薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
108 (6) 461—487 (1988)

モノテルペノイドインドールアルカロイドの合成

内藤猛章

神戸女子薬科大学, 〒658 神戸市東灘区本山北町 4-19-1

Synthesis of Monoterpenoid Indole Alkaloids

TAKEAKI NAITO

Kobe Women's College of Pharmacy, Motoyamakita,
Higashinada, Kobe, 658, Japan

This review deals with recent progress of the synthetic studies on monoterpene indole alkaloids which have been known to be biogenetically derived from common key intermediates, secologanin and tryptamine. Concerning construction of the ring systems of yohimbane and corynantheine-heteroyohimbine alkaloids, the synthetic strategies and tactics reported in recent ten years are discussed.

Keywords—monoterpene indole alkaloid; synthesis; secologanin; yohimbine; reserpine; corynantheine; heteroyohimbine; ajmalicine

はじめに

Ipecac アルカロイドの emetine やこれに類する benzoquinolizidine 骨格をもつ isoquinoline アルカロイド類, 更に 1000 以上にものぼる indole アルカロイドの多くはそれらの構造の構成成分中, 前者においては非カテコールアミン部分, 後者においては非トリプタミン部分にいずれも C-9 又は C-10 炭素ユニットを有している。それらは生合成的には secologanin (1) (正確には secologanin アグリコン) に由来するものである。^{1,2)} したがって上述のアルカロイドの非アミン部分が secologanin に由来するものを総称してモノテルペノイドアルカロイドと呼ばれる。¹⁾

このモノテルペノイドアルカロイドが secologanin (1) という共通の中間体から, 基本骨格を異にする多様な化合物を効率的に誘導してゆく生体内変換を考えたとき, 我々合成化学者も, 基本骨格を異にする多様な化合物を適当な 1 つの共通中間体から効率的に合成することを考えても不思議ではない。

著者は前述の secologanin 部分を天然物に求めるのではなく我々独自の非天然物に求め, それから放射状にモノテルペノイドアルカロイドを合成する divergent な合成戦略を企画し検討を行ってきた。未完成ではあるが我々の研究も含めてモノテルペノイドインドールアルカロイドのうち yohimbane アルカロイド及び corynantheine-heteroyohimbine アルカロイドの最近 10 年間 (1978 年以降) の合成例を, 環の構築の仕方の特徴によって分類し紹介する。これまでのこの分野での合成に関する総説³⁾ はほとんどのものが化合物中心の分類によるものであり, 各合成グループの合成戦略の特徴を意識したものは少ない (Chart 1)。

1. Yohimbane アルカロイドの合成

古くから生理活性の強いアルカロイドとして注目されてきている yohimbine 及び reserpine は yohimbane アルカロイドとしてまとめられている。Yohimbane 骨格には C-3, C-15, 及び C-20 位のキラル中心の存在による 4 つの立体異性体が知られておりそれぞれ normal 系, pseudo 系, allo 系, 及び epiallo 系と呼ばれ整理されている (Chart 2)。³⁾

1.1. *N*-Tryptophylpyridinium 塩を用いる合成 Wenkert らは *N*-アルキルピリジニウム塩が強い求電子性を有することに注目し, *N*-アルキル基として tryptophyl 基を採用することにより独自の indoloquinolizidine 骨格の構築法を開発した。⁴⁻⁶⁾

3 位に適当な電子吸引基を有するピリジン体と tryptophyl bromide より得られるピリジニウム塩 (2) は容易にカーベニオンによりアルキル化されジヒドロピリジン (3) となる。これはエナミン構造を有するため酸触媒に

Chart 1

Chart 2

よる Pictet-Spengler タイプの反応により分子内閉環して 3,15-*anti* 体 (4) となる. この一連の反応が Wenkert らの合成法の特徴である. あとは Szántay らによって繁用されている Dieckmann 縮合⁸⁾ により (±)-pseudo-yohimbine やその立体異性体も合成されている (Chart 3).^{5,6)}

一方ジヒドロピリジン (3) より分子内 aldol 反応によりまず E 環を構築後, 最終的に C 環を構築して *O*-methylhexadehydro-yohimbine が合成された.⁴⁾ これは亀谷らにより (±)-yohimbine の全合成に使われた中間体でもある.⁷⁾

1.2. Diels-Alder 反応を用いる合成 Diels-Alder 反応が yohimbine アルカロイドの骨格合成に使われている例は意外に少なくもっぱら後述の reserpine アルカロイドの合成に有効に利用されている. 最初に (±)-yohimbine を全合成した van Tamelen らは原料合成に応用しているが Diels-Alder 反応で構築した環自体は直ちに開裂されて置換基の導入法として間接利用されている.^{8,9)}

最近磯部らはセルロースより容易に得られる levoglucosenone をキラルな原料として採用し Diels-Alder 反

Chart 3

Chart 4

Chart 5

MOM = methoxymethyl

Chart 6

応を用いた (–)-alloyohimbane の合成を行うとともに reserpine の不斉合成も検討中である (Chart 4).^{10,11)}

分子内 Diels-Alder 反応が Martin らによって主に reserpine アルカロイドの合成に応用されている。^{12,13)} Martin らの合成戦略は yohimbane アルカロイドの D/E 環の構築に集約されている。すなわち trienic amide (**5**) の脱二酸化炭素を伴う分子内 Diels-Alder 反応によりまず D/E 環を構築するものである。¹²⁾ そのなかで Diels-Alder 生成物 (**6**) より誘導された epoxy 体 (**7**) が reserpine 及び yohimbine アルカロイドの両方の共通中間体として利用されている (Chart 5).^{12,13)}

Trienic amide (**5**) を加熱すると Diels-Alder 付加と同時に脱二酸化炭素した生成物 (**6**) が 93% の収率で得られた。この epoxy 体 (**7**) が yohimbane アルカロイドの共通中間体であり、数段階を経て α-yohimbine へ導かれている。¹³⁾ なお **7** から (±)-19,20-dehydro-α-yohimbine も低収率ながら合成されている (Chart 6).

