薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
104(7) 731-752 (1984)

トリカブト塩基 Isodelphinine 並びに Penduline の部分合成

坂井進一郎,* 高山広光, 山口啓一, 井手紀子, 岡本敏彦¹⁾

千葉大学薬学部

Partial Synthesis of Isodelphinine and Penduline

SHIN-ICHIRO SAKAI,* HIROMITSU TAKAYAMA, KEIICHI YAMAGUCHI,
NORIKO IDE, and TOSHIHIKO OKAMOTO

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University,
1-33 Yayoi-cho, Chiba

(Received January 30, 1984)

Formal total syntheses of isodelphinine (3)⁸⁾ and penduline (50)⁴⁾ was achieved.

Isodelphonine (19), an alkamine of 3, was synthesized by the following two routes from chasmanine (1), which had already been synthesized²⁾ by Wiesner *et al.*

Des-*N*-ethyl-diacetylchasmanine (8) was derived from 1 by the known method,^{10,11)} and des-*N*-ethyl-*N*-formyl-14-acetyl-8,15-epoxychasmanine (12) was synthesized *via* intermediates, des-*N*-ethyl-*N*-formyl-diacetylchasmanine (9) and des-*N*-ethyl-*N*-formyl-8,15-dehydro-14-acetylchasmanine (10). Des-*N*-ethyl-*N*-formyl-14-acetyl-15-hydroxychasmanine (16) was obtained by epoxy-ring opening reaction of 12.

LiAlH₄ reduction of 16 gave rise to 15-*epi*-isodelphonine (17), whose structure was confirmed by X-ray analysis, so that the introduced C₁₅-OH group of 16 was β configuration. In order to invert this C₁₅-OH group, oxidation-reduction procedure was used. Des-*N*-methyl-*N*-formyl-14-acetyl-15-dehydroisodelphonine (18) was obtained by Swern's oxidation of 16. LiAlH₄ reduction of 18 gave rise to isodelphonine (19) and 15-*epi*-isodelphonine (17). Thus we have succeeded in the introduction of 15- α -hydroxy group into chasmanine (1).

The improved route to isodelphonine (19) was also studied. Compound (8) was methylated to give des-*N*-ethyl-*N*-methyl-diacetylchasmanine (42). Pyrolysis of 42 gave des-*N*-ethyl-*N*-methyl-8,15-dehydro-14-acetylchasmanine (43), which was oxidized with OsO₄ to give 14-acetyl-15-*epi*-isodelphonine (44). Compound (44) was also oxidized by Swern's method to give 14-acetyl-15-dehydro-isodelphonine (45). Reduction of 45 with LiAl(OCH₃)₃H at -70°C gave rise to isodelphonine (19) exclusively.

And then, isodelphinine (3) was derived from isodelphonine (19) *via* intermediates, 14-benzoylisodelphonine (46), 14-benzoyl-15-trichloroethoxycarbonyl-isodelphonine (48) and 8-acetyl-14-benzoyl-15-trichloroethoxycarbonyl-isodelphonine (49).

Penduline (50) was also synthesized from chasmanine (1) by use of the latter method.

Keywords—diterpenoid alkaloid; chemical conversion; chasmanine; isodelphinine; isodelphonine; 15-*epi*-isodelphonine; X-ray analysis; penduline; *Aconitum Miyabei*; *Aconitum pendulum*

日本産アコニト属植物に含まれる低毒性アルカロイド類は炭素 20 ケを基本骨核とするジテルペンアルカロイド“kobusine”類と炭素 19 ケを基本骨核とする変型ジテルペンアルカロイド“chasmanine (1)”類の 2 群に区別出来るが両群共にその絶対配置は (-) kaurene 系である。特に 1 に水酸基, アセチル基並びにベンゾイル基が更に導入された aconitine (2) が猛毒アルカロイドの代表として良く知られている。1 はカナダの Wiesner ら²⁾により完全合成がなされているが 2 の合成は未だなされていない。

Isodelphinine (3) は樺太産トリカブト *Aconitum Miyabei* NAKAI より得られた猛毒塩基の一種であり, 最近スペクトルデータの解析より, その化学構造式が提出された。³⁾ 又, penduline (4) は中国産トリカブト *A. pendulum* より得られた塩基で同じくスペクトル分析より 3,13-deoxyaconitine としてその推定構造式が提出された。⁴⁾

Chart 1

1 は先に報告した⁵⁾ ごとく、北海道産エゾトリカブト *A. yessoense* NAKAI の主成分の 1 つであり、比較的入手が容易である。我々は 1 を出発原料として、更に酸素官能基が増加した天然トリカブト塩基を合成する目的で本研究に着手した。本研究⁶⁾ 並びに先に我々による嶺岡山産トリカブト成分に含まれる 15- α -hydroxyneoline (6a) の部分合成の報告⁷⁾ とほぼ同時期に C₁₅ 位へ水酸基を導入する類似の方法が発表された。これらは Chart 2 に示すごとく delphysine (8,4-diacetylnesoline) (5) から 15- β -hydroxyneoline (6b) (nagarine,⁸⁾ crassicaulisine⁹⁾ の合成であるが、C-15 位の α -水酸基への変換、8, 14 位へのアシル化は含まれていない。

Chart 2

3 の合成を完成させるためには、1 の N-Et 基を N-Me 基に変換すること、C₁₅ α 位へ水酸基を導入すること、更に C₈, C₁₄ 位の水酸基を選択的にアシル化することが必要である。

まず、C₈, C₁₅ 位に二重結合を形成し、これを手がかりに C₁₅ 位に水酸基を導入する計画をたてた。二重結合からトランスジオールを合成する手段は種々知られているが、これら酸化反応に対して三級窒素を保護する目的で、N-Et 基を N-formyl 基とすることとした。N-Formyl 基は後に必要な N-Me 基に変換できる。以下 Chart 3 に従い中間体 (エポキシ誘導体) (12) を合成した。まず 1 を Ac₂O-*p*-TsOH にて処理し、8,14-diacetate (7)¹⁰⁾ (¹H-核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR); δ 4.75 (1H, t, *J*=4.5 Hz, C₁₄ β H)) を収率 81% 得、これを水性アセトン中、KMnO₄ 酸化¹¹⁾ し、des-N-Et 体 (8) を収率 89% で得た。本品は ¹H-NMR にて N-Et 基が消失したこと、赤外線吸収スペクトル (IR) にてアミド、イミンなどの吸収が見られないことよりその構造を確認した。この NH 体 (8) を Ac₂O 存在下¹²⁾ HCO₂H 中、室温にて 2.5 時間処理し、N-formyl 体 (9) を結晶収率 72% で得た。本品 (mp 180–182°C) は IR において、1655 cm⁻¹ にアミドの吸収を、また ¹H-NMR において δ 8.02 (1H, s) に N-CHO のシグナルを示す。次いで C₈, C₁₅ 位に二重結合を導入するため 9 を熱分解することとした。C₈ 位に

Chart 3

アセトキシ基を有するアコニットアルカロイドは C_8 – C_{15} 位の方向で容易に脱酢酸することが知られている。¹³⁾ しかしながら N-formyl 体 (9) の熱分解は Table I に示すようにその質量スペクトル (MS) のフラグメントの強度において、安定な分子イオンを base peak として示し、反応性が低いことが推定出来る。事実 9 では反応性が低く、また、副反応を伴って反応が進行することがわかった。一方、N-Et 基、N-Me 基を持つ 7, 42 などでの同一の熱分解反応の場合は、容易に高収率で C_8 – C_{15} 二重結合体が得られた。これらの事実は、アコニットアルカロイドの熱分解が Chart 4 に示した窒素の電子の寄与により反応が進行し易くなっていることを強く支持している。

TABLE I. Comparison of Mass Spectra of Compounds (9), (42) and (28)

	N-CHO (9)	N-Me (42)	Mesaconitine (28)
Intensity (%)			
M^+	100	1.5	2
$M^+ - \text{OMe}$	10	100	50
$M^+ - \text{OMe} - \text{AcOH}$	42	27	100

Direct inlet system (chamber voltage 70 eV).

Chart 4

N-Formyl 体 (9) に関して種々の反応条件を検討した結果、①一回の反応操作には 50 mg 前後のサンプルを使用する、②反応装置 (約 100 ml のナスフラスコ) の壁に出来るだけ薄い均一層として付着させる、③外浴 200°C にて 1–1.5 mm Hg で 30 分間加熱する、という方法が最もよい結果を与えることがわかり、収率 79% で C_8 , C_{15} 二重結合体 (10) を得た。本品は MS にて m/z 475 に M^+ を示し、 $^1\text{H-NMR}$ にて δ 5.70 に 1H, d, $J=6$ Hz で C_{15} 位の水素を示すことよりその構造を確認した。上記の反応条件が満されなかった時に生成する副生成物 (11) は、元素分析より $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_8$ を示し、 $^1\text{H-NMR}$ にて 3 ケの OCH_3 基と 2 ケの OAc 基の存在を認め、他に分子内に二置換二重結合の存在がデカップル法により明らかになった。これらの事より、本化合物は反応系で生成した AcOH により転位反応を起こした 11 と推定した (Chart 5)。

このようにして得た 10 の二重結合を利用してトランスジオールを合成するためにまず Prevost 反応¹⁴⁾を試みた。安息香酸銀とコードあるいは酢酸銀とヨードを用い種々条件を検討したが、目的としたトランスジオール体

NMR にて δ 4.08 に doublet, $J=8$ Hz で, C_{15} 位の新生した水酸基のつけ根の水素が観測される. 立体モデル上, D 環をイス型とすると, C_{15} - α -OH 配置の場合, C_{15} - β -H と C_{16} - α -H との結合定数はカープラスの式²¹⁾より $J=9-10$ Hz と予想され, 一方 C_{15} - β -OH の場合は $J=2-3$ Hz と推定された (なお, C_8 位の水酸基は立体モデル上, β 配置のみが可能である). したがって, 当初エポキシの開裂により生成したジオール体 (16) は, その反応機構の観点より合せ 8,15-トランス体 (15- α -hydroxy 体) と考えた. この開裂反応において, C_{15} 位のエピマーの生成につき精査したがその存在は認められなかった. ジオール (16) は $LiAlH_4$ にて還元すると, トリオール体 (17) を収率 91% で与える. 本品は mp 135–137°C, $[\alpha]_D^{20} +20.0^\circ$ の無色プリズム晶で, 元素分析値が isodelphinine (3) のアルカミンである isodelphonine (19)²²⁾ に相当する $C_{24}H_{39}NO_7$ を与える. また本品はピリジン中, 塩化ベンゾイルで処理することにより, 14,15-dibenzoate (20) (mp 191–193°C) を与えるが, 1H -NMR にて δ 5.62 に 1H, d, $J=8$ Hz で C_{15} -H を特徴的に表わしている. 一方, 16 を化学的に isodelphinine (3) に誘導する試みの段階で, C_8 , C_{15} のジオールがシス配置である可能性を示唆する事実直面した.

すなわち Chart 7 に示すごとく 16 の C_{15} 水酸基を tetrahydropyranyl (THP) 基にて保護して 21 とし, これを $LiAlH_4$ 還元して N-Me, 14-OH 体 (22) とした. 続いて C_{14} 水酸基をベンゾイル化し, モノベンゾイル体 (23) を得た.

Chart 7

23 の 8 位の三級水酸基を 4-dimethylaminopyridine (DMAP) を触媒とするアセチル化²³⁾を行ったが強く抵抗したので, THP 基を pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS)²⁴⁾ にて脱離し, 代りに CCl_3CH_2OCO 基にて保護しようとしたところ, 8,15-cyclic carbonate (25) が生成した. この環状化合物の生成は 1,2-シスジオールに特有の反応である.²⁵⁾ 本品 (25) は IR にて 1790 cm^{-1} に 5 員環 carbonate に由来する吸収を示し, MS にて m/z 583 に M^+ を与えることより, その構造を推定した. 即ちエポキシ (12) の 98% HCO_2H による開裂体はシス配置のジオール (16) と推定した. これは Chart 8 に示すごとくエポキシへのプロトン化 (26) 後, 一般のトランス開裂と異なり, 三級カルボニウムイオン (27) を経由して (16) が生成したと理解される.

