

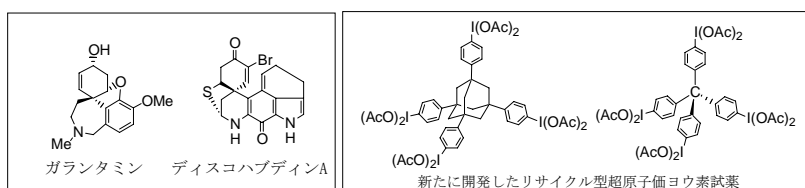
平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究終了報告書

◆記入に当たっては、「平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究終了報告書記入要領」を参照してください。

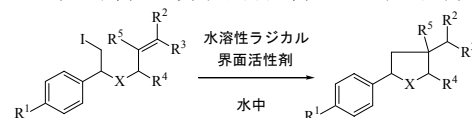
ローマ字	KITA YASUYUKI					
①研究代表者氏名	北 泰行			②所属研究機関・部局・職	大阪大学・薬学研究科・教授	
③研究課題名	和文	環境調和型反応に重点を置いた生物活性天然物の大量合成手法の開発と創薬研究				
	英文	Environmentally benign reactions for large-scale syntheses of bioactive natural products and their application to drug discovery				
④研究経費 金額単位：千円	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	総合計
	19,100	18,100	18,100	18,100	18,100	91,500
⑤研究組織（研究代表者及び研究分担者） *平成18年3月31日現在						
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担（研究実施計画に対する分担事項）			
北 泰行	大阪大学・薬学研究科・教授	有機合成化学	研究総括			
藤岡 弘道	大阪大学・薬学研究科・助教授	有機合成化学	活性化学種および超原子価ヨウ素試薬を用いる基盤技術の開発とその利用			
赤井 周司	静岡県立大学・薬学部・教授	有機合成化学	酵素反応を用いる基盤技術の開発とその利用			
⑥当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）						
<p>申請者らは、優れた生物活性を有するが微量しか得られず、複雑な高次構造を有する天然物を創薬リード化合物として、その高選択的な大量合成法の開発と分子設計による創薬研究を目標に、合理的な合成アプローチの立案、そのために必要な種々の新反応や反応剤の開発、その応用による全合成研究を行ってきた。一方、最近は化学物質による環境汚染が世界的な問題となり、廃棄物の少ない、高効率な環境調和型反応（グリーンケミストリー）の開発が21世紀の有機合成化学者に課せられた命題である。</p> <p>本研究では、申請者らがこれまで行ってきた実績に基づき、特に環境調和型反応の開発に重点を置きながら複雑な構造を有する天然化合物の全合成から大量合成手法を確立すると共に、コンピューター支援の合目的な創薬研究へ展開することを目的とする。具体的には、重金属酸化剤に代わる毒性の低い反応剤である超原子価ヨウ素反応剤やラジカル種を用いる水中での有機合成反応の開発、生体触媒であるリパーゼ触媒を用いる安全かつ廃棄物の少ない優れた合成法の確立、カチオン種を経る立体選択的反応の開発並びにそれらの天然物合成への応用を行う。</p>						

⑦ 研究成果の概要 (研究目的に対する研究成果を必要に応じて図表等を用いながら、簡潔に記入してください。)

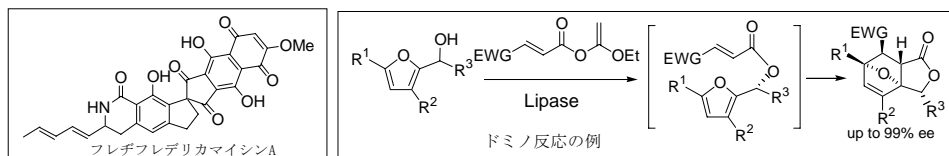
超原子価ヨウ素反応剤を用いる反応：超原子価ヨウ素反応剤 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (PIFA) を BF_3 やヘテロポリ酸で活性化するとフェニルエーテル類が芳香族カチオンラジカル種を生成することを発見し、生物活性天然物に多く含まれるスピロジエノン骨格の高効率的合成法を確立した。本方法を用いてガラタミンの全合成を行い、またコンピュータを用いるドッキングスタディーにより分子設計した 70 数種のガラタミンアナログを合成し、この中からアルツハイマー病治療候補薬としてガラタミンの 70 倍優れた化合物を見出した。更に抗腫瘍活性海洋天然物として世界中で注目されている天然のディスコハブディン類、ディスコハブディン A, E, F, O とプリアノシン B の合成に成功した。続いて種々の類縁体の合成を行い、これらの生物活性を検討した。その結果、不安定なディスコハブディン A と同等の抗がん活性を示す安定なオキサアナログを見出した。また本反応剤とそのポリマー担持型試薬を用いることにより、毒性のある重金属に代わるすぐれた酸化剤として創薬研究に有効な、グリーンケミストリーを志向する有用な新反応を開発し、水中で KBr 存在下、種々の変換反応を開発した。さらに反応活性が高く、かつ反応終了後純粋に回収できる環境調和型超原子価ヨウ素反応剤を開発し、従来法よりも効率的に酸化反応が行える方法を見出した。



