天然物合成の最近の進歩

柿 沢 寛*

Resent Advances in Synthesis of Natural Products.

Hiroshi KAKISAWA*

この数年の間に構造の明らかにされた天然有機化合物は著しい数にのぼる。これらの物質のうちには、分子量は小さいが複雑な構造を有するもの、今まで知られていなかった珍しい骨核を有するもの、多数のヘテロ原子を含む著しく複雑なものなどがあり、現在もなお天然物の構造研究に関する報告が毎月多数発表されている。またわが国の天然有機化合物に関する研究は優れており、この分野において世界をリードしているといえる。天然物化学のこのような著しい発展は、一つには物質の分離精製法が進歩したため動植物の主要成分だけでなく微量成分の単離が容易になり、新しい天然物が多数発見されるようになったことと、各種スペクトル法などの物理的な手法が有機化学に導入され、化学反応に頼って構造を決定するという労力を要する古典的な方法を用いなくてもすむようになったためであると考えられる。このようにして、10数年前の手法では長年月を要し、大げさにいえば一代の研究者だけでは構造を確定することが困難であったような複雑な有機化合物でも、現在では1~2年で確実に構造を決定できるようになった。例として最近わが国で構造の明らかにされた天然物で複雑な構造を有するものを下に示す。Ginkgolide-A はイチョウから単離されたテルペンで中西¹⁾、坂部ら²グループによって構造決定された。Daphniphylline はユズリハから得られたアルカロイドで平田ら³⁾

Duclauxin

により、また Duclauxin は放線菌の生産する物質で柴田ら⁴⁾によって構造が明らかにされた。

天然物化学のもう一つの分野に、構造決定された天然物を全合成するという領域がある。すでに前世紀から新しいタイプの天然物の構造が明らかにされるとそれを合成しようとする努力が多く、有機化学者によってなされてきた。そしてこれが天然物に限らず有機化学の進歩に大きな貢献をしてきたといえることができると思われる。とくに戦後、モルヒネ⁵⁾、ステロイド⁶⁾、クロロフィル⁶⁾など天然物化学において重要な位置を占める物質がつぎつぎと合成された。しかしながら新たに構造決定される天然物の数に比べて全合成される天然物の数は著しく少なく、研究報告も決して多くない。このような差は両分野の研究手法に本質的な相違があるためである。現在では有機化合物の合成に用いることのできる反応が非常に多数開発されているので、目的とする天然物の合成のために何種類かの合成経路を計画することができる。しかしその合成経路に関与している個々の反応の適要限界がわかっているものは少ないために、合成が計画通りに進まない場合があり、それだけにリスクのともなう研究分野である。このような点から、複雑な有機化合物の合成計画をどのように立てていったらよいかという一般的な方法論に関する研究報告もある⁷⁾。このような方法論的な研究は、今後電子計算機を用いて合成計画を立案する場合に重要になると思われる。

天然物の全合成は、昔は構造決定の一手段であったが、

Ginkgolide-A

Daphniphylline

* 東京教育大学理学部 ()

* Department of Chemistry, Tokyo Kyoiku University ()

確実に構造決定がなされるようになった現在では、目的とする物質を入手しやすい原料からいかに少ない反応段階で合成するかということが問題になる。もちろん既知の反応を組み合わせることによって相当複雑な物質でも合成することができるが、複雑な物質とか新しいタイプの骨核を有する物質の合成においては、その物質の合成に適した新しいタイプの反応を開発して、それによってできるだけ容易に全合成をしようという努力もなされている。別の観点からすれば、天然有機化合物をモデルとして新しい反応の開発を試みる研究がなされているということができる。この総説においては、主としてそのような種類の全合成の研究をとりあげてみた。このような意図のもとになされた研究は、単に合成に用いられた個々の反応の適要限界を明らかにするだけでなく、新しい反応を生みだす元になった反応理論の適要範囲を測る尺度ともなると考えられる。

I. 生合成的な合成

構造の明らかになった天然有機化合物の数が増加してきたため、それらの構造を適当に配列することにより、動植物の生体内においてこれらの物質がどのような順序で合成されたか推測されるようになった。これは R. Robinson⁸⁾ および L. Ruzicka⁹⁾ らによって最初に提出された考えであるが、構造決定された天然物の構造を眺めて、それらの構造に共通する規則性から推測された全くの仮説であって Biogenesis とよばれていた。最近になり Lynnen, Bloch ら¹⁰⁾ の生化学者の研究により、上のようにして推測されていたいくつかの生合成経路の正しいことが実験的に証明された。たとえば馬鹿苗菌から発見された植物生長ホルモン Gibberellic acid (6) の生

合成は 図 1 の通りである。生体内で酢酸から生合成される mevalonic acid (1) が4分子脱炭酸的に縮合して Geranylgeraniol (2) が生成する。この (2) はジテルペンの生合成の重要な中間体であって、これからほとんどすべてのジテルペンが生合成されると考えられている。この (2) から図のような経路で Gibberellic acid (6) が生合成され、また、松ヤニの主成分である Abietic acid (7) も図に示したように中間体 (3) の求核的環化反応によって生成したと考えられる。中間体である Geranylgeraniol (2) の二重結合はすべて *trans* であるため、(8) のようなコンホウメイションをとった状態で協奏的に環化反応が起ると、A/B 2つの環の結合点の立体化学が *trans* になった (9) が生成する。すなわち中間体であるポリエン (2) の立体配列によって環状化合物の立体構造も一義的に決ってしまう。これらの反応はすべて生体内において酵素の関与のもとに起っている反応であるが、もし試験管内で通常の試薬を用いてこのような反応を行なわせることができれば、簡単なポリエンから複雑な環状化合物を一挙に、しかも立体特異的に合成することができることになる。このような試みは最初 G. Stork お

図 1 ジテルペンの生合成

図 2

および Eschenmoser らによってなされた。すなわち、Methyl *trans*-desmethyl farnesate (10)¹¹⁾ および Methyl farnesate (12)¹²⁾ を酸で処理すればそれぞれ相当する双環性の物質 (11) および (13) が得られ、しかも、生成物の立体化学は用いた原料の立体配置から予想されるものに一致した。このようにしていろいろな種類のトリエ

ン化合物から相当する双環性の物質が得られることが明らかにされた。天然には、たとえば Abietic acid (14) とか Fernene (15) などのように 3 個以上の炭素環をも

図 3

ったものが多数あるが、これらのテルペン類を合成するには上の方式により相当するポリエン類を酸によって環化すればよいことになる。しかし Eschenmoser ら¹³⁾は、テトラエンカルボン酸 (16) についてこの反応を行なった結果目的とする三環性の物質はほんのわずかししか生成しないことを明らかにした。このように収率の低下する理由の一つとして、反応開始剤であるプロトンの作用する二重結合がいくつもあるため、選択的に末端から環化する比率が少なくなるためであると考えられる。このような欠点を除くために W.S. Johnson ら¹⁴⁾は、ポリエンの末端位にカルボニウムイオンを優先的に生成させて環化する反応をいくつか試みている。すなわち (17)

図 4

のような *p*-ニトロベンゼンスルホン酸エステルを加溶媒分解の条件で処理して末端位に選択的にカルボニウムイオン (18) を生成させ環化する試みがなされたが、主生成物は単環性の物質 (19) であった。しかし (21) のようなアリルアルコールを用いると高収率で双環性物質 (22) が得られることを見出した。W.S. Johnson はこの後の反応を利用して、つぎのようにジテルペン Fichtelite (30) を合成している¹⁵⁾。Hagemann エステル (24) を