Chart 8

本シス配置を確認すべく、16 の LiAlH_4 還元により得られたトリオール体 (17) につき単結晶 X 線構造解析を行った。結晶は斜方晶系に属し、空間群は $P2_12_12_1$ であった。格子定数は $a=15.910$ (11), $b=16.555$ (17), $c=8.711$ (7) Å, $z=4$ 。CuK α 線を用いて測定し、1852 個の独立で有効な反射データを得た。直接法 MULTAN により解析し、最終 R 値は 0.077 であった。この結果 17 は、Fig. 2 に示すように、C₁₅ 位の水酸基は β 配置すなわち、8, 15 位の水酸基がシス配置であることが確かめられた。又、D 環は half boat 型をとり、その結果、C₁₅- α -H と C₁₈- α -H は 18° の角度で存在している。これにより、¹H-NMR で C₁₅-H が $J=8$ Hz と比較的大きな値を示していたことが説明できる。

このように、C₁₅ 水酸基が望まない β 配置であったので、これを反転させ必要としている α 配置の化合物を得ることとした。水酸基を S_N2 的に反転させる方法はいくつか開発されているが、化合物 (16) においては立体的にこみ合った α 側からの試薬の攻撃は困難と考えられたので、この水酸基を酸化してケトン体とした後、この還元により望む α 水酸基を得るという方法を選択した。そこで、この酸化還元という一連の操作における C₁₆-OMe 基の異性化の有無と、C₁₅ ケトン基の還元の方向性について検討するため、mesaconitine (28) を用いてモデル実験を行った。Chart 9 に示した手順で 28 より 15-ケトン体 (31) へと誘導した。まず、28 を封管中、H₂O と 120—130°C にて 4 時間加熱し、8-deacetyl 体 (benzoylmesaconine) (29) を 96% で得、²⁶⁾ これを 1.2 当量の塩化ベンゾイルとピリジン中、-40—0°C にて反応させ、C₃ 水酸基を benzoate として保護した (30) (収率 86%)。残った C₁₅ 位の二級水酸基を pyridinium chlorochromate (PCC)²⁷⁾ にて酸化し、シリカクロマトですばやく精製することにより、15-ケトン体 (31) (NMR にて C₁₆-OCH₃ が δ 3.77 に低磁場移動する) を収率 87% で得た。本品はアルミナクロマトに付せば、TLC 上 R_f 値が若干変化した化合物へと変換してしまい、このものは MS, NMR (C₁₆-OCH₃ が δ 3.80 に低磁場移動する) より、C₁₆ 位のメトキシ基の配置が異性化したものと推定できる。したがって以後 15 ケトン体はシリカクロマトにてすばやく精製するか、直接次の反応に付すこととした。異性化していないケトン体 (31) を THF 中 0°C にて LiAlH_4 還元にしたところ、TLC 上ほぼ 1 つのスポットで mesaconine (32) に相当する化合物を与えた。本品は非常に高極性のため同定が困難であったので、ピリジン中過剰の塩化ベンゾイルと処理して tribenzoate (33) とし、新たに 28 より得た mesaconine (32) をへて誘導した

TABLE II. Crystal Data for 17

Formula	C ₂₄ H ₃₉ O ₇ N
Formula weight	453
Crystal system	Orthorhombic
Space group	$P2_12_12_1$
a (Å)	15.910 (11)
b (Å)	16.555 (17)
c (Å)	8.711 (7)
Cell volume (Å ³)	2294.3
z	4
Calculated density (g·cm ⁻³)	1.31
Radiation	CuK α ($\lambda=1.54$ Å)
Nr. of unique reflections ($F_0 < 2\sigma(F_0)$)	1852
R value	0.077

Fig. 2. Perspective View of the Structure of 17

Fig. 3. Stereoscopic View of the Structure of 15-Epi-isodelphonine (17)

TABLE III. The Bond Lengths of 15-Epi-isodelphonine (17)

Atom 1	Atom 2	Lengths (STD)	Atom 1	Atom 2	Lengths (STD)
C 1	-C 2	1.530 (15) Å	C10	-C11	1.584 (10) Å
C 2	-C 3	1.537 (15)	C10	-C12	1.539 (13)
C 3	-C 4	1.573 (14)	C11	-C17	1.566 (12)
C 4	-C 5	1.572 (11)	N 1	-C17	1.490 (8)
C 1	-C11	1.567 (12)	N 1	-C19	1.484 (11)
C 1	-O 1	1.449 (12)	N 1	-C20	1.456 (12)
C 4	-C18	1.568 (15)	C12	-C13	1.549 (13)
C 4	-C19	1.522 (13)	C13	-C14	1.522 (13)
C 5	-C 6	1.569 (12)	C13	-C16	1.573 (13)
C 5	-C11	1.541 (13)	C14	-O 4	1.428 (10)
C 6	-C 7	1.579 (12)	C15	-C16	1.591 (13)
C 6	-O 2	1.435 (12)	C15	-O 5	1.436 (9)
C 7	-C 8	1.521 (10)	C16	-O 6	1.410 (11)
C 7	-C17	1.559 (10)	C18	-O 7	1.438 (13)
C 8	-C 9	1.550 (12)	O 7	-C24	1.175 (18)
C 8	-C15	1.592 (13)	O 1	-C21	1.438 (11)
C 8	-O 3	1.454 (10)	O 2	-C22	1.353 (13)
C 9	-C10	1.578 (11)	O 6	-C23	1.439 (12)
C 9	-C14	1.566 (12)			

3,14,15-tribenzoylmesaconine (33) と, TLC, IR, $^1\text{H-NMR}$ にて同定した。したがって, 本モデル実験により, 15 位の水酸基の酸化とそれにひき続く還元という一連の操作では, C18 位のメトキシ基が反転することなく, β 側から優先的にヒドライド (H^-) が攻撃することが確かめられた。

そこで, エポキシ体 (12) の開裂により得られたシスジオール (16) を PCC 酸化に付したが, 明確な成積物を与えず, 望む 15 ケトン体が得られなかった。次いで Swern 等の酸化法²⁸⁾を用いることとした, この活性化された

TABLE IV. The Bond Angles of 15-Epi-isodelphonine (17)

Atom 1	Atom 2	Atom 3	Angle (STD)	Atom 1	Atom 2	Atom 3	Angle (STD)
C 2	-C 1	-C11	110.9 (8)°	C 7	-C 8	-C15	111.5 (6)°
C 1	-C 2	-C 3	110.4 (9)	C 8	-C15	-C16	113.7 (7)
C 2	-C 3	-C 4	112.9 (8)	C 8	-C15	-O 5	108.8 (6)
C 3	-C 4	-C 5	110.6 (8)	C16	-C15	-O 5	110.4 (6)
C 4	-C 5	-C 6	112.9 (7)	C12	-C13	-C16	111.3 (6)
C 4	-C 5	-C11	108.1 (7)	C14	-C13	-C16	111.3 (7)
C 6	-C 5	-C11	102.3 (7)	C 7	-C 8	-O 3	105.7 (6)
C 5	-C 6	-C 7	103.7 (7)	C 9	-C 8	-O 3	106.9 (6)
C 5	-C 6	-O 2	116.3 (7)	C15	-C 8	-O 3	106.8 (6)
C 7	-C 6	-O 2	109.5 (7)	C13	-C16	-C15	115.3 (7)
C 6	-C 7	-C 8	108.6 (6)	C13	-C16	-O 6	107.4 (7)
C 6	-C 7	-C17	105.3 (6)	C15	-C16	-O 6	110.0 (7)
C 8	-C 7	-C17	109.8 (6)	C 2	-C 1	-O 1	111.9 (7)
C 7	-C 8	-C 9	110.0 (7)	C11	-C 1	-O 1	109.1 (7)
C 8	-C 9	-C10	111.4 (6)	C 1	-O 1	-C21	113.0 (8)
C 8	-C 9	-C14	111.1 (7)	C 6	-O 2	-C22	115.0 (7)
C10	-C 9	-C14	100.7 (7)	C16	-O 6	-C23	112.2 (7)
C 9	-C10	-C11	118.3 (7)	C 7	-C17	-C11	99.1 (6)
C 9	-C10	-C12	105.6 (7)	N 1	-C17	-C11	111.5 (6)
C11	-C10	-C12	111.8 (6)	C 7	-C17	-N 1	113.1 (6)
C 1	-C11	-C10	103.9 (7)	C 5	-C 4	-C19	109.7 (7)
C10	-C11	-C17	106.6 (6)	C 3	-C 4	-C18	109.0 (8)
C 5	-C11	-C10	115.2 (6)	C 5	-C 4	-C18	107.6 (7)
C 1	-C11	-C 5	113.3 (7)	C 3	-C 4	-C19	110.2 (7)
C 1	-C11	-C17	118.9 (6)	C18	-C 4	-C19	109.8 (8)
C 5	-C11	-C17	99.4 (7)	C 4	-C19	-N 1	110.1 (7)
C10	-C12	-C13	105.8 (7)	C 4	-C18	-O 7	108.7 (9)
C12	-C13	-C14	101.9 (8)	C18	-O 7	-C24	122.5 (12)
C 9	-C14	-C13	101.2 (6)	C17	-N 1	-C19	114.5 (6)
C 9	-C14	-O 4	113.8 (7)	C19	-N 1	-C20	110.0 (6)
C13	-C14	-O 4	113.0 (8)	C17	-N 1	-C20	110.6 (6)
C 9	-C 8	-C15	115.4 (7)				

(CH₃)₂SO (DMSO) による酸化法は 1,2-シスジオールにおいて炭素-炭素結合の開裂を伴わないと云われている。²⁰⁾ 即ち, 16 をアルゴン (Ar) ガス下, -70°C にて, DMSO/(CF₃CO)₂O 続いて Et₃N にて処理したところ, ほぼ定量的に 15-ケトン体 (18) が得られた (Chart 6). 本品は, IR にて 1740, 1720 (6 員環ケトン), 1660 cm⁻¹ にカルボニルの吸収を示し, MS にて *m/z* 507 に M⁺ を与える. また ¹H-NMR にて δ 3.55 に C₁₅ カルボニル基によりデシールドされた C₁₆-OMe 基根元の水素が特徴的に現われている. 続いて 18 を THF 中 LiAlH₄ で還元すると二種類の生成物を得た. 1 つはシスジオールの N-Me 体, すなわち 15-epi-isodelphonine (17) であり収率 35% で得られ, 片方は望む 8,15-トランスジオール体, すなわち isodelphonine (19) が 41% の収率で得られた. 19 は非晶形であるが, 高分解能 MS にて C₂₄H₃₉NO₇ の分子式を与え, そのフラグメントパターンはエピ体 (17) とよく一致する. 270 MHz の ¹H-NMR は Fig. 4 に示すごとく, N-Me 基, 4 ケの OMe 基の他に, δ 4.37 (1H, d, *J*=6 Hz) に C₁₅-β-H (これは D 環が half boat 型をとり, C₁₅-β-H と C₁₆-α-H が約 130—140° の角度で存在しているためと考え得る), δ 4.17 (1H, d, *J*=6.5 Hz, 分子模型上 C₅-H と約 30° の角度をな

TABLE V. The Atomic Parameters for 15-Epi-isodelphonine (17)

