

総 説

Pummerer 型チオグリコシル化反応の開発とヌクレオシド合成への応用

吉村 祐一

Development of Pummerer-type thioglycosylation and its application to the synthesis of nucleoside derivatives

Yuichi YOSHIMURA

(Received November 20, 2014)

はじめに

ヌクレオシド誘導体はバイオ試薬や医薬品等その用途は幅広い。特に医薬品では、核酸（ヌクレオシド）系代謝拮抗剤は、がん・ウイルス性疾患の治療薬として数多く上市され臨床の場で使用されている。主な例を Figure 1 に示した。シタラビン (1) は、白血病の治療薬として開発され、さらにプロドラック化された製品も複数存在する薬剤である。¹⁾ 抗ウイルス薬のさきがけであるアシクロビル (2) は、ヘルペスウイルス感染症の治療薬として認可され、単純ヘルペスウイルスが原因となる口唇ヘルペスや性器ヘルペスの他、水痘、帯状疱疹の治療薬として使われている。²⁾ 同剤の開発者であるバローズ・ウェルカム社（現グラクソ・スミスクライン社）の Elion は Hitchings らと共に 1988 年にノーベル医学・生理学賞を受賞している。また、アシクロビルは、本邦では数年前にスイッチ OTC 化までされた医薬品としても知られ

ている。世界初の AIDS 治療薬もヌクレオシド誘導体であり、National Cancer Institute (NCI) の満屋らによって AZT (ジドブジン, 3)³⁾ が見いだされて以来、ラミブジン (4)⁴⁾ を含む 8 種類のヌクレオシド誘導体が抗 HIV 薬として上市されている。多くのヌクレオシド系代謝拮抗剤がそうであるように、AZT やラミブジンは細胞内でトリリン酸体へと変換された後、HIV のコードする逆転写酵素を阻害することで抗 HIV 効果を発揮する。²⁾ これらはヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI) と呼ばれ、現在の AIDS に対する化学療法, ART (anti-retroviral therapy) にとって、欠くことのできないものとなっている (Figure 1)。

著者が北海道大学薬学部からヤマサ醤油(株)に移り、ヤマサでの創薬研究を開始した頃、ヌクレオシド誘導体の中でも、糖部フラノース骨格中の酸素原子を硫黄原子に置換した 4'-チオヌクレオシド

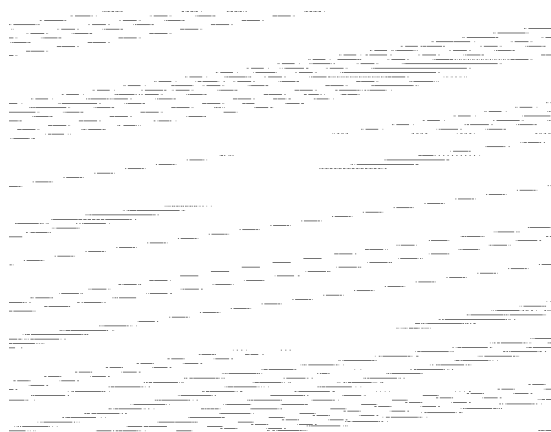


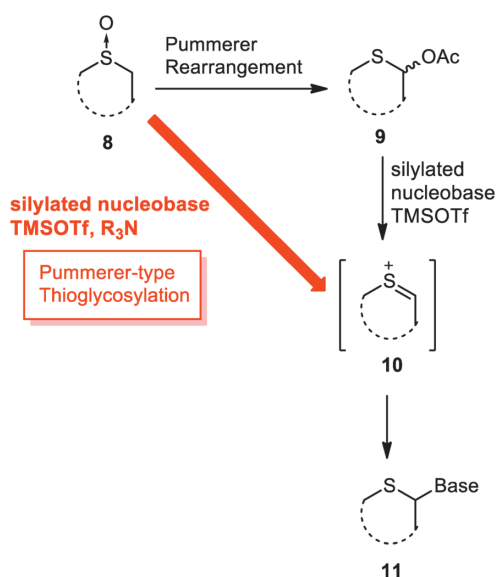
Figure 1. ヌクレオシド系代謝拮抗薬



Figure 2. 4'-チオヌクレオシド誘導体

が注目を集めていた。同誘導体は、通常のヌクレオシド誘導体と同様に、細胞内やウイルス由来のデオキシヌクレオシドキナーゼによりリン酸化を受け、抗腫瘍効果や抗ウイルス作用を示す。当時、前述のウェルカム社では5-エチル-2'-デオキシ4'-チオウリジン (5) を抗ウイルス薬として開発していた。⁵⁾ 著者もこの4'-チオヌクレオシド誘導体の合成に取り組むこととし、標的分子として、その頃ヤマサと吉富製薬 (当時) で共同開発していた、北海道大学の松田らによって見いだされた抗腫瘍性ヌクレオシド DMDC (6)⁶⁾ の4'-チオ誘導体7の合成を行うこととした (Figure 2)。

しかし、その合成には大きな問題があった。糖部となる4-チオ糖に関して2-置換誘導体の合成例は皆無とっていい状態であったため、まず、2-置換4-チオ糖の合成法を開発する必要があった。合成法の詳細は後述するが、まず目的とする4-チオ糖を1-デオキシ糖として合成し、対応するスルホキシド8へ変換した後、Pummerer転位によりグリコシル化反応の基質となる1-アセトキシ体9を得るルートを考えて、当初このルートでの合成を検討していたが、最終工程で脱保護ができないことがきっかけとなり、合成工程を見直す必要に迫られた。その際、鍵段階となる前述のグリコシル化反応についても再考を行った。そこで考えたのがPummerer転位/グリコシル化反応と2段階で行う工程を1段階で行う新たな (チオ) グリコシル化反応の開発であった。ここで、1980年代半ばに大阪大学の北らによって開発された sila-Pummerer