ラジカル種を用いる水中での有機合成反応の開発：水溶性ラジカル開始剤と界面活性剤とを組み合わせ水中でのラジカル反応に成功し、脂溶性有機化合物のラジカル環化やアルデヒド化合物からチオエステル化合物およびアミド化合物への効率的合成法を開発した。また水溶媒中で Sn 化合物を用いない毒性の少ないラジカル反応を見出した。

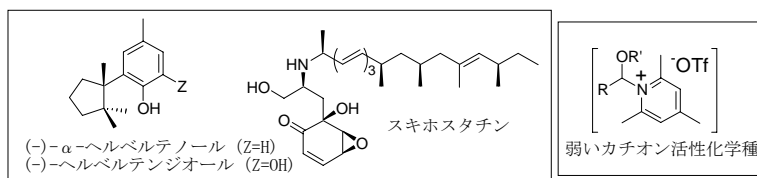


リパーゼ触媒を用いる合成法の確立：新規アシル化剤とリパーゼ触媒を用いて不斉四級炭素の汎用的合成法を確立し、分子間反応に続き、分子内反応により制癌活性抗生物質フレデリカマイシン A の全合成を達成し、ついで種々の生物活性を示すインドールアルカロイドの合成鍵中間体の簡便合成法を開発した。またリパーゼ触媒下、光学分割と続く分子内 Diels-Alder 反応で、一挙に 5 個の不斉炭素を有する 3 環性化合物を高光学純度で与える、類例の無い高効率的ドミノ反応を見出した。さらに本ドミノ型反応に動的光学分割法を組み込むことにより、酵素反応を阻害しないルテニウム触媒を開発し、種々の生物活性天然物の合成中間化合物として有用な多置換デカリン (90–95% ee, 収率 69–83%) をラセミ体アルコールから 1 工程で合成することに成功した。バナジウム試薬の利用により、



ラセミのアリルアルコール、高光学純度のアリルアセタートを高収率 (89–96%) で得る新規な手法を確立した。

カチオン種を経る立体選択的反応の開発：効率的な立体特異的新規転位反応を開発し、抗脂肪過酸化活性等が期待される (-)-ヘルベルテングオールや (-)- α -ヘルベルテノールを合成した。また 3 工程の反応が一気に進行するドミノ反応の開発に成功し、生物活性ラクトン・タニコライドの短工程不斉全合成に成功した。続いて、独自に開発した光学活性アセタールの分子内ハロエーテル化を利用し、神経変性、自己免疫疾患等の治療薬開発のリード化合物として期待されているスキホスタチンの短工程合成に成功した。また従来法では達成できない、ケタールの存在下にアルデヒド由来のアセタールを選択的に脱保護できる、弱いカチオン活性種を経る新規脱保護法を見出し、全合成における保護基の選択幅を大きく拡大した。



⑧特記事項 (この研究において得られた独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、当該研究分野及び関連研究分野への影響等、特記すべき事項があれば記入してください。)

重金属酸化剤に代わる毒性の低い反応剤である超原子価ヨウ素反応剤やラジカル種を用いる有機合成反応、生体触媒であるリパーゼ触媒を用いる安全かつ廃棄物の少ない有機合成反応などは、まさしくグリーン・サステイナブル反応であり、独創的なものである。これらの多くの反応は水中で行える環境に優しい反応である。特に水に対する溶解性の無い脂溶性有機化合物に対する、水溶性をラジカル開始剤と界面活性剤を組み合わせる水中でのラジカル反応は、この領域の多くの有機合成化学者に興味を持たれている。また、動的光学分割法、対称化合物の不斉非対称化法、ドミノ型反応なども、多くの不斉中心を有する複雑な骨格を一挙に構築できるアトムエコノミーな反応であり、幅広い発展性を有する環境に優しい不斉分子構築法である。そのためこれらの基盤技術は、特に複雑な構造を有する生体機能分子の合成に威力を発揮する。

最近申請者らが報告した超原子価ヨウ素反応剤の触媒化は、これまでに全く類例がなく、金属触媒を用いない新しいタイプのクリーンな有機触媒として注目を浴びている。現在、さらに新規な発想に基づくリサイクル反応システムの開発を行っており、より実用性の高い反応への展開が期待される。

また、ディスコハブディンA およびその類縁天然物の合成はいずれも世界で最初の不斉全合成である。ガラタミンやスキホスタチンの全合成もこれまでの最短工程の合成であり、それらの誘導体合成が容易に行える手法である。企業との共同研究によるドッキングスタディーにより約 100 種類のガラタミン誘導体を合成し、その中からガラタサミンの 70 倍の活性を示すアルツハイマー病に優れた化合物を見出すことができたことは、本研究の大きな成果の 1 つである。

