

天然物の構造モチーフを基盤とした機能性分子の開発

徳山英利

要旨

DNA や多糖類など、天然にはヘテロ元素を含む環状構造（複素環）の繰り返しによって構成され、様々な機能を示す分子が数多く存在する。本研究では、そのような天然有機化合物の構造にヒントを得て、複素環の繰り返し構造を有し生理活性などの様々な機能を示す化合物の創製を目指して実用的な合成法の開発を行った。特に、チアゾリンやインドール、インドリンなどの窒素を含む環状構造に着目してそれらを自由自在に合成する合成法を開発し、それらの繰り返し構造を有する天然、非天然物の合成を検討した。その結果、いくつかの有用な生理活性を示すアルカロイドの合成に成功するとともに、8-12個の光学活性チアゾリンからなる大環状化合物の合成に成功した。

1. 研究のねらい

DNA や多糖類をはじめとして、天然には複素環の繰り返し構造によって構成され、様々な機能を示す分子が数多く存在する。DNA の場合、ヌクレオチドが構造基本単位となり、それらがオリゴマーとなることによって3次元構造モチーフを形成し、蛋白質との特異的な多点相互作用に基づく生理活性を示す。近年、比較的分子量の化合物の分子認識、例えば、触媒的不斉合成反応における光学活性触媒と反応基質との相互作用などに関しては、水素結合や金属イオンとの配位結合などの相互作用による精密な制御が可能となっている。一方で、生体内で実際に行われているような、より大きな配位場を認識する分子の設計は未だ困難であるといえる。それを実現するための分子設計の一つの考え方として、複素環の繰り返し構造の利用が有効ではないかと考えた。すなわち、繰り返し構造を構築できれば、3次元的な Scaffold の構築とヘテロ元素による配位場の形成を同時に行うことが可能である。しかしその実現のためには、構造の多様性を有する化合物群を簡単に構築するための合成力が必要となってくる。本研究では、天然に既に存在する複素環の繰り返し構造を有する分子にヒントを得て、チアゾリン、インドール、インドリンを有する化合物群を取りあげ、それらを自由自在に合成する合成法の開発を中心に検討を行った。また、合成した構造をもとに分子認識等

