天然物化学における隣接基効果

市 原 耿 民*

Neighboring Group Effects in Natural Product Chemistry

Akitami ICHIHARA*

Some substituents may influence a reaction by stabilizing a transition state or intermediate by becoming bonded or partially bonded with or without reagent to the reaction center. This behavior is called neighboring group effects. If the intermediate is stabilized in this way, the reaction rates are increased. Therefore, the effects play an important role in producing regio- and stereoselectivity of a reaction. This review is described on the neighboring group effects in the field of natural product chemistry, especially steroids, terpenes, alkaloids and acetogenins.

1. はじめに

反応中心の近傍にある原子または基が直接関与することなしにその反応が加速されたり阻害されたりする。この作用の原因は通常誘起効果、共鳴効果、立体効果などに基因するものとされてきた。しかし有機反応の中にはこれらの効果とは異り隣接基が密接に関係してくる、換言すれば反応中心においてこれらの基が完全に結合を形成するか、半結合状態を経て反応を加速する例が知られており、隣接基効果 (neighboring group effect¹⁾、隣接基関与 (neighboring group participation²⁾、分子内触媒作用 (intramolecular catalysis³⁾) などと呼ばれている。隣接基効果を図示すると、[1] のように不對電子対

を持つ置換基Gが反応中心の近くにあると、反応中心に生ずるカルボニウムイオンを安定化するように関与して環状中間体を生成する。この過程が律速段階であると反応が加速されることになる。最近では隣接基効果の解釈はやや拡大され、不對電子対を持つ隣接基Gに溶媒、試薬などが配位または結合した後反応して、位置ならびに立体選択性の制御に関係するものまで含めることが多く

なっている。広く天然物有機化学の分野をながめると、ステロイド、テルペン、アルカロイド、アセトゲニンなどの分野で、特に複雑な官能基を多数有する化合物において、しばしば隣接基効果がそれらの構造研究の過程で観察されている。一方合成化学的な観点からながめると複雑な官能基を有する化合物を合成するとき、一般的に困難とされる反応が容易に加速されることから、適切な隣接基を利用し官能基の導入の位置選択性、立体選択性をはかることが可能となる。本稿では近年になり散見される天然物化学における隣接基効果について筆者らの研究例を含め概説したい。

2. ステロイド

2.1. 水酸基関与 古い文献であるが Henbest⁴⁾ らは 3-アセトキシ-5-ヒドロキシコレスタン (1)~(4) を KHCO_3 で加水分解したところ、axial OAc (2), (4) が equatorial OAc (1), (3) より加水分解され易いという異常な結果を得た。(2), (4) にみられる加速効果は axial

置換基同志の水素結合によるもので、実際 IR で OH とエステルのエーテル酸素の間に水素結合のあることが確かめられている。その結果カルボニル基に対する溶媒または塩基の求核反応を容易にしていると解釈された。Kupchan ら⁵⁾ は 4 個のステロイド誘導体 (5)~(8) につ

* 北海道大学農学部 ()

* Department of Agricultural Chemistry, Faculty of Science, Hokkaido University ()

き、アルカリ加水分解速度を比較した。(6),(7) のアセタートがコレステリルアセタート (5) と比べ OH の隣

接基効果により 8~9 倍早く加水分解されており, (7) の OH を OCH₃ に換えた (8) では逆に遅くなっている。また Shoppee ら⁶⁾ も立体障害の大きい 12-OAc でも 14-OH の隣接基効果により容易に加水分解を受けることを報告している。隣接水酸基による加速作用はアセチル化の際にも観察されている。Blickenstaff ら⁷⁾ は

methyl eithocholate (9) が 7 α -ヒドロキシコラン酸メチル (10) と比較して 12-OH の効果により約 70 倍早くアセチル化されることを報告している。

アセタートの加水分解と関連してアセトニウムイオンによる隣接基関与は古くから良く知られているので成書⁶⁾を参照されたい。

有機過酸による二重結合の酸化でエポキシドを生成する反応は、ステロイドでは一般的に α -側からの攻撃が優先するが、近傍に β -OH があると β -エポキシドの生成が極く普通の反応となる。しかし立体的要因が大きくなると OH の効果が十分示されない例も多い。同一環内にアリル性 OH を含むステロイド (11)~(16) では例外なく *Sym*-エポキシドを与えており⁹⁾、特に (14) では (13) よりも早くエポキシ化されるのは 19-CH₃ の立体障害を受けないためである。立体選択性の現われる理由は、一般的に考えられている水素結合した錯合体 (11a) が遷移状態で形成されるためである。二重結合と同じ環

内に水酸基を持つ B-ノルコレスタン化合物 (17),(18) は過安息香酸により β -エポキシ化合物を生成する¹⁰⁾。このことは (17) については十分予想されるが, (18) に

つについては予期に反する結果である。この説明は B 環が 5 員環であるため A-B 環の二面角が β -エポキシ化で好

ましい方向に変わるためと解釈される。すなわち (18a) $\rightarrow$ (18b) へのエポキシ化は立体配座にほとんど変化を与えないでむしろ θ を減少させているが, α -エポキシ化 (18c) ではその角度が増大しひずみを増加させるからである。OH とエポキシ化される二重結合が異った環にある場合は普通とは違った反応をする。たとえばコレスタン誘導体 (19),(20) では優先的に α -エポキシドを与えるが¹¹⁾、これは 19-CH₃ に加えて C-6 置換基自身の立体障害が加わったためである。(21) では α, β のエポキ

シドの混合物となり、幾分 β が多いのは β -OH の影響と考えられる。しかし (22) の場合にもかなり β -エポキシドの生成がみられるのは予想に反するが, (22) が (22a) のような立体構造をとっているため両側からの攻撃を受けると解釈される。(23),(24) では共に α -エポキシド

を与えるが、これは 19-CH₃ の立体障害のほか OH が OCH₃ と水素結合を形成し有効な隣接基効果を示さないと考えられる¹²⁾。ホモアリル性 OH によるエポキシ化の加速効果はルミステロール (25) でも見られ、このアセタートに比べ 4 倍の早さでエポキシド (26) を生成して

いる¹³⁾。equatorial OH を持つ (27) では α , β -エポキシドを 60 : 40 の割合で生成するが^{14a)}、この結果は 5-コレステレン (29) をエポキシ化して得られる結果^{14b)} の 70 : 30 とほぼ一致し、equatorial OH の配向効果の小さいことを示している。一方 axial OH を持つ (28) では (30) の 3.8 倍の生成速度で α -エポキシドを生成する¹⁵⁾。立体障害のある 11 β -ヒドロキシ- Δ^7 -ステロイド (31) の場合には 25% の収率で β -エポキシドを与えるのみであるが¹⁶⁾、(32)~(34) の場合には β -エポキシドを与え、

