薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
119 (5) 357-376 (1999)

天然物合成を指向した基本骨格の新規構築法の開発とその応用

岩田宙造

大阪大学薬学部, 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-6

Development and Applications of New Reactions for Construction of Basic Structures of Natural Products

Chuzo IWATA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

(Received January 6, 1999)

This review deals with the development of efficient methods to construct the basic structure of natural products and the versatile methods to control the stereochemistry, and these methods were applied to the synthesis of natural compounds.

The photochemical spirodienone formation reaction was applied to the synthesis of proaporphine alkaloids. The alternative spirodienone formation reactions by the metal-catalyzed degradation reaction of phenolic α -diazoketones were applied to many natural spirocyclic compounds, such as chamigrane type sesquiterpenes, spirovetivane type phytoalexins, marine natural products, and so on. Lewis acid mediated spirocyclization reaction of cyclohexene bis-acetal derivative was developed, and this reaction was applied to the synthesis of aphidicolane and stemodane diterpenes. The regioselective cleavage reaction of the cyclopropane ring of tricyclooctanone derivatives was used for the syntheses of diquinane and triquinane compounds. A chiral pool synthesis of several aromadendrane sesquiterpenes was achieved *via* common tricyclic enone intermediates. The synthesis of macrocarpals, coupling products of aromadendrane skeleton and isopentylphloroglucinol dialdehyde, was also accomplished for the first time using an arene $\text{Cr}(\text{CO})_3$ complex as a chiral benzyl cation equivalent. The $\text{Fe}(\text{diene})(\text{CO})_3$ complexes were used for the highly stereoselective asymmetric synthesis of several natural products, such as insect pheromones and alkaloid, as a versatile mobile chiral auxiliary.

Key words—new stereocontrolling method; chiral auxiliary; total synthesis; metal carbonyl complex; spirocyclic compound; asymmetric synthesis

はじめに

新薬の創製を最終目的として、生物活性を有する天然有機化合物、及び、それらの類縁化合物の合成、並びに合成した化合物の構造と生物活性の相関関係等を調べる研究は盛んに行われている。化合物の基本構造、分子内に存在する種々の官能基及び立体構造が生物活性と密接に

本総説は、平成9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。

関係することが報告され、合成研究においては基本構造（骨格）の新規構築法、及び新しい立体制御反応の開発が重要となっている。そこで標的となる天然物の基本構造（骨格）をいかに独自の方法で、かつ効率良く構築するか、また、立体化学をいかに有効に制御するかを先ず第一の目的として研究を進め、得られた成果の有用性を示す1つとして天然物の合成を行ってきた。ここに、これまでに得られた幾つかの成果について紹介したい。

1. プロアポルフィン系アルカロイドの合成

1-1. 2-Bromo-*N*-ethyl-4'-hydroxybenzanilide (1) のアルカリ水溶液中の光分解—スピロ骨格の新規構築¹⁾ 2-Bromo-*N*-ethyl-4'-hydroxybenzanilide (1) はアルカリ水溶液中、光照射により期待したビラジカル中間体 (2, 3) を経てスピロジェノン骨格 (5) が構築できることを明らかにした。また、その収率向上のため種々検討した結果 NaBH₄ の存在下、光照射を行い、一旦スピロジェノール (4) にした後、MnO₂ で酸化し、目的の 5 (合成素子として重要) を高収率で得られることを明らかにした。

Chart 1

1-2. (±)-Pronuciferine (7) の合成²⁾ 1-1 の反応を参考にして 8-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-1-(4-hydroxybenzyl)-2-methylisoquinoline (6) の光環化反応を経てプロアポルフィン系アルカロイドの代表格である (±)-pronuciferine (7) を合成した。

Chart 2

1-3. (±)-Mecambrine (10), (±)-Amurine (11) 及び (±)-Domesticine (12) の合成³⁾ 2-Bromo-*N*-ethyl-4'-hydroxybenzanilide (1) のナトリウム塩を水の代りに DMF 中、光照射するこ

とによっても収率良く 2'-ethylspiro[cyclohexa-2,5-diene-1,1'-isoindoline]-3',4-dione (5) が得られることを見だし, その方法を利用してフェノリックブロモイソキノリン誘導体 (8, 9) から (±)-mecambrine (10), 及び (±)-amurine (11), (±)-domesticine (12) を合成した.

