合成化学を機軸とした生理活性天然物研究と新展開†

(1996 年度 日本農芸化学会賞受賞)

市 原 耿 民

(北海道大学農学部)

Key words : synthesis of natural products ; phyto-toxins ; biological Diels-Alder reaction ; Diels-Alderase

自然界に存在するさまざまな生理活性物質の化学的研究は天然物化学として長足の進歩を遂げてきた。そのなかで構造決定と合成化学は車の両輪のように天然物化学の発展を支えてきた。現在では複雑で超微量の天然物質でもその構造を決定することが可能となり、生理活性物質の生体内での生成機構や活性発現機構の解明に力がそそがれ天然超分子化学へと発展している。化学合成による微量天然物の供給、部分構造や構造類似分子の合成、標識化合物による生合成中間体の取り込み実験や活性部位の確定など合成化学の生物機能解明における役割は極めて大きく、また無限ともいえる。本稿では筆者らのディールス・アルダー反応 (DA 反応) や隣接基効果を活用した高度な合成化学的手法を機軸として主に植物病害に関わる生理活性天然物の構造、構造活性相関、生合成研究に適用した研究成果について述べる。

1. 天然生理活性物質の合成化学的研究

赤クロバー黒葉枯病の罹病組織から分離されたフィロスチクタ属菌の代謝産物フィロスチンを合成する際、分離不可能な副生成物を除去するために DA 反応を用いたことが契機となり、環形成反応として有用なこの反応を様々な形で活用し、多数の植物毒性物質、抗菌、抗がん性物質、マイコトキシン等を合成した⁽¹⁾。例をあげると植物毒性物質エポキシドン、抗菌物質エポフォルミン、抗がん性物質クロテポキシド等は高度に酸素

化されたシクロヘキサン誘導体で、構造的にはエポキシドを含有する点で特色があるが、これらの一群の天然物を合成するためにエポキシド導入の位置ならびに立体選択性および中間体の安定性をはかった一般合成法を開発した。この合成法は鍵段階として逆 DA 反応を用いている点で特色がある。逆 DA 反応は従来分解反応として知られており、合成化学的立場から積極的に利用されることはなかったが、エポキシドンやクロテポキシドなどの合成への活用を嚆矢として現在まで多数の適用例が見られるようになり、有用な合成法としての立場を確立した⁽²⁾。また分子間 DA 反応を用いて抗生物質フリクエンチン、フレノリシンのほか家畜糸状菌症の治療薬として使用されているナノオマイシン A の全合成を完成した。さらに分子内 DA 反応を用いてディプロディアトキシンの合成による全立体構造の解明に成功した。

一方放線菌や海産物からスピロエーテル環を含む抗菌・抗がん性物質が近年になり多数発見されてきている。トウトマイシン (1) は 1987 年に中国産の放線菌から単離された抗菌性抗生物質でアブラナ菌核病菌に有効であるが⁽³⁾、また蛋白の脱リン酸化を促進するプロテインホスファターゼ PP1 型および PP2A 型を特異的に阻害することが明らかにされ、同様の阻害活性を有するオカダ酸クラス化合物の一つとして注目されている。蛋白のリン酸化、脱リン酸化は細胞の増殖や分化などの細胞機能の調節において重要な役割を果たしており、リン酸化蛋白の増大が発癌プロモーションとして働くことが知られている。しかし最近になってトウトマイシンに発癌プロモーション活性のないことが明らかとなり、他のオカダ酸クラス化合物とは異なっていることが示された⁽⁴⁾。構造活性相関研究を意図して、トウトマイシンの全合成を以下のように達成した⁽⁵⁻¹⁰⁾。まず天然物 1 の化学的諸性質を検討し、図 1 に示した

† New Developments of Bioactive Natural Products Studies based on Synthetic Chemistry
Akitami ICHIHARA (Laboratory of Bioorganic Chemistry, Department of Bioscience and Chemistry, Faculty of Agriculture, Hokkaido University)