OH が有効に配位していると考えられる¹⁷⁾。これらの結果より OH と π 電子の距離が 2~2.5 Å の範囲で配向効果が最大に示されることが明らかにされている。アルカリ溶液中の H₂O₂ 酸化の際にも水酸基による隣接基効果が示されている¹⁸⁾。

エノン (35) は β -エポキシドを生成するが、中間体と仮定されるヒドロペルオキシエノラートの脱離 OH と 10 β -OH の間に水素結合が形成されることにより (35a) の立体配座を経て、エノラートアニオンの後側からの攻撃を容易にしていると説明している。

Barton ら¹⁹⁾はエポキシドの求核試薬による開環反応に及ぼす隣接水酸基効果を検討している。4 α , 5 α -エポキシコレスタン (37)~(40) のアセトン-水 (2 : 1) 溶液

中 100 倍量の NaN₃ と反応させると (38) のみ顕著な速度増加がみられ、アジド化物 (41) を生成するが、これについては (38a) のような分子内求電子の隣接基関与

により説明されている。二重結合にシクロプロパン環を導入する Simmons-Smith 反応は良く知られているが、隣接水酸基関与のあるケトール類 (42), (43) ではケトンにシクロプロパン環が導入されることが Harrison ら²⁰⁾ により報告されている。その機構は (42a) $\rightarrow$ (44) の経路

で進むものと考えられ、その根拠として試薬を幾分不活性化したとき、(42d) の段階の生成物が得られることから推定している。Akhtar ら²¹⁾はコレスタン-5 α -オール-3-オン (45) の金属水素化物による還元反応を行い(46), (47) の生成比を検討している。その結果に対し二つの

異った説明がなされている。その一つはメタノール中での還元では通常の立体的に好ましい α 攻撃を受けた生成物を与え、エーテルまたは diglyme 中では (45a) の生成を伴い、 α -側が阻害され (46) を優先的に生成すると

試薬	溶媒	生成比	
NaBH ₄	メタノール	33%	67%
NaBH ₄	diglyme	60%	40%
LiAlH ₄	エーテル	66%	34%

いうものであり、他は後者の条件では普通の α -攻撃、前者の条件で (45b) のような遷移状態を経て α -側から

水素化されるというものである。類似の例として Houminer²²⁾ は 5 α , 6 β -ジプロモコレスタン-3-オンの NaBH₄ による還元でエピコレステロールを得ているが、この反応で容易に脱臭素化される原因を新たに生成した OH 基の隣接基効果によるものとしている。

2.2. エステル基関与 野副ら²³⁾ はエステルカルボニルの関与するアセトリシスの例として (48) を立体保持した (49) に変換する反応を行っている。アセトニウ

ミイオンを伴う変った例が二、三報告されている。プロピオール酸 (51) は安定な化合物であるが、このアセチル化物 (50) は徐々に分解して (52) となる²⁴⁾。実際

(50) を希酢酸で熱するとすみやかに (52) に変換される。しかし (51) は同条件下で安定であるので、この反応は明らかに 17-OAc により促進されていると考えられ

る。誘起効果を考慮すると逆に反応は遅くなることが予想されるので、OAc が三重結合に関与した (50a) のアセトニウムイオンを経た後脱炭酸を伴い (52) を生成すると解釈されている。Sneider ら²⁵⁾ は 1,3-ジオールである (53) を酢酸中 2 当量の HBr と反応させると (55) を

生成した。この反応は (54) のようなオルトエステルを経て進むことが証明されている。

エステル基の関与は金属水素化物による還元の際にも見出されている。Birckelbaw ら²⁶⁾ は Inhoffen adduct (56) を NaBH₄ または LiAlH₄ による還元でより立体障害の大きい側のカルボニル基が還元されたラクトン (57) を与えることを見出している。この説明として Bloomfield ら²⁷⁾ が提案した機構を用い、(56a) のような

アセトキシ基の関与した中間体を考えている。

2.3. カルボニル基関与 Hofmeister ら²⁸⁾は (58) の誘導体を DMF 中酢酸カリウムと処理すると α, β -不

飽和ケトン (59) を生成するとし、その機構として (58a) $\rightarrow$ (58b) のようなカルボニル基の関与を伴った二度のアシル基転位を考えている。また Kupchan ら²⁹⁾は stro-

phanthidin-3-acetate (60) のメタノール中での容易な加溶媒分解は 5-OH による関与のほかに -CHO がヘミア

セタール型 (60a) となりさらに加速しているものとしている。同様の例がいくつか報告されている。 4^{16} -20-ケトステロイドの α, β -不飽和ケトンへの 1,4-求核付加反応において C-12 位のケトン (61) の存在が反応を著しく増大させることが 0.1M のメタノール性 KOH に対する (64) の生成速度を測定することにより明らかとなった³⁰⁾。12 β -ヒドロキシ化合物 (62) ではこの付加反応が最も起り易いこと、(61) のヘミケタール (63) が単離されることより図示したような機構で OCH_3 の導入が起るものと説明される。

Trost ら³¹⁾はステロイドの CD 環に相当するエノン (65) からアルカリ性 H_2O_2 により *trans*-エポキシケトン (66) を好収量で得ているが、5員環ケトンの還元された β -OH およびその誘導体では原料が回収されるのみであることから、(65a) に示されたような機構でエポ

キシ化が進行するものと考えられ、*trans*-ペルヒドロインダノン合成に有用であるとしている。さらに Sho-

ppce ら³²⁾は 2-keto-5 α -cholestan-19-oic acid (67) をエ

タノール性 1.6N-KOH で加水分解するとラクトール

(68) に変換されることを見出しているが、この場合も (67a) のようにカルボニルへの OH の付加を伴い進行するものであろう。

2.4. アミド基関与 水酸基関与の場合と同様に (69)~(72) においても有機過酸により全てアミド基に対し *cis*-エポキシ化物を与える³³⁾。ウレイド誘導体 (73),

(74) についても同様の隣接基関与がみられるが、アセチル化された (75), (76) では α , β -エポキシドの混合物を与える³⁴⁾。これは (75), (76) ではより酸性の強い、アセチル基に対し α の NH と過酸とが水素結合を形成するので、反応する二重結合位置から遠ざかり選択性が失われていると解釈されている。一方 (75) からエポキシ化により得られる (77) を希硫酸と処理すると一般