Chart 3

2. カミグレン及びスピロベチバン類の合成

2-1. スピロ [4.5] デカン及びスピロ [5.5] ウンデカン骨格の新規構築法の開発⁴⁾ スピロ骨格を有する化合物は前述のアルカロイド類の他にも多数自然界に存在し, その効率的な合成法の開発は, それらが興味深い生物活性を示すことから重要な課題であった. そこで, スピロ骨格の新しい構築法を開発するべくフェノリック α -ジアゾケトン (13) の金属触媒による熱分解反応により生じたカルベンのベンゼン環への分子内付加反応を考え, 種々条件を検討し, その結果スピロ骨格 (14) の新しい構築法を見いだした. 触媒として, 当初, Cu(I) 塩を触媒に使用したが, 後に, Rh(II) 塩や Pd(II) 塩も有効な場合があることも明らかとなった.

Chart 4

2-2. (±)- α -Chamigrene (16), (±)-Brominated Chamigrene (17) 及び (±)-Brominated Rearranged Chamigrene (18) の合成⁵⁾ 先のスピロ骨格構築法を利用して鍵中間体 1,5,5-trimethylspiro[4.5]undeca-7,10-diene-2,9-dione (15) を経て (±)- α -chamigrene (16) 及び (±)-brominated chamigrene (17) を合成した.

また, 当時相対配置が不明であった brominated rearranged chamigrene 型セスキテルペンに関して, 予想される 4 つの異性体を, 水酸基の隣接基関与を利用した Birch 還元 (18 $\rightarrow$ 19) (後の 2-3 参照) と, 水酸基の分子内マイケル型付加反応 (18 $\rightarrow$ 20) を使い分けることによって, それぞれを立体選択的に合成し, 天然物 (Z 体) の 5 位と 6 位の相対配置が 5R*, 6R* (21) であることも明らかにした.

Chart 5

Chart 6

2-3. (±)-Solavetivone (24) 及び (±)-Aglycone A₃ (25) の合成⁶⁾ 先のスピロ環化反応はスピロ [4.5] デカンシステム構築にも有効であり (13→22), 抗菌活性を有するスピロヴェチバン型セスキテルペン, 植物防御物質 (ファイトアレキシン) の代表である (±)-solavetivone (24) や (±)-aglycone A₃ (25) の合成に応用した. なお, この際, ヒドロキシエノン体 (22) の Birch 還元は位置及び立体選択的に進行し (22→23), 3 つの不斉炭素の立体化学を一挙に制御し

Chart 7

て構築する全く新しい方法を開発できた。

2-4. (±)-Lubiminol (28) の合成⁷⁾ 次に、ヒドロキシエノン体 (23) を鍵中間体として、さらに多くの不斉炭素を有するファイトアレキシン, (±)-lubiminol (28) の合成を行った。23 のカルボニル基及び二重結合の立体選択的な還元, さらに立体化学の反転を伴った 2 位への C3-unit の導入 (26→27) 等により, 目的を達成した。

Chart 8

2-5. (±)-Oxylubimin (31) の合成⁸⁾ スピロヴェチバン型ファイトアレキシン類の中で最も酸化段階の高い (±)-oxylubimin (26) の合成にあたり, 9 位へ水酸基を立体選択的に導入することが必要となった。そこで鍵中間体であるヒドロキシエノン体 (23) をシリルエノールエーテル (29) に導き, これを triphenyl phosphite ozonide (TPPO) で酸化するという, 独自のカルボニル基の α 位に立体選択的に水酸基を導入する手法を見いだすことで (29→30), この問題を解決し, 31 の全合成を達成した。

