総合論文

海洋性天然毒 brevetoxin B の全合成

佐藤 光 伸*

Total Synthesis of Marine Derived Natural Toxin, "Brevetoxin B"

Mitsunobu SATO*

Brevetoxin B(1), isolated from dinoflagellate, *Gymnodinium breve* Davis, has been known as a potent neurotoxin which affect to the current of Na ion of the Na channel.

The total synthesis of this complex compound that includes 11 *trans*-fused rings and 23 stereocenters was completed under the conduction of Prof. Nicolaou in 0.043% total yield (91% average yields) from 2-deoxy-*D*-ribose after more than 10 years struggle.

I herein wish to report the strategies and synthetic routes, both failed and successful, toward this destination.

Key words: Brevetoxin B, Maitotoxin, Total synthesis, *Gymnodinium breve* Davis, Prof. K.C. Nicolaou; The Scripps Research Institute; University of California, San Diego

1. はじめに

植物プランクトンは、光合成により酸素を地球に供給し、また植物連鎖の最底辺であらゆる生物の餌になるなど、地球上の生物活動を支えている。しかしこれらプランクトンは、ある一定の条件が揃うと爆発的に繁殖し、「赤潮」という現象を引き起こす¹⁾。また植物プランクトンのうち、渦鞭毛藻とラン藻類は有毒物質を生産することが知られており、これによる大量の魚類の死亡、貝類の毒化、およびそれらを摂取した大型海洋性哺乳類や人間までもが中毒・死亡するという被害をもたらす²⁾。

しかしながら、このような海洋性植物プランクトンが産出する毒を、その生理活性の強さ(=毒性の強さ)と作用の特異性から、神経伝達を研究する道具に利用しようという研究も現在進んでいる³⁾。たとえば、熱帯に分布するサザナミハギ(タヒチ名: マイト)由来の maitotoxin(2)は⁴⁾、カルシウムイオンの細胞流入を顕著に促進する性質から、カルシウムイオン依存性の細胞現象を解析する研究試薬として利用されている⁵⁾。また、二枚貝に蓄積される下痢性貝毒, okadaic acid(3)は⁶⁾、蛋白質

脱リン酸化酵素阻害剤であることを利用して、蛋白質のリン酸化に関する研究に用いられている⁷⁾。

1953 年、メキシコ湾やフロリダ沿岸産の渦鞭毛藻類 *Gymnodinium breve* Davis から 5 種類の毒素が単離された⁸⁾。これらの中で、1981 年に Nakanishi らにより最初に構造が決定されたのが brevetoxin B(1)である⁹⁾。1 は非常に強い神経毒であることが知られている(LC₅₀ = 14.3 nM)¹⁰⁾。これは、1 がナトリウムチャンネルの Site 5 と呼ばれる部位に結合し、ナトリウムイオンの細胞内流入を促進させるためと考えられている¹¹⁾。1992 年、ニュージーランドにおいてモエギガイの摂取による大規模な食中毒が発生した。この原因物質は brevetoxin 同族体であると結論づけられている¹²⁾。

海洋性天然毒の代謝機構や毒性発現機構を詳細に解明するため、また神経伝達を研究するための道具としての利用を可能にし、医薬・農薬等に転用できるこれらの誘導体を発見するためには、十分な量の海洋性天然毒そのものが必要である。しかし、これらは天然からは微量でしか得られないため、全合成を含めた実用的な有機合成法の確立が待ち望まれている。また 1 に代表される複雑な構造、すなわち 11 個の 6.7.8 員環を含む梯子状の縮合環状エーテル・23 箇所の立体中心の存在は、有機合成化学のターゲットとしても興味深い。

これまで Nicolaou 研究室では、brevetoxin 類の合成

* ユニチカ株式会社中央研究所 ()

* UNITIKA R & D Center ()

Fig.1 Some of potent marine derived natural products.