の機能の検討も行ったので以下概略を述べる。

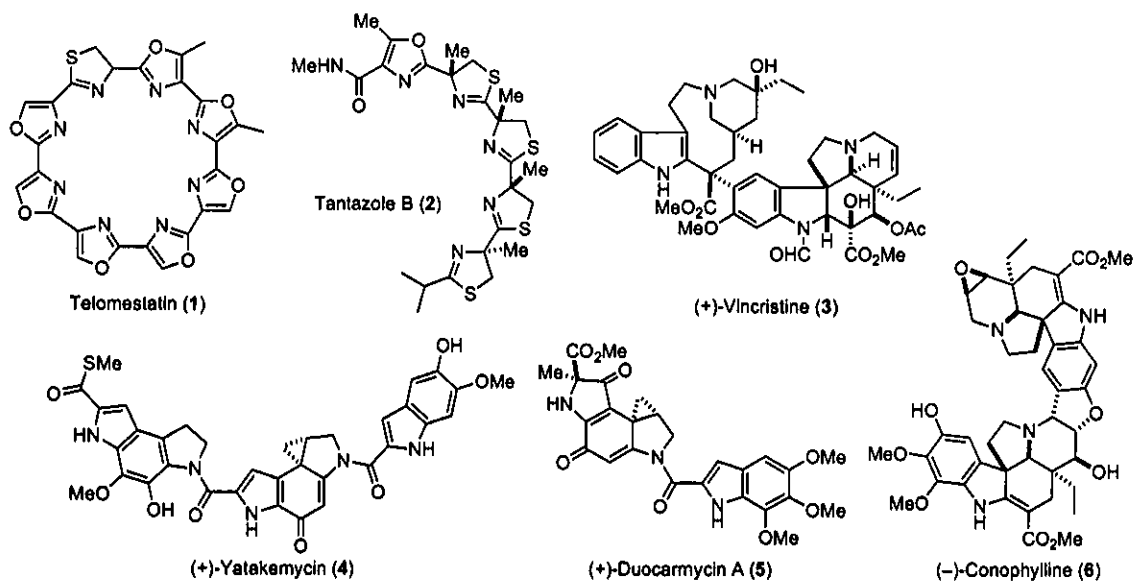


Figure 1. 複素環の繰り返し構造を有する天然物

2. 研究成果

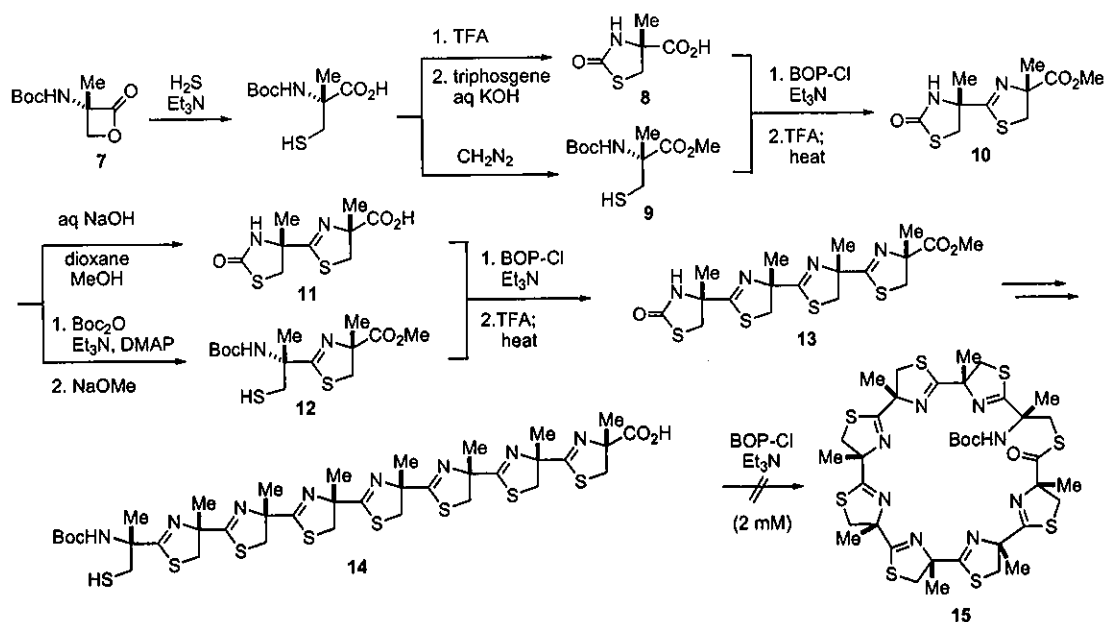
2-1 光学活性チアゾリンをつなぎ大環状分子を創る

天然からはテロメスタチン(1)やタンタゾール B(2)に代表される複素環の繰り返し構造を有する化合物が見出され、それらが様々な興味深い生理活性を示すことから国内外で注目を集めている (Figure 1)。そこで、これらの天然物を構成しているチアゾリン、チアゾール、オキサゾール等の複素環の中から光学活性チアゾリンを選び、鎖状オリゴマーの簡便な合成法の開発および環状オリゴマーの合成とその機能について検討を行った。

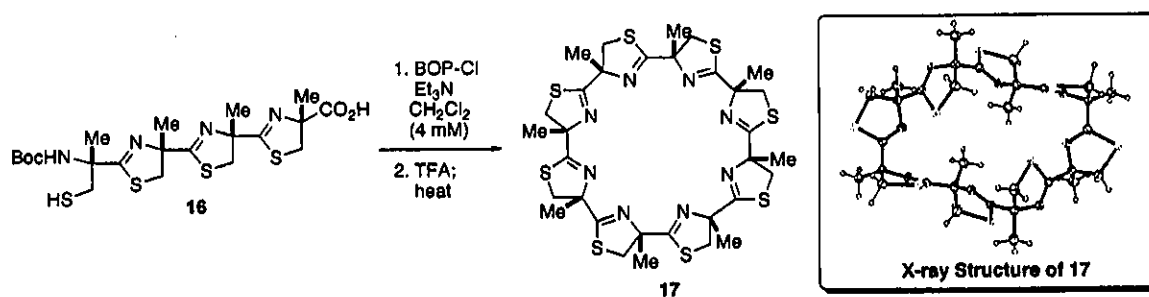
まず、同じ操作の繰り返しによるオリゴチアゾリン鎖の簡便な合成法を確立した (Scheme 1)。市販の化合物より大量合成が可能な光学活性β-ラクトン 7 から、チアゾリジノンカルボン酸 8 とチオール 9 を合成し、これらを縮合環化することでチアゾリン環を構築した。この操作の繰り返しによって鎖長を倍々に伸長可能である。すなわち、10 から同様に合成したチアゾリジノンカルボン酸 11 とチオール 12 の縮合環化を行うと 13 が得られ、同じ操作を 13 に対して行うことでさらに倍の長さの 14 が得られる。

次に大環状構造を有する分子の構築と機能について検討を行った。まず、14 の環状反応を試みたが望みの環化体 15 は得られなかった。検討の結果、望みの環化体は長鎖のオリゴマーの閉環反応ではなく、例えば 16 等のフラグメント分子の閉環二量化、または三量化により高収率で得られることが分かった。最後に縮合部分をチアゾリンへと変換し対称性の高い環状

分子(17 など)を構築することができた(Scheme 2)。本化合物の性質を調べたところ、マンデル酸のエナンチオマー選択的なレセプターとなることが分かった。



Scheme 1. 光学活性鎖状オリゴチアゾリンの簡便な合成法



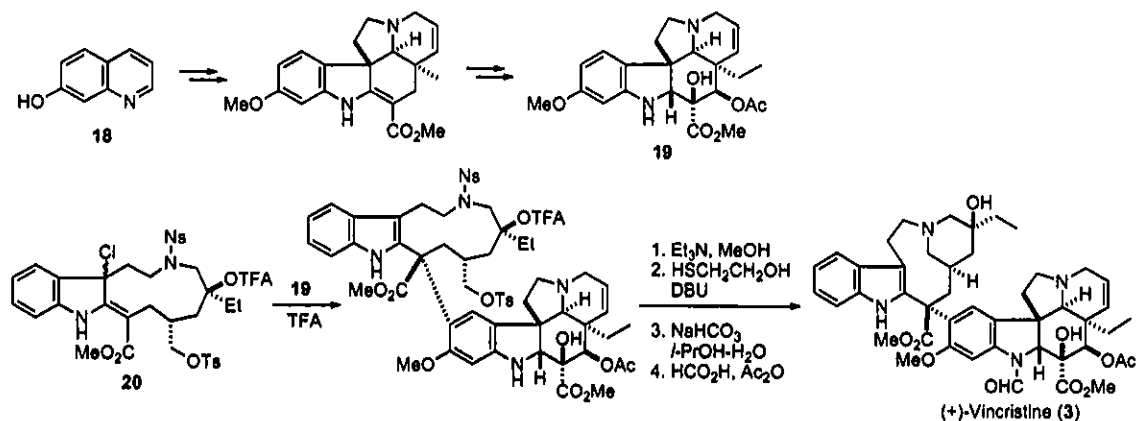
Scheme 2. 環状二量化による大環状オリゴチアゾリンの合成と構造

2-2 多様な生理活性を示す2量体型インドールアルカロイドを自在に合成する

現在臨床利用されている抗腫瘍性化合物ビンブラスチンに代表されるように、天然からはインドール部分が連なった化合物が数多く見いだされている。通常、これらの化合物は一つのインドールユニットのみではほとんど生理活性を示さず、また、結合様式が異なると全く別の生理活性を示すなど興味深い性質を有する。したがって、その活性発現機構は、インドールユニットが連なることで形成される構造と生体分子との巧妙な3次元的相互作用によるものであると考えられる。

