香気物質合成の最近の進歩

中 谷 陽 一*

Recent Progress in Synthesis of Perfumery Materials and Flavor Components.

Yôichi NAKATANI*

物質の分離精製法についての最近の進歩と機器分析法の導入によって、これまで困難とされてきた複雑な組成をもった精油の分析 (Jasmin oil¹⁾, Rose oil²⁾ など) がかなり満足できる程度にまで可能となり、また、さらに微量な食品香気成分の単離・固定 (コーヒー³⁾, 茶⁴⁾ など) も盛んに行なわれるようになった。その結果、それぞれの精油から新たに多くの物質が見出され、その中のいくつかはその特有の香りとともに、“合成屋”が challenge したくなる魅力的な構造を有している。また、食品の flavor には、本来の成分のほかに、発酵や焙焼などの加工の過程で生成する化合物も含まれて変化に富んでいる。これらの香気成分の探索こそ、まさに宝 (合成目標) さがしともいえよう。

一方、理論化学の進歩や各種成分の生合成経路の解明、それに新しい反応や反応試薬の開発は、新たな出発原料の出現とあいまって、天然物合成に一大変革をもたらした。つまり、ただ目的物を合成できるというだけでなく、どのような新しい方法 (Stereospecificity も含めて) がその合成経路に組入れられているかが興味を中心になってきたように思われる。

そこで、ここでは、この *Methodology* に重点を置いて、最近の進歩を眺めてみたい。テルペン系合成香料については、小松・栗原⁵⁾ の詳細な報告があるのでそれ以後 (1967~1970) について述べることにし、芳香族系香料⁶⁾ については不勉強なので省略する。また、天然物合成関係では優れた総説 (柿沢⁷⁾, 吉越⁸⁾, 加藤, 北原⁹⁾) があり、なるべくそれらとの重複を避けるつもりである。以下、つぎのようにまとめた。

1. 末端に官能基をもつ Isoprenoid などの合成

* お茶の水女子大学食品化学教室 ()

* Laboratory of Food Chemistry, Ochanomizu University ()

2. 大環状 Musk の合成
3. Sesquiterpenoid の合成
4. Terpene-phenol の合成
5. Non-terpenoid 型 C₁₁ 化合物の合成
6. Ionone 関連化合物および Oxide 類の合成
7. Furan 関連化合物の合成
8. 含硫および含窒素複素環式化合物の合成

I. 末端に官能基をもつ Isoprenoid などの合成

1. Thomas 反応 (Double Claisen-Cope 転位-イソプレノ骨格の合成) オレシジの香気成分 α - and β -sinensals¹⁰⁾ はそれぞれ (1), (2) の構造式¹¹⁾をもち、多くの研究者の注目を集めた。M.I.T. の Büchi ら¹²⁾, Givaudan 社の Schudel ら¹³⁾ の合成もあるが、ここで

は、Firmenich 社の Thomas¹⁴⁾ の方法を述べる。

Thomas 反応は 図 1 のようなメカニズムとなる。

図1 Thomas 反応のメカニズム

その結果, この反応で得られたアルデヒドはもとの allylic alcohol より (4+R) 個だけ炭素数がふえたことになり, R=CH₃ のとき, 末端に官能基をもつイソプレン単位が付加する。これで多くの天然物合成の単純なルートが開かれた。

β-Sinensal 合成では, (3) と (4) を酢酸水銀を触媒として, N₂ 下で加熱すると反応が容易に起こり, 一挙に目的物が得られた。反応の立体化学は 図2 で示される。

図2 β-Sinensal 合成の立体化学

異性体 (10), 後者から (10) (78%) と minor 成分 (9) が得られた。これらはイソプレン骨格をもつ新しいアルデヒドである。

この double Claisen-Cope 転位は, さらに 3-furyl-methanol にも応用され, **torreyal** (11) (カヤの精油成分¹⁵⁾), **neotorreyal** (12), **dendrolasin** (13) (カヤなどの精油成分^{15,16)}), **perillene** (14) (レモンジソなどの特有成分¹⁷⁾) が得られた (図3¹⁸⁾)。

図3 Torreyal などの合成

Claisen 転位でできたアルデヒドでは, R が pseudoequatorial の (5) (*threo*), (5') (*erythro*) が優勢と考えられ, それぞれから最終的に 2-cis, 6-trans 体と 2-trans, 6-trans 体が導かれるはずで, 実際には主生成物として, 2-trans 体が得られた。

この反応を geraniol (7) と nerol (8) に拡張すると, 前者から 2-trans, 6-cis 体 (9) (70%) とその 6-trans

なお, double Claisen-Cope 反応が sigmatropic process かどうかについて, (−)-cis-carveol (15) を用いて調べられ¹⁹⁾, 150°C 以下では光学活性の (16), (17) が得られたことから両段階とも sigmatropic であることが解明された。

また 100°C での第2段階での chirality loss は約30%であり, ずっと高温 (400°C) では diradical process の

関与があって chirality はほとんど失われる。

2. Saucy-Marbet 法 (Vinyl または isopropenyl ether と allylic または propargylic alcohol の酸触媒縮合-Claissen 転位) Hoffmann-La Roche 社の Saucy と Marbet²⁰⁾ の一連の研究を紹介する。これはいわゆる Roche 社のビタミンA全合成法での収率の低い工程(φ -ionone の合成)の改良法をも含んでいる。

(a) Acetylene carbinol (18) と vinyl ether (19) との酸触媒による反応で、高収率で β -keto allene (20) を得、これをアルカリ処理して φ -ionone (21) (5-*cis*: 60%, all-*trans* 39%) に導いた。

このメカニズムは、エーテル交換でできる (22) が脱メタノールしてエーテル (23) となり、これが1種の Claisen 転位によりアレンを生ずると考えられる。

(b) *tert*-Vinyl carbinol (24) と isopropenyl ether (19) の反応からは、 r, δ -不飽和ケトン (25) が得られる。

この機構はつぎのように提案され、この方法で **geranylacetone**, **farnesylacetone** などが合成された。

(c) 上記の類似反応として, *tert*-vinylalcohol (24) と vinyl ether (26) の反応では、脂肪族 r, δ -系不飽和アルデヒド (27) が高収量 (約 80%) で得られた。

なお、これより先に、松井²¹⁾は allylic alcohol (28) と vinyl ether (29) の酢酸水銀触媒による縮合、それに続く熱転位で新しい monoterpene aldehyde (30) を得ている。

3. Johnson 法 (Orthoester-Claissen 転位)

Stanford 大学の Johnson ら²²⁾は allylic alcohol (31) を、過剰の ethylorthoacetate (32) と弱酸 (プロピオン酸など) の存在下で加熱すると、mixed orthoester となり、その脱エタノールでできた ketene acetal (33) が Claisen 転位して olefinic ester (34) を生ずることを見出した。この方法は、操作の簡便さ、高収量、stereo-selectivity の点において、従来の vinyl ether の熱分解

法より優れているが、アルデヒドを得るには、あと2回の操作を必要とする点が不便である。高い stereoselectivity についてはおそらく中間体 (33) において R' 基とエトキシ基の interaction のため、cis 体 (34) を生ずるような遷移状態にのみあると考えられる。

この方法を、2度用いて **all-trans squalene** (35) が stereoselective に合成された (図4)。✓

図4 all-trans Squalene の合成

✓最近、生合成類似のアイディアによる squalene の合成も行なわれているが、加藤、北原の総説⁹⁾を参照されたい。

4. Eschenmoser 法 (Amide acetal-Claisen 転位) Allylic alcohol, benzylic alcohol を 1-dimethylamino-1,1-dimethoxyethane²³⁾ または 1-dimethylamino-1-methoxyethylene²³⁾ と

加熱すると、エーテル交換、続いて Claisen 転位を起して、 γ,δ -不飽和カルボン酸アミドまたは arylacetic amide が得られることが、E.T.H. の Eschenmoser ら²⁴⁾によって見出された。

Berlin 工科大学の Sucrow ら²⁵⁾は、*Ormensis multicaulis* の nonisoprenoid terpene alcohol (36)²⁶⁾ および *Cyathocline lyratha* の **lyratol** (37)²⁷⁾ の合成にこの反応を用いた。

