

## 多環状エーテル系天然物の合成戦略

理化学研究所 有機合成化学研究室 主任研究員  
中田 忠

## 1. はじめに

近年、興味ある顕著な生物活性を有し、複雑な化学構造を持つ天然有機化合物（天然物）が報告されている。これら天然物は、その特異な化学構造から合成的にも興味深く、また天然から微量しか得られないことからその詳細な活性試験、活性発現機構の解明にとっても、有機合成化学の果たす役割は重要なものとなっている。これら化合物を化学合成するには斬新な合成戦略のもとに、かつその合成を実現する真に有用な化学反応の開発が必要であり、その合成を達成することは天然物合成分野に限らず、有機合成化学の進展、更に周辺関連分野の発展をうながすものである。

当研究室では、複雑な化学構造を有する多官能性生物活性天然物を標的化合物として合成研究を展開してきた。今回、多環状エーテル系天然物の全合成研究における我々の最近の成果について、特にその合成手法の開発に焦点を絞って紹介する。

メキシコ湾で多発する赤潮の原因種 *Gymnodinium breve* の毒ブレベトキシン B (1)<sup>1</sup> が 1981 年に単離構造決定されて以来、ヘミブレベトキシン B (2)<sup>2</sup>、イエツトキシン (3)<sup>3</sup>、マイトトキシン (4)<sup>4</sup> など数種の海洋産多環状エーテル系天然物が単離されている (図 1)。渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* の生産するマイトトキシン (4) は、生体高分子を除けば天然物として最大の分子量 (3422) を持ち、非蛋白質として最強の毒性を有していることから大きな注目を集めている。これらの天然物は、特異な *trans*-縮環多環状エーテル構造を持ち、また強力な毒性と同時にイオンチャンネルに特異的に反応する顕著な生物活性を有しており合成的にも、薬理活性の面でも極めて興味深い。

ブレベトキシン B (1) の単離構造決定の報告以来、本系天然物の合成を目指した研究が世界の化学者により挑戦されている。Nicolaou らが本系天然物合成として初めてヘミブレベトキシン B (2) の全合成に成功し<sup>5</sup>、更に 12 年の歳月をかけたブレベトキシン B (1) の全合成が 1995 年に報告され<sup>6</sup>、ついでブレベトキシン A の全合成が達成された<sup>7</sup>。その後、山本ら<sup>8</sup> 及び我々<sup>9</sup> がヘミブレベトキシン B (2) の全合成を達成し、森ら<sup>10</sup> 及び Rainier ら<sup>11</sup> がその形式全合成を報告した。また、ごく最近、平間らは 12 年の努力の末にシガトキシン CTX3C の最初の全合成に成功している<sup>12</sup>。

我々は、多環状エーテル系天然物の強い生物活性に関する興味と同時に、合成化学的にもその立体選択性、効率性において解決しなければならない問題点を多く含んでいると考えその合成研究に着手した。

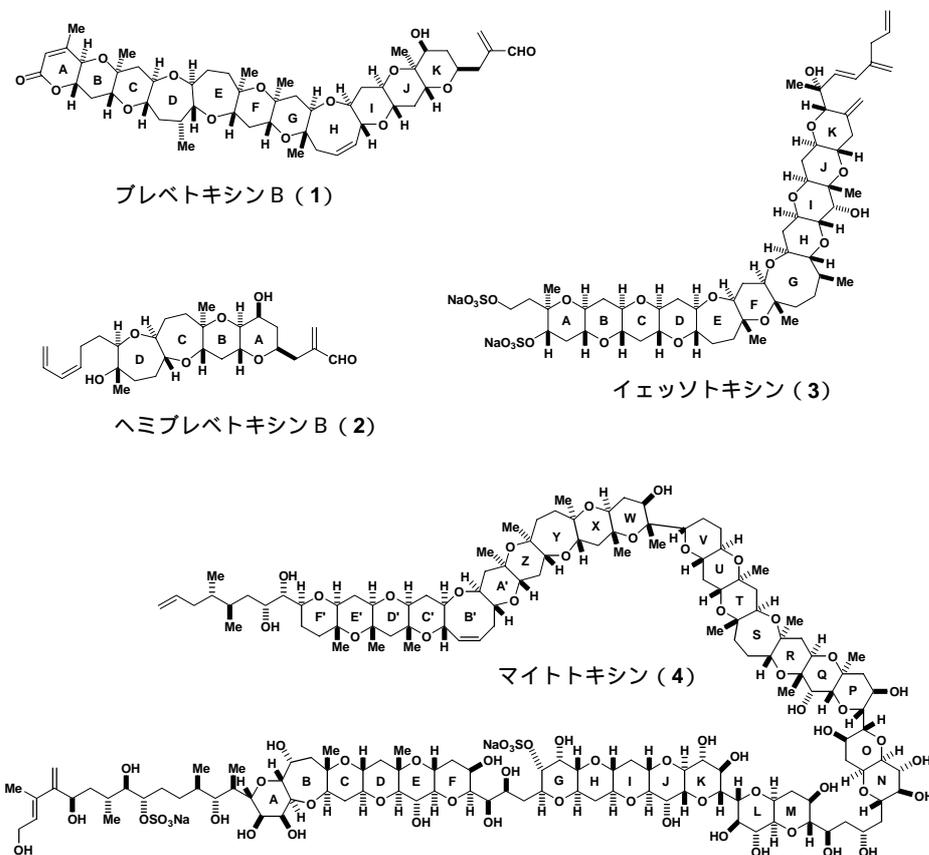


図1 海洋産多環状エーテル系天然物

## 2. 転位 - 環拡大反応

海洋産多環状エーテル系天然物の合成において、まず解決しなければならない最も重要な課題はその基本構成単位である 2,3-*trans*- 環状エーテル iii の構築である (図 2)。その直截な合成法の一つはエポキシアルコール i のエンド環化であると考えられる。またこの反応は生合成経路とも考えられている。しかし、Baldwin 則から予測されるように、この環化反応は通常エキソ環化反応が進行し、エーテル ii が生成する。そこで、我々はこのエーテル ii の側鎖水酸基を脱離することによる転位 - 環拡大により目的とする iii を得ようと考えた。