図 1 トウトマイシン (1) の逆合成経路

合成計画を立案した。すなわち不安定なマレイン酸部分は全合成の最後に形成することにし、また C_3 位不斉中心のエピメリ化を招きやすい C_2 位カルボニル基は末端オレフィンとして最終段階までマスクした。さらに塩基に不安定で容易に脱水を受け易い C_{22} 位の水酸基はアルドール縮合によりなるべく最終段階で導入することとした。まず **1** の C_{21} - C_{22} 間の結合を切断してできる合成単位をそれぞれ左半分 **2** と右半分 **3** とした。**2** はエステル結合で分断し、ジアルキル無水マレイン酸(DMA)セグメント (**4**) と C_{22} - C_{26} セグメント (**5**) とした。一方、**3** は天然物から誘導可能な C_1 - C_{18} セグメント (**7**) に対してキラルな 2-ブタノン等価体 (**6**) を立体選択的に付加させることにより合成することにした。このセグメント (**7**) はさらにアルデヒド C_1 - C_{10} (**9**) とスルホン C_{11} - C_{18} (**8**) に分割した。これらの各セグメントを連結し全合成を完成した。本合成における特色はアルデヒド C_1 - C_{10} (**9**) の合成において、熱力学的に安定なスピロケタール **10** の還元的開裂反応による遠隔不斉制御法を活用したことである (図 2)。この反応の位置選択性はかさ高い保護基がある場合 (**10**, R = TBDPS)

立体障害の少ない C_6 - OC_{10} のエーテル結合が切断され **10** を与えるが、ベンジル基 (**10**, R = Bn) の場合は Bn エーテル酸素の隣接基関与により制御され C_6 - OC_2 エーテル結合の切断を伴い、**11 b** を主生成物として選択的に与えている。**9** の合成には **11 a** を用いている。本合成のもう一つの特色は最終段階の左半分 **2** と右半分 **3** の連結に向山アルドール法を用いて成功したことである。すなわち、メチルケトン **3** をシリルエノールエーテルへと変換した後に四塩化チタンの存在下で **2** と縮合を行うと望ましい $22 R$ 型の立体配置を持った生成物 (**12**) のみを与えた。これは α 位に存在するメトキシ基の隣接基関与により、Cram 型で反応が進んだことを意味する (図 3)。他の様々な金属エノラートを用いた場合にはむしろ Felkin 則で進行した生成物 $22 S$ エピマーを主生成物とする混合物を与え分離は不可能であった。合成研究の過程で得られた天然物からの誘導体ならびに合成中間体を用いて構造活性相関研究を行ったが、脱リン酸化作用については **1** より高い阻害活性を示すものは見出されなかったが、免疫細胞に対しては酸無水物部分がジメチルエステルとなった化合物により高い

図 2 スピロケタール (10) の立体選択的還元機構

図 3 Cram 型アルドール縮合の反応機構

細胞毒性が認められた。トウトマイシン (1) のほか合成対象とした天然スピロエーテル化合物としてオッシラトキシシン D および 30-メチルオッシラトキシシン D がある。これらはラン藻から単離された抗がん活性を有する海産物で、ともに強力な発癌プロモーターとして知られるアプリシアトキシシン類から誘導されるものと推定される。推定生合成経路に基づく分子内環化反応を鍵段階として、これらの最初の全合成にも成功している⁽¹¹⁻¹²⁾。

2. 植物病原菌の生産する生理活性物質

罹病植物における毒素の役割の解明や新規植物成長調節物質の発見を目的に植物病原菌由来の代謝産物を取りあげ次の成果をあげた。

(1) コロナチンの生物有機化学的展開：牧草イタリアンライグラスかさ枯病菌の産生毒素で、ほかの数種の細菌病菌もおなじ毒素を生産している。すでに培養液より本毒素コロナチン (13) を単離し、化学反応、各種スペクトル、分解物の X 線構造解析等によりこの構造を推定したが、コロナミン酸 (14) に可能な 4 個の立体異性体を全て合成し、天然コロナファシン酸 (15) と縮合することにより、13 の全構造を決定していた⁽¹³⁾。その後植物ホルモンであるエチレンの生成機構をもとに、14 の立体異性体ならびに類縁化合物を合成し、切花鮮度保持剤の開発につなげた⁽¹⁴⁾。また 14, 15 の実用的合成法を開発し⁽¹⁵⁾、コロナチンの合成による供給の道を拓いた。最近バレイシヨ細胞肥大活性、塊茎形成

