総合論文

グリシドールベンジルエーテルを活用する 天然物のキラル合成

高野 誠 一*・小笠原 國 郎*

Recent Developments of the Enantioselective Synthesis of Natural Products Utilizing Optically Active *O*-Benzylglycidol.

Seiichi TAKANO* and Kunio OGASAWARA*

This article describes the enantioselective synthesis of natural products achieved in the authors' laboratories using optically active *O*-benzylglycidol as a common building block. Due to its high functionality, its latent symmetric structure, and its ready availability, the glycidol building block exhibited versatile adaptability to allow construction of a variety of natural products.

1. はじめに

光学的に純粋なキラル化合物をビルディングブロックとして活用する方法は最も古典的ではあるが、最も効果的な場合が多い¹⁾。この手法の効率性を支配する要因は当然のことながら用いるキラル分子の入手性、その分子の持つ機能性、ならびにそれを生かし得る化学変換手段にある。我々はこのような観点からキラルグリセロール単位に着目し、これを基本ビルディングブロックとして活用する天然物のキラル合成手法の開発をはかって来ている²⁾。即ちグリセロール単位は不斉合成法を含む各種の方法によって大量に入手が可能であり、しかも3炭素という小単位にも関わらず、それぞれの炭素上の酸素官能基に由来する機能性および分子の持つ対称性から多様な変換を可能にしており、柔軟性を持つビルディングブロックとして広い適応性を引き出し得ると思われたから

Fig. 1

である。本稿では私共がこれまで最も多く活用して来たキラルグリセロール誘導体、(S)-および(R)-*O*-ベンジルグリシドール(1)，を用いる合成研究に限定してこれまでの結果を紹介する(図1)。

2. キラルグリシドール素子の合成

(S)-*O*-ベンジルグリシドール(S-1)はD-マンニトールから(R)-*O*-ベンジルグリセロール(R-2)を経て大量に合成出来る³⁾、一方、その対掌体(R-1)は当初(R)-*O*-ベンジルグリセロール(R-2)の反転反応⁴⁾を確立し、こ

a, (i) acetone, ZnCl_2 , (ii) NaIO_4 then NaBH_4 , (iii) BnBr , NaH , (iv) $\text{dil. H}_2\text{SO}_4$; b, PhCHO , $p\text{-TsOH}$; c, NBS , CCl_4 ; d, NaOH , THF ; e, (i) MeCl , Et_3N , (ii) AcOK , Ac_2O , (iii) K_2CO_3 , MeOH ; f, PhCH_2OH , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Scheme 1

* 東北大学薬学部薬品合成化学教室 ()

* Pharmaceutical Institute, Tohoku University, ()

れに依存していたが、近年光学的に純粋な (*R*)-エピクロヒドリン (5) のバイオ技術による製法⁵⁾が確立され、これより大量に得る手法⁶⁾を確立した(スキーム 1)。

3. キラル素子の直接組み込みによる合成

キラル素子の最も単純な活用は素子をそのまま対象物中に組み込むことであろう。この方式に沿った例として集合フェロモン sulcatol (9) の両対掌体および胞子自己発芽抑制物質 gloeosporone (20) を挙げることが出来る。

3.1. (*S*)-および(*R*)-Sulcatol の合成⁷⁾ Sulcatol (9) は *Gnathotrichus sulcatus* の集合フェロモンであり両対掌体の 35 (*R*): 65 (*S*) の混合物として分泌される⁹⁾。銅塩の存在下⁹⁾ (*S*)-グリシドール素子 (*S*-1) と Grignard 試薬から (*R*)-diol 体 (*R*-7) とし、モノトシレート体 (8) の還元によって (*S*)-体 (*S*-9) を、一方, dimesylate 体 (10) の隣接基関与を経るキラリティー反転反応⁴⁾を経て (*R*)-体 (*R*-9) を得た(スキーム 2)。

