α -Diketone Monothioketal 基の開裂反応を利用する アルカロイドの合成

高野 誠 一*・小笠原 国 郎*

Alkaloid syntheses through the Cleavage of α -Diketone Monothioketals

Seiichi TAKANO* and Kunio OGASAWARA*

Recent synthetic works on the alkaloids including emetine, tabersonine, quebrachamine, vincamine, eburnamine, velbanamine, 4 α -, and 4 β -dihydrocleavamine, through the cleavage of cyclic α -diketone monothioketal intermediates are reviewed. Formations and synthetic utilities of α -diketone monothioketal are also briefly reviewed.

はじめに

α -Diketone monothioketal 基の有機合成化学的な有用性が初めて認識されたのは 1957 年に Woodward ら、および Barton らによって発表された lanosterol (6) の全合成¹⁾ においてであるが、その後さらに Woodward によって colchicine (11) の全合成²⁾ においても利用されたものの、この基に秘められたよりすぐれた機能が明らかにされたものは近年に至ってからである。

すなわち 1969 年に Marshall および Roebke はこの基の特性に着目して non oxidative な ketone transposition 法³⁾ を確立したがさらに cyclic α -diketone monothioketal 誘導体の場合には hydroxide ion によって容易に環開裂を起こし ω -carboxyl thioacetal 誘導体を形成する事実を見出している^{4, 5, 6)}。これは 1 個の cyclic なケトン基を足場にいわゆる酸化剤を用いることなく、同一分子内にカルボキシル基と latent なアルデヒド基とを有する化合物形成の可能性を意味するもので、当時筆者らが模索していた Aspidosperma および Iboga 型インドールアルカロイドの multifunctional な非トリプタミン部分の合成に有効な手段を提供してくれるものと考え、検討を開始した。特に cyclic α -diketone monothioketal 基の開裂によって形成される thioketal 基が、formyl 基としての

み機能するばかりでなく、carbonyl anion⁷⁾ としての機能により acyl 基形成の足場にもなり、さらに Raney nickel による脱硫反応と組合せて alkyl 基導入の基盤としても活用できる点に着目した。われわれの検討中、 α -diketone monothioketal 基の開裂反応は Trost らによっても注目され歪みの大きい 4 員環ケトン誘導体に適用されて別の発展をもたらしており^{8, 9, 10)}、またこの反応の発見者である Marshall らもこれを key step に用いて vernolepin モデル化合物の合成を行なっている¹¹⁾。

本総説では α -diketone monothioketal の化学を有機合成化学的な立場から概観すると共に、筆者らの試みた cyclic α -diketone monothioketal 基の開裂反応を利用するアルカロイドの合成についてこれまでの結果をまとめた。

1. α -Diketone Monothioketal 基の形成

1.1. 活性メチレン基の dithioalkyl 化

1.1.1. α -Hydroxymethylene 中間体を経る方法 活性メチレン化合物を α -hydroxymethylene 体として活性化し、ついで酢酸カリウム等の弱塩基存在下に thioalkyl 化剤を反応させることにより α -diketone monothioketal 体とする方法である。この際 thioalkyl 化剤としては alkyl thiosylate^{1, 2, 12, 13)}、alkyl sulfonyl halide¹⁴⁾ あるいは alkyl thiocyanate¹⁵⁾ などが用いられ、1,2-bis-または 1,3-bisthioalkyl 化剤を用いるとそれぞれ 5 員環 (dithiolane) および 6 員環 (dithiane) thioketal 基を有する α -diketone monothioketal 誘導体が得られる。しか

* 東北大学薬学部薬品合成化学教室 ()

* Pharmaceutical Institute, Tohoku University ()

Chart 1

シアルデヒド類¹⁴⁾や β -diketone類¹⁶⁾のような、より活性なメチレン基を持つ化合物は α -hydroxymethylene中間体を経由することなく直接 α -diketone monothioketal体に変換することも可能である。

1.1.2. Enamine 中間体を経る方法 ケトン体を一たんピロリジンエナミン^{12,17)}としてからトリエチルアミンの存在下に alkyl thiosylate と反応させるこの方法は前述の方法と共に簡便なすぐれた方法であり、特に cyclic な thioketal 基を有する α -diketone monothioketal基を形成するのに好適である。

Chart 2

1.1.3. Dithiane Anion を経由する方法 α -Diketone monothioketal 基の開裂反応を前提として述べているので、本反応は型式上逆反応を意味することになるが、いわゆる Corey-Seebach 反応^{7,18)}として知られるもので、dithiane anion に過剰の acyl 化剤や芳香族ニトリル体作用させることにより対応する α -diketone monothioketal 体に誘導する方法である。

Chart 3

1.1.4. Ketene Dithioketal を経る方法 Glyoxylic acid thioacetal acid chloride をトリエチルアミンによって脱塩化水素して得られる ketene dithioacetal と cyclopentadiene との [2+2] 付加による2環性 α -diketone monothioketal の生成が唯一の報告¹⁹⁾であり、むしろ特殊

Chart 4

な例であるが適当な反応性を持つ化合物を選ぶならば ketene dithioacetal を α -diketone monothioketal の synthon として使用することも可能であり、合成化学的な利用が期待できる。

1.1.5. Pyruvic Acid Dithioketal を経る方法

Pyruvic acid dithioketal 誘導体に対して Grignard 試薬を反応させることにより α -diketone monothioketal 体を得る方法である²⁰⁾。

Chart 5

1.1.6. Furfural Thioacetal 誘導体の加水分解による

方法 実施例が少なく、さらに検討を要するが 5-methylfurfural ethylene thioacetal は酸性条件下で加水分解することにより α -diketone monothioketal 基を持つ、1,4-diketone 体を容易に生成する²¹⁾。

Chart 6

1.2. α -Diketone Monothioketal 基を利用した合成

1.2.1. Lanosterol の合成 Woodward ら、および Barton らは lanosterol (6) の全合成においてカルボニル基に隣接する2個のメチレン基のうち、より活性なメチレン基を保護する目的で α -diketone monothioketal 中間体を経由する経路を採用している。すなわち cholest-5-en-3-one (1) より α -hydroxymethylene 中間体 (2)

Chart 7

を経て得た α -diketone monothioketal 体 (3) をメチル化し、4,4-dimethyl 体 (4) としてから Raney nickel によって脱硫し、lanosterol (6) に必要な 4,4-dimethyl 中間体 (4) を合成している。この際 thioketal 基は活性メチレンの保護基として、あるいは methyl 基導入のための regio-control element として機能していることになる。

1.2.2. Colchicine の合成 Woodward が行なった colchicine (11) の全合成²⁾ においては活性メチレンをカルボニル基に変換するための酸化剤として機能している。すなわちケトン体 (7) より α -hydroxymethylene 中間体 (8) を経て形成させた α -diketone monothioketal 体 (9) を水銀塩の存在下に加水分解し、 α -diketone 体 (10) とすることによって colchicine に必要なカルボニル基の導入を行なっている。

1.2.3. 1,2-Ketone Transposition Marshall ら³⁾ は、Woodward が colchicine (11) の合成において利用した活性メチレンのいわゆる“非酸化的な手段による酸化”という点に着目して α -diketone monothioketal 基の thioketal 基を、保護されたカルボニル基とみなし、カルボニル基の還元を行なった後に thioketal 基を加水分解することによってケトンに変換したが、この手法は結果的にカルボニル基を 1,2-移動させたことを意味するものである。

