Fragmentation 反応

— 有機化学的側面を中心として —

若 林 利 生*・渡 辺 兼 三**

Fragmentation Reactions.

— Aspects Mainly from Synthetic Organic Chemistry. —

Toshio WAKABAYASHI* and Kenzo WATANABE**

It is pointed out that fragmentation reactions are important synthetic methodology for building up unsaturated compounds. It is also suggested that studying the fragmentation reactions in organic chemistry will contribute to the understanding of one aspect of life processes which is featured by the fragmentation reactions of biological substances in terms of unsaturated bond formations and simultaneous gain of entropy in the products.

はじめに

炭素-炭素の切断反応と結合反応という相対する反応を通してアルカロイド、ステロイド、テルペンなどの天然化合物の構造決定が行われていた時代には、切断反応について化学者は充分時間をかけて、あれこれと思いをめぐらしていたのであろう。1960年頃より使われ出したNMR, MASS, X線による構造解析が威力を発揮するにおよび、バリットとか、亜鉛末、ゼレン、パラジウム-炭素による乾留実験は研究室から姿を消して行った。

一方、たとえば1927年Schöpfは、当時、炭素-炭素結合の位置の異なる二つの構造式が提出されていたdihydro-codeinoneのオキシム1の第二次Beckmann転位反応（現在は、Beckmann開裂反応と呼ぶことが多い）を適用して一方の構造式が正しいことを見事に証明した¹⁾。

Fig. 1

Grobは古くから知られていたBeckmann開裂反応によるニトリルの生成反応²⁾や、テトラメチル-2,4-ペンタンジオールに酸を反応させるとジメチルブテンとアセトンとに分裂する反応³⁾などを含む数多くの反応をheterolytic fragmentationという概念で整理し、反応機構、反応速度に及ぼす立体化学の影響などにつき広範な研究を展開した⁴⁾。

最近著者らは、光学活性ベンゾモルファン窒素位置異性体の不斉合成を検討していたとき、反応生成物の構造解析からfragmentation反応が起きたことを知った⁵⁾。本稿は、われわれの結果を含めて、過去10年程の間に報告されたfragmentation反応をコンピュータ検索したなかから、比較的収率が良く、合成的に展開の可能性のあるものを中心にとりあげるとともに酵素反応におけるfragmentation反応についても言及した。紙数の制限もあり、最近本誌に紹介されたアゾアルカンの熱分解反応⁶⁾とかジオキセタンの熱分解⁷⁾、Ramberg-Bäcklund反応⁸⁾、古くから研究されているBeckmann開裂反応⁹⁾、逆Diels-Alder反応¹⁰⁾などは範囲外とした。Fragmentation反応の日本語訳としては、開裂反応、分裂反応、分断化反応などと一定していないので本文ではfragmentation反応と呼ぶことにした。

* 帝人(株)医薬企画部 ()

**帝人(株)生物医学研究所 ()

* Planning Department, Medicals & Pharmaceutical Division; Teijin Ltd. ()

**Institute for Biomedical Research, Teijin Ltd. ()

1. Heterolytic Fragmentation

Fragmentation 反応 (以下 f 反応と略す) のなかでも最も多くの合成的応用がなされたのが, heterolytic fragmentation である。Grob らはこの反応を一般式 (1) で示される反応に対して定義した¹¹⁾。Heterolytic fragmentation において非共有電子対をもって脱離する X⁻

を nucleofuge, $\text{a}=\text{b}$ フラグメントを electrofuge と命名した⁴⁾。分裂可能な a-b, c-d, X の組み合わせによって無数の反応が考えられる (表 1)。

例を γ -ハロアミン 2 にとれば f 反応には協奏反応とカルボニウムイオンを経る二段階反応とがある。協奏反応が起こるには窒素の非共有電子対軌道と C₁-X σ 結合とがそれぞれ C₂-C₃ σ 結合に対して大体アンチペリ平面状 (antiperiplanar) に配列されている必要がある (図 2)。

