

抗腫瘍活性バンレイシ科アセトゲニン類の系統的な不斉合成法の開発

小島直人¹⁾Systematic Synthesis of Antitumor *Annonaceous* AcetogeninsNaoto KOJIMA¹⁾Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University,
1-6 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

(Received July 13, 2004)

Systematic synthesis of mono- and bis-THF ring cores, synthetic intermediates of antitumor *annonaceous* acetogenins, has been achieved by asymmetric alkynylation and subsequent stereodivergent THF ring formation as key steps. The asymmetric alkynylation of α -oxaldehyde and α -tetrahydrofuranic aldehyde with (*S*)-3-butyn-1,2-diol derivatives gave good yield with very high diastereoselectivity. These adducts were converted into mono- and bis-THF cores via two kinds of one-pot THF ring formation, respectively. In addition, the total synthesis of murisolin, which shows cytotoxic activity against human tumor cell lines with potency from 10^5 to 10^6 times that of adriamycin, was also achieved.

Key words—*annonaceous* acetogenins; systematic synthesis; tetrahydrofuran ring formation; antitumor agent; asymmetric alkynylation

1. はじめに

バンレイシ科アセトゲニン類は、炭素数 32 又は 34 の脂肪酸の 2 位にプロパン -2- オールのユニットが結合して γ -ラクトン環を形成した化合物群であり、そのほとんどが、1 から 3 個のテトラヒドロフラン (THF) 環を有していることが特徴である。1982 年に *Uvaria acuminata* から抗白血病作用を有する *uvaricin* が単離されたのを初めとして、これまでに 350 種以上の化合物が単離報告されている。^{2,3)} 生物学的には、細胞毒性、抗腫瘍、免疫抑制、殺虫、昆虫摂食阻害、抗マalariaなどの広範囲な生物活性を示すことが明らかになっている。特に、抗腫瘍作用に関しては、選択的に癌細胞の生育のみを阻害すること、また、アドリアマイシン耐性の癌細胞に対しても有効であることが認められている。⁴⁾ さらに興味深いことにはアセトゲニンの微細な部分構造の相違によって、癌細胞の種類に選択性が認められることが *in vitro* の実験で明らかにされ

ている。癌細胞に対する作用点は、ミトコンドリアにおける complex I の NADH (nicotinamide adenine dinucleotide, reduced form) ユビキノン酸化還元酵素や癌細胞の血漿細胞膜に特有の NADH 酸化酵素であり、これを阻害することにより ATP レベルを低下させ、癌細胞をアポトーシスに導くと考えられている。^{5,6)} その際、THF 環部が脂肪膜中で親水性のアンカーとして働き、炭素鎖により適当な位置に配置された γ -ラクトン環部が脂肪膜を貫いて酵素の受容体と直接作用すると考えられている。⁷⁾

これら一連の化合物は、THF 環が長いアルキル鎖の中に存在するので THF 環の左右を判別することが容易ではないため、NMR で立体化学を決定することは困難である。また、そのほとんどがワックス状であるので、X 線結晶構造解析を適用することもできず、構造未決定のものが多い。このため、多くの類縁体の活性が調べられているにもかかわらず、正しい構造活性相関を得ることが困難である。そこで、筆者は合成的手法によりアセトゲニン類の構造決定を行い、構造活性相関の確立に貢献し、次世代の抗癌剤開発の一助となすべくアセトゲニン類縁体の合成研究を開始した。その結果、poly-THF 環骨格の系統的な不斉合成法を確立するととも

大阪大学大学院薬学研究科 (〒565-0871 吹田市山田丘 1-6)

e-mail: n-kojima@sagami.or.jp

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

に,⁸⁻¹¹⁾ 本法の天然物合成への応用として mono-THF アセトゲニン murisolin の全合成を達成したので,¹²⁾ 紹介する。

2. 合成戦略

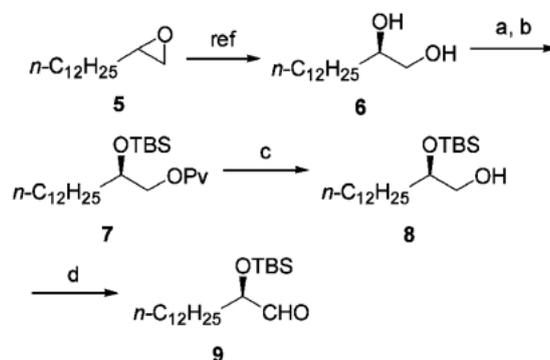
これまでにアセトゲニン類の不斉合成法は世界中で盛んに研究されてきたが、特定の標的化合物を効率よく合成することには適していても、多様な構造を有するアセトゲニン類を系統的に合成する方法論は皆無であった。³⁾ そこで、筆者は様々な立体化学を有する THF 環の合成を系統的に行うことを計画し、次のような経路を考案した (Scheme 1)。まず、 α -オキシアリド (2, $m=0$) に対して、キラルリガンド存在下、不斉アルキニル化反応により、 C_4 -unit (3) を導入する。次に、生成した水酸基を求核体として用いる環化 (pathway a) と、脱離基として用いる環化 (pathway b) により、立体分岐型に THF 環ユニットを構築できると考えた。また、合成した THF 環ユニット (1, $m=1$) のアルコール部位をアルデヒドに酸化し、再び C_4 -unit (3) の導入を行い、同様の反応を繰り返すことで poly-THF ユニット (1) の合成が可能となり、アセトゲニン類のような繰り返し構造を有する化合物群に有効な合成経路となると考えた。付加反応の条件としては最近、Carreira によって報告された不斉アルキニル化反応を用いることとした。¹³⁻¹⁸⁾ 本法は末端アルキンから亜鉛トリフラートとトリエチルアミンを用いて調製した亜鉛アセチリドが、*N*-メチルエフェドリン存在下、アルデヒドに高いエナンチオ選択性で付加することが知られており、その高い立体選択性、適用範囲の広さと緩和な反応条件が筆者らの経路に適していると考えた。また、アルキニル化反応は未反応のアセチレンを回収、再利用可

