

## 生物活性機能を有する海洋性有機分子の発見と全合成に関する研究

山田 泰司

## Studies on Discovery and Synthesis of Bioactive Marine Organic Molecules

Yasuji YAMADA

School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science,  
1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan

(Received July 1, 2002)

This paper describes the discovery and total synthesis of bioactive marine natural products conducted in our laboratory. Clavulone, chlorovulone, bromovulone, and iodovulone are antitumor marine prostanoids isolated from the Okinawan soft coral *Clavularia viridis*. The synthesis of clavulone and chlorovulone was achieved from chiral 4-hydroxy-2-cyclopentenone. Marine prostanoid punaglandins 3 and 4 were synthesized via similar methodology. The chemical structures of punaglandins 3 and 4 were revised by these syntheses. Dollaberane-type diterpenoid stolonidiol and claeone were isolated from Okinawan soft coral *Clavularia* sp. Stolonidiol showed potent choline acetyltransferase-inducible activity in cultured basal forebrain cells. The synthesis of stolonidiol and claeone was conducted via sequential Michael reaction and retro-aldol reaction. Aragusterols, isolated from the Okinawan marine sponge *Xestospongia* sp., are structurally unique steroids possessing a rare 26,27-cyclo structure in the side chain. Aragusterols express potent *in vivo* antitumor activity against L1210 leukemia in mice. The synthesis of aragusterols was carried out via stereoselective construction of the side chain and stereocontrolled coupling reaction with the steroid skeleton. Kalihinane-type diterpenoid kalihinol A, isolated by Scheuer, has remarkable *in vitro* antimalarial activity. The absolute configuration of kalihinol A was determined by applying the CD exciton chiral method. Synthesis of kalihinene X, a kalihinane-type diterpenoid, was achieved. This synthesis involves the regioselective coupling reaction of carbanion of alkyl sulfone with epoxy-alcohol and construction of *cis*-decalin by an intramolecular Diels-Alder reaction.

**Key words**—marine natural products; synthesis; isolation; structural determination

## 1. はじめに

近年、海洋生物由来の天然有機分子がユニークな構造を有し多彩な生物活性機能を示すものが多いことから、医薬品開発の seed として高い関心を集めている。<sup>1)</sup>しかし、これら海洋天然物は一般に海洋生物中の含量は少なく、生態系保護の観点からその供給源である海洋生物の大量採集は困難であるばかりでなく、海洋生物の栽培や養殖もかなり難しい。したがって、海洋性有機分子を医薬品として開発するには、それらの発見と共に化学合成による供給が重要である。著者らは、海洋資源由来の天然物を新たな生物活性有機分子としてとらえ、1980年代当

初から海洋生物由来の天然物に関する薬学的研究を展開してきた。その研究は、沖縄県石垣島近海のサンゴ礁に生息する軟体サンゴや海綿などの無脊椎動物からの生物活性機能を有する海洋性有機分子（海洋天然物）の発見と生物活性海洋天然物の全合成の2つの柱からなっているが、著者の研究グループではこの2つの基軸を効果的に組合せて独自の研究を遂行し、これまでに多くの成果を挙げることができた。本総説では誌面の都合上、著者らが海洋生物から単離、構造決定し、さらにその合成に成功したものを中心に述べる。その他、話題となった海洋天然物の全合成等については、それぞれの発表論文及び総説を参考にしてほしい。

## 2. 海産プロスタノイド

2-1. 海産プロスタノイドの発見<sup>2-6)</sup> 著者らは沖縄県石垣島近海のサンゴ礁に生息する軟体サンゴ *Clavularia viridis* (ツツウミツタ) からこれまで

東京薬科大学薬学部 (〒192-0392 八王子市堀之内1432-1)

e-mail: yamaday@ps.toyaku.ac.jp

\*本総説は、平成14年度日本薬学会学術貢献賞の受賞を記念して記述されたものである。

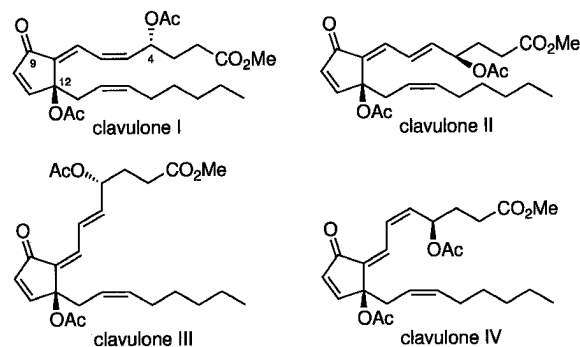
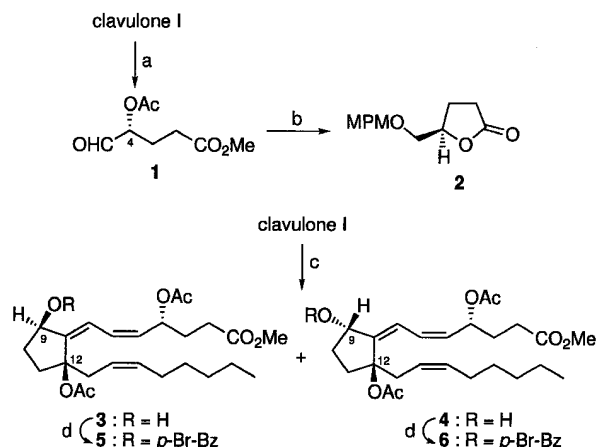


Fig. 1. Marine Prostanoids Clavulones from the Okinawan Soft Coral *Clavularia viridis*

に知られていた哺乳類由来のプロスタノイドとは化学構造が著しく異なり、かつ強力な抗腫瘍性を有する新しいタイプの海産プロスタノイド clavulone I-IV を見出した (Fig. 1).<sup>2,3)</sup> また、大阪大学北川勲教授 (当時) らの研究グループもほぼ同時期に同一動物から同じプロスタノイドを見出し、claviridenone a-d と名付けている。<sup>7,8)</sup> Clavulone は交叉共役ジエノン構造を有するなど、哺乳類のプロスタグランジンとは異なった化学構造をもつため、その名称もこれまでのプロスタグランジンとは違ったものが適切であると考え、これらが見出された軟体サンゴの学名に因んで clavulone と命名した。

Clavulone の化学構造は、NMR スペクトルの解析及び化学反応を用いて決定した (Scheme 1)。まず、側鎖部 C-4 位の絶対配置は clavulone I のオゾン酸化により得られるアルデヒド **1** から既知のラクトン **2** へ導くことにより決定した。C-12 位の絶対配置は、clavulone I のシクロペンテノン部を還元して得られる C-9 位に水酸基を有するアリルアルコール **3** 及び **4** について、分子内水素結合の有無から C-12 位と C-9 位との相対配置をそれぞれ明らかにし、さらにそれらを *p*-ブロモベンゾエート **5** 及び **6** に導き、それらの CD スペクトルを測定し、励起子カイラリティー法の適用により C-9 位の絶対配置をそれぞれ決定することにより、clavulone の C-12 位の絶対配置を決定した。これらの構造は、後に述べる clavulone の全合成により確認されている。

Clavulone は *in vitro* においてマウス白血病細胞 L1210 に対して IC<sub>50</sub> 0.3 μg/ml、ヒト白血病細胞 HL-60 に対して IC<sub>50</sub> 0.2 μg/ml で細胞増殖抑制活性



Scheme 1. Reagents and Conditions

(a) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -60°C ~ -50°C then Ph<sub>3</sub>P, (b) i) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, ii) MPMBr, NaH, THF-DMF, (c) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, (d) *p*-Br-BzCl, Py.

が認められた。さらに、*in vivo* においてもエールリッヒ腹水ガンに対して、5 mg/kg でブレオマイシンに匹敵する活性を示した。

著者らは clavulone の発見に引き続いて同軟体サンゴに含まれる関連プロスタノイドの探索を行ったところ、C-10 位に塩素原子を含むプロスタノイド chlorovulone I-IV を見出した (Fig. 2).<sup>4,5)</sup> Chlorovulone の C-12 位の絶対配置は clavulone のそれとは逆の *R* 配置であり、同一の生物から絶対配置の異なる化合物が得られたことは、生合成観点から興味のもたれるところである。Chlorovulone の絶対配置に関してはその全合成からも確認されている。Chlorovulone は、ヒト白血病細胞 HL-60 に対して clavulone よりもさらに 20 倍近くも強い IC<sub>50</sub> 0.01 μg/ml の細胞増殖抑制活性が認められた。Clavulone 及び chlorovulone の細胞増殖抑制活性の作用機序は、ガン細胞の DNA 合成阻害であり、細胞周期の G<sub>1</sub> 期から S 期への移行を阻害する G<sub>1</sub>-ブロッカーであることが判明している。<sup>9,10)</sup>

さらに同軟体サンゴを精査したところ、C-10 位に臭素原子を含むプロスタノイド bromovulone 及びヨウ素原子を含むプロスタノイド iodovulone を見出した (Fig. 3).<sup>6)</sup> 臭素原子、ヨウ素原子を含むプロスタノイドは、哺乳類からも見出されておらず画期的な発見であった。これら化合物のヒト白血病細胞 HL-60 に対する細胞増殖抑制活性は、bromovulone I が IC<sub>50</sub> 0.025 μg/ml、iodovulone I が IC<sub>50</sub> 0.03 μg/ml であり、chlorovulone よりは若干弱いも

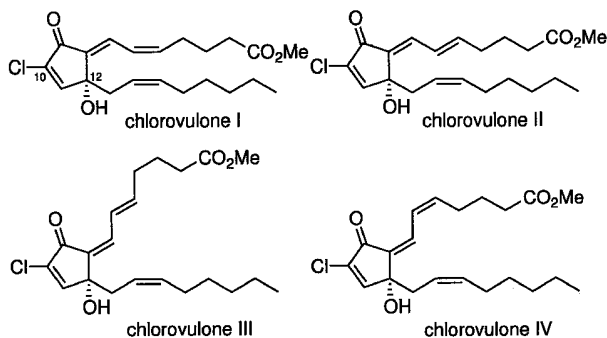


Fig. 2. Chlorinated Marine Prostanoids Chlorovulones from the Okinawan Soft Coral *Clavularia viridis*

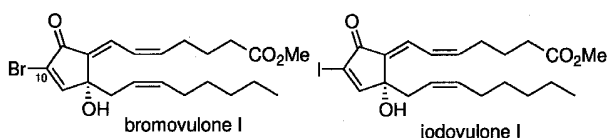
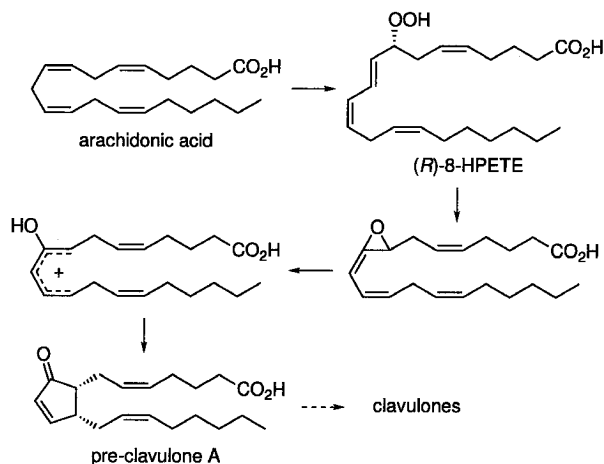


Fig. 3. Halogenated Marine Prostanoids Bromovulone and Iodovulone from the Okinawan Soft Coral *Clavularia viridis*

の *clavulone* よりは強力であった。含ハロゲン海産プロスタノイドの細胞増殖抑制活性が *clavulone* より強いのは、ハロゲン原子が交叉共役シクロペンテン系の化学的反応性を高めているためと推定される。また、ハロゲン原子の種類により生物活性に差がでることは興味深い知見である。