Chart 9

2-6. (±)-3-Hydroxysolavetivone (32) の合成⁹⁾ 先に述べた TPPO により, 立体選択的に水酸基を導入した α' -ヒドロキシエノン (30) を用いて (±)-3-hydroxysolavetivone (32) を合成した。

2-7. 合成されたファイトアレキシン類の相関関係 形式合成を含めて 9 種のスピロヴェ

Chart 10

チバン型ファイトアレキシンを合成することができた。

Chart 11

2-8. (±)-Laurencial (35) の合成¹⁰⁾ 先に述べたスピロジェノン体 (15) を鍵中間体として、さらに新しいタイプの立体選択的なフラン環形成反応 (33→34) を経て海洋セスキテルペンである (±)-laurencial (35) の最初の合成を達成した。

Chart 12

2-9. (±)-7-*epi*-Nidifocene (41) の合成¹¹⁾ 海洋天然物として、臭素及び塩素原子を同時に有するセスキテルペンの合成はあまり報告がない。そこで nidifocene を選び、ハロゲンの立体選択的導入について検討すると同時に、天然物の合成について検討した。

鍵中間体スピロジェノン体の一方の二重結合を分子内マイケル型付加反応により保護 (2-2, 3-1a 参照) した後、イッテルビウムを用いる Birch 還元 (他の金属では二重結合の異性化が防げなかった) (36→37) によりジエンを位置選択的に還元して、(±)-dehalogenonidifocene (37) に導き、さらにハロゲンの導入 (37→40)、エキソメチレンの構築 (40→41) により (±)-7-*epi*-nidifocene (41) を合成した。

Chart 13

2-9. (±)-Agarospirol (42) 及び (±)-Hinesol (43) の合成¹²⁾ 先に合成したヒドロキシエノン体 (23) はその他のスピロヴェチパン型セスキテルペン類の合成にも有用であり、この化合物を鍵中間体として香料として利用される (±)-agarospirol (42) 及び (±)-hinesol (43) を合成した。

2-10. (±)-Subergorgic Acid (48) の合成¹³⁾ (±)-Subergorgic acid (48) はモルモットの心

Chart 14

筋に対する刺激伝達障害作用を有する angular トリキナン型セスキテルペンである。そこで鍵中間体 (23) から得られるエノン体 (44) とアレンとの [2+2] 光環化反応 (44→45) と、続くフラグメンテーション (46→47) により立体選択的に炭素側鎖の導入を行い、当時合成例がなかった (±)-subergorgic acid (48) の全合成に成功した。

Chart 15

3. ジテルペンの合成

4 環性ジテルペノイドであるアフィディコラン類 (49) は 8 個の不斉炭素有し、ビシクロ [3.2.1] オクタン部分 (C/D 環) が、トランス-デカリン部分 (A/B 環) と縮合した構造を有しており、強力な DNA ポリメラーゼ- α の特異的阻害作用により、極めて強い抗ウイルス活性、抗腫瘍活性を示す。一方、ステモダン類 (50) は、49 と同じ平面構造を有し、5, 8, 10 位で 49 と同じ配置を持つが、9 位での立体配置が逆転している。すなわち、B/C 環の結合様式が 49 ではトランスであるのに対し、50 では、シスであり、これらの構造活性相関に興味を持たれる。

3-1. B/C/D 環の選択的合成法¹⁴⁾ B/C 環の結合様式が異なる 2 種の 4 環性ジテルペン (アフィディコラン類及びステモダン類) は、それぞれの類の中で構造上の違いが A 環部に集中していることに着目し、先に B/C/D 環を合成し、最後に A 環を構築すれば一連の天然物の合成に有利であると考え、先ず B/C/D 環の新規合成法について検討した。

a) 水酸基の隣接基関与を利用したアフィディコラン型及びステモダン型 B/C/D 環の立体選択的構築——フェノリック α -ジアゾケトン (51) の熱分解反応により得られたスピロジエノ