作用においてコロナチンにジャスモン酸⁽¹⁶⁾と同様の活性を見出したことを契機に、大豆カルスの成長阻害、大麦葉の老化などにおいても同様の生理活性がみられ、その際のコロナチンの活性の高さはジャスモン酸の 10^2 – 10^4 倍にもおよぶことを明らかにした⁽¹⁷⁾。一方他の研究者により巻きひげのコイル化⁽¹⁸⁾、アオイマメの防御物質の生成⁽¹⁹⁾に互いに類似の生理活性を示すことが明らかにされ、ジャスモン酸より活性の高い植物成長調節物質として有用性が認められてきている。(2) ソラナピロン類とアルタナル酸類：バレイショ夏疫病菌よりソラナピロン A (22)–E を単離し、その構造を分光学的に推定し、合成により確認した⁽¹⁾。さらに同菌より得られているアルタナル酸 16 の立体構造を分解物の合成により推定し、全合成により証明した。アルタナル酸の全合成ではこれを 3 つのセグメント A, B, C に分け、これらをそれぞれ合成し、その後各セグメントの縮合により全合成を達成した^(20–22)。この過程で 16 に含まれる 3-アシル-5, 6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-ピロン構造の一般合成法を開発した⁽²³⁾。一方同菌より新たに 16 の類縁体数箇を単離し、立体化学を含めた構造を分光学的、合成化学的手法により決定後、全合成の過程で得られた中間体と共に宿主植物を用いた構造活性相関研究を行い、植物毒性の発現に三級水酸基、エキソメチレン基の重要性を見出し、ピロン部分は胚軸の湾曲化に、側鎖は褐変化に寄与していることを明らかにした⁽²⁴⁾。最近アルタナル酸 (16) にバレイショの過敏感

細胞死を著しく遅延する活性が認められ、菌感染成立に主要な役割を果たしていることが示された⁽²⁵⁾。さらにアルタナル酸の生合成研究を行い、同位体標識実験より、16 が 2 本鎖のポリケチドから生合成される結果を得ている。またチトクロム P-450 阻害剤実験の結果も考え合わせ総合的な生合成経路を提案した⁽²⁶⁾。(3) ベーテノン類：テンサイ蛇眼病菌より単離した植物毒素でベーテノン A の X 線構造解析、化学的関連付け、全合成などによりこれらの構造を確定した。ベーテノン A–F のなかでベーテノン C は最も高い生理活性を示し、RNA や蛋白質の合成を阻害した。同時に単離されたアフデコリンは抗ウイルス、抗腫瘍、植物成長阻害活性を示すほか、真核細胞 DNA ポリメラーゼ α を特異的に阻害することから、植物培養細胞の分裂の同調化に利用されている⁽²⁷⁾。(4) セパシアミド類：植物の病害防除の手段として拮抗微生物の利用が注目されているが、テンサイ貯蔵中の腐敗菌に対する拮抗微生物 *P. cepacia* より抗菌物質として 7 箇のリン脂質と 2 箇のオルニチン誘導体、セパシアミド A (17), B を得た。セパシアミド A (17) の構造は加水分解産物の合成化学的手法による構造決定を行い、この全構造を確定した⁽²⁸⁾。抗菌活性については加水分解により得られるオルニチン残基に最も高い活性が認められるので拮抗作用の解明に興味を持たれる。(5) アブシステロール類：ヒノキ漏脂病菌よりヒノキ鱗片葉の切断を誘起する新規化合物を単離し、その生理活性からアブシステロー

ル A (18) と命名した。18 は 21 位のメチル基を消失した 21-Nor- $\Delta^{17(20)}$ 二重結合と 4β , 19-エーテル結合を有する点で特色があり, 21-ノルステロイドとして初めての例である⁽²⁹⁾。さらに類縁体アブシテロール B-F とこれらの前駆体と考えられる 21-oic acid 型ステロールを単離し構造を確定し, 生合成経路を推定した⁽³⁰⁾。18 は生理活性試験の結果, 漏脂病抵抗性候補木の選抜育種に利用できる可能性が示されたほか, アブシテロール B にはコルヒチンにより誘導されるアポトーシス型神経細胞死を抑制する作用が見出された。(6) その他: トマト茎枯病菌の生産する宿主特異的毒素, AAL-毒素 (19) の分解反応, 分解物に可能な立体異性体の合成により, 本毒素の立体化学を決定した^(31~32)。ほか, 数種の病原菌より新規植物毒性物質, パレイショ塊茎誘導物質を単離し生物有機化学的研究を展開した^(33~39)。