**2-2. *Clavulone* の生合成<sup>11)</sup>** *Clavulone* 及びその類縁の海産プロスタノイドはユニークな化学構造を有するため、その生合成が哺乳類のプロスタノイドと類似しているのかについて興味をもたれた。ハーバード大学 E. J. Corey 教授らとの共同研究において、*Clavularia viridis* より抽出された酵素を用いて生合成研究を行い、*clavulone* はこれまで知られている哺乳類のアラキドン酸カスケードとは異なる経路で生合成されていることが明らかになった。すなわち、Scheme 2 に示すように arachidonic acid が 8-リポキシゲナーゼにより (*R*)-8-HPETE となり、アレノキシド中間体、次いでペンタジエニルカチオン中間体を経て閉環し、pre-*clavulone* A が生成する。Pre-*clavulone* A から *clavulone* への生合成経路はまだ確証は得られていないが、pre-*clavulone* A がさらに酸化を受けて *clavulone* が生成するものと推定される。

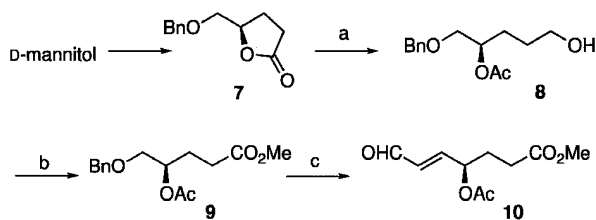


Scheme 2. Biosynthetic Pathway of *Clavulone*

また、*Clavularia viridis* 以外の八方サンゴにおいても、(*R*)-8-HPETE、アレノキシド中間体、ペンタジエニルカチオン中間体、pre-*clavulone* A を生合成する経路が存在することが明らかになっており、この生合成経路は、これまでに知られている哺乳類のシクロオキシゲナーゼ系の生合成経路とは全く異なった新たなアラキドン酸カスケードとすることができる。

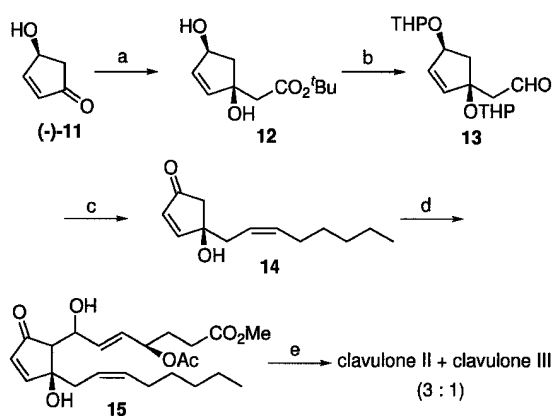
**2-3. *Clavulone* の全合成<sup>13)</sup>** *Clavulone* の構造上の特徴は、交叉共役系をもつ点、C-12 に酸素官能基をもつ点であり、特に光学活性 *clavulone* の立体選択的な合成法を確立するには、C-12 位の不斉中心をいかに構築するかが重要である。この点を解決すれば他の海産プロスタノイドも光学活性体として合成する道が開かれる。そこで著者らは、*clavulones* I-IV のうち、主成分であり、 $\alpha$  鎖が *E, E* 配置であり、最も安定と考えられる *clavulone* II を標的化合物に定め、その合成を検討した。*Clavulone* の合成は、光学活性な 4-hydroxy-2-cyclopentenone を出発原料に用い、これに  $\omega$  鎖を立体選択的に連結し、次いで  $\alpha$  鎖を結合することにより達成した。

$\alpha$  鎖に相当するアルデヒド **10** は、D-mannitol より容易に得られるラクトン **7**<sup>14)</sup> より Scheme 3 に示すルートに従い合成した。ラクトン **7** よりアルコール **8** を経てエステル **9** を合成し、Bn 基の脱保護、酸化、Wittig 反応によりアルデヒド **10** を合成した。エステル **9** は、ラクトン **7** をメタノリシス後、アセチル化する方法でも合成できたが、その収率は満足できるものではなかった。



Scheme 3. Reagents and Conditions

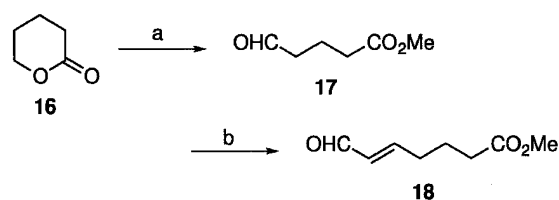
(a) i)  $\text{LiAlH}_4$ , ii) TBDMSCl, imidazole, iii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py, iv)  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ , (b) i) PCC, ii) Jones oxidation, iii)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , (c) i)  $\text{H}_2$ , 10% Pd-C, ii) Swern oxidation, iii)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCHO}$ .



Scheme 4. Reagents and Conditions

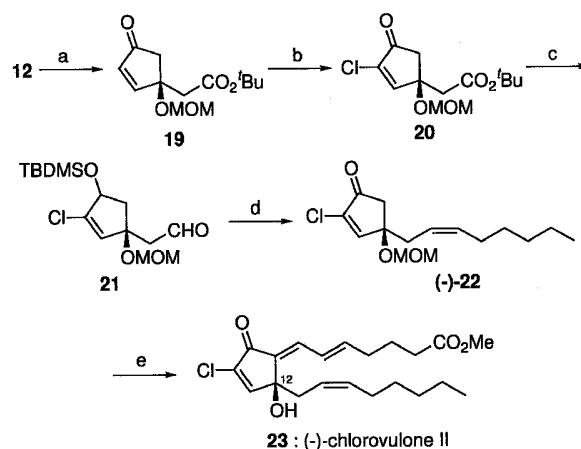
(a) LDA,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{tBu}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ , (b) i) DHP, ( $\pm$ )-CSA, ii)  $\text{LiAlH}_4$ , iii) Swern oxidation, (c) i)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ , HMPA, THF,  $-40^\circ\text{C}$ , ii)  $\text{AcOH-H}_2\text{O}$  (4 : 1), iii) Jones oxidation, (d) LDA, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , then **10**, (e)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py,  $60^\circ\text{C}$ .

(*S*)-4-Hydroxy-2-cyclopentenone ((-)-**11**)<sup>15</sup> に対し、2 当量の *t*-ブチルアセタートのリチウムエノラートを作用させたところ、求める *cis*-ジオール **12** が選択的かつ高収率で得られ、対応する *trans*-ジオールの生成は認められなかった (Scheme 4). ジオール **12** をアルデヒド **13** とした後、HMPA 存在下 Wittig 反応による  $\omega$  鎖の延長を行い、エノン **14** を得ることができた.  $\alpha$  鎖の導入は、このエノン **14** と先に合成した側鎖部に相当するアルデヒド **10** のアルドール反応により行った. すなわち、エノン **14** に 2 当量の LDA を作用させ、エノラートとし、これにアルデヒド **10** を反応させたところ、アルドール反応が進行し、ジアステレオマー混合物であるアルコール **15** が得られた. これら混合物は分離することなく、無水酢酸-ピリジンで加熱することにより、clavulone II 及び clavulone III を 3 : 1 の比率で得ることができた. これら化合物の物理データは、比旋光度の符号を含め天然物のものと完



Scheme 5. Reagents and Conditions

(a) i) NaOMe, MeOH, ii) Swern oxidation, (b)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCHO}$ .



Scheme 6. Reagents and Conditions

(a) i) Jones oxidation, ii) MOMCl,  $\text{Pr}_2\text{NEt}$ , (b)  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , then  $\text{Et}_3\text{N}$ , (c) i)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , ii) TBDMSCl, imidazole, iii)  $\text{LiAlH}_4$ , iv) Swern oxidation, (d) i)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ , HMPA, THF,  $-40^\circ\text{C}$ , ii)  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ , iii) Jones oxidation, (d) LDA, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , then **18**, (e)  $\text{AcOH-c. HCl}$  (50 : 1).

全に一致した. なお、clavulone II は、光照射により clavulone I, III 及び IV を与えることが知られていることから、ここに clavulone I-IV のすべてが合成されたことになる.<sup>7)</sup> 本合成は収束的なものであり、かつ柔軟性に富んだものであることから、本合成を塩素原子を有する chlorovulone 及び punaglandin の合成に応用した.

その後、数多くのグループにより clavulone の全合成が報告されているが、それらについては著者らの総説を参照していただきたい.<sup>16)</sup>

**2-4. Chlorovulone の全合成<sup>5)</sup>** 著者らの研究室では、chlorovulone の平面構造が明らかになった時点で、chlorovulone の C-12 位の絶対配置も clavulone のそれと同じ *S* 配置であろうと推定し、clavulone の合成中間体であるジオール **12** からその合成を行った.

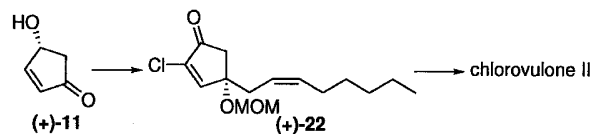
$\alpha$  鎖に相当するアルデヒド **18** は、 $\delta$ -valerolactone (**16**) から Scheme 5 に示すルートに従いアルデヒ

ド **17** を経て合成した。

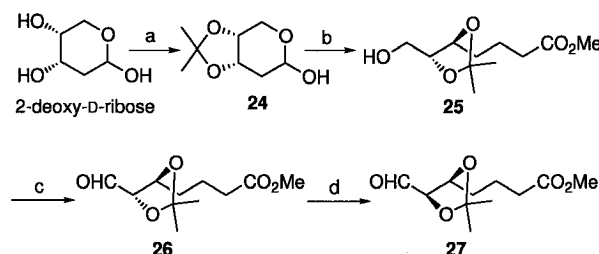
ジオール **12** を酸化し三級水酸基を保護することにより、エノン **19** とした後、そのエーテル溶液に塩素ガスを導入し、原料が消失した時点で  $\text{Et}_3\text{N}$  を加えたところ、収率良く C-10 位の塩素原子が導入されたエノン **20** が得られた (Scheme 6)。エノン **20** は 4 工程を経てアルデヒド **21** とした後、Wittig 反応、脱シリル化、酸化することにより塩素原子が C-10 位に導入されたエノン (–)-**22** を得ることができた。エノン (–)-**22** のリチウムエノラートとアルデヒド **17** を反応させたところ縮合体がほぼ単一生成物として得られ、これを酸処理することにより MOM 基を脱保護したところ、当初目的とした化合物である **23** が得られた。本化合物のスペクトルデータは天然物と完全に一致したが、比旋光度の符号は予想に反し天然物とは逆であり、**23** は天然物 chlorovulone II のエナンチオマーである (–)-chlorovulone II であることが判明し、このことから天然物 chlorovulone II の C-12 位の絶対配置は *R* 配置であることがわかった。

天然物 chlorovulone II は、(*R*)-4-hydroxy-2-cyclopentenone ((+)-**11**)<sup>15)</sup> を出発原料に用い、同じ合成経路でエノン (+)-**22** を経て合成することができた (Scheme 7)。なお、chlorovulone II も光照射により chlorovulone I, III 及び IV に変換できることから、ここに chlorovulone I-IV のすべてが合成されたことになる。<sup>4,5)</sup>

**2-5. Punaglandin の全合成と提唱式の訂正**<sup>17)</sup> Punaglandins 1-4 はハワイ産の八方サンゴ *Telesto riisei* からハワイ大学の P. J. Scheuer 教授らにより単離された海産プロスタノイドである (Fig. 4)。<sup>18)</sup> Punaglandin は、chlorovulone と同様に C-10 位に塩素原子を有しているが、chlorovulone よりも  $\alpha$  鎖の酸化段階が高い化合物である。これら化合物のうち punaglandin 3 のマウス白血病細胞 L1210 に対する細胞増殖抑制活性は  $\text{IC}_{50}$  0.02  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、これは chlorovulone とほぼ同程度の強力な細胞増殖抑制活性を示している。しかし、Scheuer 教授らが報告した構造には絶対配置の決定に多少問題点があり、特に絶対配置に関しては、clavulone の C-12 位からの推定であった。しかし、chlorovulone の C-12 位の絶対配置は、clavulone のそれとは逆だったことを考えあわせ、Scheuer 提唱式に疑問を感

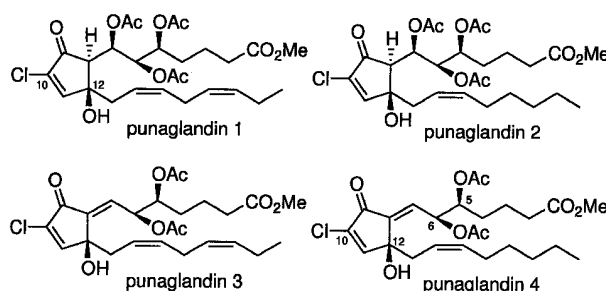


Scheme 7.



