

新規有機合成方法論の開発と有用化合物合成への展開

徳山 英利

Development of New Synthetic Methods and Their Application
to Synthesis of Useful Compounds

Hidetoshi TOKUYAMA

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, PRESTO, The Japan Science and Technology Corporation (JST), The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

(Received September 2, 2003)

Development of novel synthetic methodologies and their application to synthesis of natural products are described. The first topic is about an extension of the scope of our indole synthesis by radical cyclization of *o*-alkenylphenyl isocyanides. By utilizing this methodology and nitrogenzenesulfonamide chemistry, an efficient total synthesis of hexacyclic aspidosperma indole alkaloid, aspidophytine, was accomplished. As the second generation indole synthesis, we then developed the method by radical cyclization of *o*-akenylthioanilides. Synthetic utility of this method was fully demonstrated by a total synthesis of iboga alkaloid, catharanthine. Furthermore, a total synthesis of vinca alkaloid, vinblastine through a practical synthesis of vindoline was achieved, in which the stereochemistry of the crucial coupling reaction of two indole fragments could be completely controlled. In addition to the indole chemistry, exceptionally mild transformations of thiol esters to ketones and alkenyl ketones have been developed. Examples of application of the protocols for the synthesis of natural products are also described.

Key words—indole synthesis; thiol esters; total synthesis; indole alkaloids; aldehydes; ketones

はじめに

これまで天然物の全合成研究は、天然から見い出された化合物の構造決定、新しい有機反応を開発するためのプラットフォームとして、また、新しく開発した反応の能力を試すためのテストケースとしての役割を担ってきた。その結果、長年に渡る優れた反応開発の成果の蓄積により、今やどんな複雑な化合物でも労力をかけさえすれば巧みに合成できるようになったと言われている。しかしながら、最近ではそれらに加えて、2つの側面から質的向上が望まれている。1つは、量的な物質供給を可能にする合成であり、もう1つは、生成物の diversity をもたらず合成である。数ミリグラムの化合物をようやく合成できるという現状では、これらの点を満足するには程遠い状況である。その実現には、短工程で効率的な合成ルートのデザインのみならず、多種多様な

誘導体を合成可能なフレキシビリティが高くかつ官能基の共存性の高い合成反応の開発が必要である。本稿においては、筆者らがこれまで取り組んできた、インドール合成法とチオールエステルを用いたアルデヒド、ケトンの合成法について述べ、それらを用いた天然物合成への応用について紹介したい。

1. 新規インドール合成法の開発とインドールアルカロイド合成への展開

1-1. イソニトリルを用いたインドール合成法の新展開 これまで、天然から数多くの興味深い生理活性を示すインドール化合物が見い出されている。医薬開発においても、リード化合物としてのインドール誘導体の重要性はいまだ変わらない。そのような背景のもとで、インドール骨格の合成研究は、1883年に Emil Fischer によって Fischer 合成法が見い出されて以来、現在まで数多くの合成法が報告されている。¹⁾しかし、複雑化する標的分子を効率的に合成するためには、一般性が高く、より穏和な条件で進行する新規反応の開発が求められている。

筆者らのグループでは、2-アルケニルフェニル

東京大学大学院薬学系研究科、さがけ研究 21—科学技術振興事業団 (〒113-0033 文京区本郷 7-3-1)

e-mail: tokuyama@mol.f.u-tokyo.ac.jp

*本総説は、平成 15 年度日本薬学会奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

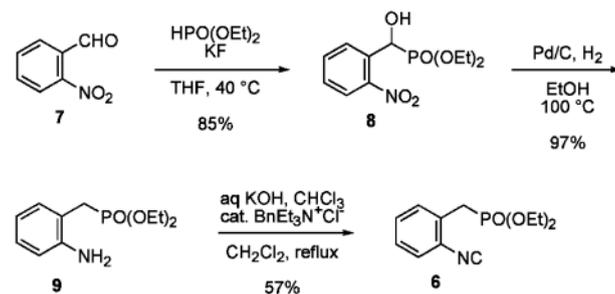
イソシアニド誘導体のラジカル環化反応を用いたインドール合成法を既に開発している (Scheme 1).²⁾ すなわち、フェニルイソシアニド (**1**) をスズヒドリドによるラジカル反応条件に付すと、イミドイルラジカル (**2**) を経て、2-スタニルインドール (**3**) が生成する。ここで酸性処理を行うと 3-置換インドール **4** が得られる。一方、そのまま one-pot での Pd 触媒を用いたカップリング反応に付すと、様々な 2,3-二置換インドール (**5**) を合成できる。本反応の有用性はピンカディフォミン,³⁾ タベルソニン,³⁾ ピンドリン⁴⁾ などのインドールアルカロイド合成への応用により示されている。^{5,6)} 今回、本手法のさらなる汎用性の向上を目的として、インドール前駆体である 2-アルケニルフェニルイソシアニドの新規合成法の開発、及びインドール骨格構築後の置換基の導入法に関して検討を加えた。

インドール前駆体の合成法としては、オルトヨードアニリン誘導体に対する Heck 反応によりアルケニル基を導入するか、又は菌頭反応によりいったんフェニルアセチレン誘導体を得たあとに部分還元によってオレフィンへと変換する手法があるが、合成できる置換様式が限られていた。そこで、より一般性の高い手法として、フェニルイソシアニド部位を有する Horner-Emmons 試薬 (**6**) の開発を行った。⁷⁾ これにより、アルデヒド、ケトンとの Horner-Emmons 反応を行うことで幅広いインドール前駆体の簡便な合成が可能になった。

6 の合成は、まず、2-ニトロベンズアルデヒド **7** をヒドロキシフォスホネート **8** に変換し、接触還元

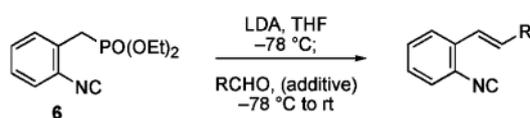
条件下、ニトロ基の還元とベンジル位水酸基の還元的除去を行った。続いて、常法にしたがってニトロ基をイソニトリルへと変換し、望みの Horner-Emmons 試薬 (**6**) を短工程かつ高収率で合成することができた (Scheme 2)。本化合物とアルデヒド、ケトンとの Horner-Emmons 反応はイソニトリルに由来する副反応を伴わずに進行し様々なインドール前駆体を良好な収率で与えた (Table 1)。

次に、置換基の導入法について検討を行った。前述したインドール骨格形成反応によって生じた 2-スタニルインドールへの置換基導入は、主に sp^2 ハライド又はトリフラートとの Pd 触媒を用いたカップリング反応に限られていた。一般に、 sp^2 炭素-スズ結合はヨウ素により sp^2 炭素-ヨウ素結合に変換される。そこで、**1** より得られる 2-スタニル体 **3**



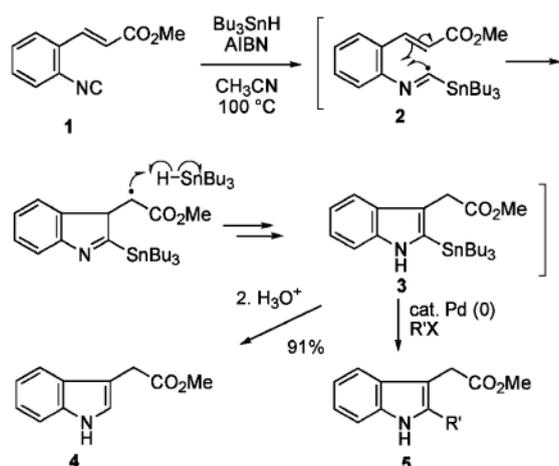
Scheme 2. Synthesis of the Horner-Emmons Reagent (**6**)

Table 1. Horner-Emmons Condensation with **6**



Entry	RCHO	Additive	Yield (%) ^{a)}
1		—	87
2		—	93
3		—	90
4		—	41 ^{b)}
5		HMPA (5 eq)	80 ^{c)}
6		HMPA (5 eq)	78

^{a)} Only *E* isomer was obtained unless otherwise noted. ^{b)} *E/Z* ratio was 11/1. ^{c)} *E/Z* ratio was 3.7/1.