能である点で、未反応の試薬が再利用できないハロゲン交換反応などで調製する他の有機金属種に比べて、有利であると考えた。

3. 基質となるアルデヒドと C_4 -unit の合成

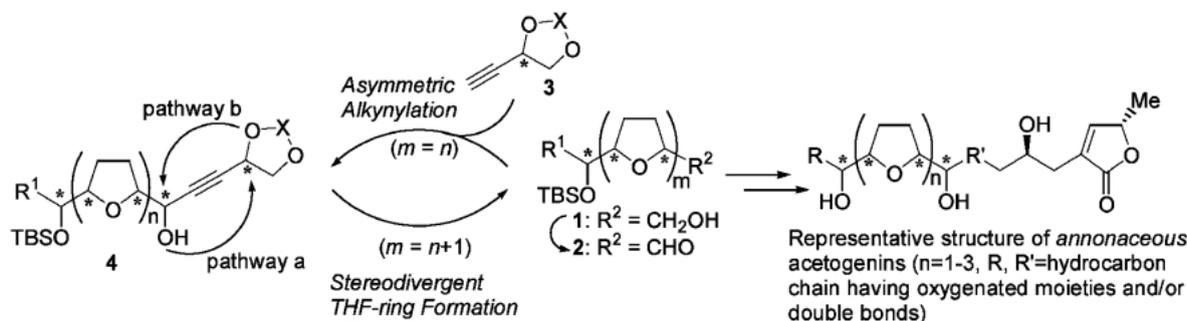
多くのアセトゲニン類が有している *n*-ドデシル基を代表例として選び、 α -オキシアリド (9) の合成を行った (Scheme 2)。市販のエポキシド (5) を文献既知の手法で光学分割してジオール (6) とし出発原料とした。¹⁹⁻²¹⁾ 1級水酸基を選択的にピバロイル基で保護したのち、2級水酸基を TBS 基で保護して、ピバレート (7) を高収率で得た。続いて水素化イソブチルアルミニウム (DIBAL-H) により、ピバロイル基を脱保護し、Dess-Martin 試薬により酸化して、アルデヒド (9) を合成した。

アルキン (11a, 11b) は安価な D-マンニトールから既知の手法で合成できる 3-butyn-1,2-diol (10)²²⁾ を CSA 存在下、ベンズアルデヒドジメチルアセタールとのアセタール交換反応に付することより、シリカゲルクロマトグラフィーで分離可能な約



Scheme 2. Preparation of Aldehyde 9

a: PvCl, pyridine, CH_2Cl_2 , 0°C to rt, 85%; b: TBSCl, imidazole, DMF, 0°C to rt, quant.; c: DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , quant.; d: Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 , rt, 96%.

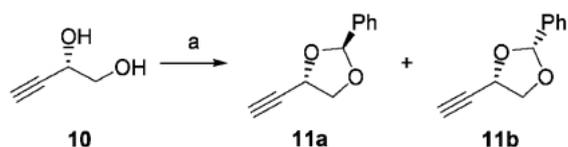


Scheme 1. Strategy for Systematic Synthesis of Annonaceous Acetogenins

1 : 1 のジアステレオマー混合物 (**11a**, **11b**) として容易に合成することができた (Scheme 3).

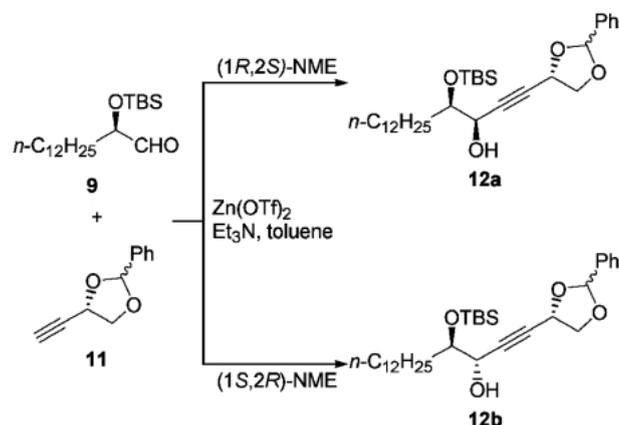
4. 不斉アルキニル化反応の検討

合成したアルキン (**11a**, **11b**) を用いる不斉アルキニル化反応を検討した (Table 1). まず, ベンジル位の立体化学が反応に及ぼす影響を調べるために, ジアステレオマーを分離して, それぞれを, (1*R*,2*S*)-NME 存在下, アルデヒド (**9**) と反応させたところ, どちらの異性体を用いた場合も *syn* 付加体 (**12a**) が高収率かつ高立体選択的に得られた (entries 1,2). また, 2 種のジアステレオマーを分離せずに用いた場合も, 同様に良好な結果が得られた (entry 3). さらに, (1*S*,2*R*)-NME 存在下の反応では *anti* 付加体 (**12b**) を高収率かつ高立体選択的に得ることに成功した (entry 4).