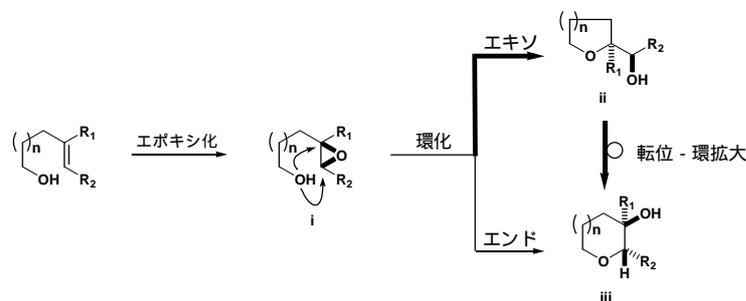


図2 2,3-*trans*-環状エーテルの合成戦略

既にラサロシドA全合成<sup>13</sup>において5員環エーテルの6員環エーテルへの転位 - 環拡大反応を見いだしているが、本反応を更に詳細に検討することとした。エポキシ化及びエキソ環化をへて得たメシレート **5a**, **7a** を反応基質として環拡大反応を検討した (図3)。メシレート **5a**, **7a** をラサロシドA全合成と同様な反応条件 ( $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ , アセトン中還流) に付すと、転位 - 環拡大反応が進行し求める **6**, **8** が得られたがその収率はそれぞれ46%, 17%と低収率であった。種々反応条件を検討した結果  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$  存在下 酢酸 - 水溶液中還流すると、環拡大した6及び7員環エーテル **6**, **8** がそれぞれ高収率で得られることを見いだした<sup>14a</sup>。

更に我々は別の研究課題を進展中、モノクロロメタンスルホネート(モノクレート)が優れた脱離能を有し、2級水酸基の反転など各種反応に極めて有効であることを見いだした<sup>15</sup>。そこで上記転位 - 環拡大反応においてメシレートの代わりにモノクレート **5b**, **7b**, **9b** を用いたところ、より温和な条件 (室温, 50-80 ) で反応が速やかに進行し、より効率的な環拡大反応を開発することができた<sup>14</sup>。本反応はヘミプレトキシシンB (**1**) のCD環構築に有効に利用された (後述)。また、この環拡大反応を繰り返すことによりマイトトキシシン (**4**) のST環及びXY環の合成ができた<sup>16</sup>。

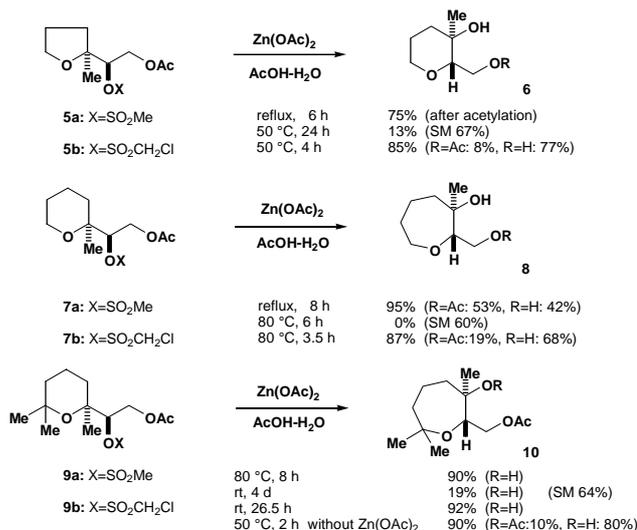


図3 転位 - 環拡大反応

本反応の反応機構を解明すべく、可能な4種の立体異性体を合成しその転位反応を検討した(図4)<sup>17</sup>。その結果、この転位-環拡大反応は立体特異的であり、オキソニウムイオンを経由して反応が進行していると考えられる。オキソニウムイオンが形成しづらい基質では、別のコンホメーションからの転位-開環反応が進行しケトン体が生成した。