これらの研究途中で見出した、リパーゼの不斉環境により、エナンチオ選択的な分子内 Diels-Alder 反応を促進する効果は、有機合成に汎用されているリパーゼが本来の加水分解能を超え、炭素-炭素結合形成などの不斉触媒としても利用できる可能性を示唆するものである。また従来法では達成できなかった、ケタールの存在下にアセタールを選択的に脱保護できる新規脱保護法は、全合成における保護基の選択幅を大きく拡大することができたと共に、新たな有機合成化学の展開へとつながるものである。

尚、本研究総括者である北は、本研究開始の 2 年目の 2002 年に、生物活性天然物の合成研究で、日本薬学会賞、研究分担者である赤井助手 (2005 年 6 月より現静岡県立大学薬学部教授) はリパーゼを用いる有機合成研究で 2003 年度日本薬学会振興賞、藤岡助教授は、カチオン活性中間体を経る不斉合成反応研究で 2005 年に宮田賞を受賞した。また本研究開始当初大学院博士後期の学生であった土肥君は、2005 年に超原子価ヨウ素反応剤を用いる環境調和型反応研究で薬学博士の学位を取得し、赤井助手の後任助手となり、同年日本薬学会近畿支部奨励賞を受賞した。また 2000 年に日本薬学会奨励賞を受賞した研究開始当初研究分担者であった当麻助手は 2004 年に特許庁審査官に転職している。

⑨研究成果の発表状況 (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会、特許等の発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

本研究で得られた成果は、学術雑誌等に論文の形で、また国際会議や国内の学会及び特別講演などで公表している。

<学術誌等に発表した論文>ここでは紙面の都合上、選択した論文を年代順に記載する。

1. H. Fujioka, T. Okitsu, Y. Sawama, N. Murata, R. Li, Y. Kita; Reaction of the Acetals with TESOTf-Base Combination; Speculation of the Intermediates and Efficient Mixed Acetal Formation; *J. Am. Chem. Soc.* in press.
2. S. Akai, K. Tanimoto, Y. Kanao, M. Egi, T. Yamamoto, Y. Kita, A Dynamic Kinetic Resolution of Allyl Alcohols by the Combined Use of Lipases and VO(OSiPh₃)₃; *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 2592-2595 (2006).
3. H. Fujioka, K. Murai, Y. Ohba, H. Hirose, Y. Kita; Intramolecular bromo-amination of cyclohexadiene aminal: one-pot discrimination of two olefins and concise asymmetric synthesis of (-)- γ -lycolane; *Chem. Commun.* **2006**, 832-834.
4. 土肥寿文、北 泰行; 超原子価ヨウ素反応剤の触媒化、共酸化剤存在下での酸化反応; *化学* **61**, 68-69 (2006).
5. H. Fujioka, Y. Ohba, H. Hirose, K. Murai, Y. Kita; Mild and Efficient Removal of Hydroxyethyl Unit from 2-Hydroxyethyl Ether Derivatives Leading to Alcohols; *Org. Lett.* **7**, 3303-3306 (2005).
6. S. Akai, T. Tsujino, N. Fukuda, K. Iio, Y. Takeda, K. Kawaguchi, T. Naka, K. Higuchi, E. Akiyama, H. Fujioka, Y. Kita; Asymmetric Total Synthesis of Fredericamycin A: An Intramolecular Cycloaddition Pathway; *Chem. Eur. J.* **11**, 6286-6297 (2005).
7. Y. Kita, S. Matsuda, E. Fujii, M. Horai, K. Hata, H. Fujioka; Domino Reaction of 2,3-Epoxy-1-alcohols and PIFA in the Presence of H₂O and Concise Synthesis of (+)-Tanikolide; *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 5857-5860 (2005).
8. T. Dohi, A. Maruyama, M. Yoshimura, K. Morimoto, H. Tohma, Y. Kita; Versatile Hypervalent Iodine(III)-Catalyzed Oxidations Using M-Chloroperbenzoic Acid as A Co-Oxidant; *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 6193-6196 (2005).