図 5 Fichtelite¹⁵⁾ の合成

trans-型のブromオレフィン (25) でアルキル化したのち (26)、加水分解-脱炭酸によって α, β -不飽和ケトン (27) に導き、これにメチルリチウムを作用させて (28) を得る。このアリルアルコール (28) を先に示したようにギ酸で処理すると、(29) のような立体配列をもった三環性の物質が 70% 近くの収率で得られる。(29) を接触還元すれば目的とする Fichtelite (30) が得られる。また次の項に示すように Marshall はセスキテルペン Telekin の合成にこの反応を利用している。W.S. Johnson ら¹⁶⁾は、このほかに、(31) のようなトリエンアセ

図 6 アセタールを用いる環化反応¹⁶⁾

タールを四塩化スズで処理することによって (32) のような三環性の物質を 89% の収率で得ている。この場合にも (31) のアセタール部分に Lewis 酸が作用して選択的にポリエンの末端にカルボニウムイオンが生成するようになっている。またポリエンの二重結合の立体配列によって二環の立体構造が決ることが、(34) および (37) の環化反応から分る。

天然に存在しているテルペン類においては、たとえば Gibberellic acid (6), β -Amyrin (40), Onocerin (41)

などにみられるようにA環のC-3位に酸素官能基をもっているものが多いが、上記の Johnson の方法によってこれらの物質を合成することは容易でない。E.E. van Tammelen らは同じく生合成的な方法によってこのような物質を合成する方法を見出した。*trans-trans*-farnesyl acetate (42) に水の存在下に NBS を作用させるとブロムヒドリン (43) が生じるが、これをアルカリで処理すれば鎖の端にエポキシドのある (44) が得られ

図7 エポキシドを用いる環化反応

る¹⁷⁾。この (44) にフッ化ホウ素などの Lewis 酸を作用させると、エポキシド酸素に酸が作用して、この場合にも、選択的に鎖の端にカルボニウムイオンが生成し、上の場合と同様協奏的に環化反応が起こり (45) を経て双環性の物質 (46) が生じる。このようにしてC-3に水酸基のついた環状化合物を容易に合成することができ、また環の立体配置もポリエンの立体構造によって決る¹⁸⁾。(47) のようなトリエンからは三環性のアルコール (48) が生成する¹⁹⁾。van Tammelen らはこの反応を利用して3位に水酸基のあるテルペンを合成している^{20,21)}。 β -Onocerin の合成²⁰⁾ 例を次に示す。シダ類をはじめ多くの高等植物には4個の炭素環をもったトリテルペン Onocerin (41) が含まれているが、この Onocerin を酸で温和に処理すると β -Onocerin になる。methyl farnesate (49) に先に述べた方法により NBS を作用させて

図8 β -Onocerin の合成²⁰⁾

ブロムヒドリンにし、ついで塩基によってエポキシド (50) に変える。この (50) にフッ化ホウ素を作用させると双環性のエステル (51) が得られる。(51) はナトリウムメトキシドの存在下に異性化して α, β -不飽和エステル (52 R=H) との平衡混合物になるので (52 R=H) のみを分離し、ついで3-位の水酸基をベンジル基によって保護したのち水素化リチウムアルミニウムで還元するとアリルアルコール (53 R=CH₂C₆H₅) が生じる。(53) を臭化アリル (54) に変えたのちマグネシウムを作用させると2分子カップリングして (55 R=CH₂C₆H₅) が得られるので、これを液相中ナトリウムによって還元してベンジル保護基を除くと β -Onocerin (55 R=H) が得られる。なおこの合成において (54) はラセミ体を用いたのでカップリングにより (55) のラセミ体の外にメソ体も同時に生成している。

上に示した合成はいずれも生合成的な筋道によってテルペンを合成した例であるが、この外に天然に広汎に存在しているアルカロイドの合成においてもこのような方法が用いられている。たとえば極く簡単な例としてロウバイに含まれているアルカロイド Chimonanthine の合成がある。この Chimonanthine は (58) (図9) の構造をもっており、生合成的にはこの物質は2分子のトリプトファンの縮合によって生成したと考えられる。Scott らは容易に入手する N-methyl tryptamine (56) から、生合成的な反応によって一段階でこの物質を合成している²²⁾。すなわち (56) にメチル Grignard 試薬を作用させて相当するアニオンに変えたのち、塩化第二鉄で酸化すると中間に生成するラジカルは二分子カップリングして (57) が生じるが、これは分子内付加反応によって Chimonanthine (58) になる。なおこの合成において、(58) は対称的な分子であるため、メソ体とラセミ

図 9 Chimonanthine の合成²²⁾

体の2種類が生成するが、両異性体ともにそれぞれ相当する天然物に一致した。このほかに生合成的な方法によって Galanthamine²³⁾, Desacetylaminocolchicine²⁴⁾, Rhyncophyllol²⁵⁾, および Multiflamine をはじめとするイソキノリン型アルカロイド²⁶⁾などが合成されている。これらのテルペンとかアルカロイドのほかに、Usnic acid²⁷⁾ のようなフェノール性物質の生合成的な合成もおこなわれている。

II. セスキテルペン

15個の炭素原子からなるセスキテルペン類は、ジテルペンとかトリテルペンに較べて組成は簡単であるが、構造的にみた場合、天然のジテルペンおよびトリテルペンが比較的少数の基本骨核をもっているのに対して、著しく多種類の基本骨核²⁸⁾をもっているため構造決定も難しいことが多く、また合成する場合にもそれぞれの骨核を合成する新しい方法を確立しなければならない。このためセスキテルペン類の合成は困難な問題であるが興味深い分野である。わが国の阿部グループ²⁹⁾によって Santonin の全合成がなされて以来、いくつかの特徴的な骨核をもったセスキテルペンの全合成が多数発表されているが、ここでは最近発表されたもののうち新しい方法を用いて合成された例をとり上げてみた。

Telekin

(1)

このセスキテルペンはキク科の植物 (*Telekia speciosa*) の花に含まれている苦味成分であって、その構造は Šorm ら³⁰⁾によって(1)のように決定された。この物質の特徴は三級のアリルアルコール基と不安定な α, β -不飽和ラクトン基をもっていることである。このようなタイプの不飽和ラクトンはこのほかのセスキテルペンにもしばしば見出されるため、Marshall らはまずこのような原子団を容易に合成する方法を考案し³¹⁾、それをこの Telekin の合成³²⁾に利用している。Marshall らは、(2)のような γ -ラクトンに炭酸ジエステルと水素化ナトリウムを作用させてエ

ステル(3)にしたのち、さらに過剰の塩基によってアニオン(4)に導き、これを水素化リチウムアルミニウムで還元すると(5)のようなアリルアルコールが生じるが、(5)を活性二酸化マンガンで酸化すると(6)のような不

図 10

飽和ラクトンが生成することを見出した³¹⁾。この反応を利用して Telekin (1) を合成するには、(14)のようなラクトンを作れば良いことになる。Marshall ら³²⁾は図 11 に示す方法により (14) を作り Telekin を合成している。図 5 の Fichtelite の合成の場合と同様に、Hargemann エステル (7) をホモアリル化したのちアルカリ加水分解-脱炭酸により不飽和ケトン (8) を得る。これを Grignard 試薬によってカルビノール (9) にし、さ