Scheme 8. Reagents and Conditions

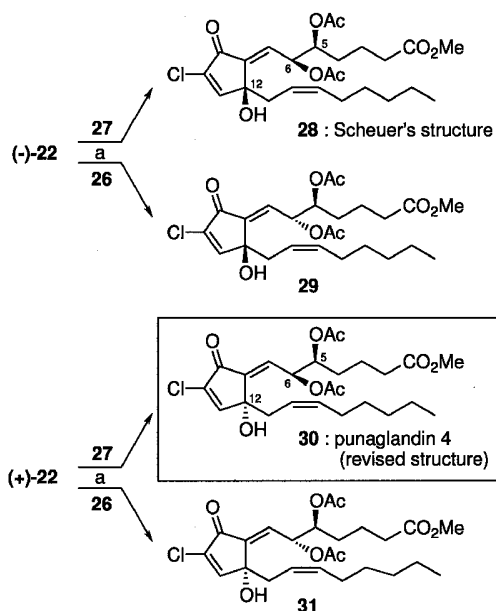
(a)  $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ , ( $\pm$ )-CSA, (b) i)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ , ii)  $\text{H}_2$ , 10% Pd-C, (c) Swern oxidation, (d)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH.

Fig. 4. Chlorinated Marine Prostanoids Punaglandins from the Hawaiian Octocoral *Telesto riisei* (Proposed Structure).

じ、全合成による構造の確認を行うことを考えた。そこでまず、punaglandin 4 を選び Scheuer 式の合成を行った。

$\alpha$  鎖に相当するアルデヒド **27** は 2-deoxy-D-ribose より効率的に合成した (Scheme 8)。すなわち 2-deoxy-D-ribose のジオール部をアセトナイドで保護し **24**<sup>19)</sup> とした後、Wittig 反応、オレフィンの還元によりアルコール **25** を合成した。このアルコールを Swern 酸化し、アルデヒド **26** とした後、MeOH 中  $\text{K}_2\text{CO}_3$  を作用させることによりホルミル基を完全に異性化させ、 $\alpha$  鎖に相当するアルデヒド **27** を合成した。

エノン (–)-**22** とアルデヒド **27** の縮合反応は、clavulone 及び chlorovulone とほぼ同様の条件にて行った (Scheme 9)。すなわち、LDA を塩基として用いたアルドール反応後、脱水反応を行い、求め



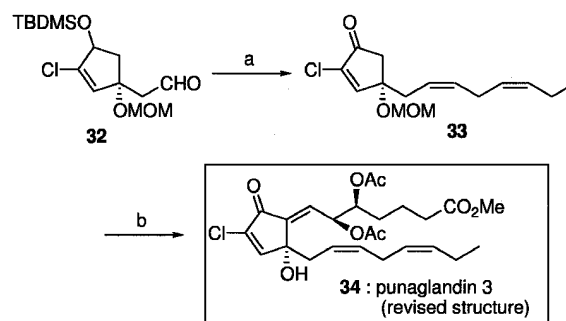
Scheme 9. Reagents and Conditions

(a) i) LDA, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , then 27 or 26, ii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py, DMAP,  $60^{\circ}\text{C}$ , iii)  $\text{AcOH-H}_2\text{O}$  (4 : 1),  $80^{\circ}\text{C}$ , iv)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py,  $70^{\circ}\text{C}$ , v)  $\text{AcOH-c. HCl}$  (50 : 1),  $50^{\circ}\text{C}$ .

る縮合体を得た。この縮合反応における 7E 体と 7Z 体の生成比は 2 : 3 であった。これらを分離した後、7E 体のアセトニド部をアセチル基に変換し、C-12 位の MOM 基を脱保護することにより Scheuer らが提唱する化合物 28 を合成することができた。しかし、本化合物の NMR スペクトルは punaglandin 4 のスペクトルとは一致せず、Scheuer 式は誤りであることが判明した。

そこで、C-5 位、C-6 位及び C-12 位の相対配置が異なる残り 3 種の異性体をすべて合成し、天然物と比較することにした。C-6 位の立体配置のみが 28 と異なる化合物 29 は、エノン (-)-22 とホルミル基を異性化する前のアルデヒド 26 から合成し、化合物 30 及び 31 は chlorovulone 合成の際に用いたエノン (+)-22 とアルデヒド 27 又は 26 を縮合させることにより合成した。その結果、これら異性体のうち、5S, 6S, 12R の絶対配置を有する化合物 30 と天然物 punaglandin 4 とが、比旋光度の符号を含めその物理データが完全に一致したことから、ここに punaglandin 4 の全合成を達成するとともに、punaglandin 4 の構造は絶対配置を含め 30 のように表されるということが明らかとなった。

Punaglandin 4 の構造に関しては、名古屋大学 野



Scheme 10. Reagents and Conditions

(a) i)  $\text{Ph}_3\text{P=CHCH}_2\text{CH=CHCH}_2\text{CH}_3$  (Z), HMPA, THF,  $-40^{\circ}\text{C}$ , ii)  $^t\text{Bu}_4\text{NF}$ , iii) Jones oxidation, (b) i) LDA, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , then 27, ii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py, DMAP,  $60^{\circ}\text{C}$ , iii)  $\text{AcOH-H}_2\text{O}$  (4 : 1),  $80^{\circ}\text{C}$ , iv)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py,  $70^{\circ}\text{C}$ , v)  $\text{AcOH-c. HCl}$  (50 : 1),  $50^{\circ}\text{C}$ .

依良治教授らもその全合成を達成しており、著者らと同じ結論を得ている。<sup>20)</sup>その後、punaglandin 4 の全合成は多くのグループによりなされているが、それらについては総説を参照していただきたい。<sup>16)</sup>

Punaglandin 4 の結果から punaglandin 3 も Scheuer 提唱式ではなく、30 の C-17 位が Z-オレフィンとなった 34 のような構造をもつものと考え、次に 34 の合成を行った (Scheme 10)。Chlorovulone 合成の際に用いたアルデヒド 32 に Wittig 反応、脱 TBDMS 化、酸化を行いエノン 33 とした後、アルデヒド 27 との縮合を経て化合物 34 を合成した。ここに得られた 34 は、予想通り天然物 punaglandin 3 と完全に一致し、punaglandin 3 の構造は絶対配置を含め 34 に示すものであることが判明した。

### 3. 海産ジテルペノイド Stolonidiol 及び Clae-none

**3-1 ジテルペノイド Stolonidiol 及び Clae-none の発見<sup>21,22)</sup>** 著者らは沖縄県石垣島近海のサンゴ礁に生息する *Clavularia* 属軟体サンゴよりドラベラン型ジテルペノイド stolonidiol, stolonitriene 及び clae-none を見出した (Fig. 5).<sup>21,22)</sup>この軟体サンゴは clavulone 等の海産プロスタノイドが得られた *Clavularia viridis* と形態的には極めて類似しているが、これには全くプロスタノイドが含まれていないことから、本軟体サンゴは *Clavularia viridis* の一変異種と考えられる。これらドラベラン型ジテルペノイドの相対配置は 2D-NMR スペクトル等より決定し、絶対配置に関しては stolonidiol は、その誘導体の X 線結晶解析法により、clae-none はその誘

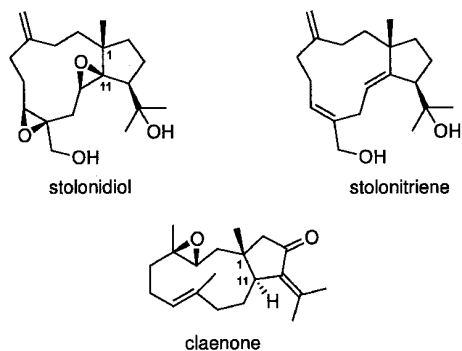


Fig. 5. Dolabellane Diterpenoids Stolonidiol, Stolonitriene and Claenone from the Okinawan Soft Coral *Clavularia* sp.

導体の CD スペクトルより決定している。また、stolonidiol を Zn-Cu 合金により還元すると stolonitriene が得られることから stolonitriene の絶対配置も決定されている。これらのうち stolonidiol は P388 マウス白血病細胞に対して  $IC_{50}$  0.015  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と強力な細胞増殖抑制活性を示した。一方、claenone は P388 マウス白血病細胞に対しては、顕著な細胞増殖抑制活性を示さなかったが、WMF ヒト前立腺ガン細胞に対して  $GI_{50}$   $2.42 \times 10^{-7}$  M の強力な増殖阻害活性を示した。また、stolonidiol はマウス前脳基底核細胞に対して 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度でコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 活性を約 230% に増強させる作用を有することが明らかになった。<sup>23)</sup> アルツハイマー病においては脳内アセチルコリン量が低下することが知られており、アセチルコリン合成酵素である ChAT を活性化する stolonidiol は、アルツハイマー病の治療薬あるいは予防薬のリード化合物として期待されている。

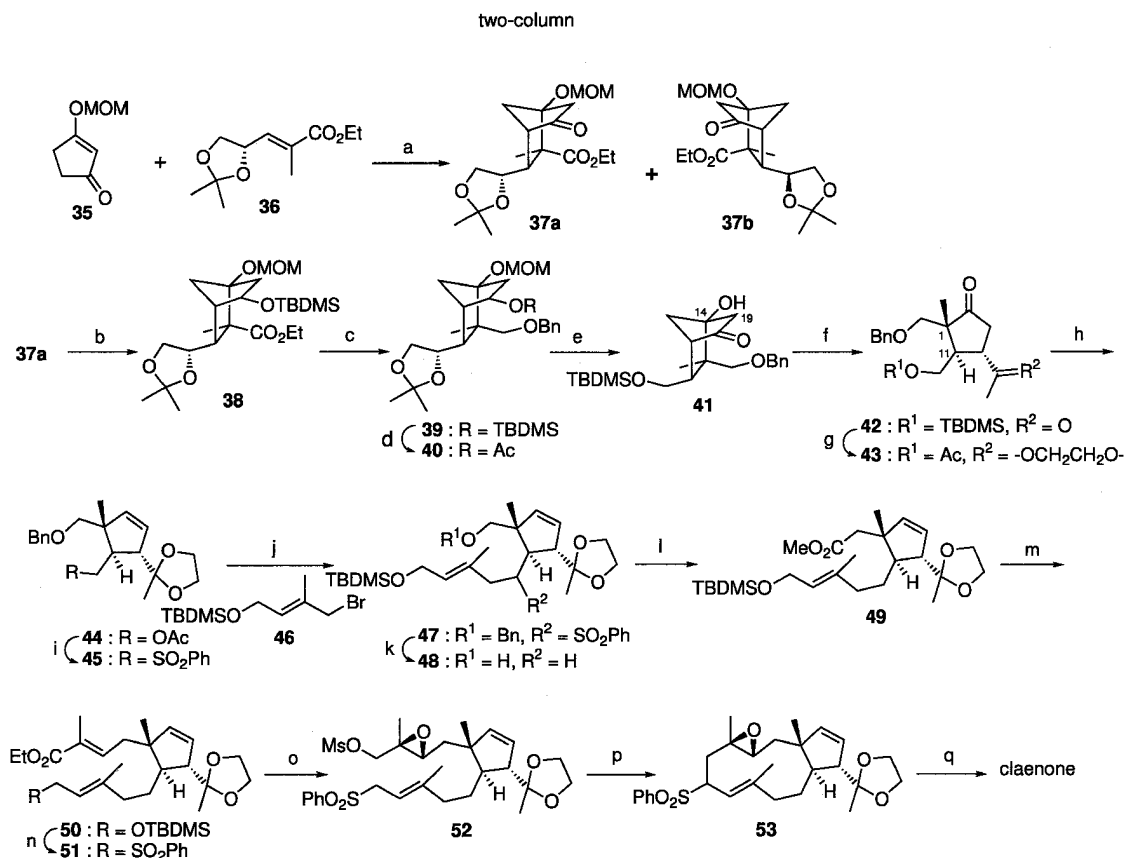
**3-2. Claenone の全合成<sup>24)</sup>** 著者らは、これまでにエノンと光学活性  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルとの連続 Michael 反応により得られるビシクロ化合物をキラル素子とした天然物の合成を行ってきた。<sup>25-30)</sup> Claenone の合成もビシクロ化合物をキラル素子として用いることにより効果的に達成できるものと考えた。すなわち claenone の合成上、鍵となるのは四置換シクロペンタン部の構築であることから、この部分を立体選択的な連続 Michael 反応によるビシクロ [2.2.1] ヘプタン誘導体の合成と位置選択的な炭素-炭素結合の開裂により、効果的に合成することを考えた。