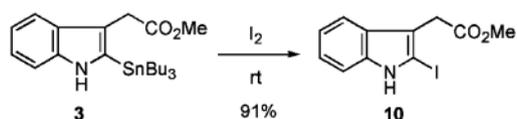


Scheme 1. Indole Synthesis with 2-Alkenylphenyl Isocyanide

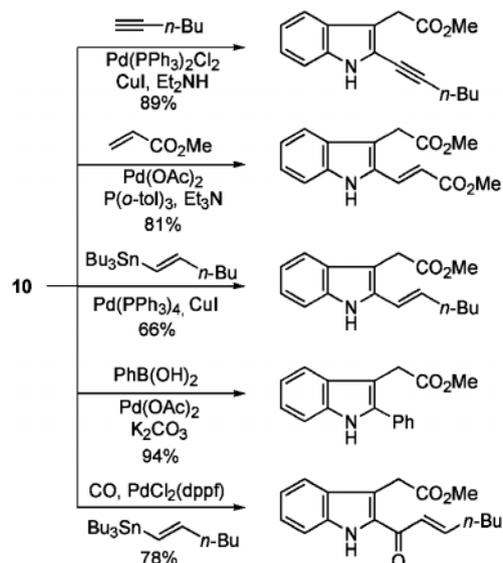
をヨウ素で処理したところ、2-ヨード体 **10** が高収率で得られた (Scheme 3). 2-ヨード体 **10** は、様々な基質とのカップリング反応に用いることができ、菌頭反応、Heck 反応、Stille カップリング、鈴木カップリング、一酸化炭素によるホルミル化などによる 2 位置換基の導入が可能になった (Scheme 4).⁸⁾

1-2. アスピドファイチンの不斉全合成 このように、比較的穏和で官能基の共存性の高いラジカル環化反応と Pd 触媒を用いたカップリング反応を組み合わせることによって、様々な置換基を有する 2,3-二置換インドール誘導体を簡便に合成できるようになった。そこで、次に本反応を鍵工程に用いて達成したアスピドファイチン (**12**) の不斉全合成について述べる。⁹⁾

ハプロファイチン (**11**) は、中南米に産する *Haplophyton cimidium* の葉から単離された二核性アルカロイドである。その酸性分解により得られるアスピドファイチン (**12**) は、アスピドスペルマ骨格を有する 6 環性のアルカロイドである。これら化合物は、1950 年代に Snyder らによって単離され、¹⁰⁾ 1973 年

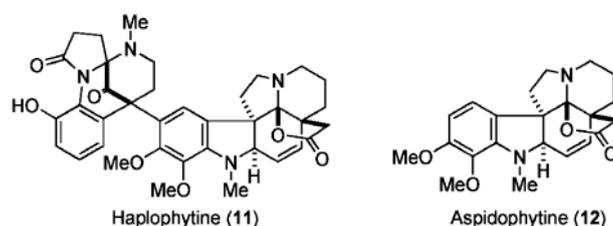


Scheme 3. Synthesis of 2-Iodoindole Derivative

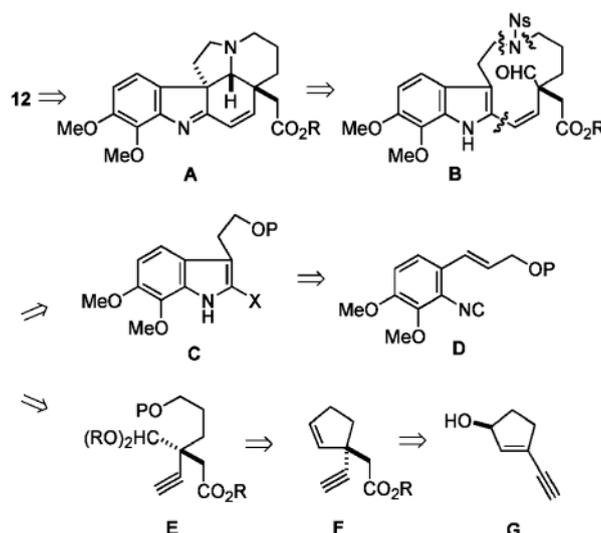


Scheme 4. Coupling Reactions to Install 2-Substituents

に Cava らによって構造決定がなされた。¹¹⁾ その複雑な構造ゆえに、アスピドファイチン (**12**) の合成については、1999 年の Corey らによる報告が唯一の例であり、¹²⁾ ハプロファイチン (**11**) は未だ全合成の報告はない。我々は最近上記インドール合成法を鍵とする収束性の高いアスピドファイチン (**12**) の全合成を達成した。⁹⁾



Scheme 5 にその逆合成解析を示した。ラクトン環は合成の終盤にて形成するものとし、また、5 環性骨格 **A** は 2 級アミンとアルデヒドにより生成させたイミニウム塩に対する分子内マンニッヒ型の反応により立体選択的に構築できるのではないかと考えた。また、11 員環 2 級アミン **B** は、ニトロベンズルホニル (以下 Ns) 基を用いた 2 級アミンの合成法¹³⁾ によって構築することとした。また、シスオレフィンを含む 2,3-二置換インドールは、先に述べたイソニトリルからのインドール合成法を用いて、末端アセチレン部分との菌頭カップリングによる光学活性な側鎖ユニット **E** の導入と、アセチレンの部分還元によって迅速にできるのではないかと考えた。

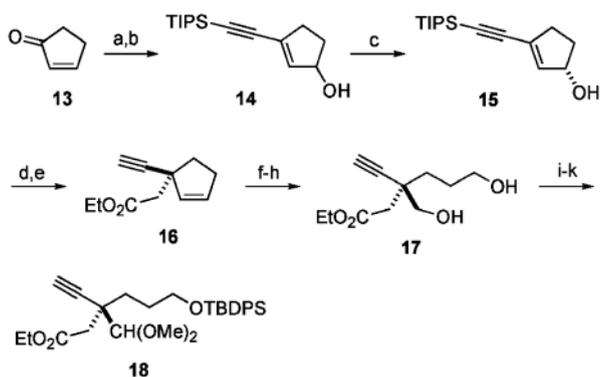


Scheme 5. Retrosynthetic Analysis of Aspidophytine

まず、光学活性アセチレンユニットの合成を行った (Scheme 6)。シクロペンテノン **13** に対するリチウムアセチリドの付加を経て容易に得られる **14** を Amano lipase PS を用いた光学分割条件に付し、(S)-シクロペンテノール **15** を収率 48%、光学純度 99% ee で得た。**15** の Claisen-Johnson 転位反応により 4 級炭素を構築し、TIPS 基を除去してシクロペンテン **16** を得た。続いて **16** の二重結合のジヒドロキシル化と酸化的切断、得られたジアルデヒドの還元によりジオール **17** とした。さらに、ジオールの位置選択的な TBDPS 基での保護と、残った水酸基の Swern 酸化に続くアセタール化によってアセチレンユニット **18** を合成した。

インドール前駆体の合成は、バニリンから数段階の変換によって得られる 2-ニトロベラトルアルデヒド **19** を Horner-Emmons 反応により増炭し、常法によってニトロ基をイソニトリル **21** へと変換し合成した (Scheme 7)。続いて、**21** のラジカル環化反応によりインドール骨格を構築し、2 位スタニル基のヨウ素への置換と、エステル基の還元と保護を行いインドールユニット **23** とした。

以上のようにして合成したインドールユニット **18** とアセチレンユニット **23** を、菌頭反応によって結合しアセチレン **24** を得た。(Scheme 8) **24** のインドール窒素を Boc 基で保護したのちに、Pd/C 存在下接触還元を行ったところ、目的とするシスオレフィン **25** のみが良好な収率で得られた。**25** のアセ

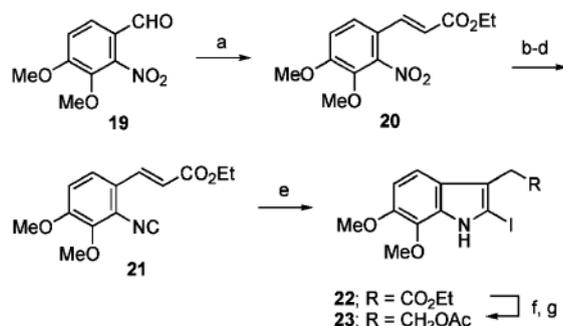


Scheme 6.

a) triisopropylsilylacetylene, *n*-BuLi, CeCl₃, THF, -78°C, b) 3% H₂SO₄, THF, 94% (2 steps), c) vinyl acetate, Lipase PS, *t*-BuOMe, 45–50°C, 48% (99% ee), d) CH₃C(OEt)₃, *t*-BuCO₂H, xylene, reflux, e) TBAF, THF, 50°C, f) OsO₄, NMO, acetone-H₂O, 0°C to rt, g) NaIO₄, THF-H₂O, 0°C, h) NaBH₄, EtOH, -20°C, 38% (5 steps), i) TBDPSCI, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, -20 to -10°C, 95%, j) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78°C; Et₃N, k) CSA, HC(OMe)₃, MeOH, 74% (2 steps).