Fig. 2

ノール中, 窒素原子のない 4a にくらべ 1.35×10^4 倍速く反応し, f 反応生成物を与えるが, 3 α -chlorotropene 3b は窒素原子を含みぬ 4b と同程度の速さで置換と脱離反応生成物を与え, f 反応は起らないことを示した¹²⁾ (図 3)。

Fig. 3

るので反応が協奏的に速く進行したのである。協奏的 f 反応のように遷移状態で、二つ以上の結合が同時にゆるむ反応では、活性化エントロピーが増大する場合が多い¹³⁾。そのために反応性が増し、一般には切断されにくい炭素-炭素, 炭素-酸素, 炭素-窒素といった結合の切断が起り易くなる。

1.1. $\text{a}-\text{b} = -\text{C}=\text{C}-\text{CR}_2$ エノラートを用いた f 反応は最近まで例がなく, Mander らはエステル 5 をリチウムジイソプロピルアミド (LDA) と反応させ 10 員環ジエン 6 を得た¹⁴⁾ (図 4)。

Fig. 4

Table 1 Heterolytic fragmentation.

a-b-c-d-X			$\text{a}=\text{b} + \text{c}=\text{d} + \text{X}^-$		
a-b	c-d	X	$\text{a}=\text{b}$	c=d	X ⁻
R ₃ C	CR ₂ -CR ₂	Cl	R ₃ C ⁺	CR ₂ =CR ₂	Cl ⁻
R ₂ C ⁻ -CR ₂	CR=CR	Br	R ₂ C=CR ₂	CR≡CR	Br ⁻
⁻ O -C=C-CR ₂	CR ₂ -NR	I	^O -C-C=CR ₂	CR ₂ =NR	I ⁻
HO-CR ₂	CR=N	SO ₃ R	O=CR ₂	RC≡N	RSO ₃ ⁻
HO ₂ C	CR ₂ -O	OCOR	CO ₂	R ₂ C=O	RCO ₂ ⁻
R ₂ N-CR ₂	CO-O	⁺ OH ₂	R ₂ N ⁺ =CR ₂	CO ₂	H ₂ O
H ₂ N-NH	N=N	⁺ NR ₃	HN=NH	N ₂	NR ₃
RCO		⁺ SR ₂	⁺ RC=O		SR ₂
		⁺ N≡N			N ₂

のモデル実験として、同じタイプの反応が閉環反応ではエントロピー的に合成にくい11員環形成法として用いられている¹⁵⁾。

著者らは、光学活性アミノエステル7についてホルマリンとギ酸を用いる Eschweiler-Clark 反応によるメチル化を試みたところ予想に反し、窒素原子が脱離し、かつ不斉中心がすべて消滅した共役エステル8 (73%) が得られた⁵⁾ (図5)。この反応は(2)式に示すように二度の1,4-fragmentationが one pot で起ったものと考えられる。

Fig. 5

1.2. $a-b = \text{HO}-\text{CR}_2, \text{RO}-\text{CR}_2$ 環変換法として、このタイプのf反応がアコニットアルカロイドの atisine 全合成のなかで永田らによって示されている¹⁶⁾。五環性化合物9を水性水酸化カリウムと反応させることにより10 (87%) が得られた (図6)。この反応の driving force は立体歪みの解消と安定なメタンスルホン酸アニオンの生成である。

Fig. 6

チオアセタール11から分子内にホルミル基と保護されたホルミル基をもつ12を得る目的で、11を *n*-ブチ

リチウムでアルコキシドとし、4当量の銅トリフレート ($\text{CuOSO}_2\text{CF}_3$) と反応させたところ (*E*)-ビニルスルフィド12 (92%) を得た¹⁷⁾ (図7)。この場合、1当量の銅トリフレートでは反応が進行しないことから中間体13に示されるような銅イオンの配位が提案されて