2,5-Dimethyl-3-vinyl-4-hexen-2-ol (36) の合成経路を示す。

この Eschenmoser の方法は、Claisen 転位後できる N,N-dimethylamide group を、いろいろの基に変え得ることも1つの特徴といえよう。最近の Johnson ら²²⁾の報告によると、1-dimethylamino-1,1-dimethoxyethane を用いたときに、allylic alcohol との反応で、純粋な trans-olefinic amide が定量的に得られたと記されている。

なお、以上述べた方法の他にも官能基をもつ炭素鎖の延長法が二、三²⁸⁾発表されている。

II. 大環状 Musk の合成

1. Eschenmoser-Ohloff 反応 (Oxidoketone-

Alkynone fragmentation) Eschenmoser と Firmenich 社の Ohloff ら²⁹⁾は α, β -epoxy-*p*-tosylhydrazide の fragmentation により、アセチレン化合物とカルボニル化合物が生じることを見出した。酸性触媒 ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, silicagel) による分裂は、図 5 のようになるが、塩基性触媒でも、同様な反応機構で、同じ分裂生成物を生ずる。

図 5 Eschenmoser-Ohloff 反応のメカニズム

この反応は、まず、**cyclopentadecanone (normuscone (43))** および ***dl*-muscone (44)** の合成に用いられた。原料の bicyclo [10, 3, 0]-*d*'⁽¹²⁾-pentadecen-13-one (39)³⁰⁾ は Max-Planck 研究所の Wilke ら³¹⁾によって最近開発された cyclododecanone (38) (プタジエンを三量化して得られた cyclododecatriene からモノエ

ポキシドを経てつくられる) から得られた。

(39) のエポキシ体 (41) に Eschenmoser-Ohloff 反応を行なうと (42) となり、三重結合を還元して cyclopentadecanone (43) が容易に得られた。また、原料 (39) でケトンの α 位にメチル基を入れた (40) からは、同じ操作を経て *dl*-muscone (44) が得られ、これは工業的にも興味ある方法であろう (図 6)。

図 6 Normuscone, Muscone の合成

さらに上記の新反応を利用して、下記のような 10 員環、15 員環化合物を含む 20 数種³²⁾が合成された。環内エポキシドについてはすべて図 5 のように反応がいくが、例外として α -ionone epoxide (44) からは (45) と (46) が得られた。

この反応の変法³³⁾として、 α, β -epoxy-ketoximes の hydroxylamine-*o*-sulfonic acid のアルカリ溶液による分裂反応が steroid で試みられている。

また、この反応は Firmenich 社の Stoll ら³⁴⁾の "**propylure**" (*Pectinophora gossypiella* Saunders の sex pheromone)

(47)³⁵⁾ の合成、実戸ら³⁶⁾のジャスミンの香気成分 **methyl *dl*-jasmonate**¹⁾ (48) の合成にも応用された。

2. Story 法 (Ketone peroxide の photolysis, pyrolysis) Georgia 大学の Story ら³⁷⁾は、cyclohe-

xanone peroxide 2 量体 (49) が、熱または光照射によって, cyclodecane (50) (44%), 11-undecanolactone (51) (23%) が cyclohexanone (52) (21%) とともにできることを見出した (pyrolysis の収率)。

これを 3 量体 (53) で行なうと, cyclopentadecane (54) (15%), 16-hexadecanolactone (55) (25%) と (52) (20%) を生ずる (photolysis の収率)。(55) は **dihydroambrettolide** と呼ばれ, 重要なムスク香気の 1 つである。

この反応機構は, O-O 結合の homolysis に続いて, double β -scission でできたアルキルラジカルが, 非常に効率のよい cage recombination によって新たな C-C 結合をつくって (57) となり, (Path a), これから homolytic な分解で 2 モルの CO_2 を失い, cage recombination で (50) となるが, または, carboxy inversion によ

図 7 Cyclohexanone peroxide の photolysis, pyrolysis のメカニズム

って (51) となるものと考えられる。Cyclohexanone (52) が再生したことについては, (56) のところでの C-O 結合の double β -scission (Path b) により説明される (図 7)。

この方法は今までの多くの大環状化合物合成法のうちで, 最短ルートであり, かつ, 原料も cyclohexanone の過酸化水素処理で得られて非常に安価であり, 爆発の危険性の問題さえ解決すれば有望な方法となろう。

なお以上の他に, 大環状化合物の合成法として, cyclooctene の macrocyclization で得られた 1,9-cyclohexadecadiene (58) の hydroboration, それに続く酸化で, 16員環の olefinic ketone (59) が得られている³⁸⁾。

また, cyclododecatriene から, normuscone, muscone への別途合成法^{30, 39)} も発表されている。

III. Sesquiterpenoid の合成

1. Eremophilane-Valencene 骨格の合成

i. Nootkatone の合成 (Robinson annelation-*cis*-Vicinal groups の導入) グレープフルーツの特有香 **nootkatone** (62)⁴⁰⁾ は, 構造的に **valencene** (60) などとともに, nonisoprenoid の eremophilane-valencane sesquiterpene に属している。

Schudel ら⁴¹⁾ の全合成や valencene からの部分合成⁴²⁾ があるがここでは, Northwestern 大学の Marshall ら⁴³⁾ の全合成をあげる (図 8)。

図 8 Nootkatone の合成

(64) と *trans*-3-penten-2-one の Robinson annelation では、K-O-t-Am の希溶液中で最も *cis* 体 (65) (75%) ができやすいことが見出された。また、 $\text{CO}_2\text{CH}_3 \rightarrow \text{CH}_3$ の転換 ((67)→(70)) は、多くの試みののうち、 LiAlH_4 還元、DMSO-DCC 酸化、そして、Wolff-Kishner 還元によって達成された。

なお、ベチパー油⁽⁴⁴⁾の成分 **α -Vetivone (isonootkatone)** (63)⁽⁴⁵⁾ も Marshall ら⁽⁴⁶⁾により全合成されている。

ii. Fukinone の合成 (Lithium dimethyl copper の付加-*cis* Vicinal methyl の導入) この nonisoprenoid decalin 核の特徴である vicinal の *cis* メチル基を stereoselective に導入する方法が, Marshall ら⁴⁷⁾の **dl-fukinone** (79) (フキのトウの成分⁴⁸⁾) の全合成で示さ

れた (図 9)。

(73) への lithium dimethylcopper の 1,4 付加で stereoselective に (74) が得られた。また, (77) に isopropenyl lithium を縮合させ, DMSO-ピリジン-SO₂ 法で酸化して (78) へ導いたが, 他の多くの酸化方法では不成功であった。

なお、この物質は納谷ら⁴⁹⁾によっても全合成されている。

2. α -Santalol の合成 α -Santalene (80) を

母核とするセスキテルペンアルコール α -santalol (81) は β -santalol (82) とともに高価な 東インド産 白檀油⁵⁰⁾ の特有成分である。いくつか⁵¹⁾ の合成法があるが、ここでは、Harvard 大学の Corey ら⁵²⁾ の 2 方法を述べる。

図 9 Fukinone の合成

α -Santalol の構造上の特徴は, tricyclic 核を持つことと, 三置換二重結合 $\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ において, H と CH_3 が *cis* の stereochemistry をもつことにある。すでに α -bromocamphor より tricyclic 核をもつ化合物へは, α -santalene 合成⁵³⁾ のとき導かれているので, 後者の stereospecific な合成に力が注がれた。

i. β, β' -Dioxidophosphonium 誘導体を経る方法
容易に得られるアルデヒド (83) に, THF 中 ethylenetriphenylphosphorane (-78°C), つぎに *n*-butyl lithium (-78°C), そして, paraformaldehyde (0°C) の順で加え, 一段階で, stereospecific に α -santalol を合成した (図 10)。

図 10 α -Santalol の合成 (i)

Phosphorus betaine (84) と *n*-butyl lithium の反応でできると考えられる β -oxidophosphonium ylide (85) が electrophile の stereospecific な付加によって threo-betain (86) となったものと解釈される。

また, この方法を用いて, *trans, trans*-farnesol の stereospecific な合成⁵⁴⁾ も行なわれた。

ii. Vinyl aluminium 誘導体を経る方法 原料の propargylic alcohol (89) は, つぎのようにして得られた。

(89) のエーテル溶液に, *n*-butyl lithium (1 equiv. -20°C), di-isobutylaluminium hydride (3 equiv. -20°C つぎに 35°C), 酢酸エチル (2 equiv. 0°C , 過剰の hydride をこわす) そして, ヨード (9 equiv. -78°C , 10 分) の順に加えて, 70% の収率で (91) を得た (図 11)。