Scheme 3. Preparation of Alkyne **11a** and **11b**
a: PhCH(OMe)₂, CSA, THF, reflux, 88%.

Table 1. Asymmetric Alkynylation of Aldehyde **9** with Alkynes **11a** and **11b**



Entry	Alkyne	NME	Yield [%]	<i>syn</i> : <i>anti</i> ^{a)}
1	11a	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>	74	>97 : 3
2	11b	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>	86	95 : 5
3	11a + 11b ^{b)}	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>	96	>97 : 3
4	11a + 11b ^{b)}	1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>	quant.	6 : 94

a) Determined by ¹H NMR spectroscopic data (500 MHz, CDCl₃).

b) A ratio of **11a** and **11b** was ca 1 : 1.

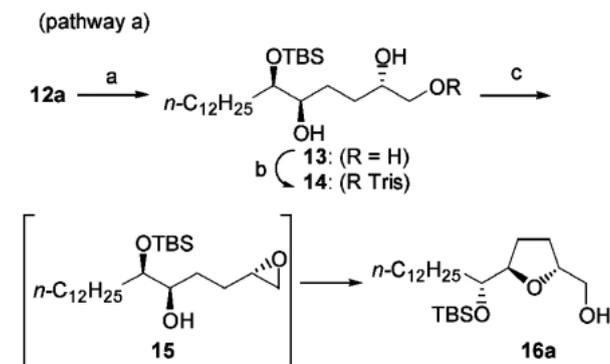
5. 立体分岐型 THF 環構築

不斉アルキニル化反応により生成した水酸基を求核体として用いる環化を検討した (Scheme 4). *Syn* 付加体 (**12a**) を酢酸エチル中, 接触還元することで三重結合の還元とベンジリデン基の脱保護を同時に行いトリオール (**13**) としたのち, トリイソプロピルベンゼンスルホン酸クロリド (TrisCl) を作用させて, 1 級水酸基を選択的に脱離基へと変換し, スルホナート (**14**) を合成した. **14** をメタノール中, 炭酸カリウムで処理すると, エポキシド (**15**) を経由する THF 環の形成が one-pot で進行し, *trans*/*threo* 型 THF 環骨格 (**16a**) が単一の化合物として良好な収率で得られた.

次に, 不斉アルキニル化反応により生成した水酸基を脱離基として用いる環化を検討した (Scheme 5). *Syn* 付加体 (**12a**) をトリエチルアミンを触媒毒として接触還元することにより,^{23,24} 三重結合のみを還元して, アルコール (**17**) としたのち, 2 級水酸基をトシル化してトシラート (**18**) をほぼ定量的な収率で得た. **18** のベンジリデン基を脱保護してジオール (**19**) とし, それを THF 中, NaH で処理すると THP 環は生成することなく THF 環の形成のみが選択的に進行し,²⁵ *trans*/*erythro* 型 THF 環骨格 (**16b**) を得た.

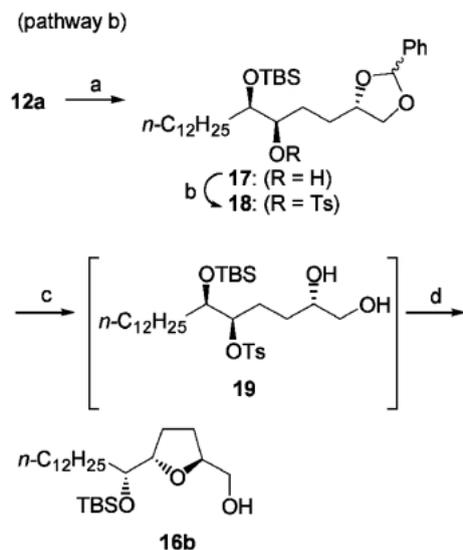
同様に *anti* 付加体 (**12b**) に立体分岐型の THF 環構築を適用することにより, *cis*/*erythro* 体 (**16c**), *cis*/*threo* 体 (**16d**) をそれぞれ良好な収率で得ることができ, mono-THF 環骨格のすべてのジアステレオマーを作り分けることに成功した (Scheme 6).

合成した mono-THF 環骨格 (**16a—d**) から天然

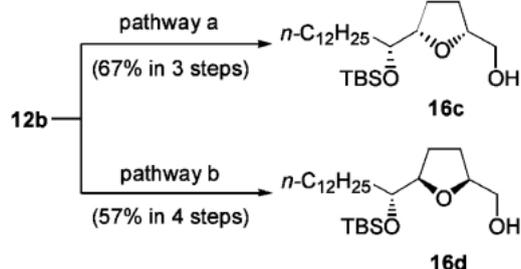


Scheme 4. Synthesis of THF-ring Moiety **16a**

a: H₂, 10% Pd-C, EtOAc, rt, 94%; b: TrisCl, pyridine, CH₂Cl₂, 0°C to rt, 87%; c: K₂CO₃, MeOH, 0°C to rt, 70%.

