酸・塩基複合塩を鍵とする高機能触媒の設計および高選択的合成法の開拓

坂倉 彰*

Design of High-Performance Catalysts Based on Acid-Base Combined Salts and Development of Highly Selective Reactions

Akira Sakakura*

The design of highly functionalized artificial catalysts is very important for practical organic synthesis. We have succeeded in the rational design of high-performance catalysts based on acid-base combined salts. Acid-base combined salt catalysts can be classified into three types: (1) Metal oxide-Lewis base combined salts, (2) Brønsted acid-Brønsted base combined salts, and (3) Lewis acid-Lewis base combined salts. Here we report our recent studies on development of highly selective cyclization reactions for the synthesis of key intermediates of bioactive natural products. Molybdenum(VI) oxide-bis(quinolinolato) complexes (class 1) efficiently catalyze biomimetic dehydrative cyclization of serine, threonine and cysteine derivatives to give oxazolines and thiazolines. Chiral 1,1'-binaphthyl-2,2'-diammonium salts (class 2) are useful catalysts for enantioselective Diels-Alder reaction of α -acyloxyacroleins. We also have developed the first enantioselective biomimetic iodocyclization of isoprenoids using a chiral nucleophilic promoter (class 3).

Key words: acid-base combined salt, dehydrative cyclization, molybdenum(VI) oxide, oxazoline, Diels-Alder reaction, 1,1'-binaphthyl-2,2'-diammonium salt, α -acyloxyacrolein, halocyclization, nucleophilic catalysis, phosphoramidite

はじめに

近年の有機合成においては、各工程の収率や選択性を限りなく100%に近づけることのみならず、余分な基質や反応剤、煩雑な反応操作を必要としない合成法の開発、合成の総工程数の削減などが重要である。一見複雑な構造の化合物も、生合成では驚くほど単純に合成されていることが多い。生体内の酵素反応は、多段階の反応を一度に、立体化学を完璧に制御しながら行われており、有機合成化学者が研究する上での理想である。

強酸性あるいは強塩基性を示す従来型の触媒では反応の制御が困難であり、目的とする反応のみを選択的に促進するのは難しい。一方、生体内酵素反応は、穏和な中性条件下で酸性官能基と塩基性官能基が協同的に働くことにより、効率よく反応を促進する。我々は、酵素を手本とした高機能触媒の開発を目的として、酸と塩基より調製される酸・塩基複合塩触媒の設計を行った。精密に設計された酸と塩基を巧みに組み合わせることにより、酸あるいは塩基触媒単独では持ち得ない新しい機能を発

現させることができれば、穏和な条件下で目的とする反応のみを選択的に促進できると考えられる。酸と塩基より調製される塩を触媒として用いることの利点として、その設計および調製の容易さが挙げられる。1つの分子内に酸性部位と塩基性部位を持つ酸・塩基触媒とは異なり、酸性成分および塩基性成分をそれぞれ独立して精密に設計・合成することができ、またそれらを前もって、あるいは系内で混ぜるだけで容易に調製できる。

我々が開発した触媒は、(1)金属酸化物と有機塩基より調製される塩、(2)Brønsted酸とBrønsted塩基より調製されるアンモニウム塩、および(3)Lewis酸とLewis塩基より調製される塩の3種に分類される(図1)。我々は、これらの酸・塩基複合塩触媒を利用して従来法では実現困難であった高活性・高選択的合成法の開発を行った^{1,2)}。本論文では、我々が開発した高選択的合成法のうち、有用生物活性物質に含まれる環状構造の構築を指向した3つの触媒的環化反応について概説する。

1. 酸化モリブデン(VI)触媒によるオキサゾリン、チアゾリンの高効率合成

1.1 酸化モリブデン(VI)-ビスキノリノラート錯体を用いる触媒的脱水環化反応

オキサゾリンおよびチアゾリンは、多くの生物活性物

2007年度有機合成化学奨励賞受賞

* 名古屋大学エコトピア科学研究所
(464-8603 名古屋市千種区不老町 B 2-3(670))

* EcoTopia Science Institute, Nagoya University (B 2-3(670),
Furo-cho, Chikusa, Nagoya 464-8603, Japan)

Fig. 1 Design of acid-base combined salt catalysts.

質に含まれる重要なヘテロ環構造である³⁾。これらのヘテロ環は、ペプチドのセリン、トレオニンおよびシステイン残基の脱水環化反応によって生合成されると考えられている^{3c)}。この際、トレオニン残基の β 位の立体化学は保持される。我々は、この生合成経路にならったセリン、トレオニンおよびシステイン誘導体の触媒的脱水環化反応の開発を行い、 $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$ や $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ などの酸化モリブデン(VI)が優れた触媒活性を示すことをすでに報告している^{1,4)}。10 mol %の酸化モリブデン(VI)触媒の存在下に、ジペプチド **1a-c** をトルエン中で脱水加熱還流すると、オキサゾリン **2a**, **2b** およびチアゾリン **2c** が高収率で合成できる(表1)。本反応は、生合成と同様にトレオニン残基の β 位の立体化学が保持されるのが特長である^{5,6)}。この酸化モリブデン(VI)触媒法は、セリン、トレオニン誘導体には非常に有効であり、C2-エキソメチン位のエピ化も十分に抑えられているが、システイン誘導体に対する反応性は十分とは言え

Table 1 Molybdenum(VI) oxides as highly effective catalysts for dehydrative cyclization of dipeptides^a.

1 [X, R]	Mo(VI)=O	time (h)	yield (%) ^b	dr [2 : 3] ^b
1a [O, H]	$(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$	1	93	100:0
1b [O, Me]	$(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$	1.5	92	91:9
1c [S, H]	$\text{MoO}_2(\text{acac})_2$	5	85	82:18

^a Reaction of **1** (0.5 mmol) was carried out with Mo(VI)=O (10 mol %) in toluene (50 mL for **1a**, 10 mL for **1b** and **1c**) at azeotropic reflux with the removal of water. ^b Determined by HPLC analysis.