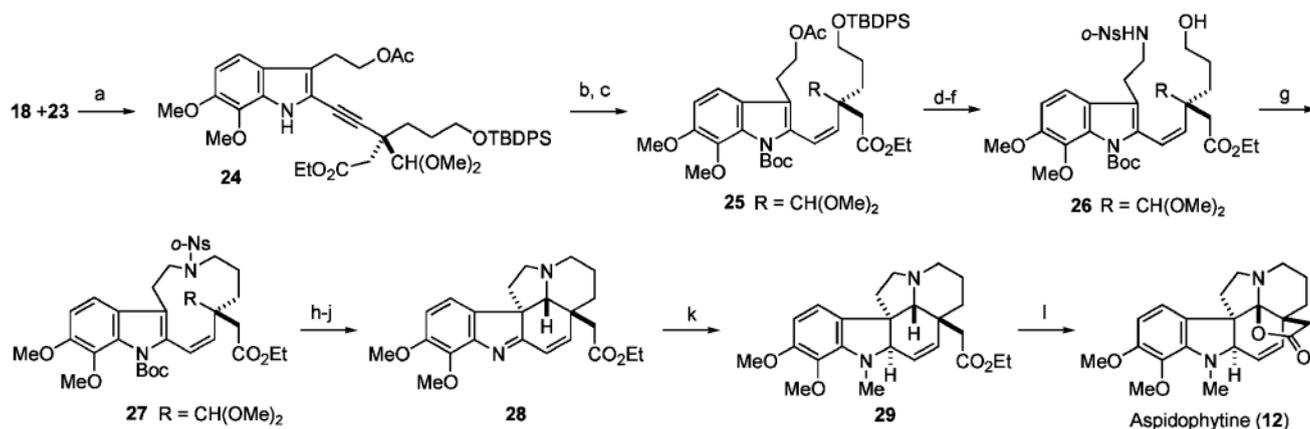
チル基を除去し、光延反応によりアミノ基を導入し化合物 **26** とした。次に TBDPS 基を除去し、分子内光延反応を行うことにより 11 員環化合物 **27** を良好な収率にて得ることができた。続いて、TMSBr を用いてアセタールを脱保護し、さらに Ns 基を Cs₂CO₃ 存在下 PhSH により除去した。TFA で処理したのち、buffer 中 (pH 7.8) で攪拌することにより Boc 基の脱保護と続く環化反応が進行し 5 環性化合物 **28** が得られた。イミン部分の還元と、アミノ基の還元的メチル化を同時に行い、最終中間体 **29** を経てエステルの加水分解と酸化的ラクトン化によってアスピドファイチン (**12**) の不斉全合成を完了した。以上のように、ラジカル環化反応と Pd 触媒を用いた穏和な反応を用いることで、収束性の高い効率的なアスピドファイチン (**12**) の合成経路を確立することができた。現在、ハプロファイチン (**11**) の合成に向けてさらなる検討を行っている。

1-3. 第二世代インドール合成法の開発 先に述べたイソニトリルを用いたインドール合成法は、ラジカル環化後に Pd 触媒を用いたカップリング反応によって様々な置換基を導入できる点に特徴がある。しかしながら、Pd 触媒を用いているために、sp 又は sp² 炭素の導入には有効であるのに対して、sp³ 炭素の導入は困難である。そこで、Scheme 9 に示した作業仮説を基に新たな反応開発の検討を行った。¹⁴⁾ すなわち、先の反応でイソニトリルのかわりにチオアミドを有する基質 (**30**) を用いれば、スズラジカルがイオウ原子に付加して生じた sp³ ラジカルがオレフィンに対して環化し、生じたラジカルが還元されたのちに芳香環化してインドール骨格を与え



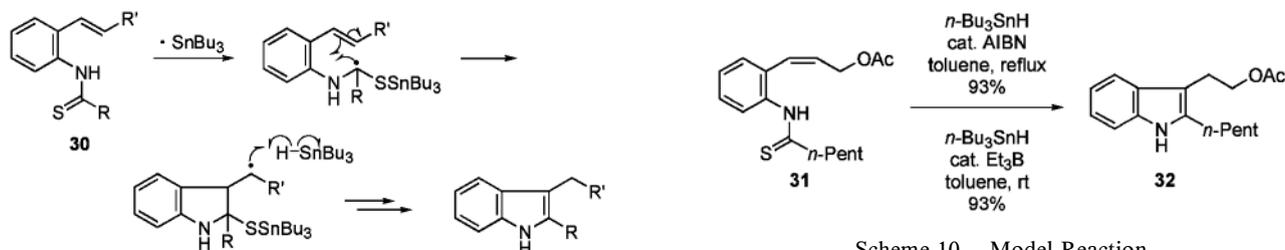
Scheme 7.

a) (EtO)₂POCH₂CO₂Et, *n*-Bu₄Ni, CH₂Cl₂, aq NaOH, 5°C, 81%, b) Zn, AcOH, CH₂Cl₂, 5°C to rt, c) HCO₂H, Ac₂O, 5°C, d) POCl₃, Py, CH₂Cl₂, 5°C, 63% (3 steps), e) *n*-Bu₃SnH, AIBN, MeCN, reflux; I₂, 85%, f) DIBAL, toluene, 10°C, g) Ac₂O, Py, 85% (2 steps).



Scheme 8.

a) Pd(PPh₃)₄, CuI, Et₃N, 70°C, 78%, b) Boc₂O, DMAP, MeCN, 94%, c) Pd/C, H₂, EtOH, 97%, d) K₂CO₃, MeOH, 96%, e) NsNH₂, PPh₃, DEAD, PhH, 93%, f) TBAF, THF, 93%, g) PPh₃, DEAD, PhH, 92%, h) TMSBr, CH₂Cl₂, -78°C, 92%, i) PhSH, Cs₂CO₃, MeCN, 55°C, j) TFA, Me₂S, CH₂Cl₂; pH 7.8 buffer, 56% (2 steps), k) HCHO, NaBH₃CN, pH 7.0 buffer, -70°C to rt, 67%, l) NaOH, EtOH, 70°C; K₃Fe(CN)₆, NaHCO₃, 5°C to rt, 39% (2 steps).



Scheme 10. Model Reaction

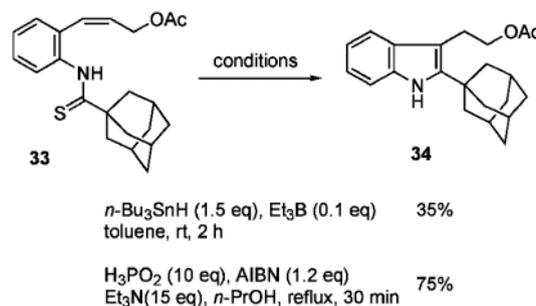
Scheme 9. Working Hypothesis for New Indole Synthesis

るのではないかと考えた。

まず、モデル基質 (**31**) を合成し反応を試みたところ、反応開始剤として AIBN を用いた加熱条件下、又は Et₃B を用いた室温下での反応のいずれも spot-to-spot で望みのインドール (**32**) を与えた (Scheme 10)。また興味深いことに、トランス体よりもシス体の基質が反応速度及び収率ともに上回ることが分かった。

反応条件としては、ヒドリド源として通常用いられているスズヒドリドのかわりに、毒性が低く除去が容易な次亜リン酸を用いても望みの反応が進行することが分かった。Scheme 11 に示すように、この条件は立体的にかさ高い置換基の導入に特に有効であり、本条件によりチオアミド (**33**) から 1-アダマンチル基を有するインドール誘導体 (**34**) が良好な収率で得られた。¹⁵⁾

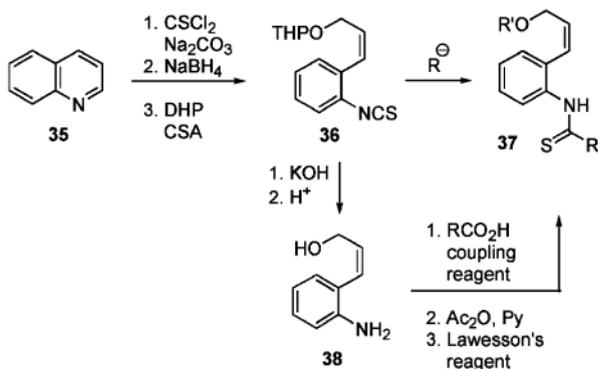
次に、インドール前駆体であるチオアミドの簡便かつ一般性の高い合成手法の確立を図ることとした。その結果、Scheme 12 に示す主に 2 つの経路で



Scheme 11. Tin-free Reaction Conditions

の合成法を確立することができた。¹⁴⁾

1 つ目は、キノリン (**35**) の開環反応により得られるイソチオシアネート (**36**) に対する求核剤の付加反応によりチオアミド (**37**) を直接得る方法である。また、**36** から塩基性条件下得られるアニリン (**38**) とカルボン酸からアミドとし、ローソン試薬でチオアミド (**37**) を得ることも可能である。もう一方の方法は、オルトヨードアニリン (**39**) と末端アセチレンとの菌頭カップリングののちに、オレフィンへの部分還元を経て、アミドからチオアミド (**41**) へと変換す

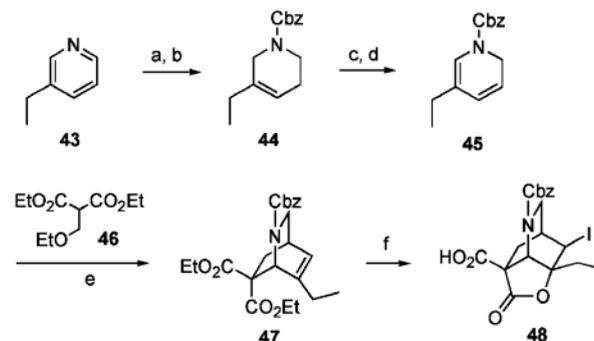
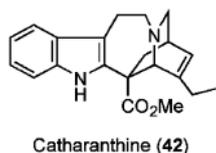


Scheme 12. General Scheme for the Preparation of Thioanilides

る方法である。

上記の合成手法の特徴は、インドール 2 位の置換基をカルボン酸又はエステルエノラートなどの求核剤として別途準備したうえで導入可能な点である。一方、3 位置換基についても末端アセチレンとして比較的自由にインドール前駆体に組み込める。また、反応は中性条件下進行するために、塩基性及び酸性に不安定な官能基が共存できる。さらに、キノリンを出発原料として用いるとインドール形成後 3 位にヒドロキシエチル基を導入できるので、天然に多く見られるトリプタミンユニットを有する化合物の合成に特に有用である。このように、本手法は複雑な多官能基性インドールの収束的な合成に適していると考えられる。

1-4. カタランチンの全合成 上記の特徴を最大限に活用した収束性の高い合成戦略によって、インドールアルカロイドカタランチン (**42**) の全合成を達成したので紹介したい。^{15,16)}



Scheme 13.