図 11 Telekin の合成³²⁾

らに無水ギ酸で処理すると Johnson の Fichtelite の合成 (図 5) の場合と全く同様に双環性のアルコール (10) が得られる。(10) をクロム酸化によりケトン (11) にしたのち、ピロリジンでエナミンにしついでブrom酢酸エステルを作用させると C-3 位のみに選択的にアルキル化が起き、中間に生じたイミンをアルカリ加水分解すれば酢酸グループが equatorial に配向したエステル (12) が生じるので、これを水素化ホウ素カリウムで還元すると γ -ラクトン (13) が得られる。Telekin のもっているアリルアルコール基を作るために Marshall らは光化学反応を利用して (13) から (14) を得ている。すなわち Hematoporphyrin の存在下に (13) を光酸化すると³²⁾、主生成物として過酸化物が得られるが、これをヨウ化カリウムで還元するとアリルアルコール (14) が生成する。ついでさきに述べた方法により、(14) に炭酸ジメチルと過剰の水素化ナトリウムを作用させてアニオン (15) に導き、ついで水素化アルミニウムリチウムで還元すると (16) が得られる。これを活性二酸化マンガンで酸化すると第一アリルアルコールが酸化されて Telekin (17) が生じる。これと同様な方法により Marshall らは (14) から Alantactone (18)³⁴⁾ を合成している。

Copaene Copaene はニセヒメジソをはじめとして多種類の植物の精油に含まれているセスキテルペン炭

化水素で、その構造は de Mayor らによって (1) のように四員環架橋構造をもっていることが明らかにされた³²⁾。C. Heathcock らはつぎに示すようなエレガントな方法によってこの物質の全合成に成功している。この場合、二つの環にまたがる四員環をどのようにして作るか

が最も難しい点である。Heathcock らは、適当な脱離基Xをもった (2) のような物質で A/B 環が *cis* に縮合している場合には、塩基を作用させると分子内置換反応により (2) の *-* 間が結合して Copaene 核を有する (3) が生成するであろうという考えのもとに簡単なモデルについてこの反応を検討した³⁶⁾のち、全合成をおこなっている³⁷⁾。すなわち Heathcock らは、図 12 に示した方法により Wieland-Miescher ケトン (4) を *cis* 型の不飽和ケトン (8) に変え、これにベンジルアルコール中で NBS を反応させてブromエーテル (9) をつくり、これにメチルスルフィニルアニオンを作用させることによって分子内置換反応を起させ三環性ケトン (10) を得ている。(10) のベンジルエーテルを酢酸エステル (11) に変えたのち、Copaene のイソプロピル基を導入するために (11) に種々の条件下で Grignard 試薬などを作用させても極性溶媒を用いと相当するエノレイトが生成するのみであるが、*n*-ペンタン中でイソプロピルリチウムを反応させるとケトン基に正常に反応してアルコ

図 12 Copaene の合成³⁷⁾

ール (12) が生じる。このアルコール (12) から図に示した反応により Copaene を合成しているが、ここで興味深い点は、(15) を水素化する際に水素原子の結合する方向によって (16) または (17) が生成する。Heathcock は極性溶媒中で水酸基が触媒面に吸着されやすいという性質を利用して、選択的に (16) を得ている。また (14) のようなケトン化合物のカルボニル基は非極性溶媒中で触媒面に結合する能力が小さいため、接触還元すると主として (17) に相当する立体異性体が生じる。

Aromadendrene

この物質は、香料に用いられるユーカリノキの精油に含まれている炭化水素で、その構造は Büchi³⁸⁾ および Šorm³⁹⁾ らによ

(1)

って (1) のように決定された。また Büchi らはこの物質の対掌体 (–)-Aromadendrene を合成している⁴⁰⁾。

この合成において特に目新しい方法は用いられていないが、Aromadendrene は天然セスキテルペン類の代表的な一群であるヒドロアズレン核をもつ物質の一つであり、しかもこの骨核をもつ物質の合成は困難であって、この他には殆んど合成されていないのでとりあげてみた。

ヒドロアズレン核のコンホウメーションは変動しやすいので、初めにこの骨核を合成しておいて、それに後から立体特異的に置換基を導入してゆくことは困難である。そのため Büchi らは 図 13 に示したように、まず初めに比較的コンホウメーションの固定しているデカリン中間体 (9) を立体特異的に合成し、それを 5,7 員環系に転位させている。Perillaldehyde (2) に臭化水素を付加させた (3) の塩基を作用させて双環性のアルデヒド (4) にし、さらに Wittig 反応によってジエン (5) を得る。このジエン (5) にアクロレインを反応させると

図 13 Aromadendrene の合成⁴⁰⁾

Diels-Alder 則によって (6) のような立体配置をもつ三環性のアルデヒドが生じる。このアルデヒド基は axial 方向に配向してエピ化しやすいため図に示した 2 種類の試薬を作用させて温和に還元し、メチル化合物 (7) にする。(7) の二重結合を四酸化オスミウムによりグリコール (8) に変えたのちトシル化して (9) を得る。トシ

(12)

(13)

レイト (9) に弱い塩基を作用させると (9) = (12) → (13) の転位反応により、アズレン核を有するケトン (10) が生成する。生成物 (10) の各置換基の立体配置は元の (9) の立体構造によって一義的に決る。Büchi らは、この (10) に Wittig 試薬を反応させてケトン基をメチレン基に変えることにより Aromadendrene (11) を得ているが、合成の出発原料に (–)-Perillaldehyde (2) を用いたため、合成によって得られた Aromadendrene は天然物の対掌体であった。

Caryophyllene

Caryophyllene はチョウジ (丁子) をはじめとしてシンケイ科植物の精油中に広汎に存在する炭化水素であって、前世紀から構造研究が行なわれていたが、戦後になって構造が確定した^{41,42)}。この Caryophyllene は (1) に示すように特殊な構造を有す

(1)

(2)

(3)

る天然セスキテルペンであって、4 員環と 9 員環が *trans* に縮合しており、しかもこの 9 員環内にある二重結合は *trans* 型になっている。この *trans* 型二重結合は不安定であって *cis* 型の isocaryophyllene (2) に容易に異性化する。またこの 9 員環内にある 2 個の二重結合は

図 14

transannular 的に相互作用し、酸を作用させると Clovene (3) などに異性化する。Correy, 宇田ら⁴³⁾はこのような特殊な性質をもつ Caryophyllene および Isocaryophyllene の合成を行なった。よく知られているように直鎖状の化合物から直接 9 員環とか 8 員環などの中環状化合物を合成する反応の収率は著しく低い。このため Correy らは 4 員環を含む三環性の中間体 (11) を合成し、分子内脱離反応によってそのうちの一つの環を開裂させて 9 員環を高収率で合成している。Caryophyllene の 4 員環部分はイソプチレンとシクロヘキセノンとを光化学的に縮合させることによって作られた。この光付加反応は選択的であって *gem*-ジメチルグループがケトンの方向に向いた異性体はほとんど生成していない。また不安定な *trans* 型異性体の方が *cis* 体より多量に生成するが、反応混合物を塩基で処理するとすべて安定な *cis* 体に異性化する。飽和ケトン (5) に炭酸ジメチルと水素化ナトリウムを反応させてエノレート (6) にしたのち、ヨウ化メチルでメチル化すると (7) が生じる。 β -ケトエステル (7) にプロパジアルデヒド誘導体を反応させて (8) にしたのち、接触還元および酸性溶媒中でのクロム酸化を順次おこなうと α -ラク톤 (9) が生じる。(9) にジメチルスルホキシドのアニオンを作用させて Dieckmann 型の環化をさせたのち、加水分解、脱炭酸

させると三環性のケトン (10) が生じる。この (10) ケトン基を接触還元すると、水酸基と隣接メチルが *cis* に配向した (11) と、*trans* に配向した (12) とが生じる。ジオール (11) のトシレイトを塩基で処理すると (15)→(16) の分子内 fragmentation 反応により、9 員環内に

trans 型二重結合の入ったケトン (13) が生じる。この (13) に Wittig 試薬を作用させてケトンをもチレン基に変えると Caryophyllene が得られる。同様にして、水酸基に対してメチル基が *trans* に配向している (12) からは *cis* 型二重結合の (14) が生じ、これからは Isocaryophyllene (2) が得られる。