ず、またエピ化も少なくない⁷⁾。そこで我々は、反応性の向上、触媒量の削減およびエピ化の抑制を目的として、さらなる研究を行った。

$(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$ などの酸化モリブデン(VI)はオリゴマーであり、反応系中に不溶な不均一触媒である。酸化モリブデン(VI)に適切な配位子が結合した単量体の酸化モリブデン(VI)錯体を用いれば、反応条件下で可溶となり、少ない触媒量で高い反応性を示すと期待された。さらには、配位子により、酸化モリブデン(VI)触媒のLewis酸性およびBrønsted塩基性を制御することによって、C2-エキソメチン位のエピ化が抑えられると期待された。様々な酸化モリブデン(VI)錯体のシステイン誘導体 **1c** の脱水環化に対する触媒活性を検討した結果、酸化モリブデン(VI)-ビスキノリノラート錯体 **4** が優れた活性を示すことを見出した(表2)⁸⁾。特に、2-エチル-8-キノリノラート錯体 **4c** と2,4-ジメチル-8-キノリノラート錯体 **4e** が高い触媒活性を示し、1 mol %の触媒量でも高収率でチアゾリン **2c** を与えた。さらには、エピマー **3c** の生成を4%以下に抑えることもできた。8-キノリノールの2位にアルキル基を導入して、その窒素原子の塩基性を向上させることで触媒のLewis酸性を制御できたため、エピ化が抑えられたものとする。一方、電子求引性の臭素原子を有する錯体 **4f** は、その強いLewis酸性のため触媒活性が高いもののエピ化が促進されてしまった。

Table 2 Catalytic activities of bis(quinolinolato)dioxomolybdenum(VI) complexes for the dehydrative cyclization of **1c**^a.

entry	4 [R ¹ , R ² , R ³]	time (h)	yield (%) ^b	dr [2c : 3c] ^c
1	4a [H, H, H]	5	40	89:11
2	4b [Me, H, H]	5	93	95:5
3	4c [Et, H, H]	2	96	97:3
4	4d [Ph, H, H]	5	80	85:15
5	4e [Me, Me, H]	5	96	96:4
6	4f [Me, Me, Br]	2	94	86:14

^a Reaction of **1c** (0.1 mmol) was carried out with **4** (1 mol %) in toluene (10 mL) at azeotropic reflux with the removal of water.

^b Determined by ¹H NMR analysis. ^c Determined by HPLC analysis.

触媒 **4c** を用いてジペプチド Cbz-L-Phe-L-Cys-OMe, Boc-L-Ala-L-Cys-OMe および Fmoc-L-Ala-L-Cys-OMe の脱水環化反応を行ったところ、対応するチアゾリンが高収率で合成できた(表3)。また、酸化モリブデン(VI)-ビスキノリノラート錯体 **4** はトレオニン誘導体

の脱水環化にも有効であった。特に、2-フェニル-8-キノリノラート錯体 4d の活性が高く、オキサゾリンが高収率で合成できた(表 3)。これらの生成物は、オキサゾリン、チアゾリン、オキサゾールおよびチアゾール含有生物活性物質を合成するための重要なビルディングブロックである。

Table 3 Synthesis of thiazolines and oxazolines.

X	PG	R ¹	R ²	catalyst	yield (%)	dr
S	Cbz	Bn	H	4c	85	98:2
S	Boc	Me	H	4c	82	94:6
S	Fmoc	Me	H	4c	91	96:4
O	Cbz	Me	Me	4d	85	94:6
O	Cbz	Bn	Me	4d	92	96:4
O	Boc	Me	Me	4d	89	98:2
O	Fmoc	Me	Me	4d	88	95:5

^a Reaction of a dipeptide (0.1 mmol) was carried out with 4 (1 mol %) in toluene (10 mL) at azeotropic reflux with the removal of water.

1.2 *N*-(*o*-ヒドロキシベンゾイル)トレオニンおよび *N*-(*o,m*-ジヒドロキシベンゾイル)トレオニンの触媒的脱水環化反応

含オキサゾリン生物活性物質の中には、2-(*o*-ヒドロキシフェニル)オキサゾリン構造や 2-(*o,m*-ジヒドロキシフェニル)オキサゾリン構造を含む化合物が数多く単離されている。例えば、BE-70016(5)は放線菌より単離された抗腫瘍活性物質であり⁹⁾、フルビバクチン(6)¹⁰⁾およびビブリオバクチン(7)¹¹⁾はシデロフォアとして知られる化合物である(図 2)。我々は、酸化モリブデン(VI)触媒

Fig. 2 Oxazoline-containing bioactive natural products.

媒による脱水環化反応を鍵として、5, 6 および 7 の合成研究を行った。

1.2.1 BE-70016 の合成研究

BE-70016 はその平面構造しか決定されていなかったが、¹H NMR スペクトルにおけるオキサゾリン環の 4 位と 5 位の結合定数(7.6 Hz)から、その立体配置が *trans* と決定できた。そのため、BE-70016 に含まれるオキサゾリン環は *L*-トレオニンから合成すればよく、合成したオキサゾリンに対して *L*-あるいは *D*-オルニチンメチルエステルを縮合させることにより合成できる。まず我々は、*N*-(*o*-ヒドロキシベンゾイル)トレオニンメチルエステル(8)の触媒的脱水環化について検討した(表 4)。ところが、酸化モリブデン(VI)触媒は、本反応に対して極めて低い活性しか示さなかった(entries 1, 2)。これは、原料 8 あるいは生成物 9 が触媒に強く配位することで触媒を失活させてしまったためであると考えられる。そこで、この安定な錯体の解離を促進することを目的として、様々な添加剤の効果を検討した。その結果、電子求引性基を有する安息香酸が反応を効果的に促進することを見出した。特に、ペンタフルオロ安息香酸および 3,5-ビス(トリフルオロメチル)安息香酸が優れた反応促進効果を示し、基質の芳香族性水酸基を保護しなくても、目的のオキサゾリン 9 が 76% 収率で合成できた(entries 5–7)。*p*-トルエンスルホン酸が反応促進効果を示さないこと(entry 3)、安息香酸誘導体自身に触媒活性がないこと(entries 8, 9)から、これらの安息香酸誘導体は酸化モリブデン(VI)触媒に配位することで基質の解離を促進しているものと考えられる。