1.3. Pictet-Spengler 反応を用いる合成 カルボリンやイソキノリンのオーソドックスな骨格合成法として知られている Pictet-Spengler 反応が yohimbine の最近の全合成に使われたのはごく自然であろう。^{8,9)}

山田らは yohimbine アルカロイドのトリプタミン部分に天然の L-tryptophan を使うことによってグリシル酸との Pictet-Spengler 反応によりキラルな 1-ベンジル体 (**8**) を合成したのちホルマリン閉環や脱シアノ化等を経、光学的に純粋な (–)-yohimbone を不斉合成した (Chart 7).¹⁴⁾

Chart 7

1.4. Bischler-Napieralski 反応を用いる合成 Bischler-Napieralski 反応も Pictet-Spengler 反応と同じく古くからイソキノリンやカルボリンの骨格合成法として知られている.¹⁵⁾ 最近, Riva らは非トリプタミン部分の原料として光学活性なハイドロクロマノンを使うことにより (–)-alloyohimbane の不斉合成を行った.¹⁶⁾ *Meso* 体のジアセテート (**9**) を pig liver esterase により不斉加水分解することにより得られる **10** (96% ee) をハイドロイソクロマノン (**11**) へ誘導後, 磯部らの方法^{10,11)}に準拠して (–)-alloyohimbane へ変換した (Chart 8).

Chart 8

1.5. Birch 還元反応を用いる方法 Yohimbane アルカロイドの骨格の E 環の合成にメトキシベンゼンの Birch 還元を利用した例がある. Winterfeldt らは *m*-メトキシベンジル体 (**12**) を Birch 還元後, 酸加水分解して得られるシクロヘキセノン (**13**) をホルマリン閉環して (±)-yohimbenone を合成した (Chart 9).¹⁷⁾

Chart 9

1.6. 光閉環反応を用いる合成 これまで数多く研究されてきた光化学反応のなかでごく限られた光化学反応のみが有機合成反応として繁用されている.¹⁸⁾ このことは yohimbane アルカロイドの合成研究においても例外でなく, 入江ら,¹⁹⁾ 亀谷ら⁷⁾ の光転位反応を用いる yohimbine アルカロイドの合成研究以外には次のエナミド及びエナミンの光閉環反応が有用な反応として用いられているにすぎない.

Chart 10

Chart 11

Chart 12

エナミドの光閉環反応は、入手容易なアミン、ケトン、及びカルボン酸から含窒素 6 員環ラクタムを好収率で与えることからアルカロイドの骨格構築法として繁用されている。²⁰⁻²⁸⁾ なかでも水素化ホウ素ナトリウムなどの安価なハイドライド還元剤存在下で反応を行う還元的光閉環反応は反応性に富む官能基化された骨格化合物を与えるため最も有用な合成反応である (Chart 10).²⁴⁾

エナミドの光閉環反応が発見された直後その応用として yohimbine アルカロイドの骨格 **14a** 及び (±)-yohimbine の全合成中間体 (**14b**)⁷⁾ の合成が行われている。^{25,26)} これを 1976 年に発表して以来 harmalane が yohimbine アルカロイドをはじめとするインドールアルカロイドの合成原料として繁用されるようになった (Chart 11).

亀谷らは (-)-yohimbane の不斉合成を目的として光学活性なイミン体 (**15**) から得られるエナミド (**16**) の diastereoselective な光閉環反応を試みたが、エナミド (**16**) の調製時に一部ラセミ化が進行し 17% ee で (-)-17-methoxyhexadehydro-yohimbane を得たにとどまっている (Chart 12).²⁷⁾

我々はエナミドの光閉環反応の条件を系統的に検討中、その反応中間体の推定構造にヒントを得て水素化ホウ素ナトリウム等のハイドライド還元剤存在下での還元的光閉環反応を見出し、²⁴⁾ 更にその応用例の 1 つとして yohimbane 及び allo-yohimbane の簡易合成を行った。²⁸⁾ ここで還元的光閉環体がアルカロイドの骨格自身に相当し、しかも反応性に富むジヒドロベンゼン構造を有することから yohimbine 及び reserpine タイプのアルカロイドの全合成も次のように行った。その合成戦略は 1) エナミドの還元的光閉環反応によりアルカロイドの骨格を合成する。2) 続いて官能基化によりアルカロイドへ誘導するというものである。したがってこの戦略は光閉環反応により得られた骨格あるいはその誘導体が目的のアルカロイドグループのほとんどのものの共通合成中間体になるものであり一般性のある応用範囲の広いものである。

p-メトキシエナミド (**17**) の還元的光閉環反応はスムーズに進行し生成物 (**18**) を定量的に与えた。これは 19,20 位に二重結合を有するエノールエーテル構造を有するため加水分解により非共役ケトン (**19**) を与えた。この **19** が yohimbine アルカロイド合成のための共通中間体である。すなわち、二重結合の位置及び立体選択的異性化反応により *cis*-**20** 及び *trans*-エノン (**21**) へ導くことができた。アルカロイド合成上残された問題は 16 位への位置選択的エステル導入である。我々は 16 位と 18 位がそれぞれ *sp*³ 及び *sp*² 炭素であることを利用して速度論支配条件下での 16 位水素の選択的引き抜き、生成したリチウムエノレートをいったんマグネシウムエノレートへ変換後、クロル炭酸メチルでアシル化するか、又はリチウムエノレートのままでソフトなアシル化剤として知られているシアノ炭酸メチルで処理して目的の 16-エステル体 (**22**) 及び (**23**) を好収率で得ることに成功した。

Chart 13

Chart 14

これで (±)-yohimbine 及び (±)-alloyohimbine の合成が完成した.²⁹⁾ また (±)-alloyohimbine の合成中間体である *cis*-エノン (**22**) は非共役化反応により選択的に **24** を与えたことから 3 種類の (±)-19,20-dehydro-yohimbine 類の最初の全合成も完成した.³⁰⁾ 興味あることに *trans*-エノン (**23**) の非共役化反応は、溶媒として使用したメタノールが Michael 付加した生成物 (**25**) を選択的に与えたことから *cis*- 又は *trans*-エノンの立体構造の差がこの非共役化反応の結果に著るしい差を与えたことも明らかにした (Chart 13).⁸⁰⁾

我々のエナミドの光閉環反応に関連して、Rahman らはエナミン (**26**) の光閉環反応を応用した demethoxycarbonyldihydroalstonine の合成を報告している (Chart 14).⁸¹⁾