ここに示した三種のセスキテルペン Copaene, Aromadendrene および Caryophyllene の骨核はいずれもデカロールまたはヒドロインダノールのトシレイトなどに塩基を作用させることによって作られている。すなわち Copaene では図 12 の (9)→(10), Aromadendrene では図 13 の (9)→(10), Caryophyllene では図 14 の (11)→

→(13), (12)→(14) の変化が全合成における最も重要な段階になっている。このように同じデカリン核を有する化合物であっても脱離基と求核的な官能基の相対的な位置および立体配置によって著しく異なる構造の生成物を与える。

この Caryophyllene の合成と同様に、光化学反応を利用した天然物の合成の例として Bourbonene の合成がある。Bourbonene はフウソウ科の植物 *Geranium bourbon* の精油から単離されたセスキテルペンであり⁴⁴⁾ White らによって 図 15 に示す方法で合成された⁴⁵⁾。

図 15 Bourbonene の合成⁴⁵⁾

Humulene Humulene はホップの精油とかボラなどに含まれている炭化水素である。この物質は (1) に示されるように 11 員環という大きな環をもち、しかも環内の 3 個の二重結合はいずれも *trans* になっている⁴⁶⁾。E.J. Corey らはニッケルカルボニルによるアリルハライドのカップリング反応を検討し⁴⁷⁾、それを利用して巧みにこの特殊な構造を有する化合物を合成している⁴⁸⁾。

アリルハライド (2) はニッケルカルボニルによって二量化するが、このとき一たん (3) のような中間体が生じ、これにさらにアリルハライドが作用して二量体が生

成することが知られている⁴⁹⁾。この中間体 (3) を単離し

て、これにもう一種類別のアルキルハライドを作用させると (4) のような物質が生じ、結局この方法によって二種類の異なるハロゲン化物をカップリングさせることができるということを Corey は見出した⁴⁷⁾。Wurtz-Fittig 反応などによって二種類のハロゲン化アルキル (RX, R'X) を選択的にカップリングさせてただ一種類 (R-R') の生成物を得ることは困難であって、つねに好まざる副生成物 (R-R, R'-R') が生じるが、上記の反応にはこのような欠点がないため、炭化水素化合物の優れた合成法になる。Corey らはまずこの反応を利用して白檀油の香気成分 α -Santalene (11) を合成している (図 16)^{47, 50)}。このニッケルカルボニルによるカップリング反応は、ジハライドを用いて、分子内でカップリングを行なわせ環状化合物の合成に利用することもできる。すなわち (12) のような直鎖状の二臭化物に DMF 中でニッケ

図 16 Camphor から α -Santalene の合成^{47, 50)}

ルカルボニルを作用させることによって、種々の多員環状化合物を高収率で合成することができる。Corey はこの反応を利用して Humulene の全合成をおこなっている⁴⁸⁾。すなわち 図 17 に示す方法によって二臭化物 (27) を合成し、これにニッケルカルボニルを作用させて環化させたのち、生じた Humulene 異性体 (28) を増感剤の存在下に光照射して二重結合を異性化することによって Humulene の全合成を完成している。

図 17 Humulene の合成⁴⁸⁾

Valeranone

この物質はカノコソウ(吉草)およびこれに近縁の植物に含まれているセスキテルペンケトンである。その構造は竹本ら⁵¹⁾によって(1)のように決定されたが、通常のセスキテルペン類とは異なり A/B 2 個の環の結合位置に 2 個のメチル基が存在しているため、このような系の合成は簡単ではない。シクロヘキセン(2)を Clemmensen 還元すると

き(4)のように元の 6 員環が 5 員環に転位したケトンが多量に生じることが知られている⁵²⁾。これは反応の途中に(3)のようなシクロプロパノールが生じ、これが酸によって転位するためであると Wenkert らは考えた⁵³⁾。もしこれが正しければ(3)のようなシクロプロパノールを合成して酸転位させることによりメチルケトン合成することができることになる。Wenkert らは実際に図 18 に示すようにシクロプロパン誘導体(10)を作りこれを酸で転位させることによって Valeranone を合成して

図 18 Valeranone の合成⁵⁴⁾

いる⁵⁴⁾。すなわち d-Carbomenthone にジメトキシブタノンを縮合させて双環性の α, β -不飽和ケトン(7)にし、水素化アルミニウムリチウムで還元するとアリルアルコール(8)が生じる。このような立体配置をもつアリルアルコールに Simmons-Smith 反応を行なわせると、メ

チレン基は水酸基と同一方向⁵⁵⁾から結合して(9)のような立体配置をもったシクロプロパン誘導体が生じる。図に示した方法によって(9)の水酸基を除去したのち、(10)を酸分解すると上に示した転位反応によってシクロプロピルエーテルはケトンになり Valeranone (1) が生じる。

このほか新しい骨核をもったセスキテルペンの合成としては、Maaliol⁵⁶⁾, Thujopsene⁵⁷⁾, Longifolene⁵⁸⁾, Cedrene⁵⁹⁾, Carabrone⁶⁰⁾, Chamigrene⁶¹⁾ などがある。

III. ジテルペンおよびトリテルペン

20個の炭素原子をもつジテルペン類も自然界に広汎に

分布している物質である。セスキテルペンに比べるとこのグループに属する物質の骨核の種類はそう多くはないが、最近新しい骨核がつつぎと発見されている。このジテルペン類の全合成も活発に行なわれているが、セスキテルペンに比べて新しい骨核を有する物質の合成研究は遅れている。このジテルペンの合成についてはすでに北原⁶²⁾および森ら⁶³⁾によってすぐれた総説にまとめられているので、ここでは合成の例として2,3のものをとり上げるに止めた。

Kaurene Kaurene は kauri pine (*Agathis australis*) から単離されたジテルペン炭化水素であり、その構造は多くの人々によって研究されたが最終的には Djerassi らによって(1)のように決定された⁶⁴⁾。この物質は4個の炭素環をもっているが、これと同一骨核を有するジテルペン類は数多くあり、複雑な構造のジテルペン類の最も基本的な骨核の一つである。この Kaurene の全合成は Ireland ら⁶⁵⁾および Masamune⁶⁶⁾によってそれぞれ独立に達成されたが、ここでは前者による全合成を図19に示した。

6-メトキシシトラリンの酸化によって得られるテトラロン(2)に Grignard 試薬を作用させたのち脱水して(3)に変え、ついで過酸で処理すると不安定なエポキシ