次に、9 を加水分解してカルボン酸 10 へと変換した後、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)カルボジイミド塩

Table 4 Dehydrative cyclization of *N*-(*o*-hydroxybenzoyl)-*L*-threonine methyl ester (8)^a.

entry	Mo(VI)=O	additive	yield (%) ^b
1	(NH ₄) ₂ MoO ₄	—	17
2	MoO ₂ (acac) ₂	—	5
3	(NH ₄) ₂ MoO ₄	TsOH	19
4	(NH ₄) ₂ MoO ₄	C ₆ H ₅ CO ₂ H	57
5	(NH ₄) ₂ MoO ₄	C ₆ F ₅ CO ₂ H	76
6	(NH ₄) ₂ MoO ₄	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃ CO ₂ H	76
7	(NH ₄) ₂ MoO ₄	4-(NO ₂)C ₆ H ₄ CO ₂ H	67
8	—	C ₆ F ₅ CO ₂ H	1
9	—	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃ CO ₂ H	0

^a Reaction of 8 (1 mmol) was carried out with Mo(VI)=O (10 mol %) and additive (10 mol %) in toluene (100 mL) at azeotropic reflux with the removal of water. ^b Determined by ¹H NMR analysis.

酸塩 (WSCI·HCl) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) を用いて、L-および D-オルニチンメチルエステルと縮合させることにより、化合物 11 および 12 を得た (スキーム 1)。合成した 11 および 12 のスペクトルデータを天然物のものと比較したところ、D-オルニチンメチルエステルから得られた 12 が、旋光度の符号も含めて完全に一致した。ここに、抗腫瘍活性物質 BE-70016 の初めての全合成を達成するとともに、その相対および絶対立体化学を決定できた¹²⁾。

Scheme 1 Synthesis of BE-70016.

1.2.2 フルビバクチン (6) およびビブリオバクチン (7) の合成研究

6¹³⁾ および 7¹⁴⁾ の最初の全合成は、Bergeron らによって報告されている (スキーム 2)。彼らは合成の最終段階でオキサゾリン環を形成しているが、L-トレオニンアミドの立体障害が大きいためか、イミデート 13¹⁵⁾ を過剰量用いているにもかかわらず収率が中程度に止まっている。

Scheme 2 Bergeron's first total syntheses of 6 and 7.

我々は、6 および 7 を合成するためにはオキサゾリン 15 をまず合成し、次いでノルスペルミジンと縮合させるのが効率的であると考えた。そこでまず、N-(*o,m*-ジヒドロキシベンゾイル)トレオニン 14a の酸化モリブデン (VI) 触媒による脱水環化反応の検討を行った (表 5)。しかし残念ながら、8 の脱水環化反応に有効であった酸化モリブデン (VI)-ペンタフルオロ安息香酸混合触媒系

は、触媒作用を全く示さなかった (entries 1, 2)。これは、反応条件下でカテコール部位が酸化されてしまうことに起因する。そこで 14 のカテコール部位を保護し、脱水環化反応の検討を行った。その結果、カテコール部位を保護すると反応は良好に進行し、特に立体的に小さい保護基を有する基質が高い反応性を示すことを見出した。特に、*o*-キシリレン [*o*-C₆H₄(CH₂)₂, *o*-Xyl]¹⁶⁾ で保護した 14d は、わずか 0.5 mol % の酸化モリブデン (VI)-2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオナート錯体 [MoO₂(TMHD)₂] の存在下で速やかに反応し、対応するオキサゾリン 15d を高収率で与えた (entry 8)。なお、*o*-キシリレンは合成の最終段階においてパラジウム触媒による加水素分解により容易に除去できるため、本全合成において極めて有効な保護基である。

Table 5 Dehydrative cyclization of 14^a.

entry	R (14)	Mo(VI)=O (mol %)	yield (%) ^b
1	H, H (14a)	(NH ₄) ₂ MoO ₄ , 10	0
2 ^c	H, H (14a)	(NH ₄) ₂ MoO ₄ , 10	10
3	Me, Me (14b)	(NH ₄) ₂ MoO ₄ , 10	88
4	Bn, Bn (14c)	(NH ₄) ₂ MoO ₄ , 10	46
5	Bn, Bn (14c)	MoO ₂ (acac) ₂ , 10	77
6	Bn, Bn (14c)	MoO ₂ (TMHD) ₂ , 10	91
7	<i>o</i> -Xyl (14d)	(NH ₄) ₂ MoO ₄ , 10	96
8	<i>o</i> -Xyl (14d)	MoO ₂ (TMHD) ₂ , 0.5	94 [90] ^d
9	<i>o</i> -Xyl (14d)	4d, 1	83

^a Reaction of 14 (1 mmol) was carried out with Mo(VI)=O in toluene (100 mL) at azeotropic reflux with the removal of water. ^b Determined by ¹H NMR analysis. ^c The reaction was conducted in the presence of C₆F₅CO₂H (10 mol %). ^d The reaction was conducted for 3 h.

得られた 15d を用いて、フルビバクチン (6) の合成を行った (スキーム 3)。15d との縮合の相手となるジアミド 17 は、安息香酸エステル 16 とノルスペルミジンとのアンチモンエトキンドを用いたエステル-アミド交換反応¹⁷⁾により、選択的に合成できた。興味深いことに、このエステル-アミド交換反応は無溶媒条件下で最も高い反応性を示した。ところが、17 の 2 級アミンは 1 級アミンに比べて反応性が極めて低く、15d とのエステル-アミド交換は全く進行しなかった。この 2 級アミンのアミド化について種々検討した結果、WSCI および 1-ヒドロキシ-7-アゾベンゾトリアゾール (HOAt) を用いて、15d の加水分解によって得られるカルボン酸 19 (1.0 当量) を縮合させることで、目的とするトリアミド 20 を得ることに成功した。20 の 3 つの *o*-キシリレン基は常法により容易に除去でき、フルビバクチン (6) の全合成を達成した (最長経路 9 段階、通算収率 65%)¹⁸⁾。

Scheme 3 Synthesis of fluvibactin (6).