1.7. Dieckmann 縮合を用いる合成 Van Tamelen らが (±)-yohimbine を最初に全合成しその詳報を発表した 1969 年,⁸¹⁾ Szántay らは (-)-yohimbine 及び (-)-β-yohimbine の linear 合成を報告した.⁸²⁾ 以来彼らは yohimbine 及び reserpine を含む yohimbane アルカロイドの全合成研究を中心的に遂行しており特に 3,15,16, 17, (18), 及び 20 位のキラル中心に関する立体異性体を数多く合成しそれらのスペクトルデータを集計することによりこれまで不明確であった立体化学も明らかにした.^{33,84)} 彼らの合成戦略の特徴は 1) D 環の構築に 3,4-dihydro-β-carboline とメチルビニルケトン体との Robinson annelation タイプの反応を用いること, 2) E 環の構築に Dieckmann 縮合を用いることである. まず 3 位に C₈ ユニットをもつ 4 環性化合物 (27) を合成したのち Emmons-Horner 反応にて不飽和ニトリル (28a) 又はエステル (28b) を得た. 二重結合の還元はエステル (28b) の場合は, ほぼ選択的に α-側から進行し 29b を与えたが, ニトリル (28a) の場合は normal 体 (29a) と epiallo 体 (30a) の混合物を与えた. E 環構築のための Dieckmann 縮合は, ジエステル (29b) の場合は熱力学的に安定な 18-エステル体 (32) が主生成物として, 目的の 16-エステル体 (31b) が副生成物としてしか得られなかった. これに対してニトリル体 (29a) の場合は位置選択的に反応が進行して 16α-cyanoyohimbone (31a) を与えた. これは (±)-yohimbine 及び (±)-β-yohimbine へ変換された.⁸²⁾ またそれぞれラセミ体の光学分割も行われている.^{32,35)} のちに Dieckmann 縮合を不飽和エステル (28b) に行うことによりすべての段階を位置選択的に進行させることができ (±)-yohimbine 及び (±)-β-yohimbine の改良合成が達成されている.^{33,34)} 最近 Szántay らは原料の 4 環性化合物 (27) の光学分割を行ったのち前述の合成ルートにより yohimbine 及び β-yohimbine の天然型及びその対掌体の不斉合成を行った (Chart 15).⁸⁶⁾

1.8. その他の反応を用いる合成 1.1.—1.7. で紹介した合成以外にも yohimbane アルカロイド及び関連化合物の合成研究が行われている。それらの代表的なものを概説する。Pandey らは D 環構築にパラジウム触媒によるアミド化反応を応用して (±)-demethoxycarbonyldihydrogambirtannine を合成した (Chart 16).³⁷⁾

Rosenmund らは hydrindanone (33) の Schmidt 転位により perhydroisoquinoline (34) としたのち C 環構築を行って (±)-yohimbane と (±)-epialloyohimbane を合成している (Chart 17).³⁸⁾

最近 Grieco らは *in situ* で調製したイミニウムイオンを initiator, アリルシランを terminator とするポリエン閉環反応を開発し、それを vinylogous aminomethanodesilylation と名付けて (±)-yohimbane の合成を行った。³⁹⁾ 本反応は 6—8 員環の含窒素ヘテロ環合成に有用と思われる (Chart 18).

Yohimbane 関連化合物の合成としては、Winterfeldt らの methylene-lactam 転位を用いる例,⁴⁰⁾ Mariano らの双極性 amino-Claisen 転位を用いる例,^{41,42)} Pandit らの葉酸モデルを利用した例⁴³⁾があるが文献記載にとどめる。

Chart 16

Chart 17

Chart 18

2. Reserpine アルカロイドの合成

2.1. N-Tryptophylpyridinium 塩を用いる合成 Wenkert らは前述のように N-tryptophylpyridinium 塩を用いる yohimbane アルカロイドの優れた合成方法を報告している。その延長として reserpine アルカロイドの 1 種である (±)-deserpidine の合成研究を行っている。⁴⁴⁾ ビリジニウム塩 (35) を求核剤の dimethyl sodiomalonate と処理してトリエステル (36) としたのち、脱メトキシカルボニル化、そして Dieckmann 縮合により 18-

methoxyepialloyohimbine へ導いた。これは (±)-deserpidine 合成の重要な中間体になりうるものと考えられる (Chart 19)。

2.2. Diels-Alder 反応を用いる合成 Wender らは Diels-Alder 反応と Cope 転位反応を組み合わせた合成戦略で *cis*-hexahydroisoquinoline (37) の立体選択的合成を応用した (±)-reserpine の 16 行程全合成を報告している (Chart 20).^{45,46)}

ジヒドロピリジン体とアクリル酸エステルとの Diels-Alder 反応により架橋化合物 (38) を得たのち増炭、Cope 転位により立体選択的に reserpine の D/E 環 (37) を構築した。次に E 環上の 17 α -メトキシ体の立体選択的導入は 39 のエステルを還元すると同時に axial からの速度論支配条件下でのプロトン化によって行った。また 18 β -水酸基はエノールアセテート (41) としたのち接触還元することにより 41 $\rightarrow$ 42, 又は 16-メチロール (40) をメチルエステル (43) に導いたのち CeCl_3 存在下での水素化ホウ素ナトリウム還元によって達成した (Chart 21).⁴⁶⁾

磯部らはセルロースを熱分解して得られる levoglucosenone をキラルな dienophile として用いた Diels-Alder 反応を使う reserpine 全合成の可能性のある中間体 (45) の不斉合成を行っている (Chart 22).¹¹⁾

これに対して Martin らは分子内 Diels-Alder 反応を鍵反応とする yohimbane アルカロイドの全合成を行っている。^{12,13)} その合成戦略は前述の yohimbine アルカロイドの合成に紹介した通りである。Diels-Alder 反応と同時に脱二酸化炭素して得られる生成物 (6) へまず最も反応性の高い二重結合への立体障害の少ない α 側からのエポキシ化 (6 $\rightarrow$ 7), 特異なカルボン酸である α -ethylhexanoic acid によるエポキシドの位置選択的開裂 7 $\rightarrow$ 46, そして接触還元により E 環上にすべての置換基が望み通りに導入された 47a, b を合成した。この (±)-reserpine の全合成は、最終段階の C 環構築等を従来からよく知られている酸化的閉環反応によって行っておりこの

Chart 21

Chart 22

段階の収率はやや低い (35%) ものの他の段階はすべて 88% 以上の収率でしかも立体選択性の高い反応で行われている (Chart 23).¹²⁾

2.3. 光化学反応を用いる合成 光化学反応が有機合成反応として実用化されているものは少ない。しかし光付加反応は最もよく知られまたよく用いられる合成反応の1つである。¹⁸⁾

Pearlman らは Woodward らの reserpine の最初の全合成⁴⁷⁾に続いて第 2 の全合成をこの光付加反応を用いて達成した。⁴⁸⁾ Dihydrobenzoic acid (48) より数行程で得られる 49 は分子内で光 [2+2] 付加反応が進行してシクロブタン (50) を与えた。これで D/E 環の立体構造が完全に制御された形で構築された。続いてメタノリン

Chart 23

Chart 24

ス, Baeyer-Villiger 反応, retro-aldol 反応等のいくつかの行程を経て E 環上のすべての置換基が整っている 53 へ変換後, 常法により Bischler-Napieralski 反応等の Woodward 法⁴⁷⁾に準拠して (±)-reserpine が全合成された (Chart 24).