Fig. 7

いる。なお、11のモノスルホキシドに水素化ナトリウムを反応させたがf反応は起らなかった。

わたぞう虫のフェロモンである grandisol 全合成にオゾニドのf反応が使われている。アルコール14を酢酸エチル中10~20℃でオゾン分解すると、15に示すような電子の動きでオゾニドがf反応して生成したと考えられる16 (71%) を得た¹⁸⁾ (図8)。16より(±)-grandisol が導かれている。

Fig. 8

褐藻類のヒバマタのメスが分泌する性誘引物質 fucoserraten をジシリルエーテル17から重硫酸カリウムと加熱することにより15%の収率で合成した¹⁹⁾ (図9)。このf反応は1,5-ジオールからの例としては初めてのものであるという。

Fig. 9

トシルヒドラジン **18a** を *N*-ブロモコハク酸イミドと二級ブチルアルコール-アセトン (1:1) 中で反応させると図 10 に示すように二級ブチルアルコールが反応に関与した f 反応生成物 **19a** (71%, 純度 95%) を与えた²⁰⁾。このものを接触還元すると香料 exaltone **20a** が得られ、同様にして **18b** から (±)-muscone **20b** が得られた (図 10)。

Fig. 10

Potier らは、*N*-オキサイド **21** をトリフルオロ酢酸と反応させるいわゆる Modified Polonovski 反応に付することにより **22** (56%) を得た²¹⁾ (図 11)。トリフルオロ

Fig. 11

アセートイオンを nucleofuge に用いているので窒素-酸素結合が切断され易くなっている。この反応はその後、vinblastine 合成を頂点とするインドールアルカロイドの合成に精力的に展開された²²⁾。

1.3. Decarboxylative Double Fragmentation 最近、(3) 式に示すように、1,4-fragmentation を二度逐時的に起こさせるという概念で出発物質の官能基の位置および立体配置を予め設定し、f 反応によるマクロライド

合成へのアプローチが Eschenmoser, 渋谷らによって報告された²³⁾。この反応の特徴の一つは、原系のトシル

(3)

基とカルボキシル基との位置関係を変えることにより f 反応生成物の炭素-炭素二重結合の位置および幾何配置を変えることが可能なことである。ケタール酸 **23** および **24** をアミジン **25** の塩とし、各々の塩の融点で3分加熱することにより f 反応が進行し同一の12員環ラクトン **26** が好収率に得られた。**23** および **24** のカルボキシル基を8位から10位へ移し、トシル基とカルボキシル基との位置関係を変えたケタノール酸 **27** および **28** を同様にアミジン **25** の塩とし、加熱することにより、**26** と比較して一方の二重結合の位置と幾何配置の異なる12員環ラクトン **29** が得られる (図 12)。これらの double fragmentation はいずれもそれを構成する二つの1,4-fragmentation の反応平面が斜めに向かい合っているので一段階で進行しているのではないと考えられている。

Fig. 12

2. α, β -エポキシケトン $\Rightarrow$ アルキノン fragmentation

Eschenmoser ら²⁴⁾ および Tanabe ら²⁵⁾ は独立に α, β -エポキシケトンから (4) 式に示す f 反応を報告した。この反応は heterolytic fragmentation の一分野であるが、詳細な検討がなされており章を別にして述べるこ

にした。現在までに反応試薬を変えることによる反応条件の緩和化、収率の向上あるいは適用範囲の拡大が試みられてきた。またいくつかの天然物合成にも応用されている。以下用いた試薬によって分類して述べる。

2.1. スルホニルヒドラジン Eschenmoser らは α, β -エポキシケトンのトシルヒドラゾンが、他のトシルヒドラゾンからジアゾアルカンが生成している例²⁶⁾と同じように α, β -エポキシジアゾアルカンを生じ (5) 式の A に示すような電子の移動を起すか、あるいはそのまま (5) 式の B に示すような f 反応を起すという作業仮説をたてたという。 α, β -エポキシケトン 30a を塩化メチ