同じ system を $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ 試薬で処理したときの副生成物である 3-ヨード化物も, 二重結合についての stereoisomer もなかったが, アレン (95) が混在した。

(93) のニッケルカルボニル- NaOCH_3 との反応では stereospecific にメチルエステル (94) が得られた。

図 11 α -Santalol の合成 (ii)

最近, β -santalol (82) の合成⁵⁵⁾ も報告されている。またつぎのような新化合物も sandalwood 精油から見出され, (97) は合成された⁵⁶⁾。

3. *dl*-Patchouli alcohol の合成 (Reductive cyclization) Büchi 氏⁵⁷⁾ による homocamphor から α -patchoulene (98) の合成によって, patchouli 油の特有成分 patchouli alcohol⁵⁸⁾ (99) の formal total synthesis がなされている。

Pittsburgh 大学の Danishefsky ら⁵⁹⁾ は別途経路での全合成を行なったが (図 12), 三つの環の形成には, Diels-Alder 反応および Reductive cyclization method (上図) が用いられた。

図 12 Patchouli alcohol の合成

(100) と methyl vinyl ketone との Diels-Alder 反応では, acyl 基が endo-configuration である (101) が得られた。(109) を Na で還元的に環化を行なって目的の patchouli alcohol (99) が得られたが, もう片方の epimer の還元的環化からきわめて低収率でしか epi-patchouli alcohol (110) が得られなかった。これは 1,3-diaxial の 2 つのメチル基の形成がむづかしいためであろう。

Patchouli oil の成分として新しく tricyclic sesquiterpene, **seychellene** (111)⁶⁰⁾ が見出され, 最近全合成⁶¹⁾ も行なわれた。またこれらの成分の生合成経路⁶⁰⁾ も議論されている。

4. Spiro [4,5] decane 骨格

i. β -Vetivone の合成 (Cyclopropane 核の強酸による solvolysis-Spiro [4,5] decane の形成) ベチ

パー⁴⁴⁾油の主成分の 1 つ β -vetivone は, 最初, (112) 式⁶²⁾が与えられたが, Marshall⁶³⁾ らにより, spiro[4,5]decane 骨格の構造式 (113) に改定された。

Marshall ら⁶⁴⁾による stereoselective な全合成経路はつぎのごとくである (図 13)。

図 13 β -Vetivone の合成

β -Vetivone と同じ骨格の spiro [4,5] decadienone (116) の合成⁶⁵⁾は, tricyclic enone (115) の強酸による solvol-

ysis (E1 プロセス優勢) で行なわれ, 収率よく得られた。また (116) の stereochemistry は, 出発の (114) および既知の *santonin*-*lumisantonin* 転位の stereochemistry との関連から決定された。

ii. **Hinesol の合成 (*cis*-1,3-Diolmonomesylate の cleavage)** ベチバー油から同じ spiro [4,5] decane system をもつ *hinesol* (133)^{64,65} が見出されている。*Hinesol* の生合成経路⁶⁶ として *eudesmol* cation (132) からのルートが考えられ, (133) からさらに, (134) ができると推定される。

Marshall ら⁶⁷) は仮想生成経路とは逆に, (134') において印をつけた結合の切断によって spiro [4,5] decane 系をつくらうと企てた (図 14)。

図 14 *Hinesol* の合成

Tricyclic dienone (135) の lithium dimethylcopper によるメチル化では (136) とその 4β-メチル異性体の混合物が得られ, 混合物のまま以下の経路を行った。 $\text{LiAl}(\text{O}-t\text{-Bu})_3\text{H}$ でケトン (140) を還元してアルコール (141) とし, そのエポキシドの LiAlH_4 還元でジオール (142) を得た。このジオールの stereochemistry は, エポキシド導入の際の OH 基の効果により, *cis* と考えられ, また, (141) の OH 基のそれは enone (140) 還元の際の steric effect を考えて決められた。その結果, fragmentation に好都合なメシレート (143) に導いた。なお同じベチバー油の成分 *zizaane* 型セスキテルペノイド (147) の合成は, 最近吉越ら⁶⁸) によってなされた。

5. ***dl*-Bulnesol の合成 (*cis*-Decalin 系の solvolysis, bicyclo [4,3,1] decane 系の solvolysis-Hydroazulene 核の形成)** Guaiane 型セスキテルペノイドに属する *bulnesol* (148)⁶⁹ は, *guaial* (149)⁶⁹ とともに *guaiacum* wood oil より見出された。

(148) の合成法としては, (a) 生合成⁷⁰) 類似の系路, (b) decahydronaphthalene 系の solvolysis, (c) bicyclo [4,3,1] decane 系の solvolysis などが考えられる。

(a) のルートのような germacrane 型から guaiane 型への誘導は, Imperial College の Sutherland ら⁷¹⁾ によって germacrene monooxide を用いて成功している。

(b) のルートによる (148) の合成は, 吉越ら⁷²⁾ によって行なわれ, これはまた kessane (150)⁶⁹⁾ の合成⁷²⁾ にも適用された。cis-Decalin system (152) の2つのとりうる conformation のうち, メチル基の立体障害のため steroid 型 (152'') が優先すると考えられる。

(152) において solvolysis のとき, 骨格転位に必要な脱離基 (OTs) と C₍₁₎-C₍₆₎ bond が anti-coplanar の関係になり, (152 a) から (148) が, (152 b) から (150) が得られることが予想される。実際にも bulnesol 合成において (166) の solvolysis で, このように反応が進行し, 生成物より目的物 (148) を異性体 (167) とガスク

ロマトで分離し得た。(図 15)。

これを dl-kessane の合成⁷²⁾ にも利用し, (173) より (150) に導いた (図 16)。

図 16 dl-Kessane の合成

これは生合成経路⁷³⁾ と類似のルートといえよう。

(c) のルートによる方法は, Marshall ら⁷⁴⁾ によって

図 15 dl-Bulnesol の合成 (吉越)

行なわれた (図 17)。

図 17 *dl*-Bulnesol の合成 (Marshall)

ケトン (177) とメチルビニルケトンとの Michael 反応の stereoselectivity はつぎの図のように示される。

つぎに (178) を硫酸-酢酸で処理すると (179) が得られるが、アルコール基の保護が phenyl の場合ポリマーやスルホン酸誘導体しか得られていない。また (179) → (180) の過程でも 2 回目の LiAlH_4 還元をメシレートについて行なうと、S-O 結合の cleavage の方が優先することが認められている。

Hydroazulene 骨格はメシレート (184) の solvolysis

で得られるが、 $\text{C}_{(7)}$ 位が目的物と反対の configuration

なので塩基による平衡反応を経て目的物に導かれた。これは carbo-methoxy 基が, pseudo-equatorial をとる (187) の方が (186) より、安定なためと考えられる。

なお、母核の α -bulnesene の合成⁷⁵⁾をはじめとして hydroazulene 骨格の合成は最近盛んに行なわれている⁷⁶⁾。

以上、主として香りに関係の深いセスキテルペノイドについて述べたが、他にもいろいろな型のもが多く存在する。最近、合成と類似の経路⁷⁷⁾で, germacrene およびその誘導体から、各種の型の

セスキテルペン類の transformation およびそれらの間の相互転換が盛んに試みられ⁷⁷⁾, またモノテルペンにおいてもその例が見られる⁷⁸⁾。

IV. Terpene-phenol の合成

1. 2,2,exo-3-Trimethyl-exo-5-norbornyl-cyclohexanols の合成 (Isocamparyl-phenols の還元)

フェノールを, BF_3 存在下で camphene でアルキル化すると (188), (189), (190) の混合物が得られる^{79,80)}。

これらを還元して得られるシクロヘキサール類のうち

2-and 4-terpenyl-cyclohexanols (axial および equatorial OH) および 3-terpenyl-cyclohexanols (equatorial OH) は、全然においがなかったり弱い香りであるが、後者の axial OH の isomers は強い sandalwood 香がすることが知られていた。前述の sandalwood oil の特有成分 α -santalol (81) と isocamphenyl-cyclohexanols 類 (191) との構造を比較することは、はなはだ興味深い。