光化学反応のなかで有機合成反応として繁用されているものの1つはエナミドの光閉環反応である.²⁰⁻²³⁾ 我々は yohimbine アルカロイドの全合成²⁰⁾を達成した結果に基づいて全く同じ合成戦略で (±)-deserpidine の形式的全合成を行うことによりエナミドの還元的光閉環反応が含窒素ヘテロ環化合物の合成に極めて有用であることを示した.⁴⁰⁾

ジメトキシエナミド (54) の還元的光閉環反応もスムーズに進行し 2 つの生成物 (55, 56a) を与えた. このうち 56a をアミン体 (56b) としたのち酸加水分解により D/E-cis-エノン (57) に導いた. 16-エステル体 (58) への変換は, 我々が開発²⁰⁾した速度論支配条件下リチウムエノレートをソフトなアシル化剤であるシアノ炭酸メチルで C-アシル化することにより達成された. 最終的に 58 は還元反応等により Szántay らが (±)-deserpidine を

Chart 25

全合成したときの中間体 (59) へ導かれている (Chart 25).⁴⁹⁾

2.4. Dieckmann 縮合を用いる合成 Woodward らの (±)-reserpine の全合成^{47,50)}が発表されてからこれまでにいくつかのグループが reserpine アルカロイドの合成研究を行ってきたが Szántay らはその中心的グループである.⁵¹⁻⁵³⁾ 彼らの合成戦略は yohimbine アルカロイドの全合成³²⁻³⁸⁾で紹介したように linear 合成といわれるもので、最終段階の E 環構築に Dieckmann 縮合を用いるものである。

3,4-Dihydro-β-carboline と methyl vinyl ketone 等価体である 60 から Robinson annelation タイプの反応により 4 環性化合物 (61) を合成後、Knoevenagel 反応、還元等により 2 つのジエステル 63a, b を diastereomer の混合物として得た。このうち 63a の Dieckmann 縮合は allo 系の 64 のみを与えたが、63b では予想された生成物 (65) の外に前述の 64 との混合物が得られた。64 及び 65 を還元することにより 17-水酸基及び 18-メトキシル基の立体異性体がいくつか得られた。このうち 64 から得られた 2 つのヒドロキシエステル (66a) 及び (67a) の脱メチル体 (66b, 67b) を脱水して得られた不飽和エステル (68) にメタノールを付加させることにより低収率ながら 17α-メトキシル体 (69) を得た。69 から (±)-deserpidine への変換は 18-水酸基のアシル化及び 3 位でのエピメリ化反応により行われた (Chart 26)。

ここで得られた中間体の 18-水酸基を持つ化合物は 18-hydroxy-yohimbine 類である。Szántay らは同じ合成戦略によって 4 つの可能な 18-hydroxy-yohimbines のすべてのものを合成した。⁵²⁾

2.5. 双極性 Amino-Claisen 転位を用いる合成 アルカロイド自身の全合成は未だ未完成であるが Mariano らによる yohimbine 及び reserpine アルカロイドの骨格構築法も興味深い。^{41,42)} ジヒドロピリジン (70) と methyl vinyl ketone との Diels-Alder 反応より得られるビシクロ体 (71) から N-tryptophyl 体 (72) を調製した。これを、酸を全く含まない高純度の tert-butyl propiolate と反応させると括弧のなかのような中間体から amino-Claisen 転位が進行し cis-hydroisoquinoline (73) が好収率で得られた。最後に酸触媒による Wenkert 法⁴⁾ によって C 環構築を行って alloyohimbane (75) 及び epialloyohimbane 化合物 (74) を好収率で合成した (Chart 27)。

3. Corynantheine-Heteroyohimbine アルカロイドの合成

よく知られているように secoyohimbine アルカロイドの代表例に corynantheine, heteroyohimbine アルカロ

Chart 26

Chart 27

イドの代表例に *ajmalicine* がある.^{1a)} これらは共通の中間体から合成されるモノテルペノイドアルカロイドであることから合成研究も当然そのことを考えたものが最近みられる.²⁾ 特に D 環上の置換基の立体選択的導入に焦点が絞られているといっても過言ではない. そこでここでもその点を考慮しながら前章と同様に特色ある環の構築法によって分類し

て, 2,3-二置換 indoloquinolizidine 骨格をもつ *corynantheine* アルカロイド及び *heteroyohimbine* アルカロイドの合成を紹介する (Chart 28).

3.1. N-Tryptophylpyridinium 塩を用いる合成 Wenkert らによって展開されてきたこの方法⁴⁻⁶⁾は, 3,15-*anti* 構造を選択的に与えるという特徴ある骨格構築法であるため天然のアルカロイドでそのような立体構造をもつものの合成に広く応用されている.

まず Wenkert らは, やや立体選択性は欠けるものの少ない行程数で 3,15-*anti* 体 (76) を合成後,⁵⁴⁾ Meerwein 試薬と水素化ホウ素ナトリウムを連続して使う Borch 還元によりエチリデン体 (77) としたのち (±)-3-*epigeissoschizine* と共に, 3 位のエピメリ化反応を行って (±)-*geissoschizine* を合成した.⁵⁵⁾ 一方, 76 を Meerwein 試薬で処理後, 接触還元すると完全に還元が進行して 78 が生成しこれから (±)-*hirsutine* も合成されている (Chart 29).⁵⁶⁾

ここで中間体 (76) は 3,15-*anti* 構造をもつ *heteroyohimbine* アルカロイドである (±)-*akuammigine*, (±)-*tetrahydroalstonine*, (±)-3-*epiajmalicine* 等の合成のための重要な中間体である.⁵⁶⁾ Lounasmaa らは Wenkert 法を更に *heteroyohimbine* アルカロイドの合成に応用している.^{57,58)} すなわち, 中間体 (76) の還元を酢酸中水素化ホウ素ナトリウム還元したのち, 再びメタノール中水素化ホウ素ナトリウム還元して (±)-3-*iso-19-epiajmalicine* の合成を 3 行程で達成した.⁵⁷⁾ また彼らは多くの *heteroyohimbine* アルカロイドの proton nuclear

