高立体選択的な天然物合成

——キラルなグリセリン誘導体を基質とする

天然物のエナンチオ選択的合成——

高野 誠 一*・小笠原 国 郎*

Enantioselective Syntheses of Natural Products Using a Chiral Glycerin Derivative.

Seiichi TAKANO* and Kunio OGASAWARA*

Utility of a chiral glycerin derivative [(S)-1] as a versatile substrate for the enantioselective syntheses of natural products is described. The glycerin derivative [(S)-1] is converted into both enantiomers of the chiral γ -butyrolactone (3) which are in turn transformed to α -monosubstituted lactones (31) and α,α -disubstituted lactones (34) by stereoselective alkylation under kinetic conditions. Inversion of the α center of the monoalkylated lactone 31 is simply achieved by brief exposure of the enolate (32) derived from 31 to saturated aqueous sodium sulfate solution to give (33). α -Aryllactone derivatives (28) which cannot be obtained from the lactone substrate (3) are efficiently prepared from the epoxide (2) obtained from the glycerin derivative (1) and an appropriate phenylacetonitrile.

Using the lactone intermediates thus obtained, a dozen of optically active compounds ranging from monoterpenes and alkaloids to a β -lactam derivative illustrated in Fig. 1 are synthesized enantioselectively.

1. はじめに

一般に天然物はその両対掌体のうちの一方のキラリティーを持つものとして存在し、生理活性の発現もまた両対掌体の一方のみに認められるのが普通である。したがってこれらの合成にあたっては必要な一方の対掌体のみへ選択的に到達できる手段の開発が求められる。この目的のためには効率的な不斉合成によるのが理想的であるが、キラルな天然物の不斉中心を目的物中に組み込むという古くから行われてきている手法も高い光学純度が期待できるので重要である。しかしこの変換法は従来利用できる天然物に制約があり、多種にわたる化合物のエナンチオ選択的合成に適用することが困難であった。

われわれはこの点の克服を、(1)天然物を直接的に目的物に組み込むのではなく、そのキラリティーを活用する、(2)天然物を小単位のキラル building block 製造のための原料として利用する、(3)キラル building

block に対称の要素を与えることにより両対掌体を選択的に到達できる合成を可能にする、という基本方針のもとに企図し、多様な天然物のエナンチオ選択的合成を可能にする手法の確立を検討している。

今回、安価な六炭糖である D-マンニトールから容易かつ大量に得られる (S)-グリセリン誘導体 [(S)-1] にキラル building block としての多様な機能性を認め、これより γ -hydroxymethyl- γ -butyrolactone 誘導体 (3) を経由して行った数種の化合物群 (4)~(14) のエナンチオ選択的合成について述べる (図1)。

2. キラルグリセリン誘導体 [(S)-1] よりキラル γ -butyrolactone 誘導体 (3) への変換

まず、本研究においてキラルなグリセリン誘導体 (1) を building block として選んだ動機となったすぐれたエナンチオ選択的合成について述べなければならない。

山田および古賀らは図2に示したように L-グルタミン酸を活用する D-ribose (16) およびリグナン (21) の両対掌体のエナンチオ選択的合成法を確立している¹⁻³⁾。これらの合成においてグルタミン酸は (S)-lactone 体 (3)

* 東北大学薬学部合成化学教室()

* Pharmaceutical Institute, Tohoku University ()

Fig. 1

a: Taniguchi, Koga, and Yamada, (1974) b: Tomioka, Mizuguchi, and Koga, (1978) c: Tomioka and Koga (1979)

Fig. 2

を経て目的物中に組み込まれているが、キラル中心をそのまま組み込むという従来の方式を越えて、既存の立体化学を新たなキラル中心の形成に反映させる手法も見出している。さらに立体制御に活用した官能基を化学的制御にも利用している点が注目に値する。

われわれはこれらの合成において、(1) 5員環上の

1,3-相互作用による立体選択性, (2) lactone 体 (3) の持つ carbonyl および 1,2-glycol 基の化学的機能性, という2点に着目し, これらをキラルなグリセリン体 1 の持つ機能性と組み合わせるならば, 多様な化合物のエナンチオ選択的合成に適用できるものと考え, 検討を開始した。