次に、ビブリオバクチン(7)の合成を行った(スキーム4)。まず、16に対して2当量のノルスペルミジンを用いてエステル-アミド交換反応を先と同じ条件下で実施したところ、モノアミド18が選択的に得られた。もう一方の1級アミンのアミド化は15dとのエステル-アミド交換反応によって、2級アミンのアミド化は、19(1.5当量)とのWSCl-HOAtによる脱水縮合によって実施で

Scheme 4 Synthesis of vibriobactin (7).

き、トリアミド22へと変換した。最後に3つの*o*-キシリレン基を除去し、ビブリオバクチン(7)の全合成を達成した(最長経路9段階、通算収率50%)¹⁸⁾。

我々の合成法は、Bergeronらの全合成(6の通算収率23%, 7の通算収率31%)に比べて通算収率が高く、また収束的な合成法であるため他のシデロフォアの合成へと容易に応用できる。

2. α -アシロキシアクロレインのエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応

スルホン酸などの Brønsted 酸とキラルな有機塩基から調製されるキラルアンモニウム塩触媒は、不斉触媒として機能する。我々は、キラルジアンモニウム塩を触媒とする α -アシロキシアクロレインのエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応の開発を行った。

有機触媒によるものとしては、MacMillan¹⁹⁾, Ha²⁰⁾, Ogilvie²¹⁾, 丸岡²²⁾らが α -無置換型アクロレインに限ったジエノフィルのエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応に成功している。触媒のキラル2級アミンのアンモニウム塩が、 α -無置換型アクロレインとイミニウムカチオンを形成することで反応が活性化されるが、 α -置換型アクロレインは立体障害が大きいので、イミニウムカチオンの形成が困難である。我々の研究グループでは、立体障害の小さいキラル1級アミンのアンモニウム塩23を触媒に用いることで、この問題を克服している(図3)²³⁾。最近、Deng さんもキラル1級アンモニウム塩触媒を用いた α,β -不飽和ケトンのエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応を報告している²⁴⁾。アンモニウム塩触媒23は、特に α -アシロキシアクロレイン24²⁵⁾のエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応に対して有効である。 α -アシロキシアクロレインは、合成が容易であり、常温でも安定で取り扱いやすいことから、プロスタグランジン E₂ などの鍵合成中間体として利用されている α -プロモアクロレイン²⁶⁾の代替ジエンとして有用である。

Fig. 3 Enantioselective Diels-Alder reaction with α -acyloxyacrolein catalyzed by ammonium salt 23.

25

検討の結果、25は触媒活性が高く、触媒量5 mol %でも低温(−75℃)で反応を促進することができた(表6)。親ジエンとしては、 α -アシロキシ基の塩基性が高く反応条件下での溶解性に優れた α -(シクロヘキサンカルボニルオキシ)アクロレイン(24b)および α -(シクロペンタンカルボニルオキシ)アクロレイン(24c)が優れた結果を与え、シクロペンタジエン(CP)およびシクロヘキサジエン(CH)との付加体が高いエナンチオ選択性で合成できた(entries 2–5)²⁷⁾。一方、 α -(*p*-メトキシベンゾイルオキシ)アクロレインは、シクロペンタジエンとの付加体を高いエナンチオ選択性(94% ee)で与えるものの、反応条件下での溶解性が悪いため低収率に止まった(entry 1)。これらの付加体は、生物活性物質の共通合成中間体であるビスクロ[2.2.1]−5−ヘプテン−2−オン²⁸⁾

(4 equiv) + **25** (5 mol %) $\xrightarrow[\text{-75 } ^\circ\text{C, 24–48 h}]{\text{solvent}}$

 $\text{RCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHO}$ (**24**) $\rightarrow$ 2S-CHO / 2S-OCOR

^a Reaction of dienes (1.6 mmol) with α -acyloxyacroleins (0.4 mmol) in solvent (0.8 mL) was carried out at $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^b Determined by ¹H NMR analysis.

ジメチルプタジエン (DMB) などの鎖状ジエンと **24b** との Diels-Alder 反応は, **25** を 10 mol % 用いることでその付加体を良好な収率で与えたが, 残念ながら中程度のエナンチオ選択性であった (表 7, entries 1, 3, 5)。後に述べるように, **24** のアシロキシ基は, **25** のアンモニウム基と水素結合を形成することで遷移状態のコンホメーションを安定化すると考えられる。そのため, アシロキシ基の塩基性を強くして, この水素結合を強固にすることで, エナンチオ選択性が向上すると期待される。シクロペンタジエンの反応において **24a** が最も高いエナンチオ選択性を示したのもこのためである。そこで, アシロキシ基の塩基性が比較的高く溶解性に優れた α -[*p*-(トリイソプロピルシリルオキシ)ベンゾイルオキシ]アクロレイン (**24d**: R = *p*-TIPSOC₆H₄) を用いたところ, 期待どおりにエナンチオ選択性が大幅に向上した (entries 2, 4, 6)^{27b)}。

(4 equiv) **24b,d**

EtNO₂
 -75 °C, 48 h

entry	diene	product	R	yield (%) ^b	ee (%)
1	DMB		<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	88	70
2	DMB		<i>p</i> -TIPSOC ₆ H ₄	85	85
3	isoprene		<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	67	71
4	isoprene		<i>p</i> -TIPSOC ₆ H ₄	85	82
5	butadiene		<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	65	68
6	butadiene		<i>p</i> -TIPSOC ₆ H ₄	77	82

本反応の機構については議論の余地のあるところではあるが、我々は *trans*-イミニウムカチオンを経由していると推測している (図 5)^{30,31)}。この際、不飽和イミニウムカチオン部位が *s-trans* となると、 α -アシロキシ基ともう一方のアミノニウム基との間で水素結合が形成可能となる。この水素結合によって遷移状態におけるコンホメーションが安定化され、立体障害の小さい *si* 面からジエンが反応することにより、高いエナンチオ選択性で Diels-Alder 付加体が生成したものと考えられる。

Fig. 5 Proposed transition-state assembly. Counter anions (Tf_2N^-) are omitted for clarity.