図19 Kaurene の合成⁶⁵⁾

ドが生じるが、これを直ちに酸で異性化すると (4) が得られる。この β -テトラロンに Robinson の annelation 反応を行なうと、三環性の α, β -不飽和ケトン (5) が生じる。強塩基の存在下に (5) をメチル化すると 2 個のメチル基が導入されると共に二重結合が移動する (6)。このケトン基をチオケタールに変えたのち Raney ニッケルによって脱硫するとエチレン結合も同時に還元され (7) が得られる。(7) を Birch 還元したのち加水分解すれば不飽和ケトン (8) が生じる。このようにしてテトラロン (2) から (8) に誘導する方法は、すでに Onocerin の合成において確立されており⁷⁶⁾、したがって (8) の立体化学も決っている。(8) を水素化リチウムアルミニウムで還元すると二種類のアリルアルコールが生じるが、多量に生成した方の異性体 (9) にエチルビニルエーテルを作用させてビニルエーテル (10) にし、これを加熱して Claisen 転位を起させるとアルデヒド (11) が生じる。このあと (11) のアルデヒド部分から Kaurene (1) の 5 員環部分を合成するので、このアルデヒドグループの立体配置は Kaurene の D 環と同一でなければならない。他方このアルデヒド基は Claisen 転位によって生じたので、その立体配置は (9) の水酸基の方向と同一になる。(8) の水素化リチウムアルミニウム還元によって生じる主生成物の水酸基が β -配置をとることはモデル化合物の実験によって確かめられ、最終的には既知物質に誘導することによって証明された。(11) のアルデヒドをアセタール化して保護 (12) したのち、hydroboration-クロム酸酸化すれば 2 種のケトン (12a), (12b) が生じる。hydroboration 反応の立体障害を考えると低収率で生じた異性体の方が (12b) であると推定されたが、これは (12c) の γ -ラクトンに導くことによって確かめられた。(12b) を酸加水分解してアセタール保護基を除去すると、ケトアルデヒドは直ちにアルドール縮合して (13) になる。(13) の酸化によって生じるジケトン (14) の 2 個のケトン基のうち一方は立体障害をうけているため Wittig 試薬を作用させても反応せず、(15) が生じる。(15) のケトン基を Wolff-Kishner 還元すれば Kaurene (1) が生じる。

Atisine Atisine はトリカブトなどと同じウマノアシガタ科植物に含まれている有毒物質であり、その構造は主として Wiesner らの研究によって (1) のように決められた⁶⁷⁾。Atisine はこのように 6 個の環をもつ複雑な構造のジテルペンアルカロイドであるが、永田⁶⁸⁾、正宗⁶⁹⁾によってそれぞれ独立に合成されている。また最近 Wiesner

らのグループ⁷⁰⁾もこの物質の全合成をおこなっているが、これらの合成についてはすでに紹介されているので^{62, 63)}、ここでは後者による新しい合成⁷¹⁾をとり上げてみた。

メトキシテトラロン (2) のエナミンにブROM酢酸エステルを作用させてケトエステル (3) にし、ついで Robinson-Mannich annelation によって三環性の α, β -不飽和ケトン (4) を得る。この不飽和ケトンを Birch 還元した (5) のち、カルボキシル基を Schmidt 反応によってイソシヤネイト (7) に変え、これをトルエンスルホン酸と加熱すると Claisen 型の縮合が起り四環性のケトラクタム (8) が得られる⁷⁰⁾。(8) のケトン基をチオケタール法によって還元し、ついで Birch 還元によってベンゼン環を還元したのち加水分解すれば α, β -不飽和ケトン (9) が生じる。この Atisine の合成の前に、Wiesner らは⁷²⁾ α, β -不飽和ケトンにアレンが光照射によって付加することを見出しているの、この方法によって (9) からアレンの付加物 (10) を合成した。(10) のケトン基を保護したのちラクタムを還元し (11)、ついで四酸化オスミウムと過ヨウ素ナトリウムによる Lemieux 酸化によって末端メチレンを酸化して四員環ケトン (12) を得る。このケトン基をアルコール (13) に還元したのち、酸で加水分解するとケタール保護基が除かれると共にアルドール縮合が起り (14) が生じる。(14) の水酸基を脱水的に脱離 (15) させたのち接触還元すれば五環性のケトン (16) が生じるが、これに Wittig 試薬を反応させると (17) が生じる。これより前に永田らは別の方法によってこの (17) を合成し、それを用いて Atisine の全合成をおこなっている⁶⁸⁾、これにより Atisine が合成されたことになる。永田らは、この (17) に NBS を作用させて臭化アリル (18) に変え、ついでエチレン基を過酸でエポキシドに変えたのち亜鉛末で還元して Atisine (1) の D 環と同じ置換基をもった (20) を得ている。(20) のアセチル基をアルカリ加水分解で除き (21)、エピクロロヒドリンを作用させてエタノールアミン (22) に導き、ついで四酸化オスミウムで酸化するとオキサゾリジン (23) が生じる⁷³⁾。このオキサゾリジン環を酸で開裂させてインモニウム塩 (24) にしたのち、ジメチルスルホキシド中で加熱すると (25) を経て Atisine (1) が生成する。このようにしてメトキシテトラロン (2) から出発して 32 段階の反応によって Atisine が全合成された。現在までに永田、正宗、および Wiesner らの 3 グループによって Atisine の全合成がなされたが、3 グループとも新しい反応を開拓してそれを全合成に利用している。

図 20 Atisine の合成^{71,68)}

Onocerin 30 個の炭素原子を有するトリテルペン類も天然に広汎に存在する物質であり、他のテルペン類と同様にいろいろな種類の骨核が知られている⁷⁴⁾。たと

(1) Squalene (2) Onocerin

(3) Lanosterol

(4) β -Amyrin

(5) Farnene

えば最も基本的な鎖状のトリテルペンである Squalene (1) をはじめとして、炭素環が 5 個の β -Amyrin (4),

Fernene (5) などがある。これらの物質のうちで全合成のなされているものは Onocerin⁷⁶⁾ (2) と Lanosterol⁷⁵⁾ (3) だけであって、5 個の炭素環を有するトリテルペンは未だ合成されていない。Stork ら⁷⁶⁾によってなされた Onocerin (2) の全合成を図 21 に示した。さらに Kaurerene の合成 (図 19) で示した方法と全く同一の反応によってメトキシ β -テトラロン (2) から三環性のケトン (9) が合成された。この (9) を Birch 還元-加水分解 (10) したのちオゾン酸化するとケト酸 (11) が生じる。Barbier-Wieland 反応によって (11) のメチレン基を 1 つ減らしたのち、分割して光学活性のケト酸 (12) にし、ついで電気分解すると Kolbe 反応によって二分子結合した (13) が生じる。ケト酸 (12) を光学分割したのは、ラセミ型の (12) を用いてこの Kolbe 反応をおこなうと (13) と同一のラセミ型の生成物のほかに好まざるメソ型の二量体が副生するためである。(13) のケトン基をメチレン基に変えれば Onocerin になるが、このケトン基は立体障害をうけているため Wittig 試薬などとは反応しないし、またメチルリチウムのような試薬を反応させてカルビノールにしたのち脱水するとエンド型二重結合になってしまう。そのためまずエトキシアセチレンを縮合させ、ついで酸で異性化して α, β -不飽和エステル (14) にし、相当するカルボン酸を熱分解的に炭酸させて Onocerin に導くという方法が用いられた。

Stork らの全合成とは別に Eschenmoser⁷⁷⁾ らも優れた方法によって β -オノセリン (21) を合成している。すなわち図 22 に示した方法によってケトエステル (15) から α, β -不飽和ケトン (18) を作り、これを加熱すると Diels-Alder 反応によって二量体 (19) が生じる。(19) のエーテルを還元的に開裂し、生成するアルコールから (21) の β -Onocerene が合成された。この合成に用いられた (18) もラセミ体であったため、二量体 (19) は (20) に誘導したときにラセミ体になるものと、メソ体になるものの二種類が生じた。

図 21 Onocerin の合成⁷⁶⁾

図 22 β -Onocerene の合成⁷⁷⁾

IV. アルカロイド

アルカロイドも前記のテルペン類と並んで天然に広く分布しており⁷⁸⁾, 動物に対して特殊な生理作用をもつものが多いため, テルペンよりも古くから研究されてきた。また構造決定されたアルカロイドの数も著しい数に上る。この分野の合成研究も盛におこなわれており, いくつかの歴史的に重要なアルカロイドが戦後いちばやく合成された。たとえば, Morphine (1)⁷⁹⁾, Strychnine⁸⁰⁾, Reserpine⁸¹⁾ などのアルカロイドが合成されている。わが国におけるこの分野の研究も活発であり, 最近 Aspidospermine の合成に伴うにより⁸²⁾, また Securinine の合成が堀井ら⁸³⁾ によってなされている。これらの合