的に予想される *diaxial* 化合物を生成せず *cis*-ジオール (78) を与えるので、アミドカルボニル基関与 (77a) の存在することは明らかである^{34, 35)}。

2.5. チオエーテル関与 イオウは酸素よりも強い関与基であることが知られている。実際 2 α , 5-エピチオ-5 α -コレスタンの誘導体 (79), (80), 2 α , 5-エポキシ-5 α -コレスタンの誘導体 (81) のジオキサン水溶液における NaOAc による加溶媒分解では (79) は (80) より

10¹⁰ 倍, (81) より 10⁸ 倍早く反応し立体保持したアセタートを与えるので, (79) は明らかに S 原子の関与が可能な好ましい立体化学をとっていると解釈される³⁶⁾。

3. テルペン

3.1. 水酸基関与 ステロイドの場合と同様にアリル性 OH を含む化合物の有機過酸によるエポキシ化は水酸基の隣接基効果により *syn*-エポキシドを与える。*cis*-カルベオール (82) は選択的に *endo* 二重結合がエポキシ化された化合物 (83) を与える³⁷⁾。しかしこのアセタートでは側鎖の二重結合のみエポキシ化される。このことはアセトキシ基の誘起効果により環内二重結合が不活

性化され, 二置換二重結合のみが酸化されたものと理解される。同様にエビシペロール (84) の酸化では *syn*-エポキシド (85) を優先的に生成するが, *anti*-エポキシド (86) も 10% 生成している³⁸⁾。ピノカルベオール

(87), エピピノカルベオール (88) ではエポキシ化はいずれも α -側で起り, *gem*-ジメチルの立体障害が大きく影響している。しかしボルナン誘導体 (89), (90) では

OH に対し *syn*-エポキシドを生成するところから, これらの場合には *gem*-ジメチルは *exo* 二重結合に対しあまり立体障害を及ぼさないものと理解される⁴⁰⁾。テルピネン-4-オール (91) では通常の立体配座は OH が *axial*

であるため, CH₂Cl₂ 中 AcOOH, または CHCl₃ 中過

ラウリン酸の酸化では *syn*-エポキシド (92) が多く生成するが、エーテル中モノ過フタル酸では *anti*-エポキシド (93) が多く生成している⁴¹⁾。後者の条件では溶媒和が axial OH の立体配座を変えるためと考えられる。少し変わった例としては非環状化合物である光学活性リナロール (94) をエポキシ化すると光学活性エポキシド (95)

を生成する反応がある⁴²⁾。最初の chiral 中心である OH が脱水により除かれているので、エポキシ化の段階で水酸基による不斉誘導が起っていると考えられる。

エポキシ化の例と同様水酸基が隣接基効果を及ぼす類似例としては Simmons-Smith 反応⁴³⁾がある。この天然物化学への応用は Dauben ら⁴⁴⁾ により行なわれたツョプセン (98) の合成にみられる。アリルアルコール (96)

の Simmons-Smith 反応により、(96a) のような錯化合物を経て (97) を選択的に与えている。Wenkert ら⁴⁵⁾ も valeranone (101) の合成にこの反応を巧みに利用して

いる。この合成で問題となるのは C-9 に角間 CH_3 を選択的に入れる方法で、いくつかの valeranone の合成はいずれもこの点に関しては非選択的方法となっている。equatorial OH を持つ (99) の Simmons-Smith 反応は立体選択的にシクロプロパン化合物 (100) に転換され、valeranone の合成を可能とした。

水酸基の隣接基効果はシクロプロパン、エポキシドの

導入の際のみならず、これらの開環の場合にも示されている。Barton ら⁴⁶⁾ は cucurbitacin A とラノステロールとの関連づけの過程で (102) を Bu^tOH -DMSO 中 Bu^tOK で処理すると (103) を生成するが、2 α -ヒドロキシ、

または 2-ケト誘導体では同条件で処理しても (102) にみられる異性化を行わなかった。これらの結果より Barton らは (102a) のような隣接基効果を提出した。(102a) では C-8 に生成したカルバニオンにより C-9-C-19 のシクロプロパン環が 2 β -OH のプロトン化を伴い容易に開環し (103) を与えるもので、隣接基効果として極めてめずらしいものであろう。Kupchan ら⁴⁷⁾ は隣接基効果と生理活性の発現に関し面白い仮説を提出している。抗白血病剤として有望視されている triptolide (104), triptiolide (105) はハツカネズミを使った抗がん性試験では 0.1 mg/kg で顕著な延命効果を示したが、類縁体

(108), (109) ではその作用は極めて微弱であった。(104), (105) は NMR で 14-OH と 9, 11-エポキシに強い水素結合が認められること, プロパンチオールと反応させるとそれぞれ (106), (107) を生成することから, 生体内でも生長調節に関係した key enzyme に含まれるチオール基の選択的アルキル化により抗腫瘍作用が発現されるとするもので, この際水酸基関与がエポキシドの開環に必須となっている。

筆者らは隣接水酸基関与によるエステルの加水分解をツキヨタケより単離された微量成分, dihydroilludin S (110) の構造研究に利用した⁴⁸⁾。(110) をアセチル化して得られるトリアセート (111) を隣接水酸基関与により部分加水分解すると, すでに illudin S (113) より誘

導されていた (112)⁴⁹⁾ に変換されることからその構造が確定した。illudin M (118) の全合成においても同様の部分加水分解を行っている⁵⁰⁾。重要中間体 (114)⁵¹⁾ はほぼ同じ環境の二個の OAc を含んでいるが, このうち 4-OAc のみ選択的に加水分解する必要があった。注意深く検討した最適条件は $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{OH}-\text{C}_6\text{H}_6$ の混合溶媒

中 KHCO_3 と 23°C , 30時間反応せしめるもので約 30% の収率で (115) を与えた。さらに (116) より (117) の段階でも隣接基関与による部分加水分解により好収量で (117) を生成している。水酸基効果はアルミナカラムによる還元反応でも見出された⁵²⁾。isoilludin S (119) および M (120) をエタノール中アルミナに 2 日間吸着させると, ケトンが還元されアルコール (121), (122) になる。しかし α -ケトールの OH がアセチル化された triacetylisoilludin S (123) ではこの還元反応が進まない

(119) $\text{R}_1=\text{OH}, \text{R}_2=\text{H}$
 (120) $\text{R}_1=\text{H}, \text{R}_2=\text{H}$
 (123) $\text{R}_1=\text{Ac}, \text{R}_2=\text{Ac}$