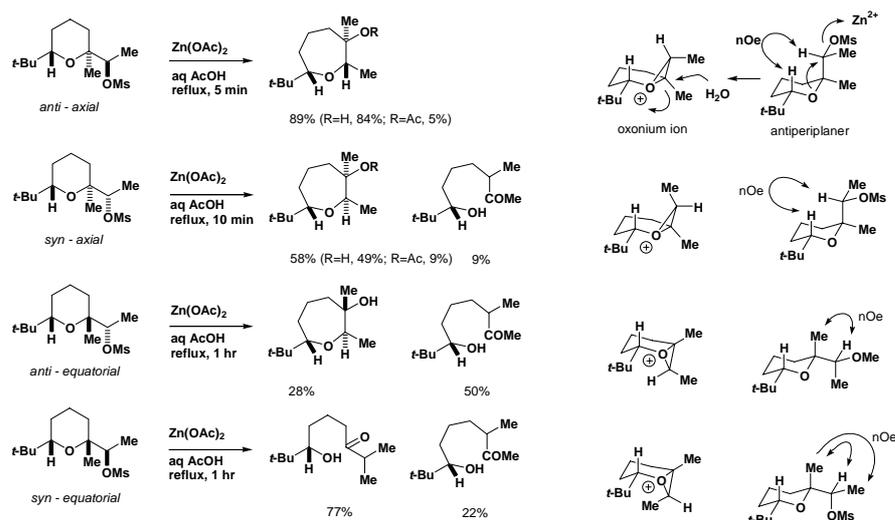


図4 4種の立体異性体の転位反応

### 3. スチリルエポキシドのエンド環化反応

ヘミプレベトキシン B (2) の B 環構築のためにエーテル **ii** ( $R_1 = H$ ) の転位反応を試みたが(図2),  $R_1 = H$  の場合、望む環拡大反応は収率良く進行しないことが判明した<sup>18</sup>。そこで、直接エンド環化反応により B 環を構築することとした。既に、Nicolaou らはエポキシ基の隣にビニル基を配置した **i** ( $R_1 = H, R_2 = CH_2$ ) を酸処理すると、エンド環化が選択的に進行し目的の 2,3-*trans*-**iii** が生成することを報告していた<sup>19</sup>。しかし、本手法をヘミプレベトキシン B (2) の B C 環構築のためにモデル化合物 **11** ( $R=H$ ) に応用したが(図5), 目的とする 6-エンド環化体 **12** ( $R=H$ ) を選択性良く得ることはできなかった (**12:13** = 1:1)<sup>20</sup>。

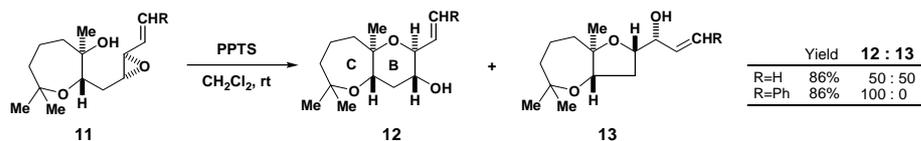


図5 B C 環構築のモデル反応

そこで、本反応を改良すべくエポキシ基の隣りにスチリル基を配置させたスチリルエポキシド **14** の環化反応を検討した( 図 6 )。スチリル基の位置及び立体選択性への効果は予想以上に高く、**14** を酸処理( CSA または PPTS )あるいは塩基( NaH, DMSO )処理すると求めるエンド環化反応のみが進行し、2,3-*trans*-**15** が立体選択的に得られることが判明した<sup>21</sup>。なお、エポキシド **16** では5-エキソ環化体のみが生成し、ビニルエポキシド **17** も5-エキソ及び6-エンド環化体の混合物を与えたことから、スチリル基の regio-controller としての能力は極めて高いものであった。本反応を用いるとモデル化合物 **11** ( R = Ph ) は完全な6-エンド環化で進行し、求める B C 環 **12** ( R = Ph ) のみを立体選択的に与えた( 図 5 )<sup>20</sup>。

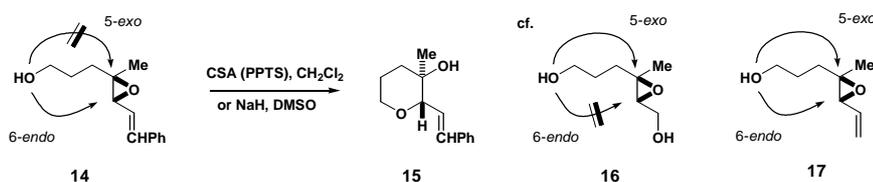


図 6 スチリルエポキシドのエンド環化反応

#### 4. ヘミプレベトキシシン B (2) の全合成

*Gymnodinium breve* の生産する毒素ヘミプレベトキシシン B (2) は、10 個の不斉中心を有する特異な 4 環性 6, 6, 7, 7 環状エーテル骨格と、側鎖に Z-ジエン、 $\alpha$ -ビニルアルデヒド構造を有している。

これらの開発した手法を駆使してヘミプレベトキシシン B (2) の全合成を計画した。C D 環は相対的に同じ立体配置を有していることから、ii の iii への環拡大反応 ( $R_1 = \text{Me}$ ) により構築できると考えられる。我々は当初からこの全合成における鍵反応として、C D 環の構築を段階的ではなく一段階で効率的に構築したいと考えていた。即ち、6, 6 員環エーテルのダブル環拡大反応により一挙に C D 環に相当する 7, 7 員環エーテルを構築しようとするものである。

ゲラニオールより Sharpless の不斉エポキシ化をへて 6, 6 員環エーテル **18** を合成した。当初開発したメシレートを用いる環拡大反応は、反応は進行するものの低収率でそれ以上全合成を進めるのは困難であり 1 年ほどの研究停滞を余儀なくされた。しかし、後に改良したモノクレートを用いる方法によりこの困難を克服することができた。即ち、ジオール **18** をビスモノクレートとし、 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$  を作用させるとダブル転位-環拡大反応が高収率で進行し求める 7, 7 員環エーテル **19** を立体選択的に得ることができた( 図 7 )。B 環の構築には、開発したスチリルエポキシドの 6-エンド環化反応を適用した。Sharpless 不斉エポキシ化をへて導いたスチリル  $\alpha$ -エポキシド **20** に CSA を作用させると B 環に相当する 6 員環エーテル **21** を立体選択的に得ることができた。A 環をラクツールとして構築し、側鎖 (Z)-ジエン部を導入後、**22** に TMSOTf 存在下、 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_2\text{OAc})\text{CH}_2\text{TMS}$  を作用させると一挙に側鎖 4 炭素ユニットが立体選択的 ( $\beta$ -axial) に導入された。アセテートを加水分解しアリルアルコールを得、最後に  $\text{MnO}_2$  で酸化しヘミプレベトキシシン B (2) を合成することができた。ここに他のグループとは全く異なる極めてユニークな合成ルートによる全合成が達成された。