Chart 16

ン (52) の飽和ケトンを選択的に還元して得られるアルコール体 (53) の水酸基の隣接基関与を利用した Birch 還元 (53→54) と、水酸基の分子内 Michael 型付加反応 (53→55) を使い分けることによって、共通の出発物質からそれぞれの鍵中間体 B/C/D 環 (56, 57) を立体選択的に合成した。

Chart 17

b) シクロヘキセン誘導体の分子内スピロ環化反応を経る B/C/D 環の立体選択的構築——トリメチルシリルトリフラート (TMSOTf) によるシクロヘキセンビスアセタール (58) のスピロ閉環反応において、溶媒の使い分けによる立体選択性の逆転を見だし、アフィディコラン型 (59) 及びステモダン型 (60) B/C/D 環の立体選択的合成法を確立した。

c) 前記 2 法により合成した成績体の構造とそれらの相関関係 (Chart 19)

3-2. (±)-Aphidicolin (49a) の合成¹⁵⁾ 3-1 で合成した鍵中間体 (61) を用い、C10 位の 4 級炭素の立体選択的構築 (65→66)、エノンのカルボニル基の 1,4-移動反応 (67→68→69) 等を経て aphidicolin (49a) の合成を行った。

3-3. (±)-Stemodinone (50b) の合成¹⁶⁾ a) 先の aphidicolin (49a) と同様の経路で合成を進

Chart 18

Chart 19

めたところ C10 位のメチル基がスピロ炭素の立体障害のため反応がうまく進行せず，そのため別な合成経路が必要となった．そこで C10 位炭素を望む立体化学に制御する方法として環変換法を考案した．すなわち，エノン (70) をジエノールエーテル (71) に導き，立体障害の小さい側から適当なジエノフィルを付加 (Diels-Alder 反応) してもう 1 つの環を形成し，ビシクロ [2.2.2] オクタン誘導体 (72, 73) を合成する．ここで新しく形成した環を B 環と考え，元の B 環を開裂させることができれば，環の入れ換えが起こり，望みの立体化学を有する化合物が合成できることになる．また，元の環の開裂に際し，Pd(0) 触媒を用いる 7 員環ラクトンから 5 員環ラクトンへの効率的な転位反応を開発した (74→75)．

3-1 で得たステモダン型鍵中間体 (64) をメチルエノン体 (76) に導き，前述の環変換法を応用した．すなわち，エノンをジエノールエーテル (77) とし，立体的に空いた側から Diels-Alder 反応によりジエノフィルとして 3-butyn-2-one を付加させることにより新たな環を形成し (77→78)，その後，元の環の Baeyer-Villiger 酸化 (78→79)，及び Pd(0) を用いるラクトン転位反応 (79→80) を経て，10 位の 4 級炭素を立体選択的に構築した．その後，ラクトン部やアセチル基を利用して A 環を構築 (80→81→82)，3 個のメチル基を導入して stemodinone (50b) の全合成を達成した．(Chart 22)

Chart 20

Chart 21

4. クワドロン類の合成

抗腫瘍性物質として注目され、多くの合成化学者の標的となったことから独自の合成ルートを開発すべく検討を行った。

4-1. (±)-Descarboxyquadrone (86) の合成¹⁷⁾ シクロペンテノンを出発原料として、カルベンの分子内反応により含シクロプロパン化合物 7,7-dimethyl-5-(2-propenyl)tricyclo-[3.3.0.0^{2,8}]octan-3-one (83) を合成し、その位置選択的なシクロプロパン環開裂反応 (83→84, 85) を見だし、それを鍵反応として、以下のようにして (±)-descarboxyquadrone (86) の全合成を達成した。