ことより, 隣接水酸基の存在が必要であることが示され, (119a) のような Meerwein-Ponndorf-Vale 型の還元機構を提出した。接触水素添加における隣接基効果は gibberellic acid の合成過程でみられるもので, (124) はこの反応で *cis/trans* を 15 : 85 の割合で生成するが,

(124) $\text{R}=-\text{COOCH}_3$
 (125) $\text{R}=-\text{CH}_2\text{OH}$

(125) ではこの割合が 95 : 5 と逆転する⁵³⁾。この差異は触媒表面と 9a 核間置換基の相互作用によるもので、前者では反撓、後者では吸着作用が働くものと考えられる。House ら⁵⁴⁾ は (127) の化合物の合成法としてヘキサン中、 $n\text{-BuLi}$ と Bu^tONa で処理し、そのあと CO_2 を吹込むことにより好収量で望ましいカルボン酸 (127)

を得ている。この場合には (126a) のようなメタル化を経てカルボニル化が起るものと説明されている。

3.2. カルボニル基関与 柿沢ら⁵⁵⁾ は tanshinone の合成において (128) に含まれる二個の OCH_3 のうち 14- OCH_3 のみが BCl_3 で切断され (129) を生成することを見出している。その理由として中間体 (128a), (128b)

のうち (128a) が生成し易いためとしている。

3.3. カルボキシ基関与 Stork ら⁵⁶⁾ は薄い NaOH または Na_2CO_3 水溶液で温めると α -bromocamphoric anhydride (130), bromonorcedrene-dicarboxylic acid (132) がそれぞれ (131), (133) に転換される反応にカルボキシラートの関与を考えている。これらはいずれもネオペンチルプロミド型であることから、(130) の

場合であれば (130a) のようなカルボキシラートアニオン

ンが Br の脱離により生成したカチオンを安定化していると解釈された。

4. アルカロイド

4.1. 水酸基関与 Kupchan ら⁵⁷⁾ は cevine (134) の立体構造の研究過程で 16-OH の立体配置について考察を行っている。すでに Rosenfelder⁵⁸⁾ は 16-OAc が塩基で異常にメタノリシスを受け易いことから α -equatorial configuration を仮定していた。しかしそのメタノリシスの速度は障害のないエステルをしのぐほど早く単なる equatorial OAc によるものとは考え難かった。Kupchan らは (135), (136) の化合物を誘導、これらの $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ に対する反応速度差を比較し、(136) が 16-エピマー (135) よりかなり遅いことより 16- β -OH を

推定した。この知見が Kupchan らの隣接基効果についての研究の発端となり、多くの研究報告がなされている。neogermitrine (137) の 7-OAc がコプロスタノールアセタートの 4200 倍の速度でメタノリシスを受ける

(137) $R_1, R_3 = H, R_2 = \alpha$ -methylbutyryl

(139) $R_1, R_2, R_3 = Ac$

(138) $R_1 = H, R_2 = \alpha$ -methylbutyryl

(140) $R_1, R_2 = Ac$

が、これは 7-OAc が 14 α -OH の隣接基効果のほか C-4 位のヘミケタール OH と水素結合を形成する最も良い位置にあり、分子内酸塩基両機能触媒作用 (137a) を受

(137a)

けているためである。したがって 4-OH の無い germine 3, 4, 7, 15, 16-ペンタアセタート (139) では 16-OAc のみ加溶媒分解された (140) を与えるだけである。同様の触媒作用は cevadine 誘導体 (141)~(144) の 16-OAc

(141)

rate ratio 1

(142)

40

(143)

(144)

rate ratio 1000

3000

の加溶媒分解にみられ、(143), (144) の場合は 20-OH のほかに三級窒素の関与を受けている⁶⁰⁾。両機能触媒作用を受けている (143) は全く隣接基効果のない (141) より 1000 倍、(144) では 3000 倍早く加溶媒分解され、N の関与のない (142) では (141) より 40 倍早く分解されるので、三級窒素の関与は 25 倍の速度増加をもたらすことになり、(143a) のような両機能触媒作用が働いているものとしている。

(143a)

Allen⁶¹⁾ はインドールアルカロイドにみられるエステ

(145)

(146)

(147)

(148)

(149)

ルの加水分解速度を測定し、その速度が立体配座の安定性と密接に関係していることを報告している。すなわち (145), (147), (148) では安定な立体配座をとっており隣接水酸基により容易に加水分解されるが、関与のない (146), (149) では遅くなっている。しかし methyl reserpate (150) では配座異性 (150a) の寄与も大きい加

水分解速度は増大している。

エステルと同様にアミドも隣接水酸基により加水分解を容易に受けている。cyclobuxin (151) を塩基により加

水分解すると (152) を与える⁶²⁾。20-N-Ac のみ分解されるのは 18-CH₃ と 20-CH₃ の反発が 20-α-アミノ基と 16α-OH を強制的に平行の位置に配向させるためである。なお cycloprotobuxoline のベンズアミドでも同様の報告がある⁶³⁾。tetrahydrosolasodine A の誘導体 (153) は 2% メタノール性カリで処理すると 3-OAc のみ加水

分解を受けた (154) が得られるが、(155) からは N-Ac の加水分解された化合物 (156) が好収量で得られている⁶⁴⁾。一方 (157) を 6-N-エタノール性塩酸で処理すると (158) を生成する。この際 (157a) で示されるような

中間体を経て進むと考えられるので、N-Ac の加水分解

においても関与基として OH が十分近づき得ることを示している。

筆者らはベニテングタケの毒成分ムスカリン (176) の合成過程でメチルエステル (161, OH/CO₂CH₃ *cis*) が (159, OH/CO₂CH₃ *trans*) より早くジメチルアミド化され、(162) を与えることを認めた⁶⁵⁾。その理由を最初

(159) X = -CO₂CH₃

(161) X = -CO₂CH₃

(160) X = -CON(CH₃)₂ (163)

(162) X = -CON(CH₃)₂

(159) の場合、CH₃ 基の立体障害と考えたが、この demethyl 体についても *cis* 化合物 (163) に加速作用のみられることから⁶⁶⁾、隣接水酸基効果のためであることが結論された。実際 (161) には IR で 3480cm⁻¹ に強い分子内水素結合が観察されるが、(159) では 3617cm⁻¹ に遊離の水酸基の吸収が現われていること、また deme-

thyl 体 (163) についてもアルカリ加水分解で加速作用がみられること⁶⁷⁾から支持される。水酸基と類似の効果を示すものにエノラートアニオンがある。Winterfeldt ら⁶⁸⁾はインドールアルカロイドの合成研究の際に 1,3-dicarbonyl 化合物, (164), (165) を先ず BF_3 で処理し