Chart 28

Chart 29

magnetic resonance ($^1\text{H-NMR}$) のデータを集計しまとめている.⁵⁹⁾

3.2. 分子内 Diels-Alder 反応を用いる合成 Martin らは最近精力的にモノテルペノイドインドールアルカロイドの合成を、独自に開発した分子内 Diels-Alder 反応により行っている.^{12,18,60,61)} このうち yohimbane アルカロイドの合成については前章で述べた.^{12,18)} 彼らはジェン部分に α,β -不飽和アルデヒド (**80**) を用いる分子内 Diels-Alder 反応により好収率で dihydropyran (**81**) を得た. この反応が彼らの heteroyohimbine アルカロイドの合成上の最も特徴的な反応である. しかし残念ながら D/E-*cis*-体 (**81**) が主生成物であるため D/E-*trans* の heteroyohimbine アルカロイドの合成には適さない. 続いて dihydropyran 環のエノールエーテル部分への官能基化を行って最終的に (±)-tetrahydroalstonine 及び (±)-akuammigine の合成を行っている. なお付加体 (**81**) からピラン環の開裂による corynantheine アルカロイドへの誘導も検討中である (Chart 30).⁶¹⁾

Chart 30

3.3. Pictet-Spengler 反応を用いる合成 古くから知られている Pictet-Spengler 反応はこのアルカロイド類の C 環構築法として繁用されている. そして原料のアルデヒド化合物を何から供給するかによってそれぞれの合成グループの特徴がある.

高野らは (±)-norcamphor から δ -lactone (**83**) を合成しこれをモノテルペノイド部分に組み込んだ corynantheine アルカロイドの合成を行った (Chart 31).⁶²⁾

亀谷らもグリセルアルデヒド誘導体より容易に得られるキラルな cyclopentanone 体より **84** を調製後, 脱硫反応, Pictet-Spengler 反応により (±)-dihydrocorynantheol を不斉合成した (Chart 32).⁶³⁾

モノテルペノイド部分を天然の secologanin と同等の有用性を持った中間体から供給ししかも生合成経路に基

Chart 31

づいた行程でアルカロイドを合成している Brown らの優れた研究がある.^{64,65)} そのうちの 1 つとして cyclopentenone (85) を合成したのち,⁶⁵⁾ これを非トリプタミニユニットとして使う (±)-hirsutine の合成がある (Chart 33).⁶⁴⁾

3.4. Bischler-Napieralski 反応を用いる合成 Van Tamelen らは Bischler-Napieralski 反応を用いて corynantheine 及び ajmalicine の最初の全合成を行った (Chart 34).⁶⁶⁾

高野らは前節で紹介した corynantheine の合成に関連して (±)-norcamphor から今度は γ -lactone (86) を誘導してこれをモノテルペノイド部分に用いて, Bischler-Napieralski 反応により C 環構築を行うことにより (±)-corynantheidol 及びその 3-epimer のアルカロイド類を合成した (Chart 35).⁶⁷⁾

のちに高野らは ajmalicine の E 環部分に相当するモノテルペンである elenolic acid (87) が強い抗ウイルス作用を示すことや, その合成中間体としての有用性に注目してその不斉合成を行った.⁶⁸⁾ そして elenolic acid (87) から光学活性な (-)-ajmalicine の合成は Bischler-Napieralski 反応により行われている. L-乳酸エステルより得られるオルトエステル (88) の Claisen 転位, 90 への閉環, アリル化, Wittig 反応等を経由して δ -ラクトン (91) を得た. これから増炭及び減炭反応をくり返して elenolic acid (87) を得た. これから常法により (-)-ajmalicine を合成した (Chart 36).

Bischler-Napieralski 反応に関連して indoloquinolizine 骨格を有するアルカロイドの C 環構築のための有効な方法として, N-tryptophylpiperidine 体をまず合成したのち piperidine 環を酸化して生成するイミニウムの閉環反応を用いる方法がある.^{1,8)} すなわち後半の閉環反応が確立されているとみなす合成化学者はもっぱらアルカロイドの D 環又は D, E 環構築に精力をつぎ込んだ研究を行っている. 例えば花岡らは dihydropyridinone を合成素子とする生理活性アルカロイドの合成研究の一環として (±)-corynantheidol を合成した.⁶⁹⁾ Z 基で保

Chart 35

Chart 36

護された dihydropyridinone (92) から Claisen 転位, 光付加反応, 又は halolactone 化法を用いながらピリジン環の 4 位へ C₂-ユニットを導入して 97a, b を合成した.⁷⁰⁾ このうち 97a は (±)-quinine の, 97b は (±)-corynantheidol の合成中間体である (Chart 37).

Uskoković らは 3-acetylpyridine (98) を微生物還元して得られる光学的に純粋なエチロール体 (99) を原料として用い, Claisen 転位により 2,3-二置換ペペリジン体 (100) を經由して δ-ラクトン (101) へ導いた.⁷¹⁾ これから増炭反応や彼らが以前ラセミ体の合成に用いた方法に準じて (-)-tetrahydroalstonine 及び (-)-akuammigine の不斉合成を行った (Chart 38).⁷¹⁾

3.5. 光化学反応を用いる合成 Corynantheine-heteroyohimbine アルカロイドの合成において光化学反応がアルカロイドの骨格構築に用いられているものは少ない. アルカロイドの骨格構築に有用な光化学反応はエナミドの還元的光閉環反応である.²⁴⁾

我々は前章で述べた yohimbane アルカロイドの合成で得られた結果に基づいて次のようなモノテルペノイドアルカロイドの合成戦略を企てた. すなわち, エナミドのアシル部分にフラン環を組み込めば, 2- 及び 3-フラン

Chart 37

Chart 38

Chart 39

カルボン酸のいずれの場合もフロピリドン体 (**102**, **103**) が得られるはずである. この2つの還元的成績体はラクタムカルボニル基とジヒドロフラン環に基づくエノールエーテル部分という2つの官能基を備えた **bifunctional** なヘテロ環である. 例えば **102** の場合には塩基によりラクタムカルボニル基の α -水素を引き抜けば望み通りの炭素鎖を導入できること, **103** の場合には塩基処理により β 脱離による **retro Michael** 反応により α, β -不飽和ラクタムが生成し, これに対して求核剤を攻撃させれば望み通りの炭素鎖が導入できると考えられる. したがって最終的には **3,4**-二置換ピペリジン体 (**104**, **105**) が合成できることになる. したがってこのフロピリドン体を使う方法はモノテルペノイドアルカロイドのテルペン部分の新しい合成法を提供するものと考えられた. 実際今日まで本戦略に基づいてイソキノリン及びインドールモノテルペノイドアルカロイドの代表的ものの全合成を行った (Chart 39).⁷²⁻⁷⁵⁾