9. T. Dohi, K. Morimoto, Y. Kiyono, A. Maruyama, H. Tohma, Y. Kita; The Synthesis of Head-to-Tail (H-T) Dimers of 3-Substituted Thiophenes by the Hypervalent Iodine(III)-Induced Oxidative Biaryl Coupling Reaction; *Chem. Commun.* **2005**, 2930-2932.
10. K. Hata, H. Hamamoto, Y. Shiozaki, Y. Kita; A New Synthesis of Dienone Lactones Using a Combination of Hypervalent Iodine(III) Reagent and Heteropoly Acid; *Chem. Commun.* **2005**, 2465-2467.
11. T. Dohi, A. Maruyama, M. Yoshimura, K. Morimoto, H. Tohma, I. Shiro, Y. Kita; A Unique Site-Selective Reaction of Ketones with New Recyclable Hypervalent Iodine(III) Reagents Based on a Tetraphenylmethane Structure; *Chem. Commun.* **2005**, 2205-2207.
12. S. Akai, K. Tanimoto, Y. Kanao, S. Ohmura, Y. Kita; Lipase-Catalyzed Domino Kinetic Resolution of α -Hydroxynitrones/Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition: A Concise Asymmetric Total Synthesis of (-)-Rosmarinecine; *Chem. Commun.* **2005**, 2369-2371.
13. T. Dohi, K. Morimoto, Y. Kiyono, H. Tohma, Y. Kita; Novel and Direct Oxidative Cyanation Reactions of Heteroaromatic Compounds Mediated by Hypervalent Iodine(III) Reagents; *Org. Lett.* **7**, 537-540 (2005).
14. H. Fujioka, K. Murai, Y. Ohba, A. Hiramatsu, Y. Kita; A Mild and Efficient One-pot Synthesis of 2-Dihydroimidazoles from Aldehydes, *Tetrahedron Lett.* **46**, 2197-2199 (2005).
15. Y. Harayama, M. Yoshida, D. Kamimura, Y. Kita; The Novel and Efficient Direct Synthesis of N,O-Acetal Compounds Using a Hypervalent Iodine(III) Reagent: An Improved Synthetic Method for a Key Intermediate of Discorhabdins; *Chem. Commun.* **2005**, 1764-1766.
- ⑩ Y. Harayama, Y. Kita; Pyrroloiminoquinone Alkaloids: Discorhabdins and Makaluvamines; *Current Org. Chem.* **9**, 1567-1588 (2005).
17. H. Nambu, K. Hata, M. Matsugi, Y. Kita; Efficient Synthesis of Thioesters and Amides from Aldehydes by Using an Intermolecular Radical Reaction in Water; *Chem. Eur. J.* **11**, 719-727 (2005).
18. H. Fujioka, Y. Ohba, H. Hirose, K. Murai, Y. Kita; A Double Iodoetherification of σ -Symmetric Diene Acetals for Installing Four Stereogenic Centers in a Single Operation: Short Asymmetric Total Synthesis of Rubrenolide; *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 734-737 (2005).