Isocamphenyl-cyclohexanols の異性体 (stereoisomers も含む) は理論的には 88 あるが、フェノールと camphene の縮合で得られるものは、isocamphene 部分で置換基が *exo,exo* のものであり、isocamphyl 基が equatorial であることも考えると、実際には (191) であらわされる 11 個の異性体 (1 位置換体が 1 つ、2 位が 4 つ、3 位が 4 つ、4 位で 2 つ) にしぼられる (図 18)。

図 18 Isocamphenyl-cyclohexanols の異性体

Firmenich 社の Demale^{8,1)} はこれらをそれぞれ、つぎの経路で合成した。

i. *dl*-2-Isocamphyl-cyclohexanols の合成

dl-*o*-Isocamphyl-phenol を白金触媒で還元して上のような混合物を得、クロマトで axial 類 (193 a, 194 a) と equatorials 類 (193 b, 194 b) を分離した。*Threo* 体と *erythro* 体の分離は、それらのアセテート混合物を分留して行なった。

ii. *dl*-3-Isocamphyl-cyclohexanols の合成

また、同様な方法で (194 a) を処理して (196 a) が得られた。(195 b, 196 b) については、ケトン (201, 202) をそれぞれエタノール中 Na で還元し、多く得られた。

iii. *dl*-4-Isocamphyl-cyclohexanols

および *dl*-1-isocamphyl-cyclohexanol の合成 *p*-Isocamphylphenol を還元して、(197a, 197b) の混合物を得、クロマトで分離した。

また、(203) からエポキシド (204) を経て (192) が得られた。

合成したこれら 11 種の異性体を specialists によって官能試験した結果、これらのうち、axial OH をもつ 3-isocamphyl-cyclohexanol *threo* 体 (195 a), *erythro* 体 (196 a) だけが、特異的に強い sandalwood 香を有していることがわかった。

この他にも最近, *trans*-3-isobornyl-cyclohexanols (205) も強い sandalwood 香をもつとの報告⁸²⁾に基づき, Procter & Gamble Company の Erman ら⁸³⁾は, *dl*-camphor から, 以下のように合成したが, 上記の *trans*-3-isocamphyl-cyclohexanols の水準にははるかに及ばなかった。

V. Non-terpenoid 型 C₁₁ 化合物の合成

1. 1,3,5-Undecatriene の合成 (Cope 反応)

Galbanum の精油⁸⁴⁾の特有香である non-terpenoid の炭化水素 1,3,5-undecatrienes (206, 207) の全合成は, Roure Bertrand 社の Teisseire ら⁸⁵⁾によって行なわれた (図 19)。

i. 3-*cis*, 5-*cis* 体 (206) の合成

ii. 3-*cis*, 5-*trans* 体 (207) の合成

図 19 1,3,5-Undecatrienes の合成

アセチレン化合物を用いて上記以外の方法でもいろいろ試みられたが, 高度に共役した系で特定の位置の三重結合だけを還元することはむづかしいことがわかり, 最後の工程で amine oxide の Cope 反応によって, 真中の二重結合を入れる方法がとられた。一般にこの Cope 反応は 100~120°C で起るので, この場合, 1,5-diene の転位 (Cope 転位) は起らなかった。この amine oxide の Cope 反応の一般式はつぎのように示される。

(207) が得られたメカニズムを考えると, (208) の形では直接には dimethyl aminoxide の脱離はできず, 遷移状態 (209) を経て行われる。(209) は 2 つの二重結合の P₂ 電子雲の重なりにより安定化されている。

これに反し、(206) の場合、3-*trans*-5-*cis* 体 (211) を生じ得る遷移状態において dimethyl amino 基とメチレン鎖の水素原子の interaction が大きく、この状態はとれないで (206) への経路が有利となる。

この結果、(206) が Galbanum 特有香であった。この他、特殊な不飽和炭化水素では、Ohloff ら⁸⁰⁾の *dl*-**dictyopteren** (212) の合成がある。

2. C₁₁ 鎖状不飽和化合物の合成 (*cis*-Vinyl bromide を経る方法)

Cassie 精油⁸⁷⁾より見出された 38 個の化合物のうち、(213)、(214)、(215) の化合物は天然界にこのようなタイプのものが見出されず、また、cassie の特徴的な香りの

本体となっているので、この 3 つの合成が Demole ら⁸⁸⁾によって企てられた (図 20)。

i. (213)、(215) の合成

ii. (214) の合成

図 20 Cassie 精油の特有成分の合成

Dibromide (217) (*trans*) の脱ブロム-脱炭酸反応は、carboxyl と β-Br が *trans* の位置にあるよう進み、したがって *cis* の (218) (stereoselectivity 90%) がとれて、これを configuration を保ったまま (219) にすることができた。しかし (219)→(221) の経路では二重結合の stereomutation が起り、*trans* の異性体 (221) が得られた。そこで (219) のマグネシウム塩を ethylene oxide で処理して (215) とし、Jones 試薬で (213) とした (stereoselectivity (216) より 85~90%)。また、(214) は上図の方法で最も収率よく得られた。

また、(214) の 4-*cis*異性体 (222) も同時に合成された。

VI. Ionone 関連化合物およびオキシド類の合成

1. Ionone 骨格の合成 (Diels-Alder 反応-Retroaldol 反応) Reynolds Tobacco Company の Leffingwell⁹³⁾ は, isophorone (223) を容易にアルキル化する方法を見出した (Rは $-\text{COCH}_3$, $-\text{CN}$ の如き electro-negative group)。

Isophorone のエノールエステル混合物をメチルビニルケトン, アクロレインなどの dienophiles と Diels-Alder 反応を行なうと2つの異性体 (227)と (228) (227 > 228) のみが得られる。(227) をメタノール中 NaOH で処理すると加水分解, 続いて retroaldol 反応が起り, 目的の (229) を得ることができた。この方法はカロチノイドに由来する天然物の合成につかうことができよう。

2. Dihydroactinidiolide の合成(光増感酸化反応) Dihydroactinidiolide (230) は最初, マタビ⁹⁰⁾から見出され, その後, 紅茶香気⁹¹⁾, 煙草⁹²⁾, cassie oil⁹³⁾, トマト⁹⁴⁾などからも同定された。

これと類似の C_{11} の化合物としては, マタビから, actinidiolide (231)⁹⁰⁾, タバコから tetrahydroactinidiolide (232)⁹⁵⁾, ジギタリス, ミツガシワ, ライ麦から loliolide (233) などが見出されており, 自然界に広く分布するカロチノイドの代謝で得られるのではないかと推定されている。

(230) の合成には目ら⁹⁶⁾ の 2,2,6-trimethylcyclohexanone からの方法をはじめとして, 全合成法はいくつか^{92,97)} ある。Montpellier 大学の Mousseron-Canet 夫人ら⁹⁸⁾ は, β -ionone の光増感酸化反応により (234) と (230) などの混合物を得た。

また, 磯江ら⁹⁹⁾ により, β -carotene (235), β -ionol (236) などからも同じ反応で一段階で得られていて, 生成機構はつぎのようになろう (図 21)。

これと同じ方法¹⁰⁰⁾ で, 3-hydroxy- β -ionol および zeaxanthin から (233) が, dehydro- β -ionone から (231) が得られており, また, Demole ら⁹⁷⁾ による homosafra-

図 21 光増感酸化による Dihydroactinidiolide の生成メカニズム

anic acid からのこれらの全合成も発表されている。

最近カロチノイドやヨノン関連化合物の chirality¹⁰¹⁾ も明らかにされた。

3. Theaspirone の合成 (δ, ϵ -Epoxy-alcohol の転位, アルコールの四酢酸鉛酸化による環化 -Spiro-tetrahydrofuran 環の形成) Theaspirone (236) は dihydroactinidiolide (230) とともに紅茶香気の重要な一成分として発表された¹⁰²⁾。天然では他の類似の C₁₃ 化合物, actinidol (237) (マタタビ)⁹⁵⁾, vomifoliol (238)¹⁰³⁾ (インド蛇木), grasshopper ketone (239)¹⁰⁴⁾

(バッタの一種の昆虫防御物質) などとともに carotenoid から由来すると考えられており, 実際にこれら, (237), (238), (239) は実験室的にも carotenoid や ionone 類から光酸化¹⁰⁰⁾で得られた。