Fig. 4

4. エナンチオ選択的合成への適用

4. 1. 3級キラル中心の形成を経由する合成

4. 1. 1. (–)-semburin¹⁰⁾, (–)-isosemburin¹⁰⁾および(–)-antirrhine¹¹⁾の合成 センプリ *Swertia japonica* Makino の揮発成分から単離されるセコイリド型モノテルペン (–)-semburin¹²⁾(4)およびオーストラリア産アカネ科植物 *Antirhea putaminosa*(F. Muell) Bail. より単離される corynanthe 型インドールアルカロイド (–)-antirrhine¹³⁾(6)はいずれも secologanin を生合成前駆体とすることから共通の構造単位を持っているので同一の見地から合成検討を行った。(図5)

(–)-Semburin (4)はそのC-4 epimerである(–)-isosemburin (5)と共に単離されるが、それらの絶対構造は明らかにされておらず、また(–)-antirrhine (6)は3個の不斉中心および末端ビニル基の選択的形成の困難性

から永年合成がなされていなかった化合物であり¹⁴⁾、両者のエナンチオ選択的合成法の確立は重要な意義を持つものである。

これら化合物の当合成におけるキラリティーの導入は trityl lactone 体 (44) のアルキル化にあるが、その立体選択性は塩基触媒の量に著しく左右されることが判明した。

すなわち lithium diisopropylamide (以下 LDA) 1.2 当量の存在下 allyl bromide 1.2 当量を急速に加えることにより約 4~5:1 の比で *anti* 体 (43) が優先して得られた。この比率は塩基の量あるいはアルキル化剤の滴下速度によって変ることから、必ずしも lactone 体 (44) に対するアルキル化の立体化学をそのまま反映したものではなく、アルキル化後一部に脱プロトン化が起り、これが再プロトン化をうける際 α 位の反転をもたらすものと考えている。後にこの推定に基づいてモノアルキル

Fig. 5

Fig. 6

体(43)の α 位の反転を行い *anti/syn* の比率を 1:9 に変換する手法を確立した¹⁵⁾。(–)-Semburin (4) および (–)-antirrhine (6) に到る合成経路は図6に要約されるが、3-allyllactone 体 (45) に対するアルキル化は、期待した *trans* ジアルキル体を優先的に与えたものの、約 2:1 の比率を持つ *cis* 体との分離不可能な混合物であり、1,2-相互作用による立体選択性はあまり期待でき

ないという結論を得た。(図6)

結果的にはこの低い選択性が(–)-semburin(4)の合成と同時に(–)-isosemburin(5)の合成となり、両者の絶対構造式の決定につながった。一方(–)-antirrhine(6)の場合にはラクタム体(54/55)の段階で再結晶により分離精製した後目的物(6)を得、絶対構造を直接決定できた。

Fig. 7

4.1.2 (–)-Nootkatone 合成の試み¹⁶⁾ グレープフルーツの芳香成分として知られる eremophilane 型 sesquiterpene, (–)-nootkatone¹⁷⁾ (63) のエナンチオ選択的合成を 1,3-および 1,2-相互作用による立体選択的アルキル化を期待して行った。結果的には後者における低い選択性のゆえに目的を達していないが、ラクトン中間体の持つ化学的機能性を示す意味で概略を図7に掲げる。(図7)。本合成においては 1,3-相互作用による立体選択的反応を経て得た 3-allyl lactone 体(45)に対し、LDA の存在下 methyl 化, ついで prenyl 化を行ったところ好収率で反応が進行したものの、1,2-相互作用による立体選択性はほとんど認められなかった。しかし selenide 体 (57) → *vic.* dimethyl 体 (58) → cyclo-1,3-dione 体 (59) を経る位置選択的 enol ether 体 (60) の形成は効率よく行われ、今後の合成に活用できるものと考えている。

4.1.3. Velbanamine, isovelbanamine および cleavamine のエナンチオ選択的合成^{15,18)} これら3種の Iboga 型インドールアルカロイドはそれら自身が天然存在するものではなく、(2*S*)-中心を持つ対掌体はニチニチカより単離される白血病の特効薬, vinblastine¹⁹⁾ (64) の分解成績体²⁰⁾, あるいは (+)-catharanthine (67) の分解産物²¹⁾ として得られるものであり、一方 (2*R*)-対掌体は pandoline (68), isopandoline (69), (4*S*)-および (4*R*)-dihydrocleavamine (70/71) 等マダガスカル産アカネ科植物, *Pandaca eusepala* Markgraf²²⁾ から単離さ