レン-酢酸 (1:1) 中、トシルヒドラジンと反応させ環拡大した 4-シクロペンタデシン-1-オン 31a (85%) を得た²⁴⁾。30b から同様に、31b とし、ついでパラジウム-炭素接触還元し (±)-muscone (全収率 46%) を与えた。f 反応の結果、たとえばアセチレンアルデヒド 32 を生成する場合、32 が不安定なために収率が 38% と悪くなっている²⁷⁾ (図 13)。

Fig. 13

一方 Tanabe らも、(5) 式の B のメカニズムを考え、9,10-エポキシ-1-デカロン 33 をトシルヒドラジンとエタール中反応させ 34 (50%) を得た²⁵⁾ (図 14)。その後 Corey らはトシルヒドラジンの代りに 2,4-ジニトロフェニルヒドラジンを用い、より低温 ($-30 \sim -10^\circ\text{C}$) で反応させることにより前述のアルデヒド 32 を 62% の収率で得た²⁸⁾。

Fig. 14

トシルヒドラジンを用いる f 反応が、western pine beetle の雌が出す集合フェロモン *exo*-brevicomine の全合成に応用されている²⁹⁾ (図 15)。

Fig. 15

2.2. *N*-アミノアジリジン Huisgen らは図 16 に示すようにアジリジン 35 の熱分解でフェニルジアゾメタンとスチレンとに分裂することを示していた³⁰⁾ ので、

Fig. 16

Eschenmoser らは、 α, β -エポキシケトンの *N*-アミノアジリジンのヒドラゾンにおいてもその熱分解により 2.1. で述べた α, β -エポキシジアゾアルカンが生成するのではないかと考えて反応を検討したという³¹⁾ (6 式)。*N*-アミノアジリジンとしては (±)-2-フェニル-1-アミノアジリジンとか (±)-トランス-2,3-ジフェニル-1-アミノアジリジンなどが本 f 反応によく用いられている。

(6)

トシルヒドラジン法でうまく行かなかった α, β -エポキシシクロヘキサノン **36** からアルデヒド **37** (ガスクロ分析 67%, 分収率 34%) が得られた (図 17)。

Fig. 17

2.3. セミカルバジド (7) 式に示すようにケトンのセミカルバゾンを四酢酸鉛 (LTA) で酸化しイミノオキサジアゾリンとし, ついで酸で加水分解して得られるオキサジアゾリノンは熱分解によりジアゾアルカンを与え

(7)

る³²⁾。この反応を α, β -エポキシケトンのセミカルバゾンについて検討した³³⁾。たとえば, イソホロンオキシドのセミカルバゾン **38a** を LTA 酸化, ついで酸加水分解して得られる **39a** をエチレングリコール中加熱することにより f 反応生成物 **40** (44%) を得た (図 18)。し

Fig. 18

かし, α, β -エポキシケトンのセミカルバゾンは不安定な場合があったり, セミカルバゾンの生成に問題のない場合でも, たとえば β -4,5-epoxycholestan-3-one のセミカルバゾンを LTA 酸化して得られるイミノオキサジアゾリン **41** を酸処理すると, 目的のオキサジアゾリノンは得られずに α, β -エノンである cholest-4-ene-3-one **42** が生成する (図 19)。一方, フェニルカルバジドを用

Fig. 19

いた場合, 安定な α, β -エポキシケトンのフェニルカルバゾンが得られる。イソホロンオキシドのフェニルセミカルバゾン **38b** を LTA 酸化して得られるイミノ体 **39b** を加水分解することなく 150°C に加熱したところ **40** (71%) を与えた (図 19)。なお, α, β -エポキシアルデヒドの f 反応は今までに述べたいずれの方法を用いても成功していない。