我々はまず 2-フランカルボン酸より得られるエナミド (**106**) の還元的光閉環体 (**107**), すなわち **furo[2,3-c]-pyridone** を共通中間体とするモノテルペノイドアルカロイドの合成を行った. 最初にモノテルペノイドアルカロイドのアミン部分が **dopamine** であるトコンアルカロイドの代表例である **emetine** の新しい合成を行った.⁷²⁾ すなわち **6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline** を **2-furoyl chloride** でアシル化して得られるエナミド (**106a**) の

Chart 40

ととした. このエナミドの還元的光閉環反応と脱離-付加型反応を用いる一連の反応は (±)-hirsuteine と (±)-geissoschizine の合成へと発展した.⁷⁵⁾ Harmalane より得られた furopyridone (**117b**) において *tert*-butyl 2-lithioacetate を供与体とする脱離-付加型 Michael 反応を行うと 3,15-*anti* 体 (**121**) が 20 位の立体異性体の混合物として好収率で得られた. これから常法通り二重結合の導入, 増炭反応等を行って (±)-hirsuteine の最初の全合成を完成した (Chart 41).⁷⁵⁾

以上のようにフラン環をエナミド構造に組み込むことによりその還元的光閉環反応がモノテルペノイドアルカロイドの骨格構築法として有用であることを示すことができた. 現在モノテルペノイドインドールアルカロイドのうち未だ全合成されていないものや微量しか単離されなくて生理活性の注目されているアルカロイドやその類似体の合成を遂行中である.

3.6. Robinson Annellation タイプの反応を用いる合成 我々がエナミドの光閉環反応によるアルカロイドの合成研究を開始して以来, 原料として用いた harmalane がインドールアルカロイドの合成原料として利用価値の高いものであることを再認識させたものがここで紹介する合成例である.

亀谷らは harmalane がイミン構造と同時にエナミン性があることを利用して, α,β -不飽和エステルと反応させることにより Robinson annellation タイプの 1 行程閉環反応が進行することを見出し, 本方法による corynantheine アルカロイドの全合成を行った.⁷⁶⁻⁷⁸⁾ 得られた閉環体 (**123**) よりアルキル化, 脱炭酸, 還元反応等に

Chart 42

より最終的に (±)-dihydrocorynantheidol, (±)-hirsutinol, 及び (±)-corynantheidol に変換された.⁷⁶⁻⁷⁸⁾

ここでエナミド部分の二重結合の還元において **125** では 2 つの異性体である *trans-syn* 体 (**127**) 及び *trans-anti* 体 (**128**) の混合物が, **126** では立体選択的に *cis-syn* 体 (**129**) が得られている. これは置換基の立体障害の差と考えられる. 一方, 閉環体 (**123**) の二重結合及び 2 つのカルボニル基を先に還元後, 増炭して (±)-corynantheal とその 3-epimer も合成した.^{78,79)} Corynantheal の合成は corynantheine 及び ajmalicine の形式合成を意味している (Chart 42).⁷⁷⁾

Danieli らは原料として harmalane と不飽和ラクトン (**130**) を用いた Robinson annelation 反応によって one-pot で閉環体 (**131**) を合成し, 続いて 20-ethylol 基の関与による水素化ホウ素ナトリウムによる還元によって立体選択的に *trans-syn* 体に導き (±)-dihydrocorynantheol を合成した (Chart 43).⁸⁰⁾

Szántay らは前章の yohimbane アルカロイドの合成で用いたものとはほぼ同じ方法 (Chart 15, 26) で, corynantheine アルカロイドの合成を行っている.⁸¹⁾

3.7. Methylene-Lactam 転位反応を用いる合成 Craig らによって発見された methylene-lactam 転位反応⁸²⁾は, Winterfeldt らにより 20 位にエチリデン基をもつ geissoschizine 等のアルカロイド合成に用いられている.⁸³⁾ 常法により調製した **132** の Bischler-Napieralski 反応等により得られるアミノエステル (**133**) の methylene-lactam 転位反応では *E* 体 (**134**) 及び *Z* 体 (**135**) の混合物が得られそれぞれ (±)-geissoschizine 及び (±)-

(19Z)-geissoschizine に導かれている。^{83,84)} 引続き Winterfeldt らはこの転位反応を鍵反応とする (+)-geissoschizine,⁸⁵⁾ (-)-geissoschizol,⁸⁵⁾ (±)-(19Z)-geissoschizine,⁸⁶⁾ (±)-(16R,19Z)- 及び (±)-(16S,19Z)-isossitsirikine⁸⁶⁾ の合成を達成した。これらの合成は、3,15-*anti* 体 (136) の methylene-lactam 転位が 45% の収率で Z 体 (137) を与えたこと、3 位でのエピメリ化反応や酸によるエチリデン部分の E 体への異性化反応が進行したことによる成果である (Chart 44)。

3.8. その他の反応による合成 段階的に環の構築をしてゆく linear 合成法として Harley-Mason らによる (±)-geissoschizine の合成がある。⁸⁷⁾ 一方 heteroyohimbine アルカロイドの合成に関しては次のようないくつかの興味ある反応を用いた例がある。

まず Massiot らは分子内 Michael 反応によって D 環構築を行う方法で (-)-ajmalicine の合成を行った。⁸⁸⁾ (-)-Tryptophan より得られる α,α' -bis(phenylthio)ester (139) を還元的脱スルフェニル化⁸⁹⁾と脱スルホキシド化反応により不飽和エステル (140) としたのち methyl vinyl ketone との Michael 反応により N-アルキル化後、分子内 Michael 反応により D 環構築を行ってケトエステル (113) とした。これから δ -ラクトン (114) 経由で (-)-ajmalicine を不斉合成した (Chart 45)。

平井らは Massiot らの分子内 Michael 反応⁸⁸⁾を応用してモノテルペノイドアルカロイドである (±)-emetine 及び (±)-protoemetinol の立体選択的合成を行うとともに、分子内 Michael 反応の触媒として (R)-(+)- 及び (S)-(-)-1-phenylethylamine のようなキラルな塩基を用いることにより (-)-ajmalicine 等のインドールモノテルペノイドアルカロイドの不斉合成法を確立している。^{90,91)}

Chart 45

Chart 46

最後に環変換による合成例を紹介する。Autrey らは (-)-yohimbine から (+)-corynantheine を不斉合成している。⁹²⁾ 一方 Uskoković らは yohimbine の D/E 環に相当する部分 (142) について Baeyer-Villiger 酸化を鍵反応とする (±)-ajmalicine 等の合成を行った (Chart 46)。⁹³⁾