- ⑨研究成果の発表状況(続き) (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会、特許等の発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)
19. Y. Kita, S. Matsuda, R. Inoguchi, J. K. Ganesh; SnCl₄-promoted Rearrangement of 2, 3- Epoxy Alcohol Derivatives: Stereochemical Control of the Reaction; *Tetrahedron Lett.* **46**, 89-91 (2005).
 20. 北 泰行; 新規基盤反応開発と抗腫瘍活性天然物の全合成; *化学工業*, **55**, 597-603 (2004).
 21. A. Ito, Y. Morita, D. Miura, Y. Koma, T. Kataoka, H. Yamasaki, Y. Kitamura, Y. Kita, M. Nojima; A Derivative of Oleamide Potently Inhibits the Spontaneous Metastasis of Mouse Melanoma BL6 cells; *Carcinogenesis* **25**, 2015-2022 (2004).
 22. Y. Kita, S. Akai; 1-Aeoxovinyl Esters: Renaissance of Half-Century-Old Acyl Donors with Potential Appicability; *The Chemical Record*, **4**, 363-372 (2004).
 - ⑬ 当麻博文、北 泰行; 超原子価ヨウ素試薬を用いる水中での新規酸化反応の開発; *有機合成化学協会誌* **62**, 116-127 (2004).
 24. H. Nambu, A. A. Hessamian, K. Hata, H. Fujioka, Y. Kita; A Simple and Efficient Radical Reduction Using Water-Soluble Radical Initiator and Hypophosphorous Acid in Aqueous Alcohol; *Tetrahedron Lett.* **45**, 8927-8929 (2004).
 25. S. Akai, N. Kawashita, H. Satoh, Y. Wada, K. Kakiguchi, I. Kuriwaki, Y. Kita; Highly Regioselective Nucleophilic Carbon-Carbon Bond Formation on Furans and Thiophenes Initiated by Pummerer-Type Reaction; *Org. Lett.* **6**, 3793-3796 (2004).
 26. H. Fujioka, Y. Sawama, N. Murata, T. Okitsu, O. Kubo, S. Matsuda, Y. Kita; Unexpected Highly Chemselective Deprotection of the Acetals from Aldehydes and Not Ketones: TESOTf-2, 6-Lutidine Combination; *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 11800-11801 (2004).
 27. H. Fujioka, T. Fujita, N. Kotoku, Y. Ohba, Y. Nagatomi, A. Hiramatsu, Y. Kita; Asymmetric Desymmetrization Based on an Intramolecular Haloetherification: A Highly Effective and Recyclable Chiral Nonracemic Auxiliary, 2-*exo*-Methyl-3-*endo*-phenyl-5-norbornene-2-carboxaldehyde, for *meso*-1,3- and *meso*-1,4-Diols; *Chem. Eur. J.* **10**, 5386-5397 (2004).
 28. H. Tohma, A. Maruyama, A. Maeda, T. Maegawa, H. Dohi, I. Shiro, T. Morita, Y. Kita; Preparation and Reactivity of 1, 3, 5, 7-Tetrakis[4-(diacetoxyiodo)phenyl]adamantane, a Recyclable Hypervalent Iodine(III) Reagent; *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 3595-3598 (2004).
 29. H. Hamamoto, K. Hata, H. Nambu, Y. Shiozaki, H. Tohma, Y. Kita; A Novel and Direct Synthesis of Chroman Derivatives Using a Hypervalent Iodine(III) Reagent; *Tetrahedron Lett.* **45**, 2293-2295 (2004).
 30. H. Hamamoto, Y. Shiozaki, H. Nambu, K. Hata, H. Tohma, Y. Kita; The Efficient Synthesis of Morphinandienone Alkaloids by Using a Combination of Hypervalent Iodine(III) Reagent and Heteropoly Acid; *Chem. Eur. J.* **10**, 4977-4982 (2004).
 31. H. Tohma, Y. Kita; Hypervalent Iodine Reagents for the Oxidation of Alcohols and Their Application to Complex Molecule Synthesis; *Adv. Synth. Catal.* **346**, 111-124 (2004).
 32. S. Akai, T. Tsujino, E. Akiyama, K. Tanimoto, T. Naka, Y. Kita; Enantiodivergent Preparation of Optically Active Oxindoles Having a Stereogenic Quaternary Carbon Center at the C3 Position via the Lipase-Catalyzed Desymmetrization Protocol: Effective Use of 2-Furoates for Either Enzymatic Esterification or Hydrolysis; *J. Org. Chem.* **69**, 2478-2486 (2004).
 33. S. Akai, K. Tanimoto, Y. Kita; Lipase-Catalyzed Domino Dynamic Kinetic Resolution of Racemic 3-Vinyl cyclohex-2-en-1-ols/Intramolecular Diels-Alder Reaction: One-Pot Synthesis of Optically Active Polysubstituted Decalins; *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 1407-1410 (2004).
 34. M. Matsugi, K. Itoh, M. Najima, Y. Hagimoto, Y. Kita; A Novel Separation Technique of Diastereomeric Esters of Pyridylethanol by Extraction: Formal Total Synthesis of PNU-142721, HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor; *Tetrahedron* **60**, 3311-3317 (2004).
 35. K. Higuchi, K. Sawada, H. Nambu, T. Shogaki, Y. Kita; A Convenient Synthesis of the Berapost Intermediate: A Useful Method for Introducing a C3 Unit at the Benzyl Position; *Org. Lett.* **5**, 3703-3704 (2003).
 - ⑭ H. Tohma, Y. Harayama, M. Hashizume, M. Iwata, Y. Kiyono, M. Egi, Y. Kita; The First Total Synthesis of Discorhabdin A; *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 11235-11240 (2003).