研究を十数年間行ってきた。その過程で、環状エーテル化合物の様々な合成法を開発し¹³⁾、また1992年には hemibrevetoxin B(4)の全合成に成功している¹⁴⁾。しかし1の全合成については、数々の合成ルートが試みられたにもかかわらず、いずれも失敗に終わってきた¹⁵⁾。しかしながら1994年、筆者を含めた合成チームにより1の全合成は完成した¹⁶⁾。本稿では、ここで用いられた全合成のための第一世代の合成計画とその経緯、さらに第二世代の合成計画とそれの遂行による全合成完了までの過程について紹介する。

2. Brevetoxin B(1)の全合成

2.1. 第一世代の合成計画

Brevetoxin B(1)全合成のための第一世代合成計画を図2に示す。我々はこの化合物を、まず、ABCDEF環6およびIJK環5に分割した。H環はこれら2つをカップリングさせ、さらに Nicolaou 研究室で開発されたヒドロキシ-チオエーテル環化反応を行うことにより得られると考えた^{13c)}。6は、DEFG環8と、すでに合成法が確立されているB環7¹⁸⁾のカップリング反応を経て構築できると考えられる。さらにこの8は、FG環10¹⁸⁾から順次構築可能であると考えた。この計画に従い、我々は

8の合成を開始した。

2.2. DEFG環8の合成

まず我々は、既報に従い、10を2-デオキシ-D-リボースから25ステップで合成した¹⁷⁾。この化合物からE環を構築するため、図3に示したようにF環に側鎖を導入し、生成した二重結合を水素化した後、順次これを修飾して、カルボン酸誘導体17を合成した。引き続き Yamaguchi 反応を用いて EFG ラクトン9を合成した¹⁸⁾。

得られた9からD環を構築するため、我々は、まず表1に示したような種々のヨウ化アルキル誘導体から相当するリチオ体を金属-ハロゲン交換反応により合成し、さらにこれらを高次ヘテロシアノキュープラートに変換し、続いてEFGトリフラート18とのカップリング反応を行った(Murai反応)¹⁹⁾。銅錯体を用いた反応においては、その溶解性から、溶媒組成により反応収率や立体選択性が大きく異なる場合がある。本反応においても、21を用い²⁰⁾、エーテル:HMPA:THF=1:1:1という組成の溶媒を用いた時、その収率と選択性は最良となった。ここで得られた異性体は、DEFGラクトン8を合成した時点で分離可能になった。

Murai反応により得られた24からさらにD環を構築するため、我々はまずE環への水酸基導入反応を試み

Fig.2 Retrosynthetic analysis and strategic bond disconnections of brevetoxin B (1).

Fig.3 Construction of the EFG ring system (18).

Table 1 ^a Synthesis of extended oxepenes (22)–(24).

entry	iodide	product (yield (%), ratio)
1	<p>19</p>	<p>22 (50, ca 1:1.4 at C*)</p>
2	<p>20</p>	<p>23 (49, ca 1:1.5 at C*)</p>
3	<p>21</p>	<p>24 (85, ca 2.4:1 at C*)</p>

^aReagents and conditions: 6.0 equiv of iodide, 10.0 equiv of *t*-BuLi, Et₂O, -120 → -78 °C, 0.5 h, then 5.0 equiv of Cu(2-Th)(CN)Li, -78 → -30 °C, 0.5 h, Et₂O:THF:HMPA (1:1:1), then 18, -78 → 0 °C, 2 h. Th = thienyl.

た。しかし **24** をそのままハイドロボレーションし酸化すると、オルトエステル基が還元された生成物 **25** を与え、このアセタール基は、通常の条件では加水分解することができなかった。そこで我々は、まずオルトエステ

Fig.4 Construction of the DEFG ring system (8).

Fig. 5 Recycling of epimeric lactone (8β) to lactone (8).

ル基を加水分解し、その後ヒドロボレーションおよび酸化を行うというルートを試みた。この方法により、E環に立体選択的に水酸基を導入することができた(27)。引き続き、27からカルボン酸誘導体28を合成、再びYamaguchi反応を行いDEFGラクトン8を構築した。

ここで副生したエピマー 8β は、フェニルセレンル化-過酸化物による酸化、*syn*-脱離反応を経てエノン29を合成し²³、ラクトンの開環反応、二重結合の水添反応、およびYamaguchi反応により8へ再生した。

2.3. BCDEFG 環構築の試み

先に得られた8からBCDEFG環を構築するため、我々はまず8をLawesson試薬を用いてチオラクトン31へ導き²²、さらにスタニルエノールエーテル32を合成した²³。これを、金属-金属交換反応によりリチオ体とし、既報に従い合成したB環7と反応させた。その結果、目的のカップリング化合物36の他に、32のリチオ