Chart 22

a) シクロプロパン環の位置選択的開裂反応

• 原料合成

Chart 23

• 開裂反応

Chart 24

b) (±)-Descarboxyquadron (86) の合成

Chart 25

4-2. (±)-Quadron (92) の合成 4-1 のシクロプロパン環の位置選択的開裂反応をヒントにして、分子内のカルボン酸によるシクロプロパン環開裂反応 (87→88) を見だし、これを 4-benzyloxymethyl-7,7-dimethyl-4-oxotricyclo[3.3.0.0^{2,8}]octane-5-acetic acid (90) の位置選択的な開裂反応 (90→91) に応用し (±)-quadron (92) の形式合成を行った。

a) カルボン酸によるシクロプロパン環の分子内開裂反応

Chart 26

b) (±)-Quadron (92) の合成——83 にベンジロキシメチル基を導入後 (83→89), 上述の 3 員環のカルボン酸による分子内開裂反応を応用し (90→91), (±)-quadron (92) の形式合成を行った。

Chart 27

5. アロマデンドラン類の不斉合成

安価で容易に得られる (+)-3-carene を出発原料として、機能性に富む 3 環性エノン (93, 95) を鍵中間体として立体選択的に合成し、それらから天然物の合成を行った。

5-1. (+)-1,2-Didehydroaromadendrane (94) の合成¹⁸⁾ 様々な類縁体が存在するアロマデンドラン型セスキテルペン類の一般合成法を確立すべく、光学活性かつ安価な (+)-3-carene を出発原料として、一連の化合物を合成するため重要合成中間体となる 3 環性化合物 (93) を鍵化合物として合成し、このものを (+)-1,2-didehydroaromadendrane (94) へと導いた。

Chart 28

5-2. (+)-Aromadendrene (99) 及び (-)-Alloaromadendrene (100) の合成¹⁹⁾ 7 員環と 5 員環の結合様式がトランスであるアロマデンドラン類とシスであるアロアロマデンドラン類を共通の中間体から作り分けるための鍵中間体として官能基化された 3 環性エノン (95) を合成し、2 重結合の還元立体化学を制御 (95→96) (95→97→98) することによりそれぞれの代表的化合物である (+)-aromadendrene (99) 及び (-)-alloaromadendrene (100) の合成を行った。

Chart 29

5-3. 光学活性 Macrocarpal C の合成²⁰⁾ 近年、イソペンチルフロログルシノールジアルデヒドがそのベンジル位でアロマデンドラン骨格の 11 位とカップリングしたマクロカルパー

ル類が幾つか見いだされ、それらが抗菌周病菌、抗 HIV 活性の他様々な生物活性を示すことから注目されている。天然にはカップリング位の立体構造が異なる 2 種のジアステレオマーが存在する。そこで、マクロカルパール類の一般合成法となることを想定して合成ルートを考え、立体異性体をそれぞれ選択的に合成するため、光学活性な 6 置換アレン $\text{Cr}(\text{CO})_3$ 錯体をキラルベンジルカチオン等価体として利用するため光学活性体 2 種 (**101R**, **101S**) の合成を行った。

Chart 30

アロマデンドラン型 3 環性エノンから導かれるシリルジエノールエーテル (**102**) と先に合成したキラルなベンジルカチオン等価体 (**101S**) とのルイス酸存在下でのカップリング反応を検討したところ高立体選択的に好収率でカップリング体 (**103**) を得た。5-7 員環をトランスに還元後、カルボニル基をアルコール体とし、その脱水反応を Grieco 法を改良することにより達成した (**104**→**105**)。また、最終段階の 3 個のメトキシ基の脱メチル化反応 (**106**→**107**) は新規な方法を開発することにより達成し、macrocarpal C (**107**) の最初の全合成に成功し、ここに一連の化合物の不斉合成法を確立することができた。また、これにより立体構造が未決定であった macrocarpal G は **107** と同一であることが判明した。

6. ジエン鉄カルボニル錯体を不斉補助基とする新規不斉合成反応の開発とその天然物合成への応用²¹⁾

非対称ジエンと鉄カルボニル試薬から得られるジエン鉄カルボニル錯体は、面不斉を有し、鉄カルボニル部の立体的高さのために、近傍の官能基への反応が立体選択的に進行することが期待される。さらに、光学活性錯体の入手の容易さや、不斉誘起後、鉄カルボニル部が容易に除去できる点など、応用範囲の広い不斉発現素子として天然有機化合物の不斉合成に活用できると考えられる。そこで、ジエン鉄カルボニル錯体を用いた新規不斉合成法の開発とその応用について研究を展開した。