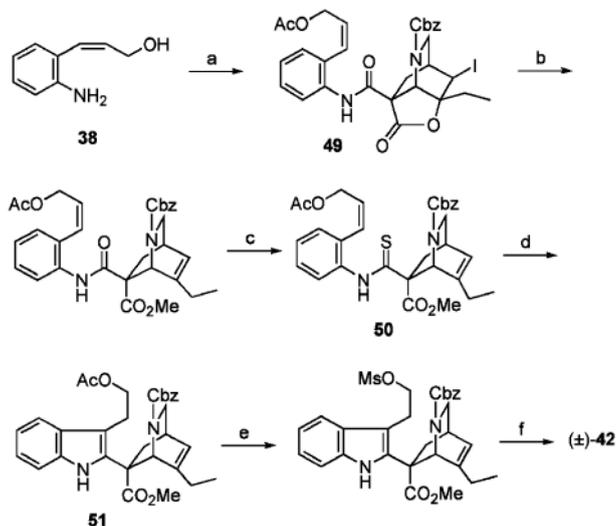
a) i) BnBr, 0°C to rt, ii) NaBH₄, EtOH, 0°C, b) CbzCl, PhH, 80°C, 62% (3 steps), c) Br₂, CH₂Cl₂, rt, 97%, d) DABCO, MeCN, 80°C, e) 100°C, f) i) KOH, EtOH, H₂O, 80°C, ii) I₂, NaHCO₃, H₂O, 67% (4 steps).

まず、インドール 2 位に導入するカルボン酸ユニット (**48**) を 3-エチルピリジン (**43**) より合成した。常法によりデヒドロピリジン誘導体 (**45**) に導き、ジエチルエトキシメチルマロネート (**46**) から生成させたジエチルエチリデンマロネートとの Diels-Alder 反応によってイソキノクリジン骨格 (**47**) を構築した。最後にヨードラクトン化によって 2 つのエステルを区別し、カルボン酸ユニット (**48**) を得た (Scheme 13)。

そして次に、キノリンより導いたアニリン (**38**) と縮合し、数段階の変換でインドール前駆体であるチオアミド (**50**) へと変換した。ここで、スズヒドリドを用いた条件を種々検討したが、望みのインドール環化体は低収率でしか得られなかった。最終的には、スズヒドリドを用いない、すなわち、次亜リン酸と AIBN を用いた加熱条件下、かさ高い 4 級炭素中心を 2 位に有するインドール骨格 (**51**) を良好な収率で構築することに成功した (Scheme 14)。

以上のように、インドールを含む比較的複雑な骨格をキノリンとカルボン酸部位から収束的かつ迅速に構築することに成功した。また、今回紹介した 2 つのインドール合成法は、2 位の置換基の導入に関して互いに相補的な関係にあり、両者を使い分けることで、幅広いインドール誘導体が合成可能である。

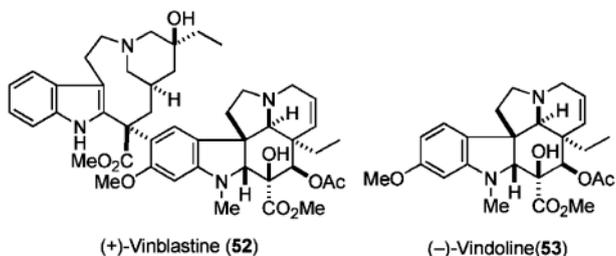
1-5. ビンブラスチンの立体選択的の不斉全合成 さらに、本合成法を基盤として、ビンカアルカロイドの代表的化合物であるビンブラスチン (**52**) の全合成を達成することができた。¹⁷⁾ ビンブラスチン (**52**) は *Catharanthus roseus* から見いだされたアルカロイドであり、現在、悪性リンパ腫、絨毛性腫瘍の有



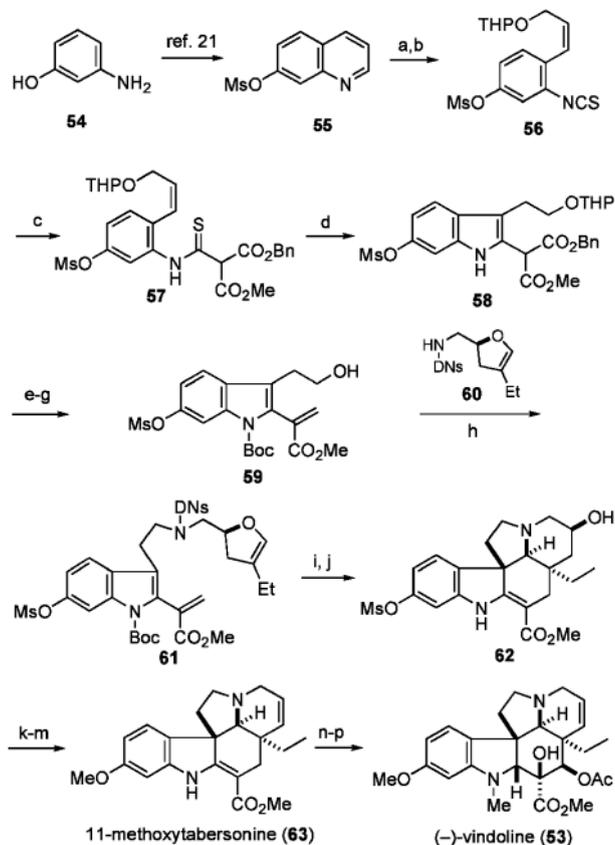
Scheme 14.

a) i) **48**, WSCD, Et₃N, CH₂Cl₂, ii) Ac₂O, Py, 74%, b) i) Zn, AcOH, CH₂Cl₂, ii) CH₂N₂, Et₂O, 83% (2 steps), c) Lawesson's reagent, Py, PhMe, 110°C, 86%, d) AIBN, H₃PO₂, Et₃N, *n*-PrOH, 90°C, 40–50%, e) i) K₂CO₃, MeOH, ii) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 82% (2 steps), f) Et₃SiH, Pd(OAc)₂, Et₃N, EtOH, EtOAc, 96%.

効な治療薬として使用されている。¹⁸⁾ また、構造的には上部カルボメトキシシバナミン部位と下部ピンドリン部位の2種類の異なるインドールユニットが結合した特異な構造を有していることから、合成化学的にも興味を集めこれまで多くの合成研究が行われている。¹⁹⁾ しかしながら、下部ピンドリン部位でさえも効率的な合成法がなく、ピンブラスチン合成研究への化合物供給と言う意味では不十分であった。したがって、数例達成されているピンブラスチンの合成は、いずれも天然物であるピンドリンを原料として用いている。^{20–23)} 現在でもピンブラスチンをリード化合物とした新規医薬品の創製が望まれており、系統的な誘導体合成を可能にするための効率的なピンブラスチンの合成手法の確立は必須の課題である。



ピンブラスチンの下部を構成する (-) -ピンドリン (**53**)は、当研究室において既にその全合成を達成している。⁴⁾ しかしピンブラスチンの合成研究に



Scheme 15.

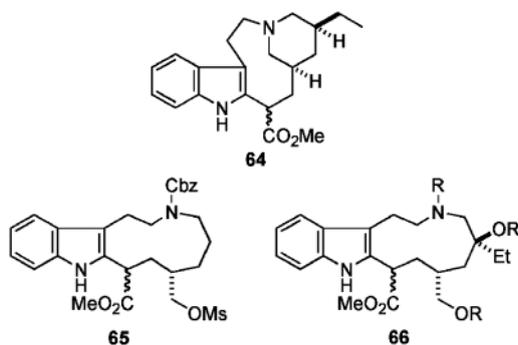
a) thiophosgene, Na₂CO₃, THF-H₂O, 0°C; NaBH₄, 0°C, 72% (2 steps), b) DHP, cat. CSA, CH₂Cl₂, quant., c) benzyl methyl malonate, NaH, THF, 0°C, 96%, d) AIBN, Bu₃SnH, PhMe, 110°C, 97%, e) Boc₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, rt, 98%, f) H₂, Pd/C, EtOH; Me₂NH · HCl, HCHO, AcONa, AcOH-EtOH, 77% (2 steps), g) CSA, MeOH, 99%, h) DEAD, Ph₃P, PhH, 79%, i) TFA, Me₂S, CH₂Cl₂, 0°C, j) pyrrolidine, MeOH-CH₃CN, rt to 60°C, 73% (2 steps), k) Ph₃P, CCl₄, CH₃CN, 70°C, 85%, l) KOH, MeOH, 80°C, m) *t*-BuOK, MeI, THF, 77% (2 steps), n) (PhSeO)₂O, PhH, 80°C; H₂O, 80°C, 88%, o) *m*CPBA, MeOH-CH₂Cl₂, sat NaHCO₃; NaBH₃CN, pH 3; HCHO, NaBH₃CN, 64% (3 steps), p) Ac₂O, AcONa, 91%.