シクロペンテンオン誘導体 **35** のリチウムエノラー

トに光学活性な  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **36**<sup>31)</sup> を作用させたところ連続 Michael 反応が進行し、ビシクロ [2.2.1] ヘプタン誘導体 **37a** 及び **37b** (5.3 : 1) が 82% の収率で得られた (Scheme 11)。これらを分離した後、**37a** のケトン還元し、生じた二級水酸基を TBDMS で保護し **38** とした後、エステル還元し、生じた一級水酸基をベンジルエーテルとして保護し **39** を得た。次いで、**39** の TBDMS 基をアセチル基に変換しアセタート **40** とした後、アセトニドと MOM 基を酸加水分解して得た 1,2-ジオールを  $\text{NaIO}_4$  で酸化し、生じたアルデヒドをそのまま系内で  $\text{NaBH}_4$  で還元しアルコールを得た。次に一級水酸基を TBDMS エーテルとして保護し次いでアセチル基を脱保護後、生じた二級水酸基を PCC により酸化することにより  $\beta$ -ヒドロキシケトン **41** を合成した。 $\beta$ -ヒドロキシケトン **41** に 15-crown-5 存在下 THF 中 NaH を作用させたところ、レトロアルドール反応が進行し、四置換シクロペンタン誘導体であるジケトン **42** が 86% の収率で得られた。次に **42** の一方のケトンの選択的な保護を行うため、まず **42** の TBDMS 基をアセチル基に変換した後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中  $-40^\circ\text{C}$  で TMSOTf 存在下 1,2-bis(trimethylsilyloxy)ethane を作用させたところ、メチルケトンのみがケタール化された **43** が 90% の収率で得られた。<sup>32)</sup>

次に **43** のケトン還元しアルコールとした後、ピリジン存在下 *N*-phenylthiosuccinimide,  $^n\text{Bu}_3\text{P}$  を作用させたところチオフェニル化は進行せず、脱水反応が進行しオレフィン **44** が得られた。次いで **44** のアセチル基を脱保護し、生じた水酸基をチオフェニル化後、OXONE<sup>®33)</sup> で酸化し、スルホン **45** を合成した。スルホン **45** は、必要な立体配置を備えたシクロペンタン環と側鎖セグメントの結合に必要な官能基等を有する化合物である。

スルホン **45** に対し  $^n\text{BuLi}$  を作用させアニオンとした後、別途合成したアリルブロミド **46** を作用させてカップリング反応を行い **47** とし、次いで液体  $\text{NH}_3$  中金属ナトリウムを作用させることにより脱ベンジル化と脱スルホン化を同時に行いアルコール **48** を合成した。次に **48** の水酸基を PDC により酸化しアルデヒドとし、次いで Wittig 反応を行いメチルエノールエーテルとした後、これに  $\text{PCC-Al}_2\text{O}_3$ <sup>34)</sup> を作用させメチルエノールエーテルを酸化



Scheme 11. Reagents and Conditions

(a) LDA, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , then **36**, (b) i)  $\text{NaBH}_4$ , ii)  $\text{TBDMSCl}$ , imidazole, (c) i)  $\text{LiAlH}_4$ , ii)  $\text{BnBr}$ ,  $\text{NaH}$ ,  $\text{DMF}$ , (d) i)  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ , ii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Py}$ , (e) i)  $\text{AcOH-H}_2\text{O}$  (4 : 1),  $65^\circ\text{C}$ , ii)  $\text{NaIO}_4$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MeOH-H}_2\text{O}$  (1 : 1),  $0^\circ\text{C}$ , then  $\text{NaBH}_4$ ,  $0^\circ\text{C}$ , iii)  $\text{TBDMSCl}$ , imidazole, iv)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , v)  $\text{PCC}$ , (f)  $\text{NaH}$ , 15-crown-5, toluene, (g) i)  $\text{AcOH-H}_2\text{O}$  (4 : 1), ii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Py}$ , iii) 1,2-bis(trimethylsilyloxy)ethane,  $\text{TMSOTf}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-40^\circ\text{C}$ , (h) i)  $\text{NaBH}_4$ , ii) *N*-(phenylthio)succinimide,  $n\text{-Bu}_3\text{P}$ ,  $\text{Py}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , (i) i)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , ii)  $\text{PhSSPh}$ ,  $n\text{-Bu}_3\text{P}$ ,  $\text{Py}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , iii)  $\text{OXONE}^\circ$ ,  $\text{THF-MeOH-H}_2\text{O}$  (2 : 2 : 3),  $0^\circ\text{C}$ , (j)  $n\text{-BuLi}$ ,  $\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , then **46**,  $-78^\circ\text{C} \sim -30^\circ\text{C}$ , (k)  $\text{Na}$ , *liq.*  $\text{NH}_3$ ,  $\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , (l) i)  $\text{PDC}$ , ii)  $\text{Ph}_3\text{P=CHOMe}$ ,  $\text{THF}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , iii)  $\text{PCC-Al}_2\text{O}_3$ , benzene,  $40^\circ\text{C}$ , (m) i)  $\text{DIBAH}$ , toluene,  $-78^\circ\text{C}$ , ii)  $(\text{EtO})_2\text{P(O)CH(Me)CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{NaH}$ ,  $\text{THF}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , (n) i)  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ , ii)  $\text{PhSSPh}$ ,  $n\text{-Bu}_3\text{P}$ ,  $\text{Py}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , iii)  $\text{OXONE}^\circ$ ,  $\text{THF-MeOH-H}_2\text{O}$  (1 : 1 : 1),  $0^\circ\text{C}$ , (o) i)  $\text{DIBAH}$ , toluene,  $-78^\circ\text{C}$ , ii)  $\text{TBHP}$ , *d*-( $-$ )- $\text{DET}$ ,  $\text{Ti(O}^i\text{Pr)}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , iii)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{DMAP}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (p)  $\text{KHMDS}$ ,  $\text{THF}$ ,  $45^\circ\text{C}$ , (q) i)  $\text{AcOH-H}_2\text{O}$  (4 : 1),  $45^\circ\text{C}$ , ii)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , iii)  $\text{MeLi}$ ,  $\text{THF}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , iv)  $\text{Na(Hg)}$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{MeOH-THF}$  (1 : 1),  $0^\circ\text{C}$ , v)  $\text{PCC}$ .

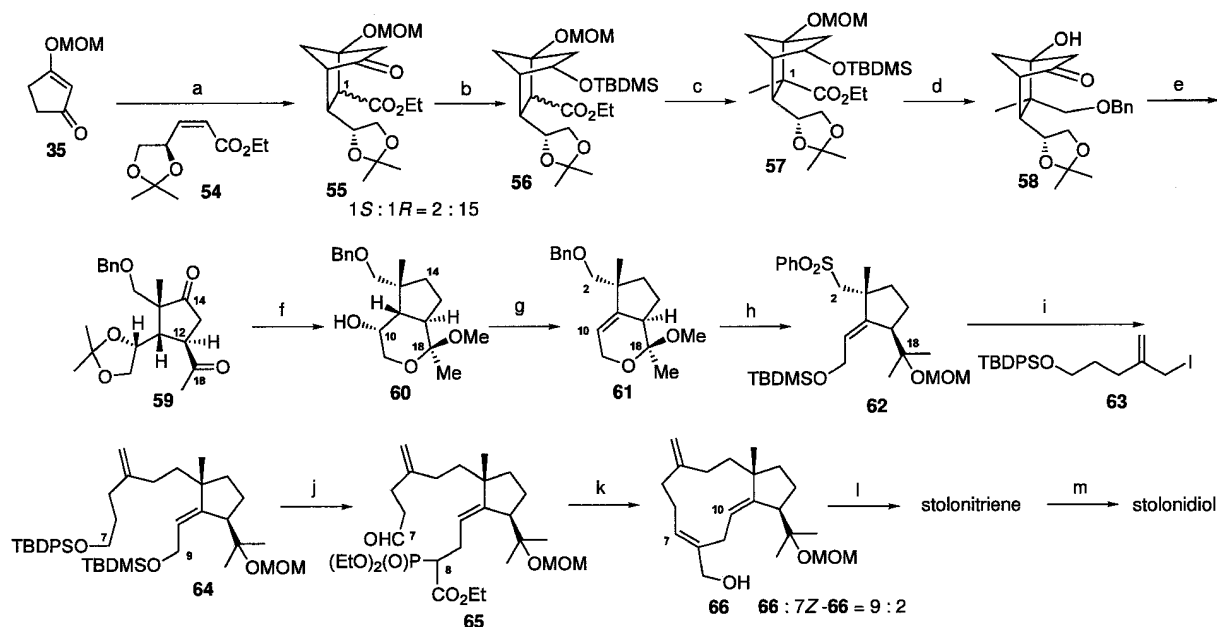
シメチルエステル **49** を得た。メチルエステル **49** を  $\text{DIBAH}$  により還元し、Horner-Emmons 反応により  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **50** とした。化合物 **50** の  $\text{TBDMS}$  基を脱保護し、生じたアルコールをスルホン **51** に変換後、エステルを  $\text{DIBAH}$  で還元しアリルアルコールを合成した。このアリルアルコールに対し Sharpless の不斉エポキシ化反応<sup>35)</sup>を行って立体選択的にエポキシドとした後、これに  $\text{DMAP}$  存在下  $\text{MsCl}$  を作用させることによりエポキシメシラート **52** を合成した。この **52** に対し  $\text{THF}$  中で  $\text{KHMDS}$  を作用させることにより位置選択的な 11 員環閉環反応を行い **53** を得た。この **53** のケタールを酸加水分解、オレフィンの異性化、次いで  $\text{MeLi}$  を作用させメチル基の導入を行い、次いで  $\text{Na-Hg}$  を作用させスルホンを除去した後、最後にアリルア

ルコールに対して  $\text{PCC}$  による転位-酸化反応<sup>36)</sup>を行うことにより claudone を合成した。合成した化合物の各種スペクトルデータ、旋光度の符号は天然物 claudone のそれと一致し、ここに claudone の最初の全合成を達成することができた。

**3-3. Stolonidiol の全合成<sup>37)</sup>** Stolonidiol の合成も claudone と同様にビシクロ化合物をキラル素子として用いることにより効果的に達成できるものと考えた。Stolonidiol の合成は、その生合成前駆体と推定される stolonitriene を経由し、その立体選択的なエポキシ化により行うことを考えた。

シクロペンテン誘導体 **35** のリチウムエノラートに *L*-ascorbic acid より得た光学活性な  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **54**<sup>38,39)</sup> を作用させたところ、立体選択的な連続 Michael 反応が進行し、ビシクロ [2.2.1]