すなわちケトン体 (12) から α -hydroxymethylene 体を経由して α -diketone monothioketal 体 (13) を得、カルボニル基を還元し、2 級アルコール (14)、ついでアセテート体 (15) としてから脱 thioketal 化し、ケトアセテート体 (16) に変換後、Birch 還元が付することによりカルボニル基の 1,2-移動したケトン体 (17) を得る方法である。この際工程数が長びくのは α -diketone mono-

thioketal 基が強塩基性条件下で安定ではなく Wolff-Kishner 還元等が適用できないためである。

2. α -Diketone Monothioketal 基の開裂

2.1. 開裂の方法

2.1.1. Sodium Methoxide による開裂 Marshall ら⁴⁾ によって最初に行なわれた α -diketone monothioketal 基の開裂の際にとられた条件であり、 α -diketone monothioketal 体 (18) が DMSO 中過剰の sodium methoxide によってチオアセタール-カルボン酸 (21) に 74% の収率で変換されている。

この際、可能なメカニズムとしてモノアニオン体 (19) および (20) を経由する機構が最初考えられたが無水条件にもかかわらずカルボン酸 (21) のみが形成される点が説明できなかった。結果的には、後の実験によって、混在する微量の水分により反応が進行した Haller-Bauer 型²²⁾ 反応によるものであることが判明したが、無水反応に最も好ましくない水の混在が本開裂反応の発見の端緒となったことは極めて興味深い。しかしながら歪みの大

きい4員環 α -diketone monothioacetal 体では水の存在なしに容易に開裂反応が起こる⁸⁻¹⁰⁾。

2.1.2. Hydroxide Ion による開裂^{5,6)} Marshallらは2.1.で述べたように α -diketone monothioacetal 基が, methoxide ion を用いたにもかかわらずカルボン酸のみが生成する点に注目し, 検討を行なった結果, 開裂反応には水の存在が必須であることを発見した。すなわち hydroxide ion がカルボニル基に求核付加して生成する

mono anion hydroxide体(22)がさらに過剰の塩基によって dianion 体 (23) となり, これが Haller-Bauer型開裂反応²¹⁾の機構によって開裂するとしており, この機構によればカルボン酸 (21) の直接的な生成が容易に説明できる。反応条件として Haller-Bauer 反応の条件(NaOBu^t - NaOH - $^t\text{BuOH}$ - Et_2O)を用いると α -diketone monothioacetal 体 (18) が定量的にチオケタール-カルボン酸 (21) に変換されることも明らかになった⁵⁾。実際には Haller-Bauer 反応条件のような複雑な塩基と溶媒の組合せを用いることなく, 単に *tert.* butanol 水中酸化カリウムと加温することによって好収率で開裂体を得る方法が確立されている⁶⁾。

2.1.3. Dianion 中間体を経ない開裂 2.1.2.で述べたように α -diketone monothioacetal 基の開裂は一般に Haller-Bauer 型の dianion 中間体を経て進行するが β -diketone 誘導体のように極めて活性なメチレン基を有する化合物はメタノール中で単に propane-1,3-

dithiosylate と加熱するだけで thioacetal 基の形成と開裂が一挙に起こり α -ketothioacetal 誘導体を生成する¹⁹⁾。この開裂においては cyclic な diketone 体 (25) の場合, メチルエステル体 (28) が得られることからモノアニオン中間体 (27) を経て開裂が起こるものと考えられる。この反応においては開裂体中の dithiane 基が, より酸性度の強い水素を保持しているのでアルキル化あるいはアシル化が容易であり合成化学的に極めて有用性が高い。

2.2. α -Diketone Monothioacetal 基の開裂におよぶ影響

2.2.1. 環状ケトンの ring size による影響 実施例が少なく断定的に述べることはできないが4員環の α -diketone monothioacetal は環の歪みにより容易に開裂す

4員環ケトン: Chart 13

5員環ケトン:

6員環ケトン:

7員環ケトン:

ら⁸⁻¹⁰⁾。この場合メトキシジイオンを用いるとメチルエステル体を形成するので mono anion 中間体を経るものと考えられる。5 員環以上の場合は Haller-Bauer 型反応によって開裂するものと思われる。以下に実施例を示す。

2.2.2. Thioketal 基の影響 非環性の thioketal 基を有する α -diketone monothioketal 体の方が対応する環状 thioketal 基を有するものよりも開裂しやすい結果が得られているが実施例が少ないので現段階においては断定はできない。

Chart 14

また開裂反応においては thioketal 基の ring size による影響が大きい。すなわち 6 員環 thioketal (dithiane) を持つ α -diketone monothioketal 体は 2.2.1. で示したように容易に開裂反応が起こるのに対して、対応する 5 員環 thioketal (dithiolane) を有する化合物は好結果が得

Chart 15

られなかったり²¹⁾異常成績体を与える。ここで興味あることは (50) および (53) より *o*-mercaptophenol 体 (51) および (54) の生成である。特に後者の場合は 70% の収率で 4-hydroxy-3-mercaptobenzoic acid (54) を生成するので合成化学的にも利用できる反応であると考えている。生成の機構として chart に示すルートを一応推定しているが明らかな根拠はない。

Chart 16

2.2.3. 開裂におよぼす立体的影響 Marshall ら⁹⁾は 6 員環 α -diketone monothioketal 基の開裂反応において共役二重結合が存在したり、カルボニル基の α 炭素上に 2 個のメチル基が存在したりする場合には反応が進行しないことを見出している。また 7 員環ケトンにおいては非共役二重結合の存在は開裂反応のさまたげにならないことも指摘しているが、実施例が少なく今後の検討が待たれる。

Chart 17

3. α -Diketone Monothioketal の開裂反応を利用する天然物の合成

α -Diketone monothioketal の開裂反応は発見以来日も浅く、したがってこれを利用した天然物の合成例は少ないが筆者らの現在までの結果を述べる前にこれまで行なわれた Trost ら^{8),9)} の methyl deoxypodocarpate (73) および Marshall ら¹¹⁾ による vernolepin (74) のモデル化合物 (84) の合成について概略を述べてみたい。

3.1. Methyl Deoxypodocarpate の合成 Trost らは自らが開発した cyclobutanone 合成法^{10),27)} の応用の一環として A/B 環系の *cis/trans* 混合物 (66) より cyclobutanone 環を含む A/B *trans* の 4 環性化合物 (68) が立体特異的に生成されることを利用し、これより enamine (69) を経て α -diketone monothioketal 体 (70) を製し、これを sodium methoxide によって開裂、定量的に dithiane-ester 体 (71) を得、これを Fetizon ら²⁸⁾ の見出した加水分解法、すなわち含水アセトニトリル中ヨウ化メチルと加熱する方法に付して、定量的にアルデルヒド体 (72) に変換し、ついで Wilkinson 触媒²⁹⁾ による脱カルボニル反応^{30),31)} をおこない、resin acid³²⁾ の合成に必要な *trans* A/B 環を有する 3 環性エステル体 (73) を立体特異的に合成している。 α -Diketone monothioketal 開裂反応は A/B 環系立体化学の制御には関与していないが、Trost の見出した cyclobutanone 環形成の際にもたらされる立体特異性をこの開裂法と組合わせて、従来法の困難点を解決した点で興味深い。