Scheme 1. Pummerer 型チオグリコシル化反応

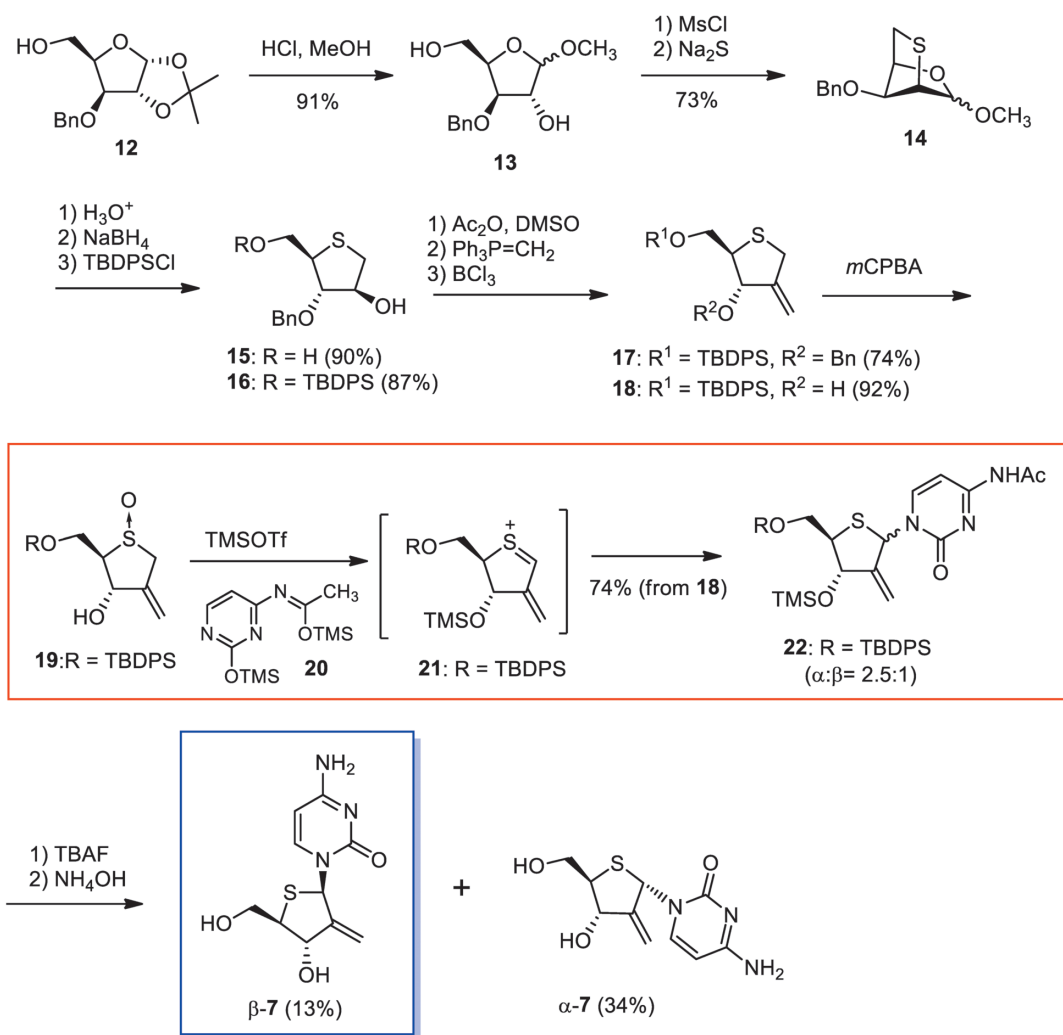
転位を基盤とする反応がヒントになった。⁷⁾ すなわち、スルホキシド8に対し、適切な塩基存在下、トリメチルシリルトリフラート (TMSOTf) をルイス酸として作用させれば、シラノールの脱離によりスルフェニウムイオン10が生じるものと考えた。このスルフェニウムイオン10は、1-アセトキシ体9のルイス酸処理によって生じる中間体と同じものであり、シリル化した核酸塩基が存在していれば速やかに反応し、目的とする4'-チオヌクレオシドを与えるものと考えた (Scheme 1)。

この作業仮説が正しかったことは、後述の4'-thioDMDC (β -7) の合成をこの方法により達成したことで証明することができた。⁸⁾ このようにして開発した Pummerer 型チオグリコシル化反応は、その後、著者のグループを含め多くの研究者に利用され、4'-チオヌクレオシド合成ではグリコシル化反応としてスタンダードな方法と言っても過言ではない。

本総説では、この Pummerer 型チオグリコシル化反応を鍵段階として、著者らが行った4'-チオヌクレオシド誘導体の合成研究について述べていきたい。

1. 4'-thioDMDC と 4'-チオゲムシタビンの合成⁸⁾

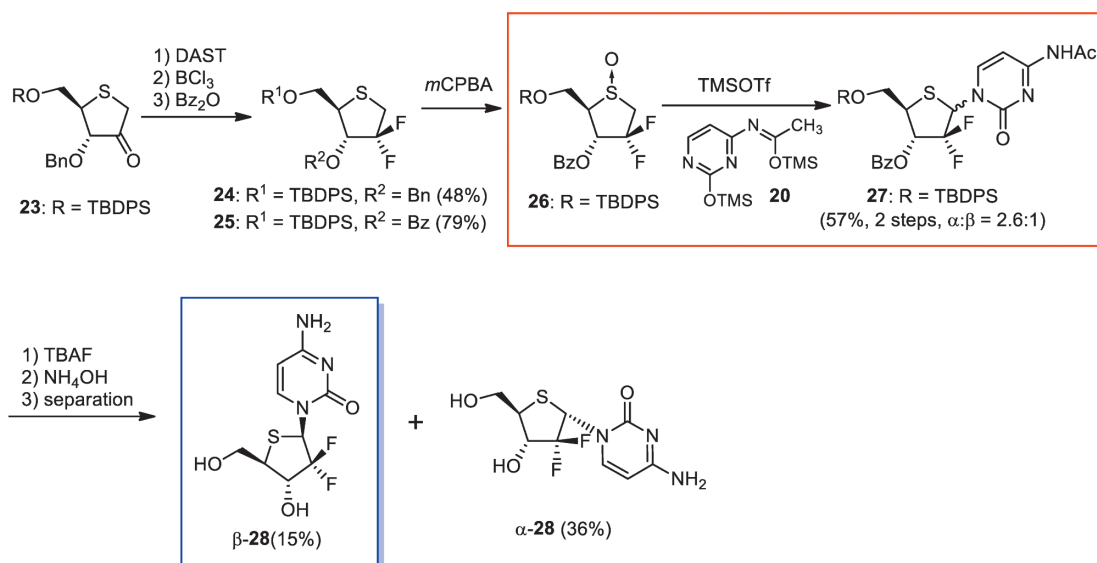
3-ベンジルキシロース誘導体12を出発原料とし、12をメタノール中酸で処理し、1-メチル体13へ誘導した。さらに2つの水酸基をジメシル化した後、硫化ナトリウムと処理を行い、分子間と連続した分子内求核置換反応によりビシクロ体14へと導いた。このビシクロ体14のアセタール部を酸処理により開裂して対応するアルデヒドとし、さらに還元を行い、2-置換4-チオ糖合成の中間体となる1-デオキシ4-チオアラビノース15を得た。この一連の合成過程により、キシロースの2,3,4位の不斉炭素を、それぞれ4-チオアラビノース誘導体15の4,3,2位へと転写していることになる。4-チオアラビノース誘導体15は一級水酸基を保護した後、C2位の水酸基の酸化、Wittig反応によりメチレン体17とし、脱ベンジル化を経てアリルアルコール18へ誘導した。アリルアルコール18への核酸塩基の導入については、前述のとおり、スルホキシド体と直接グリコシル化を行う Pummerer 型チオグリコシル化反応により行った。アリルアルコール体18を対応するスルホキシド19へと酸化した後、TMSOTf存在下、スルホキシド19とシリル