2.4. α -シクロプロピルトシルヒドラゾンの f 反応

2.1. で述べた α, β -エポキシトシルヒドラゾンのエポキシ基をシクロプロピル基にしたタイプの化合物 **43** をナトリウムメトキシドでナトリウム塩とし, ゼオライトを加え減圧下 130°C に加熱し **45** (61%) を与えた³⁴⁾。この反応を IR スペクトルで追跡すると窒素ガスの放出が進むに従って 2040 cm^{-1} のジアゾ吸収帯が減衰して行くのが観察されるので, まずジアゾアルカン **44** が生成し, ついでイオン中間体 **A** を通って窒素ガスを脱離し f 反応生成物 **45** を与えたものと考えた (図 20)。

Fig. 20

3. アジリジンの f 反応

2.2. において *N*-アミノアジリジンのヒドラゾンがまず熱分解してオレフィンと α, β -エポキシアゾアルカンとに分裂すると述べたが, *cis*-2,3-ジフェニル-1-アミノアジリジンとフェニルグリオキサールとからアジリジンの f 反応によってジアゾアセトフェノン **46** (90.5%) と純度 98.5% の *cis*-スチルベン (98%) が得られた³⁵⁾ (図 21)。この反応は α -ジアゾカルボニル化合物の合成法として有用であろう。

Fig. 21

cis-2,3-ブテンイミンまたは *trans*-2,3-ブテンイミンをジフルオロアミンと反応させると中間にアザミンを通過して各々立体化学が 96% 保持された *cis*-2-ブテンまたは *trans*-2-ブテンが得られる³⁶⁾ (図 22)。

Fig. 22

秦らはアザミンと等電子的なアジリジンイリドの反応性の検討を行った。シスまたはトランスの 2,3-ジフェニルアジリジンにジクロロカルベンを反応させて得られるアジリジンイリドの f 反応により各々 30% の収率で立体保持されたスチルベンを得た³⁷⁾ (図 23)。

Fig. 23

さらに、この着想が展開されアジリジニウム塩 47 を (8) 式で示す経路で合成し、*n*-ブチルリチウムと反応させると簡単にオレフィン 48 とピロレインから生成したと考えられるピロールとを与えた³⁸⁾。この反応の driving force にはアジリジン環の歪みエネルギー (約 27 kcal/mole) の解放が大きく寄与している。このタイプのアジリジニウムイリドの f 反応の詳細はこの発明者

(8)

である秦による総説³⁹⁾があるので、それを参照されたい。

4. その他

トリメチルシリルエノールエーテル 49 を Simmons-Smith 反応に付して得られる 50 を四酢酸鉛と反応させるとシクロプロパン環の二つの炭素-炭素結合が切断される反応が起こり、オレフィン 51 (62~92%) を与えた⁴⁰⁾。この反応はまず 50 が 52 となり、多分 53 のような中間体を経て f 反応が進行すると考えられている (図

24)。

Fig. 24

最近、岩崎が開発した bile acid や lanosterol の側鎖の光化学的切断法は、one pot でイミダゾリドのアシル転位と f 反応とが好収率に進行する点に特徴がある⁴¹⁾。また Norrish type II f 反応が起こることが知られているフェニルケトン類⁴²⁾ に比べ、原料的に得やすいイミダゾリドを用いる点で合成化学的に優れている。たとえば lanosterol acetate 54 から得られるカルボン酸 55 をイミダゾリド 56 とし、ついで光照射してオレフィン 57 (55 より 69%) を得た (図 25)。

Fig. 25

5. 酵素反応における f 反応

酵素の関与する f 反応や脱離反応の立体特異性とか反応速度が大きいことを理解するのに有機化学における f 反応から得られる知見が役立つであろう。すなわち、酵素は基質の立体歪みを増大させるとか、酵素が基質の脱離基を活性化するとか、切断に関与する結合をアンチペリ平面状に保持するといった働きを荷なうものと考えら

