生合成仮説を考慮したテルペノイドの合成と反応

加藤 忠弘*・熊沢 智*

Biogenetic type Synthesis and Reactions of Terpenoids

Tadahiro KATO* and Satoru KUMAZAWA*

はじめに

筆者らは表題のテーマに関して昭和45年に総説を発表したが〔本誌 28 599 (1970)〕, その後この分野の報告が数多く発表され, 筆者の手元にも多くの別刷が集まり, 再度まとめてみたいと願っていた。幸い, 編集部から掲載の機会を与えられたのでテーマをテルペンに限定して書いてみた。この分野の報告をできるだけ網羅するよう努めたつもりであるが, 紙面の都合上割愛した報告もあり, また見落したものもあると思われる。なおここに集録した文献は主に1970年以降に報告されたものであり, それ以前の研究については上記の拙文を参照して戴きたい。

I. モノテルペン

1. 高次テルペノイドのモデルとして モノテルペン類は構造が比較的単純であり, これ自体を研究目的とするよりも, 類似の構造をもつ高次テルペノイドのモデルとして取り扱われることが多い。その代表的な例として presqualene の転位に関連させたモノテルペン類の加溶媒分解反応がある。衆知のように, squalene (3) が2分子の farnesol (1) から生合成される際, 直接の前

駆体として presqualene (2) の存在が明らかにされた¹⁾。

presqualene の部分構造に類似したモノテルペンとして chrysanthemol (4) があるが (4) は (2), R=Me に相当する。したがって (1)→(2)→(3) の生合成機構解明のモデル実験として (4) の生成と反応を調べることに興味をもたれる。(4) は図示したルートによって生合成されと考えられるが Trost らはこのルートの中間に相当する (5) について加溶媒反応を検討した²⁾。

* 東北大学理学部化学科 ()

* Department of Chemistry Faculty of Science, Tohoku University ()

加溶媒分解により, (5) は正常な生成物以外に (6), (7), (8) の転位成績体の生成が低収率ながら (2% 以下) 認められる。この反応は中間にカチオン (9) を経ると考えられ, 単に presqualene 類似骨格 (6) の形成の点からばかりでなく, イソプレン則に従わないモノテルペン類の生合成のモデル反応として興味深い。

イソプレン則に従わないモノテルペンとして yomogi (10)-, artemisia (11)-, および santolia (12)-alcohols 等が知られているが, これらはいずれも chrysanthemol を前駆体として, その三員環が開裂することによって生合成³⁾されると考えられている。Poulter らは presqualene $\rightarrow$ squalene 生成の際の三員環開裂のモデル実験として (6) の誘導体 (13) の分解反応を調べ, イソプレン則に従わないこれらのモノテルペンがいずれも (6) から実験室的に誘導されることを示した⁴⁾。天然から単離された (12) と (6) の C₃ 位の絶対配置が同一であることはこれらの化合物の生合成的近縁関係を示している⁵⁾。

(13) の加溶媒分解において, C₁-C₃ 結合が優先的に開裂した生成物 (10), (11) を与えるが, さらにこの開裂反応は三員環上の脱離基とビニル基に関して立体選択的にトランス配位をとって進むことが明らかにされた⁶⁾。この関係は presqualene $\rightarrow$ squalene 生合成の際も同様であり, (2) の OPP-基とビニル基がトランス配位を保持して squalene へ転位するものと類推される。以上の結果に基づき, Poulter らは presqualene $\rightarrow$ squalene 生合成の可能な機構として, 次のようなルートを提唱した⁷⁾。

この機構の中間イオン, (B), (C), に相当するモデル化合物として (14), (15) を合成し, その加溶媒反応を調べた。両者いずれから (16), (17), (18) をほぼ同じ収率で与え, (D) に相当する生成物が主に生成した (カッコ内の%は (15) からの収率を示す)。なお Coates らもほぼ同じ結果を得ている⁸⁾。

citral やその類似体が種々の条件下で生合成類似の開環反応をすることはよく知られているが Sakaki らは新しい開環剤として Rh-錯体を開発した⁹⁾。また山田らは, enamine 誘導体の開環によって cyclocitral (19) に選択的に開環することを見出し, さらに不斉中心をもつ pyrrolidine を enamine 剤として使用することにより,

光学活性閉環体を得ることに成功した。たとえば (20) を用いると生成物 (19) は 33% の光学収率となる^{10,11)}。

不斉中心をもたないポリエンの閉環によって多環状化合物を得る場合、一挙に光学活性体を得る、いわゆる不斉閉環反応は特に興味をもたれる課題である。筆者らもこの点に興味をもち、モデル反応としてポリエンカルボン酸の光学活性アルコールエステル閉環を種々検討した。その結果、(21) の場合に、37% の光学収率で閉環生成物 (22) を得ることができた^{12,13)}。