Scheme 2. 4'-thioDMDC の合成

化した *N*-アセチルシチシン **20** とのカップリングによりシチジン体 **22** が良好な収率で得られることを見いだした。先の作業仮説では、適切な塩基の添加が必要と述べたが、この反応では過剰の **20** が塩基としても作用しているものと考えられる。最後にシチジン体 **22** の保護基を除去し、アノマーの分離を経て、目的とする 4'-thioDMDC (β -7) の合成を達成した (Scheme 2)。⁸⁾ 4'-thioDMDC (β -7) は、*in vitro*, *in vivo* いずれの評価系においても、消化器がんなどに対し強い抗腫瘍活性を有することが明らかとなっている。⁹⁾ その後、論文作成時に文献検索を行ったところ、同様の Pummerer 型チオグリコシル化反応について、O'Neil らが既に報告していることが明らかとなった。¹⁰⁾ しかし、O'Neil らの報告はモデル実験の域を出ておらず、この 4'-thioDMDC の合成が同反応を実用化した最初の例となった。

前述の 4'-チオ糖類の合成法と Pummerer 型チオグリコシル化反応は、様々な 2'-置換 4'-チオヌクレオシド誘導体への応用が可能である。その一例として、次に 4'-チオゲムシタビンの合成について示す。ゲムシタビンは、イーライ・リリー社によって開発されたすい臓がんや肺がんなどの治療に使用されるヌクレオシド系代謝拮抗剤である。¹¹⁾ 先の 4'-thioDMDC の抗腫瘍活性の例から見ても、ゲムシタビンの 4'-チオ等価体である 4'-チオゲムシタビン (β -28) は新規抗腫瘍剤候補化合物として非常に興味深いものと考えられる。4'-thioDMDC の合成中間体である 2-ケト体 **23** をジエチルアミノサルファートリフロリド (DAST) と処理し、ジフルオロ体 **24** を合成した。3位の保護基をベンジル基からベンゾイル基へと変換した後、酸化によりスルホキシド **26** とした。スルホキシド **26** を 4'-thioDMDC と同様の条件で Pummerer 型チオグリ