3. 生体内ディールス・アルダー反応の実在性と関与する酵素

生体内 DA 反応により生合成されると想定される天然有機化合物は微生物, 動植物由来のアセトゲニン, テルペン, アルカロイドなどに多数見出されており, 多くの研究者により指摘されてきた⁽¹⁾。植物毒素として単離した数箇の化合物に生体内 DA 反応の関与が想定されることから, この反応の実在性と関与する酵素を明らかにする研究を行ってきた。従来この証明が果たされなかった背景には取り込み実験に用いる前駆体の特定が困難であることや比較的分子量の大きい前駆体を取り込まれる可能性が少ない, などの理由が考えられる。テンサイ蛇眼病菌からのベータネン B (20), アルファルフア黒あし病菌由来のケトグロボシン A (21)⁽⁴⁰⁾, パレイショ夏疫病菌からのソラナピロン A (22) および D (23), クルミ根黒腐病菌由来のマクロフォミン酸 (24) を研究対象に選んだ (図 4)。これらの化合物および類縁体は偶然にも植物毒素研究に私共の研究室で単離された化合物である。これらは 24 の分子間 DA 反応以外は全て, トランスのジエン, 親ジエンがエンドまたはエキソ付加して分子内環化し, 生合成されると推定される。従って生成物 20, 21, 22, 23 全てが予想される構造と立体化学を保持しており, 図示したような DA 反応を経て生合成される経路を支持している。もちろんこれ以外の経路も考え得るが, ポリケチド経路で生成した直鎖状前駆体が立体選択的に環化するには DA

図 4 生体内ディールス・アルダー反応を伴う想定生合成

反応を想定するのが最も妥当と考えられる。実際にこれらの環化反応は合成研究で検討されてきた⁽¹⁾。すなわちベータネン B (20) の環化前駆体トリエンのうち 1 箇でもシスの二重結合を含むものは環化せず回収されている。換言すれば天然型立体配置のもののみ容易に得られたことになる。ソラナピロン A (21) の前駆体の環化では非極性溶媒中で 2:1, 水溶液中で 7:1 の比でいずれもエンド付加したソラナピロン D (23) 型の生成物を多く与えるが, このものは天然からソラナピロン A (22) との比が 1:7 で逆に少量得られており, どちらも光学活性体である。このようにソラナピロン類の生成におけるジアステレオ面選択性, エナンチオ選択性はこの環化反応に酵素の関与を強く示唆している。またケトグロボシン A (21) の生合成^(41~44) では酸化酵素阻害剤の添加で得られるプロケトグロボシン I (25) の加熱による逆 DA 反応を行ったところ, 25 と 21 a がエキソ付加したジアステレオマーがほぼ 1:1 の割合で生成しており, エンド, エキソの選択性は認められなかった。従って生合成では DA 反応の酵素がエンド付加の遷移状態のみを安定化していることを示している。

同位体標識化合物の取り込み実験ではまずベータノン B の生産菌の培養液に各種標識化合物を添加して得られる標識された **20** はその標識部位から DA 反応を伴うポリケチド経路で生合成される予想と矛盾しないが、DA 反応に対する積極的証明も得られなかった。しかしソラナピロン A の標識実験では生体内 DA 反応に対する有力な根拠が得られた⁽⁴⁵⁾。すなわち、 $[2-^{13}\text{C}, ^2\text{H}_3]$ 酢酸ソーダを取り込ませた場合には 2- CH_3 、C-3、C-5、C-7 の位置に重水素が入ることが確かめられ、C-5 に重水素が保持されていることは縮合を伴う生合成経路を否定するもので、分子内 DA 反応の可能性を支持する結果を与えた。同様の重水素の取り込みはケトグロボシン A (**21 b**) でもみられ、ケトグロボシン類の生体内 DA 反応の間接的証明となっている⁽⁴³⁾。

