

新規有機合成の開発を基盤とする抗腫瘍活性天然物ならびに 創薬先導化合物の合成研究

北 泰行

Development of Novel Synthetic Organic Reactions: Synthesis of Antitumor Natural Products and Leading Compounds for New Pharmaceuticals

Yasuyuki KITA

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University,
1-6 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

(Received August 15, 2002)

Biologically active natural products with unique, highly complex molecular skeletons have been used as leading compounds for raw materials of new drugs. Due to the limitations of natural supply, highly efficient, large-scale syntheses and molecular design have been sought in drug discovery. For this purpose, we have focused on a synthetic strategy effective in developing novel reactions and reagents and found several useful regio- and stereospecific reactions, contributing to the synthesis of otherwise unattainable target molecules. The application of these reactions for the total synthesis of three types of potent cytotoxic natural products for the first time is described in this paper. The basic concept is first described. Then the total synthesis of anthracyclines, fredericamycin A, and discorhabdins is reported. Novel reactions using hypervalent iodine reagents under environmentally benign conditions are also described. The future prospects for this method are discussed.

Key words—daunomycin; 11-deoxydaunomycin; fredericamycin A; discorhabdin A

1. はじめに

有用な生物活性を有するが天然には微量しか得られず、かつ複雑な構造のために合成も困難な天然物を、いかに高位置及び高立体選択的に効率良く大量合成できるようにするかは、有機合成化学の大きな目標である。著者は、そのために一般性の高い新規合成反応を開発し、その反応を基盤として種々の抗腫瘍活性天然物類の全合成を達成し、それと並行して、創薬を志向しながら環境に優しい合成反応の開発と創薬先導化合物の創生研究を展開している (Chart 1)。

基盤となる新反応及び反応剤の開発研究として、分子間及び分子内の二方法による新規 [4+2] 環化反応を開発し、合成が困難であったペリヒドロキシ

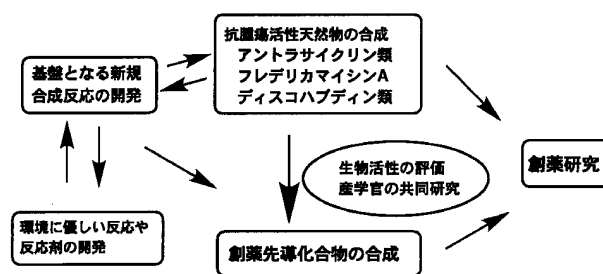


Chart 1

多環式芳香族化合物の高効率合成法を確立した。また、環状 2,3-エポキシアシラートのルイス酸触媒による転位反応が高収率、高立体特異的にスピロ環を与えることを見出した。さらに、*p*-置換フェノールエーテル類を $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ のような極性ではあるが求核性の少ない溶媒中で超原子価ヨウ素試薬の $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ と反応させると、芳香族カオチンラジカルが生成することを発見し、この活性種に対して求核種が反応し、C-C, C-N, C-O, C-S 結合形成反応を容易に起こすことを見出した。これらの

大阪大学大学院薬学研究科 (〒565-0871 吹田市山田丘 1-6)

e-mail: kita@phs.osaka-u.ac.jp

*本総説は、平成 14 年度日本薬学会学会賞の受賞業績を中心に記述したものである。

基盤反応を応用して、アントラサイクリン系抗生物質であるダウノマイシンの簡易合成法を確立し、11-デオキシダウノマイシンの最初の全合成を達成した。次に、世界で競って合成研究が行われてきたフレデリカマイシン A の不斉全合成に成功すると共に、不明であった絶対配置を決定した。続いて、抗腫瘍活性海洋天然物であり特異な構造を有するため多くの注目を集めているディスコハブディン A の最初の全合成に成功した。以下に、これら受賞対象となった研究業績についてアントラサイクリン類、フレデリカマイシン A、及びディスコハブディン類の全合成の順に詳しく説明する。

2. アントラサイクリン類の全合成

アントラサイクリン類は、臨床に用いられている強力な制癌剤であるが、副作用も大きく、構造修飾により副作用の軽減が期待されている化合物群である。¹⁾ 構造的には芳香環が連なった化合物で、ペリ位に水酸基を有するものが多い。著者らが研究を手がけた当時は、一般にペリ位に水酸基を有する多環式芳香族化合物を位置選択的に合成する方法が難しく、まず一連の化合物類を短工程で収率良く合成する基盤反応の開発に取り組んだ。

2-1. 分子間反応によるペリヒドロキシ芳香族化合物の合成

著者が本研究に取り組んだ頃は、亀谷、Oppolzer らが、ベシゾシクロブタン環を熱分解するとオルトキノジメタン構造を生じ Diels-Alder (D. A) 反応を起こすこと、続いて Noland がインデンを高温に加熱するとオルトキノジメタン構

造を生じ D. A 反応を起こすことを報告し、また Makosza はそれまで反応しないと思われていたニトロベンゼンに適切な脱離能を有する炭素求核種を反応させると、求核反応に続いて脱離反応を起こし *p*-位置換体を与えるという大変興味深い反応を見出した。以上の反応はいずれも安定な芳香環を壊して不安定な化合物を与えるが、最終成績体が安定な化合物である場合には反応条件を過酷にするか、途中で反応を容易にする要因があれば反応を進行させることができることを示している。そこで著者もホモフタル酸無水物 (1) をジエノフィル (2) の存在下高温で加熱すれば、芳香環を壊してオルトキノジメタン構造 (A) を生じて D. A 反応を起こし、続いて脱 CO₂ してペリヒドロキシ芳香族化合物 (3) が一挙に得られるのではないかと考え熱反応を検討した。予想に反し、これらの反応液をいかに高温で加熱しても全く反応しなかったが、封管中で長時間反応させると A 構造をとり、低収率ではあるが、一挙に D. A 反応と脱 CO₂ 反応したと思われる化合物 (3) が得られることを見出した (Chart 2).²⁾

本反応で強塩基を存在させればエノール化し易くなり、ジエン構造が得られ易くなるのではないかと考え、LDA や NaH を用いて検討した結果、極めて短時間高収率で同じ化合物が得られることを見出した。また本反応が極めて一般性が高いことが分かった (Chart 3).³⁾

強塩基存在下の反応機構としては、D. A 型の反応と Michael 型付加反応後の Aldol 型閉環反応が考

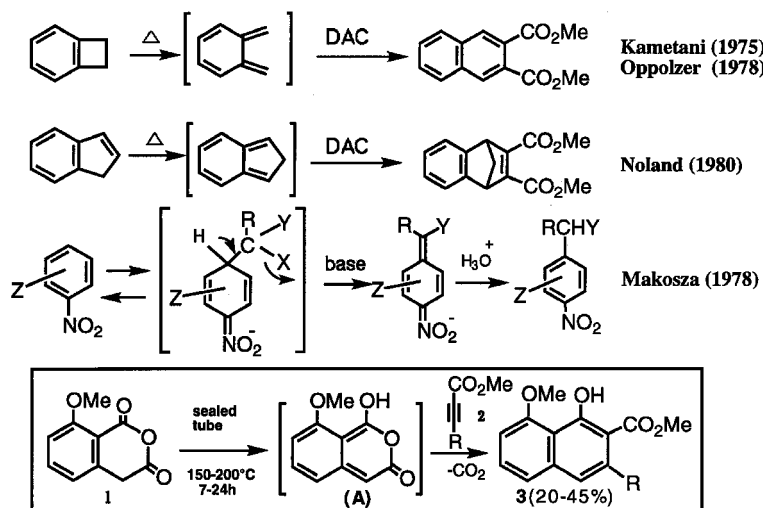


Chart 2

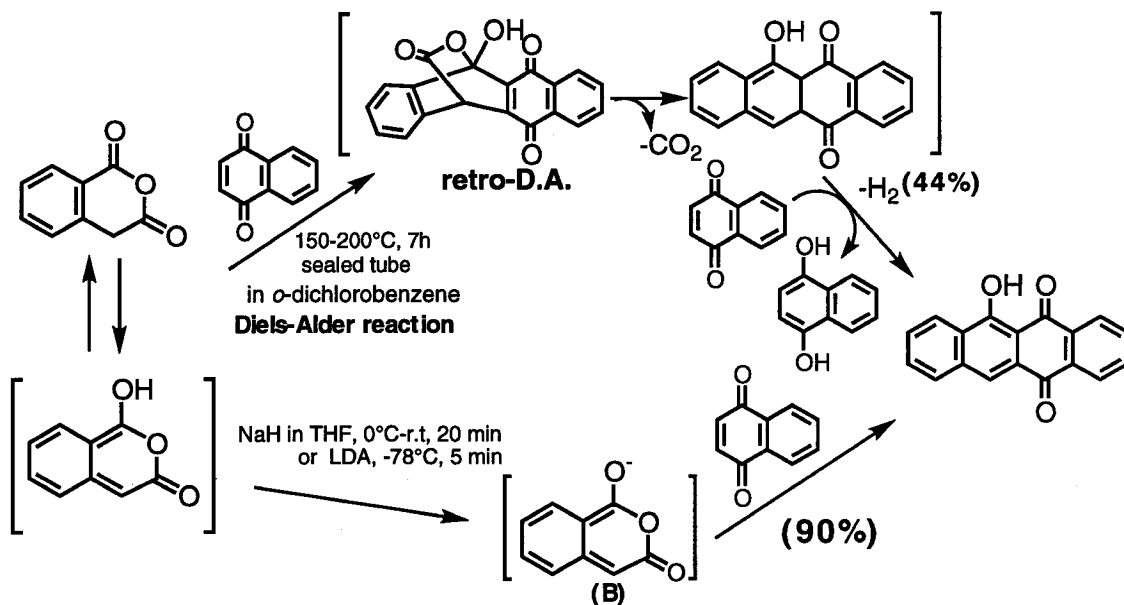


Chart 3

えられる。説明は省略するが、種々の検討からオキシアニオン(B)が促進するD. A型反応で進んでいるものと考えている (Chart 4)。

2-2. ダウノマイシン(4)及び11-デオキシダウノマイシン(5)の全合成 ペリ位にヒドロキシル基を有する多環性芳香族化合物の簡便な合成法を確立したので、本反応を利用するアントラサイクリン類の全合成研究に取りかかった。ダウノマイシン(4)と11-デオキシダウノマイシン(5)の逆合成計画ルートをChart 5に示した。

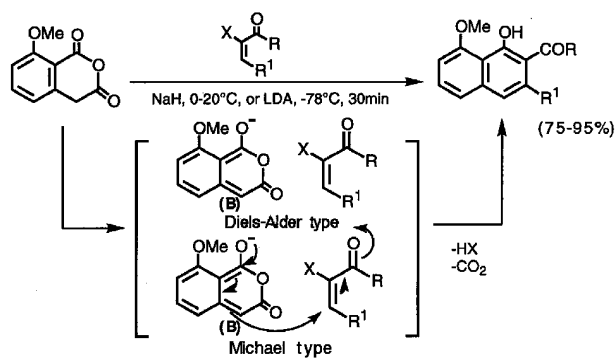


Chart 4

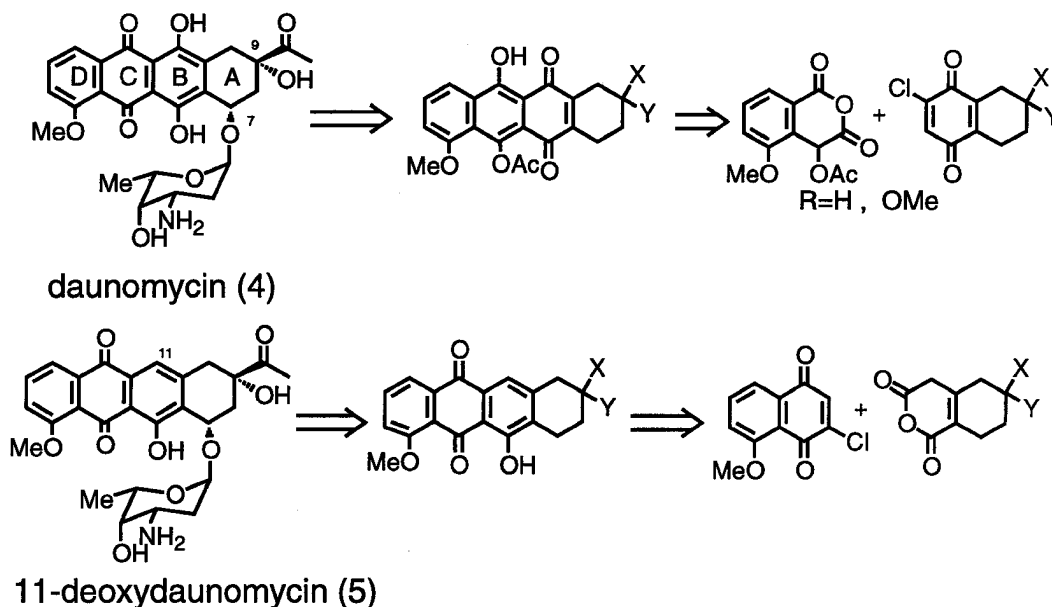


Chart 5

ダウノマイシン (4) の合成は以下のように行った。CD 環部として 4 位にアセトキシ基のあるホモフタル酸無水物 (6) を用い、LDA で -78°C か NaH 存在下室温で AB 環部としてのクロロキノンアセタールと反応させると反応は首尾よく進行し、一挙に位置選択的に 4 環性化合物 (7) が 62% で得られた。9 位アセタール基をカルボニル基へ変換後、トリメチルシリルアセチルセレンウムクロリドを用いてアセチレン基を導入し、アセチル基へ変換した。続いて、7 位ベンジル位をブロモ化後加水分解すると 9 位水酸基と同じ側に選択的に水酸基が導入されてシスジ

オール体 (8) を生じ、7 位水酸基をグリコシル化して 4 を得た (Chart 6).⁴⁾

11-デオキシダウノマイシン (5) の合成については、反対に AB 環部位の無水物 (9) を NaH 存在下で CD 環部位のプロモナフトキノン (10) と反応させ、位置選択的に環化付加後脱アセタール化すると 4 環性ケトン体 (11) が 70% の収率で得られた。本反応は D. A 型よりもむしろ Michael-Aldol 型で進んでいる可能性が高い。11 より、ダウノマイシン (4) 合成とほとんど同様な方法で、5 の最初の全合成に成功した (Chart 7).⁵⁾