Chart 18

3.2. Vernolepin モデルの合成

Marshall ら³⁹⁾ は自らの見出した α -diketone monothioketal の開裂反応によって抗腫瘍性セスキテルペンラクトンである vernolepin (74)^{33),34)} の基本骨格、*cis*-2 環性ビニルラクトン体 (84) の合成を行なっている。Vernolepin (74) 合成上の困難な点は末端ビニル基の導入および *trans*- γ -lactone 環の形成にあると考えられるが、Marshall らは前者を α -diketone monothioketal 基の開裂反応を利用することにより解決している。

Chart 19

すなわち入手容易な A/B *trans* hydroxy ketone 体⁴⁰⁾ (75) を mixed acetal 体 (76) として水酸基を保護⁴¹⁾ し、 α -hydroxymethylene 体を経由して α -diketone monothioketal 体 (77) とし、ついで水酸化カリウム⁶⁾ を用いて開裂させたのち、直ちに塩酸性とすることによって保護基の脱離とラクトン化をおこない A/B *cis* lactone-dithiane 体 (78) を得ている。ここで 6 員環ラクトンが形成されたことになるが、続く dithiane 基の vinyl 基への変換はつぎのようにして行なわれた。まず methyl fluorosulfonate によって sulfonium 塩 (79) とし、これを塩基性加水分解後、塩酸性としてカルボン酸を得、*p*-トルエンスルホン酸の存在下に benzene 中脱水して vinylsulfide-lactone 体 (82) に誘導している。これを酢酸エチル中であらかじめ加熱して不活性化した W-2 Raney

nickel とアセトン中加熱することにより、2重結合を還元することなく脱硫を行ない vinyl lactone 体 (83) を得ている。この lactone 体 (83) はすでに Grieco ら⁴⁴⁾、および Heathcock ら⁴⁵⁾ によって別途に合成されており、さらに前者⁴⁴⁾ によって α -methylenelactone 体 (84) に変換されているので、ここに当初の目的が達成されたことになる。

3.3. アルカロイドの合成 α -Diketone monothioketal 基の開裂反応を合成過程にとりいれたアルカロイドの合成は現在までのところ見当らないので、本節では筆者らのこれまで行なった結果についてのべる。これまで実施した α -diketone monothioketal 基の開裂によって形成される dithiane 基の利用の試みは、latent なメチル基として、latent な formyl 基として、さらに latent な acyl anion としての3種類で、このうちの前2者の適用に成功しているにすぎないが、この間に得られた知見を紹介したい。

3.3.1. Emetine の合成⁴⁶⁾ アカネ科の植物、吐根の主アルカロイドである emetine (85) はアメーバ赤痢の特効薬として古くから医薬品として用いられており、数多くの合成検討がなされてきている。1950年に Preobrazhenskii によって最初の全合成が報告されて以来、今日まですでに10以上の全合成がなされており emetine (85) は最も数多くの全合成がなされた天然物の1つであるといえる⁴⁷⁾。筆者らは α -diketone monothioketal 基の開裂

反応, ついで形成される dithiane 基の脱硫反応によって emetine (85) の前駆体^{48, 49)}である既知の Protoemetine 誘導体⁴⁸⁾ (86)に至る, 従来法とは全く別のルートを計画した。すなわち protoemetine 誘導体 (86) を得るためには, 前駆代として dithiane-carboxylic acid (87) が考えられ, これは α -diketone monothioketal 体 (88) の開裂によって得られることになり, したがって 4 環性ケトン (89)

の合成が必要となる。筆者らは 4 環性ケトン (89) の前駆体として, 容易に合成できる protoberberine 誘導体 (94) を選び, 合成検討を行なった。

Benzynes 反応による亀谷らの方法⁵⁰⁾によって *o*-chloroanisole より *m*-methoxybenzyl cyanide (90) を得, 加水分解後 homoveratrylamine と脱水縮合させ amide 体 (91) とし, これを Bischler-Napieralski 反応によって 1-benzyl-3,4-dihydroisoquinoline 体 (92) に導いた。つぎに sodium borohydride により tetrahydroisoquinoline 体 (93) とし, ついで Mannich 反応によって tetrahydroprotoberberine 体 (94) の塩酸塩を (90) より 47% の収率で合成した。しかし Birch 還元による D 環の選択的還元は成功せず, A 環も同時に還元された tetrahydro 体 (95) が 76% の収

率で生成したが, この化合物を塩化メチレン中1当量の *N*-chlorosuccinimide⁵¹⁾ (NCS) を作用させ A 環の酸化と同時に D 環の enol ether の加水分解および 2 重結合の転位を一挙に起こさせ α, β -不飽和ケトン体⁵²⁾ (96) に 63% の収率で変換させることができた。生成の機構として chart 22 のような過程を推定している。すなわち NCS によって immonium 塩 (97) を形成し, これが熱力学的により安定な芳香環 (99) に異性化し, さらにここで副生する塩化水素と溶媒中に含まれる微量の水分によって enol ether の加水分解と α, β -不飽和ケトンへの異性化が起こるものと推定している。NCS による酸化により α, β -不飽和ケトン (96) を得たが D 環のみの還元を特異的にこなうための別の検討も行なった⁵³⁾。既知の 3,4-di-

Chart 22

hydroisoquinoline 誘導体 (102)⁵⁴⁾ および (103)⁵⁵⁾ を合成し、これらと benzocyclobutene 誘導体 (104) とを亀谷らの方法⁵⁵⁾ によって熱付加させ 13-cyanoprotuberberine 誘導体 (105) および (106) をそれぞれ 50 % および 60 % の収率で得た。つぎに (105) に対して Birch 還元を行ない先に得た enol ether (95) を得ることによって芳香環の還元と還元的脱シアノ化^{57, 58)} が同時に起こることを確認してから、この方法を regio-control element として A 環に benzyloxy 基が存在する (106) に適用して D 環のみを選択的に還元すると同時に脱シアノ化を行ない、フェノール体 (107) を得た。ついでジアゾメタンでメチル化し、稀酸によって enol ether の加水分解および共役ケトンへの異性化を行ない (106) から 64 % の収率で α, β -不飽和ケトン (96) に変換することができた。つづいて 10 % パラジウム炭触媒によって α, β -不飽和2重結合を還元し、飽和ケトン体 (109) に 89 % の収率で誘導し⁵⁹⁾、これを enamine 法^{12, 17)} によって 65 % の収率

Chart 23

で α -diketone monothioketal 体 (110) に変換した。この際 9 % の収率で位置異性体も生成する。この時点においては成績体の立体化学的な構造決定はスペクトル上の特徴が明確でないので不可能であったが、最終的には既知の protoemetine 誘導体 (113)、さらに (±)-emetine (85) に誘導することにより決定された。すなわちパラジウム触媒による還元によって望ましい C/D *trans* 体が特異的に得られ、また thioketal 化も立体障害の大きい C-12 位⁶⁰⁾ よりも C-10 に優先して起こることが明らかとなった。ここに得られた α -diketone monothioketal 体 (10) を水酸化カリウムを用いて開裂⁶¹⁾ させて dithiane

Chart 24

carboxylic acid (111) としてからジアゾメタン処理して (112) とし、さらにこれを Raney nickel (W-2) による脱硫反応に付することにより protoemetine 誘導体⁴⁸⁾ (113) を (110) より 86 % の収率で合成した。この化合物は既知の方法^{48, 49)} によって (±)-emetine (85) に誘導し標品と比較したところ完全に一致した。