2. モノテルペンアルカロイド (インドールアルカロイド) インドールアルカロイドは現在までに 800 種以上知られているが、いずれもトリプタミンと C_9 、あるいは C_{10} -ユニットからなるモノテルペンアルカロイド

である。これらの天然物の C_9 , C_{10} ユニットは図示したように geraniol から生合成された secologanin (23) が直接の前駆体であることが明らかにされた^{14,15)}。

また Scott らはインドールアルカロイドを多量に代謝する植物、*Vinca Rosea* 中における各アルカロイドの時間的消長を調べることで、全体として次に示す生合成仮説を提唱した¹⁶⁾。これらの生合成機構に基づいた合成と反応が今日までに数多く報告されており、その代表的な例を紹介する。

Battersby らはトリプタミン (24) と secologanin (23) を生理的な条件下で反応させることにより vincoside (25) と isovincoside (26) を得た¹⁷⁾。

また Brown らは N-benzyl tryptophan (27) から vincoside 型 (28) を得、さらに図示したルートにより corynanthé 型アルカロイド (29) へ誘導した¹⁸⁾。

Scott らは tabersonine (33), catharanthine (34) アルカロイドが生合成される際の重要な中間体として acrylic ester (32) が関与することを想定した。この想定に基づき、各アルカロイド間の相互変換を詳細に検討し preakuammicine 型 (30) あるいは, stemmadenine 型 (31) を SiO₂ 中、150°C に加熱すると tabersonine 型 (33) に^{19,20)}、また tabersonine 型 (33) を AcOH 中加熱すると catharanthine 型 (34) へ変ることを見出した^{21, 22)}。これらの相互変換はいずれも中間に acrylic ester (32) を経て起ると考えられ、Scott はこれらの化学変換に基づき、生体内においても acrylic ester (32) は重要な役割を演じていると推論した。また、最近新しいインドールアルカロイド、andranginine (35) が単離されたがこれも acrylic ester 型 (32) から生合成されると類推される。事実、precondylocarpine acetate (36) を加熱すると 28% の収率で andranginine (35) に誘導される

がこの変換も生合成類似の機構によるものであろうと結論している²³⁾。

akuammicine 型アルカロイド (37) には骨格の立体化学が異なる二種類の天然物 (37a), (37b) が知られており、たとえば (37a, R=β-OH) と (37b, R=β-OH) が単離されている。この両者が天然に存在することに関して永い間問題になってきたが Scott らは acrylic ester 類似の中間体 (38) を想定することにより両者の存在を説

インドールアルカロイドの生合成仮説

明した。事実 (37a, R=α-H) を加熱すると両者の平衡混合物になることを見出し, Scott らは生体内においても類似の機構で相互変換が起るのであろうと推定した²⁴⁾。

インドールアルカロイドの生合成仮説に基づき, 前駆体類似の化合物を出発物質に選んだアルカロイドの合成もいくつか報告されている。Ziegler らは acrylic ester に相当するものとして (39) と (40) を用い, 図示したルートによって minovine (41) を合成した²⁵⁾。

van Tamelen らは適当な官能基をもつ C₉, または C₁₀-化合物と tryptophane とを縮合させ, 合成途上においてこの官能基を secologanin 類縁体に変換させることによって目的物を合成した。この方法により rhynchophyllol (42)²⁶⁾ や dihydrocorynanthine (43)²⁷⁾ を合成したが, これらの合成は Battersby らによる前記の生合成機構が解明される以前に行なわれた研究であり, 特筆すべきことである。

より複雑な骨格をもつ ajmaline 骨格 (44) もこの方法によってみごとに合成された²⁸⁾。(45) から (46) への縮環は中間に djaldehyde を経て進み, 生合成類似の機構で閉環生成する。また (46) に DCC を作用させると中間に imine (47) が生じ, 図示した機構によって閉環が起り (48) となる。(48) は酸性条件下での還元によって ajmaline 骨格 (44) を形成する。

生合成類似の機構に基づいた数種の bisindole alkaloid の合成も Quesne らによって報告されている^{29,30)}。

II. セスキテルペン

junenol (52) はセリナン型セスキテルペン (49) の一種であるが, その生合成機構は一般には (50) から大環状中間体 (51) を経る a のルートと考えられているが, これとは別に b のルートも可能である。