本物質 (236) の合成には, 落葉 (休眠) ホルモン **abs-cisic acid** (240) の合成¹⁰⁵⁾ に用いられた方法による⁷⁾

図 22 Theaspirone の合成

Dihydro β -ionol (244) に過酸を作用させて得られる epoxide (245) を単離することなく, 蒸留または酸処理によりほぼ定量的に spiro-tetrahydrofuranic alcohol (246) (2つの diastereomer の混合物) のみを得た。この際 “linalool oxides” でみられる tetrahydropyranic alcohol は生じなかった。(236 a, b) を分離し, Overhauser 効果を見ることにより, *cis*, *trans* の立体構造¹⁰⁰⁾ を決定したところ, 紅茶の theaspirone¹⁰⁰⁾ は *cis* 構造であることが判明した。

もの¹⁰⁰⁾もあるが, ここでは筆者ら¹⁰⁷⁾ の合成を述べることにする。

γ, δ -or δ, ϵ -Ethylene alcohol の epoxide は非常に不安定なものが多く, tetrahydrofuranic or tetrahydropyranic alcohol に転位する。たとえば, linalool (241) を過酸化処理すると, いわゆる “linalool oxides”¹⁰⁸⁾ と称する (242), (243) の4種の混合物が得られる (a)。また δ 位に水素原子をもつアルコールは四酢酸鉛で容易に tetrahydrofuran 核に環化することも知られていた (b)。

Theaspirone (236) の spiro-tetrahydrofuran 環の形成にこれらの反応を用いた (図 22)。

他の ionone 関連化合物として, ブルガリア産ローズ油から, 芳香の **damascenone** (251) が見出されており, Demole ら¹¹¹⁾ によって, β -cyclocitral から合成された。また, この化合物は Ohloff ら¹¹²⁾ によっても α -ionone epoxide からその幾何異性体 (252) とともに得

られた。

4. アンバー関連化合物の合成 (+)-Manool(253) や (-)-sclareol (254) を出発物質として合成される化合物のうち、炭素数が 16~18 の *trans*-decalin system の cyclic oxides は、アンバー香を有していることが知られていた。例えば、オキシンド (255)¹¹³⁾, (256)¹¹⁴⁾ や特に分子内ケタール (257), (258)¹¹⁵⁾ は強いアンバー様の香りをもっている。分子構造と匂いの関係は非常に微妙で、ほんのわずかな構造上の変化も、香りに大きな影響を支えることがしばしばあるので、Demole ら¹¹⁶⁾ はこれらと似た構造の新 trioxide (262, 263) を合成して香りを調べた。

(259) を、*m*-クロル過安息香酸で処理するとエピマーの混合物 (260), (261) (8 : 1) が得られ、trioxide (262) が副生し、この反応をクロロホルムの沸点で行なうと (262) が 50% の収率で得られる。

(262) が得られたことは以下のように説明される。

つぎに (260), (261) (8 : 1) のベンゼン溶液をシリカゲルと接触させると、転位が起り、得られた (263), (262) の比は、(9 : 1) であった。これは上とは逆で、つぎのように説明できよう。

(263) は E.T.H. の Jeger ら¹¹⁵⁾ の (257), (258) に匹敵するアンバー香をもっているが、(262) はそれほどでもなかった。この結果は、先の *iso*-camphylcyclohexanols (axial と equatorial OH) の場合とくらべて興味深い。

なお、同時に、(262) および (264) から stereoselective に ambreinolide (265), sclareol lactone (266) も合成された。

5. Dioxabicycloheptane 骨格の合成 (γ , δ -Epoxyketone の分子内ケタール化) 従来より δ , ϵ -epoxyketone (δ , ϵ -dihydroxyketone も) が分子内ケタールを作りやすいことはよく知られていたことで、前述のように特にアンバー香の開発という点で 6,8-dioxabicyclo-[3,2,1]-octane 系化合物 (257, 258 など) がつくられてきた。また dihydro- γ -ionone や dihydro- γ -irone¹¹⁷⁾ からも OsO₄ や KMnO₄ によって一挙に芳香のケタールが得られている。

Dragoco 社の Klein ら¹¹⁸⁾は例の少ない **dioxabicyclo-〔2,2,1〕-heptane** 系化合物 (267) を methylheptenone から合成した。bicyclooctane 系にくらべ、より大きな tension がかけると予想されるが、酸にも割合安定で、容易に得られた。メントール香の強い化合物である。

6. その他のオキシド, オキセトンの合成 その他 *Artemisia pallens* Walls の精油から **davanone** (268)¹¹⁹⁾, **artemone** (269)¹²⁰⁾ が見出され, (268) については Ohloff ら¹²¹⁾ によって合成され立体化学が決められた。また, (268), (269) それぞれの diastereomer の混合物の合成は Givandan 社の Naegeli ら^{120, 122)} によってなされている。

他にライラックの特有成分 **lilac alcohol a, b, c, d** が見出されているが, このうち, a および b の構造が (2R, 5R)-tetrahydro- β -5-dimethyl-5-vinyl-2-furan ethanol (270) と決定され, linalyl acetate から合成されている¹²³⁾。

また, 日本ホップ (信州ワセ) から, 納谷夫人ら¹²⁴⁾ によって, **karahana ether** (273) が見出され, 最近, Illinois 大学の Coates ら¹²⁵⁾ により geranyl acetate より合成された。

ラジカル試薬によって, 閉環が起り, stereospecific に (272) が得られ, この経路は (273) の生成経路を暗示しているといえよう。また, 同じホップからケタール (274) とともに天然からはじめてのオキセトン (275), (276) が見出され, (274) および (277) が合成¹²⁶⁾された。

VII. Furan 関連化合物の合成

1. Rosefuran の合成 (Furan 核の lithio 化)

バラは最も高価な香料の一つとして昔から珍重されてきた¹²⁷⁾が, 最近ブルガリア産ローズ油から **rose oxide** (278)¹²⁸⁾ とともに **rosefuran** (279) と称するフラン化合物が見出され, その香りを知るため Büchi¹²⁹⁾ らは全合成を行なった。

最初の試みは **naginata ketone**¹³⁰⁾ (**dehydroelsholtzitone**)¹³¹⁾ (280) を合成して, その還元で (279) を得ることであったが, 各種還元方法を用いても (279) が得られず, 別の経路にしたがった (図 23)。

図 23 Rosefuran の合成

Chloromercurifuran (281) の coupling により difurylmercury (282) を得、エーテル中 Li で処理して 2-lithio 化合物 (283) が得られた。

なお, rose oxide の合成については, 2,6-dimethyl-2,3,8-triacetoxyoctane からの改良法¹³²⁾ などが出ている。また, ジャスミン花精油^{1,133)} の本体 **cis-jasmone** (284) の furan 誘導体からの合成¹³⁴⁾ が発表されたが, これは Büchi 法¹³⁵⁾ の改良法 (*cis*: 88%, 収率 32~35%) といえよう。

2. Dehydrofuropelargone の合成 (β -Ketoalcohol の Retroaldol 反応) 従来, Geranium Bourbon の精油より, 炭化水素部として, α -and β -bournonenes¹³⁶⁾ (285), (286), カルボニル部から furopelargones A and B¹³⁷⁾ (287, 288) が得られており, すべて全合成^{138,139)} されている。

さらに検索が続けられて “furopelargone C, D”¹⁴⁰⁾ が見出されたが, 元素分析値 ($C_{15}H_{20}O_2$) はこれらが明らかに **dehydrofuropelargones** であることを示していた。そこで Büchi ら¹⁴¹⁾ により合成が試みられた。原料の合成はつぎのようである。

β -ケトアルコール (296) をアルカリで処理すると, ケトン (297) となるが, さらに加熱を続けると目的のケトン (298) と minor 成分として (299) が得られ, それぞれが天然の “furopelargones C, D” と一致した (図24)。

図 24 Dehydrofuropelargones の合成

これらの他にも, 興味深い furan 系化合物である *Ginkgo biloba* L. のフラノセスキテルペン **bilobanone** (300)¹⁴²⁾, 同じく *Atractylis ovata* THUNB, *Atractylodes japonica* KOIZUMI から **attractylon** (301)¹⁴³⁾, それにコーヒーアロマの一成分 **kahweofuran** (302)¹⁴⁴⁾ が合成されている。