生体内 DA 反応の間接的証明は酸化酵素阻害剤を用い低酸化度の中間体を単離することによっても得られた。すなわちアンシミドールまたはウニコナゾール等をベータノン生産菌の培養液に添加したところ、添加量に比例して、プロベータノン I (**26**) と命名した中間体の蓄積がみられ、添加量の多い場合には **20** の生成が完全に阻止され、**26** を蓄積した⁽¹⁴⁾。**26** の構造は分光学的に推定したが、最終的構造の確認は合成により達成された。つぎに **26** が生合成中間体であることを証明するために標識した **26** を調製した。これを取り込ませたところ、高い取り込み率で **20** を与えたので、**26** が生合成中間体であることを確認した。**26** は **21 a** の DA 反応直後の生成物であり、また **20** に変換されることから、ベータノン類が生体内 DA 反応を経て生合成される有力な根拠となった。ケトグロボシン類についても酸化酵素阻害剤を用いた同様の実験を行うことにより、酸化度の低いプロケトグロボシン **25** の他 3 種の低酸化度の類縁体を得ており、想定生合成経路を提出した⁽⁴²⁾。

今まで述べてきた生体内 DA 反応に対する間接的な証拠により、本反応を触媒する酵素が間違いなく存在するとの確信を得ることができた。しかし間接的証拠

だけでは根拠に乏しく本酵素の存在を確実に証明したとは言いがかりでなく、酵素の単離研究につなげることはできない。本酵素の追跡手段としてやはり直接前駆体となる基質を取り込ます方法が最も確実である。最近当研究室ではソラナピロン A (**22**) の前駆体の取り込み実験と粗酵素の分離に成功した。バレイシヨ夏疫病菌から得られているソラナピロン A (**22**) と D (**23**)、B (**30**) と E (**31**) はそれぞれエキソまたはエンド付加して得られるジアステレオマーの関係にある立体異性体である。問題はこれらの代謝産物がどの段階で DA 反応により閉環しデカリン骨格を与えるかということである。当初閉環後酸化過程が進行するという一般的な考えに従い、その生合成を図 5 の経路 B のように推定した。すなわち前駆体 **27** が DA 反応により環化して得られる **29** のピロン環上のメチル基はヒドロキシメチル基 **30**、フォルミル基 **22** へ酸化されるものと考えた。しかし培養液からの **29** の単離の試みや、**29** の取り込み実験は徒労に終わった。一方 $[\text{CD}_3\text{-S-}]$ -メチオニンの取り込み実験で得られたソラナピロン B (**30**) には $\text{OCH}_3 : \text{CH}_2\text{OH}$ に 3 : 1 の比で重水素が保持されており、経路 B では説明のつかない結果となった。結局図 5 経路 A の生合成経路が妥当と考えられ、実際重水素標識した前駆体 **27** を取り込ませることにより予想した位置に重水素が保持された生成物を得ることができた。この結果はプロソラナピロン I (**27**) がまず酸化され II (**28**) となり、さらに酸化されて III (**22 a**) となり、この際新たに生成したフォルミル基は二重結合の親ジェン性を高めて容易にソラナピロン A (**22**) に変換されたことを示している⁽⁴⁵⁾。つぎにプロソラナピロン II (**28**) および III (**22 a**) のソラナピロン A (**22**) への変換反応を指標に酵素の抽出と精製を行った。菌体はリン酸緩衝液とともに破碎し、遠心を行い、上澄を透析して得た粗抽出液を各種クロマトグラフィーにより精製した。DEAE-Sepharose を用いたイオン交換クロマトグラフィーによって非吸着区分と吸着区分と