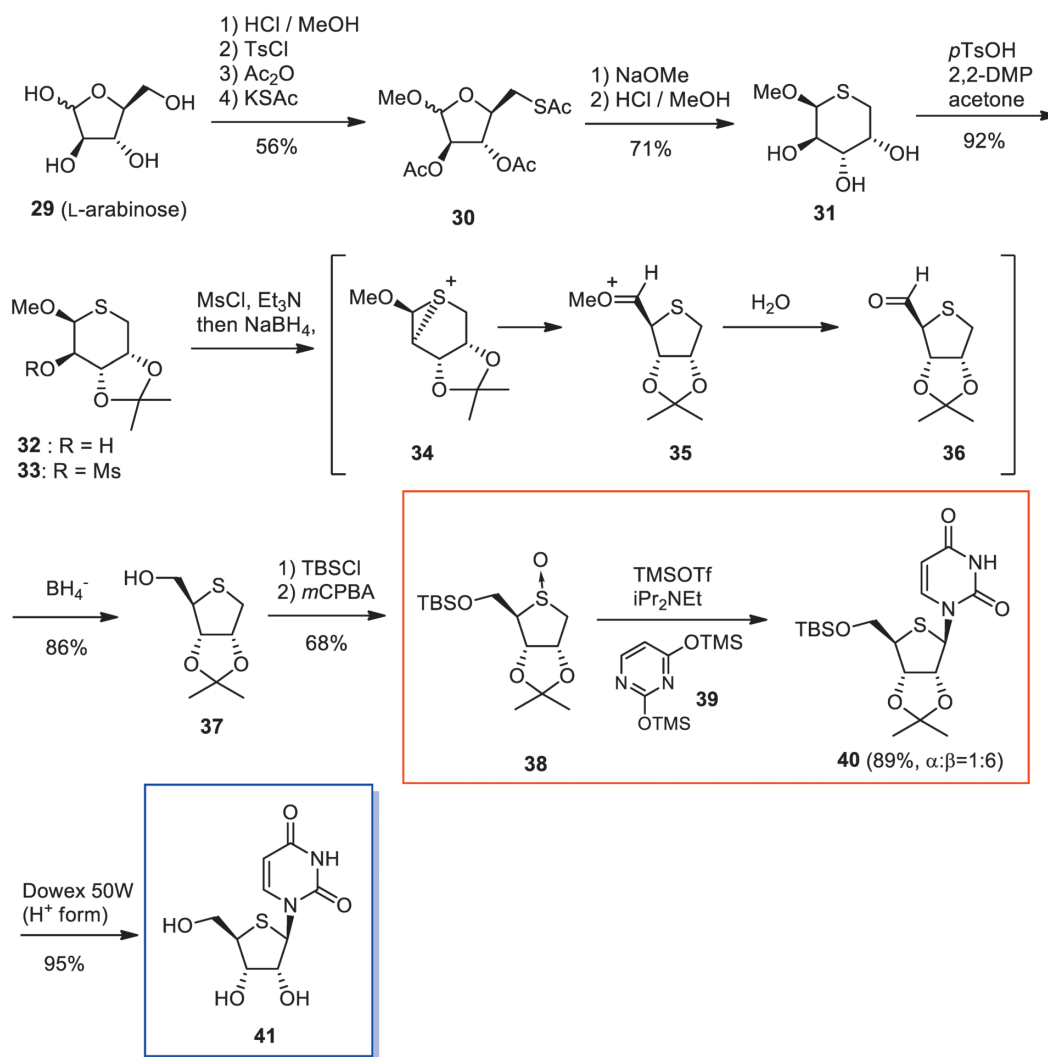
Scheme 3. 4'-チオゲムシタピンの合成

コシル化反応に付したところ、ジフルオロシチジン体 **27** が収率 57%, $\alpha : \beta = 2.6 : 1$ の生成比で得られた。さらに保護基の除去、アノマーの分離を行い、4'-チオゲムシタピン (β -**28**) の合成を行った (Scheme 3)。残念ながら、4'-チオゲムシタピン (β -**28**) には、4'-thioDMDC ほどの強い抗腫瘍活性は認められなかった。⁸⁾

2. 4'-チオリボヌクレオシドの合成¹²⁾

次に Pummerer 型チオグリコシル化反応の応用研究として、最も基本的な 4'-チオリボヌクレオシドの合成に利用することを考えた。ここでも、4'-thioDMDC のときと同様、4-チオリボース骨格の構築について新しい合成法の開拓とセットで研究を行うこととし、4-チオリボフラノースの新規合成法として、5-チオピラノースからの縮環反応を鍵段階とする方法を考案した。出発原料である L-アラビノース (**29**) を定法に従い、1位をメチル化した後、一級水酸基のトシル化とアセチル化を行い、チオ酢酸カリウムと処理して 5-チオ糖 **30** へ誘導した。その後、脱保護と酸処理によりチオピラノース誘導体への変換を行い、チオピラノシド **31** を得た。さらに、C3, C4 位の水酸基を選択的にアセタール基で保護し、鍵段階の縮環反応の基質となるチオピラノシド誘導体 **32** へ導いた。同誘導体から目的とするチオフラノース骨格への変換は次のように行った。チオピラノシド誘導体 **32** を THF 中でメシル化を行い、メシル体 **33** を調製した。メ

シル体 **33** は極めて不安定であったため、この反応溶液を氷冷下、水素化ホウ素ナトリウムを含む水性 THF 溶液にゆっくりと滴下したところ、目的とするチオフラノース誘導体 **37** が 86% の高収率で得られた。この一連の操作で、まず 2 位炭素への硫黄原子の分子内求核置換が起こり中間体 **34** を生じる。さらにチオエポキシドの開環とヘミアセタールの加水分解を経て、アルデヒド **36** が生成し、**36** が過剰の水素化ホウ素ナトリウムにより還元され、4-チオフラノース誘導体 **37** が生成したものと推定している。得られたチオフラノース誘導体 **37** は、一級水酸基のシリル化と酸化反応を経てスルホキシド **38** へ誘導した。同誘導体に対する Pummerer 型チオグリコシル化反応であるが、シリル化したウラシルを用いる場合、別途、塩基の添加が必要だが、他の誘導体合成の際に明らかとなっていた。¹³⁾ そこで、モデル実験を繰り返し、反応条件の最適化を行ったところ、過剰のジイソプロピルエチルアミンを添加した場合、反応収率が大きく改善することがわかった。この条件を利用し、スルホキシド **38** を Pummerer 型チオグリコシル化反応に付したところ、目的とする 4'-チオウリジン誘導体が 89% と高収率で得られた。また、アノマー位における立体選択性についても 6 : 1 の比で望みとする β -アノマーが主生成物であった。この立体選択性は、C2, C3 位のアセタール基の立体障害により、生じたスルフェニウムイオンに対する核酸塩基の α -面側からの接近が阻害されることに