3. Dihydrofuranone 類の合成 **4-Hydroxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran-3-one** (303) は, 肉汁中に生成してくる香気であって, **cyclotene** (304)^{145,146)}, “**3-ethylcyclotene**” (305)¹⁴⁵⁾, maltol¹⁴⁷⁾ (306) などとの類似性はそれらに共通の構造上の要素に基づくと考えられる。

Unilever 社の Peer¹⁴⁸⁾ らは (303) をつぎの2方法で合成した。

i. Aldopentoses と第2級アミン塩の反応 (Aldosylamine の Amadori 転位) L-Rhamnose と piperizine acetate の反応では, それまで記載¹⁴⁹⁾ されていた **4-hydroxy-2,5-dimethyl-2,3-dihydrofuran-3-one**

図 25 Aldopentoses および 6-Deoxyaldohexoses の第 2 級アミンとの反応

(307) の他に、含窒素化合物 (309) が得られ、また D-xylose と morpholine acetate の反応では、同じく N 化合物 (308) が主生成物としてとれ、目的の (303) が得られなかった。そこで、この反応のメカニズムに検討が加えられた (図 25)。

まず、単糖類と第 2 級アミンが縮合して aldosylamine (310) を与え、酸の存在下でこれは Amadori 転位して 1-amino-1-deoxyketose (311) となる。ここで、反応は 2 つのルートを通して進行する。Route a からは、(312) を経て目的の **dihydrofuranone** が得られ、Route b からは、アリル転位、脱水ののち、(315) を経て対応するエナミンへ導かれる。つまり、(311) において、C(3) 位へのアミノ基の転位がしにくいとき、反応は Route a が優勢となり (L-rhamnose)、転位しやすいとき、Route b が優勢となる (D-xylose)。したがって、aldopentose でも極性の大きい溶媒や bulky なアミンを反応に使えば、(311)→(314) の過程がむづかしくなって Route a が優勢になると予想され、実際に、diethylamine-ethanol を用いて、10 g の D-(+)-xylose から最高収量 1.37 g の dihydrofuranone (303) が得られた。

また D-(-)-[1-¹⁴C]-ribose を出発原料に用いて、提案された経路が明確に証明された。

なお、最近 Amadori 化合物、1-deoxy-1-(L-proline)-D-fructose の熱分解で、Maillard 反応からは、はじめての dihydropyrene, **2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-one** (316) が得られた¹⁵⁰⁾。

ii. **D-Ribose-5-phosphate からの合成 (Phosphate の β 脱離)** 肉汁中の dihydrofuranone (303) の生成の natural precursor として、D-ribose-5-phosphate (317) が示された。そこでこの物質を弱い酸性条件で塩基として pyridine を用い、100°C で処理すると 7% の収率で (303) を得た。Pyridine は (317) と反応して aldosylamine をつくらないので、反応は前とは全く違った以下の経路で進行すると考えられる。

- 22) W.S. Johnson, L. Werthemann, W.R. Bartlett, T.J. Krocksom, T. Li, D.J. Faulkner, M.R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **92** 741 (1970)
- 23) H. Meerwein, W. Florian, N. Schön, G. Stopp, *Ann.* **641** 1 (1961); H. Bredereck, F. Effenberger, H.P. Beyerlin, *Chem. Ber.* **97** 3076, 3081 (1964)
- 24) A.E. Wick, D. Felix, K. Gschwend-Steen, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta.* **47** 2425 (1964); *ibid.* **52** 1039 (1969)
- 25) W. Sucrow, W. Richter, *Tetrahedron Letters* **1970** 3675; W. Sucrow, *ibid.* **1970** 4725
- 26) Y. Chétien-Bessière, L. Peyon, L. Bénézet, J. Garnerio, *Bull. Soc. Chim. France* **1968** 2018
- 27) O.N. Devgan, M.M. Bokadia, A.K. Bose, M.S. Tibbetts, G.K. Trivedi, K.K. Chakravarti, *Tetrahedron Letters* **1967** 5337; *Tetrahedron* **25** 3217 (1969)
- 28) K. Sato, S. Inoue, S. Ota, *J. Org. Chem.* **35** 565 (1970); E.J. Corey, D.E. Came, *J. Org. Chem.* **35** 3405 (1970)
- 29) A. Eschenmoser, D. Felix, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta.* **50** 708 (1967)
- 30) G. Ohloff, J. Becker, K.H. Schulte-Elte, *ibid.* **50** 705 (1967)
- 31) G. Wilke, *Angew. Chem. Inter. Ed.* **2** 105 (1963)
- 32) J. Schreiber, D. Felix, A. Eschenmoser, M. Winter, F. Gautschi, K.H. Schulte-Elte, E. Sundt, G. Ohloff, J. Kalvoda, H. Kaufmann, P. Wieland, G. Anner, *Helv. Chim. Acta.* **50** 2101 (1967)
- 33) P. Wieland, H. Kaufmann, A. Eschenmoser, *ibid.* **50** 2108 (1967)
- 34) M. Stoll, I. Flament, *ibid.* **52** 1996 (1969)
- 35) W.A. Jones, M. Jacobson, D.F. Martin, *Science* **152** 1516 (1966)
- 36) K. Sisido, S. Kurozumi, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **34** 2661 (1969)
- 37) P.R. Story, D.D. Denson, C.E. Bishop, B.C. Clark Jr., J.-C. Farine, *J. Am. Chem. Soc.* **90** 817 (1968)
- 38) L.G. Wideman, *J. Org. Chem.* **33** 4541 (1968)
- 39) H. Nazaki, H. Yamamoto, T. Mori, *Can. J. Chem.* **47** 1107 (1969)
- 40) W.D. MacLeod Jr., N.M. Buigues, *J. Food Sci.* **29** 565 (1964); G.L.K. Hunter, W.B. Brogden Jr., *Tetrahedron Letters* **1965** 4779
- 41) M. Pesaro, G. Bozzato, P. Schudel, *Chem. Commun.* **1968** 1152
- 42) G.L.K. Hunter, W.B. Brogden Jr., *J. Food Sci.* **30** 876 (1965)
- 43) J.A. Marshall, G.M. Cohen, *Tetrahedron Letters* **1970** 3865
- 44) 吉越, 香料 **89** 17 (1968)
- 45) K. Endo P. de Mayo, *Chem. Commun.* **1967** 89; J.A. Marshall, N.H. Andersen, *Tetrahedron Letters* **1967** 1611
- 46) J.A. Marshall, T.M. Warne Jr., *J. Org. Chem.* **36** 178 (1971); J.A. Marshall, H. Fauble, T.M. Warne Jr., *Chem. Commun.* **1967** 753
- 47) J.A. Marshall, G.M. Cohen, *Tetrahedron Letters* **1970** 3865
- 48) K. Naya, I. Takagi, K. Kawaguchi, Y. Asada, Y. Hirose, N. Shinoda, *Tetrahedron* **24** 5871 (1968)
- 49) 納谷, 高木, 小林, 第22回日本化学会講演要旨集 Vol. 3, 1186 (1969); 納谷, 小林, 高階, 高木, 第13回 TEAC 講演要旨集 307 (1969)
- 50) J.L. Simonsen, D.H.R. Barton, *The Terpenes* Vol. 3, 2Ed., 178 (1951)
- 51) J. Colonge, G. Descotes, Y. Bahurel, A. Menet, *Bull. Soc. Chim. France* **1966** 374; V.M. Sath, K.K. Chakravarti, M.V. Kadival, S.C. Bhattacharyya, *Indian J. Chem.* **4** 393 (1966); S.Y. Kamat, K.K. Chakravarti, S.C. Bhattacharyya, *Tetrahedron* **23** 4487 (1967); R.G. Lewis, D.H. Gustafson, W.F. Erman, *Tetrahedron Letters* **1967** 401
- 52) E.J. Corey, H.A. Kirst, J.A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **92** 6314 (1970); E.J. Corey, H. Yamamoto, *ibid.* **92** 226 (1970)
- 53) E.J. Corey, S.W. Chow, R.A. Scherra, *ibid.* **79** 5773 (1957); E.J. Corey, M.F. Semmelhack, *ibid.* **89** 2755 (1967)
- 54) E.J. Corey, H. Yamamoto, *ibid.* **92** 6637 (1970)
- 55) H. C. Kretschmar, W. F. Erman, *Tetrahedron Letters* **1970** 41
- 56) H.C. Kretschmar, Z.J. Barneir, W.F. Erman, *ibid.* **1970** 37
- 57) G. Büchi, W.D. McCleod, J. Padillas, *J. Am. Chem. Soc.* **86** 4438 (1964); G. Büchi, R.E. Erickson, N. Wakabayashi, *ibid.* **83** 927 (1961)
- 58) G. Büchi, R.E. Erickson, *ibid.* **78** 1262 (1956)
- 59) S. Damishefsky D. Dumas, *Chem. Commun.* **1968** 1287
- 60) G. Wolff, G. Ourisson, *Tetrahedron* **25** 4903 (1969)
- 61) K.J. Schmalzl, R.N. Mirrington, *Tetrahedron Letters* **1970** 3219
- 62) A.S. Pfan, P.A. Plattner, *Helv. Chim. Acta.* **23** 768 (1940)
- 63) J.A. Marshall, N.H. Andersen, P.C. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 2748 (1967); J.A. Marshall, P.C. Johnson, *ibid.* **89** 2750 (1967)
- 64) J.A. Marshall, P.C. Johnson, *J. Org. Chem.* **35** 192 (1970); *Chem. Commun.* **1968** 391
- 65) P.J. Kropp, *J. Am. Chem. Soc.* **87** 3914 (1965)
- 66) D.F. MacSweeney, R. Ramage, A. Sattar, *Tetrahedron Letters* **1970** 557
- 67) J.A. Marshall, S.F. Brady, *J. Org. Chem.* **35**