3. 鎖状イソプレノイドのエナンチオ選択的ハロ環化反応

イソアプリシン-20 や 4-イソシモバーバトールなどの含ハロゲン環状化合物が、海洋生物より数多く単離されている³²⁾。これらの含ハロゲン環状化合物は、ハロペルオキシダーゼなどの酵素によって調製されるハロニウムイオン(あるいはその等価体)のイソプレノイドの炭素-炭素二重結合へのエナンチオ選択的求電子的ハロゲン化と、それを引き金としたジアステレオ選択的環化反応によって生合成される(図6)³³⁾。この生合成経路にならったエナンチオ選択的ハロ環化反応は、複数の不斉炭素の立体化学を制御しながら、その炭素骨格を一挙に構築できるため、含ハロゲン環状化合物の理想的な化学合成法である。化学量論量の臭素化剤を使用したジアステレオ選択的環化反応は報告されているが³⁴⁾、キラルな促進剤を使用したイソプレノイドのエナンチオ選択的ハロ環化反応はこれまでに実現されていなかった³⁵⁾。我々は、バイオミメティックなイソプレノイドのエナンチオ選択的ハロ環化反応の開発に着手した。

Fig. 6 Halogen-containing bioactive natural products.

求電子的ハロ環化反応において高いエナンチオ選択性を発現させるためには、ハロゲン化剤を活性化する方法が鍵となる(図7)。Lewis 酸(LA^*)によって *N*-ハロコハク酸イミドを活性化する場合(method A)³⁶⁾、活性化さ

れたハロゲン原子(X)は Lewis 酸の不斉環境から遠くなるため、高いエナンチオ選択性の発現が困難であると予想される。一方、*N*-ハロコハク酸イミドを求核性促進剤(Nu^*)で活性化することができれば(method B)、活性化されたハロゲン原子は求核性促進剤の不斉環境の近くに位置するため、高いエナンチオ選択性の発現が期待される。そこで我々は、求核性促進剤による *N*-ハロコハク酸イミドの活性化を利用したハロ環化反応の開発を行った。

Fig. 7 Nucleophilic promoters versus Lewis acid promoters for the activation of *N*-halosuccinimides.

まず、アキラルな求核性促進剤の活性を、4-ホモゲラニルトルエン(26)の *N*-ヨードコハク酸イミド(NIS)および *N*-ブromoコハク酸イミド(NBS)によるハロ環化反応において検討した(表8)。30 mol %の求核性促進剤の存在下にジクロロメタン中で反応を実施したところ、目的とする AB 環生成物 27 とともに A 環生成物 28(エキソ体, エンド体の混合物)が得られた(27 : 28 = ~7 : 3)。27 と 28 の混合物をクロロスルホン酸で処理したところ、27 が単一のジアステレオマーとして得られた。そのため、27 の収率はクロロスルホン酸で処理した後で求めた。その結果、求核性の高いリン化合物、トリブチルホスフィン(PBU_3)、トリス(*p*-メトキシフェニル)ホスフィン[$\text{P}[\text{C}_6\text{H}_4(p\text{-OMe})]_3$]などが優れた触媒活性を示した(entries 1, 2)。一方、意外なことに DABCO や DMAP などの求核性塩基は全く活性を示さなかった(entries 5, 6)。

このように我々は、求核性リン化合物を用いることにより、イソプレノイドのジアステレオ選択的ハロ環化反応を触媒的に促進することに初めて成功した。そこで次に、キラルな求核性促進剤によるエナンチオ選択的ヨード環化反応の検討を行った(表9)。市販のキラルホスホアミダイト 29 は、ジクロロメタン中で高い触媒活性を示したもののエナンチオ選択性は全く発現しなかった(entry 1)。また、トルエン中では触媒活性が大きく低

Table 8 Activities of achiral nucleophiles for halocyclization of 26^a.

entry	nucleophilic base	yield of 27 (%) ^b	
		X = I	X = Br
1	PBu ₃	99	81
2	P[C ₆ H ₄ (<i>p</i> -OMe)] ₃	87	88
3	PPh ₃	67 [0] ^c	71 [0] ^c
4	P(OPh) ₃	51	60
5	DABCO	0	0
6	DMAP	0	0
7	no catalyst	3	0

^a The reaction of 26 (0.1 mmol) and *N*-halosuccinimide (NXS, 1 equiv) in CH₂Cl₂ was conducted in the presence of a nucleophilic base (30 mol %). ^b Determined by ¹H NMR analysis after a mixture of 27 and 28 was treated with ClSO₃H. ^c The reaction was conducted in toluene.

Table 9 Enantioselective iodocyclization of 26 induced by chiral nucleophilic promoters^a.

entry	promoter (mol %)	solvent	yield (%) ^b	ee (%) ^c
1	29, 30	CH ₂ Cl ₂	95	0
2	29, 100	toluene	11	0
3	30, 30	CH ₂ Cl ₂	46	0
4	31, 100	CH ₂ Cl ₂	95	0
5	31, 100	toluene	57	95 (3S)
6	32, 100	toluene	0	—
7	33, 100	toluene	34	34 (3S)

^a Reaction of 26 (0.1 mmol) and NIS (1.1 equiv) in solvent (1 mL) was conducted in the presence of a chiral promoter at -40 °C for 24 h. ^b Determined by ¹H NMR analysis after treatment with ClSO₃H in 2-nitropropane at -78 °C for 4 h. ^c Determined by HPLC analysis.