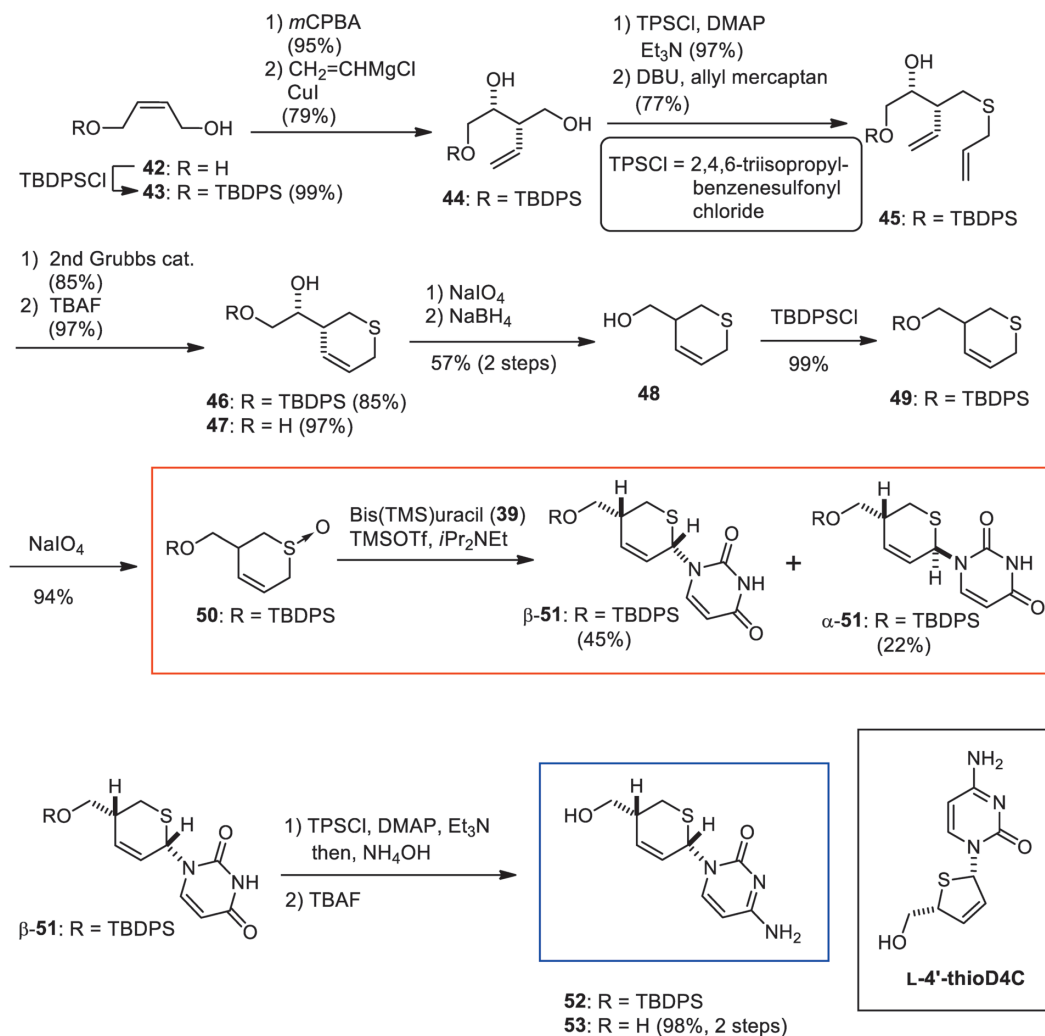
Scheme 4. 4'-チオウリジンの合成

起因すると考えられる。最終的に酸処理により、すべての保護基を除去して4'-チオウリジン (41) の合成を達成した (Scheme 4)。¹²⁾

3. 環拡張型5'-チオアピオヌクレオシド誘導体の合成^{14,15)}

東北薬科大学に赴任後、創薬研究のターゲットを抗がん剤から抗 HIV 薬の探索に切り替えて研究を行っていた。研究の中心は相変わらず、4'-チオヌクレオシド誘導体であったので、抗 HIV 性ヌクレオシドとして知られる 4'-thioD4C¹⁶⁾ をもとに環拡張型5'-チオアピオヌクレオシド誘導体 **53** をデザインし、その合成を検討することとした。cis-2-ブテン-1,4-ジオール **42** を出発原料とし、一方の水酸基の選択的シリル化、エポキシ化を経て有機銅触媒によるエポキシ環の開裂反応によりジオール体 **44** を合成した。さらに、脱離基の位置選択的導入

およびアリルスルフィド基の導入を行い、ジエン体 **45** へ導いた。疑似糖部の基本骨格であるジヒドロチオピラン環は、ジエン体 **45** の閉環メタセシス反応により行い、ジヒドロチオピラン誘導体 **47** を合成した。**47** のチオピラン環側鎖のジオール部をヒドロキシメチル基へと変換し、疑似糖部 **49** へ誘導し、さらに、過ヨウ素酸ナトリウム処理により酸化し、グリコシル化反応の基質となるスルホキシド **50** へ変換した。次に、鍵段階である Pummerer 型チオグリコシル化反応を用いてスルホキシド **50** への核酸塩基部の導入を行い、環拡張型5'-チオアピオヌクレオシド誘導体 **51** のアノマー混合物を 67% の収率で得た。アノマーの分離後、β-体 **51** の塩基部をシトシンに変換し、さらに脱保護を経て目的とする環拡張型5'-チオアピオシチジン誘導体 **53** の合成を達成した。¹⁴⁾ 環拡張型5'-チオアピオシチジン誘導体 **53** の抗 HIV 活性を測定したが、活性は