3.2. Gloeosporone の合成¹⁰⁾ 胞子自己発芽抑制物質として単離された (-)-gloeosporone (20) はスペクトルデータおよび (*S*)-リンゴ酸からの非天然型対掌体の合成¹¹⁾によって構造が決定された。天然型対掌体 (20) の簡便な合成を目的として (*S*)-グリシドール素子 (*S*-1) 2 分子単位とアセトン, *n*-butyllithium, および 4-ペンチンカルボン酸を用いこれを達成した。C₂ 対称性ジエポキシド中間体 (15) の形成とキラル中心 1 個の反転を経て目的物を得た(スキーム 3)。

4. 不斉誘起を伴う直接組み込みによる合成

基質を直接組み込むと同時にそのキラリティーを反映

a, (i) Me₂C=NNMe₂, ⁿBuLi, (ii) ⁿBuLi, (*S*-1), (iii) aq. AcOH; b, (i) H₂NNH₂·H₂O, KOH, (ii) H₂-Pd(OH)₂, (iii) PhCHO, *p*-TsOH (cat.); c, (i) NBS, (ii) K₂CO₃, MeOH; d, ⁿBu₂CuLi; e, HC≡CCH₂CH₂CO₂H, ^tBuLi, HMPA; f, Ph₃P, EtO₂CN=NCO₂Et; g, (i) ^tBuMe₂SiCl, imidazole, DMF, (ii) RuCl₃·3H₂O (cat.), NaIO₄, CH₃CN-CCl₄-H₂O (2:2:3); h, (HF)_xPy.

Scheme 3

させて目的に沿う新たなキラリティーを誘導していく手法は最も広く用いられている。これに沿った例としてモノテルペンローズオキシド (25), コレステロール生合成阻害ポリケタイド compactin の生理活性発現必須単位 compactin lactone (28), 新規に見出したアミノオキシ環化反応による 2 種の天然アミノ酸 (2*S*, 4*R*)-4-hydroxyproline (38) および (2*S*, 5*S*)-pyrrolidinedicarboxylic acid (54), ピロリジン抗生物質 anisomycin (47), および

a, (i) prenyl-MgCl, CuI, (ii) Na, liq. NH₃; b, *p*-TsCl (1 mol), pyridine; c, LAH; d, MesCl, Et₃N; e, (i) AcOK, Ac₂O, (ii) K₂CO₃, MeOH.

Scheme 2

毒キノコアルカロイド muscarine (59), を挙げることが出来る。

4.1. ローゾキシドの合成¹²⁾ グリシドール素子 (S-1) と金属アセチリドの反応によって好収率で末端アセチレン体 (21) を得¹³⁾, 最も単純な活用として香気性モノテルペンローゾキシド (25) を合成した。まず, アセチレンエステル体への誘導と部分還元を経て α, β -不飽和ラクトン (*R*-22) とした。銅試薬による共役付加はシクロヘキセノン環系の立体電子的特性を反映し完全に立体選択的に進行し, 単一のトランス体 (24) のみを好収率で与えた。これより常法によってローゾキシド¹⁴⁾ (25) に誘導した (スキーム 4)。

a, NaH, DMSO, HC≡CH; b, (i) TBSCl, imidazole, DMF, (ii) ^tBuLi, ClCO₂Me, -60 °C, (iii) H₂, Lindlar cat., (iv) conc. HCl, MeOH; c, Me₂CuLi; d, (i) LAH, (ii) ^tBuLi, TSCl then ^tBuLi, (iii) H₂, Pd(OH)₂, (iv) Swern oxid., (v) Ph₃P=C(Me)₂.

Scheme 4

4.2. Compactin lactone の合成¹⁵⁾ コレステロール生合成抑制作用を持つポリケタイド天然物, compactin (26) および mevinolin (27), は共通の δ -ラクトン部を持ち, この部分が生理活性発現の必須要素と言われている¹⁶⁾ (図 2)。(R)-グリシドール素子 (*R*-1) から (*S*)- α, β -不飽和 δ -ラクトン体 (*S*-22) を得, これに対するア

