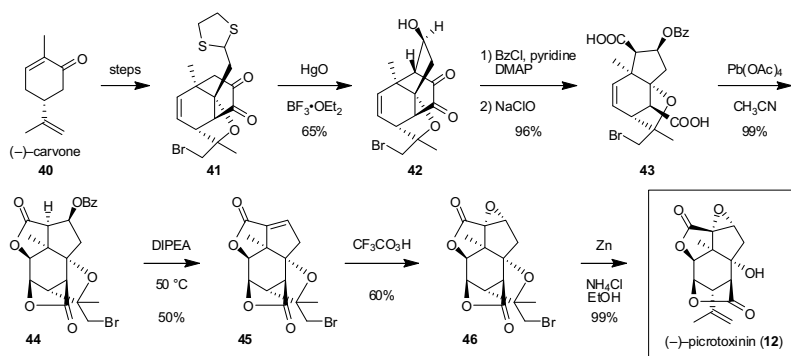
Scheme 5. Synthetic strategy for (-)-bicuculline (11) by Royer et al (2003).³²⁾

イミンからイミニウムカチオンを発生させ、そこに ketene O-silyl acetal 36 をワンポットで作用させて bicuculline の骨格を一挙に構築する試みは 2010 年、Santos らにより発表された³³⁾。Scheme 6 に示すように、入手容易なアミン 37 から常法によって得られるイミン 38 を用い、この縮合反応はきわめて円滑に進行する。立体選択性は 4:1 程度であることや、得られる 39 はラセミ体であることなど、解決すべき点はまだあるが、短段階合成法として評価することができる。

Scheme 6. Synthesis of (±)-biccuculline (**11**) by Santos et al (2010).³³⁾

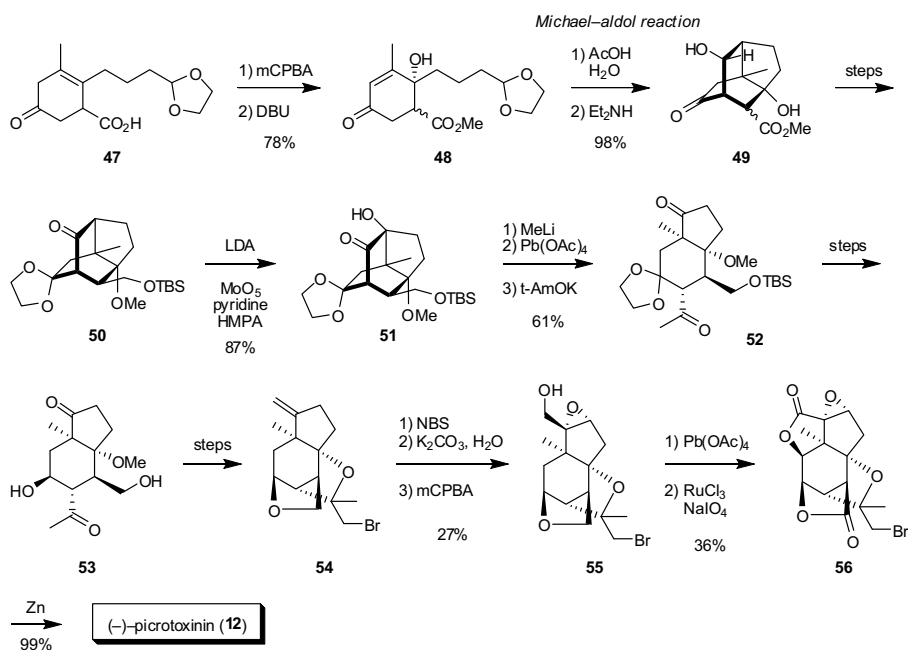
Picrotoxinin の合成研究

Picrotoxinin の歴史は古く、1811 年にツヅラフジ科の植物である *Menispermum cocculus* から単離が報告されているセスキテルペンである³⁴⁾。1970 年代に入った頃にはすでにこれが GABA 受容体のアンタゴニストであることが知られていたが、分子内に 5 つの環(うちひとつはエポキシ環)を含むかご形構造を有するため、合成化学的にはきわめて難度が高く、その化学合成は Corey (ハーバード大学)らによって 1979 年に達成されるまで報告がなかった。Corey らの不斉合成を Scheme 7 に示す³⁵⁾。彼らは出発原料に(-)-carvone (**40**) を採用し、アルキル化による渡環反応や分子内 α -ブロモエーテル化反応によって **41** を得た。三フッ化ホウ素の存在下で酸化水銀を作用させるとジチオアセタールの除去および立体選択的な分子内アルドール反応が順次起こり **42** を 65% で与えた。これで picrotoxinin の炭素骨格ができあがったことになる。生じたヒドロキシ基をベンゾイル基で保護し、次亜塩素酸ナトリウムで処理すると 1,2-ジケトン部が開裂してジカルボン酸 **43** を生じた。天然物のふたつのラクトン環は **43** のオレフィン部を四酢酸鉛で酸化することにより構築し、**44** を 99% の収率で得ることに成功した。次にエポキシドを二段階かけて導入し、最後に金属亜鉛で処理して α -ブロモエーテルを開裂させ、picrotoxinin の初めての合成に成功した。