れる。

生化学分野における *f* 反応としては、たとえば prostaglandin G_2 ⁴³⁾ (PGG_2) がヒト血小板から得られる酵素⁴⁴⁾ により、開裂して HPHT と MDA になる反応がある⁴⁵⁾ (図 26)。この反応では、 PGG_2 の四つの不斉中心が消失している。

Fig. 26

酵母によるビタミン B_{12} のチアゾール部分 59 の生合成ルートとしてシップ塩基 58 よりいくつかのルートが提案されているが、どのルートも硫黄原子はシステインの硫黄原子に由来していると考えられている。そのうち一つのルートを例にあげると、図 27 に示すように付加したシステイン部分が *f* 反応してチオール基が生成し、つ

Fig. 27

いでチアゾール部分 59 が生成するという⁴⁶⁾。

果実の熟成に関与することが知られている植物ホルモンであるエチレンが L-メチオニンから生合成されることがわかってきた⁴⁷⁾。エチレンの生合成メカニズムとして、メチオニンから生じると考えている中間体 60 の *f* 反応が提案されている⁴⁸⁾ (図 28)。

Fig. 28

ホタルルシフェリンのルシフェラーゼによる発光現象において発光中間体と考えられているジオキセタン 61 は分子内で電子一個の授受⁴⁹⁾ が起り、それについてアミド 62 と炭酸ガスとに分断される際に発光を伴う⁵⁰⁾ (図 29)。

Fig. 29

おわりに

f 反応を実験に取りかかる前から作業仮説をたてて反応系を設定して行く場合と実験の結果、当初予想しなかった反応として *f* 反応が見つかる場合とが示された。たとえば、atisine, *exo*-brevicomine, muscone などの合成で示されたように *f* 反応を巧みに取り入れて一段階で必要な官能基を所望の位置に導入するという方法論が展開されている。すなわち結合を切断しながら分子構築していくという弁証法的概念を追求することは、それ自体効率の高い合成法への指向であるばかりでなく、生体反応の一面である上述したとき酵素による *f* 反応や、たとえばクエン酸サイクルにおけるクエン酸のアコニターゼによる脱水反応とか尿素回路における L-アルギノコハク酸からアルギノスクシナーゼにより L-アルギニンとフマル酸が生成する反応などの脱離反応の理解を深めることにもなると言えよう。

(昭和 55 年 4 月 9 日受理)