2-2-1 ビンクリスチンの全合成

ビンクリスチン(3)はビンブラスチンと同様代表的な抗腫瘍性インドールアルカロイドである。これまで天然物を用いた半合成の例はあるが、完全な形での全合成の報告はない。本研究では、ビンブラスチンの合成経路をもとにヒドロキシキノリン(18)を出発原料として下部ユニット 19 を合成し、11員環環状2級アミンを有する上部ユニット 20 との立体選択的カップリング反応を経て、初の完全な全合成を達成した (Scheme 3)。

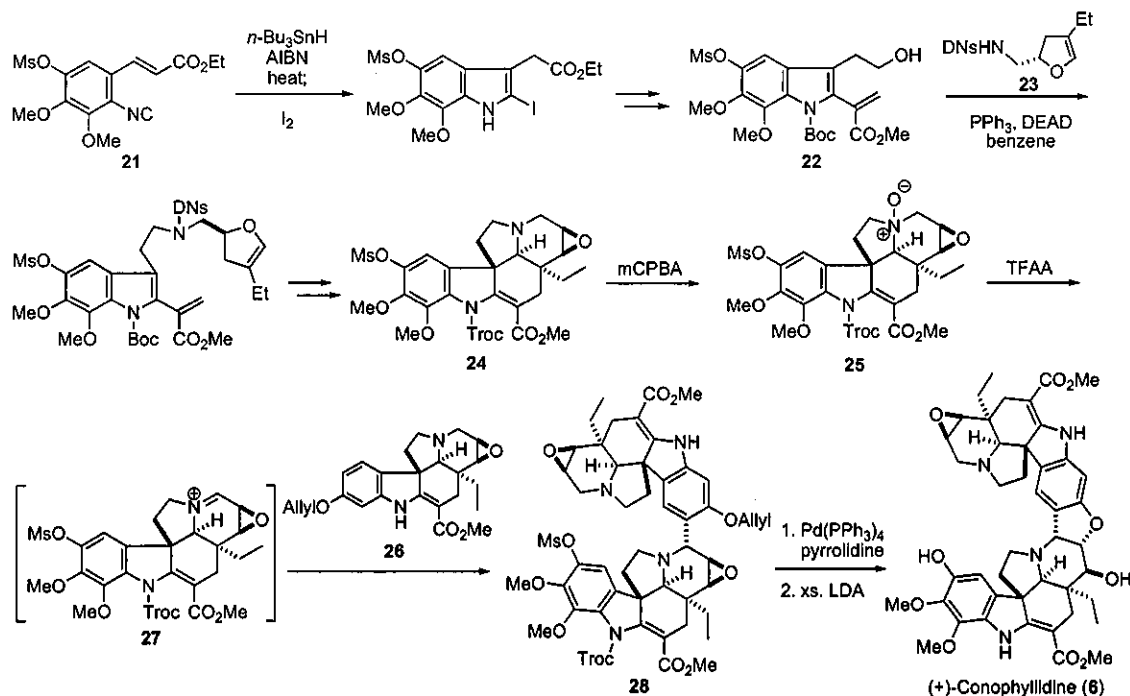


Scheme 3. (+)-ビンクリスチン(3)の全合成

2-2-2 コノフィリンの全合成

コノフィリン(6)は、ジヒドロフラン環により二つインドールユニットが結合した特徴的な構造を有する二量体型インドールアルカロイドである。その強い抗腫瘍活性や2型の糖尿病の再生医療に関する応用も期待されているなど広く注目を集めている。本研究では、立体選択的なカップリング反応を確立し初の全合成を達成することができた。

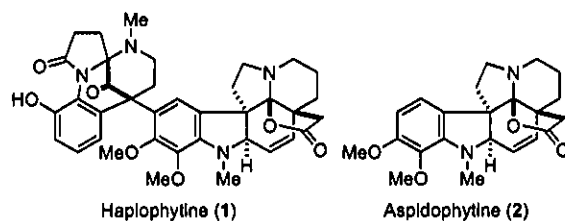
まず、イソシアノ基を有するケイヒ酸誘導体 21 のラジカル環化反応によるインドール骨格形成を経て中間体(22)を合成した(Scheme 4)。続いて、別途合成したアミンユニット 23 を縮合した後、5環性骨格の構築を経て下部ユニット 24 を合成した。合成の山場である2つのユニットのカップリング反応については、Polonovski 反応を適用した立体および位置選択的の反応を開発した。まず、24 を mCPBA により *N*-オキシド 25 とし、TFAA 存在下、24 と同様に合成した上部ユニット 26 と反応させたところ、位置選択的に生成したイミニウム塩 27 に対して紙面裏側から上部ユニットの求核攻撃が進行しカップリング体 28 を単一生成物として与えた。アリル基の脱保護を行うとジヒドロフラン環の閉環が進行し、最後に、保護基の脱保護を行い(+)-コノフィリン(6)の全合成を達成した。