Scheme 7. First total synthesis of picrotoxinin (**12**) by Corey et al (1979).³⁵⁾

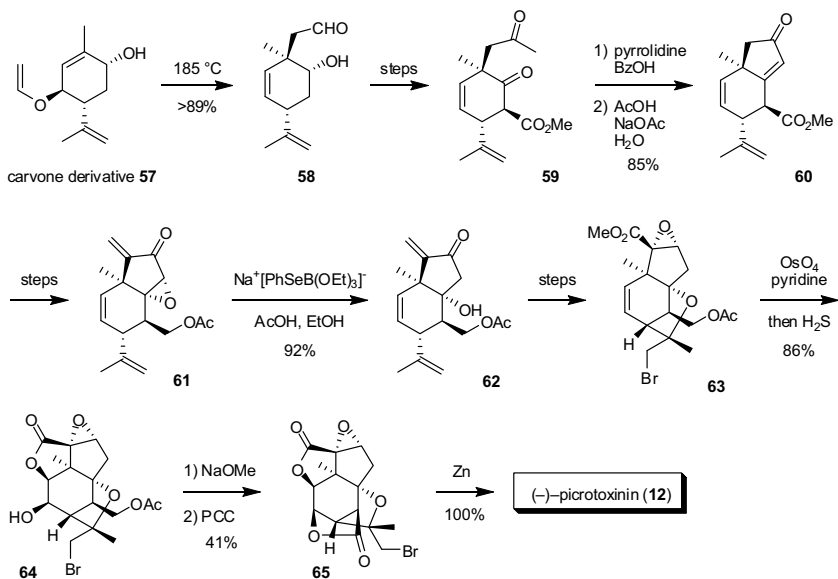
picrotoxinin の二番目の合成は名古屋大学の山田、丹羽らによって1984年に達成された³⁶。この合成では酸素官能基の導入や、その酸化度の効率的な制御が特徴的である (Scheme 8)。彼らは出発原料に既知のカルボン酸 **47** を用い、エノン **48** へと導いたのちに分子内 Michael-aldol 反応によってシクロペンタンを構築した。得られた **49** を数段階を経て **50** へと変換したのち、鍵となる橋頭位のヒドロキシ化を Vedejs のモリブデン試薬を用いて行った。一般に橋頭位はこうした反応を起こさないが、**50** の場合は例外的にそのボート型配座が橋頭位エノラートを安定化して反応を進行させている。不要になった橋かけ炭素鎖を四酢酸鉛によって開裂させ、異性化を行って **52** を得た。メチレンを二カ所に導入して **53** とし、NBS を -78°C で作用させるなどして α -ハロエーテル **54** へ導いた。再び NBS を今度は室温で作用させてアリル位を臭素化し、それを加水分解して得られたアリルアルコールをエポキシ化して **55** を得た。

Picrotoxinin に特徴的なふたつのラクトン環はエーテル環を経由して構築する独自の戦略を彼らは採用している。すなわち、**55** に対して四酢酸鉛を作用させて左上部のエーテル環化させ、それを酸化ルテニウムで処理すると二カ所が同時に酸化を受けてビスラクトン **56** を低収率 (36%) ながら得ることに成功した。**56** は既知化合物で、金属亜鉛で処理すると picrotoxinin が 99% の収率で得られた。