この方法は前駆体である protuberberine 誘導体の合成が極めて容易で、しかも好収率であるので emetine (85) だけでなく、これと同一の基本骨格、すなわち benzo-あるいは indoloquinolizidine 構造を有する数多くのイソキノリン⁶¹⁾ およびインドールアルカロイド⁶²⁾ の合成に適用できるものと考えている。また本法は、かつて Woodward により提唱された生合成仮説^{63, 64)} を合成的に具体化したものとして若干の感興をおぼえている。

3.3.2. Tabersonine の形式合成および Quebrachamine の効率的合成²⁴⁾

Tabersonine (114)^{62, 65)} は Aspidosperma 属のインドールアルカロイドで、特別な生理作用は見出されていないが、生合成的には Aspidosperma 属の vindoline⁶²⁾ (116), Iboga 属アルカロイドである catharanthine⁶²⁾ (117) あるいは小児白血病的特徴

薬として知られる dimeric インドールアルカロイド vinblastine⁶⁷⁾ (118) および vincristine⁶⁷⁾ (119) の前駆体として極めて重要な位置を占める化合物である^{68, 69)}。また quebrachamine^{62, 70)} (115) は Aspidosperma 属アルカロイドの基本的な骨格を有する化合物であり、9員環の骨格を含む4環性の構造は dimeric インドールアルカロイド (118) および (119) の velbanamine 部分の基本骨格と同一であるので、最終的には dimeric インドールアルカロイドの合成を目標とし、まずこれら2種の化合物の合成を α -diketone monothioketal 基の開裂反応を key step に用いて検討した。

Chart 25

検討にあたっては Kutney ら⁷¹⁾ や Ziegler ら⁷²⁾ が採用している5環性4級塩 (123) の求核開裂による9員環形成法を採用した。この方法は元来 Wenkert ら^{74, 75)} および Harley-Mason ら^{76, 77)} によって開発された方法であるが、Birch 条件^{74, 75)} あるいは hydride 試薬⁷¹⁾ による還元的開裂によって9員環アミン体 (124) を、また cyanide ion^{74, 75)} によって C-1 単位の導入を伴った9員環アミン体 (125) を一般に好収率で与える方法である。5環性4級塩 (123) を得るためには tryptamine (120)⁷⁸⁾ と炭素9個からなるアルデヒド単位、たとえば (121) が必要であり、しかも tabersonine (114) に到るためには E 環上に2重結合を導入する足場を有していなければならない。ここで α -diketone monothioketal 基の開裂によって formyl 基およびカルボキシル基を形成させることを考えると formyl 基と Y までの間は C-6 単位となり 4-ethyl-

Chart 26

cyclohexanone-4-carboxylic acid 誘導体が最も適した出発物質となる。既知の方法⁷⁹⁾ によって ethyl *p*-hydroxybenzoate より 4-ethoxycarbonylcyclohexanone ethyleneketal (126) を製し、これを lithium diisopropylamide (LDA) の存在下に臭化エチルにより ethyl 化後、脱ケタール化することにより 90% の収率で (127) を得た。ついで enamine 法^{12, 17)} によって α -diketone monothioketal 体 (128) を 65% の収率で得、これを tert. ブタノールとエーテルの混合物中3当量の水の存在下ナトリウムハイドライドと処理⁵⁾ して開裂させ half-ester 体 (129) をほぼ定量的に得た。ついで dicyclohexylcarbodiimide (DCC) の存在下に (129) を tryptamine (120) と縮合させて amide 体 (131) に変換後、dithianyl 基を Fetizon の加水分解条件²⁸⁾、すなわち含水アセトニトリル中ヨウ化メチルと加熱する反応に付し、加水分解と同時に分子内の Pictet-Spengler 型の閉環を一挙に起こさせることにより7員環ラクタム体を2種の立体異性体 (133) および (134) として、それぞれ 71% および 12% の収率で得ることに成功した。Fetizon の加水分解条件下ではヨウ化水素酸が副生するのでこの触媒作用により閉環反応がおこるものと考えられる。ここで得られたラクタム体は, tabersonine (114) に必要な2重結合を導入する足場として、ラクタムカルボニルを有していることになる。 α -diketone monothioketal 体 (128) の開裂の際、塩基として水酸化カリウム⁶⁾ を用いると carbethoxy 基の加水分解も同時に起こりジカルボン酸 (130) を生成し tryptamine (120) との縮合によって得られる amide 体の混合物は Fetizon の加水分解条件下で5員環ラクタム体 (135) のみを優先的に生成するので tabersonine (114) の合成にとっては不都合となる。2種の7員環ラクタム (133) および (134) の立体構造は NMR スペクトルによって決定した。すなわち2種のラクタム体 (133) および (134)、これより lithium aluminum hydride (LAH) 還元によってそれぞれ 95% および 98% の収率で得られるアミノアルコール (136) および (140)、さらにはメタンスルホ

Chart 27

ン酸エステル体 (137) および (141) を経て定量的に得られる 5 環性 4 級塩 (139) および (142) の各化合物の NMR スペクトルにおける特徴的シグナルを示すと表 1 のようになるが、それぞれの顕著な化学シフトの差はイ

Table 1

Compound		$\frac{\text{CH}_3-\text{CH}_2}{-\text{C}-}$ (ppm)	$\frac{\text{CH}_3-\text{CH}_2}{-\text{O}-\text{C}-}$ (ppm)	$\frac{\text{CH}_3-\text{CH}_2}{-\text{O}-\text{C}-}$ (ppm)
Lactam	(133)	0.83	1.33	4.29
	(134)	0.91	1.23	4.11
Amino alcohol	(136)	0.83		
	(140)	0.90		
Quaternary salt	(139)	1.04		
	(142)	0.71		

ンドール環の環電流によってもたらされるものと考え、またいずれのアミノアルコールも C/D *cis* 結合に特有の 4.0 ppm 付近にシグナル¹²²⁾を示さないこと、また C/D *trans* 結合に特有の Bohlmann 吸収帯⁸⁰⁾が IR スペクトルに観察される事実と考え合わせるとそれぞれの化合物に対して chart 27 および chart 28 に示したような結論を得た。特に興味ある変化は 4 級塩における逆転関係であるが、 β -ethyl mesylate 体 (137) が窒素原子の反転がなければ 5 環性 4 級塩 (139) を形成し得ないことより、この反転によって CH_3CH_2 -はインドール環より遠ざかり対応する α -ethyl mesylate 体 (141) から生成する 4 級塩 (142) より低磁場にあらわれるものと考えると容易に説明できる。興味あることに両 4 級塩をそれぞ

Chart 28

れ LAH で還元すると両者共に同一の C/D *cis* allyl-amine 体 (153)⁸¹⁾を与える。この化合物の立体化学も含めた構造は thio-Claisen 転位を用いる unambiguous な別途合成⁷³⁾によって確認した。まず thiolactam (143) を臭化アリルによって sulfonium 塩 (144) とした後、これをカリウム *tert.* ブトキシドで処理すると ketene thio-aminoacetal (145)⁸²⁾を経由する thio-Claisen 反応⁸³⁾によって一挙に 2 種の allyl thiolactam 体、 α -ethyl (146: α -ethyl) および β -ethyl (146: β -ethyl) に変換される。両者の構造は indole 環電流を考慮に入れ、NMR スペク

Chart 31

えられる。

またオキシ塩化リンと NaBH₄ を用いるアミドカルボニルの選択的還元法⁸⁹⁾によっても目的物(160)は生成せず、3員環を含む特異な成績体(170)が得られた。