Schwartz らは図示したように b ルートに基づいて junenol の合成を行なった³¹⁾。

上記の反応において (53) から (54), または (55) から (56) の環形成はいずれも生合成類似の反応である。

(53) から (54) の生成の際, 二環性エステル (57) の生成は僅少である。筆者らは farnesyl acid (53, R=H) に SnCl_4 を作用させると (57, R=H) が主成分であることを見出している³²⁾が, これらの事実はポリエンの閉環に際しては酸の種類によって生成物が大きく異なることを示しており興味深い。

代表的な三環性セスキテルペンである cedrene (58) は nerolidol (59) または farnesol から下図の経路に (61) によって生合成されると考えられるが, この仮説を

実験室的に再現する試みがいくつか報告された。この生合成仮説においてスピロ中間体 (61) に相当する acoradiene (63) やそのアルコール体 (64) が天然から単離されたが, 両者は酸処理によって高収率で α -cedrene に

(67)

(68)

立体異性体の混合物

変換される³³⁾。同様に, α -alaskene (65) に HCO_2H を作用させても 70% の収率で α -cedrene が生成するが³⁴⁾, これらの事実は α -cedrene が spiro 中間体 (61) を経て生合成されることを強く支持している。Syrdal らはこの生合成仮説を完全に実験室的に再現することに成功し, nerolidol (59) から 20% の収率で α -cedrene へ誘導することができた³⁵⁾。広瀬らは Farnesol に BF_3 -ether を作用させ, やはり α -cedrene の生成を確認したがこ

の反応の場合には, ほかの化合物が数多く副生し, 選択的なセドレン形成は認められない³⁶⁾。

cedrene の生合成機構を考慮し, 生合成中間類似体から cedrene 骨格の合成も報告されている。たとえば, Corey らは (66) に酸を作用させることにより cedrene 骨格を高収率で組立てており³⁷⁾, また Lansbury らはビザボレンに相当する (67) からスピロ体 (68) への変換, および後者から cedrene への誘導を行なった³⁸⁾。(69) から (70) への変換も類似の考えによるものであろう³⁹⁾。

カジナン (71), セリナン (49),あるいはアズレン型 (72) の二環性セスキテルペンやエレメン型 (73) 化合物はいずれもゲルマクラン型 (51) から生合成されると考えられており, これらの実験室的な相互変換が数多く報告されている⁴⁰⁾。

特に, 山村, 平田らはショーブの精油成分を詳細に調べた結果, ショーブには上記の型のセスキテルペン類 (74)~(79) が含まれていることを明らかにした。また, 生合成的に最も重要と考えられる acoragermacrone (74) から図示したように容易に他の天然物へ変換され⁴¹⁾, したがってショーブ中のセスキテルペンはいずれも acoragermacrone (74) から生合成されると推論した。✓

✓セスキテルペンにおける生合成機構のルートは種々のテルペノイドの合成に巧みに取入れられ⁴²⁾, 特に Mars-

hall らは大環状合成中間体 (80) からアズレン型 (81) への選択的な誘導を報告している⁴³⁾。

eremophilane 型セスキテルペン (82) は, セリナン型 (49) からメチル基が 1,2-シフトして生合成されると考えられてきたが, Dunham らは一連のモデル実験の結果から単純な 1,2-シフトよりはむしろ中間にスピロ型 (83) を経る経路がより妥当であると結論した⁴⁴⁾。すなわち, (84) を $\text{H}\cdot\text{CO}_2\text{H}$ で加熱すると (85) と (86) が 2:1 の割合で生成する。また (87), (88) から同様の処理により, いずれも選択的に (89), (90) が生成

する。(84) から (85), (86)の生成はスピロ中間体を考

えることによって合理的に説明される。Dunham らの新しい生合成仮説は類似骨格をもつ天然物の存在によっても支持される⁴⁵⁾。

しかし, 北川らは (91) の場合, 酸処理によってメチル基の単純な 1,2-シフトが起ることを見出しており⁴⁶⁾, またこの反応を利用して, (92) を経て tetrahydroligularenolide (93) の合成を行なった⁴⁷⁾。

III. ジテルペン

筆者らは海藻「ヨレモク」に含まれるヒドロ虫類の変態誘発物質を探索した結果、活性物質として δ -tocotrienolepoxide (94) を単離した⁴⁸⁾。一方 Martin らはスペイン産海藻から taondiol (95) を単離したが明らかに前者は後者の生合成前駆体であり、実験室の変換に興味をもたれる。筆者らは直接の前駆体に相当する化合物(96)を合成し、これにピクリン酸を作用させることにより taondiol (95) を合成することができた⁴⁹⁾。また Martin らは (97) に SnCl_4 を作用させることにより好収率でメチルエーテル (98) へ誘導した⁵⁰⁾。