Fig. 2

ルカリ性条件下過酸化水素によるエポキシ化を行った。この場合もシクロヘキセノン環系の立体電子的要求を反映して立体選択的に単一エポキシ体 (27) を形成した。吉越法¹⁷⁾の適用によるエポキシド結合の位置選択的な還元開裂によって alcohol 体 (28: R=Bn) とし, 最後に接触脱ベンジル化し目的とするラクトン体 (28: R=H) を得た (スキーム 5)。

a, (i) NaH, DMSO, HC≡CH, (ii) TBSCl, imidazole, DMF, (iii) ^tBuLi, ClCO₂Me, (iv) H₂, Lindlar cat., (v) conc. HCl, MeOH; b, (i) H₂O₂, aq. NaOH, (ii) benzene, reflux; c, (i) (PhSe)₂, NaBH₄, AcOH, isopropanol, (ii) H₂, Pd(OH)₂, AcOEt.

Scheme 5

4.3. (2*S*, 4*R*)-4-Hydroxyproline の合成¹⁸⁾ 私共は C₁-対称性アミンの (*S*)-プロリンアミド (29) のオレフィン部のジアステレオ選択的な修飾を目的としてヨウ素との反応を試み, 不斉収率は 30% e.e. 程度であったものの一挙にトランス-ジ置換ピロリジンエステル (30) を生成する興味ある反応を見出していた¹⁹⁾ (スキーム 6)。そこでグリシドール素子 (*S*-1) から得たキラル基質 (32) についてこの反応を適用したところ, 期待した反応が極めて容易に起こり, 一挙に単一のトランス-2,5-ジ置換ピロリジンエステル体 (37) が得られることを見出した。特

Scheme 6

異的なエステル体 (37) の形成はプロトン化された中間体 (36) の窒素原子の脱離を促進する 2 個の酸素原子の立体電子的効果によると考えている²⁰⁾ (スキーム 7)。これより常法によって (2*S*, 4*R*)-4-hydroxyproline (38) を得た。このアミノ酸は天然ペプチドの加水分解によって得られているが, 本法は最初の効果的なキラル合成であり, また対掌体の合成も容易であるので重要性が高いと考えている。

4.4. Anisomycin の合成²¹⁾ 上記の環化反応の単純な適用によって anisomycin (47) の新たな合成ルートを確立した。(R)-グリシドール素子 (*R*-1) から Grignard 反応を経て得たエポキシド体 (41) をベンズアミド体 (43) に誘導し, ヨウ素による環化を行った。高収率でピロリジンエステル体 (44) を生成したが, 立体選択性は低く *trans/cis* 比 2:1 の混合物であった。先のベンジルオキシメチル基とは対照的であり, ピロリジン環上の 2 位となる官能基のサイズも立体選択性に影響するものと思わ

a, H_2 , $Pd/CaCO_3$, $AcOEt$; b, (i) phthalimide, $iPrO_2CN=NCO_2Pr^i$, PPh_3 , (ii) $H_2NNH_2 \cdot H_2O$, (iii) $PhCOCl$, Et_3N ; c, I_2 , $THF-H_2O$ (1:1); d, (i) Boc_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , (ii) H_2 , $Pd(OH)_2$, $MeOH$, (iii) cat. $RuCl_3 \cdot H_2O$, $NaIO_4$, $CCl_4-MeCN-H_2O$, (iv) K_2CO_3 , $MeOH$, (v) 10% HCl , dioxane, reflux.

Scheme 7

れる。好都合なことに anisomycin (47) にとってこの点は問題とならず, Chugaev 法の適用によって既知の鍵中間体²²⁾ (46) に変換することが出来た(スキーム 8)。これより anisomycin (47) への誘導はすでに行われている²²⁾。