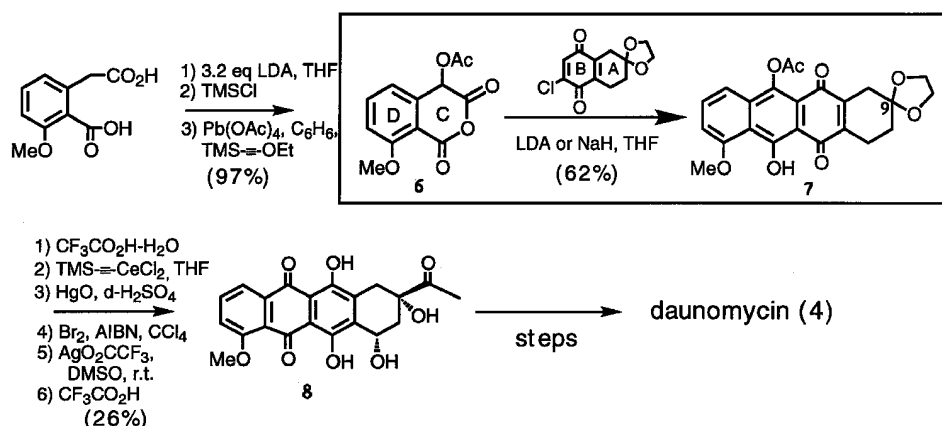


Chart 6

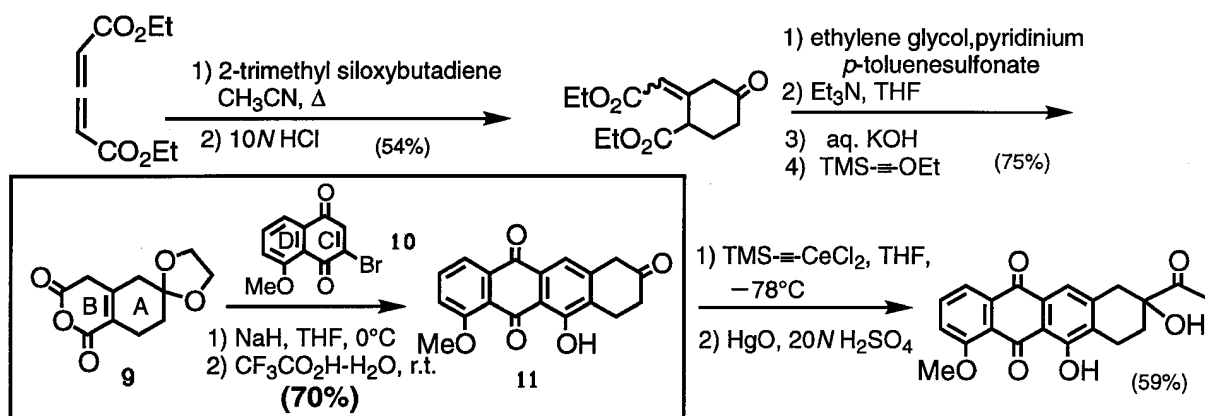


Chart 7

2-3. 光学活性ダウノマイシノン(14)の合成
光学活性アントラサイクリンの合成として、C₂対称な光学活性 α -ケトアセタール体(12)にトリメチルシリルエチニルマグネシウムクロリドを反応させると、3つの酸素原子とMgとのキレーションした中間体(C)により、100%deでアセチレン基が導入されることが分かり、本方法により高収率かつ100%eeで光学活性ブromoキノン(13)を得ることがで

きた。13とホモフタル酸無水物(6)をNaH存在下環化付加反応を行い収率良く光学活性ダウノマイシノン(14)や(-)- γ -ロドマイシノンを得た(Chart 8).⁶⁾

2-4. オキサノマイシン(15)及びヘテロアントラサイクリン類(17)の合成 1986年、梅沢らによって単離された活性の強いオキサノマイシン(15)や水溶性を増すことを目的として、オキサノマイシン

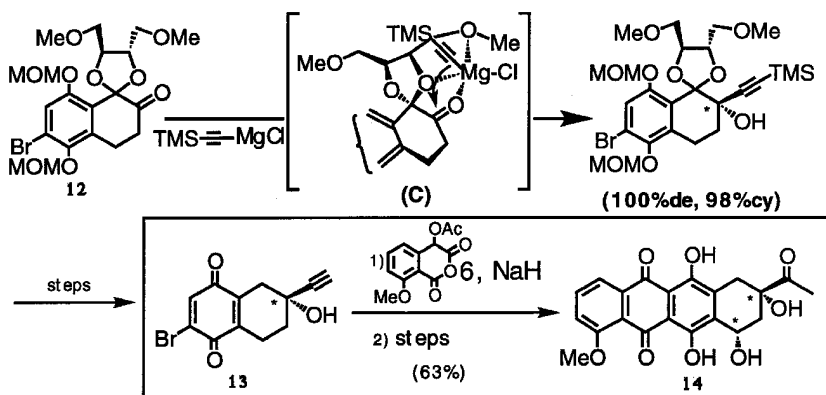


Chart 8

O-ヘミエステル体(16)を上記方法を応用して合成した。^{7,8)} また、抗腫瘍活性に重要なC環キノン部位の還元能力に影響を与えると思われるD環部位のベンゼン環をチオフェン、インドール、ピリジ

ン、ピラジンなどのヘテロ環に変えた数々のヘテロアントラサイクリン類(17)を合成した(Fig. 1).⁹⁾

代表例として、D環チオフェンアントラサイクリン(17a)の合成をChart 9に示した。^{9b)}

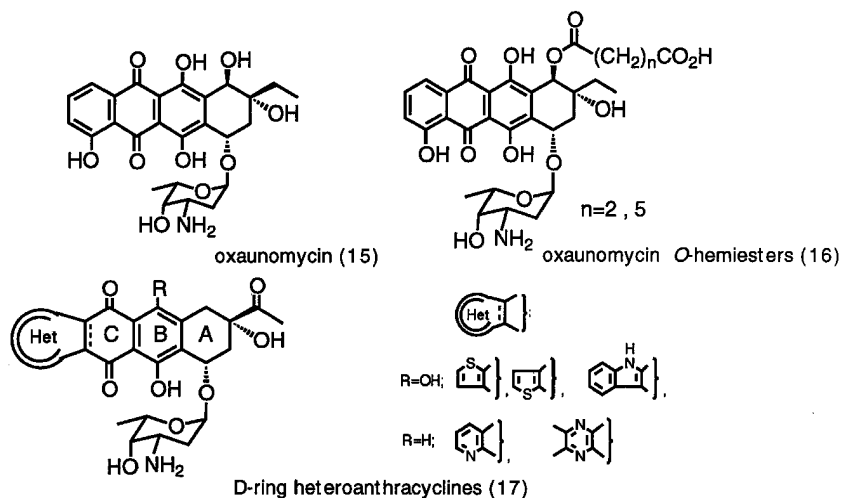


Fig. 1. Anthracyclines and Their Analogs

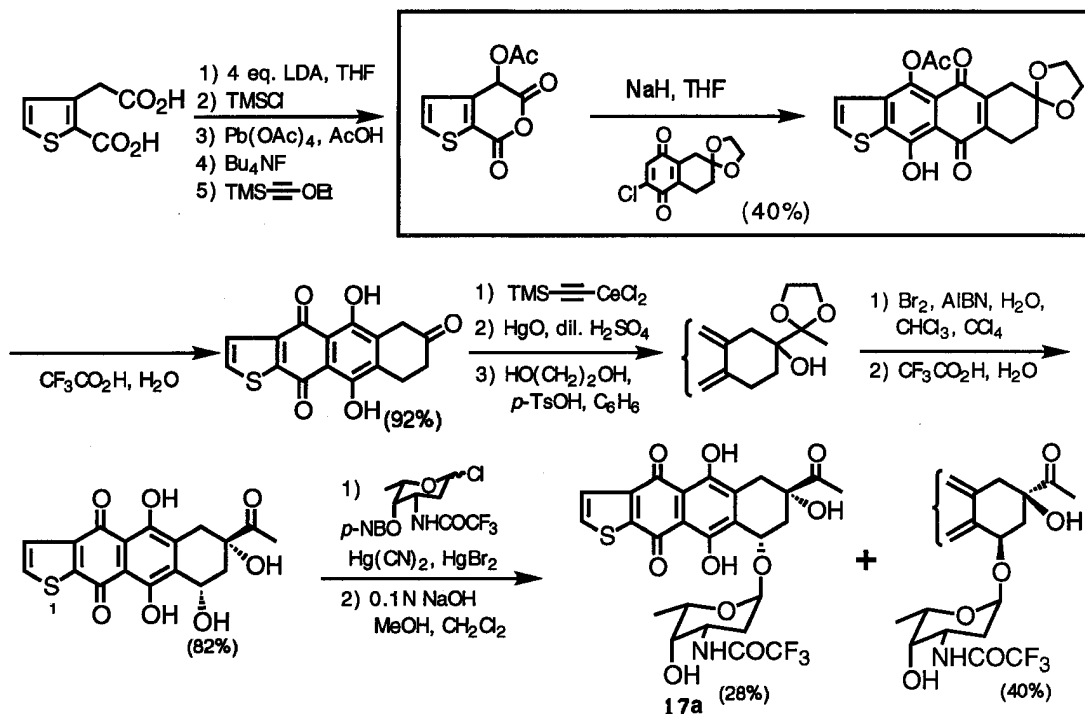


Chart 9

3. フレデリカマイシン A (18) の全合成

フレデリカマイシン A (18) は、1981 年 Pandey らによって単離された抗生物質であるが、強い抗腫瘍活性を示し変異原性もなくヒト癌化学療法の有効なリード化合物として注目を集めている。¹⁰⁾ 18 は 2 組のペリヒドロキシ 3 環性芳香環がスピロ炭素上で直交し、この炭素が最も離れた A 環の OMe 基によって不斉点となる特異構造のため、合成化学的にも興味深く世界中で競って合成研究が行われ、既に 100 報以上の合成研究の報告がある。1995 年米国 Scrips 研の Boger らは最終に近い合成中間体を適当な誘導体とし、キラルカラムを用いる HPLC で光学分割して微量 (0.34 mg) の光学活性体の合成に初めて成功したが、その絶対配置は不明であった。¹¹⁾ これまでの合成研究のほとんどが ABC 環部と DEF 環部の 2 つのブロックを最後に結んでスピロ環を構築しているが、遠く離れた MeO 基の位置の違いだけによる異性体のため、これらの方法では不斉合成は不可能であった。著者は光学活性 18 の全合成と絶対配置決定のために、初期段階で絶対配置の明らかなスピロ環又は 4 級炭素を先に構築し、その不斉を保持する全合成の完成を検討した (Fig. 2)。

すなわち、絶対配置の明らかな 4 級炭素化合物を

用いての不斉炭素の立体を保持するような分子内 D. A 型反応による方法と、絶対配置の明らかなスピロ環を有するジエノフィル体を合成し、アントラサイクリン類合成の際に確立した強塩基存在下の分子間 D. A 型環化反応を用いて、ジエノフィル体の不斉炭素の立体に影響を与えない場所で環構築を行うという 2 方法で、同じ研究室内で競争して 18 の全合成を検討した (Chart 10)。

3-1. 分子内反応によるペリヒドロキシ芳香族化合物の合成 分子内反応によるペリヒドロキシ多環式芳香族化合物類の合成として開発した反応は、シリレンで固定したヒドロキシスチレン類 (19) の D. A 型反応である。本反応ではシリレン形成によってジヒドロキシスチレン部が平面に固定され、シロキシ基の電子供与性効果によりジエンの HOMO のレベルが上げられ環化反応が促進されると共に、シリレン環が水酸基の脱離をしないように背後から支える効果があり、環化体からの水酸基の脱離が抑えられる。ここにクロルアニルのような脱水素化剤を入れておくと一挙にペリヒドロキシ芳香族化合物 (20) が得られる。シリレン体の代わりにジシロキシ体やジメトキシ体で行うと反応はほとんど進行しない。ジメトキシ体は少量環化体を得られるが、この場合は MeO 基が脱離して芳香化した化合物しか得

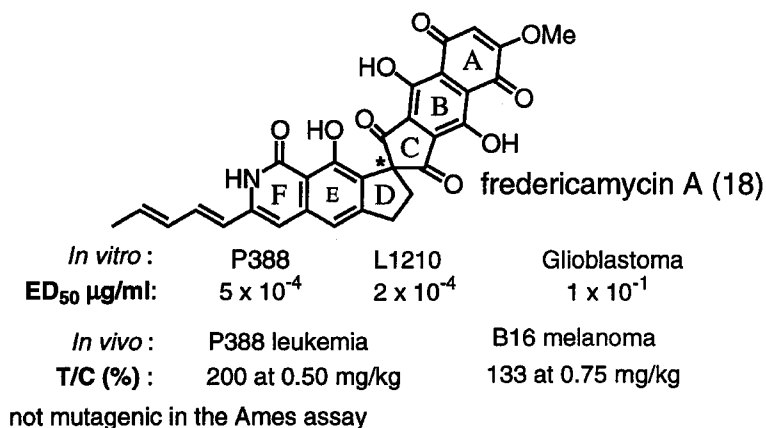


Fig. 2. Biological Activity of Fredericamycin A (18)

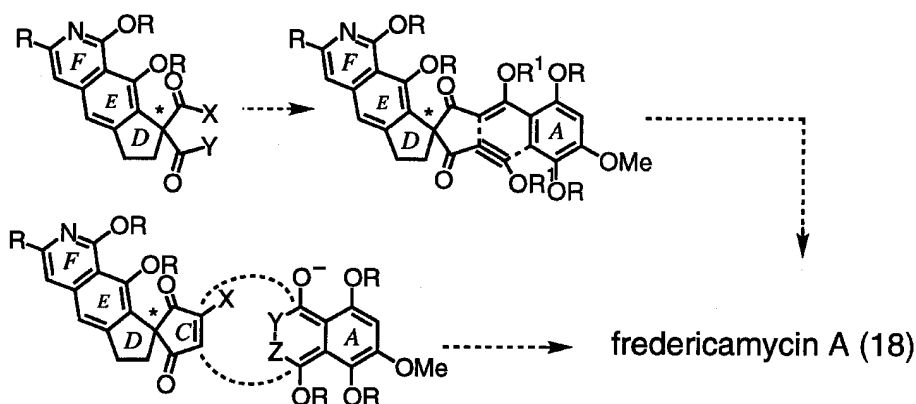


Chart 10

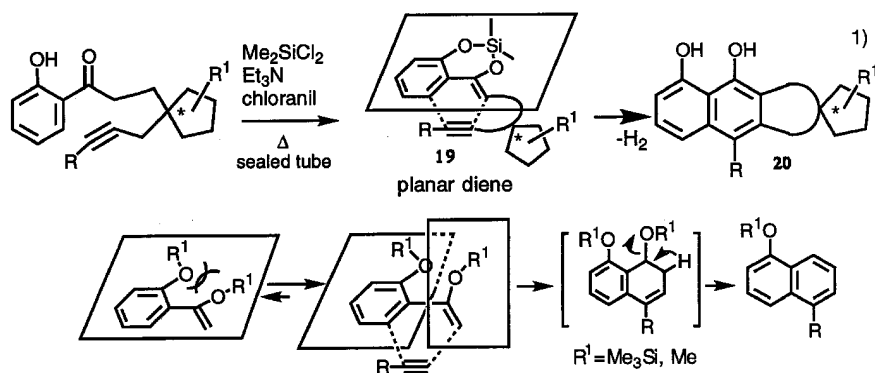


Chart 11

られない。一方、シリレン化する方法では一挙に収率良くペリヒドロキシ芳香族化合物が得られることが分かった (Chart 11).¹²⁾

シリレンで保護したジヒドロキシシスチレン (19a) の分子内 D. A 反応を利用して、モデル実験としてフレデリカマイシン A の ABCD 環部 (20) の合成を行った。¹³⁾ 末端に SPh 基を有するアセチレン基と

分子内 D. A 反応を起こさせて閉環体 (21) を得、スルホキシド体に変換後、著者が開発した芳香族プメラ型反応を行い、20 をスルホキシド体から 5 工程 48% の全収率で得ることができた (Chart 12).¹⁴⁾

3-2. 分子内反応を利用するフレデリカマイシン A (18) の全合成研究 α -ピリドン誘導体 (22) からケトアルデヒド (23) を合成し、アルデヒド側へアセ

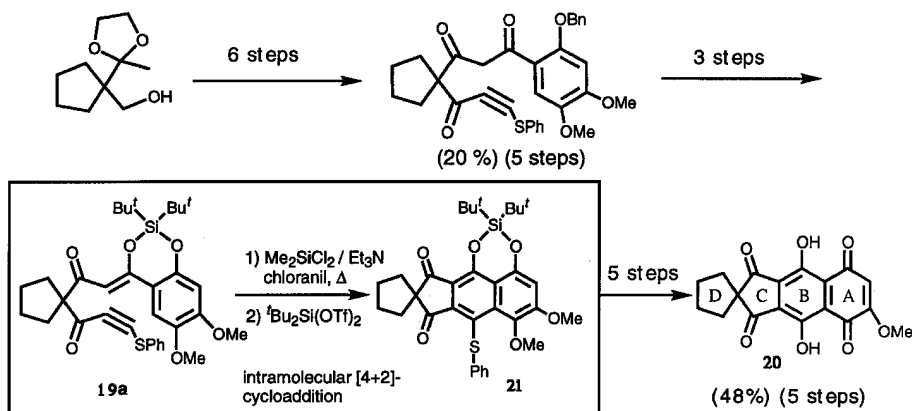


Chart 12

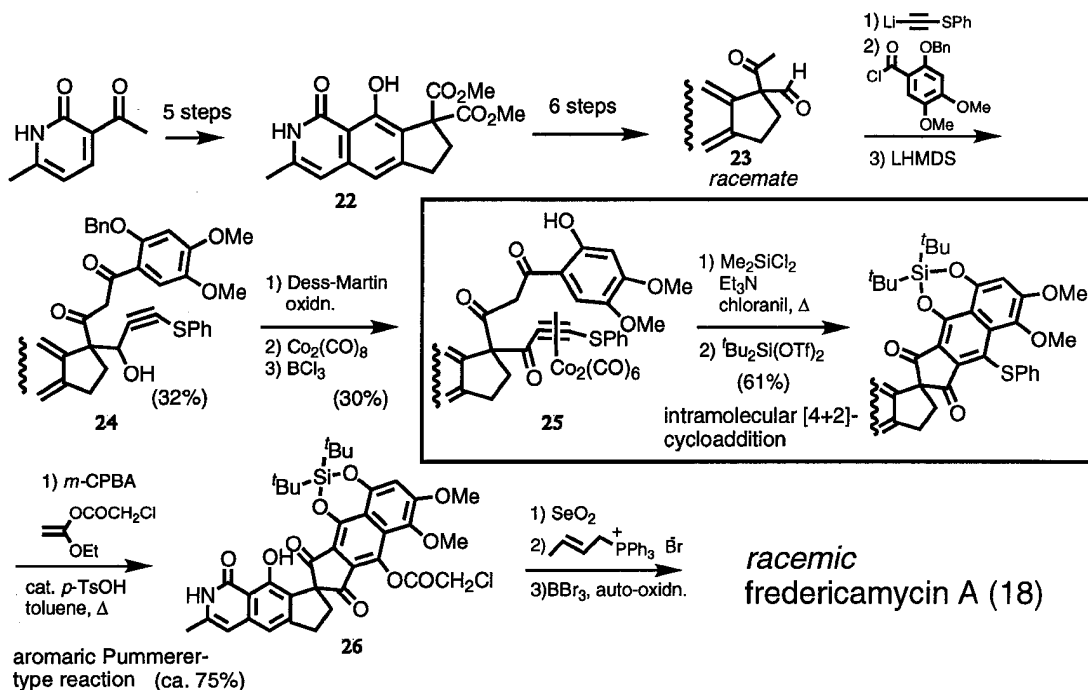


Chart 13

チレン部を、ケトン側へ A 環部を導入し閉環前駆体 (**24**) を得た。Chart 12 の ABCD 環部の合成の場合と異なる点は、脱ベンジル化の際にアセチレン部分が壊れるために、アセチレンを Co-錯体にした後、脱ベンジル化するという点である。本 Co-錯体化合物 (**25**) を上記シリレン型分子内 D, A 反応に付すと、脱水素剤として入れていたクロルアニルが首尾よく Co-錯体を外すように働き閉環反応がスムーズに進行した。フェニルチオ基を酸化してスルフィニル体とし、芳香族プメラール型反応に付してアシルヒドロキシ体 (**26**) とした後側鎖を修飾して目的

のラセミの **18** の全合成を完成した (Chart 13).¹⁵⁾ 出発原料のケトアルデヒド体 (**23**) に光学活性体を用いれば、原則的には問題なく光学活性な **18** が得られるはずであり、光学活性な **23** の合成を検討している時に、著者の研究室内で分子間ルートで **18** の光学活性体の全合成に成功したので、分子内ルートでは合成目標を変更し F 環のないフレデリカマイシン A アナログの光学活性体の合成 (後述 3-4.) に取り組んだ。

3-3. 分子間反応を利用する光学活性フレデリカマイシン A (**18**) の全合成 **18** の合成には、アン

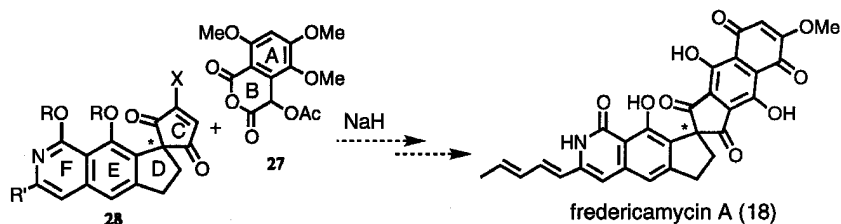


Chart 14

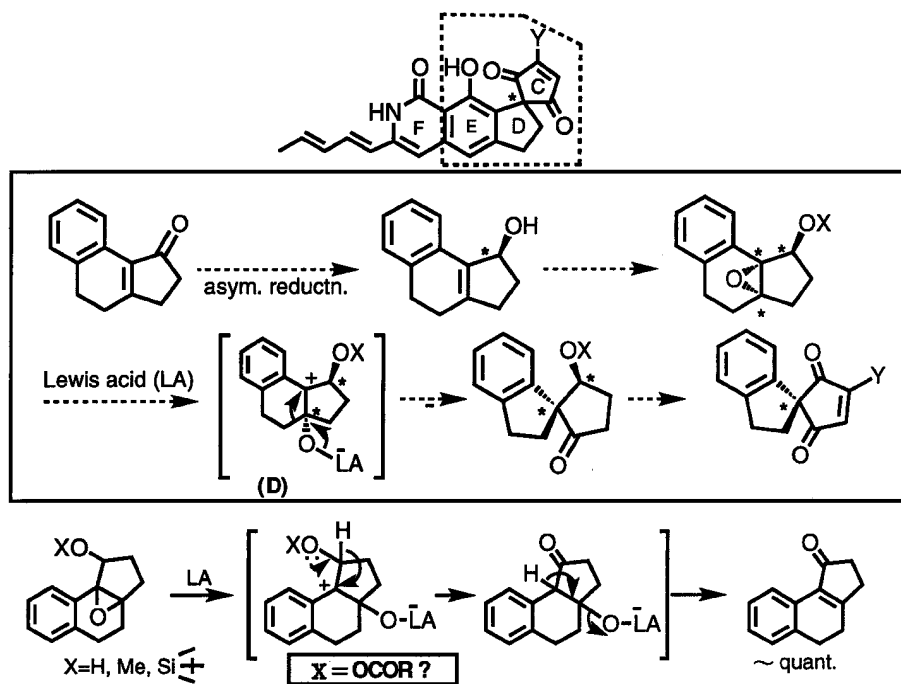


Chart 15

トラサイクリン類の合成の際に用いたホモフタル酸無水物の強塩基存在下での分子間環化反応を応用した。適当に修飾した AB 環部となる無水物(27)と絶対配置の明らかな不斉スピロ中心を持つ光学活性 CDEF 環部(28)との分子間 [4+2] 環化付加反応を行えば、18 のエナンチオマーが得られることになる (Chart 14)。

したがって、光学活性な 28 のキラルなスピロ中心をいかに構築するかということが最も重要なテーマとなった。著者は、光学活性なスピロ中心が 2,3-エポキシアセタールの酸接触骨格転位により合成できると考えた。すなわちエノン体のケトンの不斉還元、続いて Sharpless のエポキシ化後酸を反応させるとベンジル位で選択的にエポキシ環が開裂した中間体(D)を生じ、続いて骨格転位を起こせばスピロ環が得られるのではないかと考える。そ

の際、元の光学活性体のキラル中心のキラリティーが転移されれば光学活性スピロ体が得られることになる。しかし、エポキシアルコールやそのメチル及びシリルエーテル体の反応が既に東工大の鈴木らや名大(現シカゴ大)の山本らにより検討され、骨格転位ではなく H-移動を起こしエノン体を定量的に与えることが報告されていた。著者はこれは OH や O-エーテル体では電子供与性が大きいために H-移動が容易になるのであろうと考え、OH 基を電子求引性のアシル基で保護すれば、H-移動が抑えられ転位反応を起こし得るのではないかと推測し検討を開始した (Chart 15)。

モデル化合物として *cis*-エポキシアセチル体(29 *cis*)を用いて反応させると、エポキシドはベンジル位で切れるがアセチル基が関与しオルトエステル体(30)を生成してしまった。少し嵩高いベンゾイル体

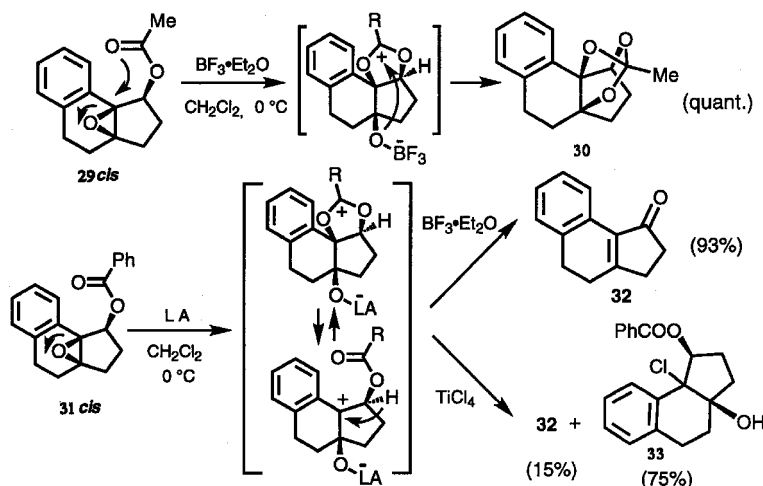


Chart 16

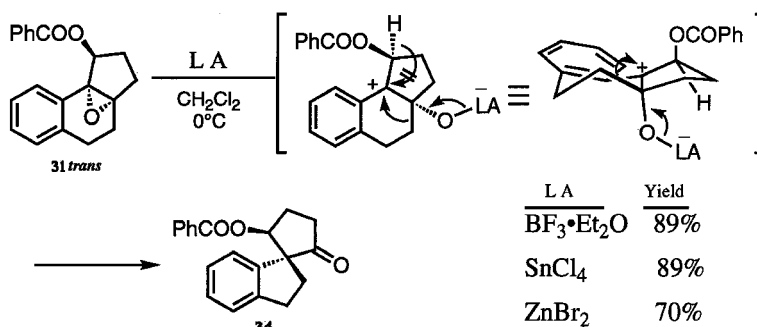


Chart 17

(**31 cis**)に変えて BF_3 を反応させると、ベンジル位で開裂後 H-移動してエノン体 (**32**) を生成し、ルイス酸として BF_3 の代わりに TiCl_4 を用いるとベンジル位カオチンに Cl-が反応した化合物 (**33**) を生じ、全く目的の骨格転位体を与えなかった (Chart 16).

一方、*trans*-エポキシアシラート (**31 trans**) を用いると、エポキシ環開裂の方向と H が同じ側となって H-移動を起こし難くなるため、期待した環縮小反応が優先的に起こり、高収率でスピロ体 (**34**) を与えることを見出した (Chart 17).¹⁶⁾

本反応を光学活性な **31 trans** を用いて行くと、光学活性な **34** が高収率、高立体選択的に得られることが分かった。すなわち、エノン (**35**) を Corey 法で不斉還元すると定量的に 90% ee でアルコール体 (**36**) が得られ、Sharpless 法でエポキシ化し光延法で反転させながらベンゾイル化すると収率良く光学活性 **31 trans** が得られた。続いて BF_3 を反応させると収率良く光学活性 **34** が得られた。90% ee の **36**

から出発して 90% de の **34** が得られることから、本転位が 100% 立体特異的に進行していることが分かる (Chart 18).¹⁷⁾

そこで、4 環性エノン (**37**) から出発して、光学活性 *trans*-エポキシアシラート (**38**) を合成し、環縮小してスピロケトン体 (**39**) を経て、光学活性スピロセンターを持つジエノフィル (**40**) を得れば、ホモフタル酸無水物との強塩基存在下の D. A 型反応で光学活性フレデリカマイシン A (**18**) に導けるものと考えられる (Chart 19).

以上の知見をもとに光学活性 **38** の合成を検討した。まず、F 環に相当するピリジン環を有するホモフタル酸無水物 (**41**) とスルフィニル基で活性化されたエノン (**42**) との強塩基存在下の D. A 型反応により 3 環性化合物 (**43**) を得、数工程を経てエノン (**37**) を合成した。Corey らの不斉還元、Sharpless のエポキシ化、(-)-カンファ酸を用いる光延法でのアシル化反応により、光学的に純粋な *trans*-エポキシ

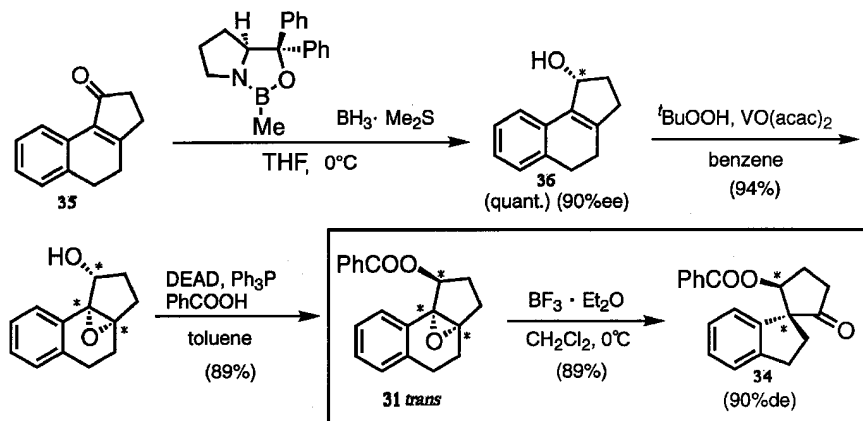


Chart 18

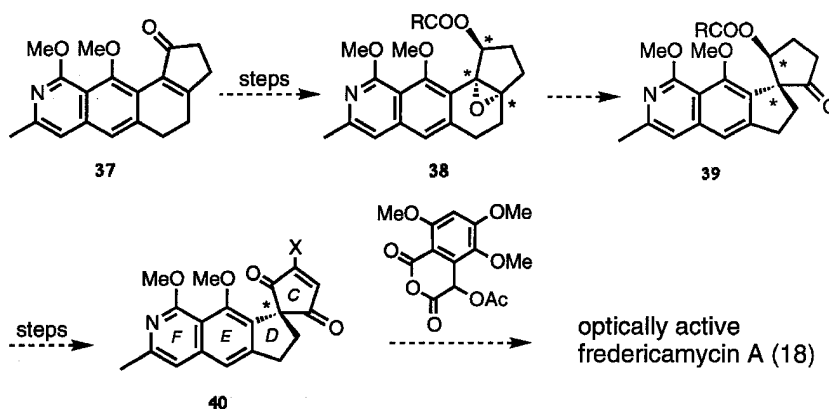


Chart 19

カンファノエート体(38a)を74%deで得た。38aはジアステレオマーなので簡単にシリカゲルクロマトグラフィで分別でき99%deの38aが得られた

(Chart 20).

99%deの38aをBF₃で処理すると99%deの4環性スピロ体(39a)が94%で得られた。74%deの38a

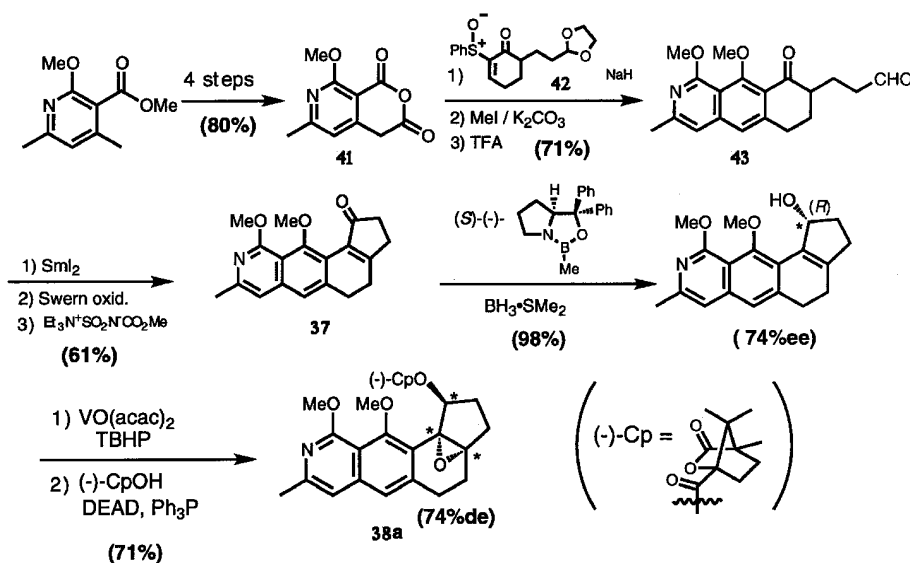


Chart 20

を用いるとそのままの比率で **39a** を与えた。これらはいずれも X 線結晶構造解析によってスピロ中心の絶対配置を決定した (Fig. 3)。

逆アルドール反応を起こさないように光学活性 **39a** を先にアセタール化した後で加水分解し、酸化してケトアセタール体 (**44**) を得、ケトンの α 位をジフェニルチオ化し酸で脱離させてビニルスルフィ

ド体とし、 *m*-CPBA で酸化してスルフィニル基を有する光学活性ジエノフィル (**40a**) を得た。別途、AB 環部に相当するホモフタル酸無水物の 2 種の位置異性体 (**45**, **46**) を合成し、これを各々 NaH 存在下 **40a** と反応させると、位置選択的な環化付加反応が進行し 2 種の付加体 (**47**, **48**) が収率良く得られた (Chart 21)。

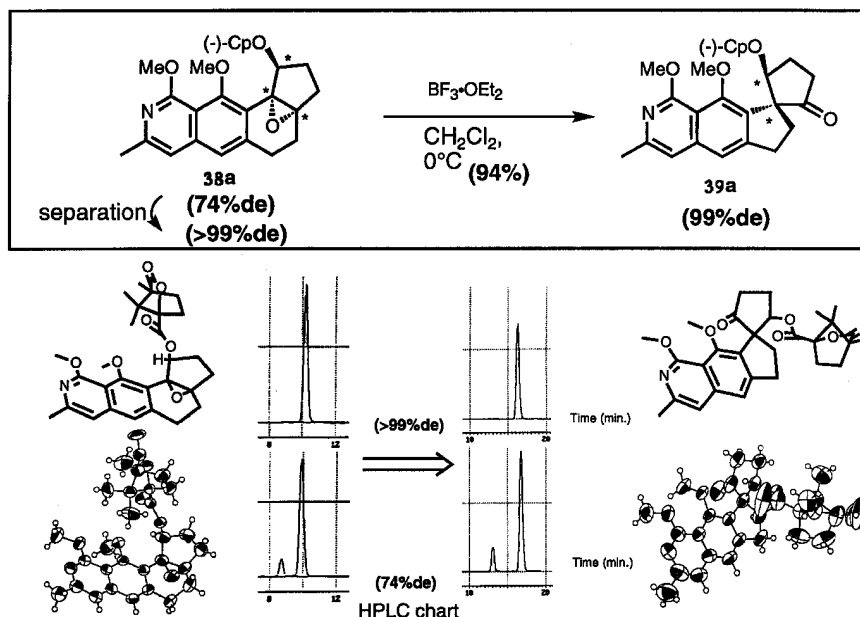


Fig. 3. Stereoselective Rearrangement of Epoxyacylate (**38a**)

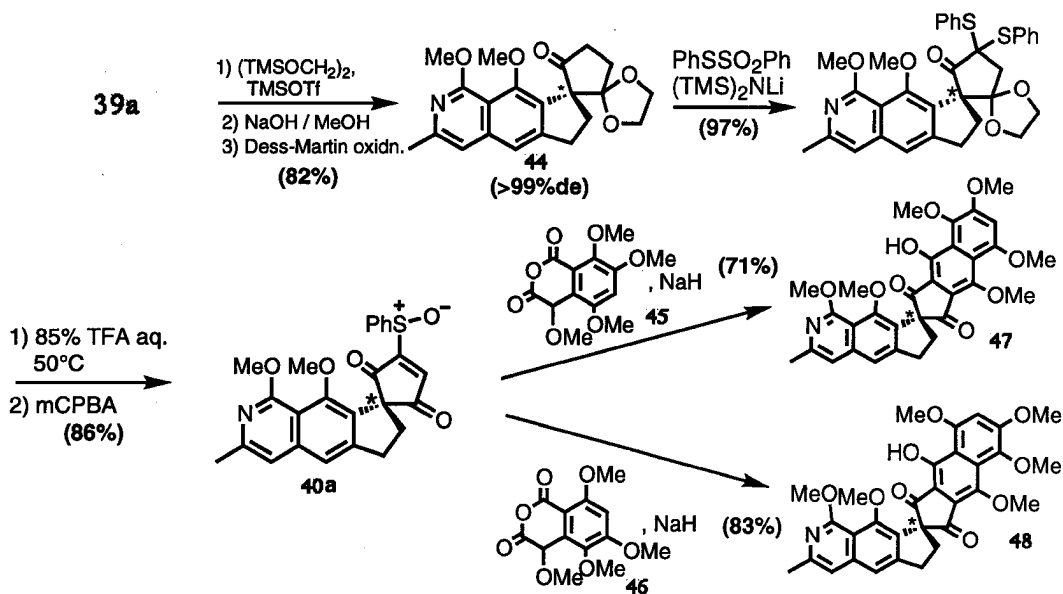


Chart 21

47, **48** から一連の反応によって最終のフレデリカマイシン A (**18**) へと導いた。その結果、**47** から導いた化合物が天然の **18** と一致した。すなわち、**47**

をメチル化後 TMSI で脱メチル化すると α -ピリドン体 (**48**) が得られ、 α -ピリドン環上のメチル基を SeO_2 で酸化して CHO 体を得、Wittig 反応でジエ

ン体 (**49**) とし, I_2 で異性化させてほとんど E のジエン体とする. 続いて BBr_3 を作用させるとペリ位にカルボニル基が位置する MeO 基が容易に脱メチル化される. 一度脱メチル化されると反応系内でエノール・ケト変換反応を起こして真ん中がカルボニル基となり, そのために続いて隣のメチル基が外れ

て A 環の MeO 基だけが残る. 最後に THF- H_2O 処理すると一挙に **18** が得られた. 本合成物が天然物と CD を含めすべてのスペクトル及び物理化学データが完全に一致したので, 天然物の絶対配置を S-配置と決定した (Chart 22). また **48** から全く同様の一連の反応により *ent*-**18** が得られた.¹⁸⁾

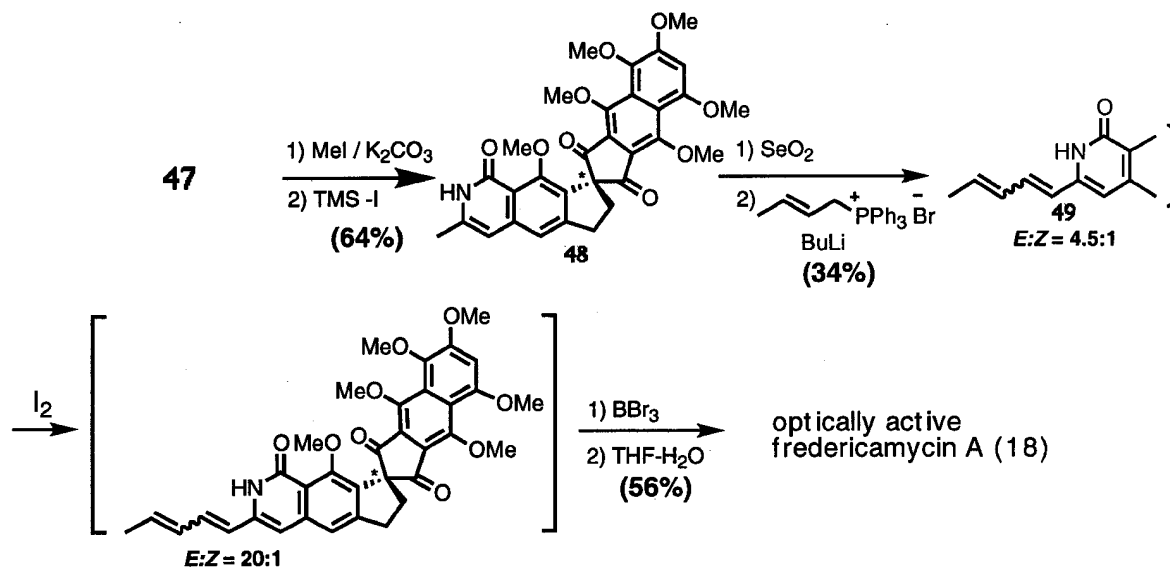


Chart 22

3-4. フレデリカマイシン A アナログ (**50, 52**) の合成 フレデリカマイシン A (**18**) のアナログとして 3-1. で述べたように分子内のルートで F 環のない光学活性フレデリカマイシン A (**50**) を合成

し,¹⁹⁾ 分子間ルートでは, ホモフタル酸無水物の代わりにヘテロホモフタル酸無水物 (**51**) を用い, 2.3 のヘテロフレデリカマイシン A アナログ (**52**) を合成した (Chart 23).^{19b)}

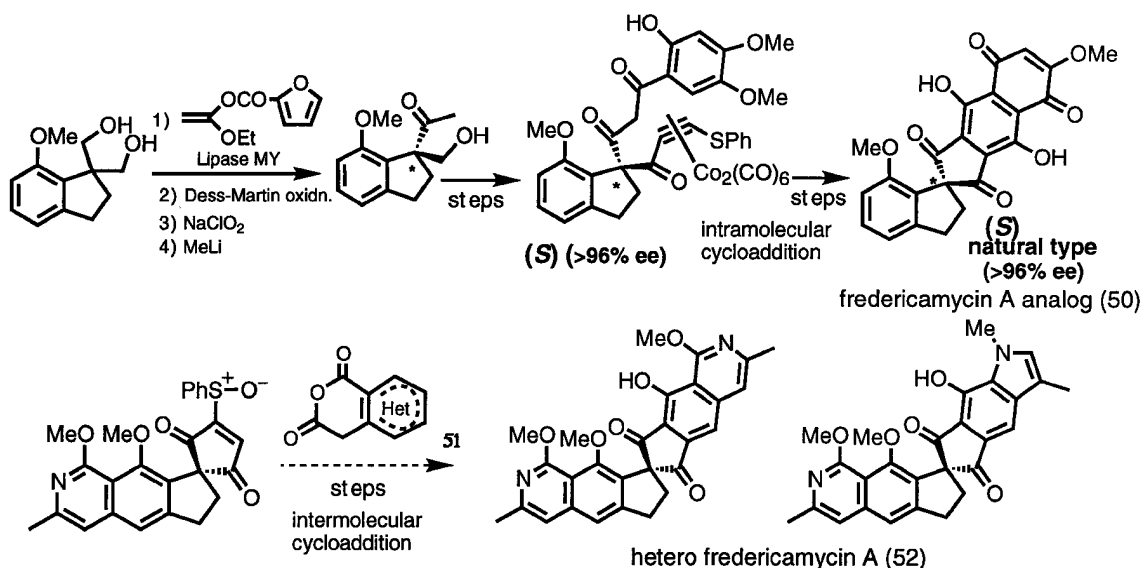


Chart 23

4. ディスコハブディン類の全合成

ディスコハブディンアルカロイド類は、1980年代後半にニュージーランドや沖縄産の海綿から単離構造決定された新しいタイプの多環式海洋天然物である。これらはいずれもピロロイミノキノン骨格とスピロ環構造を併せ持つ特異な縮環構造を有しており、またいずれも強い細胞毒性を示すことから新規抗腫瘍リード化合物としても興味が持たれ、著者らを含め世界中で活発に全合成研究が展開されている (Fig. 4).²⁰⁾ ここでは、超原子価ヨウ素試薬を用いる新規合成反応の開発とそれらを応用したディスコハブディン類の全合成について紹介する。

4-1. 超原子価ヨウ素試薬を用いる *p*-置換フェノール類への求核種導入反応 1886年に

Willgerodt により 3 配位のヨウ素化合物 PhICl_2 が得られることが見出されて以来、 $\text{PhI}=\text{O}$, PhIO_2 , PhI^+Ph 塩等 1 価のヨウ素化合物とは全く性質の異なる安定な多配位 (多価) の化合物 (hypervalent iodine compound; 超原子価ヨウ素化合物) が合成されたが、有機合成化学的な進展は近年までほとんど見られなかった。我々は 20 年程前から超原子価ヨウ素試薬を用いる有機合成化学研究に着手したが、ちょうどこの頃から超原子価ヨウ素化合物が $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, $\text{Tl}(\text{OAc})_3$ や $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ などの毒性の強い重金属酸化剤や陽極酸化と比較的類似した反応性を示すことが次第に明らかにされてきた。著者は主として、容易に入手可能で取り扱い易い、phenyliodine (III) diacetate (PIDA) 及び phenylio-

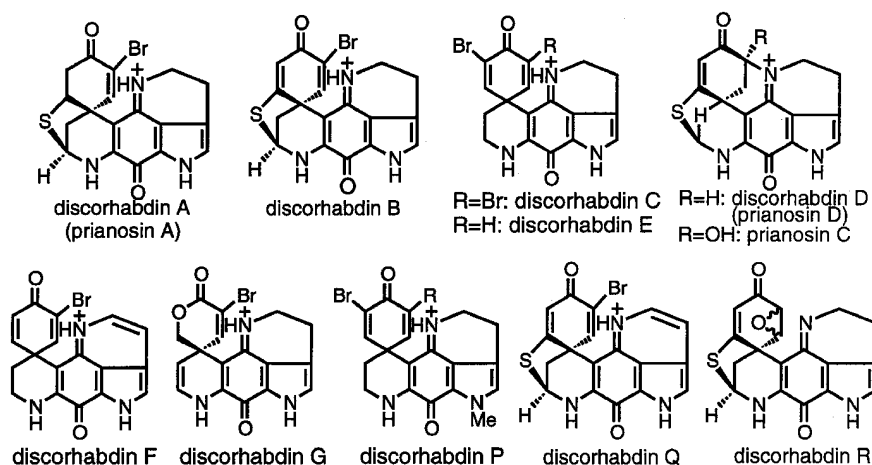


Fig. 4. Antitumor Marine Alkaloids, Discorhabdins

dine (III) bis(trifluoroacetate) (PIFA) を用い、フェノール類の酸化を含め様々な新規反応を開発しその多様な反応性を明らかにした。²¹⁾ 超原子価ヨウ素試薬を用いるフェノール類の酸化反応については著者を含めいくつかのグループにより研究されているが、いずれの場合にもフェノール性水酸基と超原子価ヨウ素試薬のヨウ素中心が反応した中間体 (E) に水やアルコールなどの求核剤が分子間あるいは分子内で反応し、キノン類やシクロヘキサジエノン類を与えることが見出された。特に極性が大きくて求核性の少ない溶媒中で反応を行えば、溶媒が反応しないで共存させた求核剤が選択的に反応する。著者らは溶媒として CH_3CN や、特に $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ や

(CF_3)₂CHOH を用いると分子間及び分子内に存在する求核種の反応が容易に収率良く進行することを明らかにした (Chart 24).²²⁾

上記反応を利用して著者らは既に抗腫瘍性海洋天然物ディスコハブディン C,²³⁾ (+)-マリチジン²⁴⁾ や (+)-ガラタミンの全合成を達成した (Chart 25).²⁵⁾

4-2. 超原子価ヨウ素試薬を用いる *p*-及び *o*-置換フェノールエーテル類への分子間求核種導入反応

著者は *p*-及び *o*-置換フェノールエーテル類と PIFA との反応において、溶媒やルイス酸の選択により超原子価ヨウ素試薬が 1 電子酸化剤として働き、芳香族カチオンラジカル種 (F) を発生させるこ

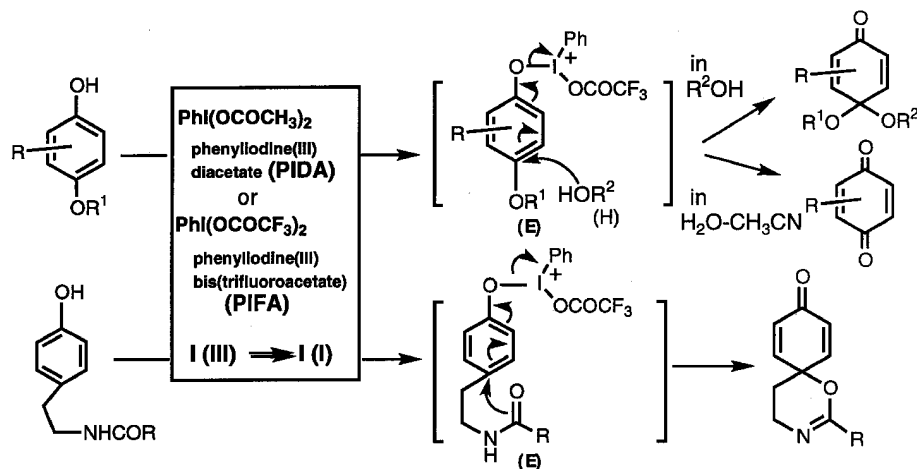


Chart 24

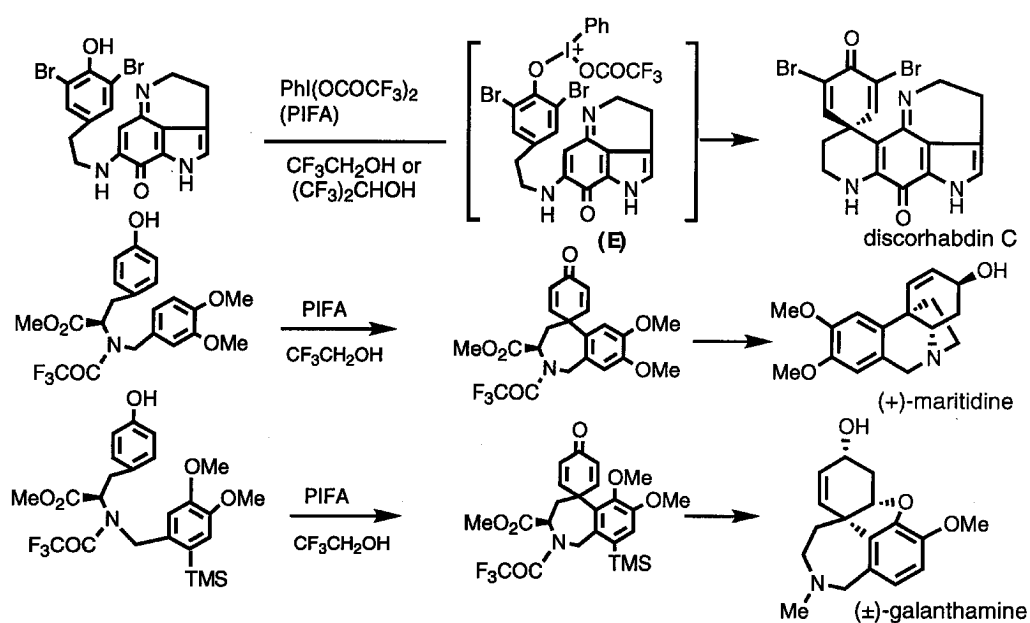


Chart 25

とを見出した.²⁶⁾ すなわち, 高極性で求核性の低い溶媒である $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ や $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ 中あるいは PIFA を $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ や TMSOTf の添加により活性化すると, 種々の求核種が直接芳香環へ導入できることを明らかにした. 代表的な例として *p-t*-ブチルアニソールと PIFA の反応を Fig. 5 に示した.

求核種として TMSN_3 ,^{26,27)} TMSOAc ,²⁶⁾ β -ジカルボニル化合物,²⁸⁾ TMSSCN ,²⁹⁾ ArSH ³⁰⁾ を導入することに成功した (Chart 26). 反応は芳香環から PIFA への 1 電子移動 (SET) の結果生じるカチオンラジカル中間体を経て進行することを UV 並びに ESR スペクトルなどを用いて証明した.

4-3. フェノールエーテル類の分子内求核種導入反応を利用する各種複素環化合物の合成 上記反応の分子内反応への展開を検討した結果, 側鎖末端にアリール基, アジド基, ベンジルチオ基並びに β -ジカルボニル基を持つフェノールエーテル類から環状ビアリール類, キノンイミン類, 含硫黄複素環化合物類, β -ジケトスピロ化合物類へと各々収率良く変換できた. 側鎖末端にアリール基を有するフェノールエーテル類 (**53**) は, CH_2Cl_2 中 2 当量の $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ で活性化した PIFA と反応させると容易にビアリール化合物 (**54**) を与えた. 通常この型の反応には $\text{Ti}(\text{OAc})_3$, VOF_3 や電解酸化が用いられ, 収

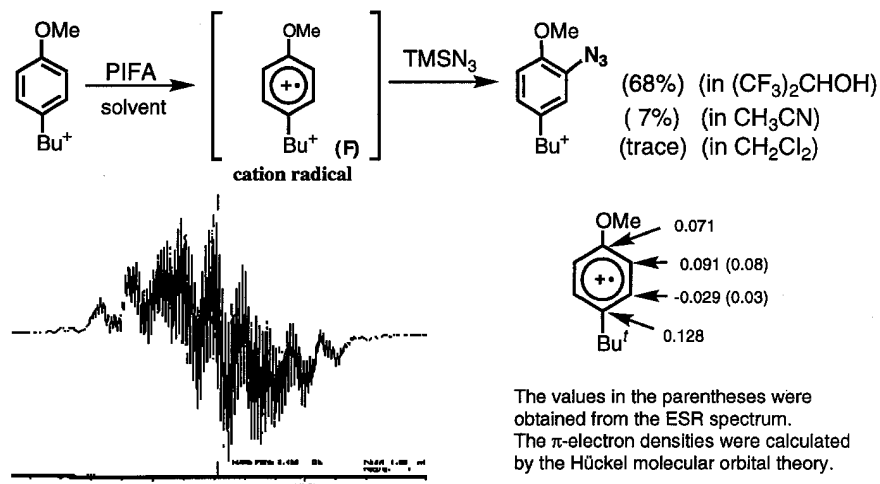


Fig. 5. Generation of Cation Radical

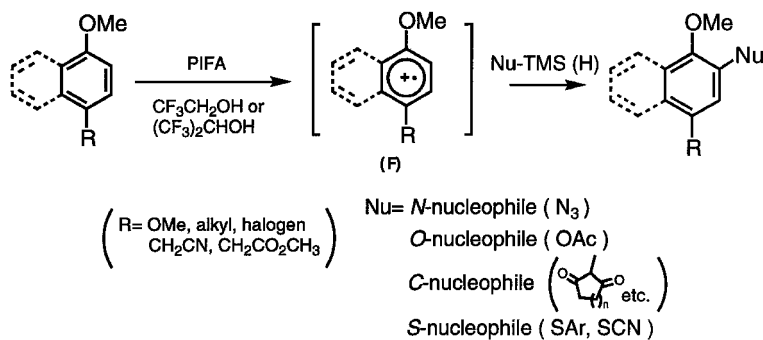


Chart 26

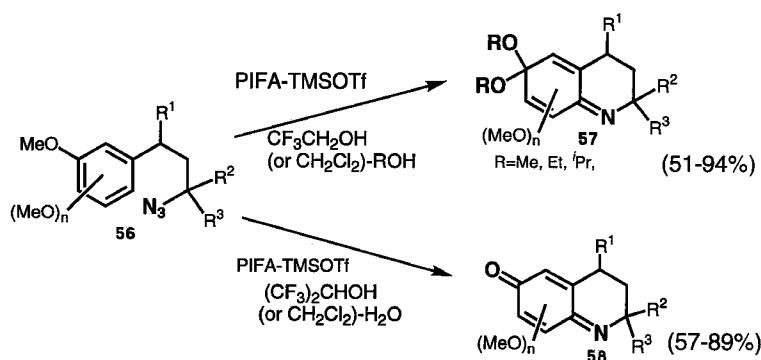
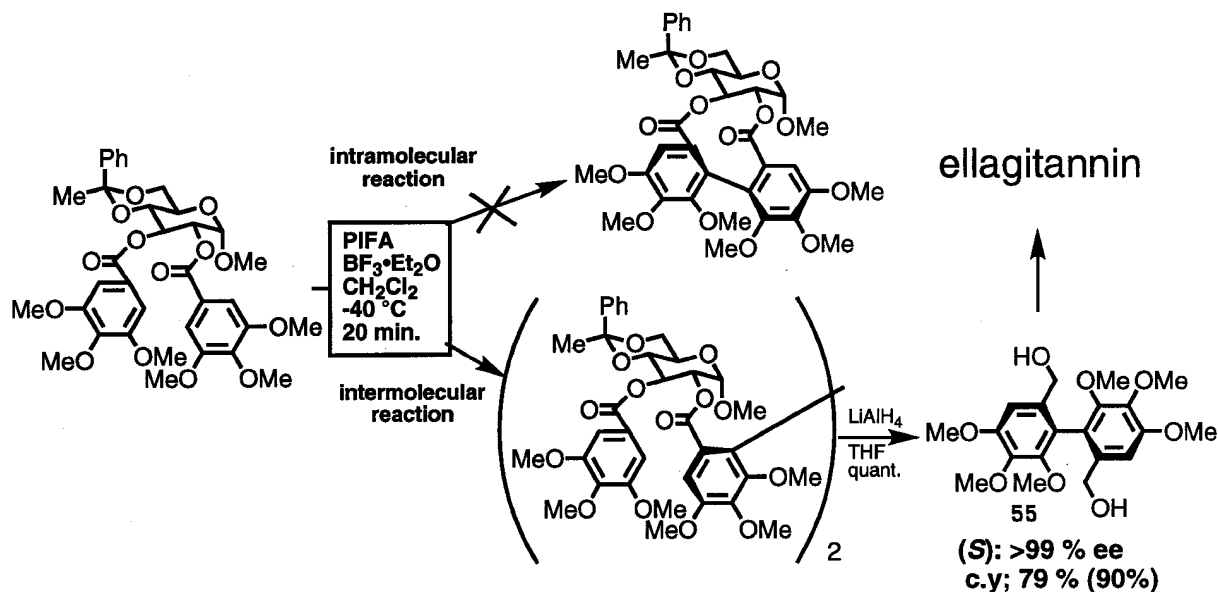
率も良くない場合が多いが、本反応では種々の **53** で高収率で進行した (Table 1).³¹⁾
 光学活性な糖をキラルテンプレートとして用いる

と、キラルピアリール化合物 (**55**) が収率良く高い ee 値で得られた (Chart 27).³²⁾

Table 1. Biaryl Coupling of Phenol Ether Derivatives (**53**)

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	n	X	Yield (%)
OMe	H	OMe	OMe	H	1	CH ₂	91 ^{a)}
-OCH ₂ O-		-OCH ₂ O-		H	1	CH ₂	91
OMe	OMe	OMe	OMe	H	1	CH ₂	99
OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	1	CH ₂	92
OMe	OMe	OMe	OTBS	H	1	CH ₂	75
OMe	H	OMe	OMe	H	2	NCOCF ₃	89
OMe	OMe	OMe	OMe	H	2	NCOCF ₃	68
-OCH ₂ O-		-OCH ₂ O-		H	1	NCOCF ₃	94
OMe	OMe	OMe	OMe	H	1	NCOCF ₃	85
OMe	OMe	OMe	OMe	OMe	1	NCOCF ₃	85

cf. a) PIFA in (CF₃)₂CHOH (63%), in CH₂Cl₂ (25%), PIFA-BF₃·Et₂O in CH₂Cl₂ (91%)



側鎖末端アジド求核種を *p*-位に有するフェノールエーテル類 (**56**) は、分子内イミン形成反応を起こし、反応系内にメタノールが存在するとキノンジメチルアセタール (**57**) が得られ、反応系内に少量の水が存在するとキノンモノイミン (**58**) が各々収率良く得られた (Chart 28).³³⁾

側鎖にベンジルチオアルキル基を有するフェノールエーテル類 (**59**) は、分子内スルフェニル化反応を起こしてスルホニウム塩を生じ、続いてメチルアミンのような弱い塩基で処理すると収率良く含硫黄複素環化合物 (**60**) が得られた (Table 2).³⁴⁾

ごく最近、Table 1 に示した **53** の分子内ビアリール化反応において PIFA とヘテロポリ酸 (HPA) を用いて CH_3CN 中で反応させると、PIFA/ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ の条件よりもさらに容易に進行しほぼ定量的に **54** を与えることを見出した。³⁵⁾

Table 2. Cyclization of Substituted Phenol Ethers (**59**) Bearing an Alkyl Sulfide Sidechain

Entry	<i>n</i>	R ¹	R ²	R ³	Yield (%)
1	1	MeO	H	H	98
2	2	MeO	H	H	89
3	3	MeO	H	H	53
4	2	MeO	H	Me	93
5	1	H	H	H	98
6	2	H	H	H	93
7	1	MeO	MeO	H	96
8	2	MeO	MeO	H	81

4-4. 超原子価ヨウ素試薬を用いる(±)-マカルバミン **F** (**61**) の全合成 マカルバミン **F** (**61**) は最近、単離構造決定された新しいタイプの海洋性アル

カロイドであり、特徴的な *N,S*-アセタール構造を有し、強力な細胞毒性並びに DNA トポイソメラーゼ II への阻害作用も示す興味深い化合物である。³⁶⁾ その強い生物活性と特異な構造から新規抗腫瘍リード化合物として興味を持たれ、全合成研究が世界中で活発に展開されているが成功には至っていなかった。著者は既にキノンモノイミンや含硫黄複素環の新合成法を確立したので、本類似反応を利用する **61** の全合成研究を行った。逆合成ルートを Chart 29 に示した。

まず、インドロキノン部の合成は以下のように行った。インドールからヒドロキシエチル体 (**62**) を得、ヨード体からアジド体 (**63**) に変換した。インドールの 1 位窒素を保護した後、PIFA-TMSOTf を用いるイミノキノン生成反応を行い目的の 1 位置換及び無置換体 (**64**) を得た (Chart 30)。³⁷⁾

一方、2,3-ジヒドロベンゾチオフェン部 (**66**) は Table 2 に示したようにベンジルチオエチルフェ

ノールエーテル体 (**65**) に PIFA-BF₃·Et₂O を用いる分子内スルフェニル化反応を行い、続いて脱ベンジル化して合成した。2-アジド体 (**67**) は PhI=O と TNSN₃ の組み合わせ試薬により得、接触還元により 2-アミノ体 (**68**) とし、インドロキノン体 (**64a**) との反応により (±)-マカルバミン F (**61**) の最初の全合成を達成した (Chart 31)。³⁸⁾

4-5. ディスコハブディン A (**69**) の全合成
1980 年代後半に単離された含硫黄海洋性アルカロイドであるディスコハブディン A (**69**), B, D, Q, R などはピロロイミノキノン骨格、スピロ環それに不安定な *N,S*-アセタールが縮環した特異な構造を有し、強い細胞毒性を示すことからマカルバミン F (**61**) と同様に新規抗腫瘍リード化合物として強い関心を持たれているが,³⁹⁾ 全合成の完成例は皆無であった。この理由として、特異な縮環 *N,S*-アセタール部分の構築が非常に困難であることが考えられる。著者はこれらの中でも特に強い抗腫瘍活性を示

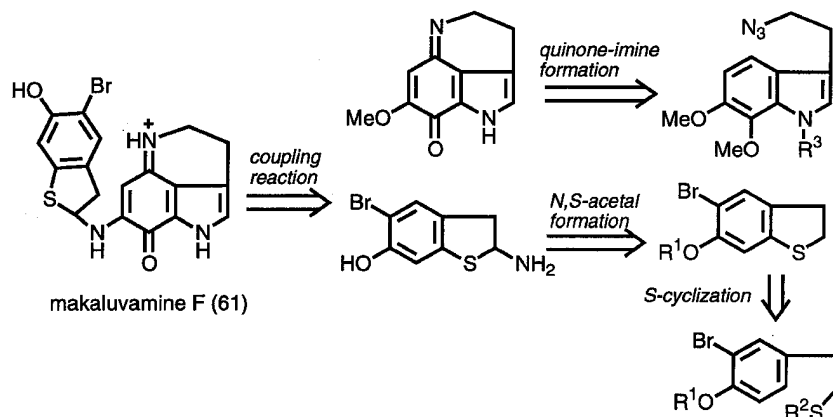


Chart 29

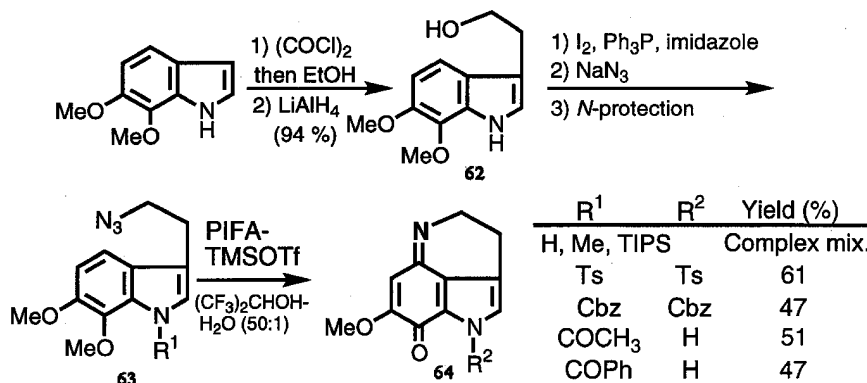


Chart 30

し、構造が複雑な **69** をターゲットに選びその全合成に着手した。**69** の全合成においては、特徴的な *N,S*-アセタールを含むスピロ環の構築が鍵となる。著者は逆合成ルートとして、最近当研究室で全合成を達成した同族アルカロイドであるマカルバミン F (**61**) からのスピロ閉環反応により縮環 *N,S*-アセタールを含むスピロ骨格を構築する経路 (route A) と、先にスピロジエノン骨格を形成後、硫黄原子を導入し、最後にスピロジエノンへの分子内 1,4-付加反応により架橋構造を構築する経路 (route B) を考えた。まず、生合成的にも妥当と思われる route A⁴⁰ による合成を検討した。しかし、このルートでは閉環の際に、スルフィド部位、アミノイミノキノン部位、フェノール性水酸基と多くの活性部位を有するためか、反応の制御が難しく目的物を

全く得ることができなかった (Chart 32)。

そこで著者は最後に硫黄原子を導入して架橋させる route B の検討を開始し、まず、縮環 *N,S*-アセタールを含むスピロコア構造の構築を目指し、**69** のナフトキノンモデル化合物の合成研究を行った。その結果、市販のチロシンメチルエステルから短工程で硫黄官能基導入の足掛かりとなる *N,O*-アセタール体 (**70**) を構築した後、チオ酢酸カリウムとの反応により *N,S*-アセタール体 (**71**) へと変換し、続くアセチル基の脱保護に伴う分子内 1,4-付加反応により **69** のコア化合物 (**72**) の構築に成功した (Chart 33)。

モデルの系と同様、チロシンメチルエステル塩酸塩 (**73**・塩酸塩) と既に合成法を確立しているピロロイミノキノン (**64a**) とのカップリング反応は容易

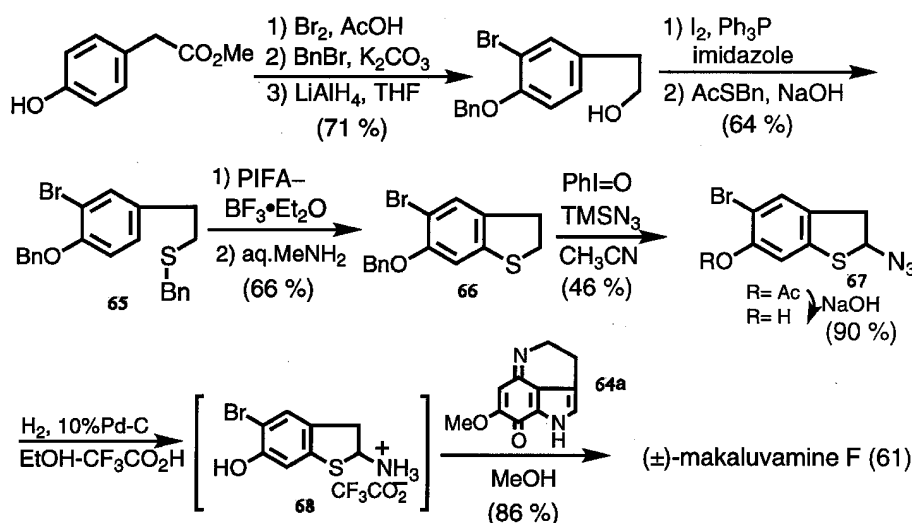


Chart 31

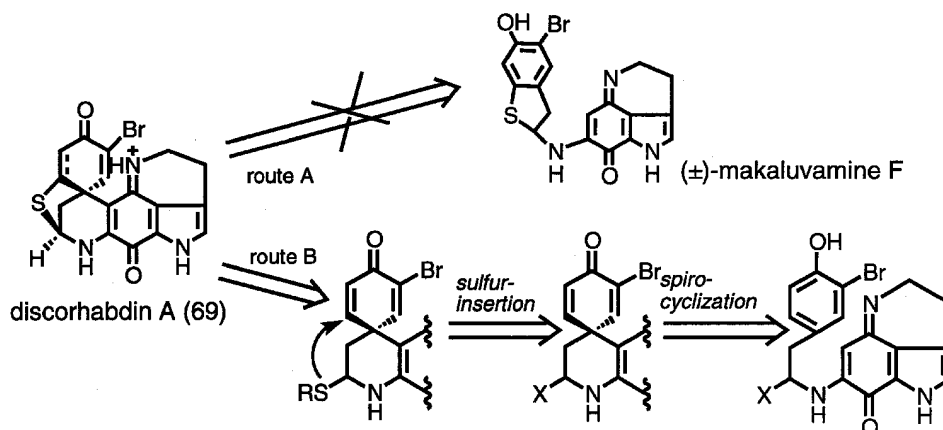


Chart 32

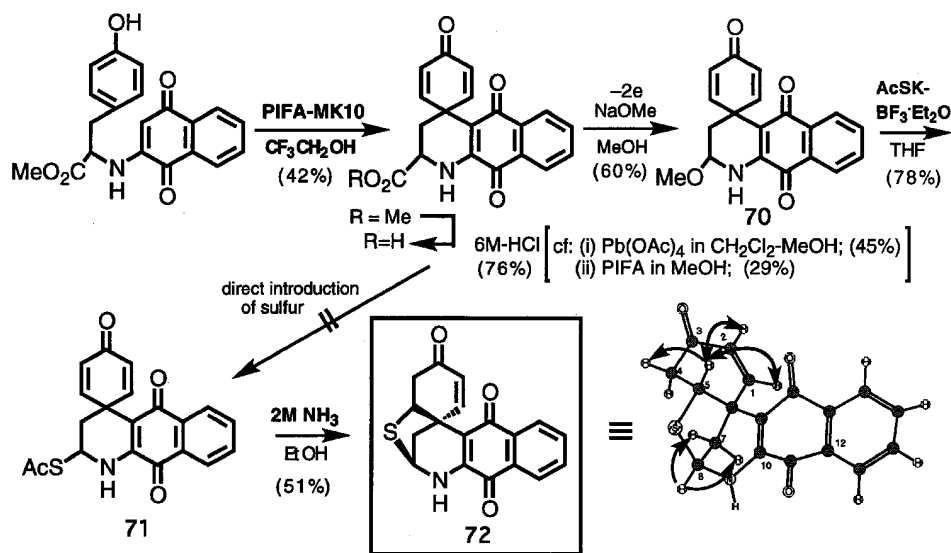


Chart 33

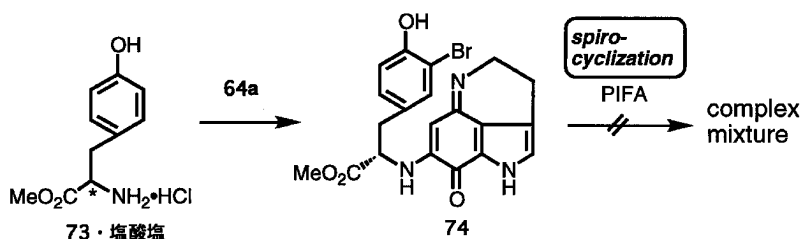


Chart 34

に進行し、対応する付加脱離体(74)を与えた。これに対し PIFA によるスピロ閉環反応を行ったが、予想に反してスピロジエノン体を得ることができなかった (Chart 34)。

そこで、(L)-73・塩酸塩から 5 工程を経て、(L)-チロシノールの *tert*-ブチルジメチルシリルエーテル体(75)を得、64a とカップリング後 PIFA 処理するとスピロジエノン体(76)を 1.5 : 1 のジアステレオ混合物として得ることができた。76 を脱シリル化後四酢酸鉛により処理すると *N,O*-アセタール体(77)を与えた。77・HBr-酢酸存在下で *p*-メトキシベンジルチオール (*p*-MeOBnSH) と反応させると、硫黄官能基の導入、続く 1,4-付加反応が一挙に進行し縮環 *N,S*-アセタールを含むスピロ体(78)を得ることができた。78 の脱トシル化によりジアステレオマーの混合物であるが 69 を得ることに成功した (Chart 35)。⁴¹⁾

最近、我々は超原子価ヨウ素試薬を用いた生物活性天然物の合成研究について詳しく総説としてまと

めているので、参照されたい。⁴²⁾

5. 超原子価ヨウ素試薬を用いる環境調和型反応の開発

5-1. 低活性超原子価ヨウ素試薬のミセル反応場での活性化

PIFA や PIDA に比べ、 $\text{PhI}=\text{O}$ は溶解性、反応性共に低いポリマー状の試薬で化学量論量以上のルイス酸による活性化が必要なため適用に制限があった。著者は $\text{PhI}=\text{O}$ がカチオン性界面活性剤セチルトリメチルアンモニウムブロミド ($\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{N}^+\text{Me}_3\text{Br}^-$, CTAB) の触媒量の添加によりミセル反応場で顕著に活性化されることを見出し、中性緩やかな条件下、水から非極性溶媒 (*n*-ヘキサン、トルエンなど) まで幅広い溶媒中での使用を可能とした。⁴³⁾

5-2. PhIO_2 を用いるミセル反応場でのスルフィド類の触媒的不斉酸化反応

ミセル反応場におけるヨウ素試薬の活性化の不斉酸化反応への応用を検討した結果、溶解性、反応性が極めて低い 5 価の超原子価ヨウ素試薬である PhIO_2 を用いて CTAB 逆

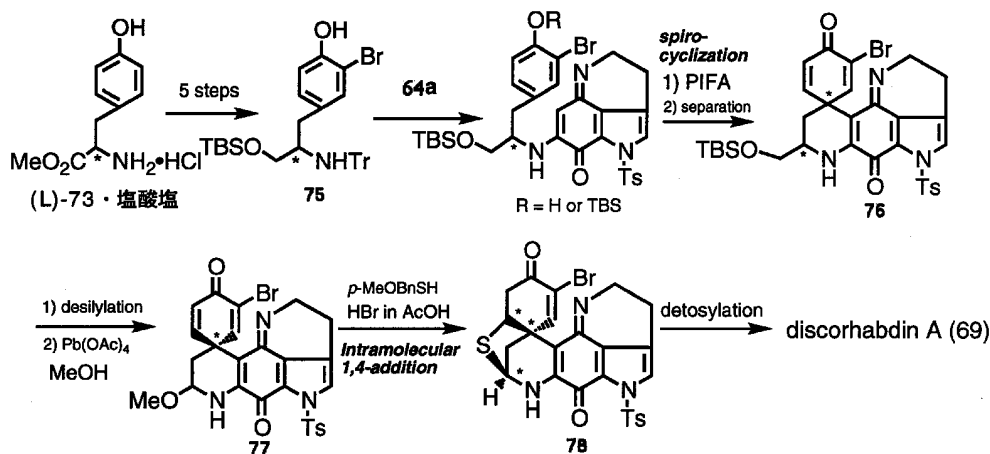


Chart 35

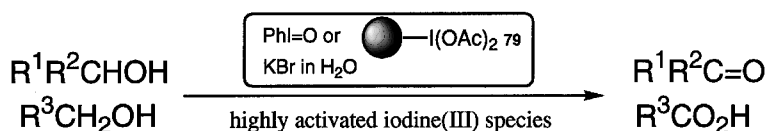


Chart 36

相ミセル（含水トルエン中）へ酒石酸誘導体を添加することにより、スルフィド類からスルホキシド類への触媒的不斉酸化反応が比較的良好な光学収率で進行することを見出した。⁴⁴⁾

5-3. ポリマー担持型超原子価ヨウ素試薬を用いるアルコール類酸化反応 水中で超原子価ヨウ素試薬に触媒量の KBr を添加するだけで 3 価のヨウ素試薬の反応性を顕著に高めることに成功し、アルコール類の酸化反応が収率良く進行した。⁴⁵⁾ また、本反応をポリマー担持型ジアセトキシオードベンゼン (PSDIB) (79) に応用し、簡便かつクリーンな酸化反応を実現することができた (Chart 36)。⁴⁶⁾

超原子価ヨウ素試薬を用いる反応は、我々が研究に着手した頃は合成化学的に有用なものは少なかったが、最近是非常によく用いられている。現在、ポリマー担持型ヨウ素試薬を用いてリサイクル可能な環境に優しい反応プロセスの開発も行われ、また日本が世界有数のヨウ素生産大国であることも相まって、今後ますますその有用性が増すものと考えている。

6. おわりに

天然物由来の医薬品が歴史的に非常に有用であることは衆知のことであり、古くからアルカロイド、抗生物質等天然由来の生物活性化合物が医薬品やそ

のリード化合物の供給源として重要視されてきた。実際にも、現在世界中の最も売り上げの高い医薬品の半分以上が天然由来の生物活性物質である。このように天然由来の活性化合物から医薬品を創生する方法論は非常によく知られているが、天然物合成研究から創薬研究を行うには大量の化合物を必要とするために時間や費用がかかりすぎ、供給量が十分確保できる発酵法により得られる化合物を用いる合成研究を除いて、企業でも大学でもほとんど行われてこなかったと言っても過言ではない。特に天然物合成研究者の大半は複雑な化合物の全合成の達成というアカデミックな面のみに精力を費やし、極微量の目標天然物の全合成の達成と同時に研究が終結し、それ以上の進展はなく、貴重な研究成果を活用していないという状況が続いてきた。しかし、近年各種分析技術の進展、コンビナトリウム合成やハイスループットスクリーニングなどの薬効の評価システムの開発、コンピュータによるドッキングスタディー、さらには受容体として蛋白質の高次構造を考えるプロテオミクスなどが飛躍的に進展し、天然物合成化学者が他の分野の研究者達と協力して創薬のために分子設計に真正面から取り組むことができる背景が整ってきた。

著者らは有用な生物活性を有するが複雑な構造を

してかつ微量しか得られない生物活性化合物の全合成研究を行うと共に、その短工程合成ルートや環境に優しい新反応を開発して高効率合成を計り、標的化合物の比較的大量合成が可能な合成法を確立することを目的としている。さらに著者は自分達で合成した天然物、合成中間体、誘導体、アナログ体を薬効評価し、コンピュータ技術を駆使して分子設計により創薬先導化合物を見出し、精力的に他分野の研究者と共同で創薬研究を行っているところである。

謝辞 上述の研究を遂行するに際し、終始温かい御激励を賜りました恩師故田村恭光先生（大阪大学名誉教授）、故ジョージ・ビューキ先生（米国・元マサチューセッツ工科大学教授）並びに池田正澄先生（現京都薬科大学学長）に深甚の謝意を表します。また、激励や研究助成でお世話になりました北川勲先生（大阪大学名誉教授）、大石 武先生（元明治薬科大学学長）に心より感謝致します。

本研究は大阪大学大学院薬学研究科分子合成化学分野において展開されたものであり、助教授の藤岡弘道博士、助手の赤井周司博士と当麻博文博士並びに旧職員の春田純一博士（現日本たばこ創薬研究所長）に深謝します。さらに、分子合成化学研究室で私と苦楽を共にして頑張って博士の学位を取得した和田昭盛博士（神薬大助教授）、佐生 学博士（エーザイ・研）、津越光喜博士（藤本化学・研）、案浦洋一博士（サントリー・生医研）、田村 修博士（金沢大薬助教授）、矢倉隆之博士（京薬大講師）、奥仲隆一博士（藤本化学・研）、桐原正之博士（静工大助教授）、前田ひろし博士（住化ファインケム・研）、柴田哲男博士（富医薬大講師）、北垣伸治博士（金沢大薬講師）、北川英俊博士（日本新薬・研）、高田 威博士（三共・研）、武田良文博士（神薬大講師）、藤田繁和博士（大塚製薬・研）、松儀真人博士（阪大工助手）、飯尾清誠博士（日本たばこ・研）、吉田 裕博士（塩野義・研）、有澤光弘博士（千葉大薬助手）、五反田建徳博士（三共・研）、江木正浩博士（カンザス大）、永富康司博士（萬有・研）、滝澤 忍博士（阪大産研助手）、中 忠篤博士（ピッツバーグ大）、樋口和宏博士（明薬大助手）、村田健司博士（サントリー・生医研）、武部 靖博士（ケミカルソフト・研）及び70数名の修士学位取得者、海外からの博士研究員のDr. Ramesh N. G., Dr.

Anilkumar G., Dr. Whelan B., Dr. Eichhorn J., Dr. Fang D., そして多くの優れた学生、教室員諸氏に感謝の意を表したい。

REFERENCES

- 1) Tamura Y., Kita Y., *J. Synth. Org. Chem. Japan*, **46**, 205–217 (1988).
- 2) Fujioka H., Kita Y., *Studies in Natural Products Chemistry*, **14**, 469–516 (1994) and references cited therein.
- 3) Tamura Y., Wada A., Sasho M., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4283–4286 (1981).
- 4) Tamura Y., Wada A., Sasho M., Kita Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2691–2697 (1983).
- 5) Tamura Y., Wada A., Sasho M., Fukunaga K., Maeda H., Kita Y., *J. Org. Chem.*, **47**, 4376–4378 (1982).
- 6) Tamura Y., Sasho M., Nakagawa K., Tsugoshi M., Kita Y., *J. Org. Chem.*, **49**, 473–478 (1984).
- 7) Kita Y., Okunaka R., Honda T., Shindo M., Taniguchi M., Kondo M., Sasho M., *J. Org. Chem.*, **56**, 119–125 (1991).
- 8) Kita Y., Iio K., Okajima A., Takeda Y., Kawaguchi K., Whelan B. A., Akai S., *Synlett*, 292–294 (1998).
- 9) Ramesh N. G., Iio K., Okajima A., Akai S., Kita Y., *Chem. Commun.*, 2741–2742 (1998).
- 10) Iio K., Ramesh N. G., Okajima A., Higuchi K., Fujioka H., Akai S., Kita Y., *J. Org. Chem.*, **65**, 89–95 (2000).
- 11) Tamura Y., Sasho M., Akai S., Wada A., Kita Y., *Tetrahedron*, **40**, 4539–4548 (1984).
- 12) Tamura Y., Sasho M., Akai S., Kishimoto H., Sekihachi J., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 195–198 (1986).
- 13) Tamura Y., Sasho M., Akai S., Kishimoto H., Sekihachi J., Kita Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1405–1412 (1987).
- 14) Tamura Y., Sasho M., Ohe H., Akai S., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1549–1552 (1985).
- 15) Tamura Y., Akai S., Kishimoto H., Kirihara M., Sasho M., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4583–4586 (1987).
- 16) Tamura Y., Akai S., Kishimoto H., Sasho M., Kirihara M., Kita Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3897–3914 (1988).
- 17) Tamura Y., Annoura H., Yamamoto H.,

- Kondo Y., Kita Y., Fujioka H., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5709–5712 (1987).
- 18) Fujioka H., Yamamoto H., Kondo H., Annoura H., Kita Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1509–1511 (1989).
- 19) Fujioka H., Yamamoto H., Annoura H., Miyazaki M., Kita Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1872–1876 (1990).
- 20) Fujioka H., Yamamoto H., Annoura H., Maeda H., Kita Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 32–35 (1992).
- 21) Kita Y., Maeda H., Kirihara M., Fujii Y., Nakajima T., Yamamoto H., Fujioka H., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7173–7174 (1990).
- 22) Kita Y., Maeda H., Kirihara M., Fujii Y., Nakajima T., Yamamoto H., Tamura Y., Fujioka H., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 61–65 (1992).
- 23) Kita Y., Maeda H., Omori K., Okuno T., Tamura Y., *Synlett*, 273–274 (1993).
- 24) Kita Y., Maeda H., Takahashi F., Fukui S., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 410–412 (1993).
- 25) Kita Y., Maeda H., Takahashi F., Fukui S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2639–2649 (1993).
- 26) Kita Y., Maeda H., Omori K., Okuno T., Tamura Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2999–3005 (1993).
- 27) Tamura Y., Kirihara M., Sasho M., Akai S., Sekihachi J., Okunaka R., Kita Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1474–1476 (1987).
- 28) Kirihara M., Kita Y., *Heterocycles*, **46**, 705–726 (1997).
- 29) Tamura Y., Kirihara M., Sekihachi J., Okunaka R., Mohri S., Tsugoshi M., Akai S., Sasho M., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3971–3974 (1987).
- 30) Kita Y., Kirihara M., Sekihachi J., Okunaka R., Sasho M., Mohri S., Honda T., Akai S., Tamura Y., Shimooka K., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1836–1843 (1990).
- 31) Pandey R. C., Toussaint M. W., Stroshane R. M., Kalita C. C., Aszalos A. A., Garretson A. L., Wei T. T., Byrne K. M., Geoghegan Jr. R. F., White R. J., *J. Antibiot.*, **34**, 1389–1401 (1981).
- 32) W. -Pickle D. J., Byrne K. M., Pandey R. C., White R. J., *J. Antibiot.*, **34**, 1402–1407 (1981).
- 33) Latham M. D., King C. K., Gorycki P., Macdonald T. L., Ross W. E., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **24**, 167–171 (1989).
- 34) Dalal N. S., Shi X., *Biochemistry*, **28**, 748–750 (1989).
- 35) Boger D. L., Hüter O., Mbiya K., Zhang M., *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 11839–11849 (1995).
- 36) Kita Y., Yasuda H., Tamura O., Tamura Y., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1813–1816 (1984).
- 37) Kita Y., Okunaka R., Honda T., Shindo M., Tamura O., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3995–3998 (1989).
- 38) Kita Y., Ueno H., Kitagaki S., Kobayashi K., Iio K., Akai S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 701–702 (1994).
- 39) Akai S., Iio K., Takeda Y., Ueno H., Kita Y., *Synlett*, 310–312 (1997).
- 40) Kita Y., Okunaka R., Honda T., Kondo M., Tamura O., Tamura Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2106–2114 (1991).
- 41) Kita Y., Takeda Y., Iio K., Yokogawa K., Takahashi K., Akai S., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7545–7548 (1996).
- 42) Akai S., Takeda Y., Iio K., Takahashi K., Fukuda N., Kita Y., *J. Org. Chem.*, **62**, 5526–5536 (1997).
- 43) Kita Y., Iio K., Kawaguchi K., Fukuda N., Takeda Y., Ueno H., Okunaka R., Higuchi K., Tsujino T., Fujioka H., Akai S., *Chem. A Eur. J.*, **6**, 3897–3905 (2000).
- 44) Kita Y., Kitagaki S., Yoshida Y., Mihara S., Fang D., Kondo M., Okamoto S., Imai R., Akai S., Fujioka H., *J. Org. Chem.*, **62**, 4991–4997 (1997).
- 45) Kita Y., Yoshida Y., Kitagaki S., Mihara S., Fang D., Furukawa A., Higuchi K., Fujioka H., *Tetrahedron*, **55**, 4979–4998 (1999).
- 46) Kita Y., Furukawa A., Futamura J., Higuchi K., Ueda K., Fujioka H., *Tetrahedron*, **57**, 815–825 (2001).
- 47) Kita Y., Furukawa A., Futamura J., Higuchi K., Ueda K., Fujioka H., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 2133–2136 (2000).
- 48) Kita Y., Akai S., Fujioka H., *J. Synth. Org. Chem. Japan*, **56**, 963–974 (1998).
- 49) Kita Y., Higuchi K., Yoshida Y., Iio K., Kitagaki S., Akai S., Fujioka H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 683–686 (1999).

- 50) Kita Y., Akai S., Fujioka H., *Gendai Kagaku*, **36**, 102–116 (2000).
- 51) Kita Y., Higuchi K., Yoshida Y., Iio K., Kitagaki S., Ueda K., Akai S., Fujioka H., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 3214–3222 (2001).
- 52) Akai S., Tsujino T., Fukuda N., Iio K., Takeda Y., Kawaguchi K., Naka T., Higuchi K., Kita Y., *Org. Lett.*, **3**, 4015–4018 (2001).
- 53) Kita Y., Ueda K., Maruyama M., Higuchi K., Fujioka H. (in preparation).
- 54) Kita Y., Yakura T., Tohma H., Kikuchi K., Tamura Y., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1119–1120 (1989).
- 55) Knölker H. J., Boese R., Hartmann K., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 1678–1679 (1989).
- 56) Kubiak G. G., Confalone P. N., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3845–3848 (1990).
- 57) Izawa T., Nishiyama S., Yamamura S., *Tetrahedron*, **50**, 13593–13600 (1994).
- 58) White J. D., Yager K. M., Yakura T., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1831–1838 (1994).
- 59) Sadanandan E. V., Pillai S. K., Lakshmikantham M. V., Billimoria A. D., Culpepper J. S., Cava M. P., *J. Org. Chem.*, **60**, 1800–1805 (1995).
- 60) Peat A. J., Buchwald S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 1028–1030 (1996).
- 61) Robert D., Joule J. A., Bros M. A., Alvarez M., *J. Org. Chem.*, **62**, 568–577 (1997).
- 62) Kita Y., Watanabe H., Egi M., Saiki T., Fukuoka Y., Tohma H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 635–636 (1998).
- 63) Aubart K. M., Heathcock C. H., *J. Org. Chem.*, **64**, 16–22 (1999).
- 64) Tamura Y., Yakura T., Haruta J., Kita Y., *J. Org. Chem.*, **52**, 3927–3930 (1987).
- 65) Kita Y., Tohma H., Kikuchi K., Inagaki M., Yakura T., *J. Org. Chem.*, **56**, 435–438 (1991).
- 66) Kita Y., Okunaka R., Kondo M., Tohma H., Inagaki M., Hatanaka K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 429–430 (1992).
- 67) Kita Y., Yakura T., Tohma H., Kikuchi K., Tamura Y., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1119–1120 (1989).
- 68) Tamura Y., Yakura T., Tohma H., Kikuchi K., Kita Y., *Synthesis*, 126–127 (1989).
- 69) Kita Y., Takeda Y., Okuno T., Egi M., Iio K., Kawaguchi K., Akai S., *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 1887–1890 (1997).
- 70) Kita Y., Tohma H., Kikuchi K., Inagaki M., Yakura T., *J. Org. Chem.*, **56**, 435–438 (1991).
- 71) Kita Y., Tohma H., Inagaki M., Hatanaka K., Kikuchi K., Yakura T., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2035–2038 (1991).
- 72) Kita Y., Tohma H., Inagaki M., Hatanaka K., Yakura T., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 2175–2180 (1992).
- 73) Kita Y., Takada T., Ibaraki M., Gyoten M., Mihara S., Fujita S., Tohma H., *J. Org. Chem.*, **61**, 223–227 (1996).
- 74) Kita Y., Takada T., Gyoten M., Tohma H., Zenk M. H., Eichhorn J., *J. Org. Chem.*, **61**, 5857–5864 (1996).
- 75) Eichhorn J., Takada T., Kita Y., Zenk M. H., *Phytochemistry*, **49**, 1037–1047 (1998).
- 76) Kita Y., Arisawa M., Gyoten M., Nakajima M., Hamada R., Tohma H., Takada T., *J. Org. Chem.*, **63**, 6625–6633 (1998).
- 77) Arisawa M., Tohma H., Kita Y., *Yakugaku Zasshi*, **120**, 1061–1073 (2000).
- 78) Kita Y., Tohma H., Hatanaka K., Takada T., Fujita S., Mitoh S., Sakurai H., Oka S., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3684–3691 (1994).
- 79) Kita Y., Takada T., Tohma H., *Pure & Appl. Chem.*, **68**, 627–630 (1996).
- 80) Kita Y., Tohma H., Inagaki M., Hatanaka K., Yakura T., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4321–4324 (1991).
- 81) Kita Y., Tohma H., Takada T., Mitoh S., Fujita S., Gyoten M., *Synlett*, 427–428 (1994).
- 82) Arisawa M., Ramesh N. G., Nakajima M., Tohma H., Kita Y., *J. Org. Chem.*, **66**, 59–65 (2001).
- 83) Kita Y., Okuno T., Egi M., Iio K., Takeda Y., Akai S., *Synlett*, 1039–1040 (1994).
- 84) Kita Y., Takada T., Mihara S., Tohma H., *Synlett*, 211–212 (1995).
- 85) Kita Y., Takeda Y., Mihara S., Whelan B. A., Tohma H., *J. Org. Chem.*, **60**, 7144–7148 (1995).
- 86) Kita Y., Takada T., Mihara S., Whelan B. A., Tohma H., *J. Org. Chem.*, **60**, 7144–7148 (1995).
- 87) Kita Y., Gyoten M., Ohtsubo M., Tohma H., Takada T., *Chem. Commun.*, 1481–1482

- (1996).
- 88) Takada T., Arisawa M., Gyoten M., Hamada R., Tohma H., Kita Y., *J. Org. Chem.*, **63**, 7698–7706 (1998).
- 89) Tohma H., Morioka H., Takizawa S., Arisawa M., Kita Y., *Tetrahedron*, **57**, 345–352 (2001).
- 90) Arisawa M., Utsumi S., Nakajima M., Ramesh N. G., Tohma H., Kita Y., *Chem. Commun.*, 469–470 (1999).
- 91) Kita Y., Egi M., Okajima A., Ohtsubo M., Takada T., Tohma H., *Chem. Commun.*, 1491–1492 (1996).
- 92) Kita Y., Egi M., Ohtsubo M., Saiki T., Okajima A., Takada T., Tohma H., *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 241–245 (1999).
- 93) Kita Y., Egi M., Ohtsubo M., Saiki T., Takada T., Tohma H., *Chem. Commun.*, 2225–2226 (1996).
- 94) Hamamoto H., Anilkumar G., Tohma H., Kita Y., *Chem. Commun.*, 450–451 (2002).
- 95) Radisky D. C., Radisky E. S., Barrows L. R., Copp B. R., Kramer R. A., Ireland C. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 1632–1638 (1993).
- 96) Kita Y., Watanabe H., Egi M., Saiki T., Fukuoka Y., Tohma H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 635–636 (1998).
- 97) Tohma H., Egi M., Ohtsubo M., Watanabe H., Takizawa S., Kita Y., *Chem. Commun.*, 173–174 (1998).
- 98) Kita Y., Egi M., Tohma H., *Chem. Commun.*, 143–144, (1999).
- 99) Kita Y., Egi M., Takada T., Tohma H., *Synthesis*, 885–897 (1999).
- 100) Kobayashi J., Cheng J. F., Ishibashi M., Nakamura H., Ohizumi Y., Hirata Y., Sasaki T., Lu H., Clardy J., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4939–4942 (1987).
- 101) Perry N. B., Blunt J. W., Munro M. H. G., *Tetrahedron*, **44**, 1727–1734 (1988).
- 102) Perry N. B., Blunt J. W., Munro M. H. G., Higa T., Sakai R., *J. Org. Chem.*, **53**, 4127–4128 (1988).
- 103) Lill R. E., Major D. A., Blunt J. W., Munro M. H. G., Battershill C. N., Mclean M. G., Baxter R. L., *J. Nat. Prod.*, **58**, 306–311 (1995).
- 104) Tohma H., Harayama Y., Hashizume M., Iwata M., Egi M., Kita Y., *Ang. Chem. Int. Ed.*, **41**, 348–350 (2002).
- 105) Tohma H., Kita Y., *Topics in Current Chemistry*, in press.
- 106) Tohma H., Takizawa S., Watanabe H., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4547–4550 (1998).
- 107) Tohma H., Takizawa S., Watanabe H., Fukuoka Y., Maegawa T., Kita Y., *J. Org. Chem.*, **64**, 3519–3523 (1999).
- 108) Tohma H., Takizawa S., Morioka H., Maegawa T., Kita Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 445–446 (2000).
- 109) Tohma H., Takizawa S., Maegawa T., Kita Y., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 1306–1308 (2000).