体がプロトン化された化合物33が得られた。ここで8から32への収率は34%、32から36への収率は40%と低かった。この方法では、1に到達しえないと判断した我々は、36の収率を向上させるため、まず8からエノールトリフラート34を経てメチルスタニルエノールエーテル35を合成し²⁴、そのリチオ体と7を反応させた。この方法では8からはほぼ定量的に35が得られたが、カップリング反応による36の収率は向上しなかった。

得られた36からC環を構築するため、36のB-D環結合部水酸基をDess-Martin試薬により酸化し²⁵、B環水酸基の脱保護を経てヒドロキシ-エノン38を合成した。これを分子内Michael反応条件下処理したが、環化反応は進行しなかった²⁶。そこで我々は、ヒドロキシ-ケトン環化反応によりC環を構築すべく、36の修飾を行った。まず36のB-D環結合部の水酸基をBarton反応により還元し²⁷、その後D環に水酸基を立体選択的に導入した。得られた水酸基を、引き続きTPAPを用いて酸化し²⁸、B環水酸基の脱保護を経てヒドロキシ-ケトン44を合成した。ここで、数種のシランとルイス酸による環化反応を試みたが、C環の構築は不可能であった^{13a}。

そこで我々は、34から側鎖を伸ばし、Fetizon反応²⁹によりC環を構築した後、得られたCDEFGラクトン49から相当するトリフラート合成しようとした。しかし、このトリフラート合成反応は再現性がなく、時として分解物のみを与えた。またLawesson試薬により相当

Fig. 6 Coupling of B ring (7) with the DEFG ring system and failed attempts to construct C ring.

Fig.7 Preparation of the CDEFG ring system lactone (49).

するチオラクトンを 49 から合成し、さらに相当するスタニルエノールエーテルへ変換した後、高次シアノキープラートとのカップリングを試みたところ、多数の副成物を与え、生成物の単離・確認は困難であった。

2.4. Nozaki 反応によるカップリング

B-DEFG 環からの C 環構築、および 49 への側鎖導入に失敗したことから我々は、56 や 59 のようなアルデヒドを設計・合成し、Nozaki 反応により 32 とカップリングさせ³⁰⁾、これから C 環を構築するという計画を立てた。これらアルデヒドは、他の天然物合成のビルディングブロックとしても有用であると思われる³¹⁾。

本カップリング反応の収率は当初 40% ほどであったが、超音波照射下反応を行うと、その収率は 68% まで向上した。また 36 の合成においても、前出のようなエノレートアニオンを用いた反応より高い収率を与えた。

Fig.8 Synthesis of aldehydes (56) and (59).

Table 2 Cr/Ni-Mediated coupling of aldehydes with triflyl ketene acetal 32.

aldehyde	product	yield (%)
		(59, 5:1 ratio)
		(68, 4:1 ratio)
		(66, 5:1 ratio)

このようにして得られた 60 から C 環を構築すべく、まず 60 の水酸基を還元し、引き続き D 環に水酸基を導入した。さらに、アセトニド基を脱離させ、得られたジオール 65 を用いて Fetizon 反応による C 環の環化を試みた。しかしながら得られた化合物は、ヒドロキシケトン 67 であった。これは、Fetizon 反応により 66 が生成

Fig.9 Attempts to construct the C ring via functionalized lactone formation.

そこで我々は、得られる末端ジオールがそれぞれ別の保護基で保護されている **61** から C 環を構築すべく反応を進めた。まず **61** の水酸基を還元し、還元生成物 **69** を得た。この時、二重結合が転位した化合物 **70** も得られたが、これは、ロジウム錯体を用いた異性化反応により **69** へ戻すことができた。続いて **69** の D 環に水酸基を導入し、さらに保護基であるピバロイル基を脱離させた (**72**)。 **72** を用い、再び Fetizon 反応による環化を試みたが、この反応は進行しなかった。これは、おそらく反応点近傍の立体的な込み合いのためと思われる。そこで我々は、C 環を順次構築する方法をとった。まず **71** の D 環の水酸基を保護し、ピバロイル基を脱離させた。得られた一級アルコールを酸化し、D 環水酸基を脱保護した後、酸性条件で環化を行わせ、CDEFG 環 **76** の構築に成功した。しかしここで、アリルトリメチルシランなどを用いた **76** のグリコシデーションは失敗に終わり³²⁾、再び全体の合成計画を練り直す必要が生じた。

Fig. 10 Attempts to construct the C ring *via* functionalized lactone formation and C-glycosidation.