- 1969 4068
- 68) E. Kido, H. Uda, A. Yoshikoshi, *Chem. Commun.* **1969** 1335
- 69) H. Minato, *Tetrahedron Letters* **1960** 280 ; R.B. Bates, R.S. Slagel, *J. Am. Chem. Soc.* **84** 1307 (1962) ; H. Hikino, Y. Hikino, Y. Take-shita, K. Shirata, T. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)* **11** 574 (1963) ; *ibid.* **15** 321 (1967)
- 70) J.B. Hendrickson, *Tetrahedron* **7** 82(1959) ; W. Parker, J.S. Roberts, R. Ramage, *Quart. Rev.* **21** 331 (1967)
- 71) E.D. Brown, J.K. Sutherland, *Chem. Commun.* **1968** 1060
- 72) 加藤, 小杉, 吉越, 第14回天然有機化合物討論会講演要旨集 189(1970) ; *Chem. Commun.* **1966** 934
- 73) 金子, 野副, 第9回天然有機化合物討論会講演要旨集 143 (1965)
- 74) J.A. Marshall, J.J. Partridge, *Tetrahedron* **25** 2159 (1969) ; *J. Am. Chem. Soc.* **90** 1096 (1968) ; *Tetrahedron Letters* **1966** 2545
- 75) E. Piers, K.F. Cheng, *Chem. Commun.* **1969** 562
- 76) J.A. Marshall, W.F. Huffman, *ibid.* **92** 6358 (1970) ; E.H. White, J.N. Max, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 5511 (1967), etc.
- 77) D.H.R. Barton, O.C. Böckman, P. de Mayo, *J. Chem. Soc.* **1960** 2263 ; C.B.C. Boyce, J.S. Whitehurst, *ibid.* 2680 (1960)
- 78) J.C. Fairlie, G.L. Hodgson, T. Money, *Chem. Commun.* **1969** 1196
- 79) E. Demole, *Helv. Chim. Acta*, **47** 319 (1964) ; *ibid.* **47** 1766 (1964)
- 80) W.F. Erman, *J. Am. Chem. Soc.* **86** 2887 (1964)
- 81) E. Demole, *Helv. Chim. Acta*, **52** 2065 (1969)
- 82) L.A. Kheifits, I.S. Aul'chnko, *Biol. Aktiv. Soeden* 166 (1968) ; *Am. Perfum. Cosmet.* **85** 37 (1970)
- 83) W.I. Fanta, W.F. Erman, *J. Org. Chem.* **36** 1971 (1971)
- 84) Y. Chrétien-Bessière, J. Garnéro, L. Benezet, L. Peyron, *Bull. Soc. Chim. France* **1967** 97
- 85) P. Teisseire, B. Corbier, M. Plattier, *Recherches* **16** 5 (1967)
- 86) G. Ohloff, W. Pickenhagen, *Helv. Chim. Acta*, **52** 880 (1969)
- 87) E. Denole, P. Enggist, M. Stoll, *ibid.* **52** 24 (1969)
- 88) E. Demole, P. Enggist, *ibid.* **52** 933 (1969)
- 89) J.C. Leffingwell, *Tetrahedron Letters* **1970** 1653
- 90) T. Sakan, S. Isoe, S.B. Hyeon, *Tetrahedron Letters* **1967** 1623
- 91) J. Bricout, R. Viani, F. Müggler-Chavan, J.P. Marion, D. Raymond, R.H. Egli, *Helv. Chim. Acta*, **50** 1517 (1967)
- 92) W.C. Bailey Jr., A.K. Bose, R.M. Ikeda, R.H. Newman, H.V. Secor, C. Varsel, *J. Org. Chem.* **33** 2819 (1968) ; H. Kaneko, K. Izichi, *Agr. Biol. Chem. (Japan)* **32** 1337 (1968)
- 93) E. Demole, P. Enggist, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta*, **52** 24 (1969)
- 94) R. Viani, J. Bricout, *ibid.* **52** 887 (1969)
- 95) H. Kaneko, K. Hoshino, *Agr. Biol. Chem. (Japan)* **33** 969 (1969) ; T. Wada, D. Satoh, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)* **12** 752 (1964)
- 96) 目, 村井, 磯江, 玄, 林, 日化 **90** 507 (1969) ; R. Hodggers, A.L. Porte, *Tetrahedron* **20** 1463 (1964)
- 97) E. Demole, P. Enggist, *Helv. Chim. Acta*, **52** 481 (1969)
- 98) M. Mousseron-Canet, J.C. Mani, J.P. Dalle, *Bull. Soc. Chim. France* **1967** 608 ; *ibid.* **1966** 2711
- 99) S. Isoe, S.B. Hyeon, H. Ichikawa, S. Katsumura, T. Sakan, *Tetrahedron Letters* **1968** 5561 ; S. Isoe, S.B. Hyeon, T. Sakan, *ibid.* **1969** 279
- 100) 磯江, 玄, 勝村, 目, 第14回 TEAC 講演要旨集 16 (1970) ; 磯江, 生物と化学 **8** 575 (1970)
- 101) J.L. Pousset, J. Poisson, *Tetrahedron Letters* **1969** 1173
- 102) K. Ina, Y. Sakato, H. Fukami, *ibid.* **1968** 2777
- 103) T.E. DeVille, M.B. Hursthouse, S.W. Russell, B.C.L. Weeden, *Chem. Commun.* **1969** 1311 ; M. Ribí, C.H. Eugster, *Helv. Chim. Acta*, **52** 1732 (1969) ; C.H. Eugster, R. Buchecker, Ch. Tschärner, G. Uhde and G. Ohloff, *ibid.* **52** 1729 (1969)
- 104) J. Meinwald, K. Erickson, M. Hartshorn, Y. C. Meinwald, T. Eisner, *Tetrahedron Letters* **1969** 2959
- 105) J.W. Cornforth, B.V. Milborrow, G. Ryback, *Nature* **266** 715, 1265 (1965) ; D.L. Roberts, R. A. Heckman, B.P. Hege, S.A. Bellin, *J. Org. Chem.* **33** 3566 (1968)
- 106) A. Sato, H. Mishima, *Tetrahedron Letters* **1969** 1803 ; R.A. Heckman, D.L. Roberts, *ibid.* 2701 (1969)
- 107) Y. Nakatani, T. Yamanishi, *ibid.* **1969** 1995
- 108) D. Felix, A. Melera, J. Seibl, E. sz. Kováts, *Helv. Chim. Acta*, **46** 1513 (1963) ; E. Klein, H. Farnow, W. Rojahn, *Tetrahedron Letters* **1963** 1109
- 109) Y. Nakatani, T. Yamanishi, N. Esumi, T. Suzuki, *Agr. Biol. Chem. (Japan)* **34** 152 (1970)
- 110) S. Sato, S. Sasakura, A. Kobayashi, Y. Nakatani, T. Yamanishi, *ibid.* **34** 1355 (1970)
- 111) E. Demole, P. Enggist, U. Säuberli, M. Stoll, E. sz. Kováts, *Helv. Chim. Acta*, **53** 541 (1970)
- 112) G. Ohloff, G. Uhde, *ibid.* **53** 531 (1970)
- 113) M. Stoll, M. Hinder, *ibid.* **33** 1251, 1308 (1950)