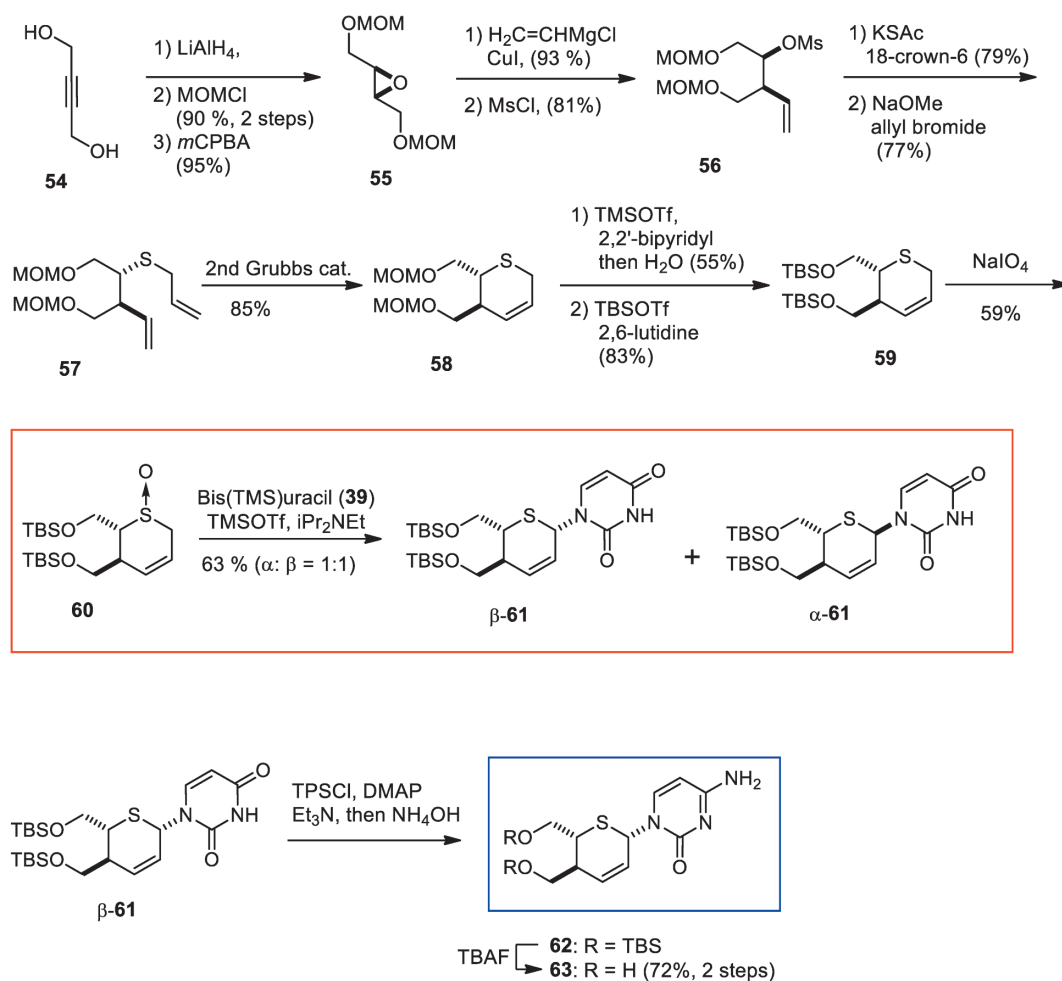


Scheme 5. 環拡張型 5'-チオアピオヌクレオシド誘導体の合成

認められなかった (Scheme 5)。

この結果を受け、ジヒドロチオピランを母核とするヌクレオシドのデザインに修正を加え、ビスヒドロキシメチル基を有するシチジン誘導体を次の標的分子とすることにした。このようなヌクレオシド誘導体は抗 HIV 薬探索に加え、リン酸ジエステル結合により高分子化することで核酸医薬への応用も視野に入れた、新規機能性ヌクレオシドユニットとしても期待できるデザインとなっている。原料である 2-ブチン-1,4-ジオール (54) に対して LiAlH₄ 還元および水酸基のメトキシメチル (MOM) 基による保護を行った後、エポキシ化によりエポキシ体 55 とした。エポキシ体 55 は有機銅触媒によるエポキシ環の開裂反応、さらにメシル化を経てメシル体 56 を得た後、S_N2 反応によるスルフィド基の導入およびアリル基の導入を行い、

ジエン体 57 へ誘導した。得られたジエン体 57 を先と同様、閉環メタセシス反応によりジヒドロチオピラン誘導体 58 へ導いた。次の Pummerer 型チオグリコシル化反応に備え、疑似糖部の保護基を MOM 基から TBS 基に変換し、さらにスルホキシドへの酸化を行い、Pummerer 型チオグリコシル化反応の基質となるスルホキシド 60 を得た。Pummerer 型チオグリコシル化反応による 60 への核酸塩基の導入は、前述の 50 の場合と異なり、 α -アノマーと β -アノマーをほぼ 1:1 の生成比で与えた。アノマーを分離精製後、塩基部をシトシンに変換し、脱保護を行い目的とするジヒドロチオピラノシチジン誘導体 63 の合成を達成した。同誘導体の抗 HIV 活性を測定したところ、低濃度 (10 nM) で優位な抗 HIV 効果を示す一方、高濃度では抗 HIV 効果が消失するという奇妙な現象が確認



Scheme 6. ジヒドロチオピラノヌクレオシド誘導体の合成

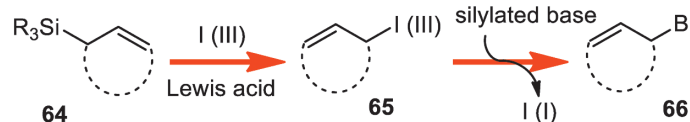
された。現段階でなぜこのような活性パターンを示すのか、その理由に関してはわかっていない (Scheme 6).¹⁵⁾

4. 酸化的カップリング反応の開発と炭素環ヌクレオシド合成¹⁷⁾

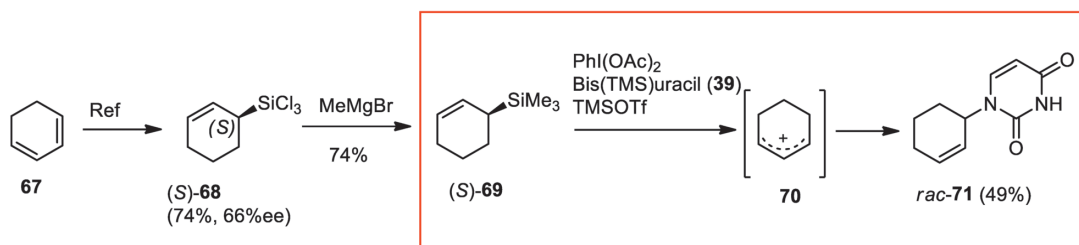
これまで述べてきた Pummerer 型チオグリコシル化反応では、環状スルフィドの酸化によって得られるスルホキシドをルイス酸とシリル化した核酸塩基と処理することで、目的とする 4'-チオヌクレオシドの合成を行っている。この“酸化反応とルイス酸処理を組み合わせたグリコシル化反応”というコンセプトを炭素環ヌクレオシド誘導体の合成に応用した。すなわち、落合らによって開発された超原子価ヨウ素試薬による Friedel-Crafts 型反応¹⁸⁾を応用し、疑似糖部に相当する環状アリルシラン **64** を超原子価ヨウ素試薬およびルイス酸触媒存在下、シリル化した核酸塩基と処理すれば、

中間体 **65** を経由し炭素環ヌクレオシド **66** が得られると考えた。しかも、反応の基質となる環状アリルシランはヒドロシリル化反応などにより容易に合成が可能であり、炭素環ヌクレオシドを得る新たな方法論を提供できると考えた。検討の結果、ルイス酸としてトリメチルシリルトリフラート (TMSOTf)、超原子価ヨウ素試薬としてジアセトキシベンゼン [$\text{PhI}(\text{OAc})_2$] を使い、環状アリルシラン **64** とシリル化したウラシルとの酸化的カップリング反応により、目的とする炭素環ヌクレオシド **66** (B=uracil) が得られることを見いだした (Scheme 7)。