これまで我々は、前述のような方法で BCDEFG 環の構築を試みたが、いずれも失敗に終わってきた。ここで我々は、逆合成をやり直し、第二世代の合成計画を立案

Chemical reaction scheme showing the synthesis of D-mannose (79) from brevetoxin B (1).

Starting material: **1: brevetoxin B**

Reactions and intermediates:

- Hydroxydithioketal cyclization** and **Wittig coupling** lead to intermediate **5**.
- Oxygenation** and **Intramolecular phosphonate-ketone condensation** lead to intermediate **6**.
- Hydroxyepoxide cyclization** and **Intramolecular conjugate addition** lead to intermediate **78**.
- TBSO** and **MeO₂C** protection lead to intermediate **75**.
- Cr/Ni-coupling** leads to intermediate **61**.
- Final steps (including **TBSO** and **TES** protection) lead to the final product **79: D-mannose**.

Fig.11 Retrosynthetic analysis and strategic bond disconnections of brevetoxin B (**1**).

引き続き、81 のエステル基をアルデヒド基へ還元し、

Fig.12 Construction of the BCDEFG ring system (90).

さらに側鎖を伸長し、得られた不飽和エステルを水酸基へと還元し、Sharpless 反応によりエポキシド **85** を合成した³³⁾。さらに末端水酸基を酸化し、ここへ Wittig 反応によりオレフィンを導入した。その後、C 環水酸基の脱保護を経てヒドロキシ-エポキシ環化反応により B 環を構築し、B 環の水酸基を TBS 基で保護することにより BCDEFG 環 (**90**) を得た。

2.6. IJK 環 (5) の構築

5 の合成は、前駆体 **91** より開始した³⁴⁾。まず **91** の I リング側鎖水酸基をアセトニド基で保護し、K 環側鎖の水酸基を脱保護、生じた一級アルコールを酸化、側鎖を伸長した。**94** の水添反応は、二重結合を水素化するとともに、K 環 3 位水酸基の保護基であるベンジル基も同時に脱離させた (**95**)。引き続き、**95** の末端エステル基を還元して一級アルコール **96** とし、これを TPS 基で保護した。次にアセトニド基を脱離させ、得られたジオールの一級アルコールのみを選択的に TBS 基によって保護した後、残りの二級アルコールを酸化し、さらにチオケタール化した。この時、I リング側鎖一級アルコールの

Fig.13 Construction of the IJK ring system aldehyde (5).

保護基である TBS 基も同時に脱離した。得られたヒドロキシ-チオケタール **102** を酸化し、化合物 **5** を得た。

2.7. Truncated brevetoxin B (103) の合成

90 および **5** が構築された時点で、我々は、ここから 1 までの反応が計画通り、かつ高収率で進むかを確認すべく、1 から BCDE 環を取り除いた構造を持つモデル化合物、truncated brevetoxin B (**103**) の合成を計画した³⁵⁾。AFG 環 **104** は、「豊富にある」**10** から合成した。すなわち、まず **10** の側鎖アルコールを酸化してアルデヒドとし、これにメチル基を導入、生成した水酸基を酸化してメチルケトン **105** を合成し、引き続き F リング水酸基を脱保護した。得られたアルコールをプロモ酢酸エステル化を経てリン酸エステル **108** へ導き³⁶⁾、さらに分子内縮合反応により A 環を構築した³⁷⁾。この化合物から **103** を得るため、その過程で反応の可能性がある A 環ラク톤を還元、引き続き G 環の側鎖水酸基を脱保護し、一級アルコールのみをトリシル化、続いてヨウ素化した。残った二級アルコールを TMS 基で保護し、得られた **115** からホスホネート **104** を合成した。

引き続き **104** からイリドを生じさせ、これと **5** とをカップリングさせた。さらに F リング水酸基を脱保護、得られたアルコールを、ヒドロキシ-チオケタール環化反応条件下処理し、H 環を構築した。このようにして得た AFGHIJK 環 **117** を PCC により酸化して A 環をラク톤に変換し³⁸⁾、次に K リング側鎖水酸基を脱保護し、得られた水酸基をアルデヒド基とし、Eschenmoser 試薬によりこの側鎖にオレフィンを導入³⁹⁾、HF-ピリジンにより水酸基の脱保護を行い⁴⁰⁾、**103** の合成に成功した。