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
C 1	5846 (7)	4420 (6)	10167 (9)	65 (5)	50 (4)	76 (11)	17 (4)	14 (7)	4 (6)
C 2	6645 (7)	4503 (6)	9199 (12)	73 (7)	52 (5)	152 (14)	13 (5)	36 (9)	− 4 (8)
C 3	6654 (7)	5321 (7)	8357 (11)	72 (6)	62 (5)	113 (13)	14 (5)	30 (8)	6 (8)
C 4	6559 (6)	6063 (6)	9475 (10)	46 (4)	54 (4)	99 (11)	0 (4)	5 (6)	13 (6)
C 5	6477 (6)	5766 (6)	11185 (9)	47 (5)	52 (4)	88 (11)	4 (4)	0 (6)	10 (6)
C11	5739 (6)	5163 (5)	11270 (8)	49 (4)	41 (4)	70 (9)	7 (4)	0 (6)	5 (5)
O 1	5100 (4)	4346 (3)	9220 (6)	69 (4)	40 (2)	95 (7)	3 (3)	0 (5)	1 (4)
C21	4951 (9)	3531 (5)	8708 (12)	118 (9)	28 (4)	171 (16)	−10 (5)	9 (12)	−10 (7)
C19	5789 (6)	6560 (5)	9041 (9)	44 (4)	44 (4)	86 (10)	− 4 (4)	5 (6)	18 (6)
N 1	5009 (5)	6107 (4)	9416 (6)	47 (3)	38 (3)	60 (7)	2 (3)	− 6 (5)	− 3 (4)
C17	4989 (5)	5761 (4)	10996 (8)	40 (4)	30 (3)	63 (8)	4 (3)	− 3 (5)	− 3 (4)
C 6	6185 (6)	6453 (6)	12310 (10)	45 (4)	44 (4)	101 (11)	− 8 (4)	− 6 (6)	− 6 (6)
C 7	5193 (5)	6396 (5)	12268 (8)	40 (4)	39 (3)	75 (10)	0 (3)	0 (6)	10 (5)
C 8	4887 (6)	6089 (5)	13817 (8)	50 (5)	40 (4)	75 (10)	− 2 (4)	− 4 (6)	−14 (5)
C 9	5408 (6)	5340 (5)	14311 (9)	52 (4)	39 (4)	77 (10)	8 (3)	− 3 (6)	9 (5)
C10	5591 (6)	4764 (5)	12903 (8)	57 (5)	41 (4)	61 (9)	8 (4)	6 (6)	11 (5)
C18	7370 (7)	6600 (8)	9366 (12)	55 (6)	97 (8)	145 (15)	−18 (6)	11 (8)	32 (10)
O 7	7578 (7)	6718 (6)	7772 (9)	149 (8)	77 (5)	199 (14)	−22 (5)	86 (9)	11 (7)
C24	7729 (13)	7352 (9)	7248 (18)	206 (17)	82 (8)	277 (30)	−17 (10)	108 (21)	57 (14)
O 2	6442 (5)	7260 (4)	11924 (7)	74 (4)	54 (3)	132 (10)	−20 (3)	−16 (6)	2 (5)
O 3	5077 (4)	6730 (4)	14909 (6)	63 (3)	48 (3)	86 (7)	− 9 (3)	− 5 (5)	−22 (4)
C20	4276 (6)	6616 (6)	9149 (9)	52 (5)	47 (4)	91 (10)	15 (4)	− 8 (7)	14 (6)
C14	4877 (6)	4763 (6)	15359 (9)	56 (5)	53 (4)	74 (10)	4 (4)	0 (6)	0 (6)
C13	4264 (6)	4405 (5)	14200 (9)	60 (5)	42 (4)	94 (11)	− 7 (4)	15 (7)	8 (6)
C12	4861 (7)	4153 (5)	12876 (9)	70 (6)	37 (4)	87 (11)	8 (4)	13 (7)	− 2 (5)
O 4	4466 (4)	5166 (4)	16601 (6)	55 (3)	64 (3)	79 (7)	5 (3)	2 (4)	9 (4)
C15	3893 (6)	5970 (5)	13834 (9)	43 (4)	43 (4)	86 (10)	− 3 (3)	10 (5)	−17 (5)
C16	3606 (6)	5054 (6)	13648 (9)	46 (4)	46 (4)	89 (11)	− 6 (4)	14 (6)	9 (6)
O 5	3563 (4)	6305 (4)	15232 (7)	48 (3)	55 (3)	109 (8)	2 (3)	11 (5)	−23 (4)
O 6	2855 (4)	4918 (4)	14473 (7)	53 (3)	63 (3)	128 (9)	− 9 (3)	9 (5)	12 (5)
C23	2150 (6)	5340 (8)	13814 (12)	37 (5)	95 (7)	183 (17)	0 (5)	− 7 (8)	8 (10)

x, *y* and *z* are the fractional coordinates multiplied by 10⁴.
The values of β_{ij} are also multiplied by 10⁴.

し、更に C₇ 上の H とは約 90° の角度を形成している) に C₆-β-H, δ 4.09 (1H, t, *J*=4.6 Hz) に C₁₄-β-H が観測される。更に本品の ¹³C-NMR を chasmanine (1) のそれ³⁰⁾と比較すると (Table VI), C₁₅ 位のシグナルが 1 に対し、41 ppm 低磁場にシフトし、C₁₅ 位に隣接した C₁₆ 位が 8.5 ppm, C₈ 位が 5.8 ppm 低磁場へシフトしている。また、C₇ 位が逆に 6.9 ppm 高磁場へ移行している。これは 1 における C₇-H と C₁₅-α-H との 1,3-diaxal の相互作用 (Fig. 5) が、C₁₅-α 位に水酸基が導入されたことにより除去されたため⁸¹⁾(立体圧縮効果)と説明できる。また、isodelphonine (19) は塩化ベンゾイル-ピリジンにて処理することにより 14,15-dibenzoylisodelphonine を与え、NMR にて δ 5.44 に 1H, d, *J*=7 Hz で C₁₅-β-H を示し、他に N-CH₃ 基が δ 1.90 と高磁場に現われている (15-epi 体の dibenzoate では δ 2.34)。これは C₁₅-α 水酸基のベンゾイルエステル基による N-CH₃ 基に対する遮蔽効果によるものと考えられ、分子模型上の考察と一致する。

以上のように chasmanine (1) から isodelphonine (3) への重要な中間体である isodelphonine (19) への誘導に成功したが、収率の点など問題を残したため、より効率よい合成ルートを検討することとした。

新しいルートの特徴は chasmanine (1) の N-Et 基を N-Me 基に変換することにより、先に述べた C-8 位 O-Ac 基の熱分解を N の塩基性を保つ事により容易にさせ、二重結合を生成した後、酸化を OsO₄ で行うというものである。まず Chart 10 に従い、14-benzoyl-8,15-olefine 誘導体 (38) を合成した。最初に 14-benzoate (34)

としたのは、最終目的物 isodelphinine (3) にそれが必要であり、後に生成する C_{15} 水酸基と区別するためである。この二重結合体 (38) を OsO_4 にて酸化し、8,15-シスジオール体 (39) を得た。先の方法に従い、15 位の二級水酸基の酸化を活性化された DMSO を用いた種々の方法³²⁾で行ったが、酸化に抵抗し原料回収に終わった。これは Fig. 6 に示すように、14-benzoyl 基の大きな立体障害のため、 C_{15} - β 水酸基への試薬の攻撃が妨げられたためと考えることが出来る。そこで再び最初に戻り、Chart 11 に示すごとく 8,14-diacetate (7) をへて反応を行うこととした。Des-*N*-ethyl-diacetylchasmanine (8) を aq.

CH_3CN 中、AcOH で pH 4 に調製しながら CH_2O と NaBCNH_3 ³³⁾ にて N-Me 化した。本品 (42) は MS にて m/z 521 に M^+ を与え、NMR にて δ 2.29 (3H, s) に N-Me 基のシグナルを示すことより構造を確認した。42 を減圧下 (2 mmHg), $195-205^\circ\text{C}$ で 12-15 分間、熱分解に付したところ、収率 94% で 8, 15 二重結合体 (43) を得た。前述したように、N-CHO 体に比べ反応は容易に進行する。本品は紫外線吸収スペクトル (UV) にて、これらピロ化合物に特徴的な 241 nm に吸収を示し、HCl 水溶液添加により末端吸収となる。NMR にて δ 5.45 に d, $J=6$ Hz で C_{15} 位の二重結合上のプロトンを示す。この二重結合をジオール体にするために、43 をピリジン-THF 中、1.2 当量の OsO_4 と 3 日間反応させ、続いて、生成した環状 osmate を aq. NaHSO_3 ³⁴⁾ にて還元的に開裂した。

アルミナクロマト精製後、シスジオール体 (44) を 70% の収率で得た。本品は IR にて 3450 cm^{-1} に幅広い水酸基の吸収を示し、MS にて m/z 495 に M^+ を与える。NMR は δ 4.65 (t, $J=5$ Hz) に C_{14} - β -H, δ 2.27 (3H, s) に N-Me 基, δ 1.98 (3H, s) に OAc 基のシグナルを示す。化合物 (44) の C_{15} 水酸基の反転は前述と同様に、ケトンへの酸化、その還元という手順で行うこととした。44 を Ar ガス下、 -72°C にて $\text{DMSO}-(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ 続いて Et_3N にて処理したところ、14-benzoate (39) の場合とは対照的に、定量的に 15-ケトン体 (45) へと変換さ

Fig. 4. 270 MHz ^1H -NMR Spectrum of Isodelphinine (19)

TABLE VI. ^{13}C Chemical Shifts and Assignments^{a)}

Carbon	(3)	(19)	(17)	(1)
1	85.1	85.5	86.1	86.1
2	26.4	26.3	25.6	26.0
3	34.9	34.6	35.0	35.2
4	39.3	39.4	39.8	39.5
5	47.8	48.1	47.5	48.8
6	83.7	83.6	82.4	82.5
7	44.5	45.9	49.6	52.8
8	92.1	78.4	73.7	72.6
9	44.8	49.8	50.2	50.3
10	38.8	41.2	36.4	38.4
11	50.1	50.3	50.7	50.4
12	29.4	30.4	27.7	28.6
13	44.0	46.9	45.5	45.7
14	76.4	75.9	75.5	75.5
15	75.6	80.2	66.4	39.2
16	89.3	90.7	83.6	82.2
17	62.3	62.8	63.5	62.4
18	80.2	80.6	80.5	80.8
19	56.4	56.6	56.1	54.0
N-CH ₂ (3)	42.6	42.8	42.4	49.3
CH ₃	—	—	—	13.6
OMe 1'	56.2	56.4	56.4	56.3
6'	57.7	57.4	57.2	57.2
16'	58.0	57.8	59.2	55.9
18'	59.1	59.2	59.3	59.2
-C=O	172.2	—	—	—
CH ₃	21.5	—	—	—
-C=O	166.1	—	—	—
	133.1	—	—	—
	130.2	—	—	—
	129.7	—	—	—

a) Chemical shifts in ppm downfield from TMS.

れた。本品 (MS, m/z 493 M^+) は比較的不安定なことが予想されたので、精製することなく次の反応に用いた。ケトン体 (45) から目的とする 8,15-トランスジオール体 (19) を収率よく得るための立体選択的な還元条件を種々検討し、Table VII に示すごとくの結果を得た。すなわち、 $\text{LiAl}(\text{OMe})_3\text{H}^{85)}$ を用い、 -72°C —室温で還元を行うと、ほぼ選択的に 8,15-トランス体 (19) が得られることがわかった。ここで得た isodelphonine (19) は epoxide (12) を経るルートで合成したものと同一であることを TLC, IR, NMR にて確認した。

このようにして isodelphonine (19) の効率よい合成ルートが確立できたので、次にこのアルカミン体から天然の isodelphinine (8-acetyl-14-benzoyl-isodelphonine) (3) への変換を検討した。19 における

$\text{R}_1=\text{Me}$, $\text{R}_2=\text{Bz}$, $\text{R}_3=\text{OH}$,
 $\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_5=\text{Ac}$,
 isodelphinine (3)

$\text{R}_1=\text{Me}$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$,
 $\text{R}_3=\text{OH}$,
 isodelphonine (19)

$\text{R}_1=\text{Me}$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_5=\text{H}$,
 $\text{R}_4=\text{OH}$, (17)

$\text{R}_1=\text{Et}$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$,
 chasmanine (1)

Fig. 5

Fig. 6

Chart 10

Chart 11

3つの水酸基を何らかの方法で区別し、選択的にアシル化する必要がある。C₁₄-α-OH と C₁₅-α-OH は共に二級であるが、分子模型上、若干 C₁₅-α-OH の方が立体的にこみ合っていることが予想できる。そこで C₁₄ 水酸基の部分的ベンゾイル化を試みた。反応溶媒としてピリジンに CH₂Cl₂ を同量添加することにより、-70°C 付近で操作ができるように反応性を低下させた。ここに 1.3 当量の塩化ベンゾイルを滴下し、徐々に反応温度を 0°C まで上昇させ、すみやかに後処理した。カラムクロマト精製後、高収率で monobenzoate (46) を得た。本品は IR,

TABLE VII. The Result of Reduction of the Carbonyl Compound (45) under Several Conditions

Reagents	Conditions	19	17
1 LiAlH ₄	-55—0°C RT 1 h 1 h	42%	37%
2 LiAl(OMe) ₃ H	0°C RT 2 h 1 h	45%	32%
*3 LiAl(OMe) ₃ H	-72—-50°C RT 1 h 1 h	79%	Trace
4 NaBCNH ₃	RT		NR
5 PtO ₂ /H ₂	RT		NR
6 LiB (<i>sec</i> -Bu) ₃ H	-80—-60°C RT 2 h 1 h	3—4 spots

Fig. 7. 270 MHz ¹H-NMR Spectrum of Isodelphinine (3)

UV にてベンゾイルエステルの存在を示し, MS にて m/z 557 に M^+ を与える. 特に NMR にて δ 5.07 に t, $J=4.5$ Hz で C_{14} - β -H を benzoyloxy 基のつけ根として表わしていることより, 目的とした 14-monobenzoate (46) であることを確認した.