Scheme 12. Reagents and Conditions

(a) LDA, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , then **54**,  $-78^{\circ}\text{C}$  to rt, (b) i)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH,  $0^{\circ}\text{C}$ , ii) TBDMSCl, imidazole, (c) LDA, THF, MeI,  $-78^{\circ}\text{C}$  to rt, (d) i)  $\text{LiAlH}_4$ , ii)  $\text{BnBr}$ , NaH, iii)  $\text{tBu}_4\text{NF}$ , DMF,  $50^{\circ}\text{C}$ , iv)  $\text{BzCl}$ , Py, v) TsOH, acetone, vi)  $\text{LiAlH}_4$ , vii) PDC, (e)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH,  $40^{\circ}\text{C}$ , (f) i) TsOH, MeOH, ii)  $\text{H}_2\text{NNH}_2$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $130^{\circ}\text{C}$ , then KOH,  $205^{\circ}\text{C}$ , (g) i) TsCl, DMAP, ii) DBU, toluene, reflux, (h) i) Na, liq.  $\text{NH}_3$ , THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , ii)  $\text{PhSSPh}$ ,  $\text{tBu}_3\text{P}$ , Py,  $40^{\circ}\text{C}$ , iii) PPTS, THF-H<sub>2</sub>O, iv) MeLi, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , v) TBDMSCl, imidazole, vi) MOMCl,  $\text{tPr}_2\text{NEt}$ , vii) TPAP, NMO, (i) i) KHMDS, THF,  $0^{\circ}\text{C}$ , then **63**, ii) Na-Hg, MeOH,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , (j) i) PPTS, MeOH, ii) NaH,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{CBr}_4$ , THF, then  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , iii)  $\text{tBu}_4\text{NF}$ , iv) Dess-Martin periodinane,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (k) i) DBU, LiCl, 18-crown-6,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , ii) DIBAH, toluene,  $-78^{\circ}\text{C}$ , (l) AcOH-H<sub>2</sub>O (4 : 1),  $40^{\circ}\text{C}$ , (m) i)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py, ii) TBHP,  $\text{VO}(\text{acac})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , iii)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, iv) TBHP, L-(+)-DIPT,  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^{\circ}\text{C}$ .

ヘプタン誘導体 **55** とその C-1 位に関するエピマーが 2 : 15 の比率で得られた (Scheme 12). これら混合物は分離することなくケトンの還元, 生じた二級水酸基の TBDMS による保護を行いエステル **56** とした. エステル **56** の C-1 位を LDA 及び MeI によりメチル化し, エステル **57** を単一生成物として得た. 次にエステル **57** のエトキシカルボニルの還元, 生じた一級水酸基の Bn 基による保護, TBDMS 基及び MOM 基の脱保護, 二級水酸基の酸化を行い  $\beta$ -ヒドロキシケトン **58** へと導いた.  $\beta$ -ヒドロキシケトン **58** に MeOH 中  $\text{K}_2\text{CO}_3$  を作用させたところ retro-aldol 反応による位置選択的な炭素-炭素結合の切断反応が進行してジケトンが得られ, さらにこのジケトンの C-12 位が異性化し, 望む立体配置を有するシクロペンタノン **59** が収率良く得られた. 次にシクロペンタノン **59** に対して MeOH 中 TsOH を作用させることにより, 脱アセトニド化に続くメチルアセタール化を行い C-18 位ケトンを選択的に保護した後, C-14 位のケトンを Wolff-Kishner 反応<sup>40</sup>) によりメチレンに還元し, メチルアセタール **60** を得た. メチルアセタール **60** の

C-10 位の二級水酸基をトシル化, 次いで DBU を作用させることによりトシル基の脱離を行いオレフィンの導入された化合物 **61** を合成した. 次に化合物 **61** のメチルアセタールの加水分解, C-18 位のメチル化及び C-2 位へのフェニルスルホニル基の導入などにより, stolonidiol のシクロペンタン部に相当するスルホン **62** を合成した.

スルホン **62** の C-2 位を KHMDS によりアニオンとした後, 別途合成したアリルヨウダイド **63** を作用させカップリングを行い, Na-Hg によるフェニルスルホニル基の還元的な除去を経て化合物 **64** を得た. 化合物 **64** の C-9 位の TBDMS 基の脱保護, アリルブロミドへの変換, triethyl phosphonoacetate と NaH とから調製したアニオンとのカップリングを行い, 次いで C-7 位の TBDPS 基の除去, 生じた一級水酸基の Dess-Martin 酸化<sup>41,42</sup>) によりアルデヒド **65** へと導いた. このアルデヒド **65** に対し, LiCl 及び 18-crown-6 存在下 DBU を作用させたところ, 分子内 Horner-Emmons 反応がスムーズに進行し, 炭素 11 員環が形成された不飽和エステルが得られた. さらにこの不飽和エステルを DIBAH で

還元したところ、望む *E*-アリルアルコール **66** とその *7Z*-異性体とが 9 : 2 の比率で得られた。これらを分離後、*E*-アリルアルコール **66** の MOM 基を脱保護することにより stolonitriene を合成することができた。続いて stolonitriene の C-7 位及び C-10 位のオレフィンをそれぞれ立体選択的にエポキシ化することで stolonidiol の最初の全合成を達成した。

#### 4. 海産ステロイド Aragusterol

##### 4-1. 海産ステロイド Aragusterol 類の発見<sup>43-46)</sup>

著者らは沖縄県石垣島近海のサンゴ礁に生息する *Xestospongia* 属海綿から抗腫瘍性を有する一連の海産ステロイド aragusterol 類を見出した (Fig. 6).<sup>43-46)</sup> これら化合物のうち、aragusterol A 及び C は、*in vitro* において KB ヒト上皮性鼻咽頭ガン細胞に対して IC<sub>50</sub> 0.042 µg/ml 及び 0.041 µg/ml で細胞増殖抑制活性を示した。さらに aragusterol A 及び C は、*in vivo* においても L1210 マウス白血病細胞に対し、1.6 mg/kg の投与量で T/C 220% 及び 257% の延命効果を示し、抗腫瘍薬のリード化合物として期待されている。Aragusterol は、細胞周期の G<sub>1</sub> 期から S 期への移行を選択的に阻害することから、新たな抗腫瘍薬開発の観点から注目される化合物である。<sup>47)</sup>

Aragusterol A の平面構造及びステロイド母核部の相対配置は各種スペクトルより決定した。しかし、ステロイド側鎖部の相対及び絶対配置はそのスペクトルデータからでは決定が困難であった。そこで、aragusterol A の誘導体を合成し、不明な立体配置を決定することにした。まず、aragusterol A

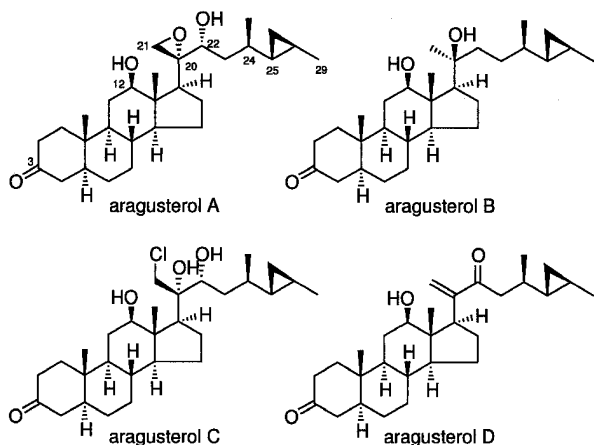
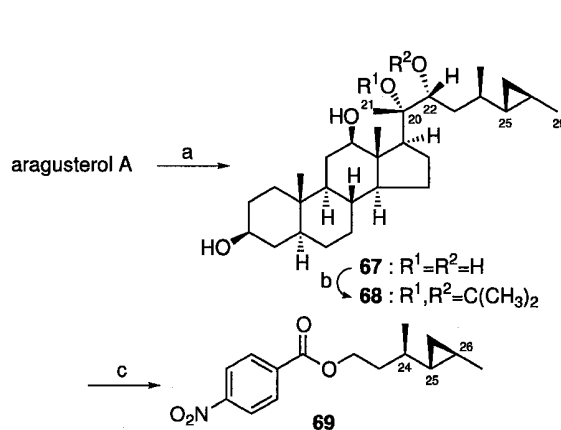


Fig. 6. Anticancer Marine Steroids Aragusterols from the Okinawan Sponge, *Xestospongia* sp.

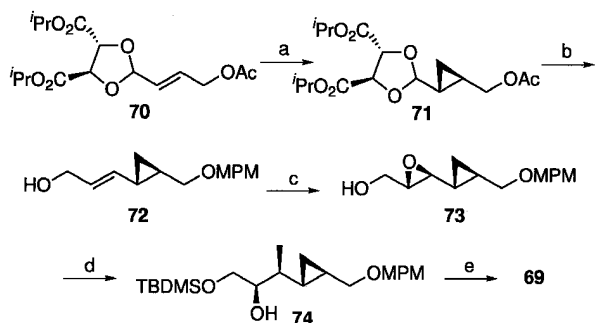
の C-22 位の水酸基に関しては、改良 Mosher 法<sup>48)</sup> を適応することによりその絶対配置を *R* 配置と決定した。さらに aragusterol A を LiAlH<sub>4</sub> で還元して得られたテトラオール **67** に 2,2-dimethoxypropane と PPTS を作用させて得られたアセトニド **68** の C-21 位のメチルプロトンと C-22 位のメチンプロトン間に NOE が観測されたことから C-20 位の絶対配置を *R* 配置と決定した (Scheme 13)。側鎖のシクロプロパン部については C-25 位のメチンプロトンと C-29 位のメチルプロトン間に NOE が観測されたことからシクロプロパン上のアルキル基は *trans* 配置であることがわかったが、その絶対配置は決定できなかった。また、C-24 位の不斉中心については、スペクトルからはその相対配置も絶対配置も決定することができなかった。そこで、aragusterol A を LiAlH<sub>4</sub> で還元して得られたテトラオール **67** から Scheme 13 に示した経路により得た側鎖部の誘導体であるニトロベンゾエート **69** を立体選択的に合成することにより不明な立体配置を決定することにした。

2-Butene-1,4-diol から 3 工程で合成した **70** に対して Simmons-Smith 反応<sup>49)</sup> を行い立体選択的にシクロプロパン **71** を得た (Scheme 14)。化合物 **71** は 8 工程でアリルアルコール **72** に変換し、これに Sharpless 不斉エポキシ化反応<sup>35)</sup> を行いエポキシド **73** を得た。エポキシド **73** に対し、Me<sub>3</sub>Al<sup>50)</sup> を用いてメチル化を行ったところ、メチル体 **74** が主生成物として得られた。主生成物 **74** から 9 工程にて誘導した **69** のスペクトルデータ及び旋光度の符号は、aragusterol A から導いた **69** のそれらと完全に一致



Scheme 13. Reagents and Conditions

(a) LiAlH<sub>4</sub>, (b) Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, PPTS, (c) i) H<sub>3</sub>IO<sub>6</sub>, ii) NaBH<sub>4</sub>, iii) *p*-NO<sub>2</sub>-BzCl, Py.



Scheme 14. Reagents and Conditions

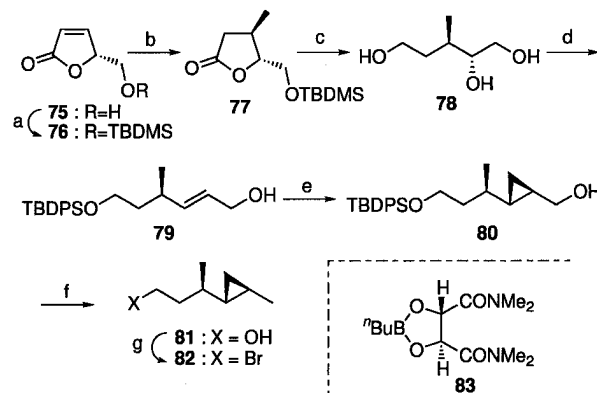
(a) i)  $\text{CH}_2\text{I}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , hexane,  $-20^\circ\text{C}$ , (b) i)  $\text{TsOH}$ ,  $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ , ii)  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , iii)  $\text{TBDMSCl}$ , imidazole, iv)  $\text{DIBAH}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , v)  $\text{TBDPSCl}$ , imidazole, vi)  $\text{AcOH-THF-H}_2\text{O}$ , vii)  $\text{MPMBR}$ ,  $\text{NaH}$ , viii)  ${}^n\text{Bu}_4\text{NF}$ , (c)  $\text{L-}(+)\text{-DIPT}$ ,  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , (d) i)  $\text{Me}_3\text{Al}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , ii)  $\text{TBDMSCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , (e) i)  $\text{BzCl}$ ,  $\text{Py}$ , ii)  $\text{AcOH-THF-H}_2\text{O}$ , iii)  $\text{PDC}$ , iv)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , v)  $\text{SmI}_2$ ,  $\text{HMPA}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{THF}$ , vi)  $\text{DDQ}$ , vii)  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , viii)  $\text{LiBHET}_3$ ,  $\text{THF}$ , ix)  $p\text{-NO}_2\text{-BzCl}$ ,  $\text{Py}$ .