Scheme 4. (+)-コノフィリン(6)の全合成

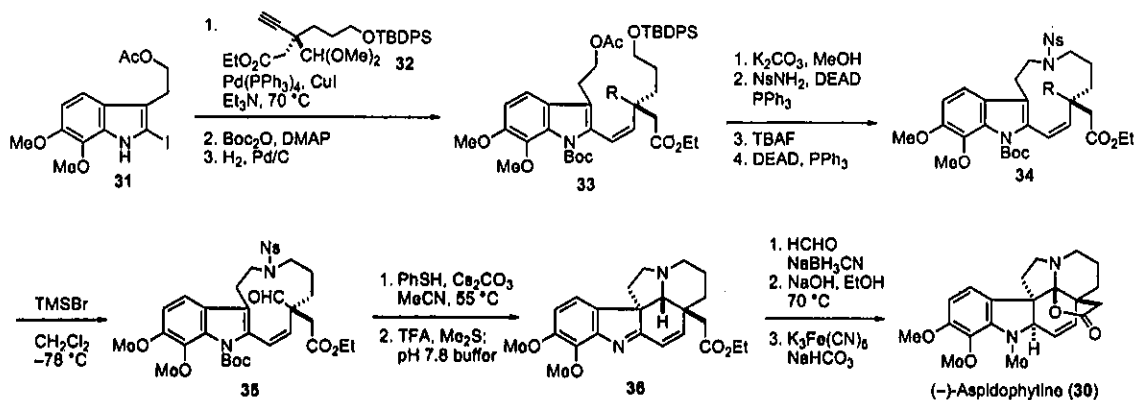
2-2-3 ハプロフィチンの合成研究

ハプロフィチン(1)は、中南米産の植物の葉より得られる強力な駆虫作用を有するインドールアルカロイドであり、その複雑かつ特異な構造から注目を集めている。本研究では酸分解により得られる右セグメント、アスピドフィチン



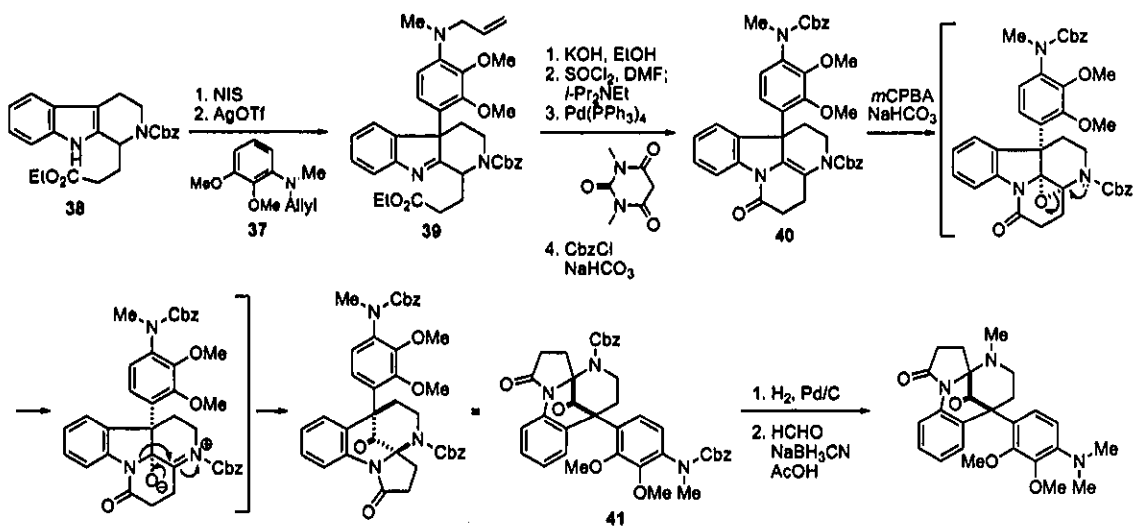
(2)の全合成と左部骨格の構築法の確立を行った。

<アスピドファイチンの全合成> コノリイリンの合成と同様の手法で合成した2-ヨードインドール31と別途合成した光学活性アセチレン32を菌頭反応により結合し、インドール窒素のBoc化とアセチレンの部分還元により複雑な側鎖を有する2,3二置換インドール33を合成した(Scheme 5)。続いて、11員環環状アミン34を2度の光延反応を含む4工程で構築した。ここで、アセタールを脱保護して得られたアルデヒド35のNs基とBoc基の脱保護を行ったところ環化が進行し、5環性化合物36が単一異性体として得られた。最後に、共役イミンの1,2還元と生じたアミンの還元的メチル化、エステル加水分解と酸化的ラクトン化を行い(-)-アスピドファイチン(30)の全合成を達成した。



Scheme 5. (-)-アスピドフィチン(30)の全合成

<ビシクロ[3.3.1]骨格を有する左部の構築> アミナール構造を有する特徴的な左部ビシクロ[3.3.1]骨格の構築に関して、転位反応を用いる手法を開発した。右部ユニットであるアスピドピチン(30)を電子豊富なアニリン誘導体 37 に置き換え、左ユニット前駆体 38 とのカップリングを試みた(Scheme 6)。その結果、文献既知の方法で合成したテトラヒドロ- β -カルボリ



Scheme 6.ハプロフィチン左部構造の構築

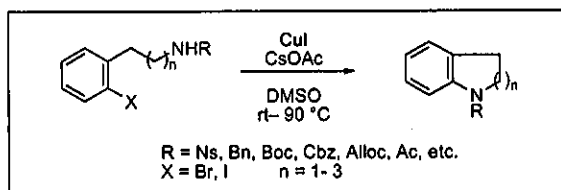
ン誘導体 38 をヨウ素化した後に、アニリン 37 存在下 AgOTf で処理したところ低収率ながら望みのカップリング生成物 39 を得ることができた。次に、エステル基を酸クロリドとして活性化してラクタム環を形成した。続いてアニリンのアリル基を Cbz 基に変換した後、鍵反応となる 4 置換オレフィンの酸化と続く骨格転位反応に関して検討を行った。40 で $m\text{CPBA}$ を作用させたところ、エポキシ化とそれに続く骨格転位反応が予想通り速やかに進行し、ビシ