Chart 32

最初に生成する immonium 塩(166)が C/D 環の開裂を起こして(167)、3員環化合物(168)に異性化、再閉環、続く還元によって(170)を生成するものと考えられる。

LAH 還元の際には ester 基の還元によって形成されるアルミニウム錯体(165)が α 、 β -不飽和結合の特異的還元をもたらすと推定されるので、錯体形成を妨げる方法を採用することによって不飽和アミノアルコール体(160)を特異的に得ることができた。すなわちラクタム(155)の ester 基を加水分解してカルボン酸(156)とした後、これを山田ら⁹⁰⁾の開発したクロル炭酸エチルとの mixed anhydride(157)を経る還元法を応用してアルコール体(158)とし、ついで trimethylsilyl エーテル体(159)としてから LAH によって還元すると、(155)から 58%の

Chart 33

収率で不飽和アミノアルコール(160)が得られた。(160)は常法⁷¹⁾に従ってメタンスルホン酸エステル体(161)とし、ついでこれをクロロホルム中加熱し、定量的に5環性4級塩(162)に変換した。この4級塩(162)は Ziegler ら⁶⁶⁾がすでに別法によって得ており、事実彼らの方法を適用して cyanide ion を作用させると C-1 単位の導入された9員環を含む4環性化合物(163)を与えたので、ここに(±)-tabersonine(114)の形式合成がなされたことになる。Tabersonine(114)の合成における困難な点は4環性 cyanide(163)を得る点までにあり、これより3工程(1)加水分解 2)エステル化 3)酸化的閉環)で容易に目的物に変換できる⁶⁶⁾ので、本法の完成は従来法の大幅な改善を意味する。飽和ラクタム体(133)より cyanide 体(163)までの総収率は14%である。また不飽和5環性4級塩(162)は対応する飽和5環性4級塩(138)および(142)とは異なり LAH 処理により tetra-dehydroquebrachamine ともいうべき9員環を含む4環性アミン(164)を生成する。

3.3.3. Vincamine の合成検討, Eburnamine および Eburnamenine の合成 Vincamine(170), eburnamine(171)および eburnamenine(172)は共通の5環性基本骨格を有し、Eburnamine-vincamine 属としてインドールアルカロイド中の一つのグループを占めるものである^{92, 91)}。これらのアルカロイドの合成はすでになされているが⁹¹⁾、近年 vincamine(171)の生理作用⁹²⁾が注目され医薬品開発等を目的として新たな合成が行なわれている^{93~97)}。

筆者らもこのような観点から vincamine(171)の合成およびこれに関連する eburnamine(172)および eburnamenine(173)の合成を検討した⁹⁸⁾。まず tabersonine(114)の dihydro 体に相当する vincadifformine(174)

Chart 34

の *m*-クロル過安息香酸による酸化およびこれに引続く vincamine (171) への転位反応に着目した。この反応は LeMen ら⁹⁹⁾ によって見出されたものであるが転位における中間体としてケトエステル (178) を推定することができ、したがって適当な方法によってこれを合成できれば vincamine (171) が容易に得られることになる。ここで tabersonine (114) 合成の際に利用した dithiane half ester (129) をケトエステル体 (178) に対応させてみる

Chart 35

Chart 36

と chart 36 のようになり, (179) に C-1 単位を導入後 dithiane 基を加水分解すればケトンエステル体 (178) を生成し, vincamine (171) が得られることになる。また dithiane 基をそのまま加水分解すれば eburnamine (172), さらにこれを脱水すれば eburnamenine (173) をそれぞれが生成することになる。このような前提にもとづき dithianyl half ester 体 (129) を出発物質として検討を行なった。まず tabersonine (114) の合成の場合と同様に α -diketone monothioketal (128) を開裂させて half ester (129) とし, mixed anhydride 法⁹⁰⁾ によってカルボキシル基をアルコール (181) とした後, 酸処理によりラクトン (182) を (129) から 56 % の総収率で得た。ついでこれを tryptamine (120) と加熱して 82 % の収率で 2 級アミド体 (183) および, 6 % の収率でラクタム体 (184) を得, 両者をアセトニトリル中オキシ塩化リンと加熱閉環して得られる粗成績体を過塩素酸ナトリウム^{95, 96)} と処

Chart 37

理することによりほぼ定量的に immonium perchlorate (185) を合成した。ついで Schlessinger ら⁹⁵⁾ がこの種の化合物の特異的還元を用いて成功している tri-tert. butoxyaluminum hydride を用いて還元し, 立体特異的に第3アミン (179) を 78.5 % の収率で得ることに成功した。この際 sodium borohydride を用いると対応する epimer のみの特異的に得られる。第3アミン (179) に対して種々の条件下に carbomethoxy 基の導入を検討したが N-carbomethoxy 誘導体を生成するのみで vincamine (171) に至ることはできなかった。一方, 第3アミン (179) 中の dithiane 基の加水分解を Fetizon 法²⁸⁾ を用いて行なった。この際ヨウ化メチルによる第3アミンの4級化を防止するために (179) の塩酸塩に対して加水分解を行なったところ約 15 時間還流することにより (±)-eburn-

amine^{91, 99)} (172) を 34 %, その 16-epimer である iso-eburnamine^{91, 100)} (172; 16 β -OH) を 3 % の収率でそれぞれ得、これらの脱水体である eburnamenine (173)^{91, 100)} も 10 % の収率で単離した。加水分解の時間を 30 時間に延長すると eburnemenine (173) のみが 55 % の収率で得られた¹⁰¹⁾。結局 dithiane 基を足場に C-1 単位を導入し vincamine (171) に至る試みは成功しなかったが、この間の条件については検討の余地があるものと思われる。

3.3.4. Velbanamine の形式合成 Velbanamine (186) それ自身は天然より見出されていないが抗腫瘍性 dimeric インドールアルカロイド、vinblastine (118) および vincristine (119) の構成単位であり、これらアルカロイドを還元的に開裂すると得られる⁹⁷⁾。したがって dimeric アルカロイド合成に際しても重要な前駆体として利用できる可能性を有する。最近 Polonovsky 反応を利用して、Iboga 型化合物と vindoline (116) との 2 量体反応が Potier ら¹⁰²⁾ によって開発され、この反応が coupling 部位の配位を天然型にすることができる¹⁰³⁻¹¹³⁾ こともあって、この制御が達成されていない velbanamine 型前駆体を用いる方法は、現在あまり重要視されていないように思われるが、2 量体の収率が高いことおよび副生物を伴わない点において velbanamine 法が有利であり、立体制御さえ可能になれば velbanamine (186) の重要性が再認識されるものと考えられる。筆者らが合成に着手した時点では Polonovsky 法は見出されていなかったが velbanamine (186) の合成はすでに Büchi ら^{114, 115)}、Kutney ら¹¹⁶⁾ および永田ら⁸⁵⁾ によってなされていた。これらの方法はいずれも興味ある方法を採用しているが収率的に改良の余地があるものと考え、 α -diketone monothioacetal 基の開裂を利用する別途の合成検討を行なった¹¹⁸⁾。

Velbanamine (186) を、tabersonine (114) の場合と同様に 5 環性 4 級塩 (187) の還元的開裂法による経路に従って合成を行なうには非トリプタミン部分の C-9 単

位として dithiane カルボン酸 (188) が必須で、その前駆体として α -diketone monothioacetal (189) が必要となる。しかし事実上 3 級アルコール基を持つ α -diketone monothioacetal 体 (189) の合成は不可能であるので ethyl 基および水酸基を後の段階で導入する方法を採用した。すなわち前駆体にこれらの官能基を導入し得る足場を保持させておけば良いことになる。

