

## 生物活性化合物の合成を指向するホスホン酸及びホスフィン酸誘導体の合成

渋谷 皓

## Synthesis of Phosphonic Acids and Phosphinic Acids Derivatives toward to Biologically Active Compounds

Shiroshi SHIBUYA

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

(Received July 12, 2004)

This paper covers recent publications from our laboratory on the synthesis of a variety of phosphonate and phosphinate derivatives. New methods for the enantioselective synthesis of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates were established by Lewis acid-mediated cleavage of homochiral 1,3-dioxaneacetals with  $P(OEt)_3$  and chiral metal ligand-mediated hydrophosphonylation of aldehydes. Two diastereomers of HPmp derivatives were prepared by an application of these methods. The HPmp derivatives were converted to FPmp derivatives but with low diastereoselectivity. Hydrophosphonylation of  $\alpha$ -aminoaldehydes afforded *threo*- and *erythro*- $\beta$ -amino- $\alpha$ -hydroxyphosphonates under chelation and nonchelation controlled conditions, respectively. The asymmetric dihydroxylation of  $\alpha$ ,  $\beta$ -, and  $\beta$ ,  $\gamma$ -unsaturated phosphonates with AD-mix- $\alpha$  and AD-mix- $\beta$  reagents gave  $\alpha$ ,  $\beta$ -, and  $\beta$ ,  $\gamma$ -dihydroxyphosphonates with high enantioselectivity. The method was applied to the kinetic resolution of racemic  $\alpha$ -oxygetated  $\beta$ ,  $\gamma$ -unsaturated phosphonates. Treatment of allyloxymethylphosphonates with the base afforded  $\alpha$ -hydroxyphosphonates *via* the [2,3]-Wittig reaction. *Threo*- and *erythro*- $\beta$ -amino- $\alpha$ -hydroxyphosphinates were obtained with high diastereoselectivity by phosphinylation of  $\alpha$ -aminoaldehydes in the presence of (*R*)- and (*S*)-ALB, respectively. The phosphinylation of  $\alpha$ -oxygenated aldehydes afforded the corresponding  $\alpha$ ,  $\beta$ -dioxxygenated phosphinates, but with low diastereoselectivity. Sphingomyelin analogues containing  $CF_2PO(OH)_2$  were synthesized starting from (*S*)- and (*R*)-Garner aldehyde for the purpose of obtaining potent sphingomyelinase inhibitors. A useful method for the synthesis of  $\alpha$ ,  $\alpha$ -difluorobenzylphosphonates was established based on the cross-coupling reaction of an iodobenzene derivative with  $ZnCuBr_2CF_2PO(OEt)_2$ . The synthetic utility of  $ZnCuBr_2CF_2PO(OEt)_2$  was examined to obtain  $\alpha$ ,  $\alpha$ -difluoromethylenephosphonates. The method was applied to the synthesis of PNP-inhibitory active compounds by combination of the purine base and alcohols containing difluoromethylenephosphonate. The methodology for the  $\beta$ -selective *N*-glycosylation of 2,3-dideoxy glucoside was established by introducing phosphonothioates at the 3-position of glycosyl donors instead of phosphonate. Synthesis of new acyclic nucleotide analogues designed based on the structural modification of ARS2267 is also described. Finally, kiral synthesis of some phosphonates was achieved using lipase through kinetic resolution.

**Key words**—phosphonate; phosphinate; bioisoster;  $\alpha$ ,  $\alpha$ -difluoromethylenephosphonate; nucleotide analogue; *N*-glycosilation

## はじめに

筆者(渋谷 皓)らは生物活性化合物の創製を指向する合成化学を展開させてきたがその一環として、最近、ヘテロ原子団を有するホスホン酸誘導体の合成を検討してきた。<sup>1,2)</sup> 医薬の創製研究において生体内の機能性リン酸エステルの構造修飾が活用さ

れている。<sup>3-6)</sup> ヘテロ原子置換ホスホン酸及びホスフィン酸誘導体はペプチドの加水分解遷移状態のミミックとしてレニン阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤などプロテアーゼ阻害剤の創製に利用されており、<sup>7-9)</sup> また生体内リン酸エステルの非水解性安定バイオアイソスター(生物等配体)として機能することから生物活性化合物の合成に広く利用されている。<sup>10-15)</sup> 本稿ではホスホン酸誘導体及びホスフィン酸の最近の合成例について述べる。紙面の都合上、ジフルオロメチレンホスホン酸誘導体の PTP

東京薬科大学(〒192-0392 八王子市堀の内1432-1)、  
(現、〒193-0845 八王子市初沢町1227-4-A-417)

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

本総説は、平成15年度退官にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

1B 阻害活性, PNP 阻害活性, SMase 阻害活性に関する構造活性相関は述べないが, これらの酵素阻害活性の評価は福岡大学薬学部生化学教室, 占野廣司教授, 添田泰司教授との共同研究によって行われた。

### 1. 水酸基あるいはアミノ基を有するホスホン酸誘導体の合成

**1-1. アルデヒドの不斉ヒドロホスホニル化反応**  
塩基触媒の存在下, アルデヒドを亜リン酸ジアルキルでホスホニル化して  $\alpha$ -ヒドロキシホスホナートを得る反応は Pudovic 反応と呼ばれる。<sup>16)</sup> Pudovic 反応において不斉塩基を用いるとホスホニル化はエナンチオ選択的に進行することが期待される。*o*-ニトロベンズアルデヒドをキニーネの存在下亜リン酸ジエチルと反応させると **1** がエナンチオ選択的に得られる。<sup>17)</sup> 筆者らは酒石酸チタニウムアルコキシド **2**,<sup>18,19)</sup> La-(*R*)-BINOL [(*R*)-LLB],<sup>20-22)</sup> (*R*)-ALB<sup>23,24)</sup> (Fig. 1) などの不斉金属錯体を用いて不斉 Pudovic 反応を検討した。

アルデヒドと亜リン酸ジアルキルとの反応を **2** の存在下で行い (*R*)- $\alpha$ -ヒドロキシホスホナート **3** を 19–53% *ee* で得た。<sup>25-27)</sup> (*R*)-LLB を用いると (*S*)-異性体 **4** が生成し, それらの鏡像過剰率は芳香環上の置換基の電子効果によって変化することが判明した<sup>26)</sup> (Scheme 1)。EuLB, SmLB など他の不斉金属触媒を用いて不斉ホスホニル化反応を検討したがエ

ナンチオ選択性 (8–15% *ee*) は低く (*R*)-LLB が最もよい結果を与えた。(*R*)-LLB 触媒存在下, チオフェンアルデヒドやフランアルデヒドなどヘテロ環アルデヒド誘導体のホスホニル化によりヒドロキシホスホナートを得た。<sup>26)</sup>  $\alpha$ -ヒドロキシホスホナートの絶対配置は Hammerschmidt<sup>28)</sup> が提唱する Mosher 法により決定することができる。アルデヒドを (*2R, 4R*)-ペンタンジオール及び (*2S, 4S*)-ペンタンジオールでアセタール化したホモキラル 1,3-ジオキサンアセタール<sup>29-34)</sup> はキラル補助基でマスクしたアルデヒド等価体であり, ルイス酸存在下求核剤と反応させると C–O 結合は S<sub>N</sub>2 反応で位置選択的に開裂し, キラル補助基を除去すると 2 級アルコールがエナンチオ選択的に合成される。本法は, リン求核種を用いて  $\alpha$ -ヒドロキシホスホナートのエナンチオ選択合成に利用される。TiCl<sub>4</sub> 存在下で, アセタール **5a–c** を P(OEt)<sub>3</sub> と反応させ **6a**

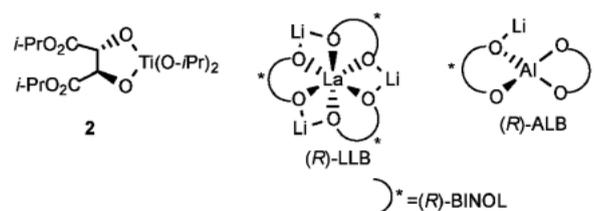
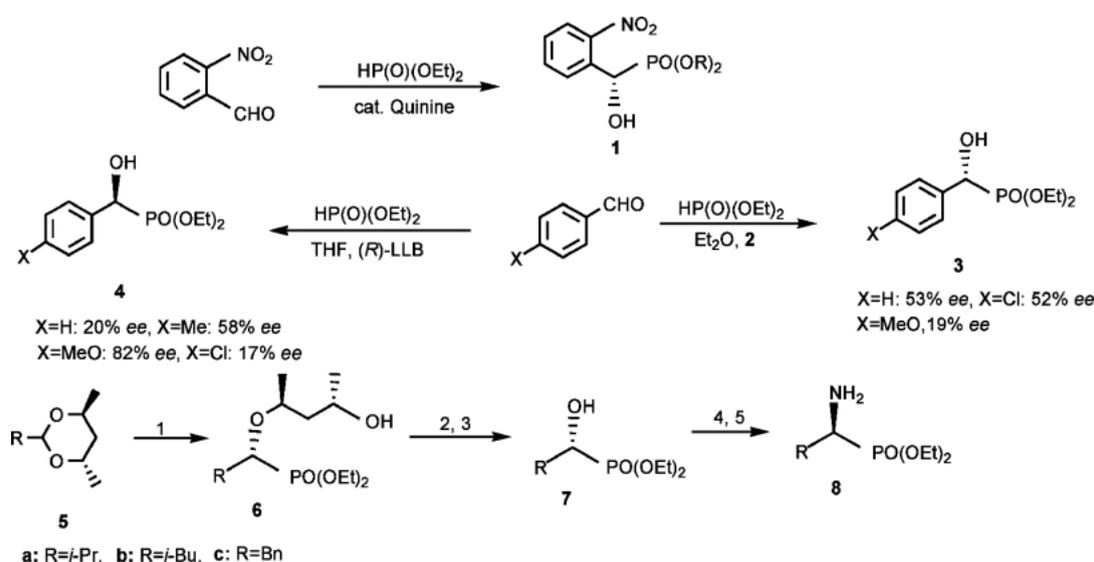


Fig. 1.



#### Reagent and conditions

1. P(OEt)<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub>, -78°C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2h, 2. (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, 3. TsOH,
4. (PhO)<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub>, (EtO<sub>2</sub>CN=)<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P, 5. H<sub>2</sub>/Pd-C

Scheme 1

—cを得、キラル補助基を除去して (*R*)- $\alpha$ -ヒドロキシホスホナート **7a—c** を収率 86—88%, 82—89% *ee* で得た.<sup>35)</sup> **7a—c** を光延反応<sup>36)</sup>の条件下、ジフェニルホスホリルアジドでアジド化し、ついで還元すると水酸基の立体化学が反転した  $\alpha$ -アミノホスホナート **8a—c** を得た. 水酸基のアミノ基への変換はラセミ化することなく進行した.<sup>35)</sup>

ホスホチロシアナログ **9b—e** (Fig. 2) はホスホチロシン **9a** の非水解性ミミックとしてプロテインチロシンキナーゼ (PTK) 阻害剤の合成に利用されている. 中でも **9e** から阻害活性の高い PTK 阻害剤が得られる.<sup>37,38)</sup>

筆者らは上述の2つの反応を応用して4-ホルミルフェニルアラニン **10** からホスホチロシン類縁体 **9c** の合成を検討した. **10** の Pudovic 反応を (*R*)-LLB 存在下で行い **9c** の誘導体 **11a** を収率 97%, 50% *de* で得た. (*R*)-ALB 存在下で行うとジアステレオ選択性は 60% *de* に向上した.<sup>39)</sup> **10** を (*2R, 4R*)-及び (*2S, 4S*)-ペンタンジオールでアセタール化した **12a, b** をそれぞれ  $P(OEt)_3$  と反応させ **11a, b** を 94—95% *de* で得た. 従来合成が困難であった  $\alpha$ -ヒドロキシホスホン酸の両ジアステレオマーのそれ

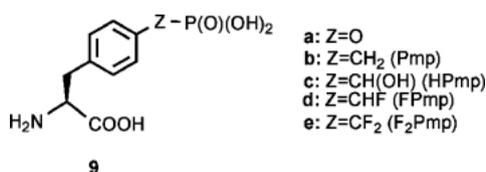


Fig. 2.

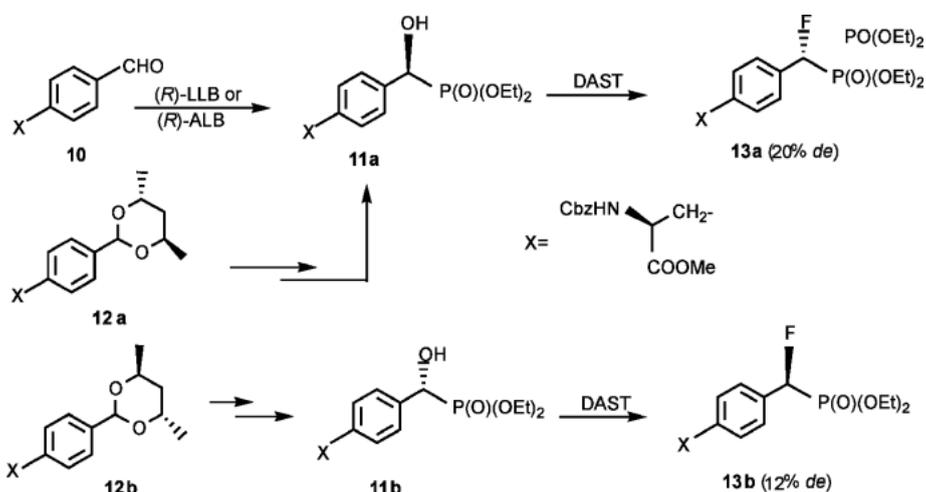
ぞれを合成することができた (Scheme 2).  $\alpha$ -ヒドロキシベンジルホスホナートの (diethylamino) sulfur trifluoride (DAST)<sup>40)</sup> によるフッ素化は  $S_N2$  反応で進行すると考えられており, HPmp 誘導体のフッ素化によって得られた FPmp 誘導体の光学純度は明らかにされないままであった. **12a, b** をそれぞれ DAST でフッ素化し **13a, b** を高収率で得たがジアステレオ選択性 (12—20% *de*) は低く高い光学純度で FPmp を得ることはできなかった.<sup>39)</sup>

**1-2.  $\alpha$ -アミノアルデヒド及び  $\alpha$ -ヒドロキシアルデヒドのヒドロホスホニル化**  $\beta$ -アミノ- $\alpha$ -ヒドロキシホスホン酸はプロテアーゼ阻害剤の創製に利用されている (例, Fig. 3).<sup>41)</sup> 筆者らは  $\alpha$ -アミノアルデヒドから  $\beta$ -アミノ- $\alpha$ -ヒドロキシホスホン酸の合成を検討した.

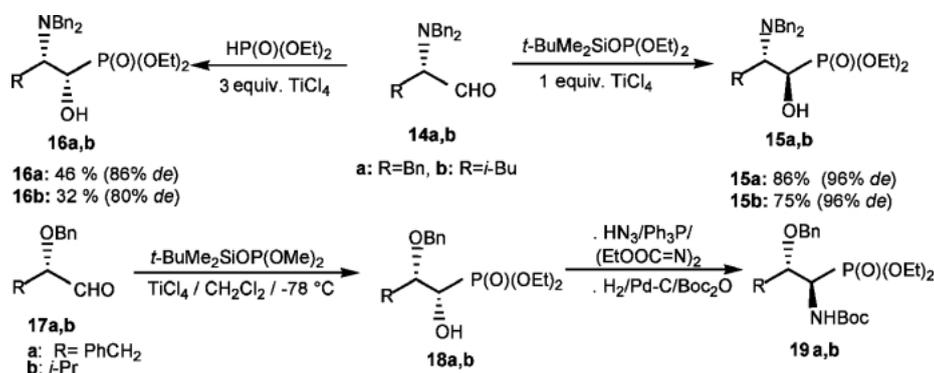
1 等量の  $TiCl_4$  存在下で  $\alpha$ -アミノアルデヒド **14a, b** を亜リン酸シリルエステルと反応させ *erythro* 体 **15a, b** をいずれも 96% *de* で得,<sup>42)</sup> 3 等量の  $TiCl_4$  を用いると *threo* 体 **16a, b** をそれぞれ 86% *de*, 80% *de* で得た (Scheme 3). 筆者らは,  $\alpha$ -アミノアルデヒドのホスホニル化反応をキレーションあるいは非キレーション制御下で行うことにより *threo*- $\beta$ -アミ



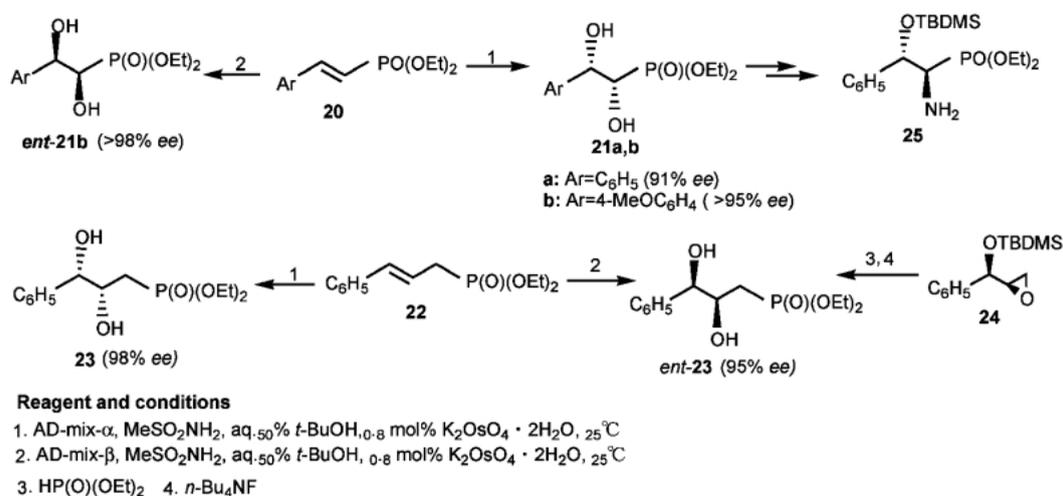
Fig. 3.



Scheme 2



Scheme 3



Scheme 4

$\alpha$ -ヒドロキシホスホナート及び *erythro*-異性体をそれぞれ立体分岐的に合成する方法を見出した。<sup>42)</sup>  $\alpha$ -ベンジルオキシアルデヒド **17a, b** のホスホニル化をキレーション制御下で行い **18a, b** を高ジアステレオ選択的に合成した。水酸基は他の官能基に変換できることから  $\alpha, \beta$ -ジヒドロキシホスホナートは種々のホスホン誘導体の鍵中間体として利用される。**18a, b** を光延反応の条件でアジド化し、ついで Boc<sub>2</sub>O の存在下接触還元し  $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシホスホナート **19a, b** に誘導した。<sup>43)</sup>

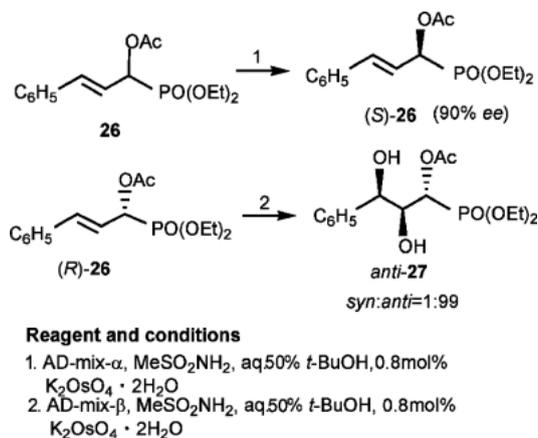
**1-3.  $\alpha, \beta$ -不飽和ホスホナート及び  $\gamma$ -フェニル- $\beta, \gamma$ -不飽和ホスホナートの不斉ジヒドロキシ化反応** 不斉ジヒドロキシ化反応 (AD 反応) は不斉アミン配位子の存在下オレフィン類をオスmium酸化剤で酸化すると *vic*-ジヒドロキシ体がエナンチオ選択的に生成する反応で Sharpless らによって見出された有機合成化学上有用な反応である。<sup>44)</sup> 実用的な配位子として 2 個のシンコナルカロイドをフ

タラジンで直結させた AD-mix- $\alpha$  及び AD-mix- $\beta$  試薬<sup>44)</sup> が利用されている。 $\beta$ -置換  $\alpha, \beta$ -不飽和ホスホナート **20a, b**<sup>45,46)</sup> を *t*-BuOH-H<sub>2</sub>O 混液中メタンスルホンアミドの存在下 AD-mix- $\alpha$  試薬及び、AD-mix- $\beta$  試薬とそれぞれ反応させ  $\alpha, \beta$ -ジヒドロキシホスホナート **21a, b** を *ent*-**21b** を得た。<sup>47,48)</sup>  $\beta$ -位の置換基が芳香核の場合、概して良好なエナンチオ選択性 (91–98% *ee*) でジオールが得られるが脂肪族の場合にはエナンチオ選択性は低下した。<sup>47)</sup> 同様の条件下、 $\gamma$ -フェニル- $\beta, \gamma$ -不飽和ホスホナート **22** の AD 反応により **23** 及び *ent*-**23** をそれぞれ収率 69%, 95% *ee*, 収率 72%, 98% *ee* で得た。<sup>49)</sup> **23** 及び *ent*-**23** の絶対配位は立体化学が既知の **24**<sup>50,51)</sup> から *ent*-**23** を合成して決定した (Scheme 4)。ジエチルホスホノ基は **20** 及び **23** の AD 反応にほとんど影響しないと考えてよい。シリル基は保護、脱保護が容易であることから水酸基の保護によく用いられるが立体的に混み入ると水酸基のシリル化の反応速度

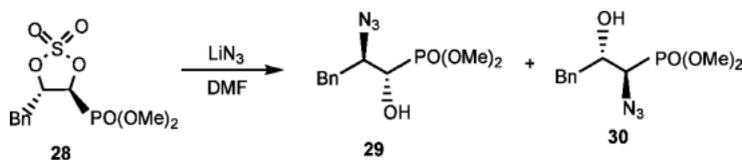
は低下することが知られている。<sup>52,53</sup> **21a** を DMF 中 TBDMSCl でシリル化すると  $\alpha$  位の水酸基は隣接するホスホニル基の立体障害のため求核性が弱まり  $\beta$  位の水酸基が位置選択的にシリル化される。光延法でアジド化、ついでアジド基を Gajda の方法<sup>54</sup>に従いアミノ基に変換し  $\beta$ -シロキシ- $\alpha$ -アミノホスホナート **25** を得た。<sup>49</sup>

$\alpha$ -アセトキシ- $\beta$ ,  $\gamma$ -不飽和ホスホナート **26** の AD 反応は (*R*)-**26** と (*S*)-**26** の反応速度が異なるために ( $\pm$ )-**26** の速度論的光学分割<sup>55,56</sup>が可能となり、変換率 50% で停止すると (*S*)-**26** を 90% *de* で得ることができた。<sup>49</sup> 水酸基を保護しないと水酸基が親水性であるので基質は疎水性反応ポケットに入ることができないため速度論的光学分割は不成功であった。AD-mix- $\beta$  を用いて (*R*)-**26** の AD 反応を行うと重複不斉誘導<sup>57,58</sup>によりトリオール *anti*-**27** がジアステレオ選択的に *syn*:*anti*=1:99 で得た (Scheme 5)。<sup>49</sup> AD-mix- $\alpha$  を用いると *syn*-**27** の *syn*:*anti* 比は 89:11 であった。この結果は (*R*)-**26** と AD-mix- $\beta$  の組合せが AD-mix- $\alpha$  よりも matched pair であることが示唆される。

環状サルフェート<sup>59,60</sup>の求核剤による位置選択的



Scheme 5

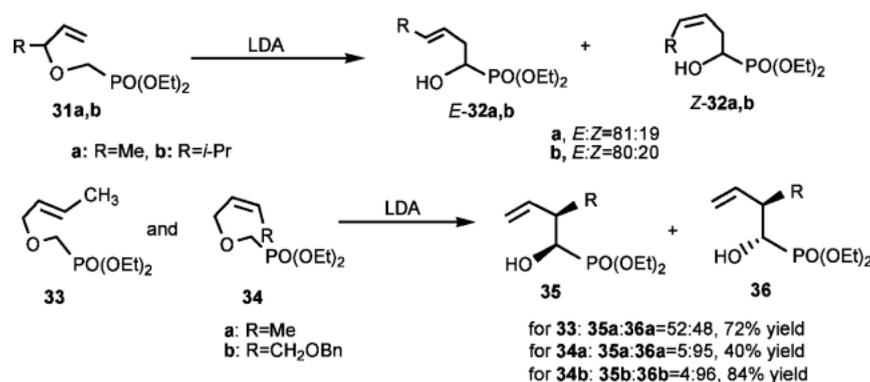


Scheme 6

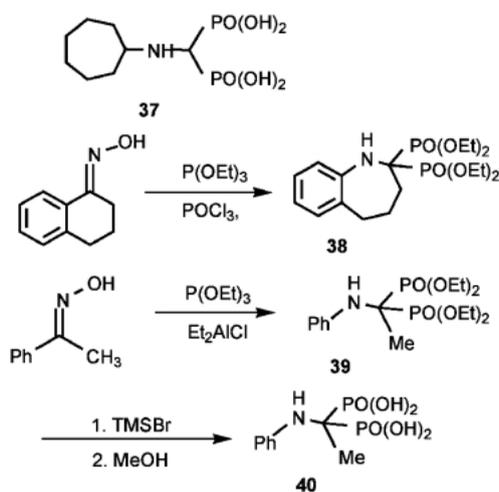
環開裂反応はジオールの水酸基の1つを選択的に置換反応する手法として用いられる。*anti*- $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシホスホナートを得る試みとして、**18a** から誘導される環状サルフェート **28** を LiN<sub>3</sub> でアジド化したところアジド化の位置選択性も乏しく **29** と **30** をそれぞれ収率 13%, 25% で得た (Scheme 6)。一方、*syn*- $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシホスホナートの立体選択的合成はよく検討されており、 $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ケトホスホナートの BINAP Ru (II) による速度論的不斉還元<sup>61</sup>あるいは  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ホスホナートの不斉アミノヒドロキシル化反応<sup>62</sup>により合成される。

**1-4.  $\alpha$ -アリルオキシホスホナートの[2,3]-Wittig 反応**  $\alpha$ -アリルオキシホスホナート **31a, b** を LDA で処理すると [2,3]-シグマトロピック転移反応<sup>63-65</sup>は *E* 選択的に進行し **32a, b** を収率 88% で、*E*:*Z*=80:20 で得た。<sup>66</sup> **33** の [2,3]-シグマトロピック転移反応は立体選択性は乏しく **35a** 及び **36a** の生成比は 52:48 であった。これに対し **34a, b** の場合は高 *anti*-選択的に進行し *syn/anti* 比は **35a/36a** = 5/95, **35b/36b** = 4/96 であった (Scheme 7)。本法は  $\alpha$ -ヒドロキシホスホナートの新しい有用な合成法であるが筆者らと同時期に Denmark<sup>67</sup> ら及び Collignon ら<sup>68</sup> は不斉補助基を導入したリン酸エステルを用いて類似の反応を検討しジアステレオ選択的にキラルな  $\alpha$ -ヒドロキシホスホナートを得た。

**1-5. Beckmann 転移反応を応用する  $\alpha$ -アミノビスホスホナートの合成**  $\alpha$ -ヒドロキシ及び  $\alpha$ -アミノビスホスホン酸誘導体は骨粗鬆症治療薬の創製に有用な化合物群である (例, **37**)。筆者らはリン求核種の存在下でオキシムの Beckmann 転移反応を検討し、リン求核種がイミノカルボカチオン中間体を捕捉し  $\alpha$ -アルキル- $\alpha$ -アミノ-*gem*-ビスホスホナート誘導体 **38, 39** を得た (Scheme 8)。<sup>69,70</sup> **39** を加水分解しビスホスホン酸 **40** を得た。



Scheme 7



Scheme 8

## 2. ヘテロ原子置換ホスフィン酸誘導体の合成

### 2-1. アルデヒドの不斉ホスフィニル化反応

$\alpha$  位にアミノ基や水酸基などヘテロ原子団を有するホスフィン酸誘導体はプロテアーゼ阻害剤の創製に利用されている。プロテアーゼ阻害剤の研究は広く降圧剤の開発に、最近では AIDS 治療薬の開発に貢献してきた。<sup>71)</sup> ホスフィン酸はカルボキシル基のバイオイソスターとして生物活性の合成に広く利用されている。<sup>72,73)</sup> Figure 4 に HIV プロテアーゼ阻害剤、GABA アンタゴニスト、レニン阻害活性を示すホスフィン酸誘導体 **41**<sup>74)</sup> の例を示すがヘテロ原子置換ホスフィン酸誘導体の不斉合成に関する報告例は少ない。

筆者らは  $\alpha$ -ヒドロキシホスフィン酸の簡便な不斉合成法を見出す目的で、(*R*)-ALB の存在下アルデヒドをホスフィン酸メチルと反応させ、成績体をアセチル化すると *H*-アセトキシホスフィナート **44** は得られず  $\alpha, \alpha'$ -ジアセトキシ体 **42** を収率 14—43

%, 61—82% *ee* で得たがいずれも収率 20—32% でジアステレオマー **43** が副生した<sup>75)</sup> (Scheme 9)。

ベンズアルデヒドに対して 5 等量のホスフィン酸メチルを使用すると 2 量体を生成することなく (*S*)-**44a** のみを収率 62%, 85% *ee* で得た。<sup>75)</sup>

### 2-2. $\alpha$ -アミノアルデヒドのジアステレオ選択的ホスフィニル化反応

$\beta$ -アミノ- $\alpha$ -ヒドロキシホスフィナートは  $\alpha$ -アミノアルデヒドのホスフィニル化反応によって得られるがジアステレオ選択性は明らかにされていない。高いレニン阻害活性を示す **41** の立体化学を明らかにしないで阻害活性が評価された。<sup>74)</sup> 筆者らは不斉触媒存在下 *N,N*-ジベンジル- $\alpha$ -アミノアルデヒド **14a—c** のホスフィニル化反応を検討した。(*S*)-ALB 存在下 **14a—c** とホスフィン酸エチル誘導体 **45a—c** のホスフィニル化により **46** を高ジアステレオ選択的に得た。<sup>75,76)</sup> しかし、(*R*)-ALB を用いると **14a—c** と **45a** との反応において高ジアステレオ選択性が発現したがリン原子上にアルキル基が存在する **45b, c** を使用すると著しく低下した。<sup>76,77)</sup> (*S*)-ALB か (*R*)-ALB を選択することにより **14a—c** から *anti*- $\beta$ -アミノ- $\alpha$ -ヒドロキシ-*H*-ホスフィナート及び *syn*-異性体を立体分岐的に合成することができた (Scheme 10)。アミノアルコール部のジアステレオ選択性は ALB の不斉に依存し、(*S*)-ALB が **14a—c** と **45** とのペアとよく match することを示唆している。**45b, c** のホスフィニル化反応の化学収率が低下するのはアルキル基の導入により pKa が上昇しリン求核種の求核性が低下するためと考えられる。**47** ( $R_1=i\text{-}Bu$ ,  $R_2=CH_2CH=CH_2$ ) から生理活性ペプチドの有用な合成素子であるエステル **48** を合成した。<sup>78)</sup>

$\alpha$ -ヒドロキシアルデヒド **47a—c** のホスフィニル

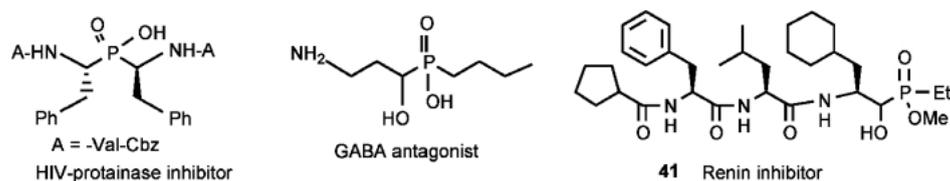
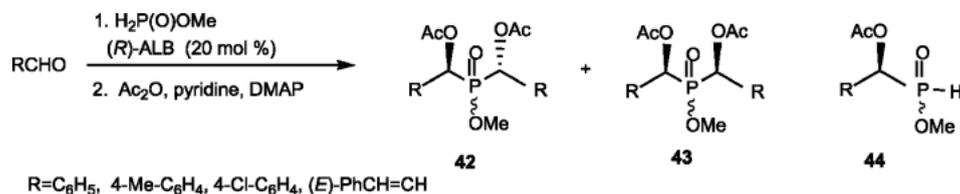
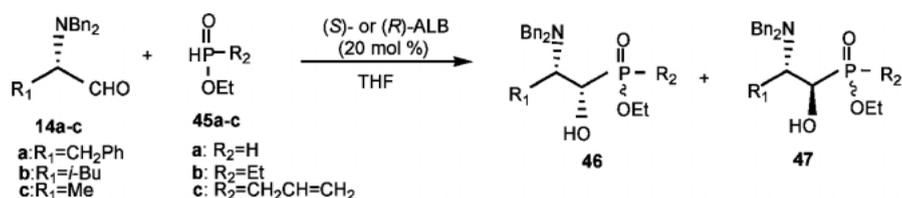


Fig. 4.

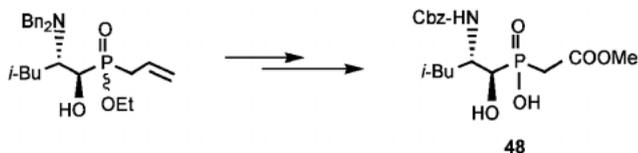


Scheme 9

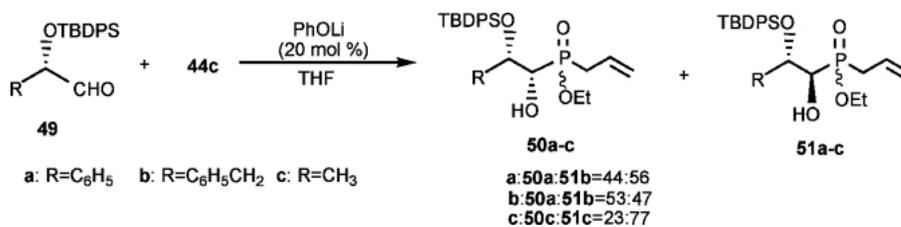


Phosphinylation of 14 with 45 catalyzed by (S)-ALB			
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	yield(%)	46:47
CH <sub>2</sub> Ph	H	56	6:94
<i>i</i> -Bu	H	71	2:98
CH <sub>2</sub> Ph	Et	51	11:89
<i>i</i> -Bu	Et	63	7:93
<i>i</i> -Bu	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	51	5:95
Me	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	48	6:94

Phosphinylation of 14 with 45 catalyzed by (R)-ALB			
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	yield(%)	46:47
CH <sub>2</sub> Ph	H	66	87:13
<i>i</i> -Bu	H	54	94:6
CH <sub>2</sub> Ph	Et	55	57:43
<i>i</i> -Bu	Et	74	50:50
<i>i</i> -Bu	Et	71	58:42
<i>i</i> -Bu	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	52	76:24



Scheme 10



Scheme 11

化反応は (R)-ALB, (S)-ALB のいずれを用いても収率, ジアステレオ選択性ともに低いが<sup>79)</sup>活性化剤として PhOLi を用いるとジオール誘導体 **50** 及び **51** を収率 63–74% で得た. しかし, ジアステレオ選択性は向上しなかった (Scheme 11).

### 3. SMase 阻害剤の創製を指向するスフィンゴミエリンアナログの合成

Sphingomyelinase (以下 SMase と略す) は sphingomyelin を ceramide とホスホコリンに分解する酵素である. 生成した ceramide は細胞の分化及びア

ポトーシスの両方を誘導するシグナル分子として作用することから SMase 阻害剤は細胞死を抑制することができ、セラミド関連疾患の治療薬としての有用性が期待される。しかし、SMase 阻害剤は glutathione<sup>80)</sup> や糸状菌の代謝産物から単離された scyphostatin<sup>81)</sup> (Fig. 5) が知られている程度で、有効な SMase 阻害剤はほとんど知られていなかった。SMase の基質を得る有用な方法の 1 つとして sphingomyelin の構造修飾が利用される。

Katsumura ら<sup>82)</sup> は、スフィンゴミエリンの類縁体 **52** と **53** (Fig. 6) で SMase による加水分解速度に大差がないことを明らかにしたが、このことは SMase の基質に二重結合はかならずしも必須ではないことを示唆している。加水分解速度を比較すると天然型の **52** が非天然型の *ent*-**52** より顕著に大であることから  $\beta$ -アミノアルコール部分の立体化学は SMase 阻害活性に重要な要素であると考えられる。

筆者らは新しい型の SMase 阻害剤の合成を目的に、スフィンゴミエリンのホスフェートエステルの酸素原子の 1 つを CF<sub>2</sub> に、長鎖アルケニル基をフェニル基で置き換え、さらにコリン部分を除去して単純化した **54a, b** 及び *ent*-**54a, b** (Fig. 7) を合成した。<sup>83,84)</sup>

(*S*)-Garner アルデヒドを **55** に誘導し、**55** を HCF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub> から調整した LiCF<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>Et<sub>2</sub> と反応させ、**56** をジアステレオマーの 1:1 混合物として得た。**56** を加水分解、ついでパルミトイル化、ホスホン酸エチルエステルの加水分解により **54a** に誘導した (Scheme 12)。**56** の水酸基をチオカーボナート **57** のラジカル反応 (Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN) によって除去し **58** を得、**58** を **54b** に誘導した<sup>81)</sup> (Scheme

12)。(*R*)-Garner アルデヒドから **54a, b** の合成法に準じて *ent*-**54a** (X=OH) 及び *ent*-**54b** (X=H) を合成した。

**54a, b** 及び *ent*-**54a, b** はいずれもウシ脳ミクソソームから単離された Mg<sup>2+</sup> に依存性の高い中性 SMase に対して阻害活性を示し、阻害形式は非拮抗型であることが占野、添田らにより明らかにされた。<sup>83,84)</sup> 非天然型の *ent*-**54b** の IC<sub>50</sub> 値は 5  $\mu$ M を示し **54b** の約 40 倍高い阻害活性を示した。天然型の **54b** よりも高い SMase 阻害活性を示したことは興味深い。**54a** は腫瘍壊死因子 TNF- $\alpha$  で誘導される PC-ニューロンのアポトーシスを低濃度 (0.1  $\mu$ M) で抑制できることが明らかとなった。<sup>83,84)</sup> さらに、添田らは正常細胞と癌細胞におけるセラミドの生成量の差を明らかにした。<sup>85)</sup>

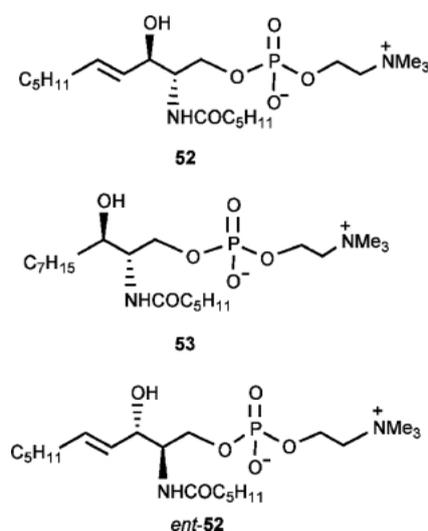


Fig. 6.

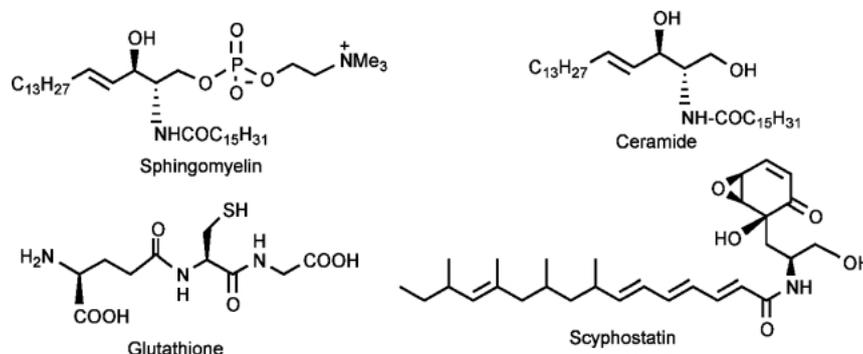


Fig. 5.

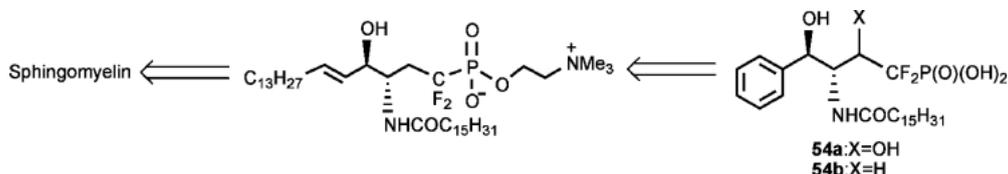
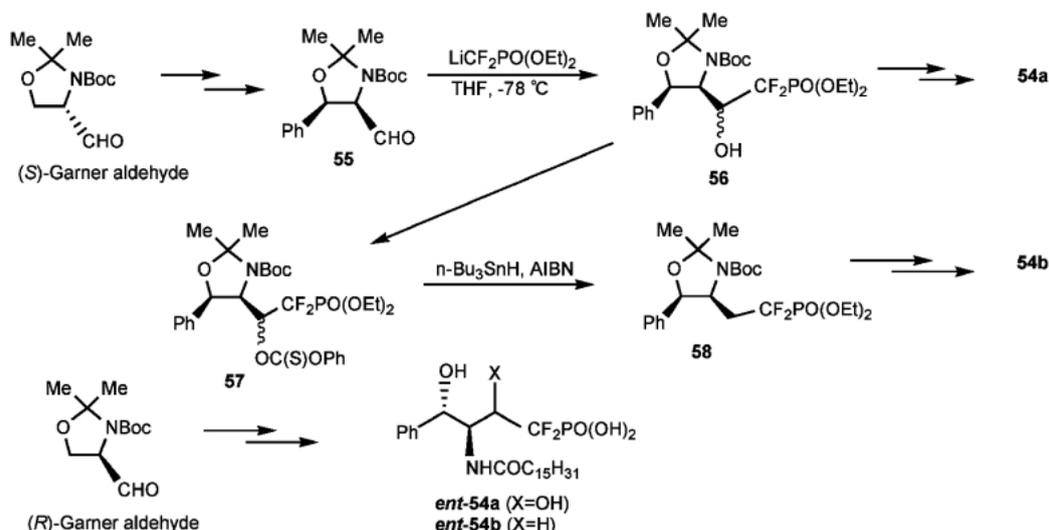


Fig. 7.



Scheme 12

#### 4. PTP 阻害剤の創製を指向する $\alpha, \alpha$ -ジフルオロベンジルホスホン酸誘導体の合成

4-1. ヨードベンゼン誘導体と銅亜鉛試薬  $\text{CuZnBrCF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$  とのクロスカップリング反応タンパク質の脱リン酸化に関与するプロテインチロシンホスファターゼ (PTP)<sup>86)</sup> の阻害剤は癌や糖尿病の治療薬として、また、血管新生促進薬として再生医療への活用が期待され、メディシナルケミストリー分野で興味を持たれている。Zhang らは **59** 及び **60**<sup>87-89)</sup> が微弱ながら PTP **1B** に対して阻害活性を有することを見出した (Fig. 8)。リン酸エステルのエステル酸素を  $\text{CF}_2$  に置換したジフルオロメチレンホスホン酸 **61**, **62** が PTP **1B** に対する阻害活性が増大することから芳香族ジフルオロメチレンホスホン酸の合成に興味を持たれるようになった。筆者らは PTP 阻害剤の創製を目的に芳香族ジフルオロメチレンホスホン酸誘導体の簡便な合成法を検討した。

芳香族フルオロメチレンホスホナートの合成法として、i) ベンジルホスホナートのカルボニルを DAST でフッ素化する方法、<sup>90-93)</sup> ii) ベンジルホス

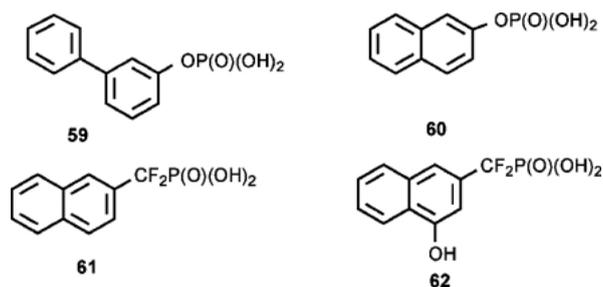
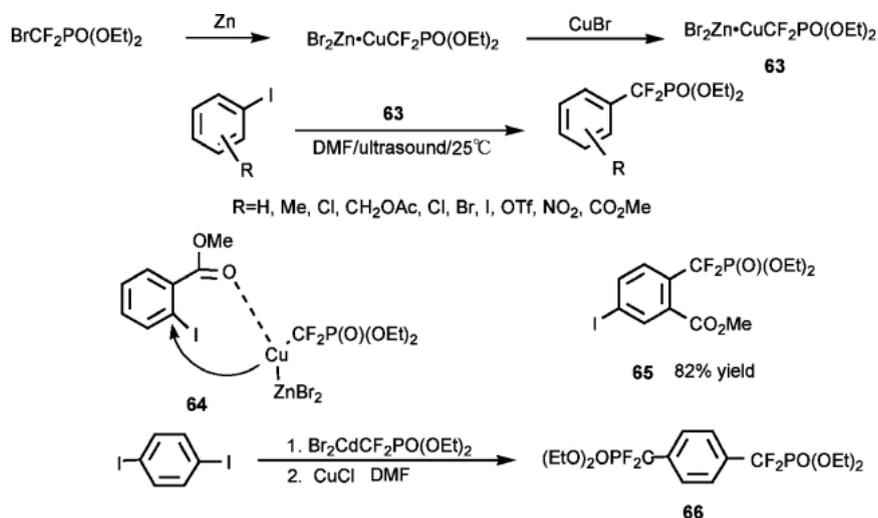


Fig. 8.

ホネートのメチレンをフッ素化する方法<sup>94)</sup>が挙げられる。フルオロメチレンホスホナート誘導体を得る効率のよい合成法は  $\text{LiCF}_2\text{P}(\text{O})(\text{EtO})_2$  とアルデヒドやハロゲン化アルキルなどの親電子試薬との反応を利用することであるが、芳香核に  $\text{CF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$  基を直接導入することは困難である。Burton ら<sup>95)</sup> 及び筆者ら<sup>96,97)</sup> は、 $\text{ZnBrCF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$  に  $\text{CuBr}$  (I) を加えると活性な銅亜鉛試薬  $\text{CuZnBrCF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$  **63** が生成することを見出した。DMF あるいは DMA 中、**63** を種々のヨードベンゼン誘導体と反応させると対応する芳香族フルオロメチレンホスホナートが得られる。<sup>96,97)</sup> DMA 中超音波照射下で行



Scheme 13

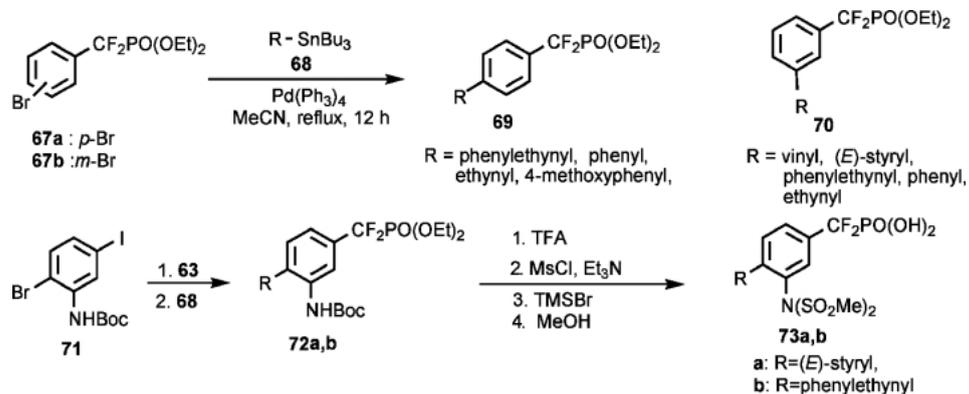
うと概して収率が向上した<sup>95)</sup> (Scheme 13). 置換基の位置が *o* 位, *m* 位, *p* 位によってカップリング反応の収率に大差はないが COOMe や NO<sub>2</sub> が *o* 位にあると錯体 **64** の形成によって反応が促進され, *m* 位及び *p* 位置換体よりも収率が向上する. 2,5-ジヨード安息香酸エステルと **63** とのカップリング反応は選択的に 2 位で起こり **65** が生成する.<sup>98)</sup>

1,4-ジヨードベンゼンと **63** との反応によって 4-ヨード体を収率 52% で得たがビス体 **66** も 25% で副生した. 筆者らの研究と同時期に Burton らは 1,4-ジヨードベンゼンを Br<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub> と CuCl から調製した銅カドミウム試薬と反応させると **66** のみが得られることを報告した.<sup>99)</sup>

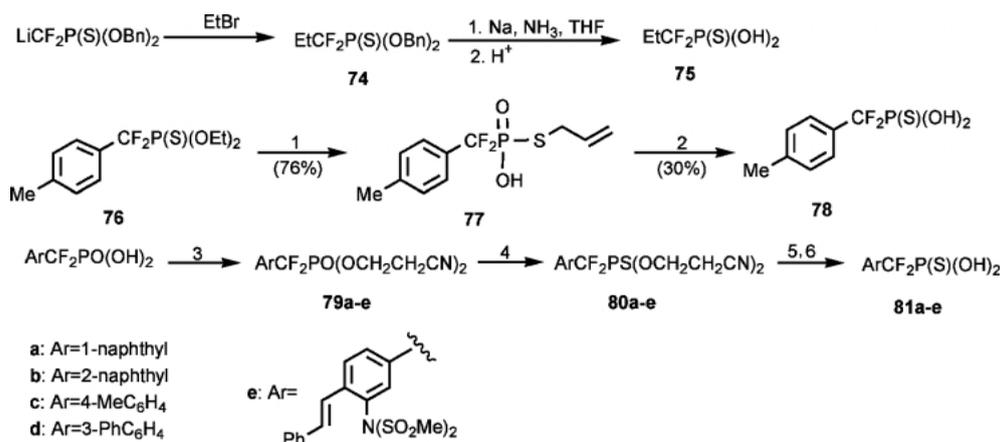
**4-2. ベンゼン環上に疎水性基官能基及び水素結合形成能官能基を有する芳香族ジフルオロメチレンホスホン酸誘導体の合成** Jia ら<sup>100)</sup> は PTP 1B のリン酸結合部の近傍には Phe 182, Tyr 46, Ile 219 残基から構成される疎水性部分と Glu 115, Asp 181, Arg 221 残基から構成される親水性部分が存在することを明らかにした. Jia らの報告によると, 芳香族 DFMPA 誘導体の *p* あるいは *m* 位のいずれかに  $\pi$ -電子性疎水基を導入し, さらに他の位置に水素結合形成能を有する置換基を導入すると PTP 1B 阻害活性が増大することが期待される. ナフタレン環の 4 位に水酸基を有する **62** は **61** より高い PTP 1B 阻害活性を示すのは水酸基と PTP 1B の親水性部分との水素結合形成によると考えられている (Fig. 8).<sup>101,102)</sup> そこで, まず筆者らは CF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub> 基

を有するブロモベンゼン誘導体 **67a, b** とスズ化合物 **68** との Stille カップリング反応<sup>103)</sup> を応用してフェニル基, スチリル基, エチニル基, フェニルエチニル基などの  $\pi$ -電子性疎水性基を導入した *p*-置換芳香族ジフルオロメチレンホスホナート **69** 及び *m*-置換体 **70** を合成した (Scheme 14).<sup>104)</sup> ジフルオロメチレンホスホナート体を脱アルキル化 (i. TMSBr, ii. MeOH) し相当するホスホン酸を収率よく得た. 筆者らが合成した誘導体はすべて PTP 1B に対する阻害活性は **61** (IC<sub>50</sub> = 718.1  $\mu$ M) よりも高く, *m*-エチニル誘導体が最も高い阻害活性 (IC<sub>50</sub> = 19.0  $\mu$ M) を示した. 置換基の位置によって阻害活性に大きな変化はみられないが, 概して *m*-置換体が *p*-置換体よりも阻害活性が高い傾向にある. 高い阻害活性の発現は PTP 1B の活性中心において, Tyr 46 のベンゼン環とエチニル基との間の  $\pi$ - $\pi$  相互作用に起因すると考えられる. 次に, 疎水性置換基として (*E*)-スチリル基あるいはフェニルエチニル基を選択し, 水素結合形成能置換基としてビススルホンアミド基を選択し芳香族ジフルオロメチレンホスホン誘導体を合成した. 2-ブロモ-5-ヨード安息香酸から得られる **71** と **63** とのカップリング反応, ついで **68** との Still カップリング反応により **72a, b** を合成し, **72a, b** のアミノ基をビススルホンアミドに変換, ついで脱アルキル化により **73a, b** を得た.<sup>104)</sup>

PTP 1B 阻害活性はビススルホンアミド基を導入することにより期待したとおり増大することが明ら



Scheme 14

**Reagents and Conditions**

1. NaI, 3-iodopropene 2. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/potassium *c*-ethylhexanoate 3. (COCl)<sub>2</sub>, DMAP, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> then 2-cyanoethanol, pyridine 4. Lawesson's reagent, toluene 5. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH 6. 1 M HCl

Scheme 15

かになった。占野，添田らは，**73a** は血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) 受容体に関連するチロシンキナーゼが相対的に活性化されるため，VEGF による細胞内情報伝達の維持，増強が起こり HUVEC の管腔形成，増殖及び輸送が促進されることを報告している。<sup>105)</sup> さらに **73a** をマウスの背部皮下に投与すると血管新生作用が認められた。

**4-3. 芳香族ジフルオロメチレンホスホノチオ酸誘導体の合成** 芳香族 DFMPA は極性が高いために細胞膜の透過性が低く生物学的有効率が低いことが予想される。芳香族ジフルオロメチレンホスホノチオ酸は芳香族フルオロメチレンホン酸と類似の構造を保持したままで脂溶性が増大するので細胞膜の透過性が改善されると期待できる。ホスホノチオ

酸の合成と物性については古くから知られているにも関わらず<sup>106)</sup> フッ素原子を導入したジフルオロメチレンホスホノチオ酸の合成に興味を持たれるようになったのは最近のことである。<sup>107-109)</sup> ジフルオロメチレンホスホノチオ酸は一般に簡便な方法 (i. TMSBr, ii. MeOH) で脱アルキル化されるのに対し，ジフルオロメチレンホスホノチオエートは脱アルキル化に抵抗するため遊離のホスホノチオ酸を得るには容易に脱離できるアルキル基を選択するとともに，脱アルキル化の方法も合わせて考慮しておく必要がある。Piettre はベンジルホスホノチオエートを **74** の Birch 還元により遊離のホスホノチオ酸 **75** を得た (Scheme 15)。<sup>107)</sup> 筆者らはホスホノチオエート **76** から thiono-thiolo 転移反応により合成される S-アリル体 **77** の脱アリル化を検討し遊離酸 **78**

を得たが収率が低く実用的な方法ではなかった。<sup>110)</sup> シアノエチルエステルは緩和な塩基条件で retro Michael 反応によりシアノエチル基が脱離し遊離の酸を生成することを考慮して、シアノエチルジフルオロメチレンホスホナートを合成した。芳香族ジフルオロメチレンホスホン酸をジクロリドとし、ピリジン中 2-シアノエタノールと縮合させビス(シアノエチル)エステル **79a-e** を得た。Lawesson 試薬でチオ化し DFMPPTA ビス(シアノエチル)エステル **80a-e** を 47–91% で得た。**80a-e** を  $K_2CO_3$  で処理すると予期したとおりシアノエチル基が容易に脱離し、ホスホチオ酸カリウム塩 **81a-e** を得た (Scheme 15)。<sup>111)</sup>

**81a** は遊離酸の水/オクタノール分配比 ( $D=0.82$ ) からオクタノール相と水相にほぼ 1:1 に分配され、 $pK_{a2}$  値 (4.5) から生理的 pH で解離していることが明らかになった。また、ホスホン酸より疎水性が高いので細胞内への浸透を期待することができる。

## 5. PNP 阻害剤の創製を指向するジフルオロメチレンホスホナート誘導体の合成

### 5-1. $CuZnBr_2F_2P(O)(OEt)_2$ 試薬の合成化学的有用性の検討

Purine nucleoside phosphorylase<sup>112)</sup> (以下 PNP と略す) はプリンヌクレオシドを認識する purine binding site とリボースを認識する ribose binding site 及び無機リン酸を取り込む phosphate binding site にリン酸と基質を取り込んだ三重複合体を形成して、加リン酸分解反応を触媒する。Harazy らはヒト PNP に対し比較的高い阻害活性を示す 9-(5',5'-difluoro-5'-phosphonopentyl) guanine **82**<sup>113,114)</sup> を合成した。 $CF_2P(O)(OH)_2$  は無機リン酸のミミックとして機能すると考えると、**82** はプリン塩基と  $CF_2P(O)(OH)_2$  をリンカーで連結した基質複合型分子 **83** (Fig. 9) と見なすことができる化合物である。

リンカーの立体配座を固定すると PNP との相互作用が高まり PNP 阻害活性の増大が期待される。筆者らは立体配座を種々の二重結合あるいはシクロプロパン環で固定したリンカーでヒポキサンチンと  $CF_2P(O)(OH)_2$  で結合した **77** を得る目的で、まず、前述の銅亜鉛試薬  $CuZnBr_2F_2P(O)(OEt)_2$  **63** の合成化学的有用性を明らかにする目的で、Table 1 に示す反応物と **63** とのカップリング反応を検討した。代表的な例を Table 1 に示した。これらの反

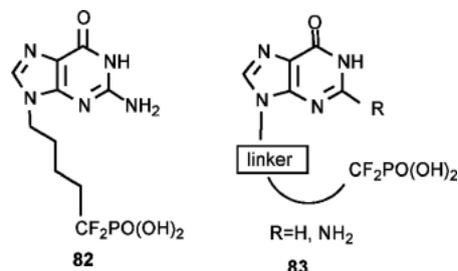


Fig. 9.

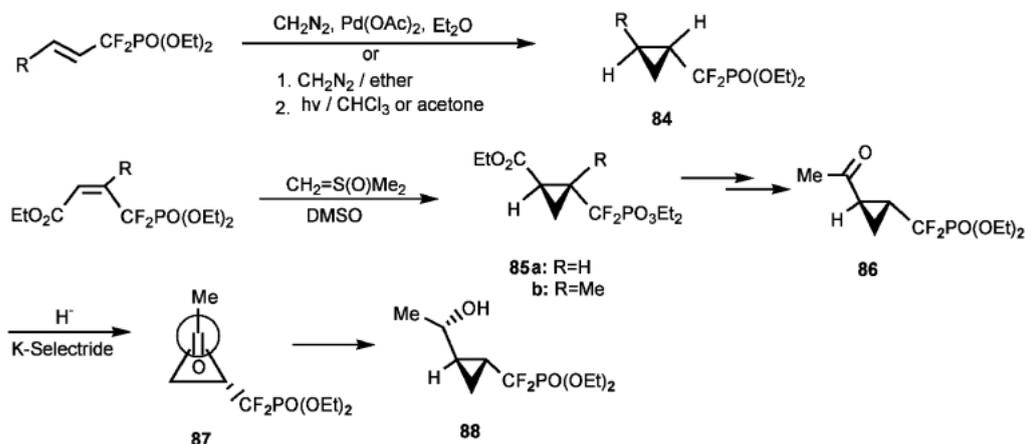
応は超音波照射下で行うと概して収率が向上した。*E*-及び *Z*-アルケニルヨードと **63** とのクロスカップリング反応は立体選択的に進行し、 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ジフルオロメチレンホスホナートが得られることを見出した (entry 1, 2).<sup>96,97)</sup> 1-置換-1-ハロオレフィンの場合には収率は低下するが相当するカップリング成績体を得られる (entry 3, 4).  $\beta$  位に電子吸引性官能基を有するヨードアクリル酸エステルとの反応においてもカップリング成績体を高収率で得た (entry 5). カップリング反応はアルケニルヨードの方がアルケニルブロミドよりも活性で、分子内にヨードアルケンとブロモアルケンが存在するとクロスカップリング反応はヨードアルケン側に選択的に起こる (entry 6).<sup>115,116)</sup> **63** はアリルブロミドとカップリングし、 $\gamma$ ,  $\delta$ -不飽和- $\alpha$ ,  $\alpha'$ -ジフルオロホスホン酸誘導体が生成する (entry 7, 8).  $\alpha$ -フェニルアリルアセテートと **63** との反応では  $S_N2'$  型の置換反応が起こるが、シンナミルアセテートとは反応しない (entry 8, 9). **63** は三重結合に付加してアルケニル体が *E/Z* 異性体の混合物として生成する。脂肪族アセチレンの場合は *E* 体と *Z* 体が 1:1 で生成するが、フェニルアセチレンに対する付加反応は熱力学的に安定な *E* 体の生成が優先する (entry 10).  $\alpha$  位に脱離基を有するアルキン類を DMF 中室温で **63** と反応させると  $S_N2'$  反応によってアレン誘導体が生成する (entry 12, 13).<sup>117)</sup> 本反応はヘテロ原子団を有するアレン誘導体の合成にも応用できる。アレンの生成は立体特異的に  $S_N2'$  型で進行するのでキラルな反応基質を使用すると光学活性なアレン誘導体の合成に応用可能である (entry 14). ジ置換アセチレンの場合は  $S_N2$  反応が優先しアセチレン誘導体が主成績体として生成し、 $S_N2'$  型置換反応によるアレンの収率はかなり減少した (entry 15).

Table 1. Synthesis of Difluoromethylenephosphonate by the Reaction of Alkenyl Halide, Allyl Bromide, Allyl Acetate and Acetylenic Compounds with  $\text{CuZnCF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ 

Entry	Substrate	Product	Entry	Substrate	Product
1		 R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , n-Bu, THPOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	9		
2		 R=THPOCH <sub>2</sub> , THPOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	10		no coupling product
3			11		 R=Ph (E/Z=83:17) R=n-Bu (E/Z=50:50)
4			12		 R=Me, n-Pr, i-Pr, Ph
5		 R=H, R=Me	13		
6			14		 X=OBn, NHBoc
7		 R=Me, Ph, CN	15		 +  allene/acetylene X=Br 23/77 X=OTs 48/52
8					

5-2.  $\alpha, \alpha$ -ジフルオロメチレンホスホナートを有するシクロプロパン誘導体の合成 シクロプロパン環で配座固定したアルキルスペーサーを効率よく合成する目的でオレフィンのシクロプロパン化反応を検討した。シクロプロパン化の方法として、i)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 存在下オレフィン類をジアゾメタンと反応させる、<sup>118,119</sup> ii) オレフィン類にジアゾメタンを反応させて生成する  $\Delta^1$ -ピラゾリンに光照射する、<sup>119</sup> などの方法を利用してシクロプロパン誘導体 **84** を合成した。β位に電子吸引性置換基があるオレフィンに対しては  $\Delta^1$ -ピラゾリンは  $\Delta^2$ -ピラゾリンに異性化するために ii) 法によるシクロプロパン化は利用できない。第3の方法として、iii) 二重結合とトリメチルスルホキソニウムイリド ( $\text{Me}_2\text{S}$

( $\text{O})=\text{CH}_2$ ) との反応<sup>120</sup>はシクロプロパン誘導体を得る有用な方法であり、*E*-オレフィンから *trans*シクロプロパン誘導体が得られる。しかしながら、*Z*-オレフィン誘導体と  $\text{Me}_2\text{S}(\text{O})=\text{CH}_2$  との反応では付加中間体の  $\text{COOEt}$  と  $\text{CF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$  で生じる立体反発のために C-C 結合を軸に反転が起こるため、*cis*-シクロプロパン誘導体は得られずに *trans*シクロプロパン誘導体 **85** が生成した。<sup>121</sup> **83a** から合成したメチルケトン **86** を L-Selectride, K-Selectride あるいは  $\text{KB}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{H}$  など嵩高い還元剤で還元するとカルボニル基とシクロプロパン環は *s-cis* 型の二等分配座 **87** をとり、立体障害の少ない *re*-面から優先的にヒドライドの攻撃が起こるため、高ジアステレオ選択的に還元反応が進行し  $\alpha$ -



Scheme 16

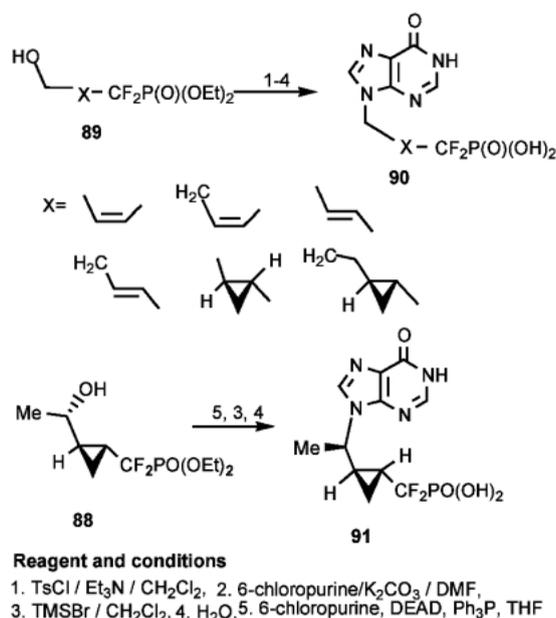
アルコール **82** を選択的に得た (Scheme 16).<sup>121)</sup>

**5-3. ヌクレオチドアナログの合成** 上述の方法で得たジフルオロメチレンホスホナート誘導体から相当するアルコールを合成し、6-クロロプリンと縮合させた。1級アルコール **89** の場合は水酸基をトシル化し、塩基の存在下6-クロロプリンと縮合させ、**88** のように2級アルコールの場合には光延反応を利用して6-クロロプリンと縮合させた。<sup>121)</sup> TMSBr で加水分解し、ヌクレオチドアナログ **90** 及び **91** を合成した (Scheme 17).<sup>122)</sup>

リンカーにエーテル結合を導入すると PNP の ribose binding site で水素結合の形成により PNP 阻害活性の増大が期待できることから、環状エーテルを持つ核酸アナログを合成した。<sup>115,116)</sup> **92** のラジカル環化反応によって **93** を得た。**93** のエキソメチレンをヒドロボレーションによってヒドロキシメチルに変換すると主成績体として *cis* アルコール **94** が得られた。**94** をエステルに誘導し、塩基で処理し *trans*- エステル **95** に異性化、LiBH<sub>4</sub> で還元して *trans* アルコール **96** を得た。**94**, **96** をそれぞれヌクレオチドアナログ **97**, **98** に誘導した (Scheme 18).

筆者らが合成した二重結合あるいはシクロプロパン環で配座を制限したヌクレオチドアナログ<sup>115,116,120,121)</sup> 及び **91** 及び **92**<sup>115,116)</sup> は **76** よりも *Cel lulomonas Sp.* 由来の PNP に対して概して高い阻害活性を示した。

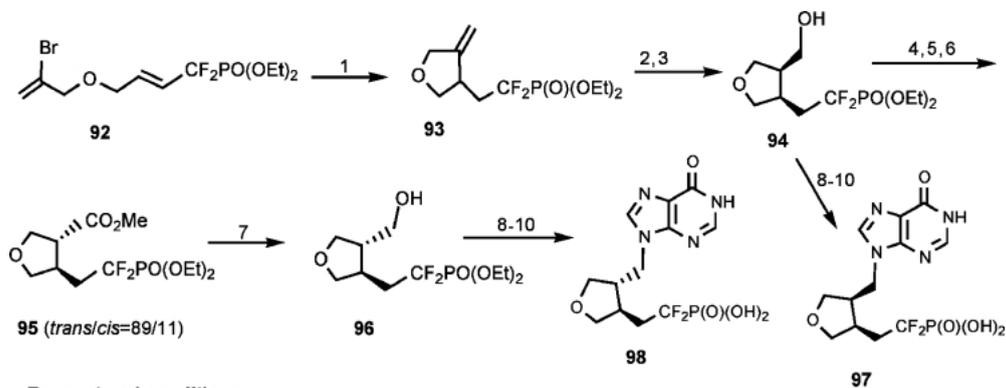
**5-4. CF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub> 基を有するシクロヘキセン誘導体の合成** CF<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub> 基 DFMPA エステルを有する多置換シクロヘキセン誘導体の合成に利用した。DFMPA エステルを有するシクロヘ



Scheme 17

キセン誘導体の最近の合成法として、ジフルオロメチレンホスホノアクリル酸エステルとジエン類との Diels-Alder 反応,<sup>123)</sup> DFMPA エステルを有する 1,7-ジエンの閉環メタセシス<sup>124)</sup> などが知られている (Scheme 19).

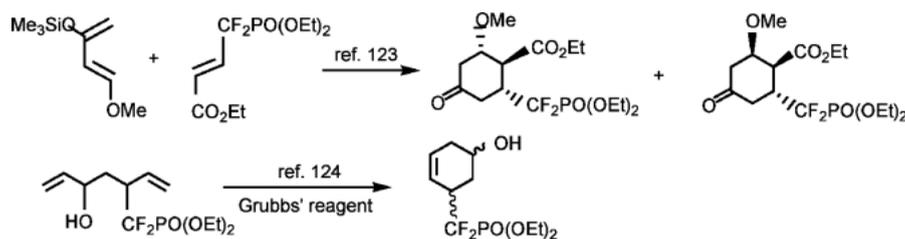
筆者らは **99** から 1,3-ブタジエン誘導体 **100** を合成し、**100** と無水マレイン酸との Diels-Alder 反応により **101** を単一な成績体として得た。<sup>125)</sup> **102a** と **63** の反応は S<sub>N</sub>2' 反応が優先し、**103a** 及び **104a** を 17 : 83 の比で得た。水酸基を保護しないと S<sub>N</sub>2 反応の寄与が増大し、**102b** から **103b** と **104b** を 38 : 62 の比で得た<sup>126)</sup> (Scheme 20).



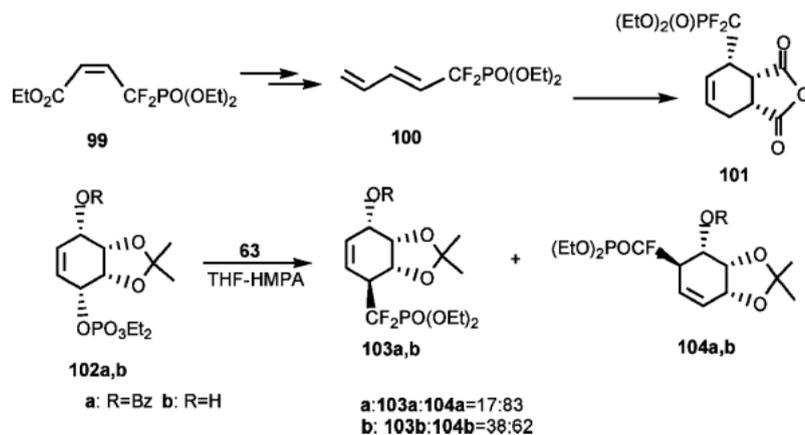
**Reagent and conditions**

1. *n*-Bu<sub>3</sub>SnH, Et<sub>3</sub>B / THF, 2. B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>/THF, 3. NaOAc / H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 4. Jones Oxi., 5. H<sup>+</sup> / MeOH, 6. CsCO<sub>3</sub> / MeOH,
7. LiBH<sub>4</sub> / ether, 8. DEAD, Ph<sub>3</sub>P, THF, 6-chloropurine 9. TMSBr / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10. H<sub>2</sub>O,

Scheme 18



Scheme 19



Scheme 20

## 6. 3位にジフルオロメチレンホスホナート基を有する糖供与体の *N*-グリコシル化反応

**6-1. グリコシルドナーの合成** 制癌剤, 抗ウイルス剤, 抗寄生原虫薬を始め, 一般生物活性を示すものも含めると広範囲にわたる医薬の創製を目的に, 天然ヌクレオチドの構造修飾を基盤に多くのヌクレオチドアナログが合成されてきたが, 生体内における安定性を改善するために, 非水解性の修飾ヌクレオチドアナログが合成されている (Fig.

10).<sup>127,128)</sup> また, 天然ヌクレオチドの構造修飾は人為的に遺伝子発現を制御するアンチセンス分子の合成に応用されている. 筆者らはリン酸エステル架橋部のエステル酸素原子をメチレンあるいはジフルオロメチレンに置き換えた安定類縁体の合成を目的に, 3'位にメチレンホスホン酸及びジフルオロメチレンホスホン酸を有するヌクレオチドアナログを合成した.<sup>129-131)</sup> これらのオリゴマーはアンチセンス分子としての有効性が期待される.

ヌクレオチドアナログの合成において、2位に水酸基を有する糖類の *N*-グリコシル化反応は2位水酸基の隣接基関与により  $\beta$ -選択的に *N*-グリコシル化反応を制御することができる<sup>135,136</sup>が、2-デオキシ体の *N*-グリコシル化反応では  $\beta$ -選択性は著しく減少することが知られている。2-デオキシ体の *N*-グリコシル化反応において、3位水酸基をチオカルバメートにすると3位の C=S と2位アノメリック炭素の間で作用する隣接基関与により、 $\beta$ -選択的に *N*-グリコシル化反応が進行することが知られている (Scheme 21).<sup>137</sup>

筆者らは、まずメチレンホスホナート  $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$  基及び  $\text{CF}_2\text{P}(\text{S})(\text{OEt})_2$  基を有するグリコシルドナーの立体選択的の合成を検討した。筆者らは以前に4-アリアルカイノドの  $\omega$ -ホスホンアナログの合成過程において、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ホスホナートをラジカルアクセプターとして用いるラジカル環化反応において  $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$  基を有する環状化合物が立体選択的に生成することを見出した<sup>132</sup> (Scheme 22)。ラジカル環化<sup>133,134</sup>は低温下でも進行し、環化成績体が立体選択的に得られるなど利点の多い反応であり、**105** から **106** を高立体選択的に得た。<sup>132</sup>

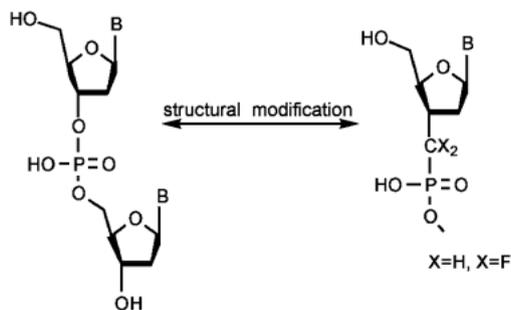
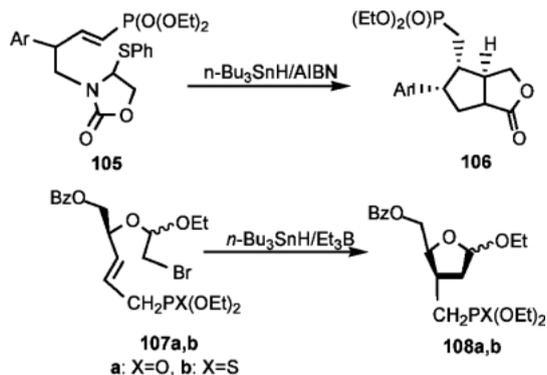


Fig. 10.

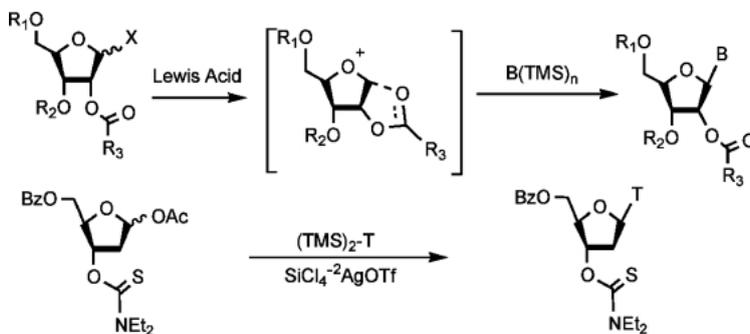
$\text{CH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$  基を有するグリコシルドナーの合成においてもラジカル環化反応を利用することにした。すなわち、(*R*)-イソプロピリデングリセルアルデヒドから合成した **107a, b** のラジカル反応 ( $n\text{-Bu}_3\text{SnH}/\text{Et}_3\text{B}$ , toluene,  $-45^\circ\text{C}$ ) により **108a, b** を3,4-高立体選択的、高収率で得た (Scheme 22).<sup>129</sup>

分子内 *N*-グリコシル化反応は  $\alpha$ -アノマーを副生することなく  $\beta$ -アノマーを合成することができる。そこで、筆者らはヌクレオチドアナログの合成を分子内及び分子間グリコシル化反応の両方から検討することにした。**108a** から **109a, b** に誘導し Sugimura らの方法<sup>138</sup>を適用して、**109a, b** を  $\text{Me}_2\text{S}(\text{SMe})\text{BF}_4$  で処理し環状ピリミジウム塩 **110a, b** を得た。塩基で開環し、ついで開環成績体を Dowex 50 で処理し **111a, b** を得た<sup>139</sup> (Scheme 23)。

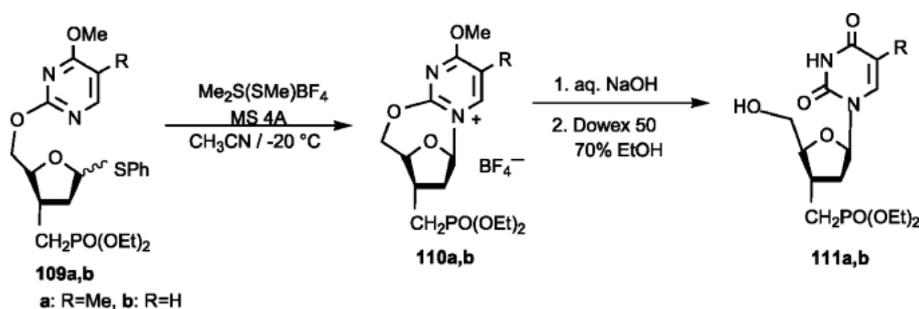
**6-2. シリル化ピリミジンとの分子間 *N*-グリコシル化反応** 次に、分子間 *N*-グリコシル化反応を検討した。3-ホスホナート **108a** をシリルチミンで *N*-グリコシル化すると **112** の立体選択性は乏しいが、3-ホスホチオエート **108b** の *N*-グリコシル



Scheme 22



Scheme 21



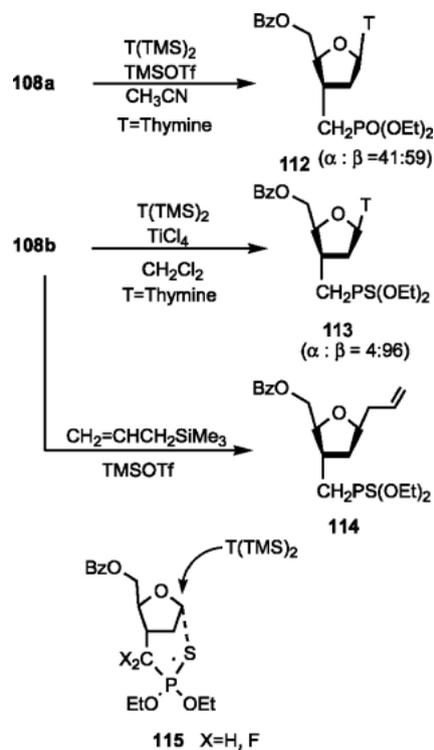
Scheme 23

ル化反応では **113** を高  $\beta$  選択的に得た ( $\alpha$ -アノマー :  $\beta$ -アノマー = 4 : 96).<sup>130)</sup> **108b** をアリルトリブチルスズあるいはアリルトリメチルシランでアリル化し **114** を高収率で得た.<sup>140)</sup> グリコシル化反応が  $\beta$ -選択的に進行するのは 3 位のホスホノチオエート基の隣接基関与により遷移状態 **115** を ( $X=H$ ) を経て高  $\beta$  選択的に進行すると考えられる (Scheme 24).

そこで、 $N$ -グリコシル化反応が  $\beta$ -選択的に進行させるには、3'位に  $\text{CF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$  基を有するホスホノチオエート基に導入したグリコシルドナーが有効であると考えられる。イソプロピリデングリセルアルデヒドから合成した  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル **116** に対する Michael 反応を利用して  $\text{CF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$  基を有するラクトン体を得、水酸基を TBDPS で保護し **117** を合成した。**117** をローソン試薬で硫化し、ついでジボラン還元をふし、アセチル化し **118** を得た。<sup>141)</sup> **118** をルイス酸存在下  $-40^\circ\text{C}$  で  $\text{T}(\text{TMS})_2$  と反応させると、グリコシル化は  $\text{N}^3$  位で起こり **119** が収率 72% でアノマー比 ( $\alpha : \beta = 66 : 34$ ) で生成し、 $\text{N}^1$  位で反応した成績体は得られなかった。一方、 $N$ -グリコシル化反応を  $0^\circ\text{C}$  で行うと **120**, **121** を良好な収率で  $\beta$ -選択的に得た。**120** を  $m$ -CPBA で酸化し、 $\beta$ -3'-ホスホナート **122** を得ることができた (Scheme 25).

$\text{T}(\text{TMS})_2$  は電子豊富な  $\text{N}^1$  位においてルイス酸と  $\sigma$ -コンプレックス **123** を形成し、 $\text{T}(\text{TMS})_2$  と **113** は平衡状態で存在する (Fig. 11).<sup>142)</sup>  $\text{T}(\text{TMS})_2$  と **123** との平衡は低温では **123** で存在し  $\text{N}^1$  位がルイス酸によりブロックされているため  $\text{N}^3$  位で反応するが、 $0^\circ\text{C}$  では平衡は  $\text{T}(\text{TMS})_2$  に移行することにより  $\text{N}^1$  位で反応すると考えられる。

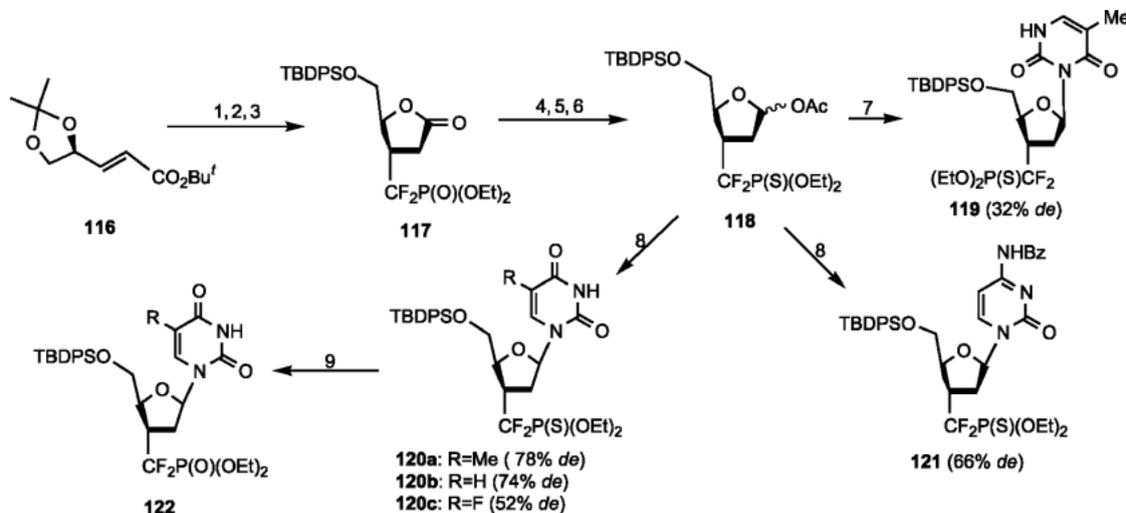
ホスホノチオエートの  $N$ -グリコシル化反応の  $\beta$ -



Scheme 24

選択性の向上は隣接基関与によることはかなり明白であるが、**124** の  $N$ -グリコシル化反応を検討したところ、高  $\alpha$  選択的に進行し **125** を収率 42%、 $\alpha : \beta = 95 : 5$  で得た (Scheme 26). 高い  $\alpha$ -選択性は嵩高い TBDPS 基の立体反発を避けてチミンの攻撃は  $\alpha$  側から選択的に起こるためと考えられる (Scheme 26).

**118** を  $\text{MeCN}$  中  $\text{SnCl}_4$  存在下  $25^\circ\text{C}$  で、NBz-A ( $\text{TMS})_2$  と反応させると **126 $\alpha$** , **126 $\beta$**  が収率 51%、**126 $\alpha$**  : **126 $\beta$**  = 58 : 42 で生成した。<sup>141)</sup> **126 $\beta$**  を  $m$ -CPBA で処理し、アデノシン 3'-ホスフェートのジフルオロメチレンホスホン酸アナログ **127** を収率 71% で得た (Scheme 27).



**Reagents and conditions**

1.  $\text{LiCF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ , THF, 2. c. HCl, EtOH, 3. TBDPSCI, imidazol, DMF, 4. Lawesson's reagent, 5.  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , THF, 6.  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridine, 7.  $\text{B}(\text{TMS})_2$ ,  $\text{TiCl}_4$ , 8.  $\text{B}(\text{TMS})_2$ ,  $\text{TiCl}_4$ , 9. mCPBA

Scheme 25

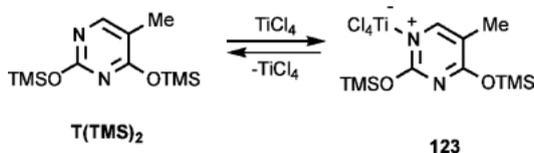
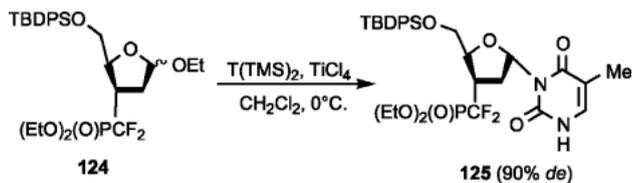
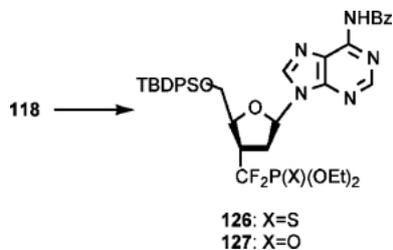


Fig. 11.



Scheme 26



Scheme 27

NBz-A  $(\text{TMS})_2$  の *N*-グリコシル化反応においてジアステレオ選択性が低い原因として、隣接基関与によって生成する二環性カチオン中間体が不安定なため、 $25^\circ\text{C}$ において分解するので立体選択性は3位と5位の置換基の立体制御のみに依存するためと

考えられる。

### 7. ジフルオロメチレンホスホナート基を有する非環状ヌクレオチドアナログの合成

近年 ATP, ADP, UTP, UDP などのヌクレオチドの受容体アゴニスト及びアンタゴニストが医薬の創製に活用されるようになり、新規ヌクレオチドアナログの合成が活発に行われている。<sup>143-146</sup> A3P5P は弱いながら ATP 受容体のサブタイプの1つである P2Y<sub>1</sub> 受容体のアンタゴニスト活性を示す。<sup>144,145</sup> P2Y<sub>1</sub> 受容体アンタゴニストは抗血小板凝固作用を有することから、P2Y<sub>1</sub> 受容体アンタゴニストの合成はメディシナルケミストリーの観点から興味を持たれる。128 (MRS2267) 及び 128 の a で炭素原子を除去し、開環した 129 (MRS2286) は P2Y<sub>1</sub> 受容体アンタゴニスト活性が増大する (Fig. 12)。筆者らは 128 の炭素糖部の b で炭素原子を除去し、開環した類縁体 130 の2つのホスフェートの1つをジフルオロメチレンホスホン酸に置換した非環状ヌクレオチドアナログ 131 及び *ent*-131 の合成を検討した<sup>147</sup> (Fig. 12)。

3-置換 1,5-ジオール誘導体の2つの水酸基をそれぞれ異なる保護基で保護し、保護基のいずれか1つを選択的に除去すると両エナンチオマーが得られることから、131 及び *ent*-131 の共通の鍵中間体として 133 を利用することにした。133 は 132 を還元 [ $\text{LiBH}_4/\text{B}(\text{OMe})_3$ ] し、シリル化すると1級水酸

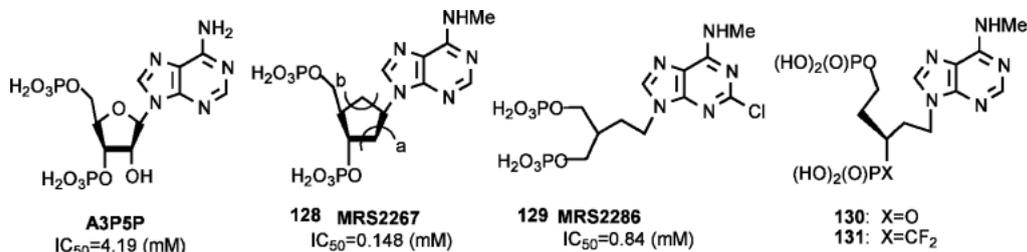
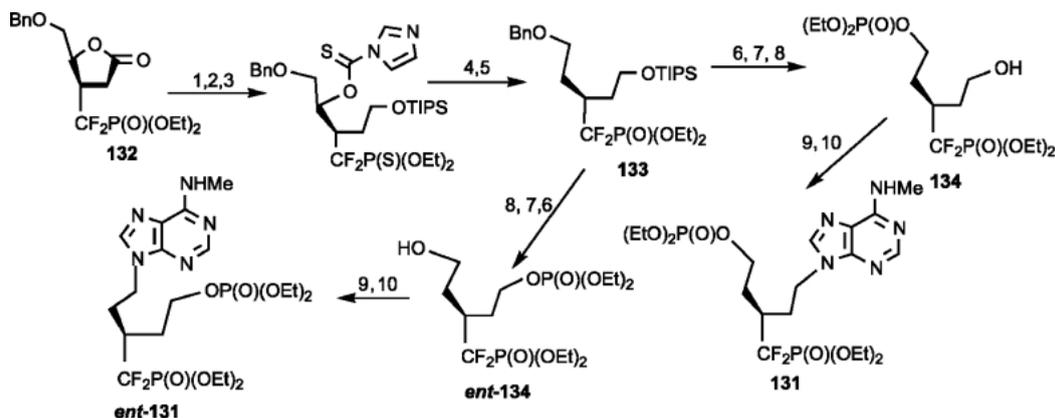


Fig. 12.

**Reagents and Conditions**

1.  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{B}(\text{OMe})_3$ , THF, 2. TIPSOTf, 2,6-lutidine, 3. TCDI, THF 4.  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , AIBN, toluene 5. *m*-CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  6.  $\text{H}_2$ /Pd-C, 7.  $\text{ClP}(\text{O})(\text{OEt})_2$ , pyridine, 8. *p*-TsOH, MeOH. 9. 6-Chloropurine,  $\text{PPh}_3$ , DIAD, THF, 10. 2.0 M  $\text{MeNH}_2$ -MeOH

Scheme 28

基が選択的にシリル化される。2級水酸基を *Burton* 法で除去した後 *m*-CPBA で処理し **133** を得た。

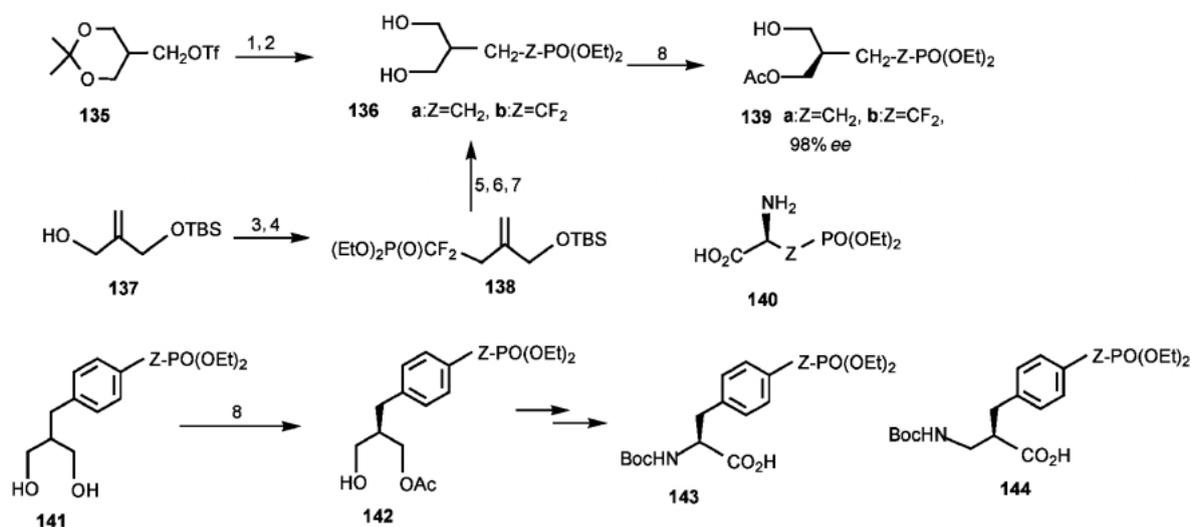
**133** の Bn 基を先に除去し水酸基をリン酸化し、ついで TIPS 基を除去するとアルコール体 **134** が得られる。**133** の TIPS 基を先に除去し水酸基をリン酸化した後 Bn 基を水素化分解により除去すると *ent*-**134** が得られる。**134** 及び *ent*-**134** をそれぞれ光延反応条件下 ( $\text{PPh}_3$ /DIAD/THF) 6-クロロプリンと縮合させ、ついでメチルアミンと処理し 6-NMe 体 **131** 及び *ent*-**131** を合成した<sup>147)</sup> (Scheme 28)。

#### 8. 酵素反応を利用するホスホン酸誘導体の不斉合成における酵素反応の利用

リパーゼはアルコールあるいはカルボン酸の不斉合成に広く利用されている。<sup>148,149)</sup> リパーゼを利用するホスホナート誘導体の不斉合成に関する例として Hammerschmidt,<sup>150)</sup> Pamies<sup>151)</sup> らの報告があるが、筆者らは2位にホスホニル基を有する対称性2-置換-1,3-プロパンジオール誘導体のリパーゼに触媒による速度論的アシル基転移反応を利用する非対称化を検討した。<sup>152,153)</sup> ヒドロキシメチル基はカ

ルボキシル基及びアミノ基に変換できることから、水酸基の1つを保護した2-置換-1,3-プロパンジオールは $\alpha$ -アミノ酸の両エナンチオマーの共通の前駆体として利用される。2-置換-1,3-プロパンジオール誘導体 **136a, b** は **135** から合成できるが、**136b** は **137** から得られる **138** のヒドロボレーションにより得ることができた。**136a, b** を酢酸ビニル存在下、Lipase PS を用いて不斉アシル基転移反応にふし、モノアセテート **139** を 98% *ee* で得た。**139** をアミノ酸 **140** に誘導した<sup>150)</sup> (Scheme 29)。ヨードトルエンから合成した2-ホスホノベンジル-1,3-プロパンジール **141a, b** を酢酸ビニル存在下 Lipase PS による速度論的不斉アシル基転移反応によっていずれもエナンチオ選択的にアシル体 **142a, b** を得た。**142a, b** を **9b** (Pmp) 及び **9e** ( $\text{F}_2\text{Pmp}$ ) の誘導体 **143a, b** に誘導した。<sup>151)</sup> **143** を  $\beta$ -アミノ酸 **144** に誘導した (Scheme 29)。

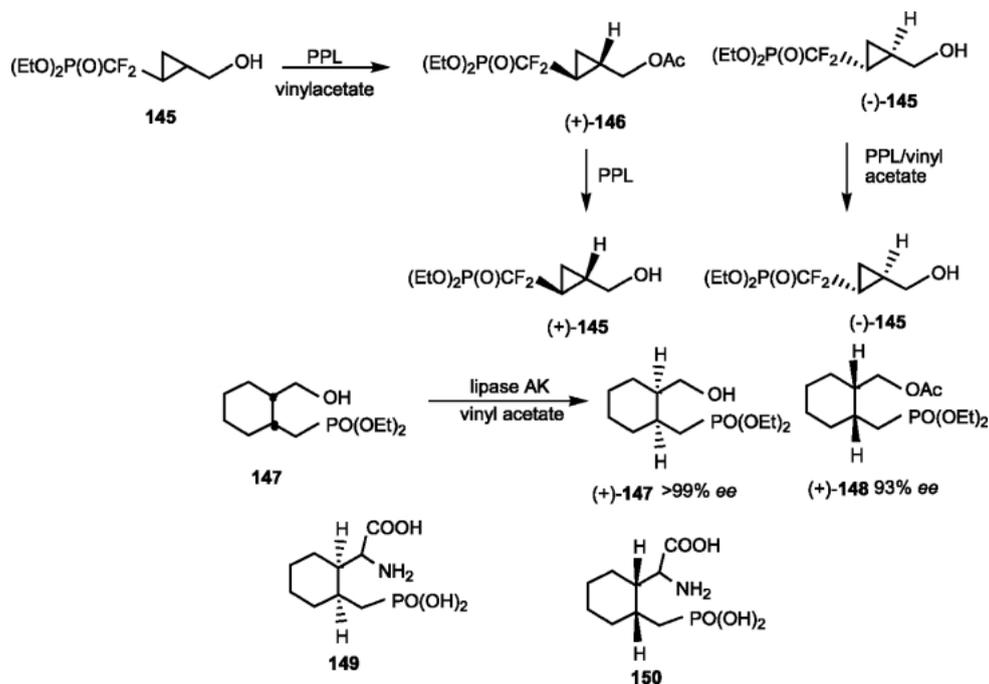
**83** 誘導体の合成において、キラルなシクロプロパン環を導入したリンカーを合成する目的で ( $\pm$ ) **145** を酢酸ビニルの存在下で PPL による速度論的



#### Reagents and Conditions

1. for **135a**,  $\text{LiCH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ ; for **135b**,  $\text{LiCF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ , 2. *p*-TsOH/MeOH, 3.  $\text{ClP}(\text{O})(\text{OEt})_2$ , pyridine,
4.  $\text{Br}_2\text{Zn}\cdot\text{CuCF}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$  (**63**), DMF, 5. THF- $\text{H}_2\text{O}$ -AcOH = 3:1:3, 6.  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$
7.  $\text{BH}_3\cdot\text{TTHF}$ , THF, 8. Lipase PS, vinyl acetate

Scheme 29



Scheme 30

エステル交換反応にふし, (+)-**146** 及び (-)-**145** をそれぞれ 67.0% ee, 81.2% ee で得た. (+)-**146** について PPL で速度論的加水分解を行うと (±)-**145** から (+)-**145** を収率 45.2%, 90.9% ee で得た. 同様の手法により (-)-**144** を酢酸ビニルの存在下で PPL エステル交換反応にふすとビニルアセテートの存在下で PPL による速度論的エ

テル交換反応にふし, 2 行程で (-)-**144** を収率 42.8%, 94.1% ee で得ることができた<sup>118)</sup> (Scheme 30).

NMDA 拮抗剤の合成を目的に, **149**, **150** 及び類縁体の合成の鍵中間体である **146** のキラル合成を検討した. (±)-**147** を酢酸ビニルの存在下リパーゼ AK を用いてアセチル基交換にふすと, (+)-**147**

及びアセテート (+)-**148** をそれぞれ 99% ee, 93% ee で得た.<sup>154)</sup> (+)-**148** を加水分解し (-)-**147** を得た。

リパーゼを利用する速度論的光学分割はホスホナート基を有する基質に対しても広く適用できることを見出した。

#### おわりに

以上、筆者らは東京薬科大学において生物活性化合物の合成を指向するホスホン酸誘導体の合成を検討し、最近行った合成例を中心に述べた。本稿では生物活性の評価については詳述しなかったが、ヘテロ原子置換ホスホン酸及びホスフィン酸誘導体は生物活性化合物の合成に有用な化合物であると期待される。

**謝辞** 筆者(渋谷 皓)が東京薬科大学において研究する機会を支えて下さり、終始御懇篤なるご指導、ご鞭撻を頂きました亀谷哲治東北大学名誉教授(故人)、福本圭一郎東北大学名誉教授、加納慎蔵東京薬科大学名誉教授(故人)に深く感謝申し上げます。本研究を始めるにあたり、共同研究に快く応じて下さり種々ご指導、御協力を頂きました福岡大学薬学部生化学教室、占野廣司教授、添田秦司教授に深甚なる謝意を表したいと思います。本研究は薬品製造工学教室(現分子機能解析学教室)横松力教授、湯浅洋子助教授(現実習教育第6研究室)、山岸丈洋講師、村野哲雄助手並びに多くの大学院生、卒論生の御協力による賜であり、ここに深く感謝申し上げます。科研費の助成金(平成7-10年度、12-13年度)を授与された文部科学省に深く感謝申し上げます。

#### REFERENCES

- 1) Yokomatsu T., Shibuya S., *Synth. Org. Chem.*, **53**, 881-892 (1995).
- 2) Yokomatsu T., Shibuya S., *Synth. Org. Chem.*, **60**, 741-751 (1992).
- 3) Sptora A., "Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins," Vol. 7, ed. by Weinstein B., Marcel Dekker, New York, 1983, p. 267-357.
- 4) Huff J. R., *J. Med. Chem.*, **34**, 2305-2314 (1992).
- 5) Kafarski P., Lejczak P., *Phosphorous, Sulfur, and Silicon*, **63**, 193-215 (1991).
- 6) Lejczak P., Kafarski P., Makowwiecka E., *Biochem. J.*, **242**, 81-88 (1987).
- 7) Hilderbrand R. L., "The Role of Phosphonates in Living Systems," CRC Press, Boca Raton, Fl., 1983.
- 8) Allen M. C., Fuhrer W., Tuck B., Wade R., Wood J. M., *J. Med. Chem.*, **32**, 1652-1661 (1989).
- 9) Manthey M. K., Huang D. T. C., Bubb W. A., Christopherson R. I., *J. Med. Chem.*, **41**, 4550-4555 (1998).
- 10) Allen J. G., Atherton F. R., Hall M. J., Hassall C. H., Holmes S. W., Lambert R. W., Nisbet L. J., Ringrose P. S., *Nature*, **272**, 56-58 (1978).
- 11) "Aminophosphonic Acid and Aminophosphonic Acids Chemistry and Biology," eds. by Kukhar V. P., Hudson H. R., John Willey & Sons, Ltd., (2000). John Willey & Sons, Ltd., New York, 2000, pp. 409-619.
- 12) Blackburn G. M., *Chem. Ind.*, 134-138 (1981).
- 13) Blackburn G. M., Kent D. E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 913-917 (1986).
- 14) Lalinde N., Tropp B. E., Engel R., *Tetrahedron*, **39**, 2369-2372 (1983).
- 15) Whitten J. P., Harrison B. L., Weintraub H. J. R., McDonald I. A., *J. Med. Chem.*, **35**, 1509-1514 (1992).
- 16) "Synthesis of Carbon-Phosphorus Bonds," ed. by Engel R., CRC Press, Boca Raton, Fl., 1987.
- 17) Mitchel M. C., Cawley A., Kee T. P., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 227-230 (1994).
- 18) Katsuki T., Sharpless K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974-5976 (1990).
- 19) Yung G., Hanson R. M., Kukunder J. M., Ko S. Y., Masamune H., Sharpless K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5765-5780 (1987).
- 20) Sasai H., Suzuki T., Arai S., Arai T., Shibasaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 4418-4420 (1992).
- 21) Sasai H., Suzuki T., Itoh N., Shibasaki M., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 851-854 (1993).
- 22) Sasai H., Suzuki T., Itoh N., Tanaka K., Date T., Okamura K., Shibasaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 10372-10373 (1993).
- 23) Sasai H., Bougauchi M., Arai T., Shibasaki M., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2717-2720 (1997).

- 24) Arai T., Bougauchi M., Sasai H., Shibasaki M., *J. Org. Chem.*, **61**, 2926–2927 (1996).
- 25) Yokomatsu T., Yamagishi T., Shibuya S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 1779–1782 (1993).
- 26) Yokomatsu T., Yamagishi T., Shibuya S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1527–1533 (1997).
- 27) Yokomatsu T., Yamagishi T., Shibuya S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 1783–1784 (1993).
- 28) Kozlowki J. K., Rath N. P., Spilling C. D., *Tetrahedron*, **51**, 6385–6396 (1995).
- 29) Mori A., Maruoka K., Yamamoto H., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4421–4424 (1984).
- 30) Bartlett P. A., Johnson W. S., Elliot J. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2083–2089 (1983).
- 31) Kano S., Yokomatsu T., Shibuya S., *Chem. Lett.*, 1531–1534 (1987).
- 32) Alexakis A., Mangeney P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1**, 477–511 (1990).
- 33) Denmark S. E., Almstead N. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 8089–8110 (1991).
- 34) Choi V. M. F., Elliot J. D., Johnson W. S., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 591–594 (1984).
- 35) Yokomatsu Y., Shibuya S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 373–378 (1992).
- 36) Mitsunobu O., *Synthesis*, 1–28 (1981).
- 37) Burk Jr. T. R., Smyth S. M., Nomizu M., Otaka A., Roller P. P., *J. Org. Chem.*, **58**, 1336–1340 (1993).
- 38) Burk Jr. T. R., Smyth S. M., Otaka A., Nomizu M., Roller P. P., Wolf G., Case R., Scholeson S. E., *Biochemistry*, **33**, 6490–6494 (1994).
- 39) Yokomatsu T., Yamagishi T., Matsumoto K., Shibuya S., *Tetrahedron*, **52**, 11725–11738 (1996).
- 40) Hadlicky M., *Org. React.*, **35**, 513–637 (1988).
- 41) Patel D. V., Rielly-Grauvin K., Ryono D. E., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5591–5594 (1990).
- 42) Yokomatsu T., Yamagishi T., Shibuya S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **4**, 1401–1404 (1993).
- 43) Yokomatsu T., Yoshida Y., Shibuya S., *J. Org. Chem.*, **59**, 7930–7933 (1994).
- 44) Kolb H. C., Van Nieuwenhze M. S., Sharpless K. B., *Chem. Rev.*, **94**, 2483–2547 (1994).
- 45) Yokomatsu T., Yoshida Y., Suemune K., Yamagishi T., Shibuya S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 365–368 (1995).
- 46) Waszkuc W., Janecki T., Bodalski R., *Synthesis*, 1025–1026 (1984).
- 47) Yokomatsu T., Suemune K., Yamagishi T., Shibuya S., *Synlett*, 847–849 (1995).
- 48) Yokomatsu T., Yamagishi T., Suemune K., Shibuya S., *Tetrahedron*, **54**, 767–780 (1998).
- 49) Yokomatsu T., Yamagishi T., Sada T., Suemune K., Shibuya S., *Tetrahedron*, **54**, 781–790 (1998).
- 50) Takeshita M., Yaguchi R., Akutsu N., *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 1365–1368 (1993).
- 51) Kawakami T., Shibata I., Baba A., Matsuda H., *J. Org. Chem.*, **58**, 7608–7609 (1993).
- 52) Ogilvie K. K., Shifman A. L., Penny C. L., *Can. J. Chem.*, **57**, 2230–2238 (1979).
- 53) Hakimelahi C. H., Proba Z. A., Ogilvie K. K., *Tetrahedron Lett.*, **22**, 5243–5246 (1981).
- 54) Gajda T., *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 1965–1972 (1994).
- 55) Kagan H. B., Fiaud J. C., *Top. Stereochem.*, **18**, 249–330 (1988).
- 56) Chen C.-S., Sih C. J., *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.*, **28**, 695–707 (1989).
- 57) Lohray B. B., Bhushan V., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 3911–3914 (1993).
- 58) Van Nieuwenhze M. S., Sharpless K. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 7864–7865 (1993).
- 59) Kim M., Sharpless K. B., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 655–658 (1989).
- 60) Lohray B. B., *Synthesis*, 1035–1052 (1992).
- 61) Kitamura M., Tokunaga M., Pham T., Lubell W. D., Noyori R., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5769–5772 (1995).
- 62) Cravotto G., Givenzana G. B., Pagliarin R., Palmisano G., Sisti M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 745–748 (1998).
- 63) Mikami K., Nakai T., *Synthesis*, 594–604 (1991).
- 64) Nakai T., Mikami K., *Org. React.*, **46**, 105–209 (1994).
- 65) Nakai T., Mikami K., Taya S., Kimura Y., Mimura T., *Tetrahedron Lett.*, **22**, 69–72 (1981).
- 66) Yokomatsu T., Yamagishi T., Shibuya S., *Synlett*, 1035–1036 (1995).
- 67) Denmark S. E., Miller P. C., *Tetrahedron*

- Lett.*, **36**, 6631–6634 (1995).
- 68) Gulea-Purcarescu M., About-Jaudet E., Collignon N., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6635–6638 (1995).
- 69) Yokomatsu T., Yoshida Y., Nakabayashi N., Shibuya S., *J. Org. Chem.*, **59**, 7562–7564 (1994).
- 70) Yokomatsu T., Minowa T., Yoshida Y., Shibuya S., *Heterocycles*, **44**, 111–116 (1997).
- 71) Collinsova M., Jiracek J., *Current Med. Chem.*, **7**, 629–647 (2000).
- 72) Stwasser B., Budt K.-H., Peyman J.-Q. A., Ruppert D., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6625–6628 (1992).
- 73) Froestl W., Mickel S. J., Sprecher G., Diel P. J., Hall R. G., Mair L., Strub D., Melillo V., Baumann P. A., *J. Med. Chem.*, **38**, 3313–3331 (1995).
- 74) Patel D. V., Rielly-Grauvin K., Ryono D., Free C. A., R Eogers W. L., Smith S. A., DeForrest J. M., Oehl R. S., Petrillo Jr., E. W., *J. Med. Chem.*, **38**, 4557–4569 (1995).
- 75) Yamagishi T., Yokomatsu T., Suemune K., Shibuya S., *Tetrahedron*, **55**, 12125–12136 (1999).
- 76) Yamagishi T., Suemune K., Yokomatsu T., Shibuya S., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5033–5036 (2001).
- 77) Yamagishi T., Suemune K., Yokomatsu T., Shibuya S., *Tetrahedron*, **58**, 2577–2583 (2002).
- 78) Yamagishi T., Kusano T., Yokomatsu T., Shibuya S., *Synlett*, 1471–1474 (2002).
- 79) Yamagishi T., Kusano T., Kaboudin B., Yokomatsu T., Sakuma C., Shibuya S., *Tetrahedron*, **59**, 767–772 (2003).
- 80) Liu B., Hannum Y. A., *J. Biol. Chem.*, **272**, 16281–16287 (1997).
- 81) Nara F., Tanaka M., Suzuki-Konagai K., Ogita T., *J. Antibiot.*, **52**, 525–535 (1999).
- 82) Murakami M., Iwama S., Fujii S., Ikeda K., Katsumura S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 1725–1780 (1997).
- 83) Yokomatsu T., Takechi H., Akiyama T., Shibuya S., Kominato T., Soeda S., Shimeno H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 1277–1280 (2001).
- 84) Yokomatsu T., Murano T., Akiyama T., Koizumi J., Shibuya S., Tsuji Y., Soeda S., Shimeno H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 229–236 (2003).
- 85) Koyanagi S., Kuga M., Soeda S., Hosoda Y., Yokomatsu T., Takechi H., Akiyama T., Shibuya S., Shimeno H., *Int. J. Cancer*, **105**, 1–6 (2003).
- 86) Pallen C. J., Wang Y., Zheng, X. M., *Nature*, **359**, 336–339 (1992).
- 87) Zhang Z.-Y., *J. Biol. Chem.*, **270**, 11199–11204 (1995).
- 88) Zhang Z.-Y., *J. Biol. Chem.*, **270**, 16052–16056 (1995).
- 89) Montserat J., Chen L., Lawrence D. S., Zhang Z.-Y., *J. Biol. Chem.*, **271**, 7868–7872 (1996).
- 90) Burke Jr. T. R., Smyth M. S., Nomizu M., Otaka A., Roller P. P., *J. Org. Chem.*, **58**, 1336–1340 (1993).
- 91) Solas D., Hale R. L., Patel D. V., *J. Org. Chem.*, **35**, 1537–1539 (1996).
- 92) Smyth M. S., Ford Jr. H., Burke Jr. T. R., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4137–4140 (1992).
- 93) Smyth M. S., Burke Jr. T. R., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 551–554 (1994).
- 94) Taylor S. D., Kotoris C. C., Dinaut A. N., Chen M.-J., *Tetrahedron*, **54**, 1691–1714 (1998).
- 95) Burton D. J., Yang Z.-Y., *Tetrahedron*, **48**, 189–275 (1992).
- 96) Yokomatsu T., Suemune K., Murano T., Shibuya S., *J. Org. Chem.*, **61**, 7207–7211 (1996).
- 97) Yokomatsu T., Murano T., Suemune K., Shibuya S., *Tetrahedron*, **53**, 815–822 (1997).
- 98) Shakespeare W. C., Bohacek R. S., Narula S. S., Azimioara M. D., Yuan R. W., Dalgarno D. C., Madden L., Botfield M. C., Holt A. A., *Bioorg. Chem. Lett.*, **9**, 3109–3112 (1999).
- 99) Qiu W., Burton D. J., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2745–2748 (1996).
- 100) Jia Z., Barford D., Flint A. J., Tonks N. K., *Science*, **268**, 1754–1758 (1995).
- 101) Burke Jr. T. R., Ye B., Yan X., Wang S., Jia Z., Chen L., Zhang Z.-Y., Barford D., *Biochemistry*, **35**, 15989–15996 (1996).
- 102) Ye B., Burke Jr. T. R., *Tetrahedron*, **52**, 9963–9970 (1996).
- 103) Stille J. K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 508–524 (1986).

- 104) Yokomatsu T., Murano T., Umesue I., Soeda S., Shimeno H., Shibuya S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 529–532 (1999).
- 105) Soeda S., Shimada T., Koyanagi S., Yokomatsu T., Murano T., Shibuya S., Shimeno H., *FEBS Lett.*, **524**, 54–58 (2002).
- 106) Kosolapoff G. M., Maier L., *Org. React.*, **7**, 273–338 A Wiley-Interscience Publication (1976).
- 107) Piettre S., Raboisson P., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2229–2232 (1996).
- 108) Piettre S., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2233–2236 (1996).
- 109) Piettre S., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4707–4710 (1996).
- 110) Yokomatsu T., Takechi H., Murano T., Shibuya S., *J. Org. Chem.*, **65**, 5858–5861 (2000).
- 111) Murano T., Takechi T., Yuasa Y., Yokomatsu T., Umesue I., Soeda S., Shimeno H., Shibuya S., *Arkivoc*, **2003**, 256–266 (2003).  
<<http://arkat-usa.org/ark/journal/2003/Fukumoto/KF-840H/KF-840H.pdf>>
- 112) Montgomery J. A., Niwas S., Rose J. D., Secrist J. A., Babu Y. S., Bugg E., Erion M. D., Guida C., Ealick S. E., *J. Med. Chem.*, **36**, 55–69 (1993).
- 113) Harazy S., Ehrhard A., Danzin C., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 315–317 (1991).
- 114) Harazy S., Ehrhard A., Egegenspiller A., Bergess-Gross V., Danzin C., *Tetrahedron*, **52**, 177–184 (1996).
- 115) Yokomatsu T., Hayakawa Y., Suemune K., Kihara K., Soeda S., Shimeno H., Shibuya S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 2833–2836 (1999).
- 116) Yokomatsu T., Hayakawa Y., Kihara T., Koyanagi S., Soeda S., Shimeno H., Shibuya S., *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 2571–2579 (2000).
- 117) Yokomatsu T., Ichimura A., Kato J., Shibuya S., *Synlett*, 287–289 (2001).
- 118) Yokomatsu T., Sato S., Abe H., Suemune K., Matsumoto K., Kihara T., Soeda S., Shimeno H., Shibuya S., *Tetrahedron*, **53**, 11297–11306 (1997).
- 119) Yokomatsu T., Suemune K., Murano T., Shibuya S., *Heterocycles*, **56**, 273–282 (2002).
- 120) Yokomatsu T., Abe H., Yamagishi T., Suemune K., Shibuya S., *J. Org. Chem.*, **64**, 8413–8418 (1999).
- 121) Yokomatsu T., Yamagishi T., Suemune K., Abe H., Kihara T., Soeda S., Shimeno H., Shibuya S., *Tetrahedron*, **56**, 7099–7108 (2000).
- 122) Yokomatsu Y., Abe H., Sato M., Suemune K., Kihara T., Soeda S., Shimeno H., Shibuya S., *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 2495–2505 (1998).
- 123) Blades K., Legueus T. P., Percy J. M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1457–1458 (1996).
- 124) Hu C. M., Chen J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 327–330 (1993).
- 125) Yokomatsu T., Katayama S., Shibuya S., *Chem. Commun.*, 1878–1879 (2001).
- 126) Yokomatsu T., Kato J., Sakuma C., Shibuya S., *Synlett*, 1407–1410 (2003).
- 127) Uhlmann E., Peyman A., *Chem. Rev.*, **90**, 543–584 (1990).
- 128) Beaucage L. S., Iyer P. L., *Tetrahedron*, **49**, 6123–6194 (1993).
- 129) Yokomatsu T., Shimizu T., Yuasa Y., Shibuya S., *Synlett*, 1280–1282 (1995).
- 130) Yokomatsu T., Sada T., Shimizu T., Shibuya S., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6299–6302 (1998).
- 131) Murano T., Muroyama S., Yokomatsu T., Shibuya S., *Synlett*, 1657–1660 (2002).
- 132) Yuasa Y., Fujimaki M., Yokomatsu T., Ando J., Shibuya S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3577–3584 (1998).
- 133) Gies B., “Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bond,” Pergamon Press, Oxford, 1986.
- 134) Shibuya S., Yokomatsu T., Yuasa Y., “Studies in Natural Products Chemistry,” Vol. 12, ed. by Atta-ur-Rahman, Elsevier, Amsterdam, 1993, p. 445–496.
- 135) Niedballa U., Vorbrüggen H., *J. Org. Chem.*, **39**, 3654–3660 (1974).
- 136) Vorbrüggen H., *Acc. Chem. Res.*, **28**, 509–520 (1995).
- 137) Mukaiyama T., Uchino H., Hirano N., Ishikawa T., *Chem. Lett.*, 629–630 (1996).
- 138) Sujino K., Sugimura H., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1883–1886 (1994).
- 139) Yokomatsu T., Shimizu T., Sada T., Shibuya S., *Heterocycles*, **50**, 21–25 (1999).
- 140) Yokomatsu T., Sada T., Shimizu T., Shibuya S., *Heterocycles*, **52**, 515–518 (2000).

- 141) Murano T., Yuasa Y., Muroyama S., Yokomatsu T., Shibuya S., *Tetrahedron*, **59**, 9059–9073 (2003).
- 142) Vorbrüggen H., Ruh-Pohlenz C., *Org. React.*, **55**, 46–48 John Wiley & Sons (2000).
- 143) Jacobson K. A., Jarvis M. F., Williams M., *J. Med. Chem.*, **45**, 4057–4093 (2002).
- 144) Xu B., Stephens A., Kirschenheuter G., Greslin A. F., Cheng X., Sennelo J., Cattaneo M., Zighetti M. L., Chen A., Kim S. A., Kim H. S., Bischofberger N., Cook G., Jacobson K. A., *J. Med. Chem.*, **45**, 5694–5709 (2002).
- 145) Nandan E., Jang S.-Y., Moro S., Kim H. O., Siddiqui M. A., Russ P., Marques V. E., Busson R., Herdewijn P., Harden T. K., Boyer J. L., Jacobson K. A., *J. Med. Chem.*, **43**, 829–842 (2000).
- 146) Kim H. S., Barak D., Harden T. K., Boyer J. L., Jacobson K. A., *J. Med. Chem.*, **44**, 3092–3108 (2001).
- 147) Murano T., Yuasa Y., Kobayakawa H., Yokomatsu T., Shibuya S., *Tetrahedron*, **59**, 10223–10230 (2003).
- 148) Theil F., *Chem. Rev.*, **95**, 2203–2227 (1995).
- 149) Schoffers E., Golebiowski A., Johnson C. R., *Tetrahedron*, **52**, 3769–3826 (1996).
- 150) Drescher M., Li Y.-F., Hammerschmidt F., *Tetrahedron*, **51**, 4933–4946 (1995).
- 151) Pamies O., Backvall J.-E., *J. Org. Chem.*, **68**, 4815–4818 (2003).
- 152) Yokomatsu T., Sato M., Shibuya S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 2743–2754 (1996).
- 153) Yokomatsu T., Minowa T., Murano T., Shibuya S., *Tetrahedron*, **54**, 9341–9352 (1998).
- 154) Yokomatsu T., Nakabayashi N., Matsumoto K., Shibuya S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 3055–3062 (1995).