クロ[3.3.1]骨格を有する 41 を得ることに成功した。

2-3 含窒素複素環の簡便な形成反応の開発と強力な抗腫瘍性化合物の合成

2-3-1 CuI-CsOAc を用いる新規芳香族アミノ化反応の開発

アニリン構造を有する含窒素環状構造は多くの医薬や天然物に含まれ、その効率的な合成法の確立は重要な課題である。最近、ベンゼン環のニトロ化と還元を経る合成法に代わる手法として、Pd や Cu 触媒存在下芳香族ハロゲン化物のアミノ化反応が開発されている。我々はデュオカルマイシンの合成研究の過程で、CuI と CsOAc の組み合わせが芳香族ハロゲン化物の分子内アミノ化反応に有効であることを見だし(Scheme 7)、本反応を用いてインドール、インドリンの繰り返し構造を有するいくつかの抗腫瘍性化合物の全合成を達成した。

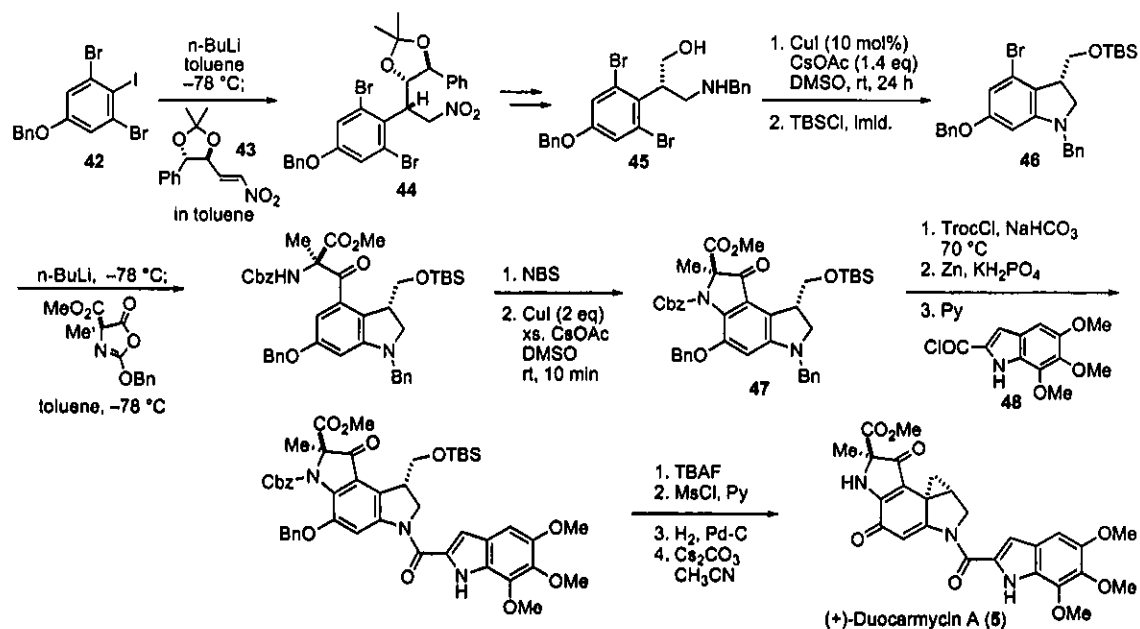


Scheme 7

2-3-2 デュオカルマイシン A および SA の全合成

デュオカルマイシン類は、DNA の配列特異的なアルキル化により強い抗腫瘍活性を示す抗腫瘍性抗生物質である。本研究では CuI-CsOAc の組み合わせを用いた芳香族ハロゲン化物の分子内アミノ化反応を用いて収束的な不斉全合成を達成した。

まず、市販の *p*-アミノフェノールから合成し 42 のヨウ素選択的リチオ化と、キラルなニトロオレフィン 43 へのジアステレオ選択的共役付加により望みの立体を有する付加体 44 を得た (Scheme 8)。続いて数段階の変換によってベンジルアミン 45 へと導き、DMSO 中触媒量の CuI と CsOAc を作用させて分子内アミノ化反応を行いインドリン 46 を構築した。続いて、インドリン 46 の Br 基を足掛かりとしてアミノケトン を構築した。NBS による位置選択的なブロモ化後、再び CuI と CsOAc により環化反応を行い三環性化合物 47 を定量的に得た。次に、インドリン 47 の Bn 基を脱保護し、対応するデヒドロアミノ酸誘導体から CuI-CsOAc を用いた分子内アミノ化により合成した酸クロリド 48 と縮合した。続いて、数段階の変換により保護基の調整を行い、最後にシクロプロパン環の構築を行って (+)-デュオカルマイシン A(5) の全合成を達成した。同様な合成戦略によって (+)-デュオカルマイシン SA の合成も達成した。