2.8. ABCDEFG 環の合成

103 の合成により、我々は 90 から 1 まで合成するための十分な情報を得た。これにより得られた反応条件を基に、我々は ABCDEFG 環の合成を再開した。A 環を構

築するため、90 をオゾン分解し 121 を合成、メチル基を導入した後、生成した水酸基を酸化し、メチルケトン 122 とした。引き続き、122 の B 環水酸基を脱保護し、これをプロモ酢酸エステル化した。さらにこれをリン酸エステル 125 へ導き、分子内 Wadsworth-Emmons 反応により A 環の閉環に成功した(126)。引き続き、126 のラクトンを還元して 128 を合成、次に G 環の側鎖アルコールを脱保護し、一級アルコールのみを選択的にトシル化、続いてヨウ素化した。残った二級アルコールは TMS 基で保護し、得られた 132 から常法によりホスホネート 6 を合成した。

2.9. Brevetoxin B 全合成の完成

目的化合物 1 の合成に必要な 6 と 5 の合成は成功した。あとはこれらをカップリングし、H 環の構築と側鎖の修飾をするだけである。まず我々は、*n*-ブチルリチウムにより 6 からイリドを合成し、これと 5 をカップリングさせた。得られたオレフィン 133 は、¹H-NMR 測定により目的の *Z* 体であることを確認した (*J*_{cis} = 10.7 Hz)。さらに、G リングを脱保護、得られたアルコールをヒドロキシ-チオケタール環化反応条件下処理し、生じ

Fig.16 Total synthesis of brevetoxin B (1).

たチオエチル基を還元することにより H 環の構築に成功した。続いて ABCDEFGHIJK 環 136 の A 環を酸化し、次に K 環側鎖水酸基を脱保護、得られた一級アルコールを酸化してアルデヒド基とした後、この側鎖にオレフィンを導入した。最後に K 環 3 位の水酸基を脱保護することにより、目的化合物 1 を合成した。1 の X 線結晶解析、天然 brevetoxin B のスペクトルデータとの比較により、本全合成の成功を確認した。

3. おわりに

総研究年数およそ 12 年を要した brevetoxin B の全合成研究は、最長直線的合成 83 ステップを経て総収率 0.043%、平均収率 91% で完成した。振り返れば、Nozaki 反応を用いた C 環前駆体の合成が、本全合成研究のキーステップであったと言える。本稿では、詳しい実験条件について触れることができなかった。これらについては既報を参照していただきたい¹⁶⁾。

Fig.17 ^a Some of new methodologies toward the construction of bis-tetrahydropyran bond of maitotoxin (2) developed in Nicolaou Lab.

本稿で紹介した brevetoxin B 以外にも、海洋性天然物の合成研究はいくつかの研究グループにより進められている。すでに、okadaic acid⁴¹⁾、palytoxin⁴²⁾、hemibrevetoxin B⁴³⁾、maitotoxin (2)⁴⁵⁾ などはその部分合成に成功している。

Nicolaou 研究室においても、swinholid A の合成に成功しているほか⁴⁶⁾、maitotoxin (2) が持つビス-テトラヒドロピラン結合を構築するべく、modified Stille 反応や⁴⁷⁾、メタセシス反応による合成法などが開発されている⁴⁸⁾。この分野における Nicolaou 教授のさらなる活躍が期待される。

最後に、brevetoxin B の合成チームに参加するという貴重な機会を下さっただけでなく、その遂行中ご指導いただき、さらに本論文執筆へのご理解とご助言を賜りました K.C. Nicolaou 教授(The Scripps Research Institute および University of California San Diego) に心より感謝いたします。また、本論文を執筆するにあたり、ご助言を賜りました東京理科大学・小中原猛雄教授、成蹊大学・加藤明良教授、大日本製薬株式会社・佐藤文憲博士に感謝いたします。

(平成 9 年 3 月 25 日受理)