(164a) のようなエノラートの関与した錯化合物を形成し, この状態で NaBH_4 により還元を行い立体選択的に (166), (167) を得ている。

水酸基関与による立体選択性はエポキシドの還元的開環反応でもみられる。crinamidine 誘導体 (168) を LiAlH_4 で還元すると普通に予想される axial アルコール

(170) を得るが, crinamidine (169) の還元では equatorial アルコール (171) を生成する⁶⁹⁾。これは (169a) のような遷移状態を経て進むと理解されている。還元における隣接水酸基効果はストリキニンの全合成の中で α -ピリドンのジヒドロピリドンへの転換でも示されている⁷⁰⁾。

4.2. メトキシ基関与 Lewis ら⁷¹⁾はテバイン誘導体の鎮痛作用を調べるため種々の化合物を合成しているが, その過程でジエステル (172) を CH_3MgI と反応させると γ -ラクトン (173) を生成することを報告してい

るが, この場合も OCH_3 とカルボニル基に試薬が配位して, 選択的に反応が進むと考えられる。

4.3. カルボキシ基関与 松本ら⁷²⁾はムスカリン (176) の立体選択的合成の中でカルボキシ基関与を用

いた。ブロムラクトン (174) を水溶液中 160°C に 1 時間加熱するとカルボキシラートアニオン (174a) の関与した経路でムスカリン前駆物質 (175) が得られる。(174) を直接ジメチルアミンで処理した場合には (174b) のように関与基がないので $\text{S}_\text{N}2$ 反応が起りアロムスカリンの前駆体が得られている。

4.4. エステル基関与 DL-ajmalicin の合成過程で中間体 (177) を接触水素化すると (178) を, NaBH_4

で還元すると (179) を選択的に生成することが明らかとなった⁷³⁾。この選択性の原因は水素添加の場合では (177a) の形でHの攻撃を受けるのに反し、NaBH₄ の還元では塩基条件下で行うため、(174b) のようなケトンとエステルの相互作用により上からのHの攻撃を伴い (179) を生成する。

4.5. アミノ基関与 中野ら⁷⁴⁾は cyclomicrophylline A のアセチル化で得られるジアセタート (180) をメタノール水溶液と還流するだけで2個のアセタートが加水分解されるが、これは (180a) のようなアミノ基の

求核関与によるものと説明している。三級窒素の関与する反応例は anisomycin の加水分解⁷⁵⁾、キニン、キノジンの合成⁷⁶⁾、テバインのオクタヒドロインドールへの転換⁷⁷⁾などでみられる。

4.6. アミド基関与 岸ら⁷⁸⁾は sporidesmine A の全合成の過程で (181) を直接金属水素化物でケトンの還元を試みたが未反応に終わった。しかし (181) を加水分解して得られる (182) を還元したところ (183) を生成し

た。これは明らかにアミド N-H の関与によるもので、還元剤との間に試薬が配位した後、立体的に好ましい方向から hydride transfer を受けたものと解釈される。

5. アセトゲニンなど

5.1. 水酸基関与 Read ら⁷⁹⁾は juglon epoxide (184) を1当量の NaBH₄ で還元すると位置ならびに立体選択的に (185) を与えることを報告している。位置選択的に還元される理由は (184) のフェノール性水酸基に試薬の配位した中間体 (184a) が生成するためである。

立体選択性の現われる原因はエポキシドが O-axial の立体配座をとると仮定すると、立体的、電子的にもエポキシドの反応側からの攻撃が有利となるためである。同様の理由で dehydromycochrysone (186) は NaBH₄ により還元を受け mycochrysone (187) を再生し⁸⁰⁾、位置ま

たは立体異性体は得られない。Read ら⁸¹⁾はさらに *A. terreus* の変種株より単離された代謝産物 terremutin (188) の合成を同様の手法により行っている。terremutin はすでに Miller⁶²⁾により構造 (189) が提出されていたものである。Read らは抗菌性物質 terreic acid (190)⁶³⁾を2当量の NaBH₄ で還元するとフェノール性水酸基の

隣接基効果により主生成物として Miller の提出していた terremutin (189) を与えると予想した。実際には主生成物は terremutin と一致せず副生成物 (188) が一致したため、Miller の構造式 (189) が否定され、訂正式 (188) が提出されるに至った。terremutin と同様に高度に酸素化された天然シクロヘキサン誘導体に属する化合物に epoxydon (191) が知られている。epoxydon は抗腫瘍性物質として Closse ら⁸⁴⁾、赤クロバターの植物毒と

して坂村ら⁸⁵⁾によりそれぞれ独立に単離された化合物である。epoxydon の合成は立体異性体の生成する可能性はあるが phyllostine (192) の 4-CO のみ還元すれば達

成されると考え、筆者らは (192) のピラニルエーテルを約 1 当量の NaBH_4 で還元した⁸⁶⁾。生成物は (193) のような epoxydon の異性体であることが確認され、結局 (192a) のような隣接基効果を受けた中間体を経て還元が進むものと考えられる。それ故 (195) を phyllostine

(192) より誘導し、この 1-OAc のみを 7-OH の隣接基関与を利用して THF- CH_2OH -水 (5:3:2) の混合溶媒中 KHCO_3 により位置選択的に加水分解し (196) を得た。

なお (194) のピラニル基を強い条件で除去すると水酸基関与によりアシル基転位を起し (197) を生成するので、この経路でも (191) を好収量で合成し得る⁸⁷⁾。隣接水酸基効果は筆者らの senepoxyde (200)⁸⁸⁾, crotepoxide (201)⁸⁹⁾ の合成に際しても極めて有効であった。senepoxyde (200) は Polonsky ら⁹⁰⁾ により単離構造決定された化合物であり、crotepoxide (201) は Kupchan ら⁹¹⁾

により抗腫瘍性物質として単離されたものである。Diels-Alder 反応により誘導された (198) の水酸基の隣接基効果を利用して NaBH_4 で還元すると、(198a) の遷移状態を経るため (198) の二個のカルボニルのうちの一方のみが還元を受けジオール (199) を生成する。この反応で (198) の水酸基に対し反対側から hydride の攻撃を受けるのはこの化合物の *endo* 構造によるものと解釈される。(199) は逆 Diels-Alder 反応⁹²⁾を経て数段階で senepoxyde (200), crotepoxide (201) へ誘導されている。