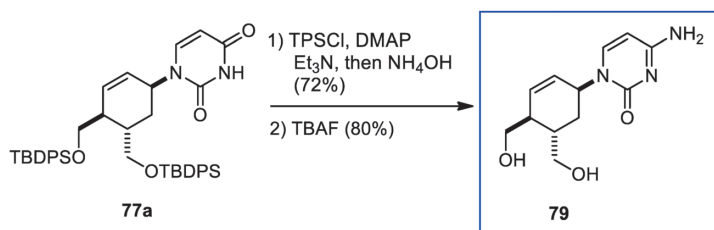
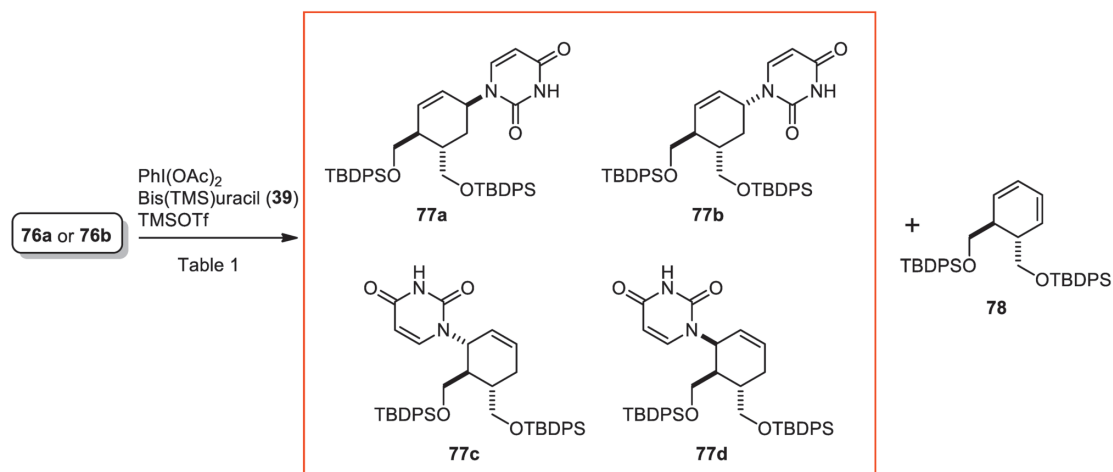
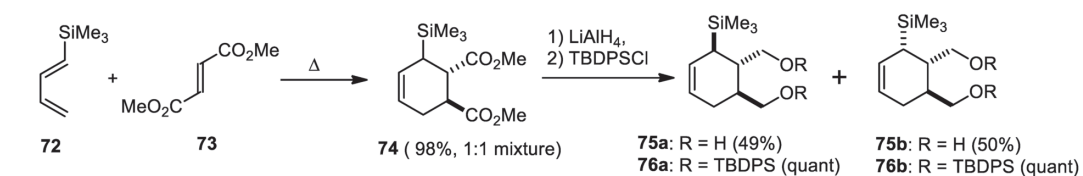
本反応の反応機構を解明するため次のような実験を行った。文献既知の手法により、シクロヘキサジエン (**67**) より光学活性シクロヘキセニルシラン (*S*)-**69** を合成し、¹⁹⁾ 光学活性体を用いてウラシルとの酸化的カップリング反応を行った。得られたシクロヘキセニルウラシル **71** はラセミ体で



Scheme 7. 環状アリルシランと核酸塩基の酸化的カップリング反応



Scheme 8. 光学活性体による酸化的カップリング反応



Scheme 9. 酸化的カップリング反応を利用した炭素環スクレオイドの合成

Table 1. 環状アリルシラン **76a**, **b** とウラシルの酸化的カップリング反応

comp	time	yield (%)			raito
		77a-b	78	recov.	77a : 77b : 77c : 77d
76a	1h	60	18	0	6 : 10 : 2.0 : 1.5
76b	24h	50	11	20	3 : 10 : 2.5 : 0.5

あったことから、当初考えた中間体 **65** を経由する反応ではなく、カチオンを中間体とする反応であることが示唆された。すなわち、ルイス酸である TMSOTf により活性化されたジアセトキシヨードベンゼンが求電子試薬となりアリルシランと反応し **65** と同様の中間体から、さらに TMSOTf によりアリルカチオン **70** が生じ、このアリルカチオンとシリル化ウラシルとの反応により生成物であるシクロヘキセニルウラシル **71** が得られたと推定される (Scheme 8)。

次にシクロヘキセンを疑似糖部の母核とする新規炭素環ヌクレオシドの合成に、開発した酸化的カップリング反応を応用するべく検討を行った。ここでは酸化的カップリング反応の基質となる環状アリルシランの合成は、Diels-Alder 反応により行った。トリメチルシリルブタジエン **72** とフマル酸ジメチル (**73**) を Diels-Alder 反応に付し、トリメチルシリルシクロヘキセン **74** を、エンド体とエキソ体の 1 : 1 の混合物として良好な収率で得た。トリメチルシリルシクロヘキセン **74** は、混合物のまま LiAlH₄ と処理した。生じたジオール体 **75a** と **75b** をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離した後、それぞれシリル基で保護し、ジシリル体 **76a** および **76b** を合成した。得られたジシリル体 **76a** および **76b** を用い、シリル化ウラシルとの酸化的カップリング反応を行った結果を Table 1 にまとめた。ジシリル体 **76a** を基質とした酸化的カップリング反応は、1 時間で反応が終了し、ウラシル誘導体 **77a-d** の 4 種の混合物を与えた。ジアステレオマーの生成比は、**77a : 77b : 77c : 77d** = 6 : 10 : 2.0 : 1.5 であった。同じ反応をジシリル体 **76b** について行った場合、反応の進行が遅く、24 時間経過時点でも 20% の原料が回収され、ウラシル誘導体 **77a-d** の収率は 50% であった。一方、ジアステレオマーの生成比については **76a** と **76b** の間で大きな差は認められなかった。さらに、**76a** と **76b** のいずれの反応においてもジエン体 **78** が副生していた。これらの結果は、この酸化的カップ

リング反応が前述のようにアリルカチオンを中間体として進行することを強く示唆している。また、ジシリル体 **76a** と **76b** の間に反応性に大きな差があることについては、**76b** の反応では、反応の初期段階で超原子価ヨウ素試薬が接近する際、**76b** の一方のシロキシメチル基との間に立体障害があるためと考えている (Scheme 9)。