は十分ではなく、上記新規インドール合成法を用いたより効率的な合成法の開発を行った。

7-メシルオキシキノリン (**55**)を、独自のキノリン合成法を用いて3-ヒドロキシアニリン (**54**)より合成した (Scheme 15).²⁴⁾ チオホスゲンによるキノリン (**55**)の開環、アルデヒドの還元と生じた水酸基の保護により得られるイソチオシアネート (**56**)に対し、マロン酸ジエステルを付加しチオアニリド (**57**)を得た。インドール形成反応に続く数工程の変換によりアクリル酸誘導体 (**59**)へと変換した。次に、**59**と、酵素による光学分割を用いて合成した光学活性2,4-ジニトロベンゼンスルホンアミド (DNs アミド) **60**とを光延反応により縮合した。得られた **61**をトリフルオロ酢酸で処理し Boc 基の除去とエ

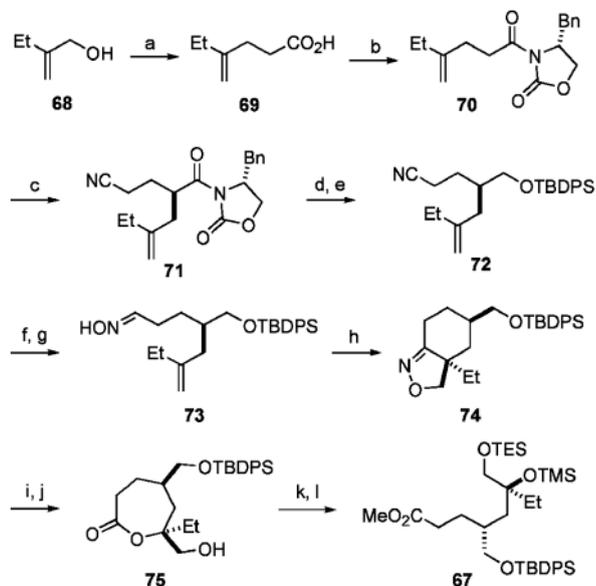
ノールエーテルの水和を行ったのち、ピロリジンによる DN_s 基を除去と加熱により 5 環性化合物 (**62**) が得られた。その後、数段階を経て 11-メトキシタベルソニン (**63**) へと導き、既存の手法の改良法を用いてビンドリリン (**53**) を合成した。

上部インドールユニットとビンドリリンとのカップリング反応においては、2つのインドールユニットの結合の立体化学の制御が重要な問題となる。例えば上部ユニット **64** に対して直接ビンドリリンを導入すると、天然体のエピマーを与えることが報告されている。²³⁾ 我々は、Schillらのモデル化合物 **65** を用いると天然体の立体化学を有する化合物が得られるとの報告²⁵⁾ を基に、**66** のような 11 員環化合物とビンドリリンとのカップリング反応を試みることにした。



66 の合成は、チオアニリドからのインドール合成法を用いることとし、まず、インドール前駆体合成に必要なエステルユニット (**67**) の合成を行った (Scheme 16)。

n-ブチルアルデヒドから 2 工程で得られるアルコール (**68**) を、Claisen-Johnson 反応により増炭し、得られたエステルの加水分解後カルボン酸 **69** を得た。**69** に対しオキサゾリジノン型不斉補助基を導入し、得られたイミド **70** を Evans らの Michael 反応の条件に付したところ、反応は高ジアステレオ選択的に進行し **71** を与えた。不斉補助基の還元的除去と生じた水酸基の保護ののち、**72** のニトリルのアルデヒドへの還元を経てオキシム **73** へと変換した。**73** を次亜塩素酸ナトリウムで処理したところ、ニトリルオキシドの生成と続く分子内 1,3-双極子付加環化反応により、イソキサゾリン **74** が単一異性体として得られた。**74** の N-O 結合を還元的に開裂しヒドロキシケトンとし、続いて Baeyer-Villiger 反応を行いラクトン **75** を得た。加メタノール分解によりラクトンを開環し、得られた



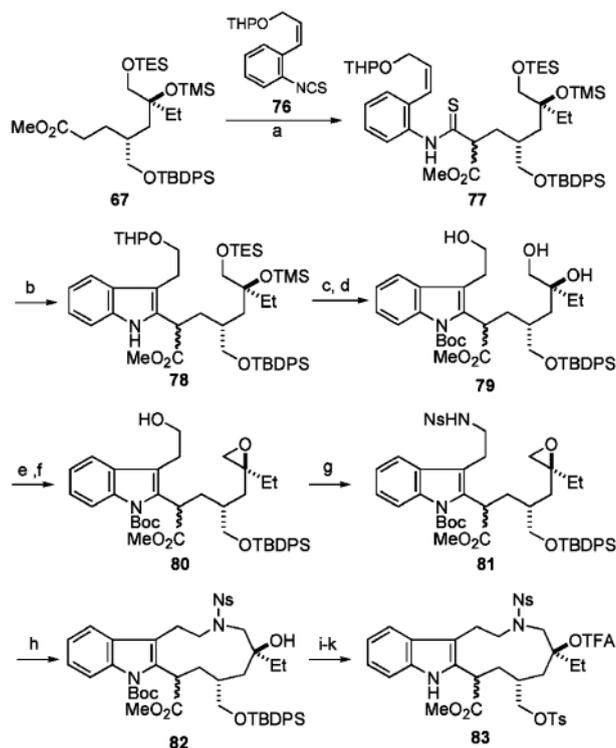
Scheme 16.

a) $\text{CH}_3\text{C}(\text{OEt})_3$, EtCO_2H , 135°C , KOH , $\text{EtOH-H}_2\text{O}$, 83%, b) PivCl , Et_3N , Et_2O , 0°C ; *n*-BuLi, (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinone, THF , -78°C , 89%, c) (*i*-PrO)TiCl₃, *i*-Pr₂NEt, acrylonitrile, CH_2Cl_2 , 0°C , 82%, d) NaBH_4 , $\text{THF-H}_2\text{O}$, rt, 92%, e) TBDPSCl , imid., DMF , 92%, f) DIBAL , CH_2Cl_2 , -78°C , g) $\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HCl}$, NaOAc , EtOH , h) NaClO aq , CH_2Cl_2 , 59% (3 steps), i) Zn , AcOH , 66%, j) *m*CPBA, AcOH , k) K_2CO_3 , MeOH , 80% (2 steps), l) TESCl , imid., DMF ; TMSCl , 92%.

ジオールの 2つの水酸基を保護することにより、目的とするエステル **67** を得た。

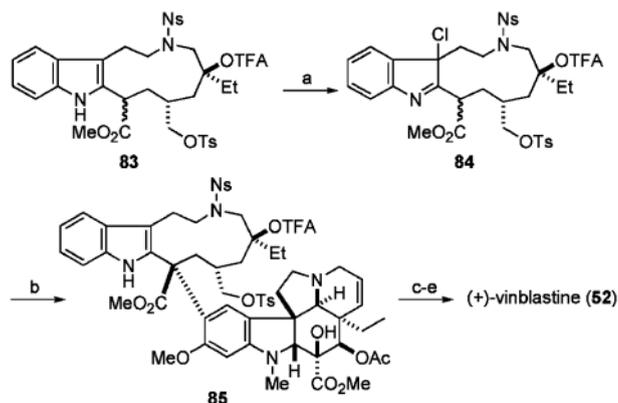
続いて、**67** 由来の側鎖を有するインドール骨格と 11 員環の構築を行った (Scheme 17)。合成したエステル **67** のリチウムエノラートをイソチオシアネート **76** に付加し、チオアニリド **77** を得た。**77** のラジカル環化反応は室温下速やかに進行してインドール **78** を与え、続いて保護、脱保護を行いトリオール **79** へと導いた。11 員環の構築に関しては、2-ニトロベンゼンスルホンアミド (Ns アミド) のアルキル化反応を用いる中大員環合成法が有効であった。まず **79** の 1,2-ジオールの 1 級水酸基を選択的にトシル化し、塩基の存在下加熱することによりエポキシド **80** へと変換した。残った 1 級水酸基に対し光延反応により Ns アミドを導入し、環化前駆体 **81** へと導いた。**81** を炭酸カリウム存在下加熱条件に付したところ、エポキシドへの分子内求核攻撃が進行し 11 員環化合物 **82** が得られた。続いて、脱保護と保護を行いカップリング前駆体 **83** へと導いた。

次に最終段階での 2つのインドールユニットのカップリング反応を行った (Scheme 18)。まず、*t*-



Scheme 17.

a) LDA, THF, -78°C ; **76**, -78 to 0°C , 76%, b) Bu_3SnH , Et_3B , THF, 67%, c) Boc_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 87%, d) $\text{AcOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (95 : 5), 80°C , 71%, e) TsCl , Bu_2SnO , Et_3N , CH_2Cl_2 , 88%, f) NaHCO_3 , DMF, 80°C , 90%, g) NsNH_2 , DEAD, Ph_3P , PhMe , 88%, h) K_2CO_3 , DMF, 90°C , 82%, i) TFA, CH_2Cl_2 , 85%, j) TsCl , $\text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$, $\text{CH}_3\text{CN}\cdot\text{PhMe}$, 88%, k) TFAA, Py, CH_2Cl_2 , 90%.