5.2. エステル基関与 エステル基関与を伴うシキミ酸 (204) の合成が二、三報告されている。まず Raphael ら⁹³⁾ は *trans, trans*-1, 4-ジアセトキシブタジエンとアクリル酸との Diels-Alder 付加物を出発原料として (202) を合成した。このものの立体配座は (202a) また

は (202b) の二つが考えられるが、非結合置換基の相互作用の少ない (202a) が安定形と考えられる。この形で 6-OAc が C-1 水素と容易にトランス脱離を起すものと予想された。実際にはこの脱離はかなり強い条件でしか

起らず, MgO_2 を触媒として 290°C に加熱することにより 80% の収率で進行した。一方 Smissman ら⁹⁴⁾ はアクリル酸メチルを Diels-Alder 反応に使う以外は全く Raphael らと同様の方法で (202) に相当する化合物を合成しているが, (205) の立体構造を与えている。その根拠として (205) が塩基と処理しても容易に脱離反応を起こさないこと, しかし熱によって *cis* 脱酢酸を起し (203) を生成することなどをあげている。その後 Raphael らの構造 (202) は NMR により正しいことが確認されるに至ったので⁹⁵⁾, Smissman ら⁹⁶⁾ は (202) の熱分解の際 (202c) のような隣接エステル基関与によりトランス脱離が起るものと解釈した。その証明として (206)~(209) の化合物を合成し, 脱離反応を行っている。(206)~

(208) の化合物では舟型-椅子型の両立体配座を高温でとり得るため脱離反応生成物はいくつかのオレフィンの

混合物となったが, (209) では equatorial CH_3 があるため丁度 (202) がアセトナイドの 5 員環で固定されているように rigid な構造となり, (202c) で示したようなエステルの隣接基関与を受け 95% の高収率で α, β -不飽和エステル (210) を与えている。

Grewe ら⁹⁷⁾ の O_5O_4 など高価試薬を用いないシキミ酸の簡便合成法もエステルの隣接基効果を巧みに利用したものである。図示した経路で合成した臭素化合物 (211) を酢酸中, 酢酸水銀で処理する通常のアセトリシスでは

(211a) のような隣接基関与を受けた後, 臭素と同じ側からアセチル化が起るのでエビシキミ酸が得られるはずである。しかし上記条件下で水を少量含ませた Winstein の条件下⁹⁷⁾ では (211a) のまま加水分解を受けるのでシキミ酸が得られると予想される。実際に当量の水を含む酢酸中酢酸銀と処理した後, メタノール性塩酸でエステル化すると, シキミ酸メチルが得られている。Grewe ら⁹⁸⁾ はさらにトリアセチル 4-エビシキミ酸メチル (213) をフッ化水素酸で処理して容易にシキミ酸に異性化する

反応を見出している。このエピ化は Fletcher ら⁹⁹⁾の提出した機構で (213a) $\rightleftharpoons$ (213b) のように隣接基関与を伴い進むと考えられるが、天然物から誘導した光学活性トリアセチルシキミ酸メチルを同条件下で処理して得られる平衡混合物から単離された 4-エピシキミ酸は光学不活性であることから、上記機構だけでは説明できない。この点については (213c) のように C-3 に生成するカチオンが共鳴により安定化された後、転位が起る隣接基関与を考えることにより説明できるとしている。なおこの分野での合成については筆者の解説¹⁰⁰⁾があるので併せて参照していただきたい。

おわりに

本稿では一般有機反応でいわれている隣接基効果の中でも置換基の関与による反応の選択性に重点を置いたため、分子内求核置換反応のような置換基自身が反応してしまう例はほとんど除外したし、また関与基もシグマ結合、二重結合、三重結合などの関与する反応もすでに biogenetic type synthesis¹⁰¹⁾ として広く紹介されているのでとり上げなかった。そのためかなり偏った内容となったが、この方面に興味をいだいておられる方々の一助となれば幸いである。なお一般有機反応¹⁰²⁾、および糖分野¹⁰³⁾での隣接基効果についてはすでに総説があるので参照願いたい。最後に本文に引用した筆者らの研究につきご指導ご助言いただいた北海道大学理学部松本毅教授、同農学部坂村貞雄教授に厚く感謝致します。

(昭和50年10月13日受理)