Ethyl 4-cyclohexanone ethyleneketal⁷⁹⁾ (126) と tryptamine (120) を加熱縮合させてアミド体とし、ついで脱ケタール化してアミドケトン体 (190) に誘導後これを enamine 法^{12, 17)} によって α -diketone monothioacetal 体 (191) に 50 % の収率で変換した。ついで tert. ブタノール中水酸化カリウム¹¹⁾ によって開裂させ 79 % の収率で dithiane カルボン酸体 (192) を得た。これを Fetizon の加水分解条件²⁸⁾ で加水分解と閉環を同時におこなわせ、ラクタムカルボン酸 (193) とラクタムエステル体 (194) の混合物を得た。これらを分離することなく直ちにメタノール性塩化水素と処理することによりジアステレオメ

Chart 39

Chart 38

リックなラクタムエステル (194) を, (192) から 68 % の収率で得た。この立体異性混合物を分離することなく五硫化リンによって thiolactam 体 (194) に変換し, 直ちに Raney nickel によって脱硫しジアステレオメリックなエステル体 (195) を総収率 70 % で得た。この化合物は velbanamine (186) に必要な ethyl 基および, 水酸基を導入する足場としてのエステルカルボニル基を有していることになる。これを LDA の存在下 diphenyl disulfide⁸⁸⁾ と処理し α -sulfide エステル体 (196) を 85 % の収率で得, ついで LAH で還元し, ほぼ定量的にアミノアルコール体 (197) を合成した。つぎにこれを methanesulfonate (198) としてから加熱, 分子内 4 級化させることにより, 定量的に (200) および (201) からなるジアステレオメリックな 5 環性 4 級塩に変換した。このジアステレオメリックな 4 級塩を *m*-クロル過安息香酸で sulfoxide とし, 直ちに塩化アセチルを用いる改良 Pummerer 反応⁹⁵⁾ に付して, (202) および (203) からなる粗チオケタールを得, これを直ちにナトリウムを用いる Birch 還元付すと総収率 26 % で 9 員環を有するアミノアルコール (204) および (205) を得た。これら (204) および (205) は互に立体異性体であり, (206) と互に平衡にある。

Chart 40

コール (206) が唯一の成績体として特異的に単離された¹¹⁹⁾。この特異的生成は固定された 5 環性 4 級塩 (200) および (201) の Pummerer 転位における中間体の立体構造を考えると説明できるように思われる。すなわちジアステレオメリックな sulfoxide より最初に形成される中間体は 2 種の sulfonium 塩 (200) および (201) であり, 続いて起こる, それぞれに対するアセトイオンの求核的付加は立体障害の少ないインドール環の逆側から特異的に起こり, チオケタール体 (202) および (203) を生成し, Birch 還元によって立体構造を保持したまま sulfide が還元的に除かれ, 同時に C/D 環の還元的開裂によって一方の不斉中心が消失して, 安定な立体配座をとることにより, 同一の成績体 (206) となるものと推定される。すでに永田⁸⁵⁾ は別途に合成したこのアミノアルコール体 (206) より velbanamine (186) への変換に成功しているので, 本法は (±)-velbanamine (186) の形式合成を意味することになる。しかしながらアミノアルコール体 (206) より velbanamine (186) への変換率は極めて低いので実用性はなく, 現在これらの知見をもとに効率的な改良合成法を検討中である。

3.3.5. 4 α -および 4 β -Dihydrocleavamine の合成

4 α -および 4 β -Dihydrocleavamine (207) および (208) は velbanamine (186) の脱酸素体体相当する化合物であるが velbanamine (186) と同様にそれら自体天然より単離されたものではなく, Iboga 属アルカロイド catharanthine (117) の還元的分解反応によって生成する化合物である。

Chart 41

物中に含まれるものである^{120,121}。すでにこれら化合物は Kutney ら¹²²によって合成されているが立体的および位置的に非特異的な方法であるうえに工程数も長く低収率であるので α -diketone monothioketal 基の開裂反応をこれら化合物の合成に適用することによって収率の向上をはかった¹¹⁸。

既知の 2-ethyl-4-cyclohexanone carboxylic acid¹²³ (209) より 3 工程, 74% の収率でジアステレオメリックなケトアルコール (210) を合成し, エナミン法^{12,17}によって 41% の収率で α -diketone monothioketal 体 (211) に変換した。ついで水酸化カリウムを用いる方法¹¹によって開裂させ, 直ちに *p*-トルエンスルホン酸触媒により閉環させ, dithiane lactone (212) を 88% の収率で得た。

これを tryptamine (120) と縮合させ, 81% で amide (213) とし, Fetizon の条件²⁸によって閉環, 7 員環ラクタム体を 2 種の立体異性体; α -ethyl 体 (214) および β -ethyl 体 (215) として 1:2.2 の比率で総収率 78% で得た。それぞれをメタンスルホン酸エステル (216) および (217) とし, ついでそれぞれを加熱することによって 5 環性 4 級塩 (218) および (219) とし, ついで Birch

還元付することにより, 4 α -dihydrocleavamine (207) を総収率 27% で, また 4 β -dihydrocleavamine (208) を総収率 30% で対応する 7 員環ラクタム体 (214) および (215) より合成した。本法は従来法に比し収率, 工程および操作の点でまざるものであると考えている。

おわりに

以上これまでになされた α -diketone monothioketal の関与する合成反応の概要を紹介すると共に, 筆者らの研究室において過去 4 年にわたり研究した, α -diketone monothioketal の開裂反応を利用するアルカロイドの合成についてこれまでの結果の概要を述べさせて頂いた。理解の不足から不適切な解釈もあるうかと思われるが本稿が今後この分野の研究の一助になれば幸いである。筆者らの研究にあたり種々の貴重な標品やスペクトルデータを提供して頂いた M. F. Bartlett 博士 (Research Department, CIBA Pharmaceutical Products Inc), 福本圭一郎助教授 (東北大学薬学部), 成定昌幸博士 (塩野義製薬研究所), F. E. Ziegler 教授 (Yale University) に深謝すると共に, 昼夜を分かたぬ実験によって本稿の実現を可能にしてくれた東北大学薬学部薬品合成化学教室, 畑山範修士, 荒木勉修士, 山田慎一修士, 菅野英幸学士, 佐藤正章学士, 平間道康学士, および穴戸宏造博士の諸氏に心から感謝する。

(昭和 52 年 6 月 28 日受理)

文 献

- 1) R. B. Woodward, A. A. Pachett, D. H. R. Barton, D. A. J. Ives, R. B. Kelly, *J. Chem. Soc.*, **1957** 1131
- 2) R. B. Woodward, Harvey Lecture, **59**, 31 (1963-1964); 伊東敏, 荻野敏夫訳, 化学の領域, **23**, 425 (1969)
- 3) J. A. Marshall, H. Roebke, *J. Org. Chem.*, **34**, 4188 (1969)
- 4) J. A. Marshall, H. Roebke, *Tetrahedron Lett.*, 1555 (1970)
- 5) J. A. Marshall, C. T. Buse, D. E. Seitz, *Synth. Commun.*, **3**, 85 (1973)
- 6) J. A. Marshall, D. E. Seitz, *J. Org. Chem.*, **39**, 1814 (1974)
- 7) Cf. D. Seebach, M. Kolb, *Chem. & Ind.*, **1974**, 687
- 8) B. M. Trost, M. Preckel, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7862 (1973)
- 9) B. M. Trost, M. Preckel, L. M. Leichter, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 2224 (1975)