6-1. Frontalin の両エナンチオマー (111, 112) の合成²²⁾ Z-ジエノン鉄カルボニル錯体 (**108**) と各種有機金属試薬との反応を検討した。有機リチウム試薬や有機銅試薬からは (2*S*, 5*S*, 6*R*, 2*E*, 4*Z*)-ジエノール体 (**109**) が、有機アルミニウム試薬からは *E*-ジエノン錯体への異性化

Chart 31

を伴って (2*S*, 5*R*, 6*S*, 2*E*, 4*E*)-ジエノール体 (**110**) が、それぞれ選択的に作り分けられることが明らかとなった。本反応を利用して、昆虫の集合フェロモンである **frontalin** の両エナンチオマー (**111**, **112**) を、共通のジエン鉄カルボニル錯体 (**108**) を中間体として、有機金属試薬を使い分けることにより、いずれも高い選択性で合成することができた。

Chart 32

6-2. 光学活性 Peptide Isostere (117) の合成²³⁾ イミノジエン鉄カルボニル錯体 (**113**) に対する有機セリウム試薬との求核付加反応 (**113**→**114**) を利用し、さらに合成途中で新しく開発したヨードシクロカルバメーション反応 (**115**→**116**) を利用する立体選択的水酸基導入を行い、hydroxyethylidene dipeptide isostere (**117**) の不斉合成を行った。

6-3. SS20846A (120) の合成と構造²⁴⁾ SS20846A (**120**) は *Streptomyces* sp. S20846 より単離された消化管運動抑制作用を有するピペリジナルカロイドである。イミノジエン鉄カルボニル錯体 (**118**) と Danishefsky ジエンとの [4+2] 型環化付加反応 (**118**→**119**) を利用して、初

Chart 33

めて **120** の合成を行い、不明であった絶対配置も明らかにした。

Chart 34

6-4. 可動型不斉配位子としての利用²⁵⁾ 鉄カルボニル錯体の可動型不斉発現素子としての特徴を生かして、 η -5 カチオン性錯体に対する求核体の 1,5-付加反応 (**121**→**122**) により、鉄カルボニル部を不飽和炭素上に 1,2-移動させながら次々と連続した不斉炭素を構築することを

Chart 35

可能にした (121→122→123). 酸素, 窒素, 硫黄など種々の求核種をいずれも一方的な選択性で導入することができた. 本反応を利用して, (2*R*, 3*S*, 5*E*, 7*E*)-2-amino-5,7-tetradecadien-3-ol (124) の不斉合成を行った.

6-5. 不斉ジェン鉄カルボニル錯体の合成法²⁶⁾ 光学活性なジェン鉄カルボニル錯体の効率的な供給法を確立するため, 対称ジェンに対する面, 及び, エナンチオトピックグループ選択的な触媒的不斉アルキル化 (125→126) について検討し, 有用な不斉合成素子となるモノアルキル体 (126) を高い光学純度で得ることに成功した. ここに不斉ジェン鉄カルボニル錯体の新しい合成法を確立した.

Chart 36

終りに

講座を担当して18年, その間職員として, また共同研究者として今西 武 (現 生物有機化学分野教授), 田中徹明 (機能素子化学分野助教授), 内田秀治 (現 摂南大学薬学部助教授), 宮下和之 (現 生物有機化学分野助教授), 竹本佳司 (現 京都大学大学院薬学研究科助教授), 前崎直容 (機能素子化学分野助手) の各先生方の並々な御努力でここまで成果を上げることができました. この度, 研究回顧ということでこのレポートを書くことができましたこと, 各先生方を始め, 講座に在籍された多くの学生さん達, またいろいろと御援助をいただいた方々に心から感謝申し上げます. 今回のテーマに当然含まれるべき仕事として, 硫黄原子が関係する研究がありますが, その部分は学術貢献賞の報告として既に薬学雑誌²⁷⁾ に投稿しました. また複素環化合物の合成研究として行った多機能性合成素子としての「シアノイミノチアゾリジンの化学」は有機合成化学協会誌²⁸⁾ に報告いたしておりますのでお読みいただければ幸いです. なお, この報告の投稿をご推薦いただいた薬学会関係者の方々に感謝いたします.