多環状ジテルペンの生合成に関する Wenkert の仮説に基づき、ジテルペンの C/D 環部の相互変換が数多く報告されているが⁵¹⁾、最近新しい方法による化学変換が二、三報告された。strobic acid (99) は C 環が七員環からなるジテルペンであるがその C 環部に関する可能な生合成機構の一つとしてピマラン型 (100) から図示したルート (a の経路) も考えられる。

この仮説に基づき、Herz らは (102) に TsCl/py を作用させ生合成仮説の中間体に相当する化合物, (103), (104) を誘導することができた⁵²⁾。

IV. トリテルペン, ステロイド

モノテルペンの項で述べたように, squalene が生成される際中間に presqualene を経ることが明らかにされ, 2 分子の farnesyl 基から presqualene を実験室的に作る方法もいくつか報告された。たとえば Crombie らの行なった次の方法は一般的な三員環合成法としてもすぐれており⁵⁶⁾, この方法は prephytoene 合成にも適用されている^{57,58)}。

一方, cleistanthane 骨格 (101) は (100) のビニル基の 1,2-シフト (b の経路) によって生合成されると考えられるがこの仮説に基づいた転位も報告されている。抗菌作用をもつジテルペン (105) からビニル基の 1,2-シフトが起ることが報告された⁵⁹⁾。その他次のような C/D 環の転位反応も報告されており⁵⁴⁾, 特に trachylobane 型化合物 (111) への誘導⁵⁵⁾は合成化学的に興味をもたれる。

squalene epoxide の生体内閉環の際, 水素やメチル基などの転位を伴わないトリテルペンとして malabaricanediol (112) があるが Sharpless はその直接の前駆体と考えられる (113) を合成し, (113) から (112) への誘導に成功した⁵⁹⁾。この閉環の際, 通常よく用いられる Lewis 酸 (SnCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ など) では (113) のジオール部分と Lewis 酸との反応も同時に起り, 目的物を得ることができない。

ポリエン類の実験室的閉環反応の究極の目的の一つはトリテルペン、ステロイド類の生合成機構の解明、およびそれを用いてこれらの化合物の実験室的合成にあるが、van Tamelen ら、および Johnson らはこの目的に沿って非常に優れた研究を行なっている。以下、これら両者の主な研究成果を紹介する。

1. van Tamelen らの研究 squalene epoxide

(114) それ自身に Lewis 酸を作用させるとC環が五員環からなる三環性生成物 (115) で反応が止まり、ステロイド骨格へ誘導できない⁶⁰⁾が、適当な位置に環と二重結合をもつ化合物を出発物質 (116), (117) に用いるとトリテルペン骨格をもつ生成物 (118), (119) が選択的に得られ^{61, 62)}、酵素類似反応を実験室的に再現することができる。

また、興味あることにはこれらのポリエンエポキシドを lanosterol を生産する酵素系に入れるといずれも (120) (a または b) が生成される。このことは lanosterol 生成酵素系においては 2 位のエポキシドと 6, 10 位の二重結合のみが本質的に必要な官能基であることを示している⁶³⁾。

(120a) R=H, (116 から)

(120b) R=C₆H₁₁, (117 から)

(116) の酸による閉環の際

A/B/C 環に相当する部分が

Chair/Chair/Chair 配位 (C型) をとるか、あるいは Chair/Boat/Chair 配位 [B型] をとるかは lanosterol 生合成との関連において特に興味がある (lanosterol 生合成の際には B 型配位をとるものと考えられている⁶⁴⁾)。この点についての知見を得るために、(116) の D 環部に光学活性置換基を導入した化合物 (121), (122) を用いて酸による閉環生成物を詳細に検討した。その結果、isoeuphenol (123) や parkeol (124) などを生成することが明らかとなり、(121), (122) はいずれも酸閉環の条件下で B, C 両型をとっているものと結論され、lanosterol 生合成の際に必要な B 型は必ずしも酵素が存在する必要のないことが示された⁶⁵⁾。さらに、これらの化合物の酸による閉環の場合、完全に協奏的に閉環が起り、たとえば (125) のような中間イオンの存在を経て反応が進むものでないことを (125) 類似体の合成⁶⁶⁾、閉環反応⁶⁷⁾によって確認した。これらの考えは五環性トリテルペンの全合成にも拡大され、(126) から δ -amyrin (127)^{68, 69)},

[C] 型

[B] 型

(121) R=(CH₂)₂·CH(CH₃)₂

(122) R=CH₂CH=CH(CH₃)₂

また (128) から tetrahymanol 骨格 (129)⁷⁰⁾ への変換が行なわれた。

2. Johnson らの研究 ポリエン分子内にアセチレン結合をもち、それが五員環と六員環の両方を形成し得るような位置にある化合物の閉環反応に興味をもたれる。たとえば (130) の閉環の場合、その中間体として A, B 両方が可能である。このようなアセチレン結合を