文 献

- 1) S. Winstein, *Bull. Soc. Chim. France* **1951** 18C 55
- 2) S. Winstein, R.E. Buckles, *J. Amer. Chem. Soc.* **64** 2780 (1942)
- 3) M.L. Bender, *J. Amer. Chem. Soc.* **79** 1258 (1957)
- 4) H.B. Henbest, B.J. Lovell, *J. Chem. Soc.* **1957** 1965
- 5) S.M. Kupchan, P. Slade, R.J. Young, G.W.A. Milne, *Tetrahedron* **18** 499 (1962)
- 6) C.W. Shoppee, N.W. Hughes, R.E. Lack, *J. Chem. Soc. (C)* **1968** 786
- 7) R.T. Blickenstaff, K. Atkinson, D. Breaux, E. Foster, Y. Kim, G.C. Wolf, *J. Org. Chem.* **36** 1271 (1971); R.T. Blickenstaff, B. Orwig, *ibid.* **34** 1377 (1969); *ibid.* **32** 815 (1967)
- 8) D.N. Kirk, M.P. Hartshorn "Steroid Reaction Mechanisms" p. 53 (1968) Elsevier
- 9a) H.B. Henbest, R.A.L. Wilson, *J. Chem. Soc.* **1957** 1958
- b) R. Albrecht, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **40** 2216 (1957)
- 10) J. Joska, J. Fajkoo, F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **31** 298 (1966)
- 11) S. Greenfield, E. Glotter, D. Lavie, Y. Kashman, *J. Chem. Soc. (C)* **1967** 1460
- 12) T.H. Campion, G.A. Morrison, *Tetrahedron Lett.* **1968** 1
- 13a) G.M.L. Cragg, G.D. Meakins, *J. Chem. Soc.* **1965** 2054
- b) K.D. Bingham, G.D. Meakins, J. Wicha, *J. Chem. Soc. (C)* **1969** 510
- 14a) M. Mousseron-Canet, J.C. Guilleux, *Bull. Soc. Chim. France* **1966** 3858
- b) K.D. Bingham, T.M. Blaiklock, R.C.B. Coleman, G.D. Meakins, *J. Chem. Soc. (C)* **1970** 2330
- 15) J.M. Coxon, M.P. Hartshorn, C.N. Muir, *Tetrahedron* **25** 3925 (1969)
- 16) M. Mousseron-Canet, J.G. Guilleux, *Bull. Soc. Chim. France* **1966** 4165, 4171
- 17a) M. Mousseron-Canet, B. Labeeuw, J.C. Lanet, *Bull. Soc. Chim. France* **1968** 2125
- b) J.C. Lanet, M. Mousseron-Canet, *Bull. Soc. Chim. France* **1969** 1751
- 18) M. Neeman, T. Mukai, J.S. O'Grodnick, A.L. Rendal, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1972** 2300
- 19) D.H.R. Barton, Y. Houminer, *Chem. Commun.* **1973** 839
- 20) I.T. Harrison, R.J. Rowson, P. Turnbull, J.H. Fried, *J. Org. Chem.* **36** 3515 (1971)
- 21) M. Akhtar, S. Marsh, *J. Chem. Soc. (C)* **1966** 937
- 22) Y. Houminer, *J. Org. Chem.* **40** 1361 (1975)
- 23) T. Suda, S. Nozoe, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)* **8** 1128 (1960)
- 24) L.J. Chinn, B.N. Desai, J.F. Zawadzki, *J. Org. Chem.* **40** 1328 (1975)
- 25) G. Schneider, I. Weisz-Vincze, *Tetrahedron Lett.* **1975** 2115
- 26) M.E. Birckelbaw, P.W. Quesne, C.K. Wocholski, *J. Org. Chem.* **35** 558 (1970)
- 27) J.J. Bloomfield, S.L. Lee, *J. Org. Chem.* **32** 3919 (1967)
- 28) H. Hofmeister, H. Laurent, G.A. Hoyer, R. Wiechert, *Chem. Ber.* **107** 1235 (1974); H. Hofmeister, H. Laurent, R. Wiechert, *ibid.* **106** 2263 (1973)
- 29) S.M. Kupchan, S.P. Eriksen, M. Friedman, *J. Amer. Chem. Soc.* **88** 343 (1966)
- 30) G.S. Abernethy, Jr, M.E. Wall, *J. Org. Chem.* **34** 1606 (1969)
- 31) B.M. Trost, T.N. Salzmänn, *Chem. Commun.* **1975** 571
- 32) C.W. Shoppee,^{a)} J.E. Bellas, J.C. Coll, R.E.

- Lack, *J. Chem. Soc. (C)* **1969** 2734
- 33a) G. Lukacs, D.K. Fukushima, *J. Org. Chem.* **34** 2707 (1969)
- b) K. Ponsold, W. Preibisch, *J. Prakt. Chem.* **25** 26 (1964)
- c) G. Drefahl, K. Ponsold, *Chem. Ber.* **91** 271 (1958)
- 34) D.K. Fukushima, M. Smulowitz, J.S. Liang, G. Lukacs, *J. Org. Chem.* **34** 2702 (1969)
- 35) G. Lukacs, D.K. Fukushima, *J. Org. Chem.* **34** 2707 (1969)
- 36) T. Tsuji, T. Komeno, H. Itani, H. Tanida, *J. Org. Chem.* **36** 1648 (1971)
- 37) M. Narayanaswamy, V.M. Sathe, A.S. Rao, *Chem. Ind. (London)* **1969** 921
- 38) H. Hikino, N. Suzuki, T. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)* **15** 1395 (1967)
- 39a) Z. Rykowski, Z. Chabudzinski, *Roczniki Chem.* **43** 1427 (1969)
- b) J.M. Coxon, E. Dansted, M.P. Hartshorn, K.E. Richards, *Tetrahedron* **24** 1193 (1968)
- 40) J. Katsuhara, *Bull. Chem. Soc. Japan* **42** 2593 (1969)
- 41) P. Garside, T.G. Halsall, G.M. Hornby, *J. Chem. Soc. (C)* **1969** 716
- 42) G.V. Pigulevskii, G.V. Markina, *Dokl. Akad. Nauk S.S.S.R.* **63** 677 (1948)
- 43) H.E. Simmons, R.D. Smith, *J. Amer. Chem. Soc.* **81** 4256 (1959)
- 44) W.G. Dauben, A.C. Ashcraft, *J. Amer. Chem. Soc.* **85** 3673 (1963)
- 45) E. Wenkert, D. Bergess, *J. Amer. Chem. Soc.* **89** 2507 (1967)
- 46) D.H.R. Barton, C.F. Garbers, D. Giacomello, R.G. Harvey, J. Lessard, D.R. Taylor, *J. Chem. Soc. (C)* **1969** 1050
- 47) S.M. Kupchan, R.M. Schubert, *Science* **185** 791 (1974)
- 48) A. Ichihara, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1969** 3965
- 49) T. Matsumoto, H. Shirahama, A. Ichihara, Y. Fukuoka, Y. Takahashi, Y. Mori, M. Watanabe, *Tetrahedron* **21** 2671 (1965)
- 50) T. Matsumoto, H. Shirahama, A. Ichihara, H. Shin, S. Kagawa, F. Sakan, *Tetrahedron Lett.* **1970** 1171
- 51) T. Matsumoto, H. Shirahama, A. Ichihara, H. Shin, S. Kagawa, N. Ito, T. Hisamitsu, T. Kamada, F. Sakan, K. Saito, S. Nishida, *Tetrahedron Lett.* **1968** 1925
- 52) A. Ichihara, T. Matsumoto, *Bull. Chem. Soc. Japan* **47** 1030 (1974)
- 53) H.W. Thompson, *J. Org. Chem.* **36** 2577 (1971)
- 54) H.O. House, T.M. Bare, W.E. Hanners, *J. Org. Chem.* **34** 2209 (1969)
- 55) M. Tateishi, T. Kusumi, H. Kakisawa, *Tetrahedron* **27** 237 (1971)
- 56) G. Stork, R. Breslow, *J. Amer. Chem. Soc.* **75** 3292 (1953)
- 57) S.M. Kupchan, W.S. Johnson, *J. Amer. Chem. Soc.* **78** 3864 (1956)
- 58) W.J. Rosenfelder, *J. Chem. Soc.* **1954** 2638
- 59) S.M. Kupchan, S.P. Eriksen, M. Friedman, *J. Amer. Chem. Soc.* **88** 343 (1966)
- 60) S.M. Kupchan, S.P. Eriksen, Y.T.S. Liang, *J. Amer. Chem. Soc.* **88** 347 (1966)
- 61) M.J. Allen, *J. Chem. Soc.* **1960** 4904
- 62) K.S. Brown, Jr., S.M. Kupchan, *J. Amer. Chem. Soc.* **86** 4424 (1964)
- 63) S.M. Kupchan, R.M. Kennedy, W.R. Schleigh, G. Ohta, *Tetrahedron* **23** 4563 (1967)
- 64) G. Adams, K. Schreiber, *Chem. Ber.* **99** 3173 (1966)
- 65) H. Maekawa, A. Ichihara, T. Matsumoto, *Bull. Chem. Soc. Japan* **38** 1161 (1965)
- 66) A. Ichihara, T. Yamanaka, T. Matsumoto, *ibid.* **38** 1165 (1965)
- 67) T. Yamanaka, A. Ichihara, K. Tanabe, T. Matsumoto, *Tetrahedron* **21** 1031 (1965)
- 68) E. Winterfeldt, J.M. Nelke, T. Korth, *Chem. Ber.* **104** 802 (1971)
- 69) H.M. Fales, W.C. Wildman, *J. Org. Chem.* **26** 181 (1961)
- 70) R.B. Woodward, M.P. Cava, W.D. Ollis, A. Hunger, H.U. Daeniker, K. Schenker, *J. Amer. Chem. Soc.* **76** 4749 (1954); *Tetrahedron* **19** 247 (1963)
- 71) J.W. Lewis, W.I. Rushworth, *J. Chem. Soc. (C)* **1970** 560
- 72) T. Matsumoto, A. Ichihara, N. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1968** 1989; *Tetrahedron* **25** 5889 (1969)
- 73) E. Winterfeldt, A.J. Gaskell, T. Korth, H.E. Radung, M. Walkowiak, *Chem. Ber.* **102** 3558 (1969)
- 74) T. Nakano, S. Terao, *J. Chem. Soc.* **1965** 4512
- 75) K. Butler, *J. Org. Chem.* **33** 2136 (1968)
- 76) J. Gutzwiller, M.R. Uskokovic, *Helv. Chim. Acta* **56** 1494 (1973)
- 77) M. Mokotoff, *J. Org. Chem.* **33** 3556 (1968)
- 78) Y. Kishi, S. Nakatsuka, T. Fukuyama, M. Havel, *J. Amer. Chem. Soc.* **95** 6493 (1973)
- 79) A. Rashid, G. Read, *J. Chem. Soc. (C)* **1969** 2053
- 80) G. Read, A. Rashid, L.C. Vining, *J. Chem. Soc. (C)* **1969** 2059
- 81) G. Read, V.M. Ruiz, *J. Chem. Soc. (C)* **1970** 1945
- 82) M.W. Miller, *Tetrahedron* **24** 4839 (1968)
- 83) J.C. Sheehan, W.B. Lawson, R.J. Gaul, *J.*