- ⑨研究成果の発表状況(続き) (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会、特許等の発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)
37. K. Iio, A. Okajima, Y. Takeda, K. Kawaguchi, B. A. Whelan, S. Akai, Y. Kita; Synthesis of *p*-phenylthio-*peri*-hydroxy polyaromatic compounds by strong-base-induced [4+2] cycloaddition of 4-(phenylthio)homophthalic anhydrides with phenylsulfinyl-Dienophiles; *ARKIVOC*, VI, 144-162 (2003).
 38. H. Tohma, M. Iwata, T. Maegawa, Y. Kiyono, A. Maruyama, Y. Kita; A Novel and Direct Synthesis of Alkylated 2, 2'-Bithiophene Derivatives Using A Combination of Hypervalent Iodine(III) Reagent and BF₃·Et₂O; *Org. Biomol. Chem.* 1, 1647-1649 (2003).
 39. H. Tohma, T. Maegawa, Y. Kita; Facile and Efficient Oxidative Transformation of Primary Alcohols to Methyl Esters in Water Using Hypervalent Iodine(III) Reagents; *Synlett* 2003, 723-725.
 40. M. Matsugi, Y. Hagimoto, M. Nojima, Y. Kita; Effective Nonenzymatic Kinetic Resolution of (±)-*trans*-2-Arylcyclohexanols Using 3β-Acetoxyetienic Acid, DCC and DMAP; *Org. Process. Res. Dev.* 7, 583-584 (2003).
 41. M. Matsugi, K. Itoh, M. Nojima, Y. Hagimoto, Y. Kita; Optical Resolution of (Å)-1-furo[2,3-*c*] Pyridin-5-Yl-Ethanol Using Extraction Technique: Formal Total Synthesis of PNU-142721, HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor; *Tetrahedron Lett.* 44, 3355-3358 (2003).
 42. Y. Kita, J. Futamura, Y. Ohba, Y. Sawama, J. K. Ganesh, H. Fujioka; Concise Asymmetric Synthesis of (-)-Herbertenediol; *Tetrahedron Lett.* 44, 411-413 (2003).
 43. H. Hamamoto, H. Tohma, Y. Kita; Oxidative Coupling Reaction of Phenol Ether Derivatives Using The Activated Hypervalent Iodine (III) Reagent; *FIU Report*, 2003, 113-127
 44. 藤岡弘道, 吉田 裕, 北 泰行; 電子求引性保護基(アシル基, スルホニル基)を持つエポキシアルコール類の酸転位反応: 不斉四級炭素および不斉スピロ中心の構築と天然物合成への応用; *有機合成化学協会誌* 61, 133-143 (2003).
 45. H. Nambu, G. Anilkumar, M. Matsugi, Y. Kita; An Efficient Methodology for the C-C Bond Forming Radical Cyclization of Hydrophobic Substrates in Water : Effect of Additive on Radical Reaction in Water; *Tetrahedron* 59, 77-85 (2003).
 46. Y. Kita, J. Futamura, Y. Ohba, Y. Sawama, J. K. Ganesh, H. Fujioka; The Rearrangement of 2,3-Epoxy-sulfonates and Its Application to Natural Products Syntheses: Formal Synthesis of (-)-Aphanorphine and Total Syntheses of (-)-α-Herbertenol and (-)-Herbertenediol; *J. Org. Chem.* 68, 5917-5924 (2003).
 47. H. Tohma, Y. Kita; Synthetic Applications (Total Synthesis and Natural Product Synthesis); **224 Topics in Current Chemistry; Hypervalent Iodine Chemistry**, T. Wirth Ed., Springer-Verlag, 2003, 208-248.
 48. H. Tohma, T. Maegawa, Y. Kita; Facile and Efficient Oxidation of Sulfides to Sulfoxides in Water Using Hypervalent Iodine(III) Reagents; *ARKIVOC*, VI, 62-70 (2003). (Issue in Honor of Prof. A. Varvoglis).
 49. H. Tohma, T. Maegawa, Y. Kita; Facile and Efficient Oxidative Transformation of Primary Alcohols to Methyl Esters in Water Using Hypervalent Iodine(III) Reagents; *Synlett* 2003, 582-584.
 50. H. Tohma, M. Iwata, T. Maegawa, Y. Kita; Novel and Efficient Oxidative Biaryl Coupling Reaction of Alkylarenes Using a Hypervalent Iodine(III) Reagent; *Tetrahedron Lett.* 43, 9241-9244 (2002).
 51. H. Hamamoto, G. Anilkumar, H. Tohma, Y. Kita; A Novel and Useful Oxidative Intramolecular Coupling Reaction of Phenol Ether Derivatives Using a Combination of Hypervalent Iodine(III) Reagent and Heteropoly Acid; *Chem. Eur. J.* 8, 5377-5383 (2002).
 52. H. Hamamoto, G. Anilkumar, H. Tohma, Y. Kita; A Novel and Efficient Oxidative Biaryl Coupling Reaction of Phenol Ether Derivatives Using a Combination of Hypervalent Iodine(III) Reagent and Heteropoly Acid; *Chem. Commun.* 2002, 450-451.
 53. H. Tohma, T. Maegawa, S. Takizawa, Y. Kita; Facile and Clean Oxidation of Alcohols in Water Using Hypervalent Iodine(III) Reagents; *Adv. Synth. Catal.* 344, 328-337 (2002).
 54. H. Tohma, Y. Harayama, M. Hashizume, M. Iwata, M. Egi, Y. Kita; Synthetic Studies on Sulfur Cross-linked Core of Antitumor Marine Alkaloid, Discorhabdins: Total Synthesis of Discorhabdin A; *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, 348-350 (2002).
 55. S. Akai, T. Naka, S. Omura, K. Tanimoto, M. Imanishi, Y. Takebe, M. Matsugi, Y. Kita; Lipase-Catalyzed Domino Kinetic Resolution/Intramolecular Diels-Alder Reaction: Pot Synthesis of Optically Active 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptene from Furfuryl Alcohols and β-Substituted Acrylic Acids; *Chem. Eur. J.* 8, 4255-4264 (2002).