Scheme 8. Synthesis of picrotoxinin (**12**) by Niwa and Yamada (1984).³⁶

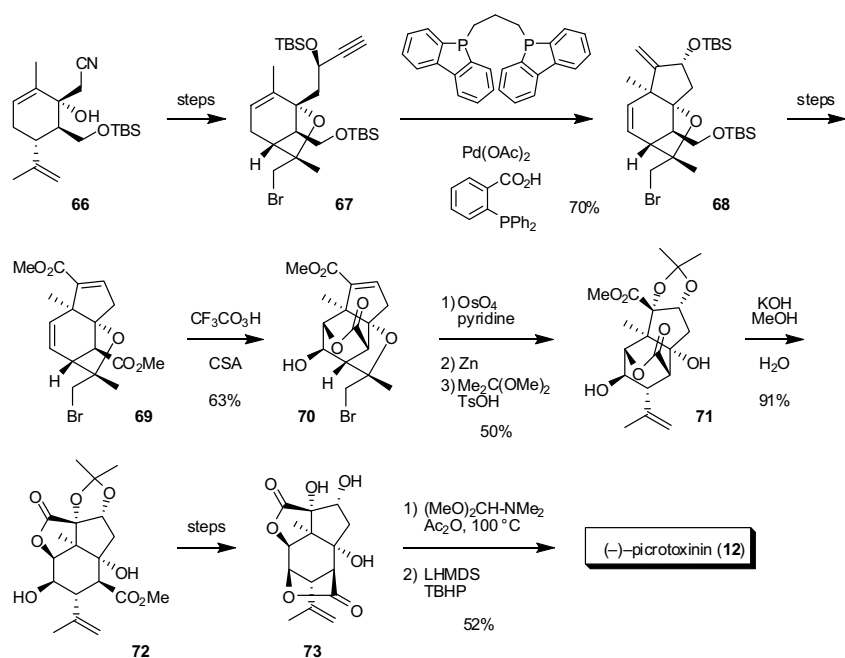
東北大学の宮下、吉越らが 1989 年に報告した **picrotoxinin** の合成³⁷⁾では、**carvone** 由来の出発原料 **57** に Claisen 転位反応を行い、主要な炭素鎖を構築している (Scheme 9)。得られた **58** に数段階の反応を施してジケトエステル **59** へと導き、これを Stork エナミン合成法によって閉環して **60** を得た。橋頭位の三級ヒドロキシ基はエポキシド **61** の還元によって収率良く導入し (92%)、さらに数段階を経て上部エポキシドを構築して **62** とした。最後に 2 つのラクトン環の構築を行った。すなわち、四酸化オスmiumによりアルケン **63** を酸化し、まず上部のラクトン環を構築した (86%)。得られた **64** を脱アセチル化し、PCC 酸化すると今度は下部のラクトン環を構築することができた。亜鉛処理により α -ブromoエーテルを開裂させ、**picrotoxinin** の 3 番目の全合成を達成した。



Scheme 9. Synthesis of **picrotoxinin (12)** by Miyashita and Yoshikoshi (1989).³⁷⁾

Picrotoxinin の 4 番目の全合成はスタンフォード大学の Trost らによって 1996 年に報告された³⁸⁾。彼らは上部シクロペンタン環の構築に金属触媒による Alder ene 反応を活用した。Scheme 10 に示すように、(-)-**carvone** から 3 段階で導くことのできるシアニド **66** をアセチリドを付加するなどの数段階を経てエンイン **67** へと導き、これを分子内水素移動を可能にする配位子および酢酸パラジウムで処理するとシクロペンタン環が円滑に形成し 70% の好収率で **68** を与えた。数段階を経てジエステル **69** へと変換

し、これをエポキシ化するとラクトン化まで一気に進行して **70** を与えた。このラクトンの位置は天然物とは異なっていたが、シクロペンタン上の官能基変換を行い、得られた **71** をあらためてアルカリで処理すると正しい位置にラクトン環が形成した **72** を得ることができた。さらに数段階の反応を行って下部ラクトンを構築して **73** としたのち、上部の1,2-ジオールをエポキシドへと変換して **picrotoxinin** の全合成を達成した。これは **Trost** らが第二世代合成と位置づけた合成法で、第一世代合成法は 1999 年に報告されているが³⁹⁾、ここでも鍵反応は Alder ene 反応によるシクロペンタン環の構築であり、彼らのこだわりをここに見ることができる。



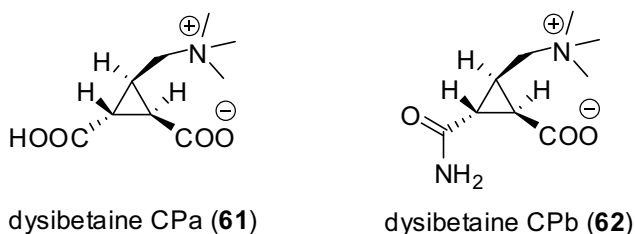
Scheme 10. Synthesis of picrotoxinin (**12**) by Trost et al (1996).³⁸⁾

おわりに

本稿では GABA 作動性シナプスに作用する GABA 類縁体、天然有機化合物の合成研究を中心に扱ってきた。こうした GABA 関連の合成化学研究では、人工類縁体に活性を見出すことができた例もあれば、天然物合成化学的に非常に挑戦的であり、有意義な例もあり、この分野の合成化学研究は神経科学的にも合成化学的にも我々に非常に大きな進歩をもたらしてくれると言える。

2004 年、北里大学の酒井隆一博士（現北海道大学）らはマイクロネシア産の海綿である *Ledenfeldia chondroides* の水溶性画分から、新規アミノ酸関連化合物としていくつか興味深いものを報告している (Fig. 2)⁴⁰