文 献

- 1) C. Schöpf, *Justus Liebig's Ann. Chem.*, **452**, 211 (1927)
- 2) A. Werner, Th. Detscheff, *Chem. Ber.*, **38**, 69 (1905)
- 3) A. Slawjanow, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **39**, 140 (1907)
- 4) C. A. Grob, P. W. Schiess, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **6**, 1 (1967); C. A. Grob, *ibid.*, **8**, 535 (1969)
- 5) K. Watanabe, T. Wakabayashi, *J. Org. Chem.*, **45**, 357 (1980); T. Wakabayashi, K. Watanabe, *Heterocycles*, **12**, 172 (1979)
- 6) 古賀 元, 古賀ノブ子, 有合化, **37**, 843 (1979)
- 7) 後藤俊夫, *ibid.*, **37**, 275 (1979)
- 8) 福山 勝, *ibid.*, **26**, 639 (1968)
- 9) 大野雅二, 化学の領域, **22**, 30 (1968)
- 10) M. A. Ogliaruso, M. G. Romanelli, R. I. Becker, *Chem. Rev.*, **65**, 261 (1965)
- 11) C. A. Grob, *Experientia*, **13**, 126 (1957)
- 12) A. T. Bottini, C. A. Grob, E. Schumacher, J. Zergenyi, *Helv. Chim. Acta*, **49**, 2516 (1966)
- 13) B. G. Gowenlock, *Quart. Rev.*, **14**, 133 (1960)
- 14) J. M. Brown, T. M. Cresp, L. N. Mander, *J. Org. Chem.*, **42**, 3984 (1977)
- 15) D. A. Clark, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3567 (1979)
- 16) W. Nagata, T. Sugawara, M. Narisada, T. Wakabayashi, Y. Hayase, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2342 (1963); *ibid.*, **89**, 1483 (1967); W. Nagata, M. Narisada, T. Sugawara, T. Wakabayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 885 (1968)
- 17) M. F. Semmelhack, J. C. Tomesch, *J. Org. Chem.*, **42**, 2657 (1977)
- 18) R. L. Cargill, B. W. Wright, *ibid.*, **40**, 120 (1975)
- 19) K. Seferiadis, L. Jaenicke, *Z. Naturforsch.*, **33c**, 997 (1978)
- 20) C. Fehr, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2655 (1979)
- 21) H-P. Husson, J. de Rostolan, Y. Pépin, P. Potier, J. LeMen, *Tetrahedron*, **26**, 147 (1970)
- 22) N. Langlois, F. Guéritte, Y. Langlois, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7017 (1976): 総説, 池田正澄, 田村恭光, 有合化, **38**, 10 (1980)
- 23) D. Sternbach, M. Shibuya, F. Jaisli, M. Bonetti, A. Eschenmoser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **18**, 634 (1979); M. Shibuya, F. Jaisli, A. Eschenmoser, *ibid.*, **18**, 636 (1979)
- 24) A. Eschenmoser, D. Felix, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 708 (1967)
- 25) M. Tanabe, D. F. Crowe, R. L. Dehn, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 3943
- 26) W. R. Bamford, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4735
- 27) 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)
- 28) E. J. Corey, H. S. Sachdev, *J. Org. Chem.*, **40**, 579 (1975)
- 29) P. J. Kocienski, R. W. Ostrow, *ibid.*, **41**, 398 (1976)
- 30) R. Huisgen, R. Sustman, K. Bunge, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 3603
- 31) D. Felix, R. K. Müller, U. Horn, R. Joos, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, **55**, 1276 (1972)
- 32) S. L. Lee, A. M. Cameron, J. Warkentin, *Can. J. Chem.*, **50**, 2326 (1972)
- 33) G. A. MacAlpine, J. Warkentin, *ibid.*, **56**, 308 (1978)
- 34) G. Ohloff, W. Pickenhagen, *Helv. Chim. Acta*, **54**, 1789 (1971)
- 35) D. Felix, J. Schreiber, K. Piers, U. Horn, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, **51**, 1461 (1968)
- 36) J. P. Freeman, W. H. Graham, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1761 (1967)
- 37) Y. Hata, M. Watanabe, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 3827
- 38) Y. Hata, M. Watanabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8450 (1973)
- 39) 秦 美輝, 渡辺正道, 有合化, **34**, 540 (1976)
- 40) G. M. Rubottom, R. Marrero, D. S. Krueger, J. L. Schreiber, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4013
- 41) S. Iwasaki, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 2738 (1976); *ibid.*, **59**, 2753 (1976)
- 42) D. C. Neckers, *J. Org. Chem.*, **36**, 1838 (1971)
- 43) M. Hamberg, J. Svensson, T. Wakabayashi, B. Samuelsson, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **71**, 345 (1974)
- 44) S. Hammarström, P. Falardeau, *ibid.*, **74**, 3691 (1977)
- 45) S. Hammarström, *J. Biol. Chem.*, **255**, 518 (1980)
- 46) R. L. White, I. D. Spenser, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5102 (1979)
- 47) L. W. Mapson, D. A. Wardale, *Biochem. J.*, **102**, 574 (1967)
- 48) D. P. Murr, S. F. Yang, *Plant Physiol.*, **55**, 79 (1975)
- 49) G. B. Schuster, *Accounts Chem. Res.*, **12**, 366 (1979)
- 50) O. Shimomura, T. Goto, F. H. Johnson, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **74**, 2799 (1977)