更に本品の構造をより確実にするため, 46 を封管中 AcCl に溶解し, 室温で 2 週間反応させ, 高収率で結晶状の 8,15-diacetyl-14-benzoylisodelphinine (47) を得た. 本品は無色プリズム晶であり, 元素分析値も $C_{35}H_{47}NO_{10}$ に一致し, NMR にて δ 5.93 に d, $J=6$ Hz で C_{15} - β -H を示す他に, 2 ケのアセチル (δ 2.11, δ 1.33) の存在を示し, 特に高磁場のアセチルのシグナルは C_{14} 位にベンゾイル基が存在するときの C_8 位アセタートのメチル基の特徴である. なお, 本品はアルカリ加水分解し, isodelphinine (19) に戻ることをたしかめた. 次に Chart 12 に示すごとく C_{15} 水酸基を保護した後, C_8 水酸基をアセチル化し, 次いで保護基を脱離する手順で isodelphinine (3) を合成した. 保護基としては酸性条件下安定で, ほぼ中性条件で脱離可能な CCl_3CH_2OCO 基を選んだ. 46 を乾燥ピリジン中 1.5 当量の CCl_3CH_2OCOCl と室温にて 14 時間反応させ, カラムクロマトにて精製すると (48) が高収率で得られた. 本品は IR にて 1760 cm^{-1} に carbonate の吸収を示し, NMR にて δ 5.88 (1H, d, $J=6$ Hz) に C_{15} - β -H, また δ 4.95 と 4.46 にそれぞれ 1H, d, $J=12$ Hz で $COOCH_2CCl_3$ のシグナルを示す. 次いで 48 の残った C_8 三級水酸基を AcCl でアセチル化すると 96% の収率で, 又 Ac_2O , AcOH 並びに p -TsOH と共に室温下 12 日間放置することにより 79% の収率で, 目的の 8-acetate (49) を得た. 本品は NMR にて δ 1.37 に 3H, s でベンゼン環により遮蔽されたアセチル基のシグナルを示す. 最後に 49 を AcOH 中, Zn にて

Chart 12

isodelphinine from chasmanine
Fig. 8. IR (KBr) Spectra of Isodelphinine (3)

処理し、カラムクロマトにて精製後、保護基が脱離した化合物を収率 88% で得た。本品を *n*-ヘキサン-エーテルより結晶化したところ、mp 158–160°C, $[\alpha]_D^{25} +17.4^\circ$ の無色透明の固体が得られた (文献記載は無色針晶, mp 167–168°C³⁰)。元素分析および MS にて $C_{33}H_{45}NO_9$ を与え、IR は 3490 cm^{-1} に水酸基、 $1720, 1705\text{ cm}^{-1}$ にエステルの吸収を示す。

270 MHz の $^1\text{H-NMR}$ (Fig. 7) は各官能基並びにその周辺の構造に対応するシグナルを示し、60

MHz の $^1\text{H-NMR}$ のチャートは標品 isodelphinine (3) の送附されたチャートとよく一致した。更に $^{13}\text{C-NMR}$ の値も文献記載値³⁾と完全に一致した。しかし IR (KBr) は天然品のチャートとの間に若干の差が見られた。これは結晶型の違いとも考えられたので天然標品との直接比較が望まれた。しかし天然標品の入手が不可能であったので、北海道大学 勝井教授より文献³⁰⁾上、3 が主として単離された *Aconitum Miyabei* NAKAI の塩基性フラクション I を分与していただき、これより 3 を単離同定することとした。本フラクションは 20 年以上放置されていたものであり、かなり着色・分解していたので、まず HCl 水溶液と AcOEt にてアルカロイドの再抽出を行い、改めて塩基フラクションを得た。この TLC は isodelphinine (3) に相当するスポットを示さず、8-deacetyl-isodelphinine (=14-benzoylisodelphonine) (46) に相当する化合物の存在を示唆した。これをシリカ、アルミナカラムクロマト、次いでアルミナの p-TLC にて分離精製した。その結果、上記塩基フラクションより 8% の収量で合成品 (46) に IR, NMR, MS などの物理恒数の一致する塩基を得た。この塩基性フラクション I に isodelphinine (3) が存在せず、その 8-deacetyl 体のみが単離されたのは、一般に 8-acetyl-14-aroyl 型のアコニトアルカロイドの 8-アセチルエステル基が容易に加水分解するという周知の事実と、サンプルが 20 年以上放置されたものであるということより理解できる。ここで得た 46 を前述の方法に従ってアシル化し isodelphinine (3) へ誘導した。この天然品より誘導された 3 は mp 158.5–160°C, $[\alpha]_D^{25} +19.5^\circ$ の無色透明の固体であり、先に chasmanine (1) から誘導した 3 と混融試験, TLC, MS, IR (Fig. 8), NMR などすべて一致した。又両ルートで合成した 3 の AcCl によるアセチル化で得た 15-monoacetate (47) (無色プリズム晶, mp 178–182°C) も、各々同定を行った。したがって chasmanine (1) より 11 段階による isodelphinine (3) への誘導が成功し、3 の形式的全合成が完了した。

penduline (50)

Chart 13

Chart 14

最近、中国産トリカブト *Aconitum pendulum* より一新塩基として penduline (50) の構造が、そのスペクトル分析より提出された。本構造は 3,13-dideoxyaconitine と称せられるものであり、chasmanine (1) より前記と全く同じ反応ルートで mp 170—171°C, $[\alpha]_D^{25} +14.0^\circ$ の目的物を誘導した。本品は中国から送附された penduline (50) の標品と混融試験、IR, NMR などのデーターより同定を行った。これにより 50 も形式的全合成が完成した (Chart 14)。

実験の部

融点はキャピラリーにて測定し、未補正。IR は日立 215, 260 および 295 型, UV は EPS-3T または 340 型にて測定した。 $^1\text{H-NMR}$ は日本電子 FX 270 (270 MHz), JNM-MH100 (100 MHz) および日立 R-24B (60 MHz) を $^{13}\text{C-NMR}$ は日本電子 JNM FX60 (15.1 MHz) および FX100 (25.05 MHz) を用いそれぞれ溶媒は特記しないかぎり CDCl_3 を使用。その表示は singlet, doublet, triplet, multiplet を s, d, t, m 等でそれぞれ略記した。MS は日立 RMU-6MC および RMU-7M を用い, $[\alpha]_D$ は日本分光 JASCO DIP-140, 旋光分散 (ORD) は日本分光 J-20 型にて測定した。TLC の発色は I_2 により行った。

Des-N-ethyl-N-formyl-diacetylchasmanine (9) Des-N-ethyl-diacetylchasmanine (8) 1.4 g を HCOOH (15 ml)- Ac_2O (5 ml) に溶かし, Ar ガス下室温にて 2.5 時間攪拌する。溶媒を減圧下濃縮後, 氷水を加え, アンモニアアルカリ性として CHCl_3 抽出。有機層を水洗, 乾燥, 溶媒留去し, 得られた残渣をシリカ (20 g) カラムクロマトに付し, 1—2% MeOH-CHCl_3 部を Et_2O より結晶化, 876 mg の 9 を得, 母液を再クロマトに付し, 更に 180 mg の 9 の結晶を得た。計 1056 mg (収率 72%)。mp 180—182°C (Et_2O)。Anal. Calcd $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NO}_9$: C, 62.78; H, 7.72; N, 2.62. Found: C, 62.75; H, 7.71; N, 2.45. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1730, 1655. NMR (60 MHz) δ : 8.02 (1H, s, N-CHO). MS m/z (%): 535 (M^+ , 100), 504 (M^+-OMe , 10), 475 (50), 444 (42), 443 (63)。

9 の熱分解 9 50 mg を 100 ml のナス型フラスコの壁に均一な層として付着させ, これを 1.5 mmHg, 190—200°C で 30 分間加熱する。残渣をアルミナカラムクロマトに付し, benzene-10% AcOEt -benzene 溶出部より des-N-ethyl-N-formyl-8,15-dehydro-14-acetylchasmanine (10) を 35 mg (収率 79%) 得た。非晶形, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1725, 1650, UV: 端吸収, NMR δ : 8.04 (1H, s), 5.70 (1H, d, $J=6$ Hz, $\text{C}_{15}\text{-H}$), 2.00 (3H, s, OCOCH_3)。MS m/z (%): 475 (M^+ , 22), 443 (M^+-MeOH , 100)。副成物 (11); mp 221—224°C, Anal. Calcd $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_8$: C, 64.39; H, 7.41; N, 2.78. Found: C, 64.32; H, 7.40; N, 2.75. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1740, 1660. NMR δ : 7.95

(1H, s), 6.55 (1H, d, $J=10$ Hz, C₁₅-H), 6.17 (1H, dd, $J_1=10$, $J_2=6.5$ Hz, C₁₆-H), 4.72 (1H, t, $J=4.5$ Hz, C₁₄-H), 3.31, 3.21, 3.16 (each 3H, s, OMe $\times$ 3), 2.00, 1.94 (each 3H, s, OAc $\times$ 2). MS m/z (%): 503 (M^+ , 75), 443 (100).

エポキシド (12) の合成 10 810 mg の無水 CH₂Cl₂ 溶液に, 0°C にて *m*-CPBA (1.2 eq. 80% 有効, 440 mg) を加え, 0°C にて 5 分, 室温にて 2 時間攪拌反応液をアルミナ (10 g) カラムクロマトに付し, AcOEt 溶出部より 12 を 820 mg (収率 98%) を得る. Et₂O より結晶化 516 mg mp 197—198°C, *Anal.* Calcd C₂₆H₃₇NO₈·1/2H₂O: C, 62.38; H, 7.65; N, 2.80. Found: C, 62.78; H, 7.47; N, 2.60. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1725, 1655. NMR (60 MHz) δ : 8.06 (1H, s), 4.49 (1H, t, C₁₄- β -H), 4.44 (1H, d, C₆- β -H), 3.41 (3H), 3.30 (6H), 3.22 (3H) OMe $\times$ 4, 2.02 (3H, s, OCOCH₃). MS m/z (%): 491 (M^+ , 100), 476 (28), 459 (43), 448 (53), 416 (57).

8,15-*cis*-ジオール (16) の生成 12 100 mg を 98% HCOOH (2 ml) に溶かし, Ar ガス下 80°C にて 20 分間加熱する. 氷水を加え, アンモニアアルカリ性として CHCl₃ 抽出. 有機層を常法に従って処理し, 残渣 108 mg を得る. これを flash column (2% MeOH-CHCl₃) にて精製し, 16 を 62 mg (収率 60%) 得た. 非晶形, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3430, 1730, 1660. NMR δ : 8.02 (1H, s, N-CHO), 4.66 (1H, t, C₁₄- β -H), 4.32 (1H, d, $J=7$ Hz, C₆- β -H), 4.08 (1H, d, $J=8$ Hz, C₁₅- α -H), 3.43, 3.32, 3.30, 3.20 (each 3H, s, OMe $\times$ 4). MS m/z (%): 509 (M^+ , 69), 477 (M^+ -MeOH, 100).