もつポリエン化合物の閉環反応が詳細に検討された。(130), (131), (132) の場合、いずれも好収率で閉環体

(133), (134), (135) を与えるがアセチレン結合は五員環形成に関与する⁷¹⁾。同様の反応を (136) に適用し、図示したルートにより高収率で *dl*-progesterone (137) が合成された⁷²⁾。

以上述べた一連の反応によりアセチレン結合は閉環の際五員環を形成するが中間に生じたカチオンをトラップする適当な求核試薬が反応系にない場合には五員環から六員環に転位することがある。たとえば (132) から (138) が生成する。(138) の塩素は溶媒 (CH_2Cl_2) から引き抜かれたものと推定される⁷³⁾。中間に生じたビニルカチオンは CH_3CN (135 の形成), EtNO_2 などによってもトラップされ, (132) に EtNO_2 中 $\text{CF}_3\cdot\text{CO}_2\text{H}$ を作用させるとオキシムエーテル (139) が生成する⁷⁴⁾。アセチレン結合を含むポリエン (140) も閉環が起るが, 出発物質の 5 位が光学活性である場合閉環生成物 (141) は 96% の光学純度をもつ⁷⁵⁾。なお (141) から testosterone への誘導も行なわれた⁷⁶⁾。

芳香環をもつポリエンの閉環の際, 芳香環も反応に関与することはよく知られているが, 出発物質として (142) を用いると (143) が得られる。(143) から estrone (144) へ誘導された⁷⁷⁾。(142) から (143) が生成する $\checkmark$

$\checkmark$ 際, (145) も副生するが (143) と (145) の生成比は (142) の R, R' によって非常に異なり, $\text{R}=\text{TMS}$ の場合 (143); (145)=20:1 でほぼ定量的に閉環体が生成す

る⁷⁸⁾。

V. その他

すべてのテルペノイドは鎖状ポリエンの閉環によって生成されるが, その初期の段階を i) 末端二重結合へのプロトンの付加 ($\text{X}=\text{H}$ の場合), ii) 末端エポキシドの開環, iii) 末端二重結合への分子内炭素カチオンの付加 ($\text{X}^+=\text{C}^+$ の場合), および末端二重結合へのハロゲンカチオンの付加 ($\text{X}=\text{Br}, \text{Cl}$ の場合) の 4 つに大きくわけることができる。このうち, i), ii) の反応を利用したテルペノイドの生合成的合成については I ~ IV の項目で述べたように詳細に研究されているが iii, iv のそれについては研究例が少ない。筆者らは, 未だモデル反応の域を出ていないが, iii, iv について若干の知見を得たので簡単にその結果を記述する。

1. 環形成を伴う選択的アシル化反応 セスキ, あるいはジテルペンなどにおいては生合成初期段階として

図示したように末端二重結合と分子内炭素カチオンの C-C 結合形成によって生成された化合物が多い。たとえばタキサン骨格 (149) などはその代表的な例であ

る。

このような観点からポリエンを出発物質として環形成を伴う C-C 結合形成に興味をもたれる。筆者らは種々の化合物について調べた結果、 $RCOCl + AlCl_3$ (または $AlCl_3$ の代りに $SnCl_4$) によって上記の目的を達することができた^{79a)}。たとえば (150), (151) は約 50% の収率で相当する生成物 (152), (153) を与え、後者は通常の化学反応によって高収率で (154) に誘導さる。

一方、不飽和エステル体 (155), (156), (157) の場合にはエステル基に共役した二重結合は環形成に関与せず、おのおの (158)~(160) が主に生成する^{79b)}。

これらの反応はいずれもテルペノイド合成に有効な方法と期待でき、特にこの反応を分子内アシル化に応用することに興味をもたれる。事実、(161) は高収率で (162) を与え、またファルネシル酸塩化物の場合にも類似の生成物を生ずる^{79c)}。

2. 環形成を伴うハロゲン化反応 最近、海藻から数多くの含ハロゲン化合物が単離されているが⁸⁰⁾その可能な生成機構の初期段階として前述の iv が考えられる。今日までに報告されたハロゲン化/閉環反応剤としては $NBS-H_2O$ 系が知られており、(163) から (164) への変換はその代表例である⁸¹⁾。筆者らは種々のポリエ