成については既にくわしい解説がなされている^{84, 85)}ので省略し, ここではアルカロイド合成の例として Ibogamine, Ajmaline, Annotinine をとりあげた。

Ibogamine イボガミンはキョウチクトウ科に属

する植物 *Tabernanthe iboga* から単離されたアルカロイドである。この植物の根を噛むと異常な興奮状態を起すことが知られており,

(4) Ibogamine, R=H

(5) Ibogaine, R=OCH₃

アフリカコンゴ地方の住民はこれを宗教上の儀式に用いていたという⁸⁶⁾。イボガミンはこの

植物の主成分 Ibogaine

と共に単離され, Taylor^{87, 88)} らによって構造が決められた。また 1965 年に Büchi らによってこの 2 種類のアルカロイドの全合成がおこなわれた⁸⁹⁾。

ベンジルシアノピリジニウム (14) を水素化ホウ素ナトリウムで還元すると, ジヒドロピリジン (15) と (16) の混合物が生じる。この混合物から各成分を分離することは困難であるが, 混合物にメチルビニルケトンに反応させると, 一方の成分 (16) のみが反応して Diels-Alder 付加物 (17) を生じる。このようにして Ibogamine のもっている Isoquinuclidine グループが作られたが, この Diels-Alder 付加の仕方により (17) の代りに (17') の異性体が生成する可能性もある。実際に生成物が (17) であることはつぎのようにして間接的に推定された。すなわち (6) のようなジヒドロピリジンとアクリル酸メチ

ルの Diels-Alder 反応によって生じる付加物 (7) を接触還元すると (10) のような Isoquinuclidine 核を有する物質が得られるが, この (10) はジヒドロピリジン (8) とアクリルニトリルから生じる (9) を還元しても得られる。もし (6) から生じる

Diels-Alder 付加物が (11) ならばこのようなことは起らないはずである。このようにして (17) の構造が明らかにされた。このニトリル (17) を加水分解したのち (18), 水素化ホウ素ナトリウムで還元するとアミドアル

図 23 Ibogamine の合成⁸⁹⁾

コール (19) が生じる。この (19) にハイポクロリドを作用させて Hofmann 反応を行なうと分子内エーテル (20) が生じるが、これを加水分解したのち接触水素化してベンジル基を除くと (21) が得られる。(21) に塩化インドリルアセチルを作用させた (22) のち、Ibogamine と同一骨核を有する (23) を作る目的でこの (22) に酸を作用させたところ、生成物は (23) ではなくて、異性化した (25) であった。これは一たん生成した (23) が Wagner-Meerwein 転位により中間体を (24) 径て変化

したものと考えられる。このようにして生成した (25) はもはや Ibogamine の Isoquinuclidine 核をもっていないため、これを再び元の形に戻すためつぎのような実験が行なわれた。(25) を水素化アルミニウムリチウムによって (26) に変えたのち、Kornblum 酸化⁹¹⁾すると立体障害の少ない水酸基が酸化されて (27) が生じる。脱水によって (27) を (28) に変え、ついで亜鉛-酢酸によって還元すると、分子内 fragmentation 反応が起り (29)、さらに中間に生じた (29) の分子内 Michael 付加

によって isoquinuclidine 核をもつ (30 R=O) が生じる。これを Wolf-Kischner 還元してアセチル基をエチル基に変えることによって天然と同一の Ibogamine が得られた。

このような Büchi らによる全合成とは別に、最近永田らは橋状アジリジンを作る新しい反応を発見し、それを利用してこの Ibogamine を合成している⁹⁰⁾。

Ajmaline キョウチクトウ科の植物印度蛇木は血圧降下作用をもつ Reserpine (3) を含んでいるために有名であるが、この植物は副成分として同じインドールアルカロイド Ajmaline を含有している。この Ajmaline

の構造は 1956 年に Woodward らによって (1) のように決められたが⁹²⁾、前記の Ibogamine と同様に複雑な三次元構造をもっている。この Ajmaline の全

合成は 1967 年 Masamune らによって達成された (図 24)⁹³⁾。

Annotinine lactam ヒカゲノカズラ科の植物にはアルカロイド Annotinine が含まれている。この物質の構造は Wiesner ら⁹⁴⁾ によって決定されたが (1), シクロブタン環をもった新しいタイプのアルカロイドである。この Annotine は合成されていないが、Annotine

の分解物である Annotine lactam (2) の合成が Wiesner らによってなされた^{95, 96)}。

ヒドロキノリン化合物 (3) にアクリル酸を作用させるとエナミンタイプの付加反応により三環性のラクタム (4) が生じる。この α, β -不飽和ケトン基に、先の Atisine の合成の場合と同様に光化学的にアレンを付加させると (5) が得られるが、このケトン基をケタール化して保護したのち接触水素化すれば Annotine のもっている四員環と同一構造の (6) が得られる。この接触還元によって生じるメチル基の立体配置には 2 つの可能性があるが、保護されているケトン基の反対側から水素が結合すると考え、(6) の構造が与えられた。(6) のケトン基を水素化ホウ素ナトリウムで還元した (7) のち、脱水すれば (8) が生じるが、これをさらに二酸化セレンおよびクロム酸で酸化すれば α, β -不飽和ケトン (9) が生じる⁹⁵⁾。永田⁹⁷⁾ らによって開発された方法により (9) にシアンカリを作用させるとニトリル (10) が生じ、これを

図 24 Ajmaline の合成⁹³⁾

メタノール中で分解すればエステル (11) が得られる。(9) から (10) への変化から考えて (11) のエステルグループは天然物と反対方向に配向していると予想されるため、(11) を二酸化セレンで酸化して不飽和エステルにしたのち再び水素化してカルボキシル基が β -に配向した (13) を得る。このオキシ酸をラクトン化すれば Annotin lactam (2) が生じる。このようにして合成された (2) は天然の Annotine から誘導した物質 (2) と一致したので、合成の途中推定した立体化学は正しかったことになる。

V. 抗菌性物質

抗菌性物質の化学は戦後急速に発展した分野であって、実用的な医薬品を求めて微生物の代謝産物から著しい数の新しい天然物が発見され、また構造が明らかにされた。前記のテルペンとかアルカロイドは天然物を構造的に分類したものであるが、抗菌性物質はその生理作用から分類された物質グループであるため、このグループにはポリペプチド、少糖類などを初めとして構造的には多種多様な物質が含まれており、また動植物からは今まで発見されなかったような新しいタイプの物質も多数見出されている。抗菌性物質の構造研究が盛におこなわれているのに反して、合成に関する研究は余り多くないが Penicillin を初めとして Tetracyclin⁹²⁾, Cepharosporin⁹³⁾

など医薬品として重要な抗菌性物質の全合成が報告されている。ここではその一例として G. Stork らによる Griseofulvin の合成を示す¹⁰⁰⁾。

Griseofulvin は *Penicillium griseofulvum* の生産する物質で、抗カビ性の抗生物質として用いられているが、その構造は Mulholland らによって (1) のように決定された¹⁰¹⁾。(1) 式で示されるようにこの物質は、スピロ環と、不対称 β -ジケトン

(1)

エノールエーテル基をもっている。Stork らは、この griseofulvin (1) は (2) と (3) の二重 Michael 付加反

応によって一段階の反応によって合成することができるのではないかと考えた。しかしこのような二重 Michael 付加反応は知られておらず、また ethynyl-vinyl ketone に対する付加反応も知られていない。(4) のようなケトンに $Y^{\ominus}$ が Michael 付加する場合に、もし Y が初めにビニル基に付加して (5) のような中間体を生じると、これからさらに $-Y$ がエチニル基の末端に付加して (6) を