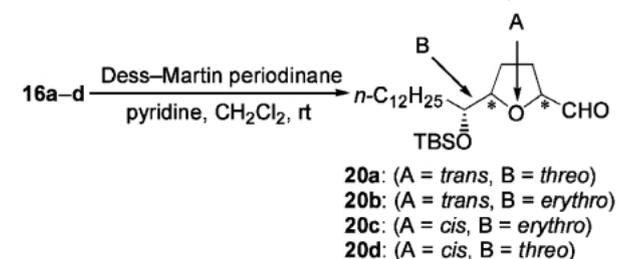
Scheme 5. Synthesis of THF-ring Moiety **16b**

a: H₂, 10% Pd-C, Et₃N, EtOAc, rt, quant., b: *p*-TsCl, pyridine, 0°C to rt, 96%, c: H₂, 10% Pd-C, EtOAc, rt, d: NaH, THF, 0 to 40°C, 78% in 2 steps.

Scheme 6. Synthesis of *cis/erythro*- and *cis/threo*-Type mono-THF Ring Moiety

の mono-THF アセトゲニン類に多く存在する THF 環の α, α' 位に水酸基を有する骨格への変換を試みた。まず、アルコール (**16a—d**) を Dess-Martin 酸化²⁶⁾ することでアルデヒド (**20a—d**) を良好な収率で得ることに成功した (Table 2)。

合成したアルデヒド (**20a—d**) に対し、トリメチルシリルアセチレンを用いた不斉アルキニル化反応を検討した (Table 3)。その結果、いずれの異性体に対しても不斉アルキニル化反応の立体選択性はキラルリガンドにより高度に制御されていることが明らかとなった。また、末端の TMS 基は選択的に脱保護できることから、これらの付加体 (**21a—h**) は mono-THF アセトゲニン類の合成における有用

Table 2. Oxidation of Alcohols **16a—d** to Aldehydes **20a—d**

Entry	Alcohol	Product	Yield [%]
1	16a	20a	86
2	16b	20b	85
3	16c	20c	93
4	16d	20d	76

Table 3. Asymmetric Alkynylation of Aldehydes **20a—d** with Trimethylsilylacetylene

20a-d (1.0 equiv.) $\xrightarrow{\text{Zn(OTf)}_2 (2.2 \text{ equiv.}), \text{Et}_3\text{N} (2.4 \text{ equiv.}), \text{NME} (2.4 \text{ equiv.})}$ $\xrightarrow{\text{≡-TMS (2.0 equiv.)}}$ 21a-h

Entry	Aldehyde		NME	Product	Yield [%]	Selectivity ^{a)} $\beta\text{-OH} : \alpha\text{-OH}$
	A	B				
1	<i>trans</i>	<i>threo</i>	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>	21a	70	>97 : 3
2	<i>trans</i>	<i>threo</i>	1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>	21b	72	3 : >97
3	<i>trans</i>	<i>erythro</i>	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>	21c	75	>97 : 3
4	<i>trans</i>	<i>erythro</i>	1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>	21d	69	3 : >97
5	<i>cis</i>	<i>erythro</i>	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>	21e	61	>97 : 3
6	<i>cis</i>	<i>erythro</i>	1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>	21f	71	3 : >97
7	<i>cis</i>	<i>threo</i>	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>	21g	79	>97 : 3
8	<i>cis</i>	<i>threo</i>	1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>	21h	66	6 : 94 ^{b)}

a) Determined by ¹H NMR spectroscopic data (500 MHz, CDCl₃). b) Calculated from isolated yields.

な鍵中間体になると考えられる。^{8,9)}

6. α -THF アルデヒドに対する C_4 -unit の導入

次に, bis-THF 環骨格の系統的合成法の開発に着手した。まず, THF 環の α 位のアルデヒドに対する不斉アルキニル化を検討した。最初の基質として天然に最も多く存在する *trans*/*threo* 型のアルデヒド (**20a**) を選択した (Table 4)。このようなアルデヒドに対する基質制御によるジアステレオ選択的な求核付加反応は数例報告があるが,^{27–29)} 酸素官能基化された求核剤では収率や選択性に課題が残っていた。^{30,31)} そこで, リガンド制御によるアルキン (**11**) の付加反応を行ったところ, 高収率かつ高立体選択的に付加体 (**22a**, **22b**) を与えることが明らかとなった。これは, THF 環の α 位のアルデヒドに対する付加反応を試薬制御した最初の例である。

また, *trans*/*erythro* 型のアルデヒド (**20b**) に対する不斉アルキニル化反応も検討した (Table 5)。この場合も基質の立体化学の影響は全くなく, (1*R*,2*S*)-NME を用いた場合は *erythro* 付加体 (**22c**), (1*S*,2*R*)-NME を用いた場合は, *threo* 付加体 (**22d**) がそれぞれ高収率かつ高立体選択的に得られた。

7. Bis-THF 環骨格の系統的合成

得られた両付加体 (**22a**, **22b**) に, 前述した mono-THF 環構築で確立した立体分岐型の合成法 (path-

way a, b) を適用して bis-THF 環骨格を構築することを試みた。**22a** を接触還元条件に付すことにより, トリオール (**23**) へと導き, 1 級水酸基の選択的な脱離基への変換, エポキシド (**25**) を経由する one-pot 環化反応により, *trans*/*threo*/*trans*/*threo*-**26a** を単一の成績体として得ることに成功した (Scheme 7)。