下する結果となった(entry 2)。次に、ビナフチル骨格の3,3'位に置換基を導入したキラル求核性促進剤について種々検討したところ、驚くべきことに、3,3'位にトリフェニルシリル基を持つ促進剤 31(100 mol %)を用いてトルエン中で反応を実施することにより、95% ee という極めて高いエナンチオ選択性でヨード環化生成物(3*S*,5*R*,10*S*)-27a が得られることを見出した(entry 5)³⁷。(R)-*N*-フェネチル基を持つ促進剤 32 や *N*-ベンジル基を持つ促進剤 33 を用いると触媒活性およびエナンチオ選択性ともに低下した(entries 6,7)ことから、(R)-ビナフチル骨格と(*S*)-*N*-フェネチル基との組み合わせが重要である。

本エナンチオ選択的ヨード環化反応の基質一般性を確認するため、3-ホモゲラニルトルエン(34)、4-ホモゲラニルアニソール(35)、4-ホモファーネシルトルエン(36)の反応を行った(スキーム 5)。いずれの反応も、NIS (1.1 当量)および 31(100 mol %)の存在下にトルエン中、-40 °Cにて行った後、得られた粗生成物をクロロスルホン酸で処理することで、目的とする環状生成物へと導いた。34 の反応において 37 と 38 の 2 : 1 混合物を 64%収率で得た。37 と 38 はいずれも単一のジアステレオマーとして得られ、主生成物 37 のエナンチオ選択性は 91% ee であった。35 の反応においても 39 が単一のジアステレオマーとして 58%収率、91% ee (3*S*)で得られた。さらには、36 の反応においては、4 環生成物 40 を 52%収率、94 : 6 dr, 99% ee で合成することに成功した。

Scheme 5 Enantioselective iodocyclization of 34-36 induced by 31.

海洋生物からは臭素あるいは塩素を含む生物活性物質が数多く単離されているため、エナンチオ選択的プロモ環化およびクロロ環化の開発は重要な課題である。しかし残念ながら、NBS を用いた 26 のプロモ環化は 41 を促進剤として用いたときに、36% ee で 27b を与えるに止まった(スキーム 6)。また *N*-クロロコハク酸イミド(NCS)を用いた反応は、末端オレフィンが塩素化され

Scheme 6 Enantioselective bromocyclization of 26 induced by 41.

るのみで環化が進行せず、目的とするクロロ環化生成物 27c は得られなかった。

27b および 27c を高いエナンチオ選択性で合成する方法としては、27a のハロゲン交換反応が有効である (スキーム 7)。27a を *t*-BuLi でリチオ化した後、Br(CF₂)₂Br あるいは Cl(CF₂)₂Cl と反応させることにより、3 位の立体化学を完全に保持したまま 27b および 27c へと変換することができた。また、カルボキシル基への変換や、脱ヨウ素化も可能であった。このように、エナンチオ選択的ハロ環化反応は、含ハロゲン環状化合物の合成に有効であるのみならず、ハロゲン原子が他の官能基への変換が容易なことから、様々な環状化合物の骨格構築法としても有効である。

Scheme 7 Transformation of 27a.

本エナンチオ選択的ヨード環化反応の溶媒効果は、31 と NIS から生成するホスホニウム塩 44 の性質に起因すると考えられる (図 8)。高極性のジクロロメタン中では、イオン性で反応性の高い 44a が生成する。44a は P-N 結合が自由回転するため、適切な不斉反応場が構築できず、エナンチオ選択性が発現しなかったものと考えられる。一方、低極性のトルエン中では、イオン対 44b が生成する。反応性は低いものの、コハク酸イミドアニオンとの水素結合により P-N 結合の回転が抑制されるため、高いエナンチオ選択性が発現したものと考えられる。トルエン中、等モル量の DMF あるいは 1-エチル-3-メチルイミダゾリウムトリフラートの存在下に反応を行ったところ、27a の収率は向上するもののエナンチオ選択性が大幅に低下した (82% 収率, 7% ee およ

Fig. 8 Solvent effect in the iodocyclization.

び 84% 収率, 0% ee)。これらの極性添加物がホスホニウム塩部位に作用することで、低極性のトルエン中でイオン種 44a が生成したためであると考えられる。

おわりに

以上、本論文では、我々が最近行ってきた酸・塩基複合塩触媒の設計とそれを利用した高選択的環化反応について紹介した。今回、紹介した触媒的環化反応は、いずれも生物活性物質に含まれる基本骨格を簡便に合成できるものである。その環状生成物はさらなる誘導を可能とする官能基を有しており、生物活性物質の鍵合成中間体の合成法として有効である。

謝 辞 今回、紹介した研究は名古屋大学工学研究科の石原一彰教授のご指導のもとで実施したものであり、ここに深く感謝いたします。また、本研究を精力的に遂行してくれた近藤玲氏 (博士 3 年)、鵜飼厚志氏 (博士 2 年)、鈴木賢二氏 (博士 2 年)、梅村周平氏 (博士 1 年) および石原研究室の皆さんに感謝いたします。また本研究は、文部科学省科学研究費補助金、ゼネラル石油研究奨励財団、日本証券奨学財団、マツダ財団、三菱化学研究奨励基金、上原記念生命科学財団、医科学応用研究財団、徳山科学技術振興財団からの支援を受けて行われたものであり、ここに深謝いたします。

(2008 年 6 月 17 日受理)

文 献

- 1) (a) K. Ishihara, A. Sakakura, M. Hatano, *Synlett*, 2007, 686; (b) A. Sakakura, K. Ishihara, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, 64, 651 (2006)
- 2) 酸・塩基触媒に関する最近の総説: (a) S. Saito, H. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.*, 37, 570 (2004); (b) M. Kanai, N. Kato, E. Ichikawa, M. Shibasaki, *Synlett*, 2005, 1491; (c) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 1520 (2006); (d) Y.