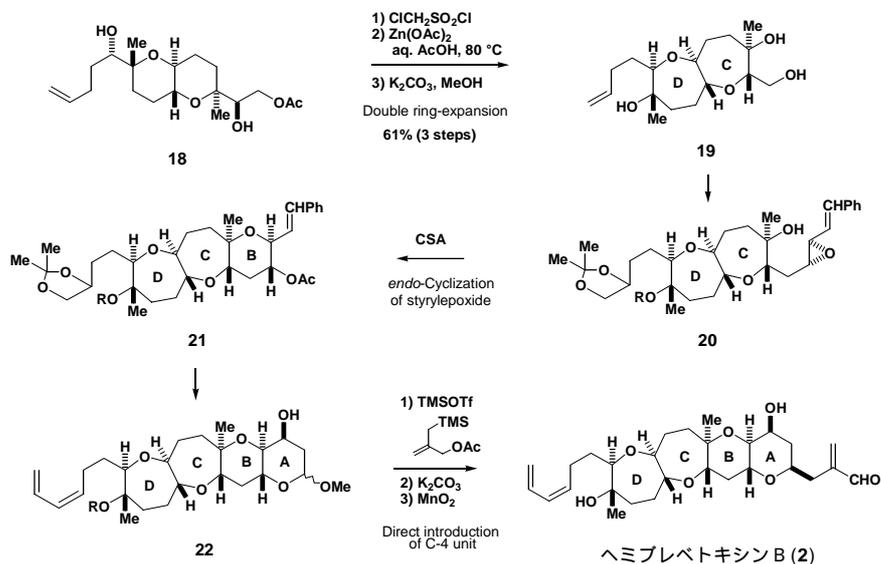


図7 ヘミプレボトキシシン B (2)の全合成

さて、ヘミプレボトキシシン B (2) の全合成に成功したが、より大きな分子であるプレボトキシシン B (1) 等の全合成を達成するためには更に効率的合成法の開発が必要であった。そのために、これまでと全く異なる発想でのより画期的合成戦略の開発を行うこととした。

## 5. $\text{SmI}_2$ による還元的環化反応

### 5.1 繰返し型合成

これまで開発した合成法はエポキシドの開環による C - O 結合の形成をへていることから、新たに C - C 結合の形成で多環状エーテル iv を構築できないかと考えた。逆合成的に C - C 結合を点線部位で切断すると重要前駆体として vi が浮かびあがってくる。vi の C - C 結合は分子内にアルデヒドと  $\beta$ - アルコキシアクリレートを有する vii の環化反応で構築できると考えた。vii は、エステル viii から構築可能であろう。この vii の環化反応が求める vi を立体選択的に与えるなら、生成物は出発基質 viii と同じ構造を有しているので同様な一連の反応の繰返しにより次々とエーテル環が構築でき多環状エーテル iv が合成できると考えられる。AIBN 存在下、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  による vii のラジカル環化が報告されていたが、立体選択性は高くなく、かつ主生成物は我々の望む *trans*-体 vi ではなく相当する *cis*-体が主生成物であった (*cis:trans* = 65:35)<sup>22</sup>。我々は、この環化反応に  $\text{SmI}_2$  を用いるラジカル還元的環化反応が有効に働くだろうと予想した。

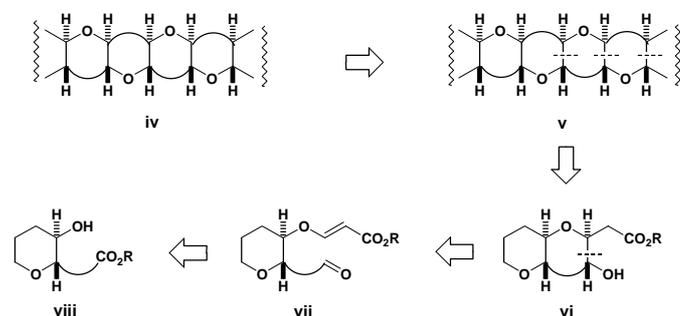


図8 *trans*-縮環多環状エーテルの繰返し型合成戦略

まず、テトラヒドロピラン **23** とエチルプロピオレートとのヘテロ Michael 反応，続く脱チオアセタール化により反応基質となるアルデヒド **24** を合成した(図9)。 ついで，**24** に THF 中，MeOH 存在下 2 等量の  $\text{SmI}_2$  を作用させると，望む 2,6-*syn*-2,3-*trans*- 配置を有する 6 員環エーテルが構築され，2 環性エーテル **25** が単一生成物として得られた<sup>23</sup>。本反応は 7 員環エーテルの構築にも有効で，アルデヒド **26** に室温下  $\text{SmI}_2$  を作用させると求める環化反応が進行すると同時にラクトン化が生じ，2,7-*syn*-2,3-*trans*- オキセパン **27** を立体選択的に得ることができた。

本環化反応は，まず  $\text{SmI}_2$  による一電子還元で生成したケチルラジカルが  $\text{Sm(III)}$  とエステルとのキレーション遷移状態 (A-1) をへて，立体選択的に C-C 結合が形成し A-2 が生成する。 ついで 2 等量目の  $\text{SmI}_2$  により A-2 のラジカルがアニオンに還元され，MeOH によるプロトネーション化により **25** が生成したと考えられる。 オキセパン **27** もキレーション遷移状態 B をへて立体選択的に生成したと考えられる。