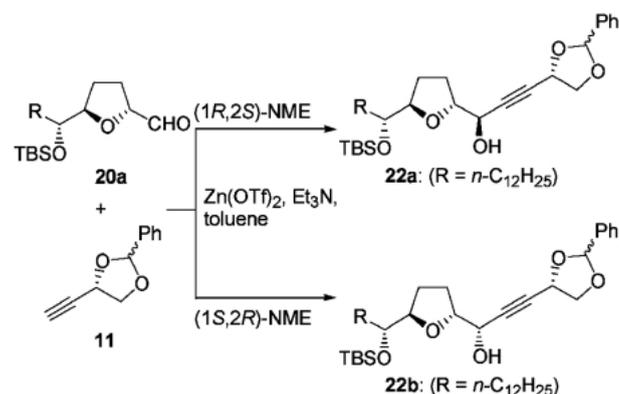
また, カップリングにより生じる水酸基を脱離基とする pathway b での環化も試みた (Scheme 8)。アルキンの選択的な接触還元, 2 級水酸基のトシル化を行い, トシラート (**28**) を得た。これを THF 中接触還元に付すことによりベンジリデンアセタールの脱保護, 続いて, そこに NaH を加えることで環化が進行し, one-pot で bis-THF 環骨格 (**26b**) を構築することに成功した。

さらに, 他の付加体 (**22b–d**) にもそれぞれ立体分岐型の THF 環構築反応を適用することにより, それぞれ立体化学の異なる bis-THF 環骨格 (**26c–h**) へと誘導することができ, 計 8 種類の bis-THF 環骨格を系統的に作り分けることに成功した (Scheme 9)。^{10,11)}

8. Murisolin の不斉全合成

THF 環骨格の系統的不斉合成法を確立することができたので, 天然物合成への応用として, mono-

Table 4. Asymmetric Alkynylation of *trans*/*threo*-Aldehyde **20a**^{a)}

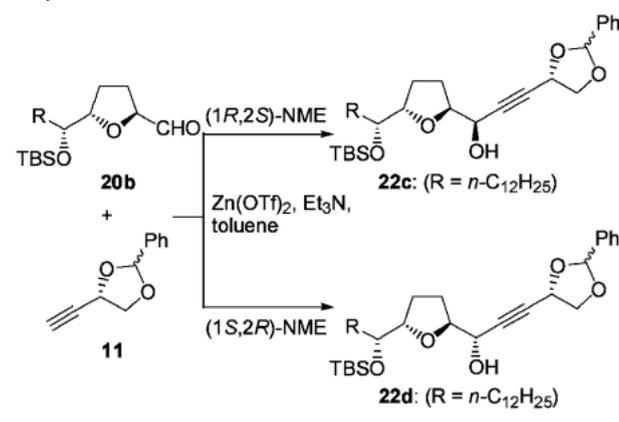


Entry	NME	Yield [%]	22a : 22b ^{b)}
1	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>	97	>97 : 3
2	1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>	87	3 : >97

a) The reactions were carried out under the following conditions : **20a** (1.0 equiv.), **11** (2.0 equiv.), Zn(OTf)₂ (2.2 equiv.), NME (2.4 equiv.), Et₃N (2.4 equiv.). A ratio **11a** and **11b** was ca 1 : 1.

b) Determined by ¹H NMR spectroscopic data (500 MHz, CDCl₃).

Table 5. Asymmetric Alkynylation of *trans*/*erythro*-Aldehyde **20b**^{a)}

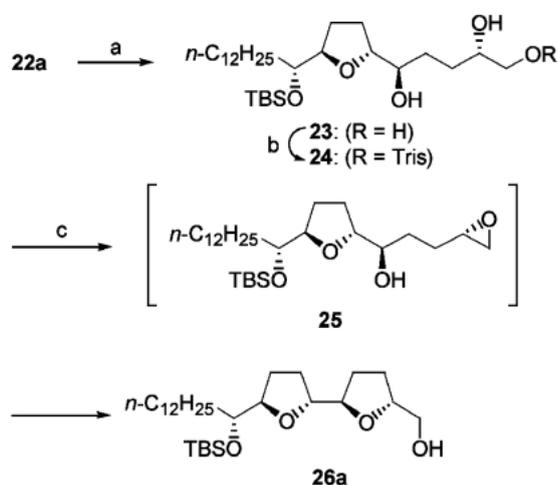


Entry	NME	Yield [%]	22c : 22d ^{b)}
1	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>	91	>97 : 3
2	1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>	94	3 : >97

a) The reactions were carried out under the following conditions : **20b** (1.0 equiv.), **11** (2.0 equiv.), Zn(OTf)₂ (2.2 equiv.), NME (2.4 equiv.), Et₃N (2.4 equiv.). A ratio **11a** and **11b** was ca 1 : 1.

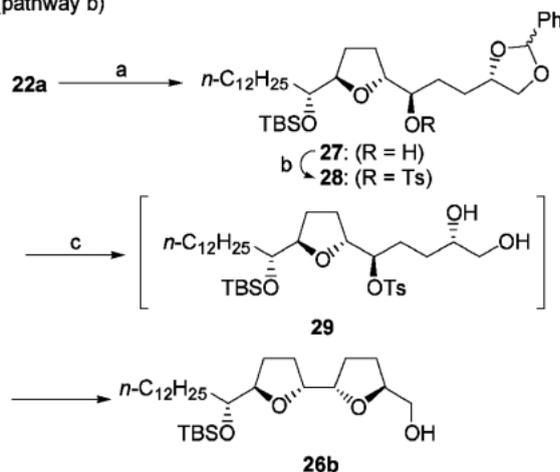
b) Determined by ¹H NMR spectroscopic data (500 MHz, CDCl₃).