その他アルカロイドの相互変換による corynantheine-heteroyohimbine アルカロイドの合成が坂井ら⁹⁴⁾及び Palmisano ら⁹⁵⁾のグループにより精力的に行われているが文献記載にとどめたい。また ajmalicine が heteroyohimbine アルカロイドのなかで薬として最も重要視されていることからその不斉合成研究⁹⁶⁾や類似体の合成例⁹⁷⁾もある。

おわりに

植物が *secologanin* という共通の中間体から多様な化合物を生合成することを知った以上、天然にない人工的な化合物を想定しそれを共通中間体として可能な限り多くの種類の有用な化合物を、可能な限り効率的に合成したいと思うのは当然であろう。我々のモノテルペノイドアルカロイドの合成研究もそのうちの1つのテーマである。

稿を終えるにあたり永きにわたり御指導を受けております神戸女子薬科大学、二宮一彌教授に深謝致しますとともに協同研究者の木口敏子、宮田興子両講師をはじめ土井英津子、小島範子両修士及びゼミ生の方々に心より御礼申し上げます。

引用文献

- 1) a) J. E. Saxton, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Indoles," Vol. 25, Part 4, ed. by A. Weissberger, E. C. Taylor, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1983; b) M. Shamma, "The Isoquinoline Alkaloids," Academic Press, Inc., New York, 1972, pp. 426—457.
- 2) 高野誠一, 小笠原国郎, 化学の領域, 増刊 123 号 "ヘテロ環の化学第 4 集," 南江堂, 1979, pp. 123—151.
- 3) Cs. Szántay, G. Blaskó, K. Honty, G. Dörnyei, "The Alkaloids," Vol. 27, ed. by A. Brossi, Academic Press, Inc., New York, 1986, pp. 131—410.
- 4) E. Wenkert, J. St. Pyrek, S. Uesato, Y. D. Vankar, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 2244 (1982).
- 5) E. Wenkert, G. Kunesch, K. Orito, W. A. Temple, J. S. Yadav, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4894 (1978).
- 6) E. Wenkert, T. D. J. Halls, G. Kunesch, K. Orito, R. L. Stephens, W. A. Temple, J. S. Yadav, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5370 (1979).
- 7) T. Kametani, Y. Hirai, K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2500 (1976).
- 8) E. E. van Tamelen, M. Shamma, A. W. Burgsthaler, J. Wolinski, R. Tamm, P. E. Aldrich, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5006 (1958).
- 9) E. E. van Tamelen, M. Shamma, A. W. Burgsthaler, J. Wolinsky, R. Tamm, P. E. Aldrich, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 7315 (1969).
- 10) M. Isobe, N. Fukami, T. Goto, *Chem. Lett.*, **1985**, 71.
- 11) M. Isobe, N. Fukami, T. Nishikawa, T. Goto, *Heterocycles*, **25**, 521 (1987).
- 12) S. F. Martin, S. Grzejszczak, H. Rüeger, S. A. Williamson, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 4072 (1985).
- 13) a) S. F. Martin, H. Rüeger, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5227 (1985); b) S. F. Martin, H. Rüeger, S. A. Williamson, S. Grzejszczak, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6124 (1987).
- 14) K. Okamura, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2305 (1978).
- 15) W. M. Whaley, T. R. Govindachari, "Organic Reactions," Vol. VI, ed. by R. Adams, John Wiley and Sons, Inc., London, 1951, pp. 74—190.
- 16) R. Riva, L. Banfi, B. Danieli, G. Guanti, G. Lesma, G. Palmisano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 299.
- 17) W. Benson, E. Winterfeldt, *Chem. Ber.*, **112**, 1913 (1979).
- 18) W. M. Horspool (ed.), "Synthetic Organic Photochemistry," Plenum Press, New York, 1984.
- 19) H. Irie, J. Fukudome, T. Ohmori, J. Tanaka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 63.
- 20) I. Ninomiya, T. Naito, "The Alkaloids," Vol. XXII, ed. by A. Brossi, Academic Press, Inc., New York, 1983, pp. 189—279.
- 21) 二宮一彌, 内藤猛章, 有機合成化学, **42**, 225 (1984).
- 22) I. Ninomiya, T. Naito, *Heterocycles*, **15**, 1433 (1981).
- 23) 内藤猛章, "薬学研究の進歩 研究成果報告集 1," 薬学研究奨励財団, 1985, pp. 88—104.
- 24) T. Naito, Y. Tada, Y. Nishiguchi, I. Ninomiya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 487.
- 25) I. Ninomiya, T. Naito, H. Takasugi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 1865.
- 26) I. Ninomiya, Y. Tada, O. Miyata, T. Naito, *Heterocycles*, **14**, 631 (1980).
- 27) T. Kametani, N. Takagi, N. Kanaya, T. Honda, K. Fukumoto, *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 1217 (1982).
- 28) T. Naito, O. Miyata, Y. Tada, Y. Nishiguchi, T. Kiguchi, I. Ninomiya, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4144 (1986).