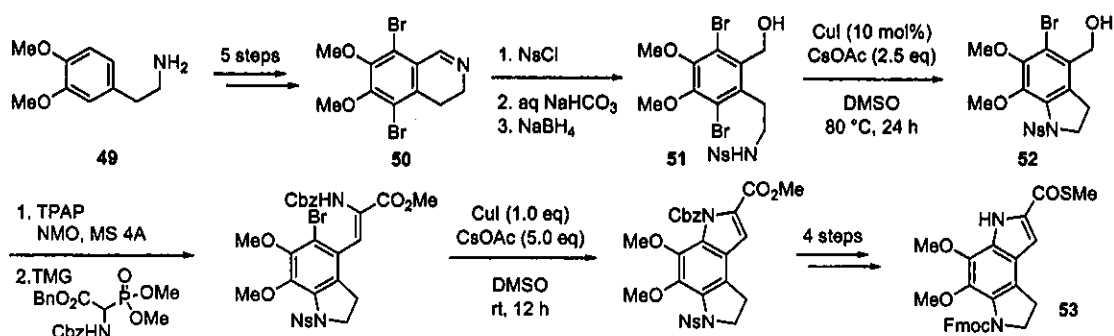


Scheme 8. (+)-デュオカルマイシン A(5) の全合成

2-3-3 ヤタケマイシンの全合成

ヤタケマイシン(4)は、シクロプロパン構造を有する類縁化合物 CC-1065、デュオカルマイシン類等を凌ぐ抗腫瘍活性を示すことから最近注目を集めている化合物である。今回 CuI-CsOAc の組み合わせを用いる分子内アミノ化反応の有用性を活用し全合成を達成した。

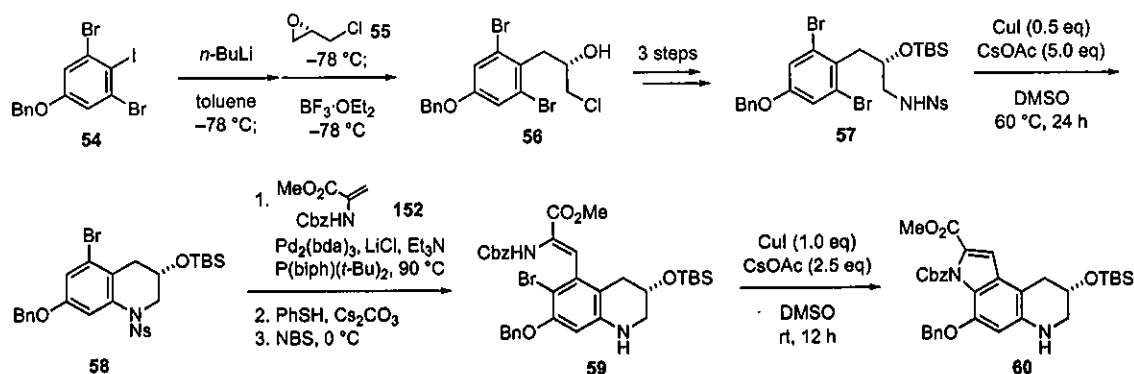
市販の化合物 49 から誘導したジヒドロイソキノリン 50 をアミノアルコール 51 へと変換し、CuI-CsOAc を用いた環化反応により 52 を得た。デヒドロアミノ酸部分の構築と CuI-CsOAc を用いた環化反応を再度行い三環性左セグメント 53 を合成した(Scheme 9)。



Scheme 9. ヤタケマイシン左セグメントの合成

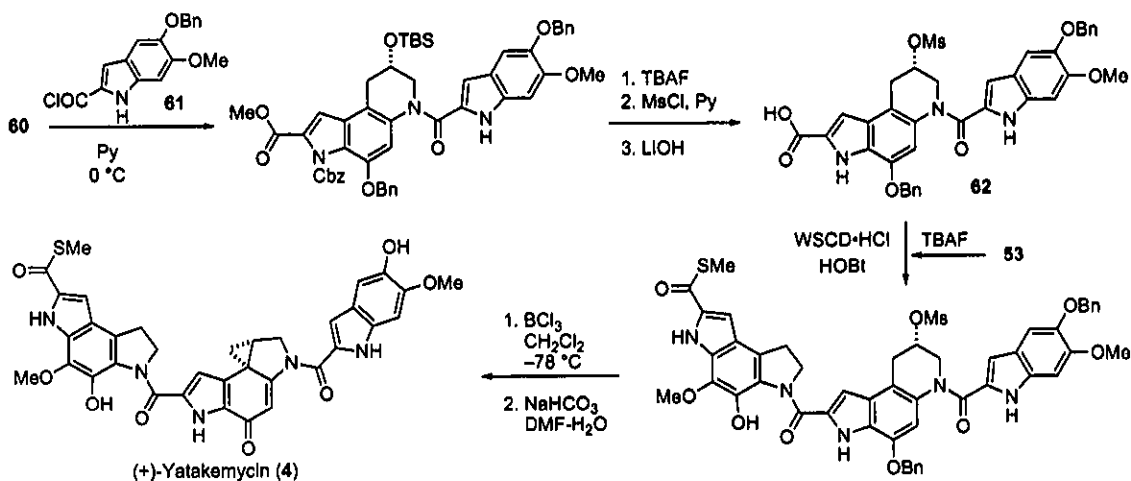
2,6-ジブromoヨードベンゼン 54 の選択的リチオ化の後、エピクロロヒドリン 55 への付加により光学活性アルコール 56 を得た(Scheme 10)。続いて 3 工程を経て合成した 57 の

CuI-CsOAc を用いた環化反応を行いテトラヒドロイソキノリン誘導体 58 を得た。さらに、Heck 反応を用いて 59 に導いた後 CuI-CsOAc を用いた環化反応を行い、中央フラグメント 60 を合成した。



Scheme 10. ヤタケマイシン中央セグメントの合成

まず、中央セグメント 60 と対応するデヒドロアミノ酸誘導体の CuI-CsOAc を用いた環化反応により合成した右セグメント 61 を縮合し、シクロプロパン環の形成に備えてメシラート 62 へと変換した(Scheme 11)。続いて、左セグメント 53 の脱保護体と縮合し、最後に 2 つのベンジル基の除去とシクロプロパン環の形成を行い全合成を達成した。