- 114) C. Collin-Asselineau, E. Lederer, D. Mercier, J. Polonsky, *Bull. Soc. Chim. France* **1950** 720
- 115) U. Scheidegger, K. Schaffner, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta.* **45** 400 (1962)
- 116) E. Demole, *ibid* **50** 1314 (1967)
- 117) USP 3144465 vol 11 August, 1964 (Firmenich)
- 118) E. Klein, W. Rojahn, *Dragoco Report* **14** 139 (1967)
- 119) G. Sipma, B. Van den Wal, *Recueil* **87** 715 (1968)
- 120) P. Naegeli, J. Klimes, G. Weber, *Tetrahedron Letters* **1970** 5021
- 121) G. Oheoff, W. Giersch, *Helv. Chim. Acta.* **53** 841 (1970)
- 122) P. Naegeli G. Weber, *Tetrahedron Letters* **1970** 959
- 123) 南波, 若山, 大野, 第14回 TEAC 講演要旨集, 60 (1970); *Bull. Chem. Soc. Japan* **43** 3319 (1970)
- 124) Y. Naya, M. Kotake, *Tetrahedron Letters* **1968** 1645
- 125) R.M. Coates, L.S. Selvin Jr., *J. Org. Chem.* **35** 865 (1970)
- 126) Y. Naya, M. Kotake, *Tetrahedron Letters* **1967** 1715, 2459
- 127) E. Guenther, "The Essential Oils" Vo. 5. O. Van Nostrand Co. Inc., New York, N.Y., 1 (1949)
- 128) C.F. Seidel, D. Felix, A. Eschenmoser, K. Biemann, E. Palluy, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta.* **44** 598 (1961); C.F. Seidel, M. Stoll, *ibid.* **42** 1830 (1959); Y.R. Naves, D. Lamparsky, P. Ochsner, *Bull. Soc. Chim. France* **1961** 645; Y.R. Naves, *Soap Perfum. and Cosmet.* **34** 1025 (1961); 吉田, 香料 **75** 39 (1964)
- 129) G. Büchi, E. sz. Kováts, P. Enggist, G. Uhde, *J. Org. Chem.* **33** 1227 (1968)
- 130) Y. Fujita, T. Ueda, *Chem. and Ind. (London)* 236 (1960)
- 131) Y.R. Naves, P. Ochsner, *Helv. Chim. Acta.* **43** 406 (1960); *ibid.* **43** 568 (1960)
- 132) E.H. Eschinasi, *J. Org. Chem.* **35** 1097 (1970)
- 133) 松井, 香料 **77** 63 (1965); *ibid.* **78** 53 (1965); 鳥居, 化学 **20** 609 (1965)
- 134) L. Crombie, P. Hemesley, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. (C)* **1969** 1024
- 135) G. Büchi, H. Wüest, *J. Org. Chem.* **31** 977 (1966)
- 136) J. Kiepinský, Z. Samek, F. Šorm, *Tetrahedron Letters* **1966** 3209; J. Kiepinský, Z. Samek, D. Lamparsky, *ibid.* **1966** 359
- 137) G. Lukas, J.C.N. Ma, J.A. McClosky, R.E. Wolff, *Tetrahedron* **20** 1789 (1964); M. Románuk, V. Herout, F. Šorm, Y.R. Naves, P. Tullen, R.B. Bates, C.W. Sigel, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **29** 1048 (1964)
- 138) J.D. White, D.N. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **88** 5364 (1966)
- 139) G. Büchi, H. Wüest, *ibid.* **87** 1587 (1965)
- 140) L. Giannotti, H. Schwang, *Tetrahedron* **24** 2055 (1968)
- 141) G. Büchi, H. Wüest, *ibid.* **24** 2049 (1968)
- 142) G. Büchi, H. Wüest, *J. Org. Chem.* **34** 857 (1969)
- 143) H. Minato, T. Nagasaki, *Chem. Commum.* **1965** 377; *Chem. & Ind. (London)* 899 (1965); *J. Chem. Soc. (C)* **1966** 377
- 144) G. Büchi and P. Degen, *J. Org. Chem.* **36** 199 (1971)
- 145) M.A. Gianturco, A.S. Giammarino, R.G. Pitcher, *Tetrahedron* **19** 2051 (1963)
- 146) V.J. Felipic, J.C. Underwood, C.O. Willts, *J. Food Sci.* **30** 1008 (1965)
- 147) J. Stenhouse, *Ann. Chem. Pharm.* **123** 191 (1862)
- 148) H.G. Peer, G.A.M. Van den Ouweland, C.N. de Groot, *Recueil* **87** 1011 (1968); H.G. Peer, G.A.M. Van den Ouweland, *ibid.* **87** 1017 (1968)
- 149) J.E. Hodge, *Am. Soc. Brewing Chemists Proc.* 84 (1963); Th. Severin, W. Seilmeyer, *Z. Lebesm. Untersuch. Forsch.* **134** 230 (1967)
- 150) F.D. Mills, D. Weisleder, J.E. Hodge, *Tetrahedron Letter* 1243 (1970)
- 151) C.M. Leir, *J. Org. Chem.* **35** 3203 (1970)
- 152) 吉倉, 香料 **85** 37 (1967)
- 153) K. Morita, S. Kobayashn, *Chem. Phaun. Bull. (Japan)* **15** 988 (1967); *Tetrahedron Letter* **1966** 573; S. Wada, H. Nakatani, K. Morita, *J. Food Sci.* **32** 559 (1967)
- 154) M.E. Mason, B. Johnson, *J. Agr. Food Chem.* **14** 454 (1966); G.P. Rizzi, *ibid.* **15** 549 (1967); H.A. Bondarovich, P. Friedel, V. Krampl, J.A. Renner, F.W. Shephard, M.A. Gianturco, *ibid.* **15** 1093 (1967); J.A. Newell, M.E. Mason, R. S. Matlock, *ibid.* **15** 767 (1967); M.V. Pragg, H.S. Stein, M.S. Tibbetts, *ibid.* **16** 1005 (1968)
- 155) 竹井, 中谷, 小林, 山西, 日農芸化 **43** 667 (1909)
- 156) R.G. Buttery, R.M. Seifert, D.G. Guadagin, L.C. Liny, *J. Agr. Food Chem.* **17** 1322 (1969); *Chem. & Ind. (London)* **1969** 490
- 157) 石黒, 北村, 松村, 薬学 **78** 229 (1958); *ibid.* **80** 314 (1960)
- 158) I. Flament, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* **50** 1754 (1967)
- 159) 中谷, 山西, 昭和45年度日本農芸化学会関東支部大会講演要旨集 19 (1970)
- 160) P.E. Koehner, M.E. Mason, J.A. Newell, *J. Agr. Food Chem.* **17** 393 (1969)
- 161) 斎藤, 村木, 第13回 TEAC 講演要旨集 271 (1969)
- 162) S. Kushner, H. Dalalian, J.L. Sanjurjo, F.L. Bach Jr., S.R. Safir, U.K. Smith Jr., J.H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **74** 3617 (1952); H. Shindo, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)* **8** 33 (1960)
- 163) 渡辺, 香料 **90** 53 (1969)
- 164) N. Nose, Y. Nakatani, T. Yamanishi, *Agr. Biol. Chem. (Japan)* **35** 261 (1971)
- 165) M. Stoll, P. Dietrich, E. Sundt, M. Winter, *Helv. Chim Acta.* **50** 2065 (1967)
- 166) Y.R. Naves, *La France et Ses Parfums* **65** 316 (1969)
- 167) P.Z. Bedoukian, *Am. Perfum. Cosmet.* **82** 29 (1967); *ibid.* **83** 27 (1968); *ibid.* **84** 29 (1969); *ibid.* **85** 25 (1970)
- 168) M. Stoll, 香料 **90** 43 (1969)