- 29) a) O. Miyata, Y. Hirata, T. Naito, I. Ninomiya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1231; b) T. Naito, Y. Hirata, O. Miyata, I. Ninomiya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, in press.
- 30) O. Miyata, Y. Hirata, T. Naito, I. Ninomiya, *Heterocycles*, **22**, 2719 (1984).
- 31) Atta-ur-Rahman, M. Ghazala, *Heterocycles*, **16**, 261 (1981).
- 32) L. Tóke, K. Honty, Cs. Szántay, *Chem. Ber.*, **102**, 3248 (1969).
- 33) Cs. Szántay, K. Honty, L. Tóke, A. Buzas, J. P. Jacquet, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 4871.
- 34) Cs. Szántay, K. Honty, L. Tóke, L. Szabó, *Chem. Ber.*, **109**, 1737 (1976).
- 35) L. Tóke, Cs. Szántay, *Heterocycles*, **4**, 251 (1976).
- 36) Cs. Szántay, G. Blaskó, H. Knight, K. Honty, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 655.
- 37) G. D. Pandey, K. P. Tiwari, *Synth. Commun.*, **10**, 321 (1980).
- 38) P. Rosenmund, W. Trommer, D. Dorn-Zachertz, U. Ewerdwalbesloh, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1979**, 1643.
- 39) P. A. Grieco, W. F. Fobare, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 185.
- 40) E. Ottow, H-G. Recker, E. Winterfeldt, *Tetrahedron*, **39**, 3669 (1983).
- 41) F. A. Kunng, J.-M. Gu, S. Chao, Y. Chen, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.*, **48**, 4262 (1983).
- 42) S. Chao, F. A. Kunng, J.-M. Gu, H. L. Ammon, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.*, **49**, 2708 (1984).
- 43) A. R. Stoit, U. K. Pandit, *Heterocycles*, **22**, 1687 (1984).
- 44) E. Wenkert, *Heterocycles*, **21**, 325 (1984).
- 45) P. A. Wender, J. M. Schaus, A. W. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6157 (1980).
- 46) P. A. Wender, J. M. Schaus, A. W. White, *Heterocycles*, **25**, 263 (1987).
- 47) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2023 (1956); *idem, ibid.*, **78**, 2657 (1956).
- 48) B. A. Pearlman, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6404 (1979).
- 49) O. Miyata, Y. Hirata, T. Naito, I. Ninomiya, *Heterocycles*, **22**, 1041 (1984).
- 50) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *Tetrahedron*, **2**, 1 (1958).
- 51) Cs. Szántay, G. Blaskó, K. Honty, E. Baitz-Gács, L. Tóke, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1983**, 1269.
- 52) Cs. Szántay, K. Honty, G. Blaskó, E. Baitz-Gács, P. Kolonits, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1983**, 1278.
- 53) Cs. Szántay, G. Blaskó, K. Honty, E. Baitz-Gács, J. Támas, L. Toke, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1983**, 1292.
- 54) E. Wenkert, C. J. Chang, H. P. S. Chawla, P. W. Cochran, E. W. Hagaman, J. C. King, K. Orito, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3645 (1976).
- 55) E. Wenkert, Y. D. Vanker, J. S. Yadav, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7971 (1980).
- 56) E. Winterfeldt, A. J. Gaskell, T. Korth, H. E. Radunz, M. Walkowiak, *Chem. Ber.*, **102**, 3558 (1969).
- 57) M. Lounasmaa, R. Jokela, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2043 (1986).
- 58) R. Tokela, T. Taipale, K. Ala-Kaila, M. Lounasmaa, *Heterocycles*, **24**, 2265 (1986).
- 59) a) M. Lounasmaa, S-K. Kan, *Tetrahedron*, **36**, 1607 (1980); b) M. Lounasmaa, A. Tolvnen, *Heterocycles*, **24**, 3229 (1986).
- 60) S. F. Martin, B. Benage, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4863 (1984).
- 61) S. F. Martin, B. Benage, S. A. Williamson, S. P. Brown, *Tetrahedron*, **42**, 2903 (1986).
- 62) S. Takano, K. Masuda, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 887.
- 63) T. Suzuki, E. Sato, K. Unno, T. Kametani, *Heterocycles*, **23**, 835 (1985).
- 64) R. T. Brown, M. F. Jones, M. Wingfield, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 847.
- 65) R. T. Brown, W. P. Blackstock, M. Wingfield, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1831 (1984).
- 66) E. E. van Tamelen, I. G. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 7349 (1969).
- 67) S. Takano, K. Shibuya, M. Takahashi, S. Hatakeyama, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **16**, 1125 (1981).
- 68) S. Hatakeyama, K. Saijo, S. Takano, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 865 (1985).
- 69) T. Imanishi, M. Inoue, Y. Wada, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1551 (1983).
- 70) 今西 武, 薬誌, **104**, 549 (1984).
- 71) M. R. Uskoković, R. L. Lewis, J. J. Partridge, C. W. Despreaux, D. L. Pruess, *J. Am. Chem. Soc.*,

- 101, 6742 (1979).
- 72) T. Naito, N. Kojima, O. Miyata, I. Ninomiya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1612.
- 73) T. Naito, N. Kojima, O. Miyata, I. Ninomiya, *Heterocycles*, **24**, 2117 (1986).
- 74) T. Naito, N. Kojima, O. Miyata, I. Ninomiya, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 3530 (1986).
- 75) T. Naito, O. Miyata, I. Ninomiya, *Heterocycles*, **26**, 1739 (1987).
- 76) T. Kametani, N. Kanaya, H. Hino, S.-P. Huang, M. Ihara, *Heterocycles*, **14**, 1771 (1980).
- 77) T. Kametani, N. Kanaya, H. Hino, S.-P. Huang, M. Ihara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 3168.
- 78) T. Kametani, N. Kanaya, T. Honda, M. Ihara, *Heterocycles*, **16**, 1937 (1981).
- 79) T. Kametani, N. Kanaya, M. Ihara, *Heterocycles*, **16**, 925 (1981).
- 80) B. Danieli, G. Lesma, G. Palmisano, S. Tollari, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 1237.
- 81) M. Bárczai-Beke, G. Dörnyei, G. Tóth, J. Tamás, Cs. Szántay, *Tetrahedron*, **32**, 1153 (1976).
- 82) W. A. Jacobs, L. C. Craig, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 1701 (1938).
- 83) W. Benson, E. Winterfeldt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 862 (1979).
- 84) G. Rackur, M. Stahl, M. Walkowiak, E. Winterfeldt, *Chem. Ber.*, **109**, 3817 (1976).
- 85) C. Bohlmann, R. Bohlmann, E. G. Rivera, C. Vogel, M. D. Manandhar, E. Winterfeldt, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 1752.
- 86) E. Winterfeldt, R. Freund, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 1262.
- 87) B. J. Banks, M. J. Calverley, P. D. Edwards, J. Harley-Mason, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1631 (1981).
- 88) G. Massiot, T. Mulamba, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 715.
- 89) G. Massiot, T. Mulamba, J. Lévy, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1982**, II-241.
- 90) Y. Hirai, T. Terada, A. Hagiwara, T. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1343 (1988).
- 91) Y. Hirai, T. Terada, T. Yamazaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 958 (1988).
- 92) R. L. Autrey, P. W. Scullard, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4917 (1968).
- 93) J. Gutzwiller, G. Pizzolato, M. R. Uskoković, *Helv. Chim. Acta*, **64**, 1663 (1981).
- 94) E. Yamanaka, E. Maruta, S. Kasamatsu, N. Aimi, S. Sakai, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3861 (1983).
- 95) G. Palmisano, B. Danieli, G. Lesma, R. Riva, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 923.
- 96) J. Kervagoret, J. Nemlin, Q. Khuong-Huu, A. Pancrazi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1120.
- 97) L. M-Gomes, J. Bruneton, M. Aicart, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1233 (1985).