⑨研究成果の発表状況（続き）（この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（掲載が確定しているものを含む。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号）、最初と最後のページ、発表年（西暦）、及び国際会議、学会、特許等の発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。）

56. H. Nambu, K. Hata, M. Matsugi, Y. Kita; The Direct Synthesis of Thioesters Using an Intermolecular Radical Reaction of Aldehydes with Dipentafluorophenyl Disulfide in Water; *Chem. Commun.* 2002, 1082-1083.
57. H. Fujioka, N. Kotoku, Y. Sawama, Y. Nagatomi, Y. Kita; Concise Asymmetric Synthesis of a Model Compound, (4S,5S,6S)-6-(2,2-Dimethoxy)ethyl-4,5-epoxy-6-hydroxy-2-cyclohexen one, for the Cyclohexenone Core of Scyphostatin; *Tetrahedron Lett.* 43, 4825-4828 (2002).
58. S. Akai, T. Naka, T. Fujita, Y. Takebe, T. Tsujino, Y. Kita; Efficient Lipase-Catalyzed Enantioselective Desymmetrization of Prochiral 2,2-Disubstituted 1,3-Propanediols and *Meso* 1,2-Diols Using 1-Ethoxyvinyl 2-Furoate; *J. Org. Chem.* 67, 411-419 (2002).
59. Y. Iwata, M. Arisawa, R. Hamada, Y. Kita, M. Y. Mizutani, N. Tomioka, A. Itai, S. Miyamoto; Discovery of Novel Aldose Reductase Inhibitors Using a Protein Structure-Based Approach: 3D-Database Search Followed by Design and Synthesis; *J. Med. Chem.* 44, 1718-1728 (2001).
60. Y. Kita, K. Higuchi, Y. Yoshida, K. Iio, S. Kitagaki, K. Ueda, S. Akai, H. Fujioka; Enantioselective Total Synthesis of a Potent Antitumor Antibiotic, Fredericamycin A; *J. Am. Chem. Soc.* 123, 3214-3222 (2001).
61. H. Tohma, H. Morioka, Y. Harayama, M. Hashizume, Y. Kita; Novel and Efficient Synthesis of *p*-Quinones in Water via Oxidative Demethylation of Phenol Ethers Using Hypervalent Iodine(III) Reagents; *Tetrahedron Lett.* 42, 6899-6902 (2001).
62. S. Akai, T. Tsujino, N. Fukuda, K. Iio, Y. Takeda, K. Kawaguchi, T. Naka, K. Higuchi, Y. Kita; Enantiodivergent Synthesis of Either Enantiomer of ABCDE-Ring Analogue of Antitumor Antibiotic Fredericamycin A via Intramolecular [4+2] Cycloaddition Approach; *Org. Lett.* 3, 4015-4018 (2001).
63. Y. Kita, M. Matsugi; Radical Initiators; *Radicals in Organic Synthesis: Volume 1: Basic principles*; P. Renaud, M. P. Sibi, Ed.; Wiley-VCH, 2001, 1-10.
64. Y. Kita, H. Nambu, N. G. Ramesh, G. Anilkumar, M. Matsugi; A Novel and Efficient Methodology for the C-C Bond Forming Radical Cyclization of Hydrophobic Substrates in Water; *Org. Lett.* 3, 1157-1160 (2001).
65. M. Matsugi, K. Murata, K. Gotanda, H. Nambu, G. Anilkumar, K. Matsumoto, Y. Kita; Facile and Efficient Sulfenylation Method Using Quinone Mono-*O,S*-Acetals Under Mild Conditions; *J. Org. Chem.* 66, 2434-2441 (2001).
66. Y. Kita, A. Furukawa, J. Futamura, K. Ueda, Y. Sawama, H. Hamamoto, H. Fujioka; Remarkable Effect of Aluminum Reagents on Rearrangements of Epoxy Acylates via Stable Cation Intermediates and Its Application to the Synthesis of (*S*)-(+)-Sporochinol A; *J. Org. Chem.* 66, 8779-8786 (2001).

<国際会議・学会>代表的な招待および基調講演等

1. Y. Kita; IUPAC 5th Conference on Biodiversity and 25th International Symposium on Natural Products (ICOB-5 & ISCNP-25) and Related Microbial Products (ICCA-8)-Invited Lecture (July 27, 2006, Kyoto); Enantioselective Constructions of Quaternary Carbon Centers and Their Application to Natural Product Synthesis.
2. Y. Kita; 2nd International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry-Plenary Lecture (June 1, 2006, Thessaloniki, Greece); Organic Synthesis Using Environmentally Benign Hypervalent Iodine Reagents: Synthesis of Biologically Important Natural Products.
3. Y. Kita; 1st Aachen-Osaka Joint Symposium- Invited Lecture (May 11, 2006, Aachen, Germany); Biological and Chemical Approaches to Environmentally Benign Processes: Enantioselective Constructions of Quaternary Carbon Centers and Their Application to Natural Product Synthesis.
4. Y. Kita; 2005 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2005)- Invited Lecture (December 15, 2005, Hawaii, USA); Organic Synthesis Using Hypervalent Iodine Reagent: Development of Novel Reactions and Their Application to Natural Product Synthesis.
5. 北 泰行; 向山賞授与式-招待講演(2005年 11月 9日東京); 超原子価ヨウ素化学の新展開.
6. Y. Kita; Biannual Meeting of German Chemical Society- Invited Lecture (September 14, 2005, Dusseldorf, Germany); Organic Synthesis Using Hypervalent Iodine Reagent: Development of Novel Reactions and Their Application to Natural Product Synthesis.
7. 北 泰行; 日本薬学会第125年会 シンポジウム-創薬を支える有機合成の最前線-招待講演(2005年 3月 28日東京); 超原子価ヨウ素試薬を用いる有機合成反応の新展開と創薬研究へのアプローチ.
8. Y. Kita; Symposium of Amsterdam University- Invited Lecture (May 24, 2004, Amsterdam, Netherlands); Hypervalent Iodine Reagent Induced Intramolecular Cyclization of Substituted Phenol Ethers: Synthesis of Discorhabdin Alkaloids.