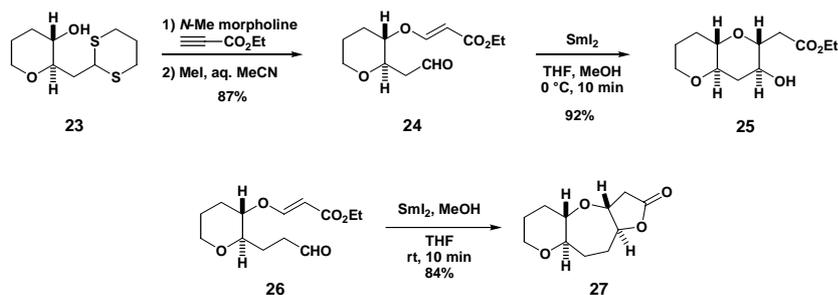
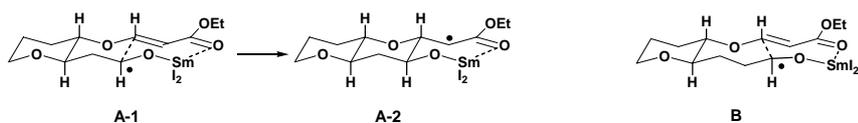


図9  $\text{SmI}_2$  による立体選択的環化反応



本反応は、鎖状化合物からでも立体選択的に2,3-*trans*-環状エーテルが得られることから、その完全な立体選択性発現にはSm(III)とエステル基とのキレーションが重要な役割を果たしていることが明らかである<sup>24</sup>。

一方、SmI<sub>2</sub>を用いる各種の反応はHMPAの添加により反応が促進されることがよく知られている。上記環化反応にHMPAを加えると生成物は全く異なる化合物を与えた(図10)。即ち、24のTHF-HMPA(3:1)溶液中、SmI<sub>2</sub>を作用させると2,6-*syn*-2,3-*cis*-及び2,6-*anti*-2,3-*trans*-テトラヒドロピラン28、29が生成した。また、26も2,7-*syn*-2,3-*cis*-オキセパン30のみを生成した。これは、HMPAがSm原子に配位し、キレーション遷移状態をとれず、それぞれ遷移状態C、D及びEをへて反応が進行したと説明できる。

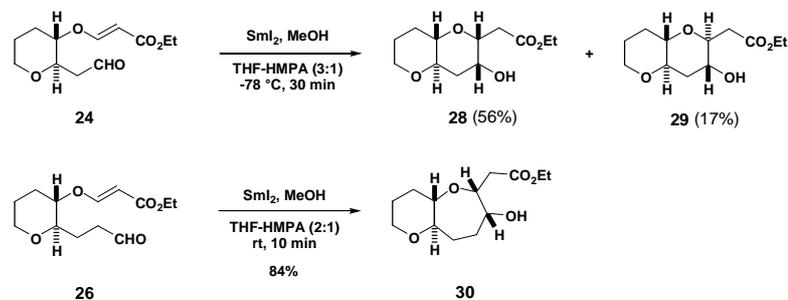
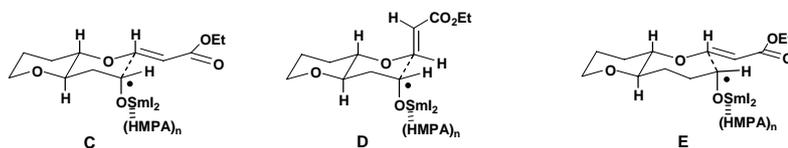


図10 HMPA存在下のSmI<sub>2</sub>による環化反応



SmI<sub>2</sub>による還元的環化反応が完全な立体選択性で求める*trans*-体を与えたことから、更に本反応を基盤とする多環状エーテルの繰返し型合成法を確立することとした(図11)。エステル25をDIBAL還元、チオアセタール化により出発物質23に相当する31に変換できた。更に同様な一連の反応を繰返すことにより3環性エーテル33および4環性エーテル35を立体選択的、高収率で得ることができた。