15-Epi-isodelphonine (17) の生成 16 135 mg の無水 THF (2.5 ml) 溶液に LiAlH₄ (10 eq. 100 mg) を加え, Ar ガス下, 外温 80—90°C にて 3 時間攪拌する. Na₂SO₄ 存在下, 氷冷しながら含水 THF にて LiAlH₄ を分解し, 無機物を汙取. 汙液を減圧留去し, 残渣をアルミナ (2.5 g) カラムクロマトに付し, 50% AcOEt-benzene-MeOH 溶出部より 17 を 109 mg (収率 91%) 得た. mp 135—137°C (acetone). *Anal.* Calcd C₂₄H₃₉NO₇: C, 63.55; H, 8.67; N, 3.09. Found: C, 63.66; H, 8.60; N, 2.93. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3450, 3320, 1100. ¹H-NMR δ : 4.70 (1H, br $W_{1/2}=40$ Hz, -OH), 4.22 (2H, d, C₁₅-H, C₆-H), 3.92 (1H, t, $J=4.5$ Hz, C₁₄- β -H), 3.53 (3H, s), 3.31 (6H, s), 3.25 (3H, s, OMe $\times$ 4), 2.30 (3H, s, N-CH₃), ¹³C-NMR (Table VI). $[\alpha]_D^{25} +20.0^\circ$ ($c=0.3$, MeOH). MS m/z (%): 453 (M^+ , 5), 422 (M^+ -OMe, 100).

ジベンゾイル体 (20) の生成 17 30 mg の無水 pyridine (0.5 ml) 溶液に PhCOCl (5 eq. 0.1 ml) を加え, Ar ガス下, 室温にて 18 時間攪拌し, 次いで氷水と 2 N Na₂CO₃ 水溶液を加え (pH 10), CH₂Cl₂ で抽出した. 水洗, 乾燥, 溶媒留去し, 残渣をシリカ (230—400 mesh, 3% MeOH-CHCl₃ 溶出) カラムクロマトで精製し, 20 を 36 mg (収率 82%) 得た. mp 191—193°C (Et₂O). *Anal.* Calcd C₃₈H₄₇NO₉: C, 68.96; H, 7.16; N, 2.12. Found: C, 69.04; H, 7.22; N, 1.96. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3575, 1710. NMR δ : 5.62 (1H, d, $J=8$ Hz, C₁₅- α -H), 5.00 (1H, t, $J=4.5$ Hz, C₁₄- β -H), 2.34 (3H, s, N-CH₃). MS m/z (%): 661 (M^+ , 5), 630 (M^+ -OMe, 100).

18 の生成, 16 の Swern 酸化 無水 DMSO (1.2 eq. 16 μ l) の乾燥 CH₂Cl₂ (0.3 ml) 溶液に, -70°C にて, 新たに蒸留した (CF₃CO)₂O (1.2 eq. 32 μ l) の乾燥 CH₂Cl₂ (0.3 ml) 溶液を 10 分間で滴下する. 15 分後 -70°C にて 16 95 mg の乾燥 CH₂Cl₂ (1 ml) 溶液を 10 分間で滴下. -70—-73°C で 1 時間 20 分攪拌後, -74°C にて NEt₃ (2.5 eq. 65 μ l) を 5 分で滴下する. -74°C で 30 分攪拌後, 室温まで 1 時間かけて温度を上昇させる. CH₂Cl₂ (20 ml) を加え, 水洗, 水層を 1 回逆抽出, 合せた有機層を乾燥, 留去し残渣 (TLC 上 1 spot) を flash column に付し, 20% aceton-CHCl₃ 部より 18 を 68 mg (収率 72%) 得た. 非晶形, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1740, 1720, 1660. NMR δ : 7.87 (1H, s, N-CHO), 4.88 (1H, t, $J=4.5$ Hz, C₁₄- β -H), 3.55, 3.32, 3.28, 3.19 (each 3H, s, OMe $\times$ 4). MS m/z (%): 507 (M^+ , 77), 476 (M^+ -OMe, 92), 475 (M^+ -MeOH, 100).

Isodelphonine (19) の生成 18 95 mg の無水 THF (2 ml) 溶液に 0°C にて LiAlH₄ (1.5 eq. 11 mg) を加え, 0°C にて 30 分, 室温にて 1 時間攪拌後, 更に LiAlH₄ (5 eq. 36 mg) を加え, 1 時間加熱還流する. Na₂SO₄ 存在下, 氷冷しながら含水 THF にて過剰の LiAlH₄ を分解し, 無機物を汙取, 汙液を留去し得た残渣を flash column に付し, benzene: AcOEt: HNEt₂=70: 30: 5 にて溶出し, 17 を 30 mg (収率 35%), 19 を 35 mg (収率 41%) 得た. 17 は先に 16 から得た化合物と同一であることを TLC, IR, NMR にて確認した.

Isodelphonine (19): 非晶形, 高分解能 MS, Calcd C₂₄H₃₉NO₇: 453.2726. Found: 453.2710. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3370, 1100. ¹H-NMR (270 MHz) δ : 4.37 (1H, d, $J=6.4$ Hz, C₁₅- β -H), 4.09 (1H, t, $J=4.6$ Hz, C₁₄- β -H), 4.17 (1H, d, $J=6.9$ Hz, C₆- β -H), 3.73, 3.19 (each 1H, d, $J=8.4$ Hz, -CH₂-OMe), 3.45, 3.36, 3.30, 3.25 (each 3H, s, OMe $\times$ 4), 2.35 (3H, s, N-CH₃), ¹³C-NMR (Table VI). $[\alpha]_D^{25} +13.0^\circ$ ($c=0.2$, MeOH). MS m/z (%): 453 (M^+ , 4), 422 (M^+ -OMe, 100).

14,15-Dibenzoylisodelphonine (40): 19 19 mg を pyridine (0.5 ml), PhCOCl (10 eq. 49 μ l) にて, 室温下 14 時間反応後, 常法処理した. 残渣をアルミナ (1.5 g) カラムクロマトに付し, 2—8% AcOEt-benzene 溶出部より

dibenzoate (40) 19 mg を得た。非晶形, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3480, 1715. NMR δ : 5.44 (1H, d, $J=7$ Hz, $\text{C}_{15}\text{-}\beta\text{-H}$), 5.08 (1H, t, $J=4.5$ Hz, $\text{C}_{14}\text{-}\beta\text{-H}$), 1.90 (3H, s, N-CH_3). MS m/z (%): 661 (M^+ , 1.5), 630 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100).

16 の THP 化反応 16 120 mg の無水 benzene 溶液 (2.7 ml) に $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1 eq. 4.5 mg), 2,3-dihydropyrane (10 eq. 0.2 ml), 4A のモレキュラーシーブ (5 ケ) を加え, Ar ガス下, 室温にて一晩攪拌する。濾過後, 反応液を 5% NaHCO_3 水溶液- CH_2Cl_2 混液中にあげる。水層を 2 回 CH_2Cl_2 にて抽出し, 合せた有機層を水洗, 乾燥後シリカカラムクロマトにて精製した。5–8% acetone- CHCl_3 溶出部より, 15-THP 体 (21) を 127 mg (収率 91%) 得た。非晶形, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1730, 1660. NMR (60 MHz) δ : 8.09 (1H, s, $-\text{CHO}$), 4.6 (1H, m, acetal-H). MS m/z (%): 593 (M^+ , 15), 510 (100), 478 (72), 449 (35).

21 の LiAlH_4 による還元と脱アセチル化 21 125 mg の無水 THF (3 ml) 溶液に LiAlH_4 (10 eq. 80 mg) を加え, 2 時間加熱還流を行う。16 の還元と同一処理後, 残渣をアルミナ (1.8 g) カラムクロマトに付し, benzene-30% AcOEt 溶出部より 22 95 mg (収率 84%) を得た。非晶形, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3430, 1100, NMR (60 MHz) δ : 4.68 (1H, m, acetal-H), 2.30 (3H, s, N-CH_3). MS m/z (%): 537 (M^+ , 3), 506 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100).

22 の 14 位のベンゾイル化 22 73 mg, pyridine 1.5 ml, PhCOCl 1.3 eq. 21 μl を用い, 室温にて一夜反応させ, pyridine を N_2 ガスにて留去した。残渣を CHCl_3 に溶解し, 2N Na_2CO_3 水溶液で洗浄し, 常法処理後, 残渣をアルミナカラムクロマトにて精製する。Benzene 溶出部より 14-benzoyl-15-THP 体 (23) を 69 mg (収率 79%) で得た。非晶形 IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3510, 1710. NMR (60 MHz) δ : 4.89 (1H, t, $J=4.5$ Hz, $\text{C}_{14}\text{-}\beta\text{-H}$), 4.70 (1H, m, acetal-H). MS m/z (%): 641 (M^+ , 5), 610 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100).

23 の脱 THP 化 23 60 mg を 5% 含水 THF (2 ml) に溶かし, PPTS (4 eq. 94 mg) を加え, 室温にて, 1 時間, 70–75°C にて 6 時間攪拌。溶媒を留去し, CHCl_3 を加えて, 5% NaHCO_3 次いで brine で洗浄, 乾燥後溶媒留去し, 残渣をアルミナカラムクロマトに付し, benzene から benzene-20% AcOEt 溶出部より, 14-benzoyl-15-epi-isodelphonine (24) を 51 mg (収率 97%) 得る。非晶形, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3420, 1710. NMR δ : 4.91 (1H, t, $J=4.5$ Hz, $\text{C}_{14}\text{-}\beta\text{-H}$), 4.27 (1H, d, $J=7$ Hz, $\text{C}_6\text{-}\beta\text{-H}$), 4.07 (1H, d, $J=8$ Hz, $\text{C}_{15}\text{-}\alpha\text{-H}$). MS m/z (%): 557 (M^+ , 2), 526 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 100).

14-Benzoyl-15-epidelphonine-8,15-cyclic-carbonate (25) の生成 24 50 mg の無水 pyridine (1.5 ml) 溶液に $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OCOCl}$ (1.5 eq. 19 μl) を加え, 室温にて 14 時間攪拌する。反応液を常法にて処理し, 残渣をシリカ (1.5 g) カラムクロマトに付す。1–2% MeOH-CHCl_3 溶出部より 25 を 40 mg (収率 76%) 得る。非晶形, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1790, 1720. NMR δ : 5.06 (1H, t, $J=5$ Hz, $\text{C}_{14}\text{-}\beta\text{-H}$), 4.72 (1H, d, $J=8$ Hz, $\text{C}_{15}\text{-}\alpha\text{-H}$). MS m/z (%): 583 (M^+ , 2), 552 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100), 508 (6).

Benzoylmesaconine (29) の生成 ヒキノら³⁷⁾の記載に順じ, mesaconitine (28) 300 mg を H_2O 12 ml と共に封管中, 120–130°C (外浴) にて 4 時間加熱する。少量の不溶物を濾取し, アンモニアアルカリ性として CHCl_3 抽出する。残渣をアルミナ (0.5 g) カラムクロマトに付して, AcOEt にて溶出し, 29 269 mg (収率 96%) を得る。非晶形, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3600–3200, 1725. NMR (60 MHz) δ : aromatic H (5 H), 4.98 (1H, d, $J=4.5$ Hz, $\text{C}_{14}\text{-}\beta\text{-H}$), 2.30 (3H, s, N-CH_3). MS m/z (%): 589 (M^+ , 1), 558 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100).

3,14-Dibenzoylmesaconine (30) 29 118 mg の無水 pyridine (2 ml) 溶液に, Ar ガス下 –40°C にて PhCOCl (1.2 eq. 28 μl) を 2 分間に滴下する。–30°–15°C にて 1 時間, 次いで 0°C にて 45 分攪拌する。常法処理後, 得られた残渣をアルミナカラムクロマトに付す。20% AcOEt -benzene ないし AcOEt 溶出部より 30 を 107 mg (収率 77%) で得た。非晶形, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1720 cm^{-1} . NMR (60 MHz) δ : aromatic H (10 H), 5.25 (1H, m, $\text{C}_8\text{-}\beta\text{-H}$), 5.01 (1H, d, $J=4$ Hz, $\text{C}_{14}\text{-}\beta\text{-H}$). MS m/z (%): 693 (M^+ , 3), 662 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100), 540 ($\text{M}^+ - \text{OMe} - \text{PhCOOH}$, 90).