4.5. (2S,5S)-ピロリジン-2,5-ジカルボン酸の合成²³⁾

上記の例ではいずれも γ, δ -不飽和部への環化であっ

た。そこで一炭素増した δ, ϵ -アミド体(49)をグリシドール素子 (S-1) から合成し, 閉環条件に付した。トランス-ピペリジン体 (52) も立体選択的に形成されたものの 10% 以下であり約 60% で 2,5-トランス置換ピロリジン体 (53) が主成分として得られた。これより常法により天然物 (54) を得た(スキーム 9)。従来, このカルボン酸は

a, (i) *p*-bromoanisole, $nBuLi$, $CuCN$, (ii) H_2 , $Pd(OH)_2$ (90%); b, $PhCHO$, cat. *p*-TsOH (96%); c, (i) NBS , CCl_4 , (ii) K_2CO_3 , $MeOH$ (82% overall); d, $LiC \equiv CH$, $DMSO$ (81%); e, (i) H_2 , $Pd-CaCO_3$, (ii) phthalimide, $iPrO_2CN=NCO_2Pr^i$, PPh_3 , (iii) $H_2NNH_2 \cdot H_2O$, $EtOH$, reflux, (iv) $PhCOCl$, Et_3N (70% overall); f, 2 eq. I_2 , $THF-H_2O$ (1:1) (80%); g, (i) $Cbz-Cl$, Et_3N , (ii) K_2CO_3 , $MeOH$ (85%); h, (i) CS_2 , $nBu_3NH_2SO_4$, 50% $NaOH$, benzene then MeI , (ii) *p*-dichlorobenzene, reflux then SiO_2 column (70%).

Scheme 8

a, allyl-MgCl (95%); b, phthalimide, $i\text{PrO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Pr}^t$, PPh_3 (85%); c, i, $\text{THF}-\text{H}_2\text{O}$ (1:1); d, (i) Boc_2O , Et_3N , (ii) K_2CO_3 , MeOH , (iii) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$, (iv) cat. RuCl_3 , NaIO_4 , $\text{CCl}_4-\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ then CH_2N_2 , (v) CF_3COOH , (vi) aq. KOH (40% overall).

Scheme 9

分割²⁴⁾あるいはL-グルタミン酸²⁵⁾から得られていたが、本法はそれらに十分対応できるものと思われる。またキラルな2,5-トランスジアルコキシピロリジンはキラル制御素子として活用されており²⁴⁾本法はこれらの合成にも極めて有効と思われる。

4.6. Muscarine の合成²⁶⁾ 特異な生理活性作用を持つ毒キノコのアルカロイド muscarine (59) は構造の単純さにも関わらず合成は必ずしも容易ではない²⁷⁾。私共はアセチレンアルコール (55) が DMSO 中カリウム t -ブトキシドによって容易に環化し、通常の方法では合成困難であるジヒドロフラン体 (56) を形成することを見出し、これに対する高立体選択的なヒドロボレーション反応を経て既知の中間体 (58) を得た。これより2工程で天然物

への誘導が出来る²⁸⁾ (スキーム 10)。この種の閉環反応は類例が全くないわけではないが²⁹⁾、極めて容易にかつ好収率で進行する点興味あるものと考えている。

5. キラリティー誘導による合成

いわゆる自壊型キラリティー増殖法に属するが、キラル素子のキララル中心をそのまま残すものではなくそのキラリティーの反映下に要求される新たな中心を誘起させる過程を含むものである。これに関しては① γ -ラクトン法、②スルホキシド法、③分子内1,3-双極環化法、④アセチレン転位法、の確立によってキラルグリシドール素子の持つ立体化学を対象物に反映させた。

5.1. γ -ラクトン法による合成²⁸⁾ O-ベンジルグリ

a, $n\text{BuLi}$, HMPA , THF then MeI (80%); b, 2 eq. KO^tBu , DMSO , 60°C , 10 min (80%); c, c-hex $_2$ BH then NaOH , H_2O_2 (75%); d, H_2 , $\text{Pd}-\text{C}$, MeOH (95%).