Fig. 2. *Ledenfeldia chondroides* から単離された新規シクロプロパン型アミノ酸⁴⁰



CPa (61) から *N*-メチル基を除去するとシクロプロパン型の GABA 構造が現れる。これまでに報告されたシクロプロパン型 GABA 類縁体の合成例 (Scheme 2) ではシクロプロパン環が 1,2-二置換であり、酒井博士によって単離された CPa (61) は 1,2,3-三置換である。海洋生物がこのような有機化合物を含有していることは驚きであり、この化合物の合成化学的展開によりこれまでになかったタイプの GABA 受容体リガンドが得られる可能性があり、今後の研究展開が期待されると考えている。

謝辞

筆者らは本稿に関連する研究を進めるにあたり、本学の榊原徹教授と佐藤信裕名誉教授より有形無形のさまざまなサポートを受けており、心よりお礼申し上げます。また、(財)山田科学振興財団による研究助成に感謝する。

参考文献

- 1) E. Robert *et al.*, *Fed. Proc.*, **9**, 219 (1950).
- 2) A. W. Bazemore *et al.*, *J. Neurochem.*, **1**, 334 (1957).
- 3) E. A. Barnard *et al.*, *Pharmacol. Rev.*, **50**, 291 (1998).
- 4) G. A. R. Johnston *et al.*, *Pharmacol. Ther.*, **69**, 173 (1996).
- 5) J. R. Cooper *et al.*, *Biochemical Basis of Neuropharmacology, Medical Science International 8th edition*, 96 (2003).
- 6) D. I. B. Kerr *et al.*, *J. Pharmacol. Ther.*, **67**, 178 (1995).
- 7) K. Kaupmann *et al.*, *Nature*, **386**, 239 (1997).
- 8) K. A. Jones *et al.*, *Nature*, **393**, 333 (1998).
- 9) J. H. White *et al.*, *Nature*, **396**, 679 (1998).
- 10) K. Kaupmann *et al.*, *Nature*, **396**, 683 (1998).
- 11) R. Kuner *et al.*, *Science*, **283**, 74 (1999).
- 12) G. A. R. Johnston *et al.*, *J. Neurochem.*, **24**, 157 (1975).
- 13) P. Krogsgaard-Larsen *et al.*, *J. Neurochem.*, **25**, 803 (1975).
- 14) D. Allan *et al.*, *Med. Res. Rev.*, **3**, 91 (1983).
- 15) G. A. R. Johnston *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 2488 (1968).
- 16) P. Krogsgaard-Larsen *et al.*, *J. Neurochem.*, **30**, 1377 (1978).
- 17) G. A. R. Johnston *et al.*, *Psychopharmacology*, **22**, 230 (1971).
- 18) G. A. R. Johnston *et al.*, *J. Neurochem.*, **31**, 1519 (1978).
- 19) P. Krogsgaard-Larsen *et al.*, *Nature*, **268**, 53 (1977).
- 20) M. Kjar *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **16**, 477 (1983).
- 21) J. L. Vaught *et al.*, *Neuropharmacology*, **24**, 211 (1985).
- 22) P. Krogsgaard-Larsen *et al.*, *Eur. J. Pharmacol. Sci.*, **5**, 355 (1997).
- 23) P. Krogsgaard-Larsen *et al.*, *J. Neurochem.*, **25** (1975)
- 24) Johnston GAR *et al.*, *J. Neurochem.*, **26**, 1029 (1976)
- 25) D. Lodge *et al.*, *Brain Res.*, **136**, 513 (1977).
- 26) G. A. R. Johnston *et al.*, *Nature*, **258**, 627 (1975).
- 27) A. D. Allan *et al.*, *J. Neurochem.*, **34**, 652 (1980).
- 28) R. K. Duke *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 2533 (1998).
- 29) R. E. Gawley *et al.*, *J. Org. Chem.*, **61**, 8103 (1996).

- 30) K. S. Rein *et al.*, *J. Org. Chem.*, **56**, 1564 (1991).
- 31) K. Orito *et al.*, *J. Org. Chem.*, **64**, 6583 (1999).
- 32) M. Toffano *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 3365 (2003).
- 33) P. C. S. M. Del *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 1770 (2010).
- 34) P. F. G. Boulley, *Ann. Chim. Phys.*, **80**, 209 (1811).
- 35) E. J. Corey *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5841 (1979).
- 36) H. Niwa *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4547 (1984).
- 37) M. Miyashita *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3728 (1989).
- 38) B. M. Trost *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 233 (1996); B. Trost *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6131 (1999).
- 39) B. M. Trost *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6183 (1999).
- 40) R. Sakai *et al.*, *J. Org. Chem.*, **69**, 1180 (2004).