ン系を用いてこの試薬の一般性を調べたところ、この試薬はかなり特殊な系においてのみ適用でき⁸²⁾、一般性に乏しいことがわかった。そこでこの目的に沿って新しい試薬の開発を試みた。ポリエンの閉環剤である Lewis 酸を加えると Br^+ を生ずるような試薬を検討した結果、(165) が優れていることがわかった。(165) は $AlBr_3$ の

作用によって (166) と Br^+ を生ずる。生成した Br^+ は末端二重結合に作用し、たとえば (167) から (168) を生成する⁸³⁾。この試薬の一般性、およびこれを用いての含ハロゲンテルペノイドの合成に興味もたれる。

おわりに

I から IV までに集録した文献はほとんど 1970 年以降に発表されたものであるがこのほかに多くの興味ある研究が発表されている。たとえば目教授らのカロチノイドの分解代謝物に関する研究など優れた報告が多いが紙面の都合上割愛した。(昭和 49 年 10 月 11 日受理)

文 献

- 1) H.C. Rilling, C.D. Poulter, W.W. Epstein, B. Larsen, *J. Amer. Chem. Soc.* **93** 1783 (1971)
- 2) B.M. Trost, P. Conway, J. Stanton, *Chem. Commun.* **1971** 1639
- 3) L. Crombie, R.P. Houghton, D.K. Woods, *Tetrahedron Lett.* **1967** 4553
- 4) C.D. Poulter, R.J. Goodfellow, W.W. Epstein, *Tetrahedron Lett.* **1972** 67
- 5) C.D. Poulter, R.J. Goodfellow, W.W. Epstein, *Tetrahedron Lett.* **1972** 71
- 6) C.D. Poulter, *J. Amer. Chem. Soc.* **94** 5515 (1972)
- 7) C.D. Poulter, O.J. Musico, C.J. Spillnen, R.G. Goodfellow, *J. Amer. Chem. Soc.* **94** 5921 (1972)
- 8) R.M. Coates, W.H. Robinson, *J. Amer. Chem. Soc.* **94** 5920 (1972)
- 9) K. Sasaki, O. Oda, *Tetrahedron Lett.* **1972** 4375
- 10) S. Yamada, M. Sibasaki, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1973** 377
- 11) S. Yamada, M. Sibasaki, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1973** 381
- 12) T. Kato, S. Kumazawa, Y. Kitahara, *Synthesis* **573** (1972)
- 13) S. Knmazawa, T. Kato, Y. Kitahara, *Chem. Lett.* **1973** 633
- 14) A.R. Battersby, A.R. Burnett, P.G. Parson, *J. Chem. Soc.* **1969** 1187
- 15) P. Loew, D. Arigoni, *Chem. Commun.* **1968** 137
- 16) A.I. Scott, *Accounts Chem. Res.* **3** 151 (1970)
- 17) A.R. Battersby, A.R. Burnett, P.G. Parson, *J. Chem. Soc.* **1969** 1193
- 18) R.T. Brown, C.L. Chapple, *Chem. Commun.* **1973** 886
- 19) A.I. Scott, C.C. Wei, *J. Amer. Chem. Soc.* **94** 8263 (1972)
- 20) A.I. Scott, C.C. Wei, *J. Amer. Chem. Soc.* **94** 8264 (1972)
- 21) A.I. Scott, C.C. Wei, *J. Amer. Chem. Soc.* **94** 8266 (1972)
- 22) A.A. Qureshi, A.I. Scott, *Chem. Commun.* **1968** 947
- 23) C. Kan. Fan, G. Massiot, A. Ahond, B.C. Das, H.P. H.P. Husson, P. Potier, A.I. Scott, C.C. Wei, *Chem. Commun.* **1974** 164
- 24) A.I. Scott, C.L. Yeh, *J. Amer. Chem. Soc.* **96** 2273 (1974)
- 25) F.Z. Ziegler, E.B. Spitznen, *J. Amer. Chem. Soc.* **95** 7146 (1973)
- 26) E.E. van Tamelen, J.P. Yardley, M. Miyano, W.B. Hinshaw, *J. Amer. Chem. Soc.* **91** 7333
- 27) E.E. van Tamelen, J.B. Hester, *J. Amer. Chem. Soc.* **91** 7342 (1969)
- 28) E.E. van Jamelen, L.K. Oliver, *J. Amer. Chem. Soc.* **92** 2136 (1970)
- 29) D.E. Burke, J.M. Cook, P.W. Le Quesne, *J. Amer. Chem. Soc.* **95** 546 (1973)
- 30) D.E. Burke, J.M. Cook, P.W. Le Quesne, *Chem. Commun.* **1972** 678; **1972** 697
- 31) M.A. Schwartz, J.D. Crowell, J.H. Meesser, *J. Amer. Chem. Soc.* **94** 4361 (1972)
- 32) Y. Kitahara, T. Kato, T. Suzuki, S. Kanno, M. Tanemura, *Chem. Commun.* **1969** 342
- 33) B. Tomita, Y. Hirose, *Tetrahedron Lett.* **1970** 143
- 34) N.H. Anderson, D.D. Syrdal, *Tetrahedron Lett.* **1970** 2277
- 35) N.H. Anderson, D.D. Syrdal, *Tetrahedron Lett.* **1972** 2455
- 36) Y. Ohta, Y. Hirose, *Chem. Lett.* **1972** 263
- 37) E.J. Corey, R.D. Balanson, *Tetrahedron Lett.* **1973** 3153
- 38) P.T. Lanshury V.R. Haddon, R.C. Stewart, *J. Amer. Chem. Soc.* **96** 896 (1974)
- 39) P.M. McCurry, R.K. Singh, S. Link, *Tetrahedron Lett.* **1973** 1155
- 40a) M. Iguchi, M. Niwa, S. Yamamura, *Chem. Commun.* **1971** 974
- b) M. Iguchi, M. Niwa, S. Yamamura, *Chem. Commun.* **1972** 689
- c) T.C. Jain, J.E. McCosky, *Tetrahedron Lett.* **1972** 5139
- d) M. Ignchi, M. Niwa, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1973** 1687
- e) T.W. Sam, J.K. Sutherland, *Chem. Commun.* **1971** 970
- f) H. Tada, K. Takeda, *Chem. Commun.* **1971** 139
- g) S.K. Talapatra, A. Patra, B. Talapatra, *Chem. Commun.* **1970** 1534
- 41a) M. Iguchi, M. Niwa, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1973** 2759