Scheme 10

シドール素子(1)に対してカルボン酸あるいはその等価体を反応させた後に環化させると α -位に置換基を持つ γ -置換- γ -ラクトン体(62)を形成する。これをエノレート化後速度支配下に求電子剤を反応させると干渉の少ない γ -置換基の *anti* 側からの接近が優先する(スキーム 11)。副生するエピマーも一般にカラムクロマトグラ

Scheme 11

フィーによって分離しやすいものが多い。

5.1.1. シトロネラルの合成³¹⁾ グリコール素子(S-1)と6-メチル-5-ヘキセン酸から得たエピメリックな γ -ラクトン基質(66)のリチウムエノレートに対して種々の条件下のプロトン化を行った。 α -位がこのような単純なアルキル基である場合ジアステレオ選択性は低く最高 *syn/anti* 比 3:1 程度であったが³⁰⁾、両者はカラムクロマトグラフィーで分離出来、リサイクルした。低選択性はエノレート酸素に対する優先的 *O*-プロトン化によると推定されたので β -シリルカチオン中間体形成を経る優先的 *C*-プロトン化を期待し、一旦、反応系内でトリメチルシリルエノレート化し、トリフロロ酢酸によってプロトン化を行った(スキーム 12)。劇的な向上

は認められなかったものの 5.4:1 まで選択率が向上した。これより常法によって (*R*)-シトロネラル(71)に誘導した(スキーム 12)。

5.1.2. ステロイド 20 位側鎖部の立体選択的構築^{32,33)} 多くのステロイド類は 20*R* 配置を持つが、ある種の海産無脊椎動物の中から 20*S* 配置を持つ胆汁酸型化合物も見出されている³⁴⁾。共通前駆体(72)からグリコール素子のキラリティーを反映させるプロトン化によって *C*₂₀ 位の立体化学の制御を試みた。

(*S*) および (*R*)-グリシドール素子(1)との反応によって得たラクトン体のそれぞれについてエノレートのプロトン化を検討した。その結果、(*R*)-体(*R*-1)由来のラクトン体(73)からは単一の *syn*-lactone 体(75)のみが得られこれより 20*S* 配置を持つ desmosterol (76)を得た³²⁾。一方、(*S*)-体(*S*-1)由来のラクトン体(77)は高い選択性を示さず *syn/anti* 比 3:1 の分離できない混合物を与えた。結局、後の段階で両エピマーを分離し、20*R* 配置を持つ目的物(81)を得た³³⁾。両者における顕著な選択性の差はスキームに示すように前者はステロイド部の背面に γ -置換部が入り込む配座を優先するため相乗的にプロトン化を望む方向に規制出来るのに反し、後者においては逆に両者が *anti* に位置する配座を優先し、競合的な両面からプロトン化が起こり選択性が低下するためと思われる(スキーム 13)。

5.1.3. Bisabolane 型セスキテルペンの合成³⁵⁾ 芳香環を持ついくつかの bisabolane 型セスキテルペンとして 86~88 などが知られている。(S)-グリシドール素子(S-1)とフェニルアセトニトリル体との縮合を経て得たラクトンエピマー混合物(82)をエノレート化後、プロトン化することによって実質的に単一の *syn*-エピマー(83)を 74% 収率で得た。5段階でアルデヒド体(85)に誘導し、これを共通中間体とし(+) α -curcumene (86)、(+)-nuciferol (87)、および(+)-nuciferal (88)を得た(スキーム 14)。

5.1.4. 不規則性モノテルペン類の合成³⁶⁾ イソプレン則に合致しない骨格を持つモノテルペン、いわゆる不規則性モノテルペン類には 5 種の型がこれまでに知られている(図 3)。このうちの artemisyl 型を除く 4 種に属す

a, LDA, TMSCl; b, TFA; c, LAH; d, (i) PhSSPh, ^tBu₃P, (ii) Na, liq. NH₃, (iii) NaIO₄.

Scheme 12

Fig. 3

a, $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ then $(R)-1$; b, $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ then aq. Na_2SO_4 .

Scheme 13

a, (i) LDA , $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CN}$; (ii) aq. KOH then acid work-up; b, LDA then aq. Na_2SO_4 ; c, (i) LAH , (ii) PhSSPh , $t\text{-Bu}_3\text{P}$, pyridine, heat; d, (i) Raney Ni ; e, (ii) 10% Pd-C ; f, (iii) Swern oxid.