することがわかった。したがって、不明であった C-24, -25 及び -26 位の立体配置はいずれも *R* 配置であることが明らかになった。

そのほかの aragusterol 類の構造は、同様な化学変換反応、X 線結晶解析等の方法により決定した。

**4-2. Aragusterol 類の合成<sup>41)</sup>** Aragusterol 類の合成は、aragusterol B を共通合成中間体とし、これを經由して行うことにした。ステロイド母核部は、hecogenin acetate から誘導することとし、これに接続する側鎖部は構造決定で用いた方法よりさらに効率的な方法で合成することにした。まず、その側鎖部の合成を行った。

L-Ascorbic acid から容易に得られるブテノリド **75**<sup>52)</sup> の水酸基を TBDMS 基にて保護し、**76** とした (Scheme 15)。化合物 **76** に対し  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  を作用させたところ、立体選択的にメチル化が進行し、**77** が単一生成物として得られた。化合物 **77** を  $\text{LiAlH}_4$  で還元後、TBDMS 基を脱保護しトリオール **78** とした後、1,2-ジオール部を酸化的に切断、生じたアルデヒドに Wittig 反応を行い一級水酸基を保護して、得られた  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルを  $\text{DIBAH}$  で還元することにより、アリルアルコール **79** を合成した。アリルアルコール **79** に対し、光学活性なホウ素錯体 **83** を用いる不斉 Simmons-Smith 反応<sup>53,54)</sup> を行いシクロプロパン **80** を単一生成物として得た。化合物 **80** のヒドロキシメチル基をメチル基に還元し、TBDPS 基を脱保護し、生じたアルコール **81** を臭素化することにより、aragusterol の側鎖部に



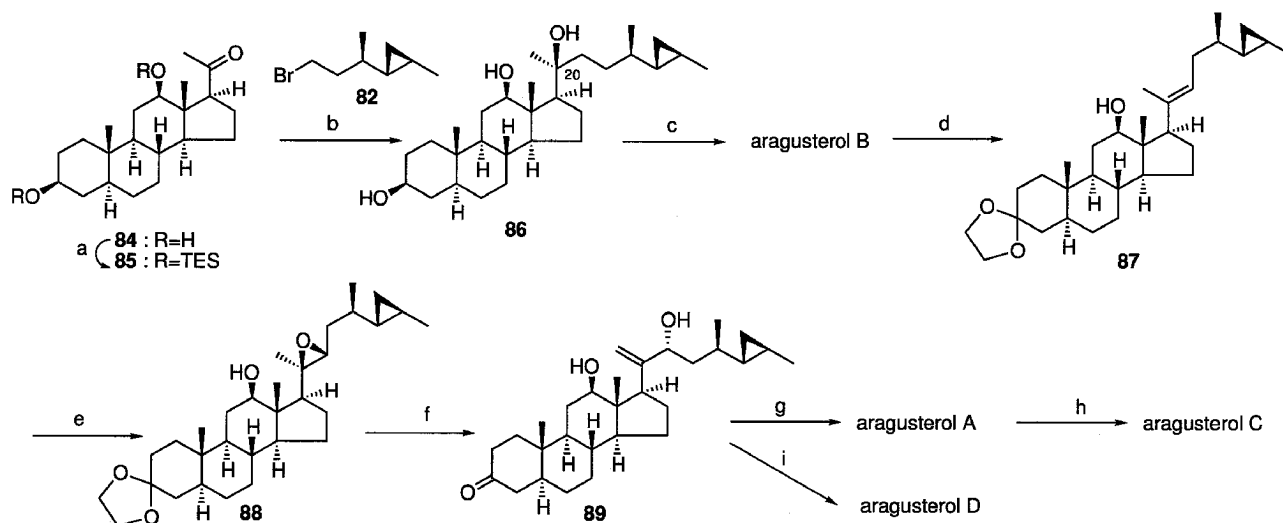
Scheme 15. Reagents and Conditions

(a)  $\text{TBDMSCl}$ , imidazole, (b)  $\text{Me}_2\text{CuLi}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , (c) i)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{THF}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , ii)  $\text{AcOH-H}_2\text{O}$  (4 : 1), (d) i)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , benzene, ii)  $\text{Ph}_3\text{P-CHCO}_2\text{Me}$ , iii)  $\text{TBDPSCl}$ , imidazole, iv)  $\text{DIBAH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , (e)  $\text{CH}_2\text{I}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , **83**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (f) i)  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{CBr}_4$ , ii)  $\text{LiAlH}_4$ , iii)  ${}^n\text{Bu}_4\text{NF}$ , (g)  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{NBS}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

相当するブロミド **82** を合成した。次に、側鎖部と母核部の結合による aragusterol B の合成を行った。

Hecogenin acetate から数工程を経て誘導したジオール **84**<sup>55)</sup> の水酸基を TES 基にて保護しケトン **85** を合成した (Scheme 16)。ケトン **85** に対し、側鎖部に相当するブロミド **82** と lithium naphthalene から調製したアルキルリチウムを作用させたところケトンのアルキル化が進行し、望む立体配置をもったトリオール **86** とその C-20 位に関する異性体が 26 : 1 の比率で得られた。トリオール **86** の C-3 位の水酸基のみを選択的に酸化することにより aragusterol B の合成を達成することができた。Aragusterol B は、エチレングルコール存在下、酸処理することにより C-3 位のケトンの保護と C-20 位の水酸基の脱水を行い、*E*-オレフィン **87** を得た。*E*-オレフィン **87** を Sharpless の条件下<sup>56)</sup> でエポキシ化し **88** とした後、これに  ${}^i\text{Pr}_2\text{NMgBr}$ <sup>58)</sup> を作用させエポキシドの開裂を行い、アリルアルコール **89** を合成した。アリルアルコール **89** を *m*CPBA によりエポキシ化したところ aragusterol A が得られた。Aragusterol A に  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ <sup>58)</sup> を作用させエポキシドの塩素化を行ったところ aragusterol C が高収率で得られた。また、アリルアルコール **89** を酸化することにより aragusterol D も合成することができた。

さらに hecogenin acetate の代わりに、より入手容易で A/B 環が *cis* 配置であるデオキシコール酸をステロイド母核部の出発原料として用いた 5-epi-



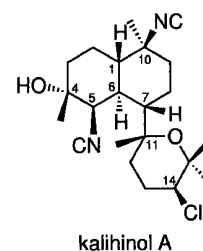
Scheme 16. Reagents and Conditions

(a) TESCl, imidazole, (b) i) **82**, lithium naphthalenide, THF, 0°C, ii)  $n\text{Bu}_4\text{NF}$ , (c)  $\text{Al}(\text{O}i\text{Bu})_3$ , cyclohexanone, toluene, reflux, (d) ethylene glycol, TsOH, benzene, reflux, (e) TBHP,  $\text{VO}(\text{acac})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (f) i)  $\text{Pr}_2\text{NMgBr}$ , ii)  $\text{AcOH}-\text{H}_2\text{O}$  (4 : 1), (g) *m*CPBA,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0°C, (h)  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ , THF, (i) PDC.

aragusterol A の合成も行った。<sup>59)</sup> 5-Epi-aragusterol A は aragusterol A と同等の抗腫瘍活性を示すことがわかり、より安価かつ大量に aragusterol A 作用等価体の供給を可能にすることができた。

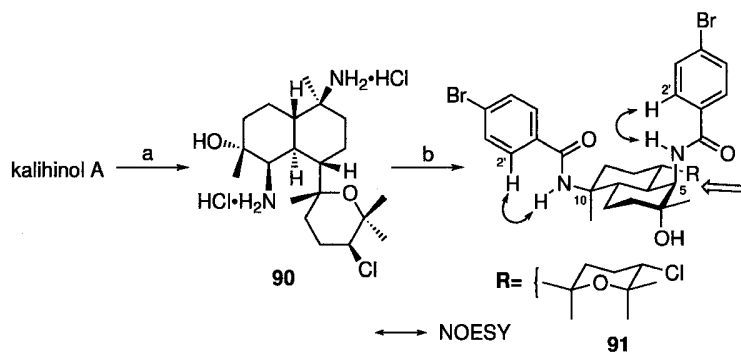
## 5. Kalihinane 型ジテルペノイド

**5-1. ジテルペノイド Kalihinol A の抗マラリア活性の発見<sup>60)</sup>** 著者らは沖縄県石垣島近海のサンゴ礁に生息する海綿 *Acanthella* sp. から新規化合物を含む数種の kalihinane 型ジテルペノイドを単離した。得られた化合物に対し、抗マラリア活性を調べたところ、いくつかの化合物に抗マラリア活性が認められた。これら化合物のうち kalihinol A<sup>61,62)</sup> は、既に Scheuer らによりハワイ産の海綿より得られた化合物であったが、その抗マラリア活性は熱帯熱マラリア原虫に対し、 $\text{EC}_{50}$   $1.2 \times 10^{-8}$  M と強力であり、マウス乳ガン細胞に対する細胞毒性と比較した選択毒性 (SI) は 317 である。この kalihinol A の抗マラリア活性は、現在臨床で用いられているメフロキンよりも強力かつ選択的である (Fig. 7)。<sup>60)</sup> また、著者らは得られた化合物からそれらの誘導体を合成し、それらの抗マラリア活性を検討したところ、抗マラリア活性の発現には、2 個のイソシアノ基の存在が必要であることが判明した。近年、マラリアの世界的な流行が問題になっており、kalihinol A は、抗マラリア剤開発のリード化合物として期待される。

Fig. 7. Kalihinane Diterpenoid Kalihinol A from the Okinawan Sponge, *Acanthella* sp.

**5-2. Kalihinol A の絶対配置の決定<sup>63)</sup>** Kalihinol A に代表される kalihinane 型ジテルペノイドは、これまでに数多くのグループにより 30 以上の化合物が見出されているが、それらの化合物のうちで絶対配置が明らかなものは一例も知られていなかった。そこで著者らは、kalihinane 型ジテルペノイドの合成に先立ち、kalihinol A の絶対配置を決定することにした。

Kalihinol A は、C-5 位及び C-19 位に 2 個のイソシアノ基を有している。このイソシアノ基を利用することによりその絶対配置を決定することにした。Kalihinol A に酢酸及び塩酸を順次作用させ 2 個のイソシアノ基を酸加水分解し、ジアミン塩酸塩 **90** を得た (Scheme 17)。ジアミン塩酸塩 **90** に対し、水酸化ナトリウム存在下塩化 *p*-ブロモベンズイルを作用させたところ、ジベンズアミド **91** が得られ



Scheme 17. Reagents and Conditions

(a) i) AcOH-H<sub>2</sub>O (4 : 1), ii) HCl, (b) i) NaOH aq., ii) *p*-Br-BzCl, NaOH aq.

た. 本化合物の <sup>1</sup>H-NMR を測定したところ 2 個のベンズアミド基のアミドプロトンとベンゼン環の 2' 位プロトン間とに NOE 相関がそれぞれ観測され, 2 個のベンズアミド基は *s-trans* の立体配座をとっていることが推定された. ジベンズアミド **91** の CD スペクトルを測定したところ, 252 nm ( $\Delta\epsilon$  -27.6) に負のコットン効果が 229 nm ( $\Delta\epsilon$  +9.36) に正のコットン効果が観測され, 2 個の *p*-プロモベンズアミド基の間には負のキラリティーが存在することがわかった (Fig. 8). したがって, kalihinol A の絶対配置を Fig. 7 に示すように, 1*S*, 4*R*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 10*S*, 11*R*, 14*S* と決定することができた.