- b) M. Iguchi, M. Niwa, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.* **1973** 2759
- c) M. Iguchi, A. Nishigama, S. Yamamura, Y. Hirata, *Tetrahedron Lett.* **1970** 855
- 42) M. Watanabe, A. Yoshikoshi, *Chem. Commun.* **1972** 698
- 43) J.A. Marshall, W.F. Huffman, J.A. Ruth, *J. Amer. Chem. Soc.* **94** 4691 (1972)
- 44) D.J. Dunham, R.G. Lawton, *J. Amer. Chem. Soc.* **93** 2075 (1971)
- 45) N.H. Anderson, M.S. Falkone, D.D. Syrdal, *Tetrahedron Lett.* **1970** 1759
- 46) I. Kitagawa, Y. Yamazoe, R. Takeda, I. Yoshioka, *Tetrahedron Lett.* **1972** 4843
- 47) I. Kitagawa, Y. Yamazoe, H. Takeno, I. Yoshioka, *Tetrahedron Lett.* **1974** 111
- 48) T. Kato, A.S. Kumamireng, Y. Kitahara, *Chem. Lett.* 投稿中
- 49) A.S. Kumamireng, T. Kato, Y. Kitahara, *Chem. Lett.* **1973** 1045
- 50) A.G. Gonzalez, J.D. Martin, M.L. Rodrigues, *Tetrahedron Lett.* **1973** 3657
- 51) T. Kato, Y. Kitahara, 有合化 **28** 559 (1970)
- 52) W. Herz, A.L. Hall, *J. Org. Chem.* **39** 14 (1974)
- 53) G.A. Ellestad, M.P. Kunstmann, G.O. Motton, *Chem. Commun.* **1973** 312
- 54) K.H. Pegel, L.P.L. Piacenza, L. Phillips, E.S. Waight, *Chem. Commun.* **1973** 552
- 55) R.B. Kelly, J. Ehesr, H.K. Hung, *Chem. Commun.* **1973** 689
- 56) R.V.M. Campbell, L. Crombie, Pattenden, *Chem. Commun.* **1971** 218
- 57) L. Crombie, D.A.R. Findley, D.A. Whiting, *ibid.* **1972** 1045
- 58) L.J. Altman, L. Ash, R.C. Kowerski, W.W. Epstein, B.R. Larsen, H.C. Rilling, F. Muscio, D.E. Gregonis, *J. Amer. Chem. Soc.* **94** 3257 (1972)
- 59) K.B. Sharpless, *J. Amer. Chem. Soc.* **92** 6999 (1970); idem, *Chem. Commun.* **1970** 1450
- 60) K.B. Sharpless, E.E. van Tamelen, *J. Amer. Chem. Soc.* **91** 1848 (1969)
- 61) E.E. van Tamelen, G.M. Milne, M.I. Suffness, M.C. Rudler, Chauvin, R.J. Anderson, R.S. Achini, *ibid.* **92** 7202 (1970)
- 62) E.E. van Tamelen, J.W. Murphy, *ibid.* **92** 7204 (1970)
- 63) E.E. van Tamelen, J.H. Freed, *ibid.* **92** 7206 (1970)
- 64) A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta.* **38** 1890 (1955)
- 65) E.E. van Tamelen, R.J. Anderson, *J. Amer. Chem. Soc.* **94** 8225 (1972)
- 66) E.E. van Tamelen, A. Grieder, R.G. Lees, *ibid.* **96** 2253 (1974)
- 67) E.E. van Tamelen, R.G. Lees, A. Grieder, *ibid.* **96** 2255 (1974)
- 68) E.E. van Tamelen, M.P. Seiler, W. Wierenge, *ibid.* **94** 8229 (1972)