生じることはいえない。それは(6)においてアニオンがカルボニル基と共役して安定しようとするればアレン型になり立体的に不可能なためである。しかし Stork らは、最初の Michael 付加はエチレン基よりもエチニル基に起りやすいであろうと考え、モデル化合物について二重 Michael 付加反応を研究している。すなわちクロトンアルデヒド(8)から合成したビニルエチルケトン(3)に

マロン酸ジエチルを付加させると予想通り二重 Michael 付加反応が起り(11)が生じる。したがって(3)のようなメトキシ基のついたアセチレンでもなおビニル基より親電子性が大きいことになる。このようにして(3)の反応性が明らかになったため、griseofulvin の半分に当る(2)が(12)から合成され、このケトンとメトキシエチ

ニルプロペニルケトン(3)との Michael 反応によって Griseofulvin (1) が合成された。この反応によって(1)の立体異性体である(15)が生成する可能性もあるが、この場合には選択的に(1)だけが生成している。Stork らはこれを、二番目の Michael 付加反応の Stereoelectronic な効果によるものとして説明している。また平衡条件下では Griseofulvin (1) よりも立体異性体(15)の方が安定な異性体であるため、この反応生成物(1)は Kinetic product であり、したがって(1)の生成はそれが生じる遷移状態の安定度に依存していることになる。このようにして複雑な構造の Griseofulvin (1) がわずかに一段階の反応によって合成された。

天然物合成の重要な一分野として上記のほかにステロイドの合成がある。Robinson, Woodward らによってステロイドの全合成がおこなわれてから多くの人々によってステロイドホルモンの合成研究がなされ、現在では工業化される段階に達している。またステロイドアルカロイドの全合成の研究も活発におこなわれていたが、最近わが国において、Samandarone¹⁰²⁾ および Jervine¹⁰³⁾ の全合成が相次いで完成された。これらステロイドの全合成についてはいくつかの総説が発表されているので省略した。
(昭和42年11月17日受理)

文 献

- 1) M. Maruyama, A. Terahara, M.C. Woods, Y. Takagi, K. Nakanishi, *Tetrahedron letters* 315 (1967)
- 2) N. Sakabe, Y. Hirata, *Tetrahedron Letters* 965 (1966)
- 3) Y. Ogiwara, O. Tanaka, S. Shibata, *Tetrahedron Letters* 2867 (1966)
- 4) M. Gate, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **74** 1109 (1952)
- 5) R.B. Woodward et al., *J. Am. Chem. Soc.* **74** 4223 (1952); Cardwell, Conforth, Duft, Holtermann, Robinson, *Chem. & Ind.* 389 (1951)
- 6) R.B. Woodward, *Angew. Chem.* **72** 651 (1960)
- 7) E.J. Corey, *Pure and Appld. Chem.* **14** 19 (1967)
- 8) R. Robinson, *The Structural relations of Natural products.* (1954) Oxford Press.
- 9) L. Ruzicka, *Perspective in Organic Chemistry*, ed. by A. Todd, p. 265, (1956) Interscience Pub.
- 10) たとえば F.A. Barltrop, N.A.F. Rogers, *Progress in Organic Chemistry* ed. by J.W. Cook, W.

- Carruthers **5** 96 (1961) Butterworth
- 11) P.A. Stadler, A. Nechvatal, A.J. Frey, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **40** 1373 (1957)
- 12) G. Stork, Burgastuhler, *J. Am. Chem. Soc.* **77** 5068 (1955)
- 13) A. Eschenmoser, D. Felix, M. Gut, J. Meier, P. Stadler, Ciba Foundation Symposium on the Biosynthesis of Terpenes and Sterols. ed. G.E. W. Wolstenholme, M. O'Connor, p. 224 (1959) J.A. Churchill, Ltd.
- 14) W.S. Johnson, Pure and Appld. Chem., **17** 317 (1963)
- 15) W.S. Johnson, N.P. Jensen, J. Hooz, *J. Am. Chem. Soc.* **88** 3856 (1966)
- 16) W.S. Johnson, R.B. Kiunel, *J. Am. Chem. Soc.* **88** 3861 (1966)
- 17) E.E. van Tammelen et al., *Tetrahedron Letters* 121 (1962)
- 18) E.E. van Tammelen, A. Storni, E.J. Hessler, M. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **85** 3295 (1963)
- 19) E.E. van Tammelen, R.G. Nadeau, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 176 (1967)
- 20) E.E. van Tammelen, M.A. Schwartz, E.J. Hessler, *Chem. Commun.* 409 (1966)
- 21) E.E. van Tammelen, R.M. Coates, *Chem. Commun.* 413 (1966)
- 22) A.I. Scott, F. Mc Capra, E.S. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **86** 302 (1964)
- 23) D.H.R. Barton et al., *J. Chem. Soc.* 806 (1962)
- 24) A.I. Scott, F. Mc Capra, R.L. Buchmann, A.C. Day, D.W. Young, *Tetrahedron* **21** 3605 (1965)
- 25) E.E. van Tammelen, J.P. Yardley, M. Miyano, *Tetrahedron Letters* 1011 (1963)
- 26) 亀谷, 福本, 八木, 野口, 菊池, 佐藤, 第 11 回天然有機化合物討論会講演要旨集, p. 25 (1967)
- 27) Barton et al, *J. Chem. Soc.* 530 (1956)
- 28) たとえば *The Chemistry of natural products* K.W. Bentley 編 Vol. II, Mono-and sesquiterpenoids, P. de Mayo (1959)
- 29) Y. Abe, T. Harukawa, H. Ishikawa, T. Miki, M. Sumi, T. Toga, *J. Am. Chem. Soc.* **78** 1422 (1956)
- 30) V. Benešova, V. Herout, F. Šorm, *Collection Czech. Chem. Commun.* **26** 1350 (1961)
- 31) J.A. Marshall, N. Cohen, *J. Org. Chem.* **30** 3475 (1965)
- 32) J.A. Marshall, A.R. Hochsteler, *Tetrahedron Letters* 55 (1966); J.A. Marshall, N. Cohen, A.R. Hochsteler, *J. Am. Chem. Soc.* **88** 3408 (1966)
- 33) G.O. Schenck, *Angew. Chem.* **69** 579 (1957)
- 34) J.A. Marshall, N. Cohen, *J. Org. Chem.* **29** 3727 (1964)
- 35) P. de Mayo, R.E. Williams, G. Büchi, S.H. Fairheller, *Tetrahedron* **21** 619 (1965)
- 36) C. Heathcock, *Tetrahedron Letters* 2043 (1966)
- 37) C. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **88** 4110 (1966); C. Heathcock, R.A. Badger, J.W. Patterson, Jr. *ibid.* **89** 4133 (1967)
- 38) G. Büchi, S.W. Chow, T. Matsuura, T.L. Popper, H.H. Rennhard, M. Schachvon Witte-nau, *Tetrahedron Letters* 14 (1959)
- 39) L. Dolejš, F. Šorm, *Collection Czech. Chem. Commun.* **25** 1837 (1960)
- 40) G. Büchi, W. Hofheinz, J.P. Paukstelis, *J. Am. Chem. Soc.* **88** 4113 (1966)
- 41) D.H.R. Barton, A.S. Lindsay, *J. Chem. Soc.* 2988 (1951)
- 42) J.M. Robertson, G. Todd, *J. Chem. Soc.* 1254 (1955)
- 43) E.J. Corey et al., *J. Am. Chem. Soc.* **86** 485 (1964)
- 44) J. Křepinský, Z. Samek, F. Šorm, *Tetrahedron Suppl.* **8** Part 1, 53 (1966); *Tetrahedron Letters* 359 (1966)
- 45) J.D. White, D.N. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **88** 5364 (1966)
- 46) A.T. Mc Phail, R.I. Reed, G.A. Sim, *Chem. Ind.* 976 (1964); J.A. Hartsuck, I.C. Paul, *ibid.* 977 (1964)
- 47) E.J. Corey, E. Hamanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **86** 1641 (1964); E.J. Corey, M.F. Semmelhack, *Tetrahedron Letters* 6237 (1966); E.J. Corey, M.F. Semmelhack, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 2755 (1967); E.J. Corey, E.K.W. Wat, *ibid.* **89** 2757 (1967)
- 48) E.J. Corey, E. Hamanaka, *ibid.* **89** 2758 (1967)
- 49) G.P. Chiusoli, L. Cassar, *Angew. Chem. Intern. Ed.* **6** 124 (1967)
- 50) E.J. Corey, S.W. Chow, R.A. Scherrer, *J. Am. Chem. Soc.* **79** 5773 (1957)
- 51) H. Hikino, Y. Hikino, Y. Takeshita, K. Meguro, T. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **13** 1408 (1965)
- 52) B.R. Davis, P.D. Woodgate, *J. Chem. Soc.* 2006 (1966); *ibid.* 5943 (1965)
- 53) E. Wenkert, E. Kariv, *Chem. Commun.* 570 (1965)
- 54) E. Wenkert, D.A. Berges, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 2507 (1967)
- 55) W.G. Dauben, G.H. Berezin, *J. Am. Chem. Soc.* **85** 468 (1963); W.G. Dauben, A.C. Ashcraft, *ibid.* **85** 3673 (1963)
- 56) Büchi et al., *ibid.* **82** 2327 (1960)
- 57) W.G. Dauben, A.C. Ashcraft, *J. Am. Chem. Soc.* **85** 3673 (1963); G. Büchi, J.D. White, *ibid.* **86** 2884 (1964)
- 58) E.J. Corey, M. Ohno, R.B. Mitra, P.A. Vata-kencherry, *J. Am. Chem. Soc.* **86** 478 (1964)
- 59) G. Stork, F.H. Clarke, Jr., *J. Am. Chem.*