⑨研究成果の発表状況(続き) (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。))

9. Y. Kita; Cardiff Symposium on Hypervalent Iodine Chemistry- Invited Lecture (May 20, 2004, Cardiff, England); Organic Synthesis Using Hypervalent Iodine Reagent: Development of Novel Reactions and Their Application to Natural Product Synthesis.
10. Y. Kita; 18th Conference on Combinatorial Chemistry, Japan (JCCF 18)-Invited Lecture (April 27, 2004, Osaka); Environmentally Benign Organic Synthesis Using Hypervalent Iodine Reagents.
11. Y. Kita; The 2nd Takeda Science Foundation Symposium on Pharma Sciences: The Science of Chiral Molecules- Its Diversity-Invited Lecture (December 1, 2003, Kyoto); Asymmetric Synthesis of Spiro Carbon Centers and Its Application to Natural Product Synthesis.
12. Y. Kita; 19th International Congress of Heterocyclic Chemistry (19th ICHC)-Invited Lecture (August 13, 2003, Colorado, USA); Hypervalent Iodine Reagent Induced Intramolecular Cyclization of Substituted Phenol Ethers: Synthesis of Discorhabdin Alkaloids.
13. Y. Kita; University of Kansas- Invited Lecture (August 8, 2003, Kansas City, USA); Hypervalent Iodine Reagent Induced Intramolecular Cyclization of Substituted Phenol Ethers: Synthesis of Discorhabdin Alkaloids.
14. 北 泰行; バイオ分子創生研究所講演会2003-基調講演(2003年6月13日山口); 超原子価ヨウ素類を用いた新反応の開発と抗腫瘍海洋天然物合成への応用.
15. 北 泰行; 第83回有機合成化学シンポジウム-基調講演(2003年6月4日東京); 超原子価ヨウ素類を用いた新反応の開発と天然物合成への応用.
16. Y. Kita; 8th International Conference on Chemistry and Related Microbial Products (ICCA-8)-Plenary Lecture (October 21, 2002, Tokyo); Asymmetric Total Synthesis of Some Antitumor Antibiotics and Analogs.
17. 北 泰行; 第5回ヨウ素利用国際シンポジウム-基調講演(2002年10月18日千葉); 有機合成反応の開発と制ガン海洋天然物の合成への応用.
18. Y. Kita; ETH Honggerberg- Invited Lecture (October 3, 2002, Zurich, Switzerland); Total Synthesis of Antitumor Antibiotics, Fredericamycin A and Related Compounds.
19. Y. Kita; The Sixteenth French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry-Special lecture - Invited Lecture (October 1, 2002, Nimes, France); The First Total Synthesis of Antitumor Marine Alkaloids, (+)-Discorhabdin A.
20. 北 泰行; 天然物談話会-招待講演(2002年7月8日京都); 超原子価ヨウ素試薬を用いる有機合成反応の開発と制ガン海洋天然物の合成への応用.
21. 北 泰行; 日本薬学会第122年会- 日本薬学会賞受賞講演(2002年3月27日千葉); 新規有機合成の開発を基盤とする抗腫瘍活性天然物ならびに創薬先導化合物の合成研究.
22. 北 泰行; 文部科学省特定領域研究A第一回公開シンポジウム-招待講演(2002年1月10日京都); 酵素触媒反応を利用する不斉四級炭素の構築とその応用.
23. Y. Kita; Singapore International Chemical Conference (SICC-2) "Frontiers in Chemical Design and Synthesis"- Invited Lecture (December 19, 2001, Singapore); Hypervalent Iodine-Induced Oxidation of Phenol Ethers and Its Application.
24. Y. Kita; The First Japan Australia Symposium on Organic Chemistry (JASCO1)- Invited Lecture (December 19, 2001, Melbourne, Australia); Organic Synthesis Using Hypervalent Iodine Reagent: Novel Synthesis of Heterocycles and Its Application to the Synthesis of Marine Alkaloids, Discorhabdins.
25. 北 泰行; 有機合成化学協会中国四国支部- 基調講演(2001年11月10日広島); 抗腫瘍性活性天然物の高効率的合成-フレデリカマイシンAの不斉全合成を中心として.
26. 北 泰行; 第20回理研シンポジウム「有機合成反応の新展開」-招待講演(2001年10月20日東京); 超原子価ヨウ素試薬を用いる有機合成反応の新展開.
27. Y. Kita; The First International Conference on Hypervalent Iodine- Plenary Lecture (September 13, 2001, Thessaloniki, Greece); Development of Novel Reactions Using Hypervalent Iodine Reagents and Their Application to Natural Product Synthesis.
28. Y. Kita; Cambridge大学- Invited Lecture (September 13, 2001, England); Development of Novel Reactions Using Hypervalent Iodine Reagents and Their Application to Natural Product Synthesis.
29. Y. Kita; 18th International Congress of Heterocyclic Chemistry (18th ICHC)- Invited Lecture (August 2, 2001, Yokohama); Organic Synthesis Using Hypervalent Iodine Reagent: Novel Synthesis of Heterocycles and Its Application.
30. Y. Kita; The Fifteenth French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry-Plenary Lecture (May 1, 2001, Nara); Asymmetric Total Synthesis of Antitumor Antibiotics and Analogs.

<特許>

1. 北 泰行, 藤岡弘道, 澤間善成; 特許公開 2006-016351 アセタールの選択的脱保護法