30 の PCC 酸化 30 60 mg を無水 CH_2Cl_2 (0.4 ml) に溶かし, これに PCC (2 eq. 37 mg) の無水 CH_2Cl_2 (0.3 ml) 溶液を加え, 室温にて 12 時間攪拌する。 CHCl_3 にて反応液を希釈し, これを氷水中に注ぎ, 水層の pH を 8 として抽出する。有機層より 60 mg の残渣を得る。シリカ (1.2 g) カラムクロマトに付し, 2% MeOH-CHCl_3 溶出部より 15-ケトン体 (31) を 52 mg (収率 87%) 得る。非晶形, MS m/z (%): 691 (M^+ , 5), 660 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100), 538 ($\text{M}^+ - \text{OMe} - \text{PhCOOH}$, 97). NMR δ : 3.77 (3H, s, $\text{C}_{16}\text{-OCH}_3$). 本品をアルミナカラムクロマトに付すと TLC 上 R_f 値が変化 (Al_2O_3 , benzene : $\text{AcOEt}=1:1$, $R_f=\text{ca. } 0.62 \rightarrow R_f=\text{ca. } 0.54$) した化合物 (41) (MS m/z (%): 691 (M^+ , 5), NMR δ : 5.33 (1H, d, $J=4$ Hz, $\text{C}_{14}\text{-H}$), 5.15 (1H, dd, $J_1=12$ Hz, $J_2=7$ Hz, $\text{C}_8\text{-}\beta\text{-H}$), 3.80 (3H, s, $\text{C}_{16}\text{-OCH}_3$)) になる。

31 の LiAlH_4 還元 31 37 mg の無水 THF (1 ml) 溶液に 0°C にて LiAlH_4 (5 eq. 10 mg) を加え, 0°C にて 1 時間, 次いで室温にて 1.5 時間攪拌する。 Na_2SO_4 存在下, 0°C にて含水 THF で過剰の LiAlH_4 を分解し,

無機物を汙取する。27 mg の残渣を得る。本品は TLC (SiO_2 , benzene : EtOH : HNEt_2 = 80 : 15 : 5) 上 mesaconine (32) が主生成物である。

3,14,15-Tribenzoylmesaconine (33) 31 の LiAlH_4 還元で得た残渣 27 mg (32) を pyridine (1 ml) に溶かし, PhCOCl (6 eq. 39 μl) を加え, Ar ガス下室温にて 18 時間攪拌する。常法処理し, 残渣をアルミナカラムクロマトに付す。20—50% AcOEt -benzene 溶出部より 33 24 mg を得る。非晶形, $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3470, 1720. NMR δ : aromatic H (15H), 5.54 (1H, d, $J=5$ Hz, C_{15} - β -H), 5.21 (1H, C_8 - β -H), 4.70 (1H, d, $J=4$ Hz, C_{14} - β -H). 本品は mesaconitine (28) より mesaconine (32) をへて誘導した 33 と TLC (SiO_2 , 10% MeOH - CHCl_3 , Al_2O_3 , benzene: AcOEt =1:1), IR (CHCl_3), NMR にて一致した。

Des-*N*-ethyl-8-acetyl-14-benzoylchasmanine (36) の生成 8-Acetyl-14-benzoylchasmanine (35)¹⁰⁾ 600 mg の acetone (80 ml) 溶液に KMnO_4 の 50% アセトン水溶液 (80 ml) を加える。室温にて 3 時間攪拌する。0°C にて 10% H_2SO_4 水溶液と Na_2SO_3 を加え, 過剰の KMnO_4 を分解する。Acetone を減圧下留去し, 氷冷下 Na_2CO_3 でアルカリ性とし CHCl_3 にて抽出する。得られた生成物をアルミナ (20 g) カラムクロマトに付し, 20% AcOEt -benzene 溶出部より 36 521 mg (収率 91%) を得た。非晶形, $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1720. NMR (60 MHz) δ : aromatic H (5H), 5.08 (1H, t, $J=5$ Hz, C_{14} - β -H), 1.40 (3H, s, OCOCH_3). MS m/z (%): 569 (M^+ , 0.5), 538 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 30), 478 ($\text{M}^+ - \text{OMe} - \text{AcOH}$, 87), 105 (100).

36 の *N*-メチル化 36 1050 mg の 5% 含水 CH_3CN (30 ml) 溶液に, 35% CH_2O (10 eq. 1.5 ml) を 5 分で滴下, 10 分後 0°C にて NaCNBH_3 (3 eq. 350 mg) を少しずつ加える。 AcOH (0.3 ml) を滴下し, pH を 4 とする。室温にもどし 3 時間攪拌。溶媒を減圧下留去し, 氷水を加え, 2N Na_2CO_3 水溶液にてアルカリ性とし CHCl_3 抽出する。生成物をアルミナ (30 g) カラムクロマトに付す。Benzene-5% AcOEt -benzene 溶出部より des-*N*-ethyl-*N*-methyl-8-acetyl-14-benzoylchasmanine (37) を 890 mg (収率 83%) で得る。無色針状晶 mp 156—157°C (*n*-hexane). Anal. Calcd $\text{C}_{88}\text{H}_{45}\text{NO}_8$: C, 67.90; H, 7.77; N, 2.40. Found: C, 68.02; H, 7.75; N, 2.31. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1720. NMR (60 MHz) δ : 2.30 (3H, s, N-CH_3). MS m/z (%): 583 (M^+ , 2), 552 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 94), 492 ($\text{M}^+ - \text{OMe} - \text{AcOH}$, 100).

37 の熱分解 37 560 mg を 6 回に分けて以下の操作を行った。サンプルをナス型フラスコの壁に付着させ, これを 2.5—3 mmHg にて 12 分間 190—195°C に加熱した。合せた残渣をアルミナ (1.5 g) カラムクロマトに付し, benzene 次いで 1% AcOEt -benzene 溶出部より, ピロ体 (38) 460 mg (収率 92%) を得た。非晶形, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm: 232, 282 (sh), 2N HCl 添加により 230, 276, 282. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1720, 1640. NMR (60 MHz) δ : 5.47 (1H, d, $J=6$ Hz, C_{15} -H). MS m/z (%): 523 (M^+ , 23), 492 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100).

38 の OsO_4 酸化 38 460 mg の pyridine (2.5 ml), THF (2.5 ml) 溶液に OsO_4 (1.3 eq. 290 mg) を加え, N_2 ガス下, 暗所にて 2 日間攪拌する。氷水を加え, 2N Na_2CO_3 水溶液にて pH 9 とした後 CHCl_3 抽出した。残渣をアルミナ (14 g) カラムクロマトに付す。5—30% AcOEt -benzene 溶出部より, *cis*-ジオール体 (39) を 336 mg (収率 69%) 得た。非晶形, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3420, 1710. NMR δ : 4.91 (1H, t, $J=4.5$ Hz, C_{14} - β -H), 4.27 (1H, d, $J=7$ Hz, C_8 - β -H), 4.07 (1H, d, $J=8$ Hz, C_{15} - α -H). MS m/z (%): 557 (M^+ , 2), 526 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100).

Des-*N*-ethyl-*N*-methyl-diacetylchasmanine (42) の合成 8 1.5 g を 5% 含水 CH_3CN (48 ml) 溶液に 35% CH_2O (10 eq. 2.34 ml) を 5 分間で滴下。その後, NaCNBH_3 (3 eq. 560 mg) を少しずつ加え, 次いで AcOH (0.3 ml) を加えて pH 4 とする。室温にて 2 時間攪拌後, 溶媒を減圧留去し, 氷水を加え, さらに Na_2CO_3 水溶液でアルカリ性として CHCl_3 抽出する。抽出物はアルミナ (50 g) カラムクロマトに付す。5—10% AcOEt -benzene 溶出部より 42 を 1.23 g (収率 80%) 得た。非晶形, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1725. NMR (60 MHz) δ : 4.78 (1H, t, $J=5$ Hz, C_{14} -H), 2.29 (3H, s, N-CH_3), 2.02, 1.96 (each 3H, s, OCOCH_3). MS m/z (%): 521 (M^+ , 1.5), 490 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100), 430 ($\text{M}^+ - \text{OMe} - \text{AcOH}$, 27).

42 の熱分解 42 1.1 g を 11 回に分けて以下の操作を行った。サンプルをナス型フラスコの壁に付着させ, これを 2 mmHg の減圧下にて 12—15 分間, 195—205°C に加熱した。合せた残渣を flash column にて分離し, 3% MeOH - CHCl_3 分画より 43 を 915 mg (収率 94%) を得た。非晶形, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm: 241, 2N HCl 添加で端吸収を示す。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 1725, 1630. NMR (60 MHz) δ : 5.45 (1H, d, $J=6$ Hz, C_{15} -H), 2.35 (3H, s, N-CH_3), 1.99 (3H, s, OCOCH_3). MS m/z (%): 461 (M^+ , 23), 430 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100).

43 の OsO_4 酸化 43 625 mg の pyridine (5 ml)-THF (5 ml) 溶液に OsO_4 (1.2 eq. 412 mg) を加え, Ar ガス下, 暗所にて 3 日攪拌, 次いで NaHSO_3 (1.795 g) の水溶液 (10 ml) を加え 11 時間攪拌する。反応液に氷水を加え, 2N Na_2CO_3 水溶液にてアルカリ性として CHCl_3 抽出する。得られた反応物をアルミナ (7.5 g) カラムクロマトに付す。Benzene-50% AcOEt -benzene 溶出部より *cis*-ジオール体 (44) を 470 mg (収率 70%) 得る。

非晶形, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3450, 1730. NMR (60 MHz) δ : 4.65 (1H, t, $J=5$ Hz, $\text{C}_{14}\text{-H}$), 4.19 (1H, d, $J=7$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$). MS m/z (%): 495 (M^+ , 3), 464 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100).

cis-ジオール (44) の Swern 酸化 Ar ガス下, 乾燥 DMSO (1.5 eq. 101 μl) の乾燥 CH_2Cl_2 (1 ml) 溶液に, -72°C にて $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (1.5 eq. 201 μl) の乾燥 CH_2Cl_2 (1 ml) 溶液を 15 分で滴下した. 更に 15 分後, -73°C にて 44 470 mg の乾燥 CH_2Cl_2 (5 ml) 溶液を 15 分で滴下し, そのまま 1 時間攪拌, 次いで Et_3N (5 eq. 0.66 ml) を 10 分で滴下する. $-72^\circ - -60^\circ\text{C}$ にて 1 時間, 次いで室温にて 30 分攪拌後, CH_2Cl_2 (15 ml) を加え, 水洗する. 水層を 1 回 CH_2Cl_2 で逆抽出し, 合せた有機層を乾燥後, 留去する. 462 mg (収率 99%) の 45 を得る. 非晶形, MS m/z (%): 493 (M^+ , 3), 462 (100).

45 の $\text{LiAl}(\text{OMe})_3\text{H}$ による還元 乾燥 THF 中, 10 eq. の LiAlH_4 と, これに対し 3 eq. の乾燥 MeOH にて $\text{LiAl}(\text{OMe})_3\text{H}$ を調製する. これを -72°C に冷却し, 45 205 mg の乾燥 THF (5 ml) 溶液を 20 分で滴下する. $-70^\circ - -50^\circ\text{C}$ にて 1 時間, 次いで室温にて 1 時間攪拌後, 通常の後処理をし, 得た残渣を flash column を用いて分離する. Benzene : AcOEt : $\text{Et}_2\text{NH}=50:50:5$ 溶出部より isodelphoinine (19) を 149 mg (収率 79%) 得た. 先に得た標品と TLC, IR, NMR と一致した.