Scheme 11. (+)-ヤタケマイシン (4) の全合成

3. 今後の展開

本研究は、天然物に見られる複素環の繰り返し構造、特に、チアゾリンおよびインドール、インドリン等の含窒素環状構造に着目し実用的な合成法の確立とそれらの構造を有する天然物の合成研究を行った。その結果、鎖状オリゴチアゾリンの簡便な合成法を確立し、8-12

個のチアゾリン環よりなる大環状化合物の合成に成功した。今後、Host-Guest 化学への展開も含めて本化合物の応用について検討を行う予定である。また、独自の手法で全合成を達成したインドール系天然物に関しても、確立した合成法を用いて様々な誘導体を合成し、新規生理活性化合物の創製を中心に引き続き検討を行う予定である。

4. 謝 辞

本研究は科学技術振興機構さきがけ研究「合成と制御」領域の支援のもとに行われたものであり、様々な形でサポートして頂きました村井眞二領域代表をはじめとするアドバイザーの先生方に深く感謝申し上げます。また、本研究のスムーズな遂行のためにご助力頂きました桑島技術参事、山畑事務参事をはじめとする領域事務所の皆様にも深く御礼申し上げます。ここで述べた成果は、東京大学大学院薬学系研究科福山透教授の御指導の基で Fu She Han 博士ならびに天然物合成化学教室の共同研究者諸氏の日々の努力によって得られたものであり、ここに深く感謝致します。

5. 研究成果リスト

(1) 発表論文 (原著論文)

1. Shinjiro Sumi, Koji Matsumoto, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama,
“Enantioselective Total Synthesis of Aspidophytine,” *Org. Lett.*, **5**, 1891–1893 (2003).
2. Shinjiro Sumi, Koji Matsumoto, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama,
“Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-Aspidophytine,”
Tetrahedron, **59**, 8571–8587 (2003).
3. Hidetoshi Tokuyama, Tohru Miyazaki, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama,
“A Novel Palladium-Catalyzed Coupling of Thiol Esters with 1-Alkynes,”
Synlett, 1512–1514 (2003).
4. Ken Yamada, Toshiki Kurokawa, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama
“Total Synthesis of Duocarmycins,” *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6630–6631 (2003).
5. Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama,
“Synthesis of Secondary Arylamines through Copper-Mediated Intermolecular Aryl
Amination,” *Org. Lett.*, **5**, 4987–4990 (2003).
6. Tohru Miyazaki, Yuki Han-ya, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama,
“New Odorless Protocols for the Synthesis of Aldehydes and Ketones from Thiol Esters,”
Synlett, 477–480 (2004).

7. Yosuke Kaburagi, Hiroyuki Osajima, Kosei Shimada, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama, "t-Butyldimethylsilyloxybenzylidene acetal: A Novel Protective Group of 1,2-Diol," *Tetrahedron Lett.*, **45**, 3817-3821 (2004).
8. Masashi Suzuki, Mika Kambe, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama, "Total Synthesis of FR-900482," *J. Org. Chem.*, **69**, 2831-2843 (2004).
9. Takeshi Kuboyama, Satoshi Yokoshima, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama, "Total Syntheses of Vincristine," *Proc. Nat. Acad. Sci., USA.*, **101**, 11966-11970 (2004).
10. Yosuke Kaburagi, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama, "Total Synthesis of (-)-Strychnine," *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 10246-10247 (2004)
11. Masashi Kotani, Shigeru Yamago, Ayumu Satoh, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama "Synthesis of 2,3-Dialkylindoles from 2-Alkenylphenylisocyanides and Imines by Silyltelluride- and Tin Hydride-Mediated Sequential Radical Reactions" *Synlett*, 523-538 (2005).
12. Yasuhiro Morita, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama, "Stereocontrolled Total Synthesis of (-)-Kainic Acid. Regio- and Stereoselective Lithiation of Pyrrolidine Ring with the (+)-Sparteine Surrogate," *Org. Lett.*, **7**, 4337-4340 (2005).
13. Tohru Yamashita, Nobutaka Kawai, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama, "Stereocontrolled Total Synthesis of Eudistomin C," *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 15030 (2005).
14. Manami Iwadate, Tohru Yamashita, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama, "Synthesis of tetrahydro- β -carboline" *Heterocycles*, **66**, 241-249 (2005).

(2) その他の成果

招待講演、依頼講演

1. 「新規合成方法論の開発と有用化合物合成への応用」徳山英利、日本薬学会第123年会奨励賞受賞講演、2003年3月27日、長崎。
2. 「インドールアルカロイド類の合成研究」有徳山英利、機合成化学協会主催有機化学道場、鳥取大学、2003年9月12日。
3. 「ラジカル環化反応を用いた実用的インドール合成法」徳山英利、有機合成協会講習会、駒場エミナース、東京、2003年11月5日。
4. "Synthetic Studies on Haplophytine," H. Tokuyama, K. Matsumoto, S. Sumi, and T. Fukuyama, 1st Pacific Symposium on Radical Chemistry, Kanazawa, November 15-16,

2004.