- Hamashima, *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 1351 (2006); (e) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.*, **107**, 5713 (2007); (f) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **63**, 9267 (2007); (g) X. Yu, W. Wang, *Chem. Asian J.*, **3**, 516 (2008)
- 3) (a) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.*, **20**, 584 (2003); (b) J. R. Lewis, *ibid.*, **19**, 223 (2002); (c) R. S. Roy, A. M. Gehring, J. C. Milne, P. J. Belshaw, C. T. Walsh, *ibid.*, **16**, 249 (1999)
 - 4) A. Sakakura, R. Kondo, K. Ishihara, *Org. Lett.*, **7**, 1971 (2005)
 - 5) 脱水縮合剤を用いる従来法はオキサゾリン環の5位の立体が反転してしまうため、トレオニン由来のオキサゾリンを化学合成するためには、高価な L-*allo*-トレオニンを原料として使用する必要がある: (a) S.-L. You, J. W. Kelly, *Tetrahedron*, **61**, 241 (2005); (b) *idem*, *Chem. Eur. J.*, **10**, 71 (2004); (c) F. Yokokawa, H. Sameshima, Y. In, K. Minoura, T. Ishida, T. Shioiri, *Tetrahedron*, **58**, 8127 (2002); (d) N. Kutsumura, N. U. Sata, S. Nishiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **75**, 847 (2002); (e) F. Yokokawa, H. Sameshima, T. Shioiri, *Synlett*, **2001**, 986; (f) P. Wipf, C. P. Miller, C. M. Grant, *Tetrahedron*, **56**, 9143 (2000); (g) C. D. J. Boden, M. Norley, G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 883; (h) C. D. J. Boden, G. Pattenden, *ibid.*, **2000**, 875; (i) M. C. Norley, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3087 (1998); (j) C. D. J. Boden, M. C. Norley, G. Pattenden, *ibid.*, **37**, 9111 (1996); (k) C. D. J. Boden, G. Pattenden, *ibid.*, **36**, 6153 (1995)
 - 6) Wipf らは *cis*-オキサゾリンから *trans*-オキサゾリンへの変換を報告している: (a) P. Wipf, C. P. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10975 (1992); (b) *idem*, *J. Org. Chem.*, **58**, 1575 (1993); (c) P. Wipf, P. C. Fritch, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 12358 (1996); (d) S. V. Downing, E. Aguilar, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.*, **64**, 826 (1999)
 - 7) チアゾリン環の C2-エキソメチン位は、一般にオキサゾリンよりもエビ化しやすい: (a) K. Yonetani, Y. Hirotsu, T. Shiba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **48**, 3302 (1975); (b) P. Wipf, P. C. Fritch, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5397 (1994)
 - 8) A. Sakakura, R. Kondo, S. Umemura, K. Ishihara, *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 1641 (2007)
 - 9) H. Shitakawa, S. Nakajima, M. Hirayama, H. Kondo, K. Kojiri, *Jpn Kokai Tokkyo*, JP 2000-53660 (*Chem. Abstr.* **2000**, 132, 150670)
 - 10) S. Yamamoto, N. Okujo, Y. Fujita, M. Saito, T. Yoshida, S. Shinoda, *J. Biochem.*, **113**, 538 (1993)
 - 11) G. L. Griffiths, S. P. Sigel, S. M. Payne, J. B. Neilands, *J. Biol. Chem.*, **259**, 383 (1984)
 - 12) A. Sakakura, S. Umemura, R. Kondo, K. Ishihara, *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 551 (2007)
 - 13) R. J. Bergeron, M. G. Xin, W. R. Weimar, R. E. Smith, J. Wiegand, *J. Med. Chem.*, **44**, 2469 (2001)
 - 14) R. J. Bergeron, J. R. Garlich, J. S. McManis, *Tetrahedron*, **41**, 507 (1985)
 - 15) (a) W. H. Rastetter, T. J. Erickson, M. C. Venuti, *J. Org. Chem.*, **46**, 3579 (1981); (b) R. J. Bergeron, J. S. McManis, J. B. Dionis, J. R. Garlich, *ibid.*, **50**, 2780 (1985)
 - 16) (a) A. J. Poss, M. S. Smyth, *Synth. Commun.*, **19**, 3363 (1989); (b) P. Balbuena, E. M. Rubio, C. Oritz Mellet, J. M. García Fernández, *Chem. Commun.*, **2006**, 2610; (c) M. I. García-Moreno, M. Aguilar, C. Oritz Mellet, J. M. García Fernández, *Org. Lett.*, **8**, 297 (2006)
 - 17) (a) K. Ishihara, Y. Kuroki, N. Hanaki, S. Ohara, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 1569 (1996); (b) Y. Kuroki, K. Ishihara, N. Hanaki, S. Ohara, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 1221 (1998)
 - 18) A. Sakakura, S. Umemura, K. Ishihara, *Chem. Commun.*, **2008**, 3561
 - 19) (a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4243 (2000); (b) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *ibid.*, **124**, 2458 (2002); (c) R. M. Wilson, W. S. Jen, D. W. C. MacMillan, *ibid.*, **127**, 11616 (2005); (d) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrich Acta*, **39**, 79 (2006)
 - 20) K. H. Kim, S. Lee, D.-W. Lee, D.-H. Ko, D.-C. Ha, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 5991 (2005). 彼らの触媒は第一級アミンのアンモニウム塩だが、メタクロレインに対してエナンチオ選択性が低い。
 - 21) (a) M. Lemay, W. W. Ogilvie, *Org. Lett.*, **7**, 4141 (2005); (b) *idem*, *J. Org. Chem.*, **71**, 4663 (2006); (c) M. Lemay, L. Aumand, W. W. Ogilvie, *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 441 (2007)
 - 22) (a) T. Kano, Y. Tanaka, K. Maruoka, *Org. Lett.*, **8**, 2687 (2006); (b) *idem*, *Chem. Asian J.*, **2**, 1161 (2007)
 - 23) K. Ishihara, K. Nakano, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 10504 (2005)
 - 24) R. P. Singh, K. Bartelson, Y. Wang, H. Su, X. Lu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 2422 (2008)
 - 25) R. L. Funk, K. J. Yost, III, *J. Org. Chem.*, **61**, 2598 (1996)
 - 26) E. J. Corey, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 8966 (1991)
 - 27) (a) A. Sakakura, K. Suzuki, K. Nakano, K. Ishihara, *Org. Lett.*, **8**, 2229 (2006); (b) A. Sakakura, K. Suzuki, K. Ishihara, *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 2457 (2006)
 - 28) (a) A. E. Greene, C. Le Drian, P. Crabbé, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7583 (1980); (b) R. G. Salomon, N. D. Sachinvala, S. Roy, B. Basu, S. R. Raychaudhuri, D. B. Miller, R. B. Sharma, *ibid.*, **113**, 3085 (1991); (c) C. Marschner, J. Baumgartner, H. Griengl, *J. Org. Chem.*, **60**, 5224 (1995); (d) G. T. Wang, S. Wang, Y. Chen, R. Gentles, T. Sowin, *idem*, **66**, 2052 (2001); (e) X.-F. Zhu, F. Nydegger, A. Gossauer, *Helv. Chim. Acta*, **87**, 2245 (2004)
 - 29) (a) D. A. Evans, A. M. Golob, N. S. Mandel, G. S. Mandel, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8170 (1978); (b) A. P. Kozikowski, R. J. Schmiesing, *J. Org. Chem.*, **48**, 1000 (1983); (c) M. Demuth, S. Chandrasekhar, K. Schaffner, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1092 (1984); (d) A. B. Smith, III, J. R. Empfield, R. A. Rivero, H. A. Vaccaro, J. J.-W. Duan, M. M. Sulikowski, *ibid.*, **114**, 9419 (1992)
 - 30) 24a と 25 との等モル混合物を ¹H NMR (CD₃CN) で解析したところ、5%程度ではあるがアルジミンに由来すると考えられるシグナル (8.96, 6.68, 6.60 ppm) が観測された。
 - 31) Rawal らによって報告されているキラル Brønsted 酸触媒による機構も考えられる: A. N. Thadani, A. R. Stankovic, V. H. Rawal, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **101**, 5846 (2004)
 - 32) J. W. Blunt, B. R. Copp, W.-P. Hu, M. H. G. Munro, P. T. Northcote, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.*, **25**, 35 (2008)
 - 33) (a) A. Yarnell, *Chem. Eng. News*, **84**, 12 (2006), 2006 年 5 月 22 日発行; (b) A. Butler, J. N. Carter-Franklin, *Nat. Prod. Rep.*, **21**, 180 (2004); (c) S. Yamamura, Y. Terada, *Tetrahedron Lett.*, **18**, 2171 (1977)
 - 34) (a) L. E. Wolinsky, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.*, **41**, 597 (1976); (b) A. G. González, J. D. Martin, C. Pérez, M. A. Ramirez, *Tetrahedron Lett.*, **17**, 137 (1976); (c) Y. Yamaguchi, T. Ueyehara, T. Kato, *ibid.*, **26**, 343 (1985); (d) J. N. Carter-Franklin, J. D. Parrish, R. A. Tschirret-Guth, R. D. Little, A. Butler, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 3688 (2003)
 - 35) ハロゲン化剤とキラルなアミンより調製される錯体を用いたエナンチオ選択的ハロ環化反応が報告されている: (a) R. B. Grossman, R. J. Trupp, *Can. J. Chem.*, **76**, 1233 (1998); (b) X.-L. Cui, R. S. Brown, *J. Org. Chem.*, **65**, 5653 (2000); (c) J. Haas, S. Piguel, T. Wirth, *Org. Lett.*, **4**, 297 (2002); (d) T. Fukuzumi, N. Shibata, M. Sugiura, S. Nakamura, T. Toru, *J. Fluorine Chem.*, **127**, 548 (2006)
 - 36) (a) S. H. Kang, S. B. Lee, C. M. Park, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 15748 (2003); (b) S. H. Kang, C. M. Park, S. B. Lee, M. Kim, *Synlett*, **2004**, 1279; (c) S. H. Kang, S. Y. Kang, C. M. Park, H. Y. Kwon, M. Kim, *Pure Appl. Chem.*, **77**, 1269 (2005); (d) Y. Zhang, K. Shibatomi, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 15038 (2004)
 - 37) (a) A. Sakakura, A. Ukai, K. Ishihara, *Nature*, **445**, 900 (2007); (b) A. Sakakura, K. Ishihara, *Chemistry Today*, **25**, 9 (2007)