(pathway a)

Scheme 7. Synthesis of bis-THF Ring Moiety **26a**

a: H₂, 10% Pd-C, EtOAc, rt, 76%, b: TrisCl, pyridine, CH₂Cl₂, 0°C to rt, 71%, c: K₂CO₃, MeOH, 0°C to rt, 79%.

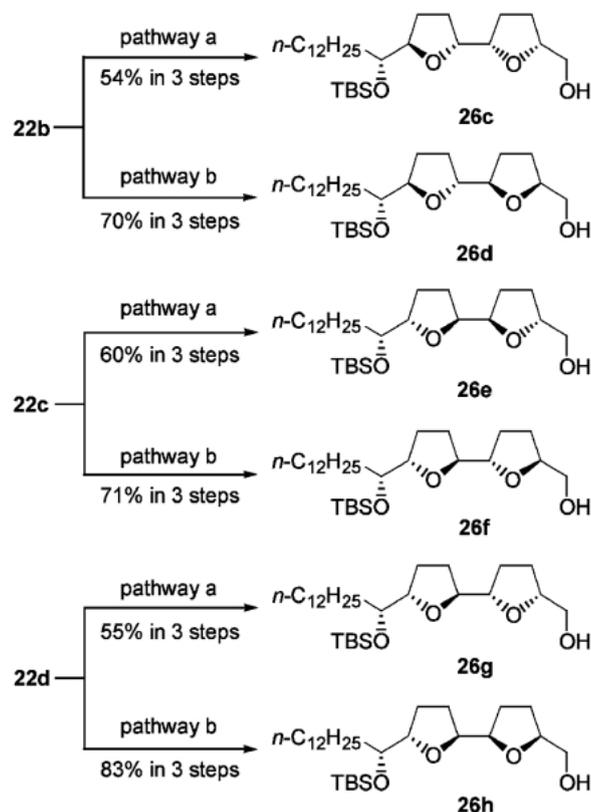
(pathway b)

Scheme 8. Synthesis of bis-THF Ring Moiety **26b**

a: H₂, 10% Pd-C, Et₃N, EtOAc, rt, b: *p*-TsCl, pyridine, 0°C to rt, 87% in 2 steps, c: H₂, 10% Pd-C, THF, rt then NaH, 0 to 40°C, 77%.

THF アセトゲニンである murisolin (**30**) の全合成を計画した。Murisolin (**30**) は 1990 年に Cortes らの研究グループによって *annona muricata* の種子から単離され, *threo/trans/threo* の立体化学を有する 2,5- 二置換 THF 環と C-4 位に水酸基を持つことが明らかにされている。³²⁾ また, ヒトの肺癌, 大腸腺癌, 腎臓癌細胞にアドリアマイシンの約 10⁵–10⁶ 倍という強力な活性を有することが分かっているが,³³⁾ 筆者らが合成研究を開始した時点では全合成の報告はなかった。³⁴⁾

筆者らは前述した THF 環ユニットの系統的合成



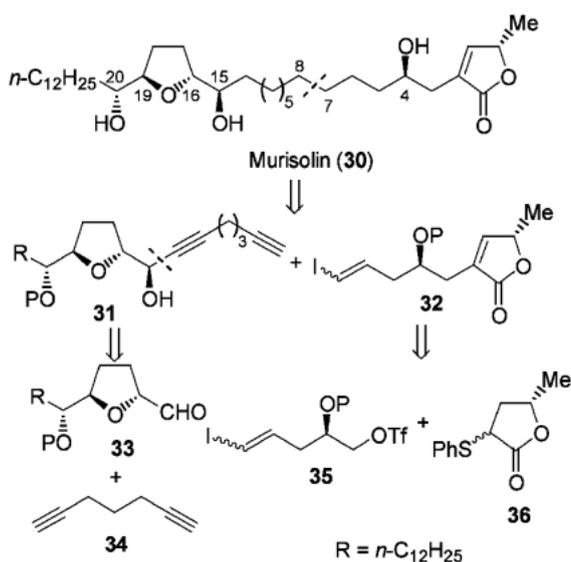
Scheme 9. Synthesis of bis-THF Ring Moiety

法を用いる次のような合成戦略を計画した (Scheme 10). Murisolin (**30**) は THF 環セグメント (**31**) と γ -ラクトンセグメント (**32**) の菌頭カップリングにより合成できると考えた。THF 環セグメント (**31**) は筆者らの確立した THF 環ユニットの系統的合成法により構築したアルデヒド (**33**) に対する 1,6-ヘプタジイン (**34**) の不斉アルキニル化反応により構築できると考えた。また, γ -ラクトンセグメント (**32**) は, 筆者らが mosin B の全合成の際に見出したトリフラート (**35**) と γ -ラクトン (**36**) とのカップリング反応を用いて,^{35,36)} 最近, Marshall らによって合成されている。³⁷⁾