文 献

- 1) たとえば D.M. Anderson, *Sci. Am.*, **8**, 62 (1994)
- 2) たとえば Y. Shimizu, "Marine Natural Products", vol.1, Chapter 1. ed. by P.J. Scheeuer, Academic Press, New York (1978)
- 3) F. Hucho, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 39 (1995) など; 最近の総説として, 村田道雄, 化学と生物, **34** (5), 311 (1996)
- 4) W. Zheng, J.A. DeMattei, J.-P. Wu, J.J.-W. Duan, L.R. Cook, H. Oinuma, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7946 (1996); M. Sasaki, N. Matsumori, T. Maruyama, T. Nomura, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 1672 (1996); T. Nomura, M. Sasaki, N. Matsumori, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *ibid.*, **35**, 1675 (1996)
- 5) F. Gusovsky, J.W. Daly, *Biochem. Pharmacol.*, **39**, 1633 (1990); M. Takahashi, Y. Ohizumi, T. Yasumoto, *J. Biol. Chem.*, **257**, 7287 (1982) など。
- 6) K. Tachibana, P.J. Scheeuer, Y. Tsukitani, H. Kikuchi, D.V. Engan, J. Clardy, Y. Gophichand, F.J. Schmitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2469 (1981)
- 7) A. Takai, C. Biolojan, M. Troschka, J.C. Ruegg, *FEBS Lett.*, **217**, 81 (1988); M. Usami, M. Satake, S. Ishida, A. Inoue, Y. Kan, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 5389 (1995)
- 8) E.J. Gates, W.B. Wilson, *Limnol. Oceanogr.*, **5**, 171 (1960)
- 9) Y.Y. Lin, M. Risk, S.M. Ray, D. Van Engen, J. Clardy, J. Golik, J.C. James, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 514 (1986)
- 10) K.S. Rein, B. Lynn, R.E. Gawley, D.G. Baden, *J. Org. Chem.*, **59**, 2107 (1994)
- 11) V.L. Trainer, D.G. Baden, W.A. Catterall, *J. Biol. Chem.*, **269**, 19904 (1994)
- 12) H. Ishida, A. Nozawa, K. Totoribe, N. Muramatsu, H. Nukaya, K. Tsuji, K. Yamaguchi, T. Yasumoto, H. Kaspar, N. Berkett, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 725 (1995); A. Morohashi, M. Satake, K. Murata, H. Naoki, H.F. Kaspar, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8995 (1995)
- 13) (a) ヒドロキシ-ケトン環化反応: K.C. Nicolaou, C.-K. Hwang, D.A. Nugiel, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4136 (1989); (b) ヒドロキシ-エポキシ環化反応: K.C. Nicolaou, C.V.C. Prasad, P. K. Somers, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5330 (1989); (c) ヒドロキシ-チオケタール環化反応: K.C. Nicolaou, M.E. Duggan, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2468 (1986)
- 14) K.C. Nicolaou, K.R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X.Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7935 (1992); 佐藤文憲, 有合化, **53**(4), 254 (1994) など。
- 15) K.C. Nicolaou, C.-H. Hwang, M.E. Duggan, D.A. Nugiel, Y. Abe, K.B. Reddy, S.A. DeFrees, D.R. Reddy, E.A. Awartani, S.R. Conley, F.P.J.T. Rutjes, E.A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 10227 (1995)
- 16) K.C. Nicolaou, E.A. Theodorakis, F.P.J.T. Rutjes, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, X.-Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 1171 (1995); K.C. Nicolaou, F.P.J.T. Rutjes, E.A. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *ibid.*, **117**, 1173 (1995) など。
- 17) K.C. Nicolaou, D.A. Nugiel, E. Couladouros, C.-K. Hwang, *Tetrahedron*, **46**, 4517 (1990)
- 18) J. Inanaga, K. Hirata, H. Sasaki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 1989 (1979)
- 19) K. Tsushima, K. Arai, A. Murai, *Chem. Lett.*, **1989**, 131; K. Tsushima, A. Murai, *ibid.*, **1990**, 761
- 20) E.J. Corey, N. Raju, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5571 (1983)
- 21) H.J. Reich, I.L. Reich, J.M. Renga, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5813 (1973)
- 22) Lawesson 試薬についての総説: M.E. Cava, M. I. Levison, *Tetrahedron*, **41** (22), 5061 (1985), ラクトンへの応用: K.C. Nicolaou, D.G. McGarry, P.K. Somers, B.K. Kim, W.W. Ogilvie, G. Yiannikouros, C.V.C. Prasad, C.A. Veale, R.R. Hark, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6263 (1990)
- 23) K.C. Nicolaou, D.G. McGarry, P.K. Somers, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 3936 (1990)
- 24) C. Barber, K. Jarowicki, P. Kocienski, *Synlett*, **1991**, 197
- 25) D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7277 (1991)
- 26) (a) J.M. Palazon, M.A. Soler, M.A. Ramirez, V.S. Martin, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5467 (1993); (b) M.A. Soler, J.M. Palazon, V.S. Martin, *ibid.*, **34**, 5471 (1993)
- 27) D.H.R. Barton, S.W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574
- 28) 総説として S.V. Ley, J. Norman, W.P. Griffith, S.P. Marsden, *Synthesis*, **1994**, 639
- 29) M. Fetizon, M. Golfier, J.-M. Louis, *Tetrahedron*, **31**, 171 (1975)
- 30) K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am.*