Scheme 14

る代表的化合物を (S) -グリシドール素子 $(S-1)$ とセネシオ酸(89)から単一のラクトン中間(92)を経て合成した。

セネシオ酸(89)から形成させたジアニオンとグリシドール素子 $(S-1)$ との反応はラクトン混合物(90)および

(91)を与える。混合物をエノレート化後、プロトン化すると完全に位置および立体選択的に単一の *syn* 配置を持つ非共役ラクトン体(92)のみを生成する。これは単純な α -アルキル基の場合とは極めて対照的である。

この *syn*-ラクトン体(92)からスキーム 15 に示した変換を経て lavandulyl 型 (S) -lavandulol (95), chrysanthemyl 型 *cis*-(1*S*, 3*R*)-chrysanthemol (99), rothrockyl 型(1*S*, 2*R*)-rothrockene(102), および santolinyl 型(*R*)-santolinatriene(106), をそれぞれ得た。このうち後 2 者は最初の合成例であり, 前者は本合成により絶対配置が決定された。

5.1.5. (一) -Mesembrine の合成³⁷⁾ (一) -Mesembrine (113) は seletium 属植物から単離される小アルカロイド群の代表的化合物である。構造的に多くのヒガンバナアルカロイドと共通性を持ち, そのキラル合成手法の確立はこれらのキラル合成に関わるものとして大きな意義を持つ。常法によって得た γ -ラクトンエピマー混合物(107)をアルキル化すると *syn/anti* 比 5.6:1 で 4 級中心を持つオレフィンラクトン(108)を生成する。Wacker

Scheme 15

酸化後再結晶して得た単一の ketolactone 体(109)を分子内 aldol 反応によって共役ケトン体(110)とした。ビニログエステルとしての性質からメチルアミンとの反応によって enamino alcohol 体(111)を形成し、さらに光延反応条件下³⁸⁾にスムーズに環化し、エナミン体(112)を与えた。本化合物は Birch 還元によって(−)-mesembrine (113)を与えた(スキーム 16)。

5.1.6. Physostigmine の合成³⁹⁾ カラバル豆の主アルカロイドであり、コリンエステラーゼ阻害剤として臨床的にも用いられている(−)-physostigmine (118)についてもラクトン法の適用によって最初のエナント選択的な合成を達成した。(S)-グリセロール素子(S-1)から得たラクトンエピマー混合物はヨウ化メチルによって4級アルキル化体の8:1エピマー混合物を与え、カラムクロマトグラフィー分離後に主エピマー(114)を収率80%で得た。ラクタム体(115)への変換およびアミノ基

の導入を経て esermethole (117)を得、(−)-physostigmine (118)に至るエナント選択的なルートを確立した(スキーム 17)。

5.2. 分子内 1,3-双極環化を経る合成 グリコール素子(1)の持つキラリティーの転移を分子内 1,3-双極環化反応によって試みた。ラクトン法では1中心へのキラリティーの転移に止まるものであるが本法では一挙に3中心への転位が可能である。

1985年 DeShong ら⁴⁰⁾は興味ある3置換ピロリジン誘導体の合成を示した。即ち不飽和アルコールのアジリジンカルボン酸エステル(119)を熱分解(FVP)に付すと1,3-双極中間体(120)を経て立体選択的に環化し3置換ピロリジンラクトンが得られる(スキーム 18)。私共はグリシドール素子(1)からキラルな不飽和アルコール体を得、そのキラリティーを分子内 1,3-双極付加反応によってピロリジン環上の立体化学に反映させることをま

Scheme 16

Scheme 17

Scheme 18

ず検討した。グリシドール素子 (S-1) から allyl (122) および homoallyl alcohol 体 (123) を得、ついで対応するアジリジンエステル (124) および (125) とすれば、嵩高いベンジルオキシメチル基の存在を反映して、前者からの 1,3-双極中間体はコンホマー (126) を経てキラル素子のプロトンの配置に対して新生する 2 中心が共に *anti* 配置をとる 5-5 環体 (128) となり、一方、後者はラクトン