引用文献

- 1) Horii Z., Iwata C., Wakawa S., Nakashita Y., *Chem. Commun.*, **1970**, 1039; Horii Z., Nakashita Y., Kunisawa K., Iwata C., *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 2679—2683 (1973).
- 2) Horii Z., Nakashita Y., Iwata Z., *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 1167—1168; Horii Z., Iwata C., Nakashita Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 481—483 (1978).
- 3) Horii Z., Uchida S., Nakashita Y., Tsuchida E., Iwata C., *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 583—586 (1974).
- 4) Iwata C., Yamada M., Shinoo Y., Kobayashi K., Okada H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 888—889; idem, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1932—1934 (1980); Iwata C., Miyashita K., Imao T., Masuda K., Kondo N., Uchida S., *ibid.*, **33**, 853—855 (1985).

- 5) Iwata C., Yamada M., Shinoo Y., Kobayashi K., Okada H., *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 274—275 (1979); Iwata C., Miyashita K., Yamada M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 461—463; Iwata C., Miyashita K., Koga Y., Shinoo Y., Yamada M., Tanaka T., *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2308—2312 (1983); Iwata C., Akiyama T., Miyashita K., *Chem. Ind.*, **1987**, 294—295; Iwata C., Akiyama T., Miyashita K., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2872—2877 (1988); Iwata C., Yamada M., Ida Y., Imao T., Miyagawa H., Miyashita K., *ibid.*, **36**, 2864—2871 (1988).
- 6) Iwata C., Fusaka T., Fujiwara T., Tomita K., Yamada M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 463—465; Iwata C., Yamada M., Fusaka T., Miyashita K., Nakamura A., Tanaka T., Fujiwara T., Tomita K., *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 544—552 (1987).
- 7) Iwata C., Kubota H., Yamada M., Takemoto Y., Uchida S., Tanaka T., Imanishi T., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3339—3342 (1984); Iwata C., Takemoto Y., Kubota H., Yamada M., Uchida S., Tanaka T., Imanishi T., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 4581—4584 (1988); *idem*, *ibid.*, **37**, 866—869 (1989).
- 8) Iwata C., Takemoto Y., Nakamura A., Imanishi T., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3227—3230 (1985); Iwata C., Takemoto Y., Kubota H., Kuroda T., Imanishi T., *ibid.*, **26**, 3231—3234 (1985); *idem*, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 361—365 (1990).
- 9) Iwata C., Nakamura A., Takemoto Y., Imanishi T., *Chem. Ind.*, **1986**, 712—713; Iwata C., Takemoto Y., Nakamura A., Imanishi T., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2643—2646 (1989).
- 10) Miyashita K., Tanaka A., Shintaku H., Iwata C., *Tetrahedron*, **54**, 1395—1406 (1998).
- 11) Iwata C., Akiyama T., Miyashita K., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2878—2886 (1988); Miyashita K., Yoneda K., Akiyama T., Koga Y., Tokura R., Abe Y., Kume T., Iwata C., *ibid.*, **41**, 458—464 (1993); Miyashita K., Yoneda K., Akiyama T., Koga Y., Tanaka M., Yoneyama T., Iwata C., *ibid.*, **41**, 465—470 (1993).
- 12) Iwata C., Ida Y., Miyashita K., Nakanishi T., Yamada M., *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2738—2741 (1982); Iwata C., Ida Y., Miyashita K., Nakanishi T., Yamada M., *Chem. Ind.*, **6**, 165—166 (1982).
- 13) Iwata C., Takemoto Y., Doi M., Imanishi T., *J. Org. Chem.*, **53**, 1624—1628 (1988).
- 14) Iwata C., Morie T., Maezaki N., Shimamura H., Tanaka T., Imanishi T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 930—932; Iwata C., Murakami K., Okuda O., Morie T., Maezaki N., Yamashita H., Kuroda T., Imanishi T., Tanaka T., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1900—1905 (1993); Tanaka T., Okuda O., Murakami K., Yoshino H., Mikamiyama H., Kanda A., Iwata C., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4125—4128 (1994); Tanaka T., Okuda O., Murakami K., Yoshino H., Mikamiyama H., Kanda A., Kim S.-W., Iwata C., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1017—1023 (1995).
- 15) Tanaka T., Murakami K., Okuda O., Inoue T., Kuroda T., Kamei K., Murata T., Yoshino H., Imanishi T., Kim S.-W., Iwata C., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 193—197 (1995); Tanaka T., Okuda O., Murakami K., Yoshino H., Mikamiyama H., Kanda A., Kim S.-W., Iwata C., *ibid.*, **43**, 1407—1411 (1995).
- 16) Tanaka T., Patra D., Murakami K., Kanda A., Hamano K., Yamamoto S., Satoh N., Iwata C., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7809—7810 (1996); Tanaka T., Murakami K., Kanda A., Patra