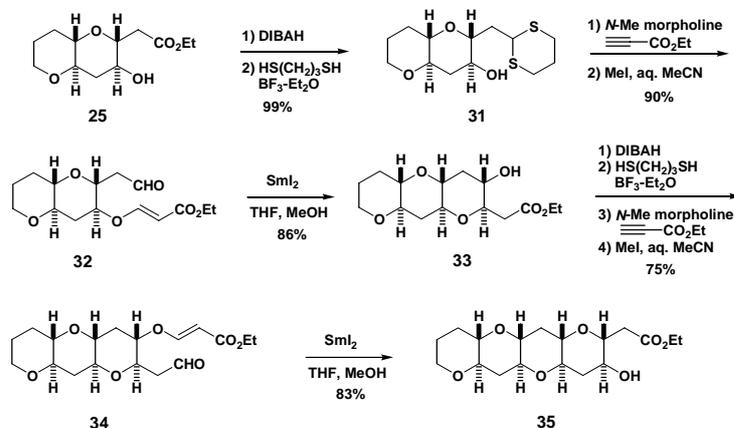


図 11 *trans*-縮環 4 環性エーテルの繰返し型合成

本繰返し型合成法により 6, 7, 6 員環エーテル 37 及び 6, 7, 7, 6 員環エーテル 39 も立体選択的かつ効率的に合成できた (図 12)。

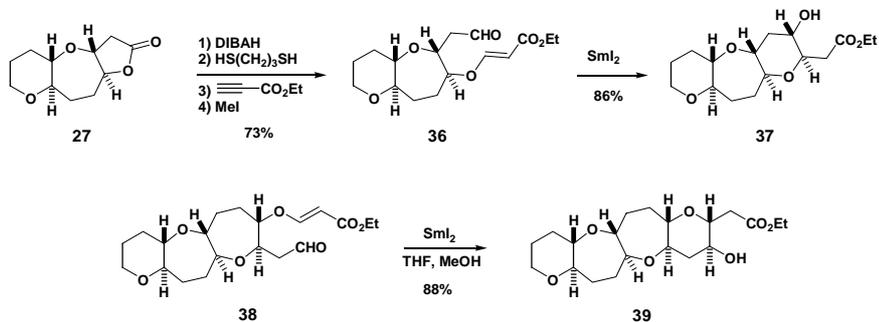


図 12 *trans*-縮環多環状エーテルの合成

$\text{SmI}_2$  を用いる環化反応は、核間メチル基を有するエーテル環構築 (40, 41, 42, 43) にも有効である (図 13)。また、1,3-*di*axial メチル基を有するエーテル環の合成にも有効で、44 に  $\text{SmI}_2$  を作用させるとマイトキシンの C'D' 環に相当するエーテル 45 を収率 99% で与えた (図 14)<sup>25</sup>。即ち、1,3-*di*axial メチル基の立体障害を克服して、キレーション遷移状態 F をへて環化反応が進行したことになる。これは 1,3-*di*axial メチル基を有するエーテル環の直截な合成の初めての例である。

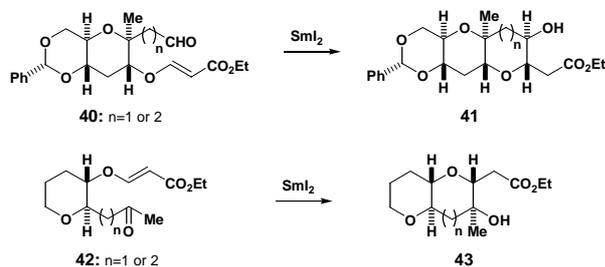


図13 核間メチル基を有する環状エーテルの合成

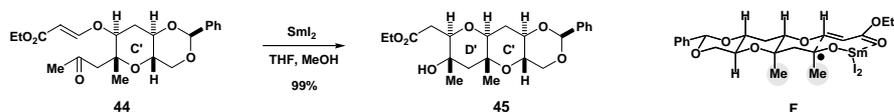


図14 1,3-*diaxial*メチル基を有する環状エーテルの合成

以上、 $SmI_2$  を用いる環化反応は種々のタイプのエーテル環を容易に合成できることから、多環状エーテル化合物の一般的合成法として極めて有効であると期待できる。

## 5.2 2 方向型合成

$SmI_2$  による環化反応を基盤とする繰返し型合成は、各工程とも極めて簡便な反応であることから、本手法は2方向型合成法にも効果的に使用できると期待できた。事実、 $C_2$ -対称ジオール46へのダブル Michael 反応は収率よく進行し、ジチオアセタールの脱保護で得たビスアルデヒド47に $SmI_2$ を作用させると、ダブル環化反応が立体選択的に進行し3環性エーテル48を一挙に得ることができた(図15)。更に、同様な手法の繰返しによりビスアルデヒド49に導き、再び $SmI_2$ を作用させるとダブル環化が同様に進行し5環性エーテル50を短工程で合成することができた<sup>26</sup>。ここに、極めて効率的な2方向型合成法の開発に成功した。本手法は現在、プレベトキシシンB(1)及びイエットキシシン(3)の合成に効果的に用いられている。

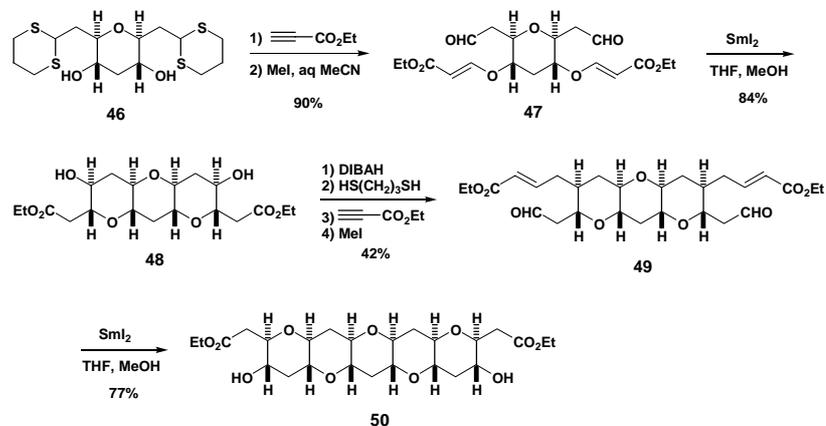


図15 2方向型合成

## 6. 収束型合成

多環状エーテル系天然物の効率的合成には収束型合成法が不可欠である。我々は、最も効率的な収束型合成法として、二つのエーテル環 **ix** 及び **x** をアセチリド経由で結合後、ジケトン **xi** に導き、その分子内ケタール化により 6, 6 員環ジケタール **xii** が得られるなら、その還元により一挙に *trans*-縮環 6, 6, 6, 6 員環エーテル **xiii** が得られると考えた (図 16)。問題は、このケタール化の段階で **xii** の他に 5, 5 員環ジケタール **xiv** 及び 5, 6 員環スピロケタール **xv** が得られる可能性があることである。ab initio 計算の結果は目的の **xii** が最も生成熱エネルギーが低くその生成の可能性を示した。この結果に力を得て、実際の合成研究を開始した。