まず, アルデヒド (**20a**) に対する炭素側鎖の導入を検討した (Scheme 11)。これまでに無保護のジインの片方のアルキンのみを選択的に Carreira らの条件で反応させた例は皆無であるが, 選択的に反応させることができれば, アルキンの保護, 脱保護の行程を短縮することが可能となる。そこで, 無保護の 1,6-ヘプタジイン (**34**) とアルデヒド (**20a**) をキラルリガンドとして (1*R*,2*S*)-NME を用いて反応させたところ, 付加の立体化学を完全に制御す

ることに成功し、高収率で THF 環セグメント (37) を合成することができた。この際、副生成物として、アルキンの両方が反応した 38 が得られたが、用いる 34 の当量を増やすことでその副生を抑えることができることを見出した。

合成した THF 環セグメント (37) と γ -ラクトンセグメント (39) を菌頭反応³⁸⁾によりカップリングさせて、エンジン (40) を良好な収率で得た (Scheme 12)。40 をトシルヒドラジンを用いるジミド還元により α,β -不飽和 γ -ラクトン部以外の不飽和結合を選択的に還元して 41 とした後、HF で 2 つの TBS 基を脱保護し、murisolin (30) の全合成を達成した。合成した 30 の各種スペクトルデータは天然物のデータ、¹²⁾ 及び筆者らと同時期に全合成を達成した Curran らの合成サンプルのデータ³⁴⁾と



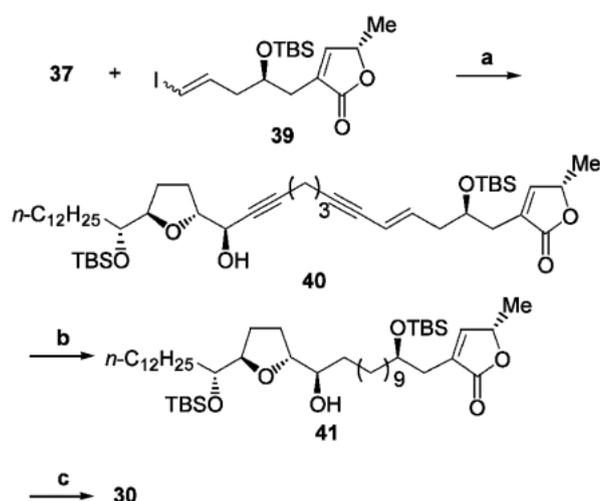
Scheme 10. Retrosynthetic Analysis of Murisolin

良い一致を示した。

9. おわりに

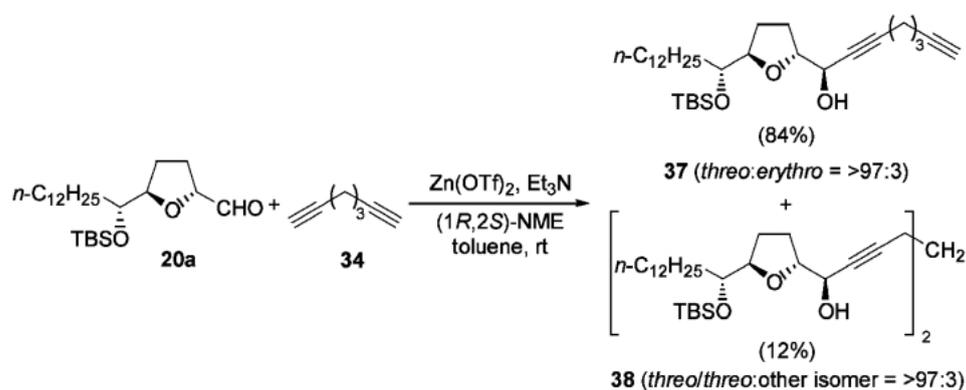
バンレイシ科アセトゲニン類の系統的不斉合成法の開発を目的として検討を行った結果、mono- 及び bis-THF 環セグメントの立体分岐型合成に成功し、天然物合成への応用として、mono-THF アセトゲニン murisolin の全合成を達成した。本法で用いるキラルな基質はいずれも容易にエナンチオマーを入手することができることから、他の異性体の合成にも適用できると期待され、poly-THF 環骨格の不斉合成における新しいツールとなることを示すことができた。今後、本法を応用することでアセトゲニン類の構造活性相関研究への展開が期待できる。

謝辞 本研究に際し御指導と御鞭撻を賜りまし



Scheme 12. Total Synthesis of Murisolin

a: Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, Et₃N, rt, 72%; b: *p*-TsNHNH₂, NaOAc, 1,2-dimethoxyethane-H₂O, reflux, 71%; c: HF (aq.), MeCN-THF, rt, 91%.



Scheme 11. Asymmetric Alkynylation with Unprotected Diyne 34

た恩師、大阪大学大学院薬学研究科・田中徹明教授に心より感謝致します。また、本研究の実施にわたり有益な御指導、御助言を頂きました大阪大学大学院薬学研究科・前崎直容助教授、坂本篤信博士に深く感謝致します。さらに本研究に際し、多大な御協力を頂きました浅井幹登修士、富永博章修士、矢内みのり学士、浦辺大輔学士に深く感謝致します。研究上の討論に加わり、貴重な御助言を頂きました、大野浩章助手を始め大阪大学薬学研究科機能素子化学分野(旧薬品製造学教室)の諸氏に感謝致します。また、murisolinの¹³C NMRデータを御供与して頂きましたバレンシア大学D. Cortes教授に感謝致します。本研究の一部は日本学術振興会特別研究員奨励費、日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究一般(C)(No. 14572006)、薬学研究奨励財団研究助成金、松籟科学技術振興財団研究助成金、並びに財団法人サントリー生物有機科学研究所研究助成金の援助により行われたものであり、ここにお礼申し上げます。