れる化合物群と絶対構造を同じくするものである(図8)。ゆえにこれら化合物のエナンチオ選択的合成法の確立は対応するキラリティーを持つ関連天然物の合成に直接つながるものであり、特に植物中の含量が微量である vinblastine(64) に関しては医薬品合成上重要な意義を有すると思われる。

すでに天然物を用いるリレー合成によって (+)-velbanamine (65) あるいは (–)-isovelbanamine (66) より (+)-cleavamine (7) を経て (+)-catharanthine²³⁾ (67) が誘導され、これと天然の (+)-vindoline (89) とを酸化的に結合させて vinblastine (64) が合成されているので²⁴⁾, これらアルカロイドのエナンチオ選択的合成法の確立は直接 vinblastine (64) の合成をも意味する。

Trityl lactone 体(44)に対し LDA の存在下 2-ethylallyl bromide を反応させ、再結晶によって精製すると混在する *syn* 体は除去され 60% の収率で *anti* 体(72)のみを得た。(図9)

Acetal 体 (73) の epoxy 化は立体選択的に行うことはできなかったが、以後図9の経路に従って (–)-velbanamine (65) および (–)-isovelbanamine (66) を得、それぞれ両者より (–)-cleavamine (7) を合成した。

一方, vinblastine (64) の合成に必要なキラリティーを持つ (+)-cleavamine (7) はアルキル体 (72) に対する kinetic なプロトン化¹⁵⁾ を行うことにより合成できた。すなわち *anti* 体 (72) を LDA によって enolate 体とした後、直ちに飽和硫酸ナトリウム水溶液を一挙に加えることによ

Fig. 8

Fig. 9

リキラル中心の反転を実施し, 1:9 の比率で *syn* 体 (78) を優先する混合物を得, ついで再結晶によって *syn* 体 (78) を 70% の収率で単離することができた。これを先の *anti* 体 (72) の場合と全く同様に処理し, (+)-velbanamine (65) および (-)-isovelbanamine (66) を経て (+)-cleavamine (7) にいたる合成を達成した。

4.1.4. carbapenam 抗生物質中間体の合成²⁵⁾ 近年 thienamycin (79) に代表されるような, ペニシリンあるいはセファロスポリン類と基本骨格を異にする β -ラクタム系抗生物質が見出され, 強力かつ広範な抗菌性を示すことにより次世代の抗生物質として期待されており, 多くの合成検討がなされてきている²⁵⁾。

われわれは β -keto ester 体 (8) がこれらの中間体となり得るものと考え, キラル lactone 中間体を經由するエナンチオ選択的な合成を検討した。(図 10, 11)

すなわち先に得た allyl lactone 体 (43) を dithiane カルボン酸 (81) とし, ついでカルボキシル基をアミノ

基に変換後図 11 の経路により β -lactam (8) を合成した。

以上, 3級キラル中心の形成を経由するエナンチオ選択的な合成の実例を示したが, 成績体の光学純度は高くない場合が多い。このことは, 1,2-相互作用による場合を除くすれば, アルキル化の立体選択性の低さというよりも, むしろ過剰の塩基あるいは未反応のアニオンとアルキル化体のプロトン交換等による二次的効果によるものと考えられ, アルキル化条件の厳密な設定が重要であるように思われる。より高い光学純度を得るには, むしろアルキル化後に kinetic なプロトン化を行い。高選択的にキラル中心の反転を行って, これを目的物に組み込む方が有利であると考えられる。

4.2. 4級キラル中心の形成を経由する合成

4.2.1. (+)-および(-)-Quebrachamine の合成^{27,28)}

Quebrachamine (9) はインドールアルカロイドの主要なグループの1つである Aspidosperma 型化合物の基本アルカロイドであり, 植物から両対掌体が見出され

(d) carbapenam 抗生物質中間体の合成

Fig. 10

Fig. 13

(92)が得られた。これより図13に示した経路により quebrachamine(9)の両対掌体の合成にはじめて成功し、光学純度も満足できるものであった。

4.2.2 Eburnamine 型アルカロイドの合成³³⁾

Eburnamine 型インドールアルカロイド (–)-eburnamine (112) は (+)-vincamine (113) と共に脳血

Fig. 14

Fig. 15

管系の治療薬として用いられている。すでにわれわれは図14の経路で Eburnamine 型アルカロイドに到る一般のジアステレオ選択的合成法を確立している³⁴⁾。したがってこの合成における鍵中間体(107)のエナンチオ選択的合成が Eburnamine 型アルカロイドのエナンチオ選択的合成を意味すると考えてよい。図15に示すように既出のジアルキルラクトン体(93)を活用することによってキラルな鍵中間体(107)を得、これより(-)-eburnamine(10)を合成することができた(図14, 15)。