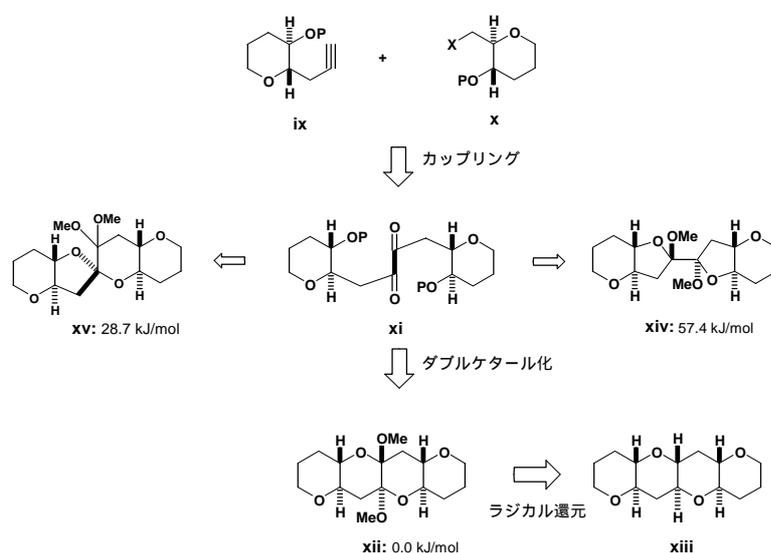


図 16 *trans*-縮環多環状エーテルの収束的合成戦略

アセチリド **51** とトリフェート **52** を結合した後、得られた **53** のルテニウム酸化によりジケトン **54** を収率良く得ることができた (図 17)。ジケトン **54** に MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中、CSA, CH(OMe)<sub>3</sub> を作用させダブルケタール化を試みると、反応途上いくつかのスポットが現れるが最終的に一つの生成物に収束し、望む 6, 6 員環ジケタール **55** が定量的に生成した。ついで、**55** に TMSOTf 存在下、Et<sub>3</sub>SiH を反応させるとジケタールが立体選択的に還元され、目的とする *trans*-縮環 4 環性エーテル **56** を得ることができた。ここに、アセチリド **51** より 4 行程、通算収率 75% と極めて効率的な収束型合成法を開発することができた<sup>27</sup>。

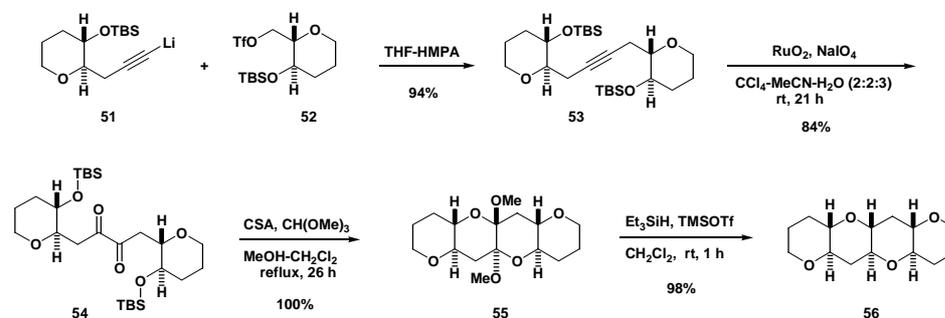


図 17 *trans*-縮環エーテルの収束的合成

## 7. おわりに

プレベトキシン B (1) に代表される多環状エーテル系天然物の合成を目指して、効率的な種々の環状エーテル合成法の開発に成功した。特に、 $\text{SmI}_2$  を用いるラジカル環化反応はエーテル環合成の一般的手法として利用できることが高く期待できる。実際、本手法は、他グループによってもエーテル環構築に有効に利用されている<sup>28</sup>。

我々は現在、これらの開発した反応を駆使した海洋産多環状エーテル系天然物の全合成研究を展開している。既に環拡大反応、スチリルエポキシドのエンド環化反応、 $\text{SmI}_2$  環化反応を基盤としてプレベトキシン B (1) の A B C 環、E F G 環、及び I J K 環の立体選択的合成を報告した<sup>29</sup>。現在更に、 $\text{SmI}_2$  環化反応を用いる繰返し型及び 2 方向型合成戦略を駆使して、より効率的な A B C D E F 環及び I J K 環の合成を既に達成し、それらの結合による 1 の全合成を目指している<sup>30</sup>。また、 $\text{SmI}_2$  環化反応及び収束型合成法を基盤とするイエツトキシン (3) の A B C D E F 環の合成、 $\text{SmI}_2$  環化反応を駆使してマイトトキシン (4) の C' D' E' F' 環の合成<sup>25</sup> 及び W X Y Z A' 環の合成<sup>30</sup> を達成している。これら開発した合成手法を基盤として、海洋産多環状エーテル系天然物の全合成研究、各種誘導体合成による生物活性発現機構の解明が飛躍的に進展することを期待している。