Chart 42

- 10) Trostらの研究については本誌に総説があるので参照されたい; 広井邦雄, 有合化, **35**, 265 (1977)
- 11) J. A. Marshall, D. E. Seitz, *J. Org. Chem.*, **40**, 534 (1975)
- 12) R. B. Woodward, I. J. Pachter, M. L. Scheinbaum, *J. Org. Chem.*, **36**, 1137 (1971)
- 13) R. B. Woodward, I. J. Pachter, M. L. Scheinbaum, *Org. Synth.*, **54**, 37 (1974)
- 14) C. M. Leir, *J. Org. Chem.*, **37**, 887 (1972)
- 15) M. Makosza, M. Fedorynski, *Synthesis*, **1974**, 274
- 16) R. J. Bryant, E. McDonald, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 384
- 17) R. B. Woodward, I. J. Pachter, M. L. Scheinbaum, *Org. Synth.*, **54**, 39 (1974)
- 18) Cf. D. Seebach, E. J. Corey, *J. Org. Chem.*, **40**, 231 (1975)
- 19) E. Cossement, R. Biname, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 997
- 20) F. Huet, M. Pellet, J. M. Conia, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3579
- 21) 高野, 小笠原; 未発表データ
- 22) P. G. Gassman, J. T. Lumb, F. V. Zalar, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 946 (1967)
- 23) 高野, 畑山, 小笠原; 未発表データ
- 24) S. Takano, S. Hatakeyama, K. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3022 (1976)
- 25) 高野, 山田, 畑山, 小笠原; 未発表データ
- 26) S. Takano, S. Yamada, K. Tanigawa, S. Hatakeyama, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **4**, 953 (1976)
- 27) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.*, **7**, 85 (1974)
- 28) M. Fetizon, M. Jurion, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 328 (1972)
- 29) J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc., A*, **1966**, 1717
- 30) Cf. J. Tsuji, K. Ohno, *Synthesis*, **1969**, 157
- 31) H. M. Walborsky, L. E. Allen, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 5465 (1971)
- 32) E. Wenkert, B. G. Jackson, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 217 (1958)
- 33) S. M. Kupchan, R. J. Hemingway, D. Werner, A. Karim, A. T. McPhail, G. A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3596 (1968); S. M. Kupchan, R. J. Hemingway, D. Werner, A. Karim, *J. Org. Chem.*, **34**, 3903 (1969)
- 34) 最近, Griecoら³⁵⁾ および Danishefskyら^{36, 37, 38)} によって全合成がなされている。
- 35) P. A. Grieco, M. Nishizawa, S. D. Burke, N. Marinovic, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1612 (1976)
- 36) S. Danishefsky, T. Kitahara, P. F. Schuda, S. J. Etheredge, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3028 (1976)
- 37) S. Danishefsky, T. Kitahara, R. McKee, P. Schuda, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6715 (1976)
- 38) S. Danishefsky, 北原武, P. F. Schuda, S. J. Etheredge, 第20回天然有機化合物討論会講演要旨集, p. 155 (1976)
- 39) J. A. Marshall, D. E. Seitz, *J. Org. Chem.*, **40**, 534 (1975)
- 40) L. S. Mincler, A. S. Hussey, R. H. Baker, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1009 (1956)
- 41) P. E. Eaton, G. F. Cooper, R. C. Johnson, R. H. Mueller, *J. Org. Chem.*, **37**, 1947 (1972)
- 42) R. B. Woodward, I. J. Pachter, M. L. Scheinbaum, *Org. Synth.*, **54**, 33 (1974)
- 43) M. Tomoeda, M. Ishizaki, H. Kobayashi, S. Kanatomo, T. Koga, M. Inuzuka, T. Furuta, *Tetrahedron*, **21**, 733 (1965)
- 44) P. A. Grieco, K. Hiroi, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1831; P. A. Grieco, J. J. Reap, J. A. Noguez, *Synth. Commun.*, **5**, 155 (1975)
- 45) R. O. Clark, C. H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 1713
- 46) S. Takano, M. Sasaki, H. Kanno, H. Shishido, K. Ogasawara, *Heterocycles*, in press
- 47) cf. M. Shamma, *The Isoquinoline Alkaloids*, Academic Press, Inc., 1972, pp. 426-457
- 48) H. T. Openshaw, N. Whittaker, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 1461
- 49) A. R. Battersby, J. C. Turner, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 717
- 50) T. Kametani, K. Ogasawara, T. Terui, K. Yamaki, K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 1584 (1968)
- 51) Cf. J. Lundström, S. Agurell, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 4437
- 52) A. Brossi, H. Bruderer, A. I. Rachlin, S. Teitel, *Tetrahedron*, **24**, 4277 (1968)
- 53) 高野誠一, 菅野英幸, 小笠原国郎, 日本薬学会第97年会講演要旨集第II分冊, p. 172
- 54) W. M. Whaley, M. Meadow, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 1067
- 55) T. Kametani, K. Ohkubo, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 608 (1967)
- 56) T. Kametani, T. Takahashi, T. Honda, K. Ogasawara, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.*, **39**, 447 (1974)
- 57) T. Kametani, M. Kajiwaru, T. Takahashi, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1975**, 737
- 58) P. Radrick, L. R. Brown, *J. Org. Chem.*, **38**,