- Chem. Soc.*, **108**, 6048 (1986)
- 31) 化合物 51 の合成は, J.-S. Dung, R.W. Armstrong, O.P. Anderson, R.M. Williams, *J. Org. Chem.*, **48**, 3592 (1983); N. Baggett, P. Stribblehill, *Carbohydr. Res.*, **96**, 41 (1981)などを参考にした。
- 32) P. Allevi, M. Anastasia, P. Ciuffreda, A. Fieccchi, A. Scala, *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, **1987**, 1245
- 33) K. Katsuki, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5976 (1980)
- 34) K.C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M.E. Duggan, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6682 (1989)
- 35) K.C. Nicolaou, J. Tiebes, E.A. Theodorakis, F.P.J.T. Rutjes, K. Koide, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 9371 (1994)
- 36) W.S. Wadsworth, *Organic Reactions*, **25**, 73 (1977)
- 37) G. Stork, E. Nakamura, *J. Org. Chem.*, **44**, 4010 (1979); K.C. Nicolaou, S.R. Seitz, M.R. Pavia, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1222 (1981)など。
- 38) F. Bonadies, R. DiFabio, *J. Org. Chem.*, **49**, 1647 (1984)
- 39) J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto, A. Eschenmoser, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **10**, 330 (1971); S. Takano, K. Inomata, K. Shimizu, M. Yanase, M. Suzuki, Y. Iwabuchi, K. Sugihara, *Chem. Lett.*, **1989**, 1283
- 40) E.J. Corey, K.Y. Yi, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2289 (1992)
- 41) M. Isobe, Y. Ichikawa, T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 963 (1986)
- 42) R.W. Armstrong, J.-M. Beau, S.H. Cheon, W.J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L.D. Hawkis, H. Jin, S.H. Kang, M. Nakata, A.E. Stutz, F.X. Talamas, M. Taniguchi, J.A. Tino, K. Ueda, J. Uenishi, J.B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7525 (1989); R.W. Armstrong, J.-M. Beau, S.H. Cheon, W.J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L.D. Hawkis, H. Jin, S.H. Kang, M. Nakata, A.E. Stutz, F.X. Talamas, M. Taniguchi, J.A. Tino, K. Ueda, J. Uenishi, J.B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7530 (1989)
- 43) 合成研究は, I. Kadota, Y. Matsukawa, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, **1993**, 1638; F. Feng, A. Murai, *Chem. Lett.*, **1992**, 1587 など。最近, 全合成が Nakata らによって報告された。M. Morimoto, H. Matsushita, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6365 (1996)
- 44) O. Sato, M. Hirata, *Synlett*, **9**, 705 (1992); M. A. Soler, J.M. Palazon, V.S. Martin, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 32 (1993); M. Sasaki, A. Hasegawa, K. Tachibana, *ibid.*, **34**, 8489 (1993); T. Oka, A. Murai, *Chem. Lett.*, **1994**, 1611; M. Sasaki, M. Inoue, K. Tachibana, *J. Org. Chem.*, **59**, 715 (1994)など。
- 45) M. Sasaki, T. Nomura, M. Murata, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5023 (1994) など。
- 46) K.C. Nicolaou, K. Ajito, A.P. Patron, H. Khatuya, P.K. Richter, P. Bertinato, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 3059 (1996)
- 47) K.C. Nicolaou, M. Sato, N.D. Miller, J.L. Gunzner, J. Renaud, E. Untersteller, *Angw. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35** (8), 889 (1996)
- 48) K.C. Nicolaou, M.H.D. Postema, E.W. Yue, A. Nadin, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 10335 (1996)