4.2.3. Gibbane 骨格の合成³⁵⁾ 本研究は対称 triketone 体(118)の L-proline 触媒による不斉閉環成環³⁶⁾の立体化学(図16)を知る目的で行ったものであるが, trityl lactone 体(44)より gibbane 誘導体(11)へ

の変換を図17の経路で達成した。Trityl lactone 体(44)に対するジアルキル化は同一容器内で LDA, アルキル化剤の順で順次加えることにより行い, 高い立体選択性をもって実施することができた(図16, 17)

以上, 4級キラル中心の形成を経由するエナンチオ選択的合成の実例をのべたが, 4級キラル炭素の形成には極めて高い立体選択性が認められ, 今後さらに有効な手法として活用できるものと思っている³⁷⁾。

4.3. α -Aryl lactone 誘導体を経由する合成 これまでにのべた合成例はいずれも L-グルタミン酸より得られる lactone 体(44)を活用したものであり, キラルなグリセリン誘導体(1)とは形式的につながっているにすぎない。しかしながら天然物の多くをこの lactone 体

(c) Gibbane 骨格の合成

Fig. 16

Fig. 17

(3) α -Phenyllactone 誘導体を経由する合成

Fig. 18

(44)からのみ得ることは困難である。たとえば図18に示したように lactone 体の α 位に aryl 基の導入を必要とする (−)-nuciferal³⁸⁾(12), (−)-physostigmine³⁹⁾(13) あるいは (−)-mesembrine⁴⁰⁾(14) の合成においてはグリセリン誘導体(1)独自の機能性が発揮される(図18)。すなわちグリセリン誘導体(1)より対応するエポキシド体(2)を誘導した後、フェニル酢酸等価体との反応を経由して α -phenyl lactone 体(28)を合成し、ついで kinetic なプロトン化またはアルキル化反応によって必要な

キラル中心の形成を行い、目的物に到達するものである。本手法により合成した (−)-nuciferal⁴¹⁾(12), (−)-physostigmine⁴²⁾(13) および (−)-mesembrine⁴³⁾(14) について合成経路の概略をそれぞれ図19~21に示した。

この間、lactone 体のアルキル化において epimer の混在(約10%)が認められ、trityl 基と benzyl 基のかさ高さの差を反映するものと思われるが、一方 kinetic なプロトン化においては epimer の形成はほとんど認められず、興味ある事実である。

(a) Nuciferal の合成

Fig. 19

(b) Physostigmine の合成

a) LDA, $m\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CN}$ b) KOH, EtOH, reflux, acid work-up c) LDA, MeI d) H_2 , Pd-C, HClO_4 (cat) e) aq. NaOH f) NaIO_4 g) NaBH_4 , acid work-up h) aq. MeNH_2 , 150°C i) $\text{Cu}(\text{NO}_2)_2$, Ac_2O j) H_2 , Pd-C k) LAH, THF l) aq. HCHO, NaBH_3CN m) BBr_3 n) CH_3NCO , NaOMe

Fig. 20

(c) Mesembrine の合成

a) LDA, 3,4-($\text{MeO})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{CN}$ b) KOH, EtOH, reflux, acid work-up c) LDA, crotyl bromide d) dil. HCl e) aq. NaOH f) NaIO_4 g) NaBH_4 , acid work-up h) O_2 , PdCl_2 , CuCl , aq. DMF i) KOBut, THF j) aq. MeNH_2 , 150°C k) Ph_3P , $(\text{NCO}_2\text{Et})_2$ l) Li, NH_3