図5 ソラナピロンのディールス・アルダー反応を伴う合成経路

に分離し、活性の約70%を占める吸着区分について精製を進め、活性を示す分子量48,000-62,000の部分精製酵素を得た。この酵素を用い、環化前駆体プロソラナピロンIII (22a) およびII (28) を基質として反応させたところ生成物22の光学純度はそれぞれ92% eeおよび99% eeであった⁽⁴⁶⁾。特に前駆体28は酸化されて22aとなり、その後DA反応を経て22を生成しているので本酵素は酸化と環化活性を併せ持つ二機能性酵素(bifunctional enzyme)と考えられる。最初の酸化過程では分子状酸素が必要であり、過酸化水素を生成しているので、酸化はデヒドロゲナーゼではなくオキシダーゼ型の酵素である。この酵素の持つ不斉空間が立体的、電子的にエキソDA反応の遷移状態を安定化し反応を加速しているものと推察される。生成した22はその後別の酵素により還元されソラナピロンB (30)に変換されるものと考えられる。この酵素の動力学的データを求め、それらを触媒抗体⁽⁴⁷⁾と比較したところ K_m , V_{max} , K_{cat} 等においていずれも触媒抗体より優れた値を示し、真のディールス・アルダラーゼと稱すべき初めての例である。

本研究は主に北海道大学農学部生物機能化学科生物有機化学研究室(旧農産物利用学研究室)において、多くの学生、研究者の協力のもとに行われたものであり、また一部は国内、国外の研究者との共同研究によ

る成果であります。これらの方々に心から感謝の意を表します。農産物利用学研究室時代には北海道大学名誉教授坂村貞雄先生に示唆に富んだ御指導を賜りました。この場を借り、先生に厚く御礼申し上げます。

- (1) A. Ichihara: in Ed. Atta-ur-Rahman, *Studies in Natural Products Chemistry*, Elsevier, NLD, Vol. 4, 519-624 (1989).
- (2) A. Ichihara: *Synthesis*, 207-221 (1987).
- (3) M. Ubukata, X.-C. Cheng, M. Isobe, K. Isono: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1993**, 617-624 および引用文献参照。
- (4) P. Cohen: *Annu. Rev. Biochem.*, **58**, 453-508 (1989); H. Fujiki, M. Suganuma, S. Nishiwaki, S. Yoshizawa, B. Winyan, T. Sugimura, F. J. Schmitz, in Ed. Y. Nishizuka, M. Endo, C. Tanaka: *Advances in Second Messenger and Phosphoprotein Research*, Raven Press, New York, 340-344 (1990); S. Suganuma, S. Okabe, E. Sueoka, R. Nishiwaki, A. Komori, N. Ube, K. Isono, H. Fujiki: *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **121**, 621-627 (1995).
- (5) M. Oikawa, H. Oikawa and A. Ichihara: *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4797-4800 (1993).
- (6) H. Oikawa, M. Oikawa, A. Ichihara, K. Kobayashi and M. Uramoto: *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5303-5306 (1993).
- (7) H. Oikawa, M. Oikawa, A. Ichihara, M. Ubukata and K. Isono: *Biosci. Biotech. Biochem.*,