## 参考文献

1. Y.-Y. Lin, M. Risk, S. M. Ray, D. Van Engen, J. Clardy, J. Golik, J. C. James, and K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6773.
2. A. V. K. Prasad and Y. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6476.
3. (a) M. Satake, K. Terasawa, Y. Kadowaki, and T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5955. (b) H. Takahashi, T. Kusumi, Y. Kan, M. Satake, and T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7087.
4. (a) M. Murata, T. Iwashita, A. Yokoyama, M. Sasaki, and T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6594. (b) M. Murata, H. Naoki, T. Iwashita, S. Matsunaga, M. Sasaki, A. Yokoyama, and T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 2060. (c) M. Murata, H. Naoki, S. Matsunaga, M. Satake, and T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 7089. (d) M. Satake, S. Ishida, T. Yasumoto, M. Murata, H. Utsumi, and T. Hinomoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 7019. (e) M. Sasaki, N. Matsumori, T. Maruyama, T. Nonomura, M. Murata, K. Tachibana, and T. Yasumoto, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1672. (f) T. Nonomura, M. Sasaki, N. Matsumori, M. Murata, K. Tachibana, and T. Yasumoto, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1675. (g) W. Zheng, J. A. DeMattei, J. -P. Wu, J. J. -W. Duan, L. R. Cook, H. Oinuma, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7946.
5. (a) Nicolaou, K. C.; Reddy, K. R.; Skokotas, G.; Sato, F.; Xiao, X.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7935. (b) Nicolaou, K. C.; Reddy, K. R.; Skokotas, G.; Sato, F.; Xiao, X.-Y.; Hwang, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3558.
6. (a) K. C. Nicolaou, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, M. Sato, J. Tiebes, X. -Y. Xiao, C. -K. Hwang, M. E. Duggan, Z. Yang, E. A. Couladouros, F. Sato, J. Shin, H. -M. He, and T. Bleckman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10239. (b) K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, and E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10252.
7. K. C. Nicolaou, Z. Yang, G.-Q. Shi, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, and P. Gartner, *Nature*, **1998**, *392*, 264.
8. (a) I. Kadota, P. Jung-Youl, N. Koumura, G. Pollaud, Y. Matsukawa, and Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5777. (b) I. Kadota and Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6597.
9. (a) M. Morimoto, H. Matsukura, and T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6365. (b) T. Nakata, S. Nomura, H. Matsukura, and M. Morimoto, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 217 (c) T. Nakata, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **1998**, *56*, 940.
10. (a) Y. Mori, K. Yaegashi, and H. Furukawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4557. (b) Y. Mori, K. Yaegashi, and H. Furukawa, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6200.
11. J. D. Rainier, S. P. Allwein, and J. M. Cox, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1380.
12. M. Hirama, T. Oishi, H. Uehara, M. Inoue, M. Maruyama, H. Oguri, and M. Satake, *Science*, **2001**, *294*, 1904.
13. T. Nakata, G. Schmid, B. Vranesic, M. Okigawa, T. Smith-Palmer, and Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2933.
14. (a) T. Nakata, S. Nomura, and H. Matsukura, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 213. (b) N. Hori, K. Nagasawa, T. Shimizu, and T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2145.
15. (a) T. Shimizu, S. Hiranuma, and T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6145. (b) T. Shimizu, T. Ohzeki, K. Hiramoto, N. Hori, and T. Nakata, *Synthesis*, **1999**, 1373.
16. (a) K. Nagasawa, N. Hori, R. Shiba, and T. Nakata, *Heterocycles*, **1997**, *44*, 105. (b) T. Nakata, S. Nomura, and H. Matsukura, *Chem. Pharm. Bull.*, **1996**, *44*, 627.
17. Y. Sakamoto, H. Koshino, and T. Nakata, *Heterocycles*, **2002**, *56*, 177.
18. K. Nagasawa, N. Hori, H. Koshino, and T. Nakata, *Heterocycles*, **1999**, *50*, 919.
19. K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, P. K. Somers, and C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5330.
20. H. Matsukura, M. Morimoto, and T. Nakata, *Chem. Lett.*, **1996**, 487.

21. H. Matsukura, M. Morimoto, H. Koshino, and T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5545.
22. E. Lee, J. S. Tae, Y. H. Chong, Y. C. Park, M. Yun, and S. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 129.
23. (a) N. Hori, H. Matsukura, G. Matsuo, and T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2811. (b) N. Hori, H. Matsukura, and T. Nakata, *Org. Lett.*, **1999**, 1, 1099. (c) G. Matsuo, N. Hori, and T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 8859.
24. G. Matsuo, H. Kadohama, and T. Nakata, *Chem. Lett.*, **2002**, in press.
25. Y. Sakamoto, G. Matsuo, H. Matsukura, and T. Nakata, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2749.
26. H. Matsukura and T. Nakata, in preparation.
27. G. Matsuo, H. Hinou, H. Koshino, T. Suenaga, and T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 903. なお, 同様な合成戦略が他グループからも報告された。(a) K. Fujiwara, H. Morishita, K. Saka, and A. Murai, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 507. (b) Y. Mori, S. Mitsuoka, and H. Furukawa, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 4161.
28. (a) I. Kadota, C. Kadowaki, H. Takamura, and Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6199. (b) Y. Nagumo, H. Oguri, Y. Shindo, S. Sasaki, T. Oishi, M. Hiramata, Y. Tomioka, M. Mizugaki, and T. Tsumuraya, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 2037. (c) H. Takakura, K. Noguchi, M. Sasaki, and K. Tachibana, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 1090.
29. (a) G. Matsuo, H. Matsukura, N. Hori, and T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 7673. (b) G. Matsuo, N. Hori, H. Matsukura, and T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 7677. (c) H. Matsukura, N. Hori, G. Matsuo, and T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 7681.
30. 未発表データ。

---

**執筆者紹介** 中田 忠 (なかた ただし) 理化学研究所 有機合成化学研究室 主任研究員。  
薬学博士。

[ ご経歴 ] 1967年北海道大学薬学部薬学科卒。1969年北海道大学大学院薬学研究科修士課程修了。理化学研究所研究員, 副主任研究員を経て, 1992年より現職。1992年より埼玉大学大学院客員教授を兼任。1985年日本薬学会奨励賞, 2001年日本薬学会賞を受賞。

[ ご専門 ] 有機合成化学, 天然物合成化学。