ウラシル誘導体 **77a-d** は、分離操作を行った後、**77a** の塩基部をシトシンに変換し、さらに保護基の除去を行い対応するシトシン誘導体 **79** に導いた。他の 3 種のジアステレオマーについても同様にシトシン誘導体へ変換し、得られた 4 種のシトシン誘導体についてそれぞれ抗 HIV 活性の測定を行った。その結果、シトシン誘導体 **79** にのみ弱い抗 HIV-1 活性が認められた。¹⁷⁾

おわりに

ヌクレオシド誘導体の糖部変換体の合成は、天然ヌクレオシドの修飾により行うこともできるが、その場合、変換できる官能基は自ずと限定されてしまう。これに対し、糖部を別途合成した後、グリコシル化反応によりヌクレオシド骨格を構築する方法は多彩な誘導体の合成が可能となり、メディシナルケミストリーの見地からも有益な合成法である。4'-チオヌクレオシドの合成に関して Pummerer 型チオグリコシル化反応を開発し、そのコンセプトはさらに超原子価ヨウ素試薬を利用した炭素環ヌクレオシド合成法へと発展させることができた。今後も、新しい合成法の開発を基盤としたヌクレオシド誘導体の合成研究を通じ、優れた生物活性を有する誘導体の創製を目指して研究を展開したい。

謝辞

本研究を行うに当たり、多くの共同研究者にご協力をいただきました。研究開始時のヤマサ醤油株式会社の先輩・同僚をはじめ、東北薬科大学での大学院生・卒業研究生による奮闘がなければこれらの成果はなく心からの感謝の意を表

します。また、研究遂行に当たり、多くのご助言、ご激励を頂戴した北海道大学大学院薬学研究院特任教授、松田彰先生と前東北薬科大学薬学部教授、故高畑廣紀先生に心より感謝を申し上げます。研究資金に関しては、科学研究費補助金、独立行政法人科学技術振興機構、私立大学戦略的研究基盤形成支援事業からご援助を頂戴しました。合わせて感謝申し上げます。

REFERENCES

- 1) 遠藤良夫, 佐々木琢磨, 金沢大学十全医学会雑誌, **115**, 51–55 (2006).
- 2) 馬場昌範, ウィルス, **55**, 69–76 (2005).
- 3) Mitsuya, H., Weinhold, K. J., Furman, P. A., St Clair, M. H., Lehrman, S. N., Gallo, R. C., Bolognesi, D., Barry, D. W., Broder, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 7096–7100 (1985).
- 4) Schinazi, R. F., Chu, C. K., Peck, A., McMillan, A., Mathis, R., Cannon, D., Jeong, L. S., Beach, J. W., Choi, W. B., Yeola, S., et al. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **36**, 672–676 (1992).
- 5) Rahim, S. G., Trivedi, N., Bogunovic-Batchelor, M. V., Hardy, G. W., Mills, G., Selway, J. W., Snowden, W., Littler, E., Coe, P. L., Basnak, I., Whale, R. F., Walker, R. T. *J. Med. Chem.*, **39**, 789–795 (1996).
- 6) Matsuda, A., Takenuki, K., Tanaka, M., Sasaki, T. & Ueda, T. *J. Med. Chem.*, **34**, 812–819 (1991).
- 7) Kita, Y., Tamura, O., Yasuda, H., Itoh, F., Tamura, Y. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4235–4241 (1985).
- 8) (a) Yoshimura, Y., Kitano, K., Satoh, H., Watanabe, M., Miura, S., Sakata, S., Sasaki, T., Matsuda, A. *J. Org. Chem.*, **61**, 822–823 (1996). (b) Yoshimura, Y., Kitano, K., Yamada, K., Satoh, H., Watanabe, M., Miura, S., Sakata, S., Sasaki, T., Matsuda, A. *J. Org. Chem.*, **62**, 3140–3152 (1997).
- 9) Miura, S., Tanaka, M., Yoshimura, Y., Satoh, H., Sakata, S., Machida, H., Matsuda, A., Sasaki, T. *Biol. Pharm. Bull.*, **19**, 1311–1315 (1996).
- 10) O'Neil, I. A., Hamilton, K. M. *Synlett*, 791–792 (1992).
- 11) Grindey, G. B., Hertel, L. W., Plunkett, W. *Cancer Invest.*, **8**, 313 (1990).
- 12) Yoshimura, Y., Kuze, T., Ueno, M., Komiya, F., Haraguchi, K., Tanaka, H., Kano, F., Yamada, K., Asami, K., Kaneko, N., Takahata, H. *Tetrahedron Lett.* **47**, 591–594 (2006).
- 13) Satoh, H., Yoshimura, Y., Watanabe, M., Ashida, N., Ijichi, K., Sakata, S., Machida, H., Matsuda, A. *Nucleosides Nucleotides*, **17**, 65–79 (1998).
- 14) (a) Yoshimura, Y., Yamazaki, Y., Kawahata, M., Yamaguchi, K., Takahata, H. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 4519–4522 (2007). (b) Yoshimura, Y., Yamazaki, Y., Saito, Y., Takahata, H. *Tetrahedron*, **65**, 9091–9102 (2009).
- 15) Yoshimura, Y., Yamazaki, Y., Saito, Y., Natori, Y., Imamichi, T., Takahata, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 3313–3316 (2011).
- 16) Young, R. J., Saw-Ponter, S., Thomson, J. B., Miller, J. A., Cumming, J. G., Pugh, A. W., Rider, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 2599–2604 (1995).
- 17) Yoshimura, Y., Ohta, M., Imahori, T., Imamichi, T., Takahata, H. *Org. Lett.*, **10**, 3449–3452 (2008).
- 18) Ochiai, M.; Fujita, E.; Arimoto, M.; Yamaguchi, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 41–47 (1985).
- 19) Hayashi, T., Han, J. W., Takeda, A., Tang, J., Nohmi, K., Mukaide, K., Tsuji, H., Uozumi, Y. *Adv. Synth. Catal.*, **343**, 279–283 (2001).