14-Benzoylisodelphoinine (46) の生成 19 84 mg を乾燥 pyridine (0.8 ml)-乾燥 CH_2Cl_2 (0.8 ml) に溶かし, -70°C にて PhCOCl (1.3 eq. 28 μl) を 3 分間で滴下する. その後, 以下のごとく温度を上昇させる. $-70^\circ - -60^\circ\text{C}$ (30 分), $-60^\circ - -30^\circ\text{C}$ (30 分), $-40^\circ - -20^\circ\text{C}$ (1 時間), 0°C (30 分). 反応液に氷水と 5% NaHCO_3 水溶液を加え (pH 10), CHCl_3 にて抽出した. 生成物を flash column にて分離する. AcOEt : benzene : $\text{Et}_2\text{NH}=50:50:5$ 分画より 46 101 mg (収率 98%) 得た. 非晶形, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm: 230. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1720. NMR δ : 8.04—7.34 (aromatic H, 5H), 5.07 (1H, t, $J=4.5$ Hz, $\text{C}_{14}\text{-}\beta\text{-H}$). MS m/z (%): 557 (M^+ , 2), 526 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100).

15-Acetylisodelphoinine (47) 46 140 mg を AcCl (6 ml) に溶かし, 更に AcOH (1 eq. 12 μl) を加えて, アンブルに封じ, 室温にて 2 週間放置する. AcCl を減圧下留去し, 氷水を加え, アンモニアにてアルカリ性として CHCl_3 抽出する. 常法に従い処理して得た残渣をアルミナ (3 g) カラムクロマトに付す. 5—10% AcOEt-benzene 溶出部より 47 154 mg (収率 96%) 得た. 無色プリズム晶, mp $184\text{--}186^\circ\text{C}$ ($\text{Et}_2\text{O}-n\text{-hexane}$) (文献⁸⁰) $188\text{--}190^\circ\text{C}$). Anal. Calcd $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{NO}_{10}$: C, 65.55; H, 7.38; N, 2.18. Found: C, 65.49; H, 7.35; N, 2.12. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1735, 1715. NMR (60 MHz) δ : 5.93 (1H, d, $J=6$ Hz, $\text{C}_{15}\text{-}\beta\text{-H}$), 5.08 (1H, t, $J=5$ Hz, $\text{C}_{14}\text{-H}$), 2.11, 1.33 (each 3H, s, $\text{COCH}_3 \times 2$). MS m/z (%): 641 (M^+ , 1), 610 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100). 本生成物 47 60 mg を 5% KOH -aq. MeOH (5 ml) に溶かし, Ar 下, 2 時間加熱還流する. MeOH を減圧濃縮後, CHCl_3 抽出, 有機層を常法処理し, 得られた残渣を flash column にて精製する. Benzene : AcOEt : $\text{Et}_2\text{NH}=50:50:5$ 分画より isodelphoinine (19) を 36 mg (収率 85%) 得る. 標品と TLC, NMR で同定した.

C_{15} 水酸基の保護 48 の生成 46 58 mg の乾燥 pyridine (0.5 ml)-乾燥 CH_2Cl_2 (0.5 ml) 溶液に $\text{CCl}_3\text{-CH}_2\text{OCOC}$ (1.5 eq. 22 μl) を加え, 室温にて 14 時間攪拌する. 反応液に氷水を加え, 更に 5% NaHCO_3 水溶液にてアルカリ性として CHCl_3 抽出する. 常法により処理して得た生成物は flash column を用いて精製する. 2—5% MeOH- CHCl_3 溶出部より 48 を 67 mg (収率 88%) 得た. 非晶形, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1760—1720. NMR (60 MHz) δ : 5.88 (1H, d, $J=6$ Hz, $\text{C}_{15}\text{-}\beta\text{-H}$), 5.08 (1H, t, $J=4.5$ Hz, $\text{C}_{14}\text{-}\beta\text{-H}$), 4.96, 4.64 (each 1H, d, $J=12$ Hz, OCH_2CCl_3). MS m/z (%): 731 (M^+ , 1), 700 (100), 702 (88).

48 のアセチル化 48 60 mg を AcCl (3 ml) に溶かし, AcOH (5 eq. 23 μl), 乾燥 MeOH (3 eq. 10 μl) と共にアンブルに封じ, 12 日間放置, AcCl を減圧留去し, 得られた残渣に氷水を加え, アンモニアアルカリ性として CHCl_3 抽出する. 常法に従って処理して得た残渣を flash column を用いて精製する. 3—5% MeOH- CHCl_3 溶出部より 49 を 61 mg (収率 96%) 得た. 非晶形, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1770, 1720 (broad). NMR (60 MHz) δ : 1.37 (3H, s, OCOCH_3). MS m/z (%): 773 (M^+ , 2.5), 775 ($\text{M}^+ + 2$, 2), 742 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 99), 744 (100).

49 の保護基の脱離, Isodelphoinine (3) の生成 49 55 mg の AcOH (1 ml) 溶液に Zn 末 30 mg を加え, 3 時間攪拌する. 更に Zn 末 15 mg を追加して 1 時間攪拌後, Zn を汙取し, CHCl_3 (40 ml) にて洗いこみ, 汙液を 5N K_2CO_3 水溶液 (8 ml) にて洗浄し, 次いで常法に従い処理し生成物を得る. これを flash column に付し, 5% MeOH- CHCl_3 液出部より isodelphoinine (3) を 35 mg (収率 88%) 得る. 無色の雲母状固体 ($\text{Et}_2\text{O}-n\text{-hexane}$) であり, mp $158\text{--}160^\circ\text{C}$ を示す (文献, 無色針状晶 mp $167\text{--}168^\circ\text{C}$). $[\alpha]_D^{20} +17.4^\circ$ ($c=0.27$, 95% EtOH). Anal. Calcd $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_9$: C, 66.09; H, 7.56; N, 2.34. Found: C, 65.91; H, 7.54; N, 2.25. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3490, 1720, 1705, 1280, 1255, 1100. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz) δ : aromatic H (5H), 5.05 (1H, t, $J=4.3$ Hz, $\text{C}_{14}\text{-}\beta\text{-H}$), 4.41 (1H, d, $J=2.8$ Hz, OH), 4.35 (1H, dd, $J_1=2.6$, $J_2=5.7$ Hz, $\text{C}_{15}\text{-}\beta\text{-H}$), 4.04 (1H, d, $J=6.8$ Hz, $\text{C}_6\text{-}\beta\text{-H}$), 3.52

(3H, s), 3.29 (6H, s), 3.19 (3H, s), 2.35 (3H, s, N-CH₃), 1.44 (3H, s, OCOCH₃). ¹³C-NMR (Table VI). MS *m/z* (%): 5.99 (M⁺, 2), 568 (M⁺-OMe, 33), 508 (M⁺-OMe-AcOH, 100).

Aconitum Miyabei NAKAI 塩基性分画 I の精製 46 の単離 北海道大学理学部 勝井教授より分与された *A. Miyabei* NAKAI の塩基性フラクション I (1.3 g) を 1 N HCl 水溶液 (50 ml) に溶解し, AcOEt にて 3 回抽出. AcOEt 層は 1 N HCl で 1 回逆抽出する. 合せた水層を氷冷下 Na₂CO₃ にてアルカリ性とし CHCl₃ 抽出し, 塩基 717 mg を得た. 本品をシリカ (230—400 mesh) カラムクロマトに付し, benzene : AcOEt : Et₂NH = 60 : 40 : 2 溶出部より 46 を含む分画 390 mg を得, 更にアルミナクロマトに付し, AcOEt-2% MeOH-AcOEt 溶出部 137 mg を得た. 本品を p-TLC (Al₂O₃-AcOEt) にて精製することにより精製された 46 56 mg (塩基分画 I より 8%) を得る. 非晶形, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3580, 3400, 1710, 1275, 1100. NMR δ : 5.07 (1H, t, *J*=4.5 Hz, C₁₄- β -H). MS *m/z* (%): 557 (M⁺, 1.5), 526 (M⁺-OMe, 100). 本品は chasmanine (1) より誘導した 46 と TLC (SiO₂/benzen : AcOEt : Et₂NH = 70 : 20 : 10, Al₂O₃/AcOEt), IR (CHCl₃) が一致した.

A. Miyabei NAKAI より得られた 46 より Isodelphinine (3) への誘導 *A. Miyabei* NAKAI より得られた 46 51 mg を乾燥 pyridine (0.5 ml)-乾燥 CH₂Cl₂ (0.5 ml) に溶かし, 0°C にて CCl₃CH₂OCOC₂H₅ (1.5 eq. 19 μ l) を加え, 室温にて 17 時間攪拌する. 後処理を chasmanine (1) からの場合と同様に行い, 48 62 mg (収率 92%) を得た. 非晶形にて IR (CHCl₃), NMR (60 MHz) 共に標品と一致する. 次いで, この 48 58 mg を AcCl (3 ml) に溶かし, AcOH (5 eq. 23 μ l), 乾燥 MeOH (3 eq. 10 μ l) と共にアンブルに封じ, 室温にて 11 日間放置, 後処理し, 精製後 49 を 56 mg (収率 92%) 得た. この内 50 mg を AcOH (1 ml) に溶かし, Zn 末 30 mg を加え 1 時間攪拌後, 更に Zn 末 20 mg を追加し, 30 分間攪拌する. 後処理し, 精製後, isodelphinine (3) を 36 mg (収率 93%) 得た. mp 158.5—160°C (Et₂O-*n*-hexane), IR, (KBr), NMR (60 MHz) δ : 5.03 (1H, t, *J*=4.5 Hz, C₁₄- β -H), 4.4—4.3 (2H, m), 3.51, 3.28, 3.18 (OMe $\times$ 4), 2.33 (3H, s, N-CH₃), 1.44 (3H, s, OCOCH₃) 共に標品と一致した. $[\alpha]_D^{25} +19.5^\circ$ (*c*=0.34, 95% EtOH), 更に MS, 混融試験も chasmanine (1) より誘導した標品と一致した. 更に又 3 14 mg を AcCl 1 ml にて 17 日間反応させ, 14 mg (収率 93%) の 15-acetylisodelphinine (47) (mp 178—182°C) を得て, 標品と同定した.

Diacetylchasmanine (7) の熱分解¹⁰⁾ 1 回につき約 100 mg の 7 を 100 ml のナス型フラスコ内壁に均一にエーテルを用いて附着させ, 予め 200°C に加熱した油浴に 2 mmHg 減圧下で熱分解する. 約 13 分後, 放冷し CH₂Cl₂ で転溶する. 7 回分, 710 mg より 645 mg の熱分解物を得た. アルミナ (20 g) カラムクロマトに付し, *n*-hexane 並びに 10—35% benzene-*n*-hexane 溶出部より TLC (Al₂O₃/5% AcOEt-benzene) にて単一スポットを示す. ピロ体 (51) を 475 mg (収率 75%) で得る. 非晶形, MS *m/z* (%): 475 (M⁺, 11), 444 (M⁺-OMe, 100). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm: 245 (2N HCl 添加により端吸収). NMR δ : 5.42 (1H, d, *J*=7 Hz, C₁₅-H), 4.62 (1H, t, *J*=5 Hz, C₁₄- β -H), 4.24 (1H, d, *J*=7 Hz, C₈- β -H), 1.98 (3H, s, OCOCH₃).

14-O-Acetyl-15- β -hydroxychasmanine (52) の生成 51 268 mg を乾燥 pyridine (1.5 ml), 乾燥 THF (1.5 ml) の混液に溶かし, 氷冷下 OsO₄ 172 mg (1.2 eq.) を加える. その後, 室温として約 51 時間放置し, 原料の消失を TLC (Al₂O₃/10% AcOEt-benzene) にて確める. 再度, 氷冷下 2.144 g (20 eq.) の NaHSO₃ 水溶液 (6 ml) を加える. 反応中は, すべてアルミ箔で遮光した. 3 時間後, 2 N Na₂CO₃ 水溶液にて pH 8.0 として CHCl₃ で抽出し, 287 mg の粗反応物を得る. アルミナ (6 g) カラムクロマトにて精製し, 70% benzene-*n*-hexane 並びに 50% AcOEt-benzene 溶出部より目的の *cis*-ジオール (52) を 172 mg (収率 60%) で得る. 非晶形, MS *m/z* (%): 509 (M⁺, 3.4), 478 (M⁺-OMe, 100). NMR (CDCl₃, D₂O 添加) δ : 4.68 (1H, t, *J*=5 Hz), 4.22 (1H, d, *J*=7 Hz), 3.91 (1H, d, *J*=8 Hz, C₁₅-H), 3.42, 3.36, 3.32, 3.26 (each s, OMe $\times$ 4).