- Amer. Chem. Soc.* **80** 5536 (1958)
- 84) A. Clossé, R. Mauli, H.P. Sigg, *Helv. Chem. Acta* **49** 204 (1966)
- 85) S. Sakamura, H. Niki, Y. Obata, R. Sakai, T. Matsumoto, *Agr. Biol. Chem.* **33** 698 (1969)
- 86) A. Ichihara, K. Oda, S. Sakamura, *Tetrahedron Lett.* **1972** 5105
- 87) A. Ichihara, K. Oda, S. Sakamura, *Agr. Biol. Chem.* **38** 163 (1974)
- 88) A. Ichihara, K. Oda, M. Kobayashi, S. Sakamura, *Tetrahedron Lett.* **1974** 4235
- 89) K. Oda, A. Ichihara, S. Sakamura, *Tetrahedron Lett.* **1975** 3187
- 90) F. Hollands, D. Becher, J. Gaudemer, J. Polonsky, N. Ricroch, *Tetrahedron* **24** 1633 (1968)
- 91) S.M. Kupchan, R.J. Hemmingway, R.M. Smith, *J. Org. Chem.* **34** 3898 (1969)
- 92) A. Ichihara, M. Kobayashi, K. Oda, S. Sakamura, *Tetrahedron Lett.* **1974** 4231
- 93) R. McCrindle, K.H. Overton, R.A. Raphael, *J. Chem. Soc.* **1960** 1560
- 94) E.E. Smissman, J.T. Suh, M. Oxman, R. Daniels, *J. Amer. Chem. Soc.* **84** 1040 (1962)
- 95a) R. McCrindle, K.H. Overton, R.A. Raphael, *Tetrahedron Lett.* **1968** 184
- b) R.K. Hill, G.R. Newkome, *Tetrahedron Lett.* **1968** 1851
- c) E.E. Smissman, J.P. Li, *Tetrahedron Lett.* **1968** 4601
- 96) E.E. Smissman, J.P. Li, M.W. Greese, *J. Org. Chem.* **35** 1352 (1970)
- 97) R. Grewe, I. Hinrichs, *Chem. Ber.* **97** 443 (1964)
- 98) R. Grewe, S. Kersten, *Chem. Ber.* **100** 2546 (1967)
- 99) J. Hedgley, H.G. Fletcher, *J. Amer. Chem. Soc.* **83** 3726 (1962), **85** 1615 (1963), **86** 1576 (1964)
- 100) 市原耿民, 農化 **49** 77 (1975); 市原耿民, 坂村貞雄, 化学と生物 **14** 78 (1976)
- 101) 最近の総説としてたとえば加藤忠弘, 熊沢智, 有合化 **33** 223 (1975)
- 102) B. Capon, *Quart. Rev. (London)* **19** 45 (1965)
- 103) L. Goodman, *Advan. Carbohydrate Chem.* **22** 109 (1967)

次 号 予 定

総 説

o-キノン型化合物の化学	岡	崎	廉	治
クロロアルカンの化学	篠	田	清	徳
強酸中の呈色反応機構	高	田		純

報 文

アミノ酸を原料とする 6,7-ベンゾモルフェンの合成 (第4報)	玉	置	健	太 郎ら
--	---	---	---	------

ノ ー ト

N, N'-ジシクロヘキシルホルムアミジンからの N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドの合成	古	元	貞	好
---	---	---	---	---

技術発達史

無水マレイン酸製造法の進歩	伊	藤	正	雄
---------------------	---	---	---	---

業界情報

染料工業界の動向	種	田	又	朗
----------------	---	---	---	---

新しい反応

協会記, 他