REFERENCES AND NOTES

- Present address: Sagami Chemical Research Center, 2743-1 Hayakawa, Ayase, Kanagawa 252-1193, Japan.
- Alali F. Q., Liu X.-X., McLaughlin J. L., *J. Nat. Prod.*, **62**, 504-540 (1999).
- Casiraghi G., Zanardi F., Battistini L., Rassu G., *Chemtracts-Organic Chemistry*, **11**, 803-827 (1998).
- Oberlies N. H., Croy V. L., Harrison M. L., McLaughlin J. L., *Cancer Lett.*, **115**, 73-79 (1997).
- Morré D. J., de Cabo R., Farley C., Oberlies N. H., McLaughlin J. L., *Life Sci.*, **56**, 343-348 (1995).
- Wolvetang E., Johnson K. L., Kramer K., Linnane A. W., *FEBS Lett.*, **339**, 40-44 (1994).
- Kuwabara K., Takada M., Iwata J., Tatsumoto K., Sakamoto K., Iwamura H., Miyoshi H., *Eur. J. Biochem.*, **267**, 2538-2546 (2000).
- Kojima N., Maezaki N., Tominaga H., Asai M., Yanai M., Tanaka T., *Chem. Eur. J.*, **9**, 4980-4990 (2003).
- Maezaki N., Kojima N., Asai M., Tominaga H., Tanaka T., *Org. Lett.*, **4**, 2977-2980 (2002).
- Kojima N., Maezaki N., Tominaga H., Yanai M., Urabe D., Tanaka T., *Chem. Eur. J.*, **10**, 672-680 (2004).
- Maezaki N., Kojima N., Tominaga H., Yanai M., Tanaka T., *Org. Lett.*, **5**, 1411-1414 (2003).
- Maezaki N., Tominaga H., Kojima N., Yanai M., Urabe D., Tanaka T., *Chem. Commun.*, 406-407 (2004).
- El-Sayed E., Anand N. K., Carreira E. M., *Org. Lett.*, **3**, 3017-3020 (2001).
- Anand N. K., Carreira E. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 9687-9688 (2001).
- Sasaki H., Boyall D., Carreira E. M., *Helv. Chim. Acta*, **84**, 964-971 (2001).
- Boyall D., López F., Sasaki H., Frantz D., Carreira E. M., *Org. Lett.*, **2**, 4233-4236 (2000).
- Frantz D. E., Fässler R., Tomooka C. S., Carreira E. M., *Acc. Chem. Res.*, **33**, 373-381 (2000).
- Frantz D. E., Fässler R., Carreira E. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1806-1807 (2000).
- Schaus S. E., Brånalt J., Jacobsen E. N., *J. Org. Chem.*, **63**, 4876-4877 (1998).
- Savle P. S., Lamoreaux M. J., Berry J. F., Gandour R. D., *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 1843-1846 (1998).
- Tokunaga M., Larrow J. F., Kakiuchi F., Jacobsen E. N., *Science*, **277**, 936-938 (1997).
- Gooding O. W., Beard C. C., Jackson D. Y., Wren D. L., Cooper G. F., *J. Org. Chem.*, **56**, 1083-1088 (1991).
- Sajiki H., Hirota K., *Tetrahedron*, **54**, 13981-13996 (1998).
- Sajiki H., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3465-3468 (1995).
- Koert U., Stein M., Wagner H., *Chem. Eur. J.*, **3**, 1170-1180 (1997).
- Hoppen S., Bäurle S., Koert U., *Chem. Eur. J.*, **6**, 2382-2396 (2000).
- Takahashi S., Nakata T., *J. Org. Chem.*, **67**, 5739-5752 (2002).
- Bruns R., Kopf J., Köll P., *Chem. Eur. J.*, **6**, 1337-1345 (2000).
- Kuriyama W., Ishigami K., Kitahara T., *Heterocycles*, **50**, 981-988 (1999).
- Koert U., Stein M., Wagner H., *Liebigs Ann.*,

- 1415–1426 (1995).
- 31) Koert U., Wagner H., Pidun U., *Chem. Ber.*, **127**, 1447–1457 (1994).
- 32) Myint S. H., Laurens A., Hocquemiller R., Cavé A., Davoust D., Cortes D., *Heterocycles*, **31**, 861–867 (1990).
- 33) Woo M. H., Qing L. Z., Gu Z.-M., Zhao G.-X., McLaughlin J. L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 1135–1140 (1995).
- 34) Zhang Q., Lu H., Richard C., Curran D. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 36–37 (2004).
- 35) Maezaki N., Kojima N., Sakamoto A., Tominaga H., Iwata C., Tanaka T., Monden M., Damdinsuren B., Nakamori S., *Chem. Eur. J.*, **9**, 389–399 (2003).
- 36) Maezaki N., Kojima N., Sakamoto A., Iwata C., Tanaka T., *Org. Lett.*, **3**, 429–432 (2001).
- 37) Marshall J. A., Piettre A., Paige M. A., Valeriote F., *J. Org. Chem.*, **68**, 1771–1779 (2003).
- 38) Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N., *Tetrahedron Lett.*, **50**, 4467–4470 (1975).