Fig. 21

5. おわりに

以上、入手容易な天然物を活用して多種にわたる光学活性化合物をエナンチオ選択的に合成することを目的として行ってきた研究につき、これまでに得られた結果の概略をのべた。結論を得るにはさらに多くの検討を要するが、キラルなグリセリン単位を基本原料として、これより γ -置換 lactone 中間体を経由して行う合成法は天然物をはじめとする多様な化合物のエナンチオ選択的合成に適用できるものと考えている。特に本手法は最近 Sharpless らにより allyl alcohol 誘導体から対応する epoxy alcohol 体へのエナンチオ選択的な変換反応が開発された⁴⁴⁾ことにより、これとの組合せが可能であるので、キラル素子としての原料には必ずしも天然物を必要とせず、より広い適用性を持つものと考え、目下検討中である。

謝辞 本研究の推進にあたって貴重な標品やスペクトルデータの提供ならびにご助言を頂いた多くの方々に深謝すると共に終始労苦をいとわず実験に協力して下さい東北大学薬学部合成化学教室の諸氏(文献中に記載)に衷心より感謝する。なお本研究の経費の1部は文部省科学研究費により支弁したものであり、併せて謝意を表する。

(昭和57年7月21日受理)

文 献

- 1a) K. Koga, M. Taniguchi, S. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 263
- b) M. Taniguchi, K. Koga, S. Yamada, *Tetrahedron*, **30**, 3547 (1974)
- 2a) K. Tomioka, H. Mizukuchi, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4687
- b) K. Tomioka, K. Koga, *ibid.*, **1979**, 3315
- c) K. Tomioka, T. Ishiguro, K. Koga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 652
- d) K. Tomioka, T. Ishiguro, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2973 (1980)
- 3) その他グルタミン酸を利用する天然物の合成についてはつぎの総説がある。a) 山田, "新しい有機合成反応—その発想と展開" 日本化学会編, p.163 (1978)
- b) L. A. Smith, H. J. Williams, *J. Chem. Ed.*, **56**, 696 (1979)
- 4a) M. M. Baizer, J. R. Clark, J. Swidinsky, *J. Org. Chem.*, **22**, 1595 (1957)
- b) J. LeCaq, C. E. Ballou, *Biochemistry*, **3**, 976 (1964)
- c) A. K. M. Aisuzzaman, L. N. Owen, *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 1021
- d) S. Takano, E. Goto, M. Hirama, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **16**, 381 (1981)
- 5a) M. E. Jung, T. J. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6304 (1980)
- b) S. Takano, H. Numata, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **19**, 327 (1982)
- 6) S. Takano, E. Goto, M. Hirama, K. Seya, K. Ogasawara, to be published.
- 7) (S)-ラクトン体を(R)-ラクトン体に直接変換する方法も確立した。S. Takano, M. Yonaga, K. Ogasawara, *Synthesis*, **1981**, 265
- 8) S. Takano, E. Goto, M. Hirama, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **16**, 951 (1981)
- 9) (—)-Nuciferal (**12**), (—)-physostigmine (**13**), および (—)-mesembrine (**14**) の項参照
- 10) S. Takano, N. Tamura, K. Ogasawara, Y. Nakagawa, T. Sakai, *Chem. Lett.*, **1982**, 933
- 11) S. Takano, N. Tamura, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 1155
- 12) T. Sakai, H. Naoki, K. Takaki, H. Kameoka, *Chem. Lett.*, **1981**, 1257
- 13) S. R. Johns, J. A. Lamberton, L. Occolowitz, *Aust. J. Chem.*, **20**, 1463 (1967)
- 14) ラセミ体の合成: S. Takano, M. Takahashi, K. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 4282 (1980)
- 15) S. Takano, W. Uchida, S. Hatakeyama, K. Ogasawara, *Chem. Lett.*, **1982**, 733
- 16) S. Takano, K. Masuda, K. Ogasawara, unpublished data.
- 17) 最近行われたエナンチオ選択的合成: a) T. Yanami, M. Miyashita, A. Yoshikoshi, *J. Org. Chem.*, **45**, 607 (1980)
- b) 鳥居, 井口, 浅沼, 小川, 第24回天然有機化合物討論会講演要旨集, p.277 (1981)
- 18) S. Takano, M. Yonaga, K. Chiba, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3697 (1980)
- 19a) R. N. Noble, *Can. Cancer Conf.*, **4**, 333 (1961)
- b) N. Neuss, M. Gorman, W. Hargrove, N. J. Cone, K. Biemann, G. Buchi, R. E. Manning, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1440 (1964)
- c) J. W. Moncrief, W. N. Lipscomb, *ibid.*, **87**, 4963 (1965)
- 20) N. Neuss, M. Gorman, H. E. Boaz, N. J. Cone, *ibid.*, **84**, 1509 (1962)
- 21) M. Gorman, N. Neuss, N. J. Cone, *ibid.*, **87**, 93 (1965)
- 22a) M. -J. Hoizey, M. -M. Debray, L. LeMen-Olivier, J. LeMen, *Phytochemistry*, **13**, 1995 (1974)
- b) M. Zeches, M. -M. Debray, G. Ledouble, L. LeMen-Olivier, J. E. LeMen, *ibid.*, **14**, 1122 (1975)
- c) F. Quirin, M. -M. Debray, C. Sigaut, P.