5. 「芳香族アミノ化反応の開発と天然物合成への応用」徳山英利、有機合成化学協会中国四国支部主催第58回パネル討論会、岡山大学工学部、2005年5月14日.
6. 「複雑な構造を有するインドールアルカロイドの全合成研究」日本薬学会東北支部主催第4回有機化学若手研究者セミナー、東北薬科大学、2005年9月3日.
7. 「ヘテロ元素の特性を活かした反応の開発とその応用、芳香族アミノ化反応とチオールエステルの変換反応」徳山英利、第49回日本薬学会関東支部大会、シンポジウムI、明治薬科大学、2005年10月8日.
8. “Synthetic Studies on Haplophytine,” H. Tokuyama, Stork Symposium on Organic Synthesis, 東京工業大学、2005年10月15日.
9. “Copper-mediated Aryl Amination and Its Application to Synthesis of Duocarmycins and Yatakemycin,” H. Tokuyama, K. Yamada, K. Okano, C. Katoh, T. Kubo, T. Fukuyama, International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, December 14-21, 2005.
10. “Synthetic Studies on Structurally Complex Indole Alkaloids,” H. Tokuyama, MONA Symposium, Natural Products and Medicinal Chemistry, Kingston, Jamaica, January 3-6, 2006.

国際学会発表

1. “Synthetic Studies on Indole Alkaloids and Some Useful Functional Group Transformations,” H. Tokuyama, S. Sumi, K. Matsumoto, T. Miyazaki, K. Okano, T. Fukuyama, Gordon Conference on Natural Products, July 27-August 1, 2003, NH, USA.
2. ” Enantioselective Total Synthesis of Aspidophytine,” Shinjiro Sumi, Koji Matsumoto, Hidetoshi Tokuyama, and Tohru Fukuyama, The 227th American Chemical Society National Meeting, March 31, Anaheim, CA, USA.
3. “Total Synthesis of (-)-Kainic Acid,” H. Tokuyama, Y. Morita, T. Fukuyama, 15th International Conference on Organic Synthesis (ICOS-15), August 5, 2004, Nagoya.
4. “Synthetic Studies on (+)-Lysergic Acid,” Toshiki Kurokawa, Minetaka Isomura, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama, 15th International Conference on Organic Synthesis (ICOS-15), August 5, 2004, Nagoya.
5. “Copper-mediated Aryl Amination and Its Application to Synthesis of Natural

Products,” H. Tokuyama, K. Yamada, K. Okano, C. Kato, T. Kubo, T. Fukuyama, 13th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis, July 17-21, 2005, Geneva..

総説等

1. “Development of New Synthetic Methods and Their Application to Synthesis of Useful Compounds,” Hidetoshi Tokuyama, *Yakugaku Zasshi*, **123**, 1007-1021 (2003).
2. ”Palladium-Mediated Synthesis of Aldehydes and Ketones from Thiol Esters,” Tohru Fukuyama, Hidetoshi Tokuyama, *Aldrichimica Acta*, **37**, 87-96 (2004).
3. 「世界をリードする日本の化学 実用的な有機合成—ビンプラスチン全合成の考え方」福山透、徳山英利、現代化学、2004年7月号 pp38-43. 東京化学同人
4. 「インドール合成法の進展とその応用」徳山英利（現代化学増刊 最新有機合成化学：さまざまな元素の活用、奈良坂絃一、岩澤伸治 編）東京化学同人（2005）.

受賞

1. 2002年度 日本薬学会奨励賞.
2. Banyu Young Chemist Award.



徳山英利

東京大学大学院薬学系研究科 助教授 理学博士

〔経歴〕平成6年東京工業大学大学院理工学系研究科博士課程修了、同年米国ペンシルバニア大学化学科博士研究員、平成7年東京大学大学院薬学系研究科助手、平成14年より現職

〔専門〕有機合成化学

〔連絡先〕113-0033 東京都文京区本郷7-3-1（勤務先）

E-mail: tokuyama@mol.f.u-tokyo.ac.jp

Creating of Functional Molecules based on Structural Motif of Natural Products

Hidetoshi TOKUYAMA

Rational design and construction of macromolecular architectures possessing defined structural motifs is one of the fundamental and key subjects in the areas of molecular recognition, supramolecular chemistry, and drug design. For the construction of structural motifs, repetitious assembly of heteroaromatic subunits would be one of the main strategies because heteroaromatic rings are known to take part in non-covalent interactions such as dipole-dipole interactions, hydrogen bonding, and π - π interactions. As a subunit for the construction of macromolecules, we have focused our attention on thiazolines and nitrogen containing heterocycles such as indolines and indoles, and initiated studies on the general design and synthesis of these classes of compound.

(1) Development of Synthetic Protocol for Chiral Oligothiazolines.

A general and facile method for the synthesis of linear chiral oligothiazolines was developed, which was then applied to construct the unprecedented cyclic chiral oligothiazolines, which would provide a wheel-like architecture with a deep binding cavity. Preliminary investigation revealed that this cyclic molecule possessed an excellent enantioselective discrimination property for (*R*)-mandelic acid.

(2) Total Synthesis of Dimeric Indole Alkaloids.

Synthetic studies on structurally intriguing and biologically important dimeric indole alkaloids including vincristine, conophylline, haplophytine was carried out. The first *de novo* total synthesis of (+)-vincristine was achieved based on the development of practical synthesis of two indole subunits and stereoselective coupling of both units. The unprecedented dihydrofuran moiety of (+)-conophylline, connecting two indole segments, could be constructed stereoselectively by Polonovsky-type coupling reaction, which leading to the completion of the total synthesis. After completion of the total synthesis of (-)-aspidophytine which is the subunit of dimeric indole alkaloid, haplophytine, a protocol for the construction of the other subunit was developed.

(3) Development of Cu-mediated Aromatic Amination Reaction and Total Synthesis of Antitumor Alkaloids.

By utilizing Cu-mediated amination of arylhalides as the key process, we have completed total syntheses of (+)-duocarmycin A and SA as well as (+)-yatakemycin.