**5-3. Kalihinene X の全合成<sup>64)</sup>** Kalihinene X は, 東京大学伏谷伸宏教授らにより, *Acanthella* 属海綿より単離, 構造決定された kalihinane 型ジテルペノイドである (Fig. 9).<sup>65)</sup> Kalihinene X の相対配置はスペクトルから決定されているが, その絶対配置は未決定である. Kalihinene X は, フジツボ幼生に対してその着生を阻害する作用を有することがわかり, 海洋構造物に対する防汚物質の観点から注目される化合物である. 著者らは, kalihinol A の合成に先立ち, 比較的官能基が少ない kalihinene X の合成を行うことにした. *cis*-Decalin を有する kalihinene X の全合成は, 分子内 Diels-Alder 反応を鍵反応として用いることにより効果的に達成できると考えた.

Geraniol より得られる光学活性なアリルアルコール **92**<sup>66)</sup> の二級水酸基を TBDPS 基で保護し, Sharpless 不斉エポキシ化反応<sup>31)</sup>によりエポキシアルコール **93** を合成した (Scheme 18). エポキシアルコール **93** とアルキルスルホン **94** の混合溶液に

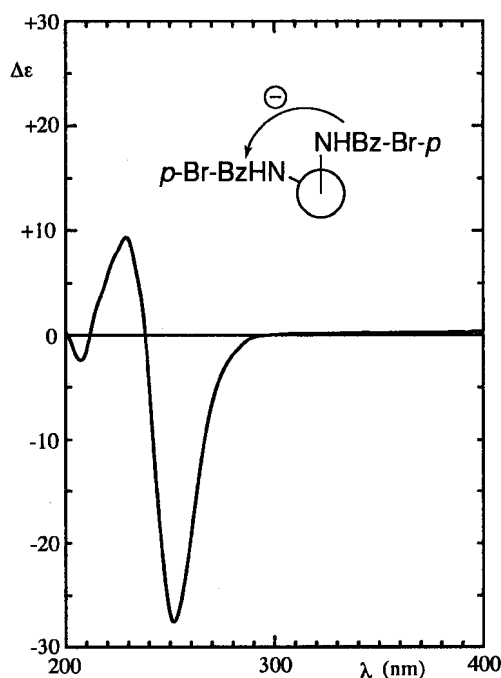
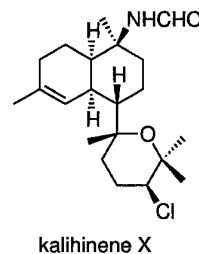
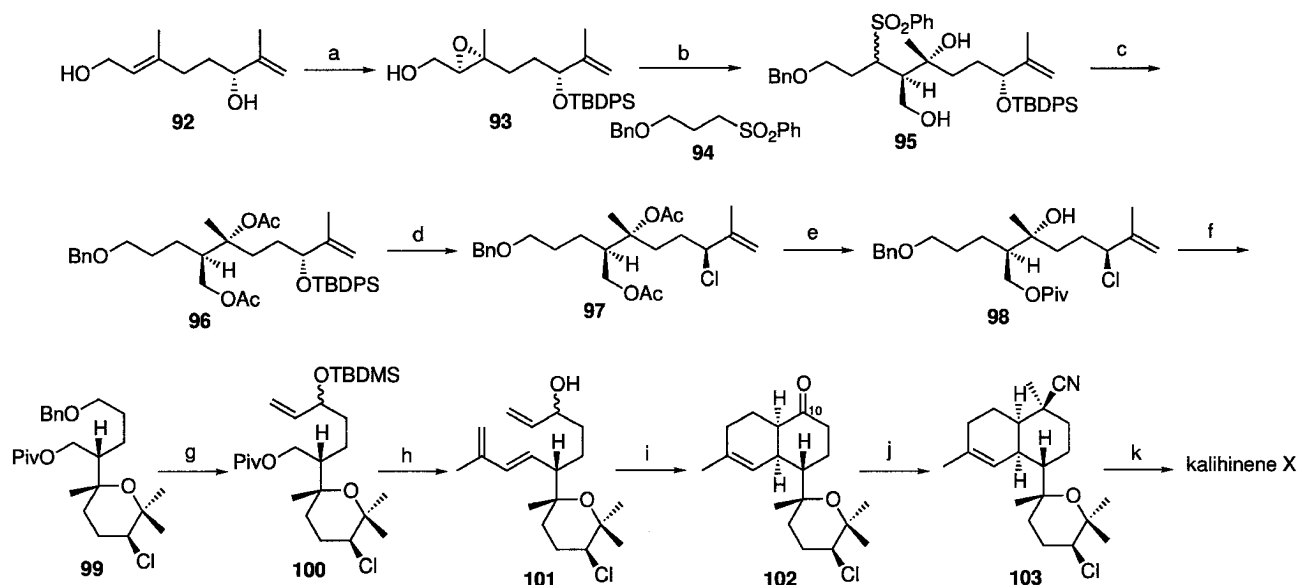
Fig. 8. CD Spectrum of Bis-*p*-bromobenzamide **91**.

Fig. 9. Kalihinane Diterpenoid Kalihinene X.

"BuLi を作用させたところ, エポキシドに対する位置選択的なカップリング反応が進行し, ジオール **95** が高収率で得られた. フェニルスルホン基の



Scheme 18. Reagents and Conditions

(a) i) TBSPS,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP, ii) TBSPS, imidazole, (3) PPTS, MeOH, iv) TBHP, *d*-(-)-DIPT,  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , (b) **94**,  $^t\text{BuLi}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$  to rt, (c) i)  $\text{Na-Hg}$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , MeOH, ii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py, DMAP,  $60^\circ\text{C}$ , (d) i)  $^t\text{Bu}_4\text{NF}$ ,  $\text{AcOH-THF}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , ii)  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , reflux, (e) i) DIBAH, toluene,  $-78^\circ\text{C}$ , ii)  $\text{PivCl}$ , Py, (f) i)  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ , THF- $\text{H}_2\text{O}$ , ii)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH-KOH aq., (g) i)  $\text{H}_2$ , Pd-C, EtOH, ii) Dess-Martin periodinane, iii) vinyl magnesium bromide, iv) TBDMSCl, imidazole, (h) i) DIBAH, ii) Dess-Martin periodinane, iii)  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{Ph})_2$ ,  $^t\text{BuLi}$ , HMPA, THF,  $-78^\circ\text{C}$  to rt, iv)  $^t\text{Bu}_4\text{NF}$ , (i) Dess-Martin periodinane, (j) i)  $\text{TsCH}_2\text{NC}$ ,  $^t\text{BuOK}$ , DME- $^t\text{BuOH}$  (5 : 1),  $0^\circ\text{C}$  to rt, ii) KHMDS, MeI, toluene, (k) i) DIBAH, ii)  $\text{NaClO}_2$ , 2-methyl-2-butene,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $^t\text{BuOH-H}_2\text{O}$  (4 : 1), iii) DPPA,  $\text{Et}_3\text{N}$ , toluene, rt to  $100^\circ\text{C}$ , iv) DIBAH.

除去, アセチル化により **96** とした後, TBDPS 基の脱保護, 立体反転を伴った塩素化によりアリルクロリド **97** を得た. アセチル基の除去, 一級水酸基の選択的な Piv 基による保護により **98** とした後, これに対し酢酸水銀を用いた分子内エーテル化を行った後, 付加した水銀を還元的に除去<sup>67-69</sup> することによりテトラヒドロピラン **99** を得ることができた. ベンジル基の除去, 酸化, ビニル基の導入, 生じた水酸基の保護により **100** とし, Piv 基の除去及びジエン部の構築, TBDMS 基の除去によりアリルアルコール **101** を合成することができた. アリルアルコール **101** を Dess-Martin 酸化<sup>36</sup> したところ, *endo*- 選択的な分子内 Diels-Alder 反応が立体選択的に進行し, 望ましい立体配置を有する *cis*-decalin **102** が単一生成物として得られた. *cis*-Decalin **102** の C-10 のケトンをシアノ基に変換し,<sup>70-72</sup> その  $\alpha$  位をメチル化することにより **103** を合成することができた. 化合物 **103** のシアノ基をカルボキシル基へ変換後, DPPA を用いた Curtius 転位反応<sup>73</sup> を行いイソシアナートとし, これを DIBAH でホルムアミドまで還元することにより kalihinene X を合成した. 合成した化合物と天然物 kalihinene X のスペ

クトルーデータ及び旋光度の符号は完全に一致し, kalihinene X の全合成の達成を確認するとともにその不明であった絶対配置を Fig. 9 に示すように決定することができた. 現在, kalihinene X の全合成の知見をもとに kalihinol A の全合成も検討中である.

## 6. 海洋天然物の全合成

本総説で紹介させていただいた内容は, 著者らがこれまで行ってきた研究のうち生物活性物質の単離, 構造決定, 全合成という一連の研究に発展したものに絞って述べさせていただいた. これら以外にも数多くの海洋天然物の単離, 構造決定, 全合成研究を行っている. 他のグループによって見出され話題となった海洋天然物についても著者らが全合成を達成している. それらの化合物を列挙した (Fig. 10).

著者らは連続 Michael 反応により得られる光学活性なビシクロ [2.2.2] オクタン誘導体をキラル素子とした海産テルペノイドの合成を行っている. これらの手法を用いることにより海産セスキテルペノイド upial,<sup>28</sup> 海産ジテルペノイド sanadaol,<sup>25</sup> fuscil,<sup>26,27</sup> phomactin D<sup>30</sup> の全合成を行っている.

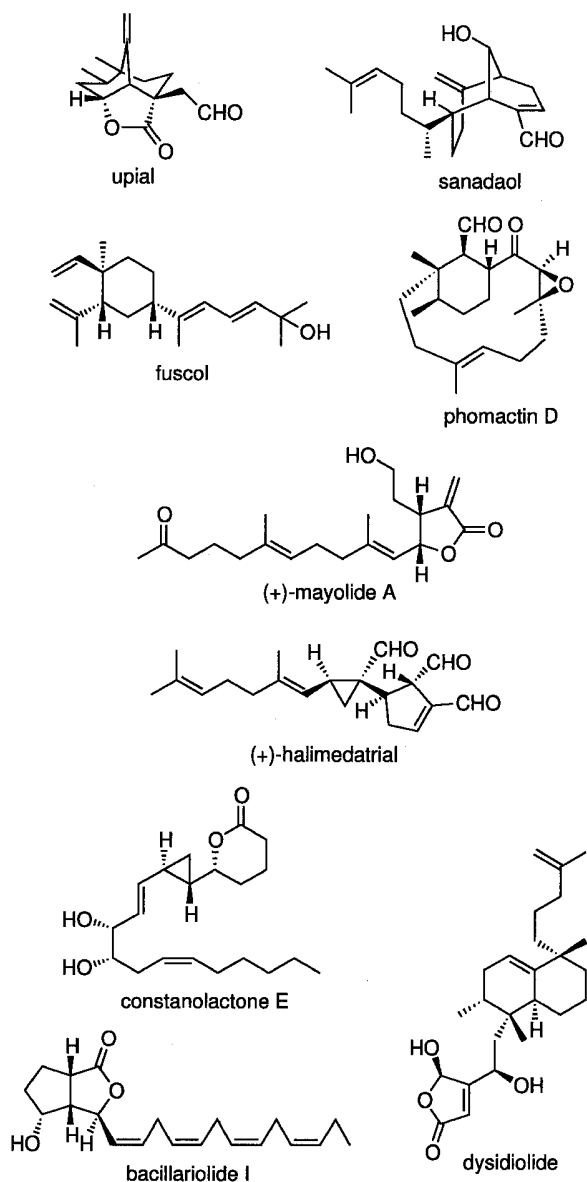


Fig. 10. Marine Natural Products Synthesized by Our Group.