- D., Yamamoto S., Satoh N., Kim S.-W., Ishida T., In Y., Iwata C., *ibid.*, **38**, 1801—1804 (1977).
- 17) Imanishi T., Matsui M., Yamashita M., Iwata C., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3161—3164 (1986); Imanishi T., Yamashita M., Matsui M., Tanaka T., Iwata C., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2012—2016 (1988); Imanishi T., Yamashita M., Matsui M., Tanaka T., Miyashita K., Iwata C., *ibid.*, **40**, 2691—2693 (1992); Imanishi T., Matsui M., Yamashita M., Iwata C., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1802—1804.
- 18) Tanaka T., Funakoshi Y., Uenaka K., Maeda K., Mikamiyama H., Takemoto Y., Maezaki N., Iwata C., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 300—305 (1994); Tanaka T., Funakoshi Y., Uenaka K., Maeda K., Mikamiyama H., Iwata C., *ibid.*, **46**, 1243—1246 (1994).
- 19) Tanaka T., Maeda K., Mikamiyama H., Funakoshi Y., Uenaka K., Iwata C., *Tetrahedron*, **52**, 4257—4268 (1996).
- 20) Tanaka T., Mikamiyama H., Maeda K., Ishida T., In Y., Iwata C., *Chem. Commun.*, **1997**, 2401—2402; Tanaka T., Mikamiyama H., Maeda K., Iwata C., In Y., Ishida T., *J. Org. Chem.*, **63**, 9782—9793 (1998).
- 21) Iwata C., Takemoto Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 2497—2504.
- 22) Takemoto Y., Takeuchi J., Iwata C., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6067—6068 (1993); Takemoto Y., Takeuchi J., Morio K., Nakamoto T., Iwata C., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 940—947 (1996).
- 23) Takemoto Y., Takeuchi J., Iwata C., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6069—6072 (1993); Takemoto Y., Takeuchi J., Matsui E., Iwata C., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 948—955 (1996).
- 24) Takemoto Y., Ueda S., Takeuchi J., Nakamoto T., Iwata C., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8821—8824 (1994); Takemoto Y., Ueda S., Takeuchi J., Nakamoto T., Iwata C., Ohishi H., Sakaguchi K.-I., Kusunoki M., *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 559—563 (1995); Takemoto Y., Ueda S., Takeuchi J., Baba Y., Iwata C., *ibid.*, **45**, 1906—1909 (1997).
- 25) Takemoto Y., Yoshikawa N., Iwata C., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 631—632.
- 26) Takemoto Y., Baba Y., Noguchi I., Iwata C., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3345—3346 (1996).
- 27) Iwata C., 薬誌, **119**, 126—169 (1999).
- 28) Tanaka T., Iwata C., 有機合成化学, **56**, 182—191 (1998).