形成部が椅子型をとるコンホマー (127) を経てキラル素子のプロトンに対して新生する 2 中心が共に *syn* 配置をとる 5-6 環体 (129) となる。即ちピロリジン 2/3 位に関する面対掌物が得られるものと期待した。両者共に封管中、約 300 °C で短時間で対応する環化付加体を好収率で与えた。しかしながら前者においては期待した *anti* 配置体 (128) を優先するものの約 2.5 : 1 の比率でありエピマーの分離も困難であった。後者については 40 : 1 以上の選択率で期待した *syn* 配置体 (129) を優先し実用性の高いことがわかった⁽⁴¹⁾ (スキーム 19)。

5.2.1. アクロメリン酸 A および B の合成^(42,43) アクロメリン酸 A (135) および B (137) は共に今野、白浜、松本によって本邦産のドクキノコ、ドクササコの極微量成分

a, (i) NaH, DMSO, r.t., (ii) CaCO₃, o-dichlorobenzene, 180 °C; b, (i) H₂, Pd-CaCO₃, (ii) 2,3-dichloropropionyl chloride, Et₃N then BnNH₂; c, xylene, 300 °C, 5 min; d, HC≡C-Na, DMSO.

Scheme 19

として単離されたカイノイド型アミノ酸であり, (−)-カイニン酸(144)からの誘導によって構造が確定された⁴⁴⁾。両者共に強い興奮性の中樞神経作用を示しカイノイド型アミノ酸中最大の作用を持つ。そこで5/6-環系形成における実験結果を適用して両者のエナンチオ選択的合成を試みた。

グリシドール素子(S-1)とピリジルアセチレンからアセチレンアルコール体(130)を経てアジリジンエステル体(131)を得, キシレン中 300°C で約 5 分加熱すると *syn* 配置を持つエピマー(132)のみが約 70% の収率で得られた。2 位の効果的な反転法を見出し(−)-acromelic acid A (135)を得た⁴²⁾。一方, 別のピリジルアセチレン体とグリシドール素子(S-1)の組み合わせにより対応するアジリジン中間体を得, これより全く同様の手法の適用によって acromelic acid B (137)を得た⁴³⁾ (スキーム 20)。

5.2.2. (−)-カイニン酸の合成⁴⁵⁾ カイニン酸(144)は暖海産の紅藻マクリから単離されたカイノイドアミノ酸の基本をなす化合物である。かつては広く駆虫剤として用いられていたが, 興味ある中樞作用を示すことから他のカイノイド型アミノ酸と共に再び注目されている。資源的にマクリが枯渇していることや興味ある生理作用から効果的なエナンチオ選択的合成法の確立が望まれてお

a, Me-Py-C≡CH, ^tBuLi; b, (i) H₂, Pd-BaSO₄, (ii) 2,3-dibromopropionyl chloride, Et₃N then BnNH₂; c, xylene, 200 °C, sealed tube; d, (i) H₂, Pd-C, HCl, MeOH, (ii) NaOH, dioxane-H₂O then Boc₂O then NaIO₄, KMnO₄, (iii) CH₂N₂; e, NaH, DBU, benzene; f, (i) MCPBA, (ii) (CF₃CO)₂O, (iii) aq. KOH, (iv) CF₃CO₂H.

Scheme 20

り⁴⁴⁾, これについても分子内1,3-双極法を適用した。合成にあたっての問題点の1つはイソプロベニル基の構築であったが, 解決することが出来た。鍵反応はスムーズに進行し満足する収率で単一の *syn* 配置体(139)のみを与えた。イソプロベニル部の構築は Swern 酸化条件下, 同一の容器中での Mannich 反応を経る一段階オレフィン形成法を見出すことにより達成し, さらに2位の反転も acromelic acid A (135) および B (137) の場合と同一条件下で容易に進行し, (-)-カイニン酸(144)を得た。中間体(141)は(-)-カイニン酸(144)のみならず(-)-ドウモイ酸など他のカイノイドアミノ酸類の中間体としても活用できるものと考えている(スキーム 21)。