Scheme 18.

a) $t\text{-BuOCl}$, CH_2Cl_2 , 0°C , b) (-)-vindoline (**53**), TFA, CH_2Cl_2 , 0°C to rt, 97%, c) Et_3N , MeOH, quant., d) $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, DBU, CH_3CN , 76%, e) NaHCO_3 , $i\text{-PrOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 66%.

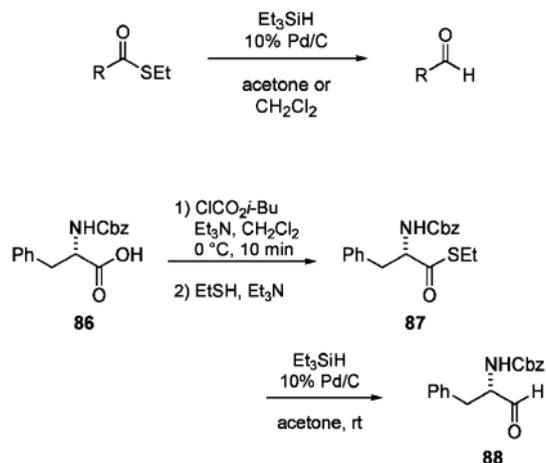
ブチルハイポクロライトを用いて **83** のインドールの 3 位を塩素化しクロロインドレニン **84** としたのち、合成により供給したビンドリリン **53** の存在下、トリフルオロ酢酸で処理することにより、望みの立体化学でビンドリリンが導入された **85** を 96% の収率

で、しかも単一異性体として得ることに成功した。続いてトリフルオロアセチル基、2-ニトロベンゼンスルホニル基 (Ns 基) を除去し、最後にピペリジン環の構築を行うことにより (+)-ビンブラスチン (**52**) の全合成を達成した。¹⁷⁾ 得られた各種スペクトルデータは、天然物のもと完全に一致した。以上のように、新規インドール合成法を基盤としてビンドリリンの効率的な合成法を確立し、さらに、ビンブラスチンの立体選択的な全合成を達成することができた。

2. チオールエステルを用いた、アルデヒド、ケトンの合成法

カルボン酸及びその誘導体からアルデヒド及びケトンへの変換は、有機合成上重要な反応である。一般にエステルをアルコールの副生なしに選択的にアルデヒド、又は、ケトンに変換するのは困難であり、隣接するヘテロ元素官能基の関与がある場合などのみに限られる。そこで、その選択的な変換のためにこれまで様々な手法が開発されてきた。²⁶⁾ その中で、最も多用されている手法の 1 つはカルボン酸をヒドロキサム酸誘導体に変換し、それに対して $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ 又は Grignard 試薬などの炭素求核剤を作用させて、アルデヒド、ケトンを選択的に得る方法である。²⁷⁾ その他、酸クロライドを Pd 触媒の存在下スズ試薬と反応させることによっても、対応するアルデヒド、ケトンが合成可能である。²⁸⁾ これらの手法は、選択的に望みの化合物を与える優れた手法であるが、 $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ や Grignard 試薬などの塩基性及び求核性の高い試薬を必要とする点、又は、比較的不安定な酸クロライドを調製する必要があるなど、複雑な化合物を合成するために必要な官能基の共存性が必ずしも高くない。

一方我々のグループでは、以前に、チオールエステルからアルデヒドへの極めて穏和な還元条件を見出している。²⁹⁾ すなわち、エタンチオールエステルに対して、パラジウム炭素の存在下、トリエチルシランを作用させることで室温下速やかに対応するアルデヒドが得られるものである (Scheme 19)。穏和な条件ゆえに官能基の共存性は極めて高く、例えば、 α -アミノ酸 **86** より簡便に得られるチオールエステル **87** からは、ラセミ化することなしに対応するアルデヒド **88** が高収率で得られる。³⁰⁾ このように高い官能基共存性を生かして、本反応は様々な



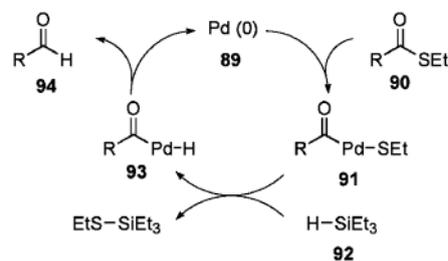
Scheme 19. Reduction of Thiol Esters to Aldehydes

複雑な構造の天然物の全合成において利用されている。³¹⁻³⁶⁾

2-1. 有機亜鉛試薬を用いた新規ケトン合成法
 本反応の反応メカニズムとしては、まず、0価のパラジウム(89)がC-S結合に挿入しアシルパラジウム種(91)が生成したのち、トリエチルシラン(92)との金属交換、最後にPdの還元的脱離によってアルデヒド(94)が生成するとともにPd(0)が再生する触媒機構を考えている(Scheme 20)。ここで我々は、トリエチルシラン(92)のかわりに適当な有機金属種を用いれば、金属交換反応、還元的脱離を経て対応するケトンが得られるのではないかと考えた。そこで、種々の有機金属種を用いた検討を開始した。

その結果、アルキル亜鉛試薬が望みのケトンを良好な収率で与えることが判明した。³⁷⁾ すなわち、チオールエステル(95)を触媒量の $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ の存在下、EtZnIで処理すると室温5分で対応するエチルケトン(96)が91%の収率で得られた(Table 2)。なお、触媒なしで反応を行った場合、室温15時間後においてもケトンの生成はわずか7%であり原料(95)が83%回収された。また、市販のEt₂Znを用いて反応を行った際には、望みのケトンが70%程度の収率で得られたものの、アルデヒドの副生が見られた。

上記の結果を受けて、本反応の一般性を調べるべく、種々のチオールエステルを合成し反応を行った(Table 3)。その結果、アルキルに加え、芳香族、及び α 、 β -不飽和カルボン酸由来の基質でも反応が進行した。さらに、ケトン、エステル、アルデヒド



Scheme 20. Possible Reaction Mechanism

Table 2. Pd-Mediated Ketone Formation

Pd catalyst (eq)	Conditions	% yield
$(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (0.05)	rt, 5 min	91
None	rt, 15 h	7 ^{#)}

^{#)} 83% of the starting material was recovered.

Table 3. Reaction with Various Thiol Esters

Thiol ester	EtZnI (eq)	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (eq)	solvent, time (min)	%yield
	1.5	0.05	toluene, 10	99
	2.0	0.05	toluene, 50	75
	2.0	0.1	toluene, 30	78
	2.0	0.05	toluene, 7	98
	1.5	0.05	toluene, 5	91
	1.5	0.05	THF, 60	76
	2.0	0.1	toluene, 15	83
	3.0	0.1	toluene, 45	79
	1.5	0.1	THF, 205	69
	1.5	0.05	THF, 30	67

など、求核剤に対して反応性の高い官能基を有する基質でもチオールエステル選択的に反応が進行した。また、芳香族ブロム基も保持したままケトン形成反応が進行した。

一方、亜鉛試薬の側についても様々なものが利用できる (Table 4)。アルキル、ベンジル、フェニル、ビニル亜鉛試薬がそれぞれ対応するケトンを良好な収率で与えた。また、亜鉛試薬の特徴の1つは、それ自身反応性があまり高くないことから、官能基を有する試薬の調製が可能なことである。本反応においても、エステル、保護されたアミンを有する亜鉛試薬を用いることができた。

さらに、本反応を α -アミノ酸由来のチオールエステルを用いた α -アミノケトンの合成へと応用した (Table 5)。その結果、フェニルアラニン、グルタミン酸、プロリン由来の誘導体のいずれを用いても、光学純度の低下なしに望みのケトンが生成した。様々な構造の亜鉛試薬との組み合わせにより、幅広い光学活性 α -アミノケトンを合成することができた。

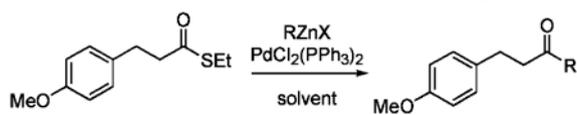
2-2. アルキニルケトン合成法 亜鉛試薬を用

いたケトン合成法の開発の成功を受けて、次に菌頭カップリング反応を基にしたアルキニルケトンの合成法の検討を行った。³⁸⁾ 1-ヘキシンをモデル基質として用いて、典型的な菌頭反応の反応条件、すなわち、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ とヨウ化銅の存在下、トリエチルアミン-DMFの混合溶媒系を用いたところ、望みのアルケニルケトンは得られたものの17%と低収率にとどまった (Table 6)。種々検討の結果、反応系中にフォスフィンリガンドを添加することで、反応速度、収率ともに大きく改善されることを見出した。最終的には、触媒として $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ を、リガンドとして $\text{P}(2\text{-furyl})_3$ を用いることで収率を87%にまで向上させることができた。

次に、上記最適条件を用いて、種々の末端アルキンとの反応を行った (Table 7)。その結果、アルキル、フェニルアセチレンに加えて、保護したプロパルギルアルコール、シリルアセチレンなどを用いることができた。さらに、セリンから誘導した多官能基性アセチレンの導入も高収率で進行した。