- 3413 (1973)
- 59) 液体アンモニア中ナトリウムあるいはカリウムによっても同一配位の飽和ケトンが得られるが対応するA環の還元体が副生する。
- 60) Cf. E.E. van Tamelen, M. Shamma, A.W. Burgstahler, J. Wolinski, R. Tamm, P.A. Aldrich, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 7315 (1969)
- 61) T. Kametani, The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids Vol 2, The Sendai Institute of Heterocyclic Chemistry, 1974
- 62) Cf. M. Hesse, Indolalkaloide in Tabellen, Springer Verlag, Berlin, 1968
- 63) R.B. Woodward, *Angew. Chem.*, **68**, 13 (1956); Cf. R. Robinson, The Structural Relations of Natural Products, Oxford University Press, 1955, pp. 114-116
- 64) Cf. M. Shamma, The Isoquinoline Alkaloids, Academic Press, Inc., 1972, pp. 447-449
- 65) すでに全合成がなされているが工程数および収率の点で難点がある⁶⁶⁾。
- 66) F.E. Ziegler, G. Bennett, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7458 (1973)
- 67) Cf. W.I. Taylor, The Alkaloids (R.H.F. Manske, ed.), Vol. XI, Academic Press, New York, 1968, p. 102
- 68) Cf. A.I. Scott, *Accounts Chem. Res.*, **3**, 151 (1970)
- 69) Cf. A.I. Scott, Applications of Biochemical Systems in Organic Chemistry (A. Weissberger, ed.), John Wiley & Sons, New York, 1976, p. 555
- 70) すでに Kutney ら⁷¹⁾ および Ziegler ら⁷²⁾ によって全合成がなされているが工程数および収率の点で難点がある。また最近筆者らは thio-Claisen 転位を用いる別の合成を完成している⁷³⁾。
- 71a) J.P. Kutney, N. Abdurahman, P. LeQuesne, E. Piers, I. Vlittas, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3656 (1966); **92**, 1727 (1970)
- b) J.P. Kutney, K.K. Chan, A. Failli, J.M. Fromson, C. Gletsos, A. Leutwiler, V.R. Nelson, J.P. de Souza, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 1648 (1975)
- 72) F.E. Ziegler, J.A. Kloek, P.A. Zoretic, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 2342 (1969)
- 73) S. Takano, M. Hirama, T. Araki, K. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7084 (1976)
- 74) E. Wenkert, S. Garratt, K.G. Dave, *Can. J. Chem.*, **42**, 489 (1964)
- 75) Cf. E. Leete, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 6338 (1960); L.J. Dolby, S. Sakai, *ibid.*, **86**, 1890 (1964); L.J. Dolby, D.L. Booth, *J. Org. Chem.*, **30**, 1550 (1965)
- 76) J. Harley-Mason, Atta-ur-Rahman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 208 (1967)
- 77) G.H. Foster, J. Harley-Mason, W.R. Waterfield, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 21 (1967); G.H. Foster, J. Harley-Mason, *ibid.*, **1968**, 1440
- 78) Cf. S. Takano, T. Nishimura, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **6**, 1167 (1977)
- 79) H. Musso, K. Naumann, K. Grychtol, *Chem. Ber.*, **100**, 3614 (1967)
- 80) Cf. E. Wenkert, B. Wickberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1580 (1965)
- 81) S. Takano, M. Sato, S. Hatakeyama, M. Hirama, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **5**, 221 (1976)
- 82) Cf. R. Gomper, W. Elser, *Org. Synth.*, Coll. Vol. **5**, 780 (1973)
- 83) Cf. S. Takano, E. Yoshida, M. Hirama, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 776
- 84) 1種の成績体しか得られないことより thiolactam の場合と異なりハイドロボレーション反応の際 C/D 環の開環は起こらないものと考えられる。
- 85) Cf. M. Narisada, F. Watanabe, W. Nagata, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3681
- 86) 高野, 畑山, 小笠原; 未発表データ。
- 87) 立体構造は不明であるが1種類しか生成しないので特異的に反応が進行するものと考えられる。
- 88) B.M. Trost, T.N. Salzman, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6840 (1973)
- 89a) T. Kametani, K. Hirai, M. Kajiwara, T. Takahashi, K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 2634 (1975)
- b) Atta-ur-Rahman, A. Basha, N. Waheed, S. Ahmed, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 219
- 90) K. Ishizumi, K. Koga, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 492 (1968)
- 91) Cf. W.I. Taylor, The Alkaloids (R.H.F. Manske ed.), Vol. XI, Academic Press, New York, 1968, p. 125
- 92) Cf. M. Hava, The Vinca Alkaloids (W.I. Taylor, N.R. Farnworth ed.), Dekker, New York, **1973**, Chapter 6
- 93) C. Szántay, L. Szabó, G. Kalas, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 191
- 94) C. Thal, T. Sévenet, H.P. Husson, P. Potier, *C. R.*, **275 C**, 1295 (1972)
- 95) J.L. Herrmann, R.J. Cregge, J.E. Richman, C.L. Semmelhack, R.H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 3702 (1974)
- 96) P. Pfäffi, W. Oppolzer, R. Wenger, H. Hau-

- th, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 1131 (1975)
- 97) K.H. Gibson, J.E. Saxton, *Tetrahedron*, **33**, 833 (1977)
- 98) S. Takano, S. Hatakeyama, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 68
- 99) G. Hugel, J. Lévy, J. LeMen, *C. R.*, **274 C**, 1350 (1972)
- 100) Cf. K.H. Gibson, J.E. Saxton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1972**, 2776
- 101) Cf. M.F. Bartlett, W.I. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5961 (1960)
- 102) P. Potier, N. Langlois, F. Guérille, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 670 (1975)
- 103) J.P. Kutney, A.H. Ratcliffe, A.M. Treasurywala, S. Wunderly, *Heterocycles*, **3**, 639 (1975)
- 104) N. Langlois, P. Potier, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1099
- 105) Y. Langlois, N. Langlois, P. Mangeney, P. Potier, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3945
- 106) N. Langlois, F. Guérille, Y. Langlois, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7017 (1976)
- 107) J.P. Kutney, J. Balsevich, G.H. Bokelman, T. Hibino, I. Itoh, A.H. Ratcliffe, *Heterocycles*, **4**, 997 (1976)
- 108) J.P. Kutney, G.H. Bokelman, M. Ichikawa, E. Jahngen, A.V. Joshua, P.-H. Liao, B.R. Worth, *ibid.*, **4**, 1267 (1976)
- 109) J.P. Kutney, B.R. Worth, *ibid.*, **4**, 1777 (1976)
- 110) Atta-ur-Rahman, A. Basha, M. Ghazala, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2351
- 111) J.P. Kutney, W.B. Evans, T. Honda, *Heterocycles*, **6**, 443 (1977)
- 112) Y. Honma, Y. Ban, *ibid.*, **6**, 291 (1977)
- 113) J.P. Kutney, A.V. Joshua, P.-H. Liao, *ibid.*, **6**, 297 (1977)
- 114) G. Büchi, P. Kulsa, R.L. Rosati, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2448 (1968)
- 115) G. Büchi, P. Kulsa, K. Ogasawara, R.L. Rosati, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 997 (1970)
- 116) J. P. Kutney, F. Bylsma, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6090 (1970)
- 117) J. P. Kutney, F. Bylsma, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 1672 (1975)
- 118) 高野誠一, 山田慎一, 畑山範, 小笠原国郎, 日本薬学会第97年会講演要旨集第II分冊, p. 180
- 119) 永田らによって別途に合成された標品の IR スペクトルと一致することにより立体化学を決定した⁶⁵⁾。スペクトルをお送り頂いた塩野義製薬研究所成定昌幸博士に感謝します。
- 120) M. Gorman, N. Neuss, N.J. Cone, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 93 (1965)
- 121) J.P. Kutney, R.T. Brown, E. Piers, *Can. J. Chem.*, **43**, 1545 (1965)
- 122) J.P. Kutney, W.J. Cretney, P. LeQuesne, B. McKague, E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4756 (1966); **92**, 1712 (1970)
- 123) P. Rosenmund, W.H. Haase, J. Bauer, R. Friscke, *Chem. Ber.*, **108**, 1871 (1975)

[794 ページからのつづき]

第21 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会

主催 日本化学会

共催 有機合成化学協会中国四国支部

日本化学会中国四国支部

日本薬学会・日本農芸化学会

日 時 11月3日(木)~5日(土)

会 場 徳島文理大学

(徳島市山城町, Tel. (0886)-22-9611)

◎プログラムの詳細は「化学と工業」をご参照下さい。

第1日 (11月3日)

A会場 (精油成分とその化学構造)

9時から研究発表 28件

B会場 (テルペン類の化学反応と合成)

9時から研究発表 28件

C会場 (香料化学)

9時から研究発表 15件

B2会場 (テルペン類の化学反応と合成)

15時から研究発表 8件

第2日 (11月4日)

A会場 (精油成分とその化学構造)

9時から研究発表 12件

B1会場 (テルペン類の化学反応と合成)

9時から研究発表 12件

B2会場 (テルペン類の化学反応と合成)

9時から研究発表 9件

(注) B1会場はB会場を使用し, B2会場はCの講演終了後にC会場を使用する。

特別講演

—(13時30分から)—

特01. テルペン骨格合成における Michael 付加の応用
(岡山大工) 武田 晃

[以下 832 ページへつづく]