5.3. チオグリセロール中間体を経る合成 グリシドール素子(1)の持つキラリティーを[2,3]-あるいは[3,3]-シグマトロピー転位を経て転位あるいは増殖をはかるため, キラルアリルアルコール誘導体への変換を検討した。まず *S*-1とチオフェノールとの反応で得たチオグリセロール誘導体(145)を, ジアニオンを経てアルキル体(146($n=0$)), さらにスルホキシド体(146($n=1$))とした後, 熱分解反応によってアリルアルコール体(147)に誘導した(スキーム 22)。その結果, アルキル化反応および脱離反応は容易に進行するものの立体化学的に制約され, 芳香環あるいは二重結合に関して共役系となる基質のみが選択的に *E*-オレフィン体(147)を与え, 飽和アルキル体は *E/Z*-混合物となることがわかった⁴⁶⁾。

5.3.1. Bisabolane 型セスキテルペンのエナンチオダ

a, PhSH, NaH; b, (i) ⁿBuLi, TMEDA, RX; (ii) MCPBA or (i) MCPBA, (ii) ⁿBuLi, TMEDA, RX; c, CaCO₃, toluene, reflux.

Scheme 22

イバージェント合成⁴⁶⁾ 芳香族 Bisabolane 型セスキテルペンには両対掌体が存在するものが知られている。チオグリセロール誘導体(145)から得たアリルアルコール体(148)を共通前駆体として両対掌性中間体(150)³⁵⁾および(153)⁴⁷⁾を得, 形式的エナンチオダイバージェントなルートを確立した(スキーム 23)。

5.3.2. (*R*)-Latifine の合成^{46,48)} (-)-Latifine (*S*-160)は小林ら⁴⁹⁾によって単離された4-フェニルイソキノリンアルカロイドであり同族体は7位水酸基異性体 cherylline しか知られていない。(S)-グリシドール素子(*S*-1)から得たチオグリセロール体(145)よりアリルアルコール体(155)とし, 光延反応によって guaiacol とのエーテル(156)とした後, Claisen 転位によってキラリティーの転移をはかった。結局, (*S*)-グリシドール素子(*S*-1)からは非天然型(+)-エナンチオマー(160)が得

a, (i) 4-(p-methoxyphenoxy)-1-butyne, MeLi, (ii) H₂, Pd-CaCO₃, (iii) 2,3-dibromopropionyl chloride, Et₃N then BnNH₂; b, xylene, 305-310 °C, 5 min; c, (i) H₂, Pd(OH)₂, cat. HCl, MeOH, (ii) Cbz-Cl, Et₃N, (iii) NaOH, THF-H₂O (1:2) then CO₂, (iv) CrO₃-HIO₄, (v) CH₂N₂, (vi) ceric ammonium nitrate (CAN), MeCN-H₂O (4:1); d, Swern oxid. then CH₂=N⁺(Me)₂Cl⁻; e, (i) NaBH₄, CeCl₃, (ii) TsCl, DMAP, Et₃N, (iii) Bu₃SnH, AIBN; f, NaH, DBU, benzene, r.t.; g, NaOH, MeOH.

Scheme 21

a, ethyl vinyl ether, $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, 160 °C (69%); b, (i) H_2 , 5% Pd-C, (ii) $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, benzene, 80 °C (49% overall); c, $\text{CH}_3\text{C}(\text{OEt})_3$, pivalic acid, 150 °C (66%); d, (i) O_3 then NaBH_4 , (ii) PhSSPh , $t\text{Bu}_3\text{P}$, (iii) Raney Ni, EtOH, 80 °C (50% overall).

Scheme 23

られたが、光学純度は約 36% e.e. と予想外に低いものであった(スキーム 24)。先例⁵⁰⁾にも認められるようにフェニルアリルエーテル基質の Claisen 転位におけるエナンチオ選択性は低いものと思われる。

5.4. 末端アセチレン転位反応を経る合成 チオグリセロール中間体(145)を経るアリルアルコール体の合成は必ずしも成功を収めなかったが、たまたまグリシドール素子(1)とアセチレンとの反応の間に容易な転位が起こることを見出したことから¹³⁾チオグリセロール体(145)での合成計画のいくつかの新たな展開が可能に

なった、即ち、先に示した末端アセチレンアルコール体(21)の合成に際して一部アセチレン結合が内部へ転移することが認められたことから、最適条件を求めたところ DMSO 中カリウム *t*-ブトキシドを