- 69) H. Horan, J.P. McCormick, D. Arigoni, *Chem. Commun.* **1973** 73
- 70) E.E. van Tamelen, R.A. Holton, R.E. Hopla, W.E. Konz, *J. Amer. Chem. Soc.* **94** 8228 (1972)
- 71) W.S. Johnson, M.B. Gravestock, R.J. Parry, R.F. Myers, T.A. Bryson, D.H. Miles, *J. Amer. Chem. Soc.* **93** 4330 (1971)
- 72) W.S. Johnson, M.B. Gravestock, B.E. McCarry, *ibid.* **93** 4332 (1971)
- 73) W.S. Johnson, M.B. Gravestock, R.J. Parry, D.A. Okorie, *ibid.* **94** 8604 (1972)
- 74) D.R. Morton, M.B. Gravestock, R.J. Parry, W.S. Johnson, *ibid.* **95** 4417 (1973)
- 75) B.E. McCarry, R.L. Markezich, W.S. Johnson, *ibid.* **95** 4416 (1973)
- 76) D.R. Morton, W.S. Johnson, *ibid.* **95** 4419 (1973)
- 77) P.A. Bartlett, W.S. Johnson, *ibid.* **95** 7501 (1973)
- 78) P.A. Bartlett, J.I. Brauman, W.S. Johnson, R.A. Volkmann, *ibid.* **95** 7502 (1973)
- 79a) S. Kumazawa, Y. Nakano, T. Kato, Y. Kitahara, *Tetrahedron Lett.* **1974** 1757
- b) T. Kato, S. Kumazawa, Y. Kitahara, *Synthesis* 投稿中
- c) T. Kobayashi, S. Kumazawa, T. Kato, Y. Kitahara, *Chem. Lett.* 印刷中
- 80a) M. Suzuki, E. Kurosawa, T. Irie, *Tetrahedron Lett.* **1970** 4995
- b) J.J. Sims, *J. Amer. Chem. Soc.* **93** 3774 (1971)
- c) A.G. Gonzalez, J. Darias, J.D. Martin, *Tetrahedron Lett.* **1973** 2381
- d) J.J. Sims, W. Fenical, R.M. Wing, P. Radlick, *J. Amer. Chem. Soc.* **95** 972 (1973)
- e) S.S. Hall, D.J. Faulkner, J. Fayos, J. Clardy, *ibid.* **95** 7187 (1973)
- f) M. Suzuki, E. Kurosawa, T. Irie, *Tetrahedron Lett.* **1974** 821
- g) A.G. Gonzalez, J. Darias, J.D. Martin, *ibid.* **1974** 1249
- h) M. Suzuki, T. Irie, *ibid.* **1974** 1807
- i) S.M. Waraszkiewicz, K.L. Erickson, *ibid.* **1974** 2003
- j) J.A. McMillan, I.C. Paul, *ibid.* **1974** 2039
- k) J.J. Sims, *Chem. Commun.* **1973** 470
- l) M.N. James, *ibid.* **1971** 1278
- 81) E.E. van Tamelen, E.J. Hessler, *Chem. Commun.* **1966** 411
- 82a) D. Duffin, J.K. Sutherland, *ibid.* **1970** 627
- b) T.C. Jain, McCloskey, *Tetrahedron Lett.* **1971** 1415
- c) K. Takeda, I. Horibe, H. Minato, *Chem. Commun.* **1971** 308
- d) T.C. Jain, C.M. Banks, J.E. McCloskey, *Tetrahedron Lett.* **1970** 2387
- e) M.A. McKervery, J.R. Wright, *Chem. Commun.* **1970** 117
- f) B. Rao, L. Weiler, *Tetrahedron Lett.* **1971**
- g) M.A. McKervery, J.R. Wright, *Chem. Commun.* **1970** 117
- 83) T. Kato, I. Ichinose, S. Kumazawa, Y. Kitahara, *Bioorg. Chem.* 印刷中