PROFILE

坂倉 彰 名古屋大学エコトピア科学研究
所・准教授 博士(学術)

〔経歴〕2000年名古屋大学大学院人間情報学
研究科博士後期課程満期退学, 2000年博士
研究員(名古屋大学), 2001年筑波大学化学
系助手, 2003年名古屋大学大学院工学研究
科講師, 2007年より現職。2005年度万有製
薬研究企画賞, 2007年度有機合成化学奨励
賞受賞。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕
e-mail: sakakura@nubio.nagoya-u.ac.jp

次号予定

(特集号 Special Issue in English)

巻頭言

The Role of Organic Synthesis in Nanotechnological Science.....小倉 克之

総合論文

Design of Bifunctional Molecular Catalysts for Hydrogenation of Polar Functionalities碓屋 隆雄ら

Controlled Cyclopolymerization of Dienes by Late Transition Metal Complexes.....小坂田耕太郎ら

Catalytic *anti*-Selective Asymmetric Hydrogenation of α -Amino- β -Keto Esters
through Dynamic Kinetic Resolution濱田 康正ら

New Strategies for Sulfate-Free Lactams Synthesis from Cycloalkanes Using NHPI
as a Key Catalyst石井 康敬ら

Exploration and Exploitation of the Synthetic Use of Oxoammonium Ion in Alcohol
Oxidations岩淵 好治

Organic Solvent- and Halide-Free Oxidation with Hydrogen Peroxide.....佐藤 一彦ら

Synthesis of Potent $\alpha_V\beta_3/\alpha_{IIb}\beta_3$ Dual Antagonists Tricyclic Pharmacophore-based
Molecules and Their Selectivity Control味戸 慶一ら

Total Synthesis of Nucleoside Antibiotics Possessing Novel *N*-Glycoside Structures千田 憲孝

Total Synthesis of (+)-Allocyathin B₂, (-)-Erinacine B, and (-)-Erinacine E中田 雅久ら

Molecular Design Targeting Repeat Sequences in Human Genome中谷 和彦

新しい合成ほか