特に phomactin D は、PAF 拮抗作用を有することから話題となった化合物である。また、特異な secocembrane 骨格を有するジテルペノイド (+)-mayolide,<sup>75,76)</sup> シクロプロパン及びシクロペンタンを有し、さらに3個のホルミル基を有するジテルペノイド (+)-halimedatrial<sup>77)</sup> の全合成も行っている。さらに、著者らはアリルフェニルスルホンと光学活性なエポキシメシラートを用いた one-pot シクロアルカン合成法を開発し、<sup>78)</sup> 本合成法を応用することによりシクロプロパンを有する海産エイコサノイド constanolactone,<sup>79,80)</sup> シクロペンタンを有する海産エイコサノイド bacillariolide<sup>81,82)</sup> の全合成を達

成している。また、分子内 Diles-Alder 反応を鍵反応としたプロテインホスファターゼ cdc25A 阻害作用を有する海産セスターテルペノイド dysidiolide (ラセミ体及び天然物)<sup>83,84)</sup> の全合成を行っている。これらの詳細については、原著<sup>25-30,75-84)</sup> あるいは総説<sup>85,86)</sup> を参照していただきたい。

## 7. おわりに

今後、ますます海洋天然物に関する研究が活発化し、海洋天然物が新たな医薬品として開発されることを期待したい。

これらの研究は著者の研究グループで共にした多くのスタッフ、大学院生、学部学生により達成されたものである。特に海洋天然物の発見に関しては井口和男教授（現東京薬科大学生命科学部）、海洋天然物の全合成に関しては長岡博人教授（現明治薬科大学）及び宮岡宏明助教授（現東京薬科大学薬学部）が中心的な役割を果たしたものであり感謝申し上げます。さらに、日夜わかつたず研究に励んでくれた大学院生諸君、学部学生諸君に感謝申し上げます。

## REFERENCES

- 1) Faulkner D. J., *Nat. Prod. Rep.*, **19**, 1-48 (2002) and previous papers in this series.
- 2) Kikuchi H., Tsukitani Y., Iguchi K., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5171-5174 (1982).
- 3) Kikuchi H., Tsukitani Y., Iguchi K., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1549-1552 (1983).
- 4) Iguchi K., Kaneta S., Mori K., Yamada Y., Honda A., Mori Y., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5787-5790 (1985).
- 5) Nagaoka H., Iguchi K., Miyakoshi T., Yamada N., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 223-226 (1986).
- 6) Iguchi K., Kaneta S., Mori K., Yamada Y., Honda A., Mori Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 5019-5021.
- 7) Kobayashi M., Yasuzawa T., Yoshihara M., Akutsu H., Kitagawa I., *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5331-5334 (1982).
- 8) Kobayashi M., Yasuzawa T., Yoshihara M., Son B. W., Kyogoku Y., Kitagawa I., *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1440-1443 (1983).
- 9) Honda A., Yamamoto Y., Mori Y., Yamada Y., Kikuchi H., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **130**, 515-523 (1985).
- 10) Honda A., Mori Y., Iguchi K., Yamada Y.,

- Mol. Pharmacol.*, **32**, 530–535 (1987).
- 11) Corey E. J., Lansby Jr. P. T., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4171–4174 (1985).
  - 12) Corey E. J., Marcd'Alarcao, Matsuda S. P. T., Lansby Jr. P. T., Yamada Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 289–290 (1987).
  - 13) Nagaoka H., Miyakoshi T., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3621–3624 (1984).
  - 14) Takano S., Goto E., Hirama M., Ogasawara K., *Heterocycles*, **16**, 381–385 (1981).
  - 15) Ogura K., Yamashita M., Tsuchihashi G., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 759–762.
  - 16) Nagaoka H., Yamada Y., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **44**, 1145–1164 (1986).
  - 17) Nagaoka H., Miyaoka H., Miyakoshi T., Yamada Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5019–5021 (1986).
  - 18) Baker B. J., Okuda R. K., Yu P. T. K., Scheuer P. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2976–2977 (1985).
  - 19) Corey E. J., Marfat A., Goto G., Brion F., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7984–7985 (1980).
  - 20) Suzuki M., Morita Y., Yanagisawa A., Noyori R., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5021–5022 (1986).
  - 21) Mori K., Iguchi K., Yamada N., Yamada Y., Inouye Y., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5673–5676 (1987).
  - 22) Mori K., Iguchi K., Yamada N., Yamada Y., Inouye Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2840–2852 (1988).
  - 23) Yabe T., Yamada H., Shimomura M., Miyaoka H., Yamada Y., *J. Nat. Prod.*, **63**, 433–435 (2000).
  - 24) Miyaoka H., Isaji Y., Kajiwara Y., Kunimune I., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6503–6506 (1998).
  - 25) Nagaoka H., Kobayashi K., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5945–5946 (1988).
  - 26) Iwashima M., Nagaoka H., Kobayashi K., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 81–82 (1992).
  - 27) Nagaoka H., Iwashima M., Miyahara M., Yamada Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 556–558 (1992).
  - 28) Nagaoka H., Shibuya K., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1501–1504 (1993).
  - 29) Nagaoka H., Shibuya K., Yamada Y., *Tetrahedron*, **50**, 661–688 (1994).
  - 30) Miyaoka H., Saka Y., Miura S., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7107–7110 (1996).
  - 31) Leonard J., Mohialdin S., Swain P. A., *Synth. Commun.*, **19**, 3529–3534 (1989).
  - 32) Hwu J. R., Wetzel J. M., *J. Org. Chem.*, **50**, 3946–3948 (1985).
  - 33) Trost B. M., Curran D. P., *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1287–1290 (1981).
  - 34) Cheng Y.-S., Liu W.-L., Chen S., *Synthesis*, **1980**, 223–224.
  - 35) Gao Y., Hanson R. M., Klunder J. M., Ko S. Y., Masamune H., Sharpless K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5765–5780 (1987) and references cited therein.
  - 36) Dauben W. G., Michno D. M., *J. Org. Chem.*, **42**, 682–685 (1977).
  - 37) Miyaoka H., Baba T., Mitome H., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 9233–9236 (2001).
  - 38) Hubschwerlen C., *Synthesis*, **1986**, 962–964.
  - 39) Abushanab E., Vemishetti P., Leiby R. W., Singh H. K., Mikkilineni A. B., Wu D. C.-J., Saibaba R., Panzica R. P., *J. Org. Chem.*, **52**, 2598–2602 (1988).
  - 40) Cram D. J., Sahyum M. R. V., Knox G. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1734–1735 (1962).
  - 41) Dess D. B., Martin J. C., *J. Org. Chem.*, **48**, 4155–4156 (1983).
  - 42) Dess D. B., Martin J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7277–7287 (1991).
  - 43) Iguchi K., Fujita M., Nagaoka H., Mitome H., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6277–6280 (1993).
  - 44) Shimura H., Iguchi K., Yamada Y., Nakaike S., Yamagishi T., Matsumoto K., Yokoo C., *Experientia*, **50**, 134–136 (1994).
  - 45) Iguchi K., Shimura H., Taira S., Yokoo C., Matsumoto K., Yamada Y., *J. Org. Chem.*, **59**, 7499–7502 (1994).
  - 46) Miyaoka H., Shinohara M., Shimomura M., Mitome H., Yano A., Iguchi K., Yamada Y., *Tetrahedron*, **53**, 5403–5412 (1997).
  - 47) Fukuoka K., Yamagishi T., Ichihara T., Nakaike S., Iguchi K., Yamada Y., Fukumoto H., Yoneda T., Samata K., Ikeya H., Nanaumi K., Hirayama N., Narita N., Saijo N., Nishio K., *Int. J. Cancer*, **88**, 810–819 (2000).
  - 48) Ohtani I., Kusumi T., Kashman Y., Kakisawa H., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4092–4096 (1991).



- 49) Arai I., Mori A., Yamamoto H., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 8254–8256 (1985).
- 50) Suzuki T., Saimoto H., Tomioka H., Oshima K., Nozaki H., *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3597–3600 (1982).
- 51) Mitome H., Miyaoka H., Nakano M., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8231–8234 (1995).
- 52) Mann J., Weymouth-Wilson A., *Carbohydr. Res.*, **216**, 511–515 (1991).
- 53) Charette A. B., Juteau H., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 2651–2652 (1994).
- 54) Charette A. B., Prescott S., Brochu C., *J. Org. Chem.*, **60**, 1081–1083 (1995).
- 55) Tschesche R., Schwinum E., *Chem. Ber.*, **100**, 464–479 (1967).
- 56) Sharpless K. B., Michaelson R. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6136–6137 (1973).
- 57) Fukuyama T., Akasaka K., Karanewsky D. S., Wang C. L. J., Schmid G., Kishi Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 262–263 (1979).
- 58) Ciaccio J. A., Address K. J., Bell T. W., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3697–3700 (1986).
- 59) Mitome H., Miyaoka H., Takahashi H., Yamada Y., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 691–692 (1997).
- 60) Miyaoka H., Shimomura M., Kimura H., Yamada Y., Kim H.-S., Wataya Y., *Tetrahedron*, **54**, 13467–13474 (1998).
- 61) Chang C. W. J., Patra A., Roll D. M., Scheuer P. J., Matsumoto G. K., Clardy J., *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4644–4646 (1984).
- 62) Chang C. W. J., Patra A., Baker J. A., Scheuer P. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6119–6123 (1987).
- 63) Shimomura M., Miyaoka H., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8015–8017 (1999).
- 64) Miyaoka H., Shida H., Yamada N., Mitome H., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 2227–2230 (2002).
- 65) Okino Y., Yoshimura E., Hirota H., Fusetani N., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8637–8640 (1995).
- 66) Kodama M., Yoshio S., Tabata T., Deguchi Y., Sekiya Y., Fukuyama Y., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2630–2627 (1997).
- 67) Kocovsky P., Pour M., *J. Org. Chem.*, **48**, 5580–5589 (1983).
- 68) Amate Y., García-Granados A., López F. A., Sáenz de Bruaga A., *Synthesis*, **1991**, 371–374.
- 69) Brecknell D. J., Carman R. M., Garner A. C., *Aust. J. Chem.*, **50**, 35–41 (1997).
- 70) Oldenzel O. H., van Leusen, A. M., *Synth. Commun.*, **2**, 281–283 (1972).
- 71) Oldenzel O. H., van Leusen, A. M., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1357–1360.
- 72) Schöllkopf U., Schröder R., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **12**, 407–408 (1973).
- 73) Shioiri T., Ninomiya K., Yamada S., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6203–6205 (1972).
- 74) Ninomiya K., Shioiri T., Yamada S., *Tetrahedron*, **30**, 2151–2157 (1974).
- 75) Nagaoka H., Iwashima M., Abe H., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5911–5914 (1989).
- 76) Nagaoka H., Iwashima M., Abe H., Iguchi K., Yamada Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1742–1749 (1989).
- 77) Nagaoka H., Miyaoka H., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1573–1576 (1990).
- 78) Miyaoka H., Shigemoto T., Shinohara I., Suzuki A., Yamada Y., *Tetrahedron*, **56**, 8077–8081 (2000).
- 79) Miyaoka H., Shigemoto T., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7407–7408 (1996).
- 80) Miyaoka H., Shigemoto T., Yamada Y., *Heterocycles*, **47**, 415–428 (1998).
- 81) Miyaoka H., Tamura M., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 621–624 (1998).
- 82) Miyaoka H., Tamura M., Yamada Y., *Tetrahedron*, **56**, 8083–8094 (2000).
- 83) Miyaoka H., Kajiwara Y., Yamada Y., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 911–914 (2000).
- 84) Miyaoka H., Kajiwara Y., Hara Y., Yamada Y., *J. Org. Chem.*, **66**, 1429–1435 (2001).
- 85) Miyaoka H., Yamada Y., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **59**, 599–606 (2001).
- 86) Miyaoka H., Yamada Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **75**, 203–222 (2002).