- Thepenier, L. LeMen-Olivier, J. LeMen, *ibid.*, **14**, 812 (1975)
- 23a) J. P. Kutney, F. Bylsma, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6090 (1970)
- b) idem, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 1672 (1975)
- 24) P. Mangeney, R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2243 (1979)
- 25) S. Takano, C. Kasahara, K. Ogasawara, *Chem. Lett.*, **1982**, 631
- 26) 最近の総説 : a) 亀谷, 井原, 有合化, **38**, 1025 (1980)
- b) T. Kametani, K. Fukumoto, M. Ihara, *Heterocycles*, **17**, 463 (1982)
- 27) S. Takano, K. Chiba, M. Yonaga, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 616
- 28) S. Takano, M. Yonaga, K. Ogasawara, *ibid.*, **1981**, 1153
- 29) Cf. M. Hesse, "Indolalkaloide in Tabellen", Springer Verlag, Berlin, 1964 and 1968
- 30) J. P. Kutney, U. Bunzil-Trepp, K. K. Chan, J. P. deSouza, Y. Fujise, T. Honda, J. Katsube, F. K. Klein, A. Leutwiler, S. Morehead, M. Rohr, B. R. Worth, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4220 (1978)
- 31a) E. Wenkert, S. Garratt, K. G. Dave, *Can. J. Chem.*, **42**, 489 (1964)
- b) J. Harley-Mason, A. Ur-Rahman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1967**, 208
- c) J. P. Kutney, N. Abudurahman, C. Gletsos, P. LeQuesne, E. Piers, I. Vlattas, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 1727 (1970)
- d) F. E. Ziegler, G. Bennett, *ibid.*, **95**, 7455 (1973)
- e) S. Takano, M. Hirama, T. Araki, K. Ogasawara, *ibid.*, **98**, 7084 (1976)
- f) S. Takano, S. Hatakeyama, K. Ogasawara, *ibid.*, **98**, 3022 (1976); **101**, 6414 (1979)
- 32) 対称ジアリルカルボン酸(93)からの合成
- a) S. Takano, C. Murakata, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **16**, 247 (1981)
- b) S. Takano, C. Murakata, Y. Imamura, N. Tamura, K. Ogasawara, *ibid.*, **16**, 1291 (1981)
- 33) S. Takano, M. Yonaga, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **19**, 1391 (1982)
- 34) S. Takano, S. Hatakeyama, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 68; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1980**, 457
- 35) S. Takano, C. Kasahara, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 637
- 36) S. Takano, C. Kasahara, K. Ogasawara, *ibid.*, **1981**, 635
- 37) 最近ラクトン(44)を用いる4級キラル中心形成反応が報告された。: K. Tomioka, Y. -S. Cho, F. Sato, K. Koga, *Chem. Lett.*, **1981**, 1621
- 38) T. Sakai, K. Nishimura, Y. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **38**, 381 (1965)
- 39) Pertinent reviews : a) E. Coxworth, "The Alkaloids", R. H. F. Manske, Ed., Vol. VIII, Academic Press, New York, **1965**, p.1
- b) B. Robinson, *ibid.*, Vol. X, 1968, p.383
- 40) Cf. T. Kametani, "The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids", The Sendai Institute of Heterocyclic Chemistry, Sendai, 1974, Vol. 2, p.335
- 41) S. Takano, E. Goto, K. Ogasawara, to be published.
- 42) S. Takano, E. Goto, M. Hirama, K. Ogasawara, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2641 (1982)
- 43) S. Takano, Y. Imamura, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4479 (1981)
- 44a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980)
- b) B. E. Rossiter, T. Katsuki, K. B. Sharpless, *ibid.*, **103**, 464 (1981)
- c) V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, *ibid.*, **103**, 6237 (1981)