14-O-Acetyl-15-ketochasmanine (53) の生成 前述 16 の Swern 酸化と, まったく同様に行う. 52 70 mg (0.138 mm), (CF₃CO)₂O 43 mg (1.5 eq. 29 μ l), DMSO 16 mg (1.5 eq. 15 μ l) 並びに Et₃N 35 mg (2.5 eq. 48 μ l) を使用し, 定量的に 53 を得る. シリカカラムを用いて精製する. 非晶形, MS *m/z* (%): 507 (M⁺, 6), 476 (M⁺-OMe, 100). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1715, 1735. NMR δ : 4.88 (1H, t, *J*=5 Hz), 4.08 (1H, d, *J*=8 Hz), 3.54 (3H, s, C₁₆-OCH₃), 3.33, 3.30, 3.26 (each 3H, s, OCH₃ $\times$ 3), 1.97 (1H, s, OCOCH₃). CD λ_{ext} *de* (nm): -1.01 (328) (*c*=1.28 $\times$ 10⁻², MeOH).

53 の LiAl(OMe)₃H による還元 前述の 45 の還元と, まったく同様に行う. 53 240 mg より行い, 精製後, 15- α -hydroxy 体 118 mg (54) (収率 53%) と 15- β -hydroxy 体 (55) 14 mg (収率 6%) を得た. 55 は 52 のアルカリ加水分解 (5% KOH-MeOH 水溶液, 1 時間煮沸) により得た標品と IR, NMR で同定した. 54 は非晶形, MS *m/z* (%): 467 (M⁺, 5), 436 (M⁺-OMe, 100), High MS *m/z*: Calcd C₂₅H₄₁NO₇: 467.2881. Found: 467.2879. NMR δ : 4.35 (1H, d, *J*=6 Hz, C₁₅- β -H), 4.25—3.90 (2H, C₈- α -H, C₁₄- β -H), 3.43, 3.35, 3.29, 3.22 (each 3H,

s, $\text{OCH}_3 \times 4$). **55** は非晶形, MS m/z (%): 467 (M^+ , 13), 436 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 100). NMR δ : 4.23 (2H, d, C_8 - β -H, C_{15} - α -H), 3.92 (1H, t, $J=5$ Hz, C_{14} - β -H), 3.54, 3.30, 3.28, 3.24 (each 3H, s, $\text{OCH}_3 \times 4$).

14-Benzoyl-15- α -hydroxychasmanine (56) の生成 前述 **46** の生成と同一操作を行う. **55** 74 mg を用いて, 反応物をシリカカラムクロマトにて精製し, 目的物 **56** を 63 mg (収率 70%) を得た. プリズム晶 (アセトン) mp 228–230°C. Anal. Calcd $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NO}_8 \cdot 1/2\text{CHCl}_3$: C, 61.82; H, 7.26; N, 2.22. Found: C, 61.73; H, 7.38; N, 2.35. High MS m/z (M^+): Calcd $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NO}_8$: 571.3143. Found: 571.3142. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 230 (4.08), 275 (2.95), 282 (2.87). NMR δ : 5.05 (1H, t, $J=5$ Hz, C_{14} - β -H), 4.48 (1H, d, $J=7$ Hz, C_{15} - β -H), 4.14 (1H, d, $J=7$ Hz, C_8 - β -H).

C_{15} 水酸基の保護 57 の生成 **56** 165 mg を乾燥 pyridine (1 ml), 乾燥 CH_2Cl_2 (1 ml) の混液に溶かし, Ar 気流下 0°C にて $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OCOC}_2\text{H}_5$ 92 mg (1.5 eq. 60 μl) を添加, 次いで室温下 14 時間反応させた. 前述 **48** の生成の場合と同様に処理し, シリカカラムクロマトにて精製する. **57** 168 mg (収率 78%) を得る. 針状晶, mp 233 (decomp.) (アセトン). Anal. Calcd $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{NO}_{10}\text{Cl}_3 \cdot 1/2\text{CHCl}_3$: C, 52.85; H, 5.81; N, 1.74. Found: C, 52.75; H, 5.92; N, 1.66. MS m/z (%): 747 ($\text{M}^+ + 2$, 5), 745 (M^+ , 4), 716 ($\text{M}^+ + 2 - \text{OMe}$, 100), 714 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 97). High MS m/z : Calcd $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{NO}_{10}\text{Cl}_3$, 745.2184. Found: 745.2184. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1760, 1720. NMR δ : 5.36 (1H, d, $J=7$ Hz, C_{15} - β -H), 5.10 (1H, t, $J=5$ Hz, C_{14} - β -H), 4.99, 4.58 (each 1H, d, $J=12$ Hz, C_{15} - $\text{OCO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$).

57 のアセチル化 **57** 108 mg, AcOH 43 mg (5 eq. 41 μl), MeOH 14 ml (3 eq. 18 μl) および AcCl 6 ml を用い, 前述 **49** の合成と同一操作を行う. 精製後, 93 mg (収率 81%) の **58** を非晶形で得た. MS m/z (%): 756 ($\text{M}^+ - \text{OMe}$, 3), 522 (100). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1770, 1720. NMR δ : 1.35 (3H, s, C_8 - OCOCH_3).

Penduline (8-Acetyl-14-benzoyl-15- α -hydroxychasmanine) (50) の生成 **58** 55 mg を AcOH 1 ml に溶かし, N_2 気流下, 27 mg の Zn 末を加え攪拌する. 更に 1 時間後 14 mg の Zn 末を追加し, 1 時間反応を続ける. Isodelphinine (**3**) の場合と同様に処理し, シリカゲルカラムクロマトにて精製し 4–20% MeOH- CHCl_3 で溶出し, TLC ($\text{SiO}_2/10\%$ MeOH- CHCl_3) 上, 単一スポットを与える部分 62 mg (収率 97%) を得る. 無色プリズム晶 (アセトン), mp 170–171°C. Anal. Calcd $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_9$: C, 66.54; H, 7.72; N, 2.28. Found: C, 66.62; H, 7.68; N, 2.23. MS m/z (%): 553 ($\text{M}^+ - \text{AcOH}$, 2), 522 ($\text{M}^+ - \text{AcOH} - \text{OMe}$, 100). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 231 (4.14), 274 (3.03), 282 (2.94). NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) δ : 5.01 (1H, t, $J=5$ Hz, C_{14} - β -H), 4.32 (1H, d, $J=6$ Hz, C_{15} - β -H), 4.03 (1H, d, $J=6$ Hz, C_8 - β -H), 3.51 (3H, s, C_{18} - OCH_3), 3.28, 3.17 (6H, 3H, s, $\text{OCH}_3 \times 3$), 1.44 (3H, s, C_8 - OCOCH_3), $[\alpha]_D^{25} = +14.0$ ($c=0.237$, 95% EtOH). 標品の penduline mp 157.5–159°C (文献 mp 166–167°C, Kofler) とキャピラール中で混融し, 融点降下はなかった. 更に送附された, NMR, IR と本品の NMR, IR は一致し, 同定した.

謝辞 Penduline の標品を恵与された中国科学院上海药物研究所 Zhu Renhong, Zhu Yuanlong 両先生に感謝致します. 又, Isodelphinine の IR 並びに 100 MHz NMR スペクトルチャートを恵与された米国ジョージア大学 S. W. Pelletier 教授, 60 MHz NMR スペクトルチャートを送附下さった日本大学理工学部 一戸良行教授にお礼申し上げます. 更に又, A. Miyabei NAKAI の抽出塩基を分与下さった北海道大学理学部 勝井信勝教授に深謝致します.

引用文献および注

- 1) 現住所: 佐藤製薬株式会社, 東京都品川区東大井 6 丁目 8 番 5 号.
- 2) T. Y. R. Tsai, C. S. J. Tsai, W. W. Sy, M. N. Shanbhag, W. C. Liu, S. F. Lee, K. Wiesner, *Heterocycles*, **7**, 217 (1977); K. Wiesner, T. Y. R. Tsai, K. P. Nambiar, *Can. J. Chem.*, **56**, 1451 (1978).
- 3) S. W. Pelletier, N. V. Mody, N. Katsui, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4027.
- 4) Z. Yuanlong, Z. Renhong, *Heterocycles*, **17**, 607 (1982).
- 5) H. Takayama, A. Tokita (née Nakada), M. Ito, S. Sakai, F. Kurosaki, T. Okamoto, *薬誌*, **102**, 245 (1982).
- 6) H. Takayama, S. Sakai, K. Yamaguchi, T. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 386 (1982).
- 7) a) H. Takayama, S. Hasegawa, S. Sakai, J. Haginiwa, T. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3078 (1981); b) *Idem*, *薬誌*, **102**, 525 (1982).
- 8) N. V. Mody, S. W. Pelletier, S. Y. Chen, *Heterocycles*, **17**, 91 (1982).
- 9) F. Qi-cheng, Dept. of Phytochemistry Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical

Sciences, private communication.

- 10) O. Achmatowicz Jr., Y. Tsuda, L. Marion, T. Okamoto, M. Natsume, H. Chang, K. Kajima, *Can. J. Chem.*, **43**, 825 (1965).
- 11) O. Achmatowicz Jr., Y. Tsuda, L. Marion, *Can. J. Chem.*, **43**, 2336 (1965).
- 12) J. C. Sheehan, D. D. H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1154 (1958).
- 13) S. W. Pelletier, L. H. Keith, "The Alkaloids," Vol. XII, R.H.F. Manske ed., Academic Press, New York, 1970, Chapter 1.
- 14) P. S. Ellington, D. G. Hey, G. D. Meakins, *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 1327.
- 15) L. M. Jackmann, S. Sternhell, "Application of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry," 2nd edition, Pergamon Press, New York, 1969, p. 98.
- 16) G. Berti, B. Macchia, F. Macchia, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 3421.
- 17) H. O. House, "Modern Synthetic Reactions," 2nd edition, W. A. Benjamin Inc., California, 1972, p. 301.
- 18) A. J. Fatiadi, *Synthesis*, **1974**, 229.
- 19) G. Berti, F. Bottari, B. Macchia, F. Macchia, *Tetrahedron*, **21**, 3277 (1965).
- 20) W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **43**, 2923 (1978).
- 21) M. Karplus, *J. Chem. Phys.*, **33**, 1842 (1960).
- 22) K. Wiesner, "Stereoselective Synthesis of Natural Products," ed. by W. Bartmann, E. Winterfeldt, Excerpta Medica, 1979, p. 3.
- 23) G. Hofle, W. Steglich, H. Vorbruggen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **17**, 569 (1978).
- 24) N. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.*, **42**, 3772 (1977).
- 25) F. R. Pfeiffer, C. K. Miao, J. A. Weisbach, *J. Org. Chem.*, **35**, 221 (1970).
- 26) S. Morio, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **476**, 181 (1929).
- 27) E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2647.
- 28) a) K. Omura, A. K. Sharma, D. Swern, *J. Org. Chem.*, **41**, 957 (1976); b) S. L. Huang, K. Omura, D. Swern, *ibid.*, **41**, 3329 (1976).
- 29) E. J. Corey, C. V. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 287.
- 30) S. W. Pelletier, Z. Djarmati, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 2626 (1976).
- 31) H. Beierbeck, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.*, **54**, 2985 (1976).
- 32) K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron*, **34**, 1651 (1978).
- 33) R. F. Borch, A. I. Hassid, *J. Org. Chem.*, **37**, 1673 (1972).
- 34) J. S. Baran, *J. Org. Chem.*, **25**, 257 (1960).
- 35) E. C. Ashby, J. R. Boone, J. P. Oliver, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5427 (1973).
- 36) a) H. Sugimoto, N. Katsui, G. Hasegawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **32**, 604 (1959); b) N. Katsui, *ibid.*, **32**, 774 (1959).
- 37) H. Hikino, C. Yamada, K. Nakamura, H. Sato, Y. Ohizumi, K. Endo, *薬誌*, **97**, 359 (1977).