- Soc. **83** 3114 (1963)
- 60) H. Minato, I. Horibe, *Chem. Commun.* 358 (1967)
- 61) A. Tanaka, H. Uda, A. Yoshikoshi, *ibid.* 188 (1967)
- 62) 北原, 吉越, 老田, 化学の領域 **19** 57 (1965) 南江堂
- 63) 森, 松井, 化学の領域 **20** 829 (1966)
- 64) C. Djerassi, P. Quitt, E. Mossetig, R.C. Cambie, P.S. Rutledge, L.H. Briggs, *J. Am. Chem. Soc.* **83** 3720 (1961)
- 65) R.A. Bell, R.E. Ireland, R.A. Partyka, *J. Org. Chem.* **31** 2530 (1966)
- 66) S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **86** 288 (1964)
- 67) K. Wiesner, Z. Valenta, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products XVI* 26 (1958)
- 68) W. Nagata, T. Sugawara, M. Narisada, T. Wakabayashi, Y. Hayase, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 1483 (1967), *ibid.* **85** 2342 (1963)
- 69) S. Masamune, *ibid.* **86** 291 (1964)
- 70) R.W. Guthrie, W.A. Henry, H. Immer, C.M. Wong, Z. Valenta, K. Wiesner, *Collection Czech. Chem. Commun.* **31** 602 (1966)
- 71) R.W. Guthrie, Z. Valenta, K. Wiesner, *Tetrahedron Letters* 4645 (1966)
- 72) E.H.W. Böhme, Z. Valenta, K. Wiesner, *Tetrahedron Letters* 2441 (1965)
- 73) S.W. Pelletier, P.C. Parthasarathy, *Tetrahedron Letters* 1339 (1963); S.W. Pelletier, *Chem. Ind.* 1116 (1958)
- 74) P. de Mayo, *The Higher Terpenoids*, p. 64 (1959) Interscience Publishers
- 75) R.B. Woodward, A.A. Patchett, D.H.R. Barton, D.A.J. Ives, R.B. Kelly, *J. Chem. Soc.* 1131 (1957)
- 76) G. Stork, A. Meisels, J.E. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **85** 3419 (1963)
- 77) E. Romann, A.J. Frey, P.A. Stadler, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta.* **40** 1900 (1957)
- 78) たとえば *The Alkaloids* ed Manske, 全 8 巻, Academic Press, 参照
- 79) M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* **74** 1109 (1952)
- 80) R.B. Woodward, M.P. Cava, W.D. Ollis, A. Hunger, H.U. Daeniker, K. Schenker, *Tetrahedron*, **19** 247 (1963)
- 81) R.B. Woodward, et al., *Tetrahedron* **2** 1 (1946)
- 82) Y. Ban, Y. Sato, I. Inoue, M. Nagai, T. Oishi, M. Terashima, O. Yonemitsu, Y. Kanaoka, *Tetrahedron Letters* 2261 (1965)
- 83) Z. Horii, M. Hanaoka, Y. Yamawaki, Y. Tamura, S. Saito, N. Shigematsu, K. Kotera, H. Yoshikawa, Y. Sato, H. Nakai, N. Sugimoto, *Tetrahedron* **23** 1165 (1967)
- 84) 伴 義雄, 天然物化学 131 頁 (1966) 南江堂
- 85) 堀井, 天然物化学 '67, p. 43 (1967) 南江堂
- 86) 刈米, 最新生薬学, p. 429, 昭和 38 年, 広川書店
- 87) M.F. Bartlett, D.F. Dickel, W.I. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **80** 126 (1958)
- 88) G.A. Jeffrey, G. Arai, *J. Coppola, Acta Cryst.* **13** 553 (1960)
- 89) G. Büchi, D.L. Coffen, K. Kocsis, P.E. Sonnet, F.E. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.* **88** 3099 (1966)
- 90) 第11回天然有機化合物討論会要旨集, p. 41 (1967)
- 91) A.H. Fenselau, J.G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.* **88** 1762 (1966)
- 92) R.B. Woodward, *Angew. Chem.* **68** 13 (1956)
- 93) S. Masamune, S.K. Ang, C. Egli, N. Nakatsuka, S.K. Sarkar, Y. Yasunari, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 2506 (1967)
- 94) K. Wiesner, Z. Valenta, W.A. Ager, L.R. Fowler, J.E. Francis, *Tetrahedron* **4** 87 (1958)
- 95) K. Wiesner, I. Jirkovský, M. Fishman, *Tetrahedron Letters* 1523 (1967)
- 96) K. Wiesner, I. Jirkovský, *Tetrahedron Letters* 2077 (1967)
- 97) W. Nagata, S. Hirai, H. Itazaki, K. Takeda, *J. Org. Chem.* **26** 2413 (1961)
- 98) R.B. Woodward, *Pure and Appd. Chem.* **6** 561 (1963)
- 99) R.B. Woodward, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **88** 852 (1966)
- 100) G. Stork, M. Tomasz, *J. Am. Chem. Soc.* **86** 471 (1964)
- 101) J.F. Grove, J. Mc Millan, T.P.C. Mulholland, M.A.T. Rogers, *J. Chem. Soc.* 3977 (1952); J. Mc Millan, *ibid.* 1823 (1959)
- 102) S. Hara, K. Oka, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 1041 (1967)
- 103) T. Masamune, M. Takasugi, A. Murai, K. Kobayashi, *ibid.* **89** 4527 (1967)