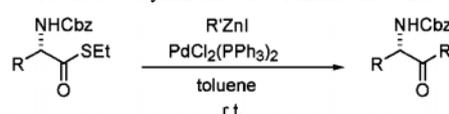
また、チオールエステル側に関しても α 、 β -不飽和カルボン酸由来の化合物及び安息香酸誘導体がそれぞれ良好な収率で望みのカップリング体を与え、

Table 4. Reaction with Various Zinc Reagents



RZnX	(eq)	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, (eq) solvent, time (min)	%yield
EtZnI	1.5	0.05 toluene, 5	91
<i>i</i> -BuZnI	2.0	0.05 THF, 15	90
$\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ZnI}$	1.5	0.1 CH_2Cl_2 , 15	92
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{ZnI}$	1.5	0.1 toluene, 5	87
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CHZnI}$	2.0	0.1 toluene, 120	79
PhZnI	2.0	0.1 toluene, 60	50
$\text{Ph}-\text{CH}_2\text{ZnBr}$	3.0	0.1 toluene, 60	86
$\text{Ph}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ZnI}$	2.0	0.1 toluene, 30	50
$\text{PhthN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{ZnI}$	2.0	0.1 toluene, 40	83

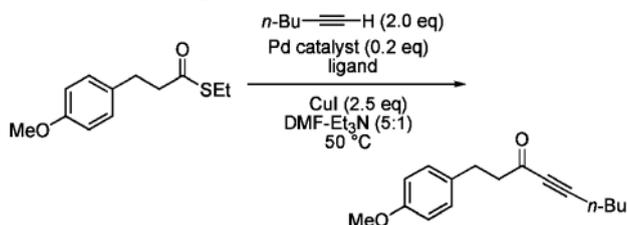
Table 5. Synthesis of α -Amino Ketones



Thiol ester	R'ZnI	(eq)	Time (min)	%yield
^{a)} $\text{Ph}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHCbz})-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{SEt}$	EtZnI	2.5	15	88 ^{b)}
	$\text{IZn}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$	2.0	40	88 ^{c)}
	$\text{IZn}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	2.0	15	82 ^{d)}
	PhZnI	3.0	90	58 ^{d)}
	$\text{IZn}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NPhth}$	3.0	90	64 ^{d)}
	EtZnI	2.0	90	82 ^{d)}
$\text{MeO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHCbz})-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{SEt}$	$\text{IZn}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$	2.0	90	82 ^{d)}
^{a)} $\text{Cbz}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHCbz})-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{SEt}$	EtZnI	2.0	180	73 ^{e)}
	$\text{IZn}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$	2.0	110	64 ^{d)}

^{a)} The ee were determined to be >99%. ^{b)} 99% ee. ^{c)} 98% ee. ^{d)} The ee of the products were not determined. ^{e)} >99% ee, $[\alpha]_D^{25} -43.8^\circ$ (c 1.26, CHCl_3).

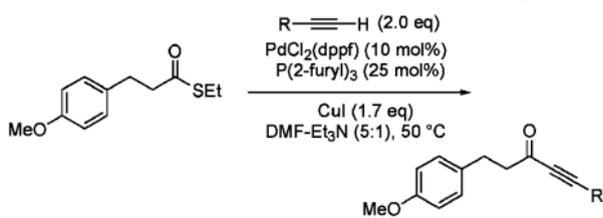
Table 6. Optimization of Reaction Conditions



Pd catalyst	Phosphine (eq)	Time (h)	Yield (%) ^{a)}
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	none	13	17
	PPh ₃ (0.5)	7	60
	P(2-furyl) ₃ (0.5)	6	64
PdCl ₂ (dppf)	none	5	34
	PPh ₃ (2.0)	11	72 ^{b)}
	P(2-furyl) ₃ (0.5)	3	87

a) Reaction in 0.2 M solution on 0.1 mmol scale. b) Reaction at room temperature.

Table 7. Reaction with Various Terminal Alkynes



Alkyne	Time (h)	Yield (%)	Alkyne	Time (h)	Yield (%)
\equiv - <i>n</i> -Bu	2	94	\equiv -TBS	1	95
\equiv -Ph	4	83	\equiv -OTBS	1	85 ^{a)}
\equiv -CH ₂ OTIPS	1	68	\equiv -BocN	1	85 ^{a)}
\equiv -C(OH)(Me) ₂	2	93			

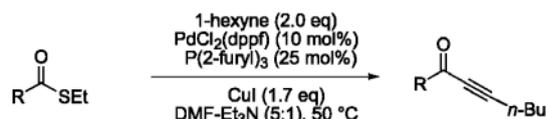
a) 1.2 equivalent of the alkyne was used.

ケトン, 芳香族ブロマイドなどが反応条件下損なわれることがなかった (Table 8).

本反応の場合には, アシルパラジウム種に対して銅アセチリドが金属交換反応を起こし, 銅スルフィド錯体が生成するものと考えられる. したがって, 反応の完結には 1 当量以上のヨウ化銅が必要であり, また, 反応後のチオールは安定な銅スルフィド錯体の形で捕捉されるので, チオールによる触媒の被毒化が起こらないものと考えられる.

以上のように, チオールエステルのパラジウム炭素とトリエチルシランによるアルデヒドへの還元反応を出発点として, 反応メカニズムを基にしたアプローチによって, 有機亜鉛試薬を用いたケトンの合

Table 8. Reaction with Various Thiol Esters

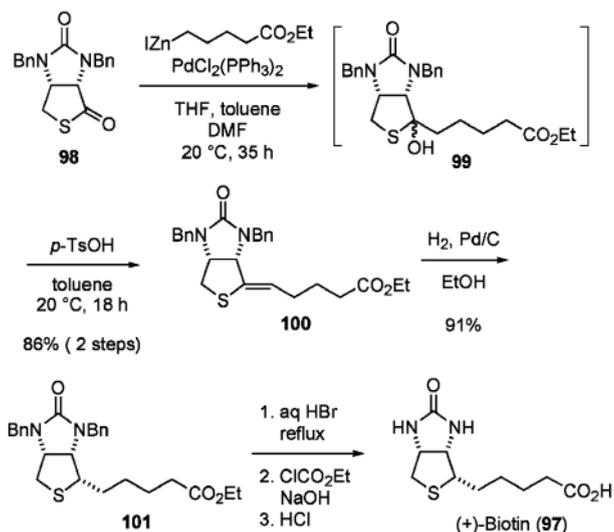


Substrate	Time (h)	Yield (%)	Substrate	Time (h)	Yield (%)
	2	94		2	64
	3	80		4	64
	1	80		1	74

成法及び, 末端アセチレンとの新規カップリング反応を開発することができた. これら反応の特徴は, いずれも, チオールエステル選択的に望みの反応のみが進行し, 官能基の共存性が極めて高い点である. したがって, 様々な官能基を有する複雑なチオールエステルを用いても, ピンポイントでの官能基変換が可能であり, 合成経路の短縮や, 合成の終盤での幅広い誘導体の合成に極めて有用であると考えられる. 最後に, 本合成反応を用いた天然物全合成の例を紹介したい.

2-3. ケトン合成法を用いたビオチンの全合成

(+)-ビオチン (**97**) は, ヒトや動物の栄養学的な見地から, また, 特に最近では生物化学におけるツールとして重要な役割を示している化合物である. これまで, 多くの合成経路が開発されているが,³⁹⁾ 最近田辺製薬の関らは, これまでの研究により合成法が確立されているチオラクトン (**98**) に対して我々のケトン合成法を応用し, 効率的な合成法を確立することに成功している (Scheme 21).⁴⁰⁾ すなわち, Pd 触媒の存在下 **98** に対して亜鉛試薬を作用させると, ケトンの生成ののちに遊離のチオラートアニオンがケトンに付加してヘミチオアセタール **99** を形成する. この化合物を酸性条件下処理すると脱水生成物 **100** が得られ, 接触還元により側鎖の立体化学が制御された **101** が得られる. 常法にしたがって数段階の変換により脱保護を行い, ビオチン (**97**) の簡便な全合成を達成している. 亜鉛試薬を用いる我々

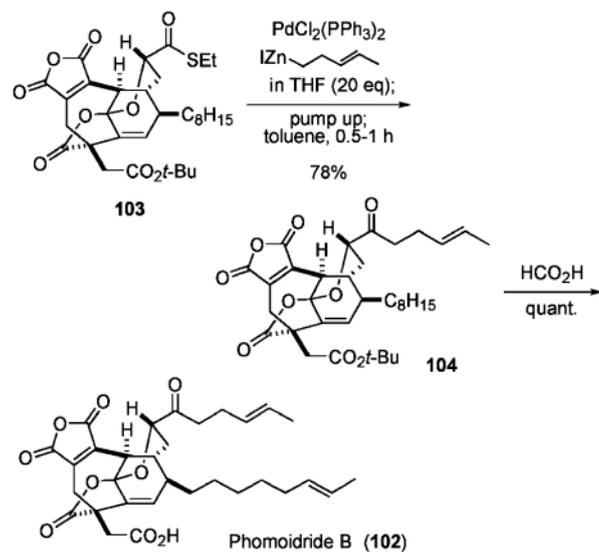
Scheme 21. Total Synthesis of (+)-Biotin (Seki *et al.*)

の反応によりエステルを有する側鎖の導入が可能となり、これまでの Grignard 試薬などを用いた合成経路と比較して工程数の短縮に成功している。

2-4. ケトン合成法を用いたフォモイドライド B の全合成 フォモイドライド B (102) はファイザー製薬の金子らにより単離構造決定された⁴¹⁾化合物であり、その特異な構造とファルネシル転移酵素阻害活性などの興味深い活性を示すことから注目されている化合物である。^{42,43)} 筆者らが所属するグループでは、全合成を達成した⁴⁴⁾のちに、構造活性相関の解明を視野に入れた新たな合成経路の確立を目的として検討を続けている。特に、生理活性発現に大きな影響を与えると予想される長鎖側鎖部分に注目し、合成の終盤に側鎖の導入が可能ルートを検討を行った。その結果、我々のケトンの合成法が合成終盤での側鎖の導入に極めて有効であることが分かった (Scheme 22)。すなわち、無水マレイン酸部位、ラクトンヘミケタールなど、求核剤に対して不安定な複数の官能基を有する複雑なチオールエステル (103) に対してもケトン形成反応は官能基選択的に進行し、*t*-Bu エステルのカルボン酸への変換を経てフォモイドライド B の合成に成功している。⁴⁵⁾ また、EtZnI を用いてより単純な誘導体の合成も行っている。

3. おわりに

以上、新しい反応の開発とそれらを用いた天然物の全合成について述べてきた。全合成の困難な点は、既存の反応の組み合わせや類縁化合物の合成経

Scheme 22. Improved Total Synthesis of Phomoidride B (Fukuyama *et al.*)

路の応用では必ずしも効率的な合成が達成できるとは限らないことである。例えば、1つの官能基の有無で適用可能な反応が大きく制限を受け、特に官能基の増える合成の終盤では避けられない問題となる。さらに、個々の反応のみならず、合成全体のデザインも重要であり、一般に、直線的な合成経路よりも、いくつかに分けたブロックを別々に合成し組み合わせる収束的な合成経路の方が効率が高い。これらのことから、新たな官能基変換反応には官能基の高い共存性が要求され、一方、骨格形成反応の場合には官能基の共存性はもちろんのこと、収束的な合成に適応できる汎用性が必要となる。ポストゲノムの時代を迎え、生命現象の解明やそれらを基にした医薬の開発の場面で、有機化学による真の物質供給の役割が益々重要となってきている。今後も、有機合成化学の力量の向上に向けた反応開発を行うとともに新たな合成コンセプトの提示を行って行きたい。

謝辞 本研究は東京大学大学院薬学系研究科天然物合成化学教室で行われたものであり、研究の機会を与えて下さり、また、日頃より有益なご助言を賜りました、福山 透教授に厚く感謝致します。また、日々の弛まぬ努力により研究を推し進めて頂きました、共同研究者の諸氏にも御礼申し上げます。併せて、研究を財政的な面からサポートして頂きま

した, 科学技術振興事業団 (CREST, PRESTO), 三菱財団, 三菱化学研究奨励基金, 上原記念生命科学財団, 興和生命科学振興財団, 文部科学省に感謝致します。

REFERENCES

- 1) Joule J. A., "Indole and Its Derivatives, Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations," ed. by Thomas E. J., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2000, Category 2, Vol. 10, Chapter 10.13., and references cited therein.
- 2) Fukuyama T., Chen X., Peng G., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3127–3228 (1994).
- 3) Kobayashi S., Peng G., Fukuyama T., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1519–1522 (1999).
- 4) Kobayashi S., Ueda T., Fukuyama T., *Synlett*, 883–886 (2000).
- 5) Tokuyama H., Fukuyama T., *Chem. Rec.*, **2**, 37–45 (2002).
- 6) Kobayashi Y., Fukuyama T., *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 1043–1055 (1998).
- 7) Tokuyama H., Watanabe M., Hayashi Y., Kurokawa T., Peng G., Fukuyama T., *Synlett*, 1403–1406 (2001).
- 8) Tokuyama H., Kaburagi Y., Chen X., Fukuyama T., *Synthesis*, 429–434 (2000).
- 9) Sumi S., Matsumoto K., Tokuyama H., Fukuyama T., *Org. Lett.*, **5**, 1891–1893 (2003).
- 10) Synder H. R., Strohmayer H. F., Mooney R. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3708–3710 (1958).
- 11) Yates P., MacLachlan F. N., Rae I. D., Rosenberger M., Szabo A. G., Willis C. R., Cava M. P., Behforouz M., Lakshmikantham M. V., Zeigler W., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7842–7850 (1973).
- 12) He F., Bo Y., Altom J. D., Corey E. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6771–6772 (1999).
- 13) Kan T., Fukuyama T., *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, **59**, 779–789 (2001).
- 14) Tokuyama H., Yamashita T., Reding M. T., Kaburagi Y., Fukuyama T., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 3791–3792 (1999).
- 15) Reding M. T., Kaburagi Y., Tokuyama H., Fukuyama T., *Heterocycles*, **56**, 313–330 (2002).
- 16) Reding M. T., Fukuyama T., *Org. Lett.*, **1**, 973–976 (1999).
- 17) Yokoshima S., Ueda T., Kobayashi S., Sato A., Kuboyama T., Tokuyama H., Fukuyama T., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 2137–2139 (2002).
- 18) For a review on medicinal chemistry of vinblastine, see: "Antitumor Bisindole Alkaloids from *Catharanthus roseus* (L.). The Alkaloids," eds. by Brossi A., Suffness M., Academic Press Inc., San Diego, 1990, Vol. 37, Chapters 3 and 4, pp. 133–204.
- 19) For a review on synthetic studies of vinblastine, see: "Antitumor Bisindole Alkaloids from *Catharanthus roseus* (L.). The Alkaloids," eds. by Brossi A., Suffness M., Academic Press Inc., San Diego, 1990, Vol. 37, Chapter 2, pp. 77–131.
- 20) Mangeney P., Andriamialisoa R. Z., Langlois N., Langlois Y., Potier P., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2243–2245 (1979).
- 21) Kutney J. P., Choi L. S. L., Nakano J., Tsukamoto H., McHugh M., Boulet C. A., *Heterocycles*, **27**, 1845–1853 (1988).
- 22) Kuehne M. E., Matson P. A., Bornmann W. G., *J. Org. Chem.*, **56**, 513–528 (1991).
- 23) Magnus P., Mendoza J. S., Stamford A., Laddlow M., Willis P., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10232–10245 (1992).
- 24) Tokuyama H., Sato M., Ueda T., Fukuyama T., *Heterocycles*, **54**, 105–108 (2001).
- 25) Schill G., Priester C. U., Windhövel U. F., Fritz H., *Tetrahedron*, **43**, 3765–3786 (1987).
- 26) For a review, see: O'Neill B. T., "Nucleophilic Addition to Carboxylic Acid Derivatives: Comprehensive Organic Synthesis," eds. by Trost B. M., Fleming I., Pergamon, Oxford, 1991, Vol. 1, Chapter 1.13, p. 397.
- 27) Nahm S., Weinreb S. M., *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3815–3818 (1981).
- 28) Milstein D., Stille J. K., *J. Org. Chem.*, **44**, 1613–1618 (1979).
- 29) Fukuyama T., Lin S.-C., Li L., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7050–7051 (1990).
- 30) Tokuyama H., Yokoshima S., Lin S. C., Li L., Fukuyama T., *Synthesis*, 1121–1123 (2002).
- 31) Evans D. A., Black W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 4497–4513 (1993).

- 32) Evans D. A., Ng H. P., Rieger D. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 11446–11459 (1993).
- 33) Morimoto Y., Iwahashi M., Nishida K., Hayashi Y., Shirahama H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 904–906 (1996).
- 34) Evans D. A., Trotter B. W., Côté B., Coleman P. J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **36**, 2741–2744 (1997).
- 35) Smith A. B. III, Chen S. S.-Y., Nelson F. C., Reichert J. M., Salvatore B. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 10935–10946 (1997).
- 36) Fujiwara A., Kan T., Fukuyama T., *Synlett*, 1667–1669 (2000).
- 37) Tokuyama H., Yokoshima S., Yamashita T., Fukuyama T., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3189–3192 (1998).
- 38) Tokuyama H., Miyazaki T., Yokoshima S., Fukuyama T., *Synlett*, 1512–1514 (2003).
- 39) For a review, see: De Clercq P. J., *Chem. Rev.*, **97**, 1755–1792 (1997).
- 40) Mori Y., Seki M., *Heterocycles*, **58**, 125–127 (2002).
- 41) Dabrah T. T., Harwood H. J. Jr., Huang L. H., Jandovich N. D., Kaneko T., Li J.-C., Lindsey S., Mosier P. M., Subashi T. A., Therrien M., Watts P. C., *J. Antibiot.*, **50**, 1–7 (1997).
- 42) For a review on Ras farnesyl transferase, see: Leonard D. M., *J. Med. Chem.*, **40**, 2971–2990 (1997).
- 43) For a review on the total syntheses, see: Spiegel D. A., Njardarson J. T., McDonald I. M., Wood J. L., *Chem. Rev.*, **103**, 2691–2728 (2003).
- 44) Waizumi N., Itoh T., Fukuyama T., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7825–7826 (2000).
- 45) Hayashi Y., Itoh T., Fukuyama T., *Org. Lett.*, **5**, 2235–2238 (2003).