- 58, 1933-1935 (1994).
- (8) M.Oikawa, H.Oikawa and A.Ichihara : *Tetrahedron*, **51**, 6237-6254 (1995).
- (9) M.Oikawa, T.Ueno, H.Oikawa and A.Ichihara : *J. Org. Chem.*, **60**, 5048-5068 (1995), 他のグループの合成研究については引用文献参照.
- (10) T.Ueno, M.Oikawa, H.Oikawa and A.Ichihara : *Biosci. Biotech. Biochem.*, **59**, 2104-2110 (1995).
- (11) H.Toshima, T.Goto and A.Ichihara : *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4361-4364 (1994).
- (12) H.Toshima, T.Goto and A.Ichihara : *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3373-3374 (1995).
- (13) A.Ichihara and S.Sakamura : *Proc. of Vth ICPS (IUPAC)*, 69-74 (1983).
- (14) H.Toshima, Y.Niwayama, H.Nagata, F.Greulich and A.Ichihara : *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**, 1394-1395 (1993).
- (15) H.Toshima and A.Ichihara : *Biosci. Biotech. Biochem.*, **59**, 497-500 (1995); 奈良真二, 戸嶋浩明, 市原耿民: 1996年度日本農芸化学会大会要旨集, 1996, p.174.
- (16) F.Greulich, Y.Yoshihara and A.Ichihara : *J. Plant Physiol.*, **147**, 359-366 (1995).
- (17) Y.Koda, K.Takahashi, Y.Kikuta, F.Greulich, H.Toshima and A.Ichihara : *Phytochemistry*, **41**, 93-96 (1995).
- (18) E.W.Wiler, T.M.Kutchan, T.Gorba, W.Brodschem, U.Niesel, F.Bublits : *FEBS Lett.*, **345**, 9-13 (1994).
- (19) W.Boland, J.Hopke, J.Donath, F.Bublits, F.Nuske : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **34**, 1600-1602 (1995).
- (20) H.Tabuchi and A.Ichihara : *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4933-4936 (1992).
- (21) H.Tabuchi, T.Hamamoto, S.Miki, T.Tejima and A.Ichihara : *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2327-2330 (1993).
- (22) H.Tabuchi, T.Hamamoto, S.Miki, T.Tejima and A.Ichihara : *J. Org. Chem.*, **59**, 4749-4757 (1994).
- (23) H.Tabuchi, T.Hamamoto, and A.Ichihara : *Synlett.*, 651-652 (1993).
- (24) H. Tabuchi and A. Ichihara : *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 125-133 (1994).
- (25) N.Furuichi, S.Nishimura, G.Langsdoerf : *Ann. Phytopathol. Soc. Jpn.*, **58**, 1-7 (1992).
- (26) H.Tabuchi, H.Oikawa and A.Ichihara : *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2833-2839 (1994).
- (27) S.Sakamura, A.Ichihara and T.Yoshihara : in Ed, H, G, Cutler : *Biologically Active Natural Products*, ACS Symposium Series, **380**, 57-64 (1988).
- (28) Y.Jiao, T.Yoshihara, S.Ishikuri, H.Uchino and A.Ichihara : *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1039-1042 (1996).
- (29) H.Yada, H.Sato and A.Ichihara : *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4393-4396 (1994).
- (30) H.Yada, H.Sato and A.Ichihara : *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1321-1322 (1995).
- (31) H.Oikawa, I.Matsuda, A.Ichihara and K.Kohmoto : *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1223-1226 (1994).
- (32) H.Oikawa, I.Matsuda, T.Kagawa, A.Ichihara and K.Kohmoto : *Biosci. Biotech. Biochem.*, **58**, 2312-2313 (1994).
- (33) H.Tabuchi, A.Tajimi and A.Ichihara : *Agric. Biol. Chem.*, **55**, 2669-2671 (1991).
- (34) H.Tabuchi, A.Tajimi and A.Ichihara : *Agric. Biol. Chem.*, **55**, 2675-2676 (1991).
- (35) H.Yada, H.Sato, S.Kaneko and A.Ichihara : *Natural Product Lett.*, **2**, 221-226 (1993).
- (36) K.Nakamori, H.Matsuura, T.Yoshihara, A.Ichihara and Y.Koda : *Phytochemistry*, **32**, 845-849 (1994).
- (37) Y.Jiao, T.Yoshihara, M.Akimoto and A.Ichihara : *Biosci. Biotech. Biochem.*, **58**, 784-785 (1994).
- (38) H.Tabuchi, A.Tajimi and A.Ichihara : *Biosci. Biotech. Biochem.*, **58**, 1933-1935 (1994).
- (39) Y.Jiao, T.Yoshihara and A.Ichihara : *Biosci. Biotech. Biochem.*, **59**, 1032-1035 (1995).
- (40) A.Ichihara, K.Katayama, H.Teshima, H.Oikawa and S.Sakamura : *Biosci. Biotech. Biochem.*, **60**, 360-361 (1996).
- (41) H.Oikawa, Y.Murakami and A.Ichihara : *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4533-4536 (1991).
- (42) H.Oikawa, Y.Murakami and A.Ichihara : *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2949-2953 (1992).
- (43) H.Oikawa, Y.Murakami and A.Ichihara : *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2955-2959 (1992).
- (44) H.Oikawa, Y.Murakami and A.Ichihara : *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**, 628-631 (1993).
- (45) H.Oikawa, Y.Suzuki, A.Naya, K.Katayama and A.Ichihara : *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3605-3606 (1994).
- (46) H.Oikawa, K.Katayama, Y.Suzuki and A.Ichihara : *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1321-1322 (1995).
- (47) V.E.Gouverneur, K.N.Houk, B.de P.Teresa, B.Beno, K.D. Janda, R.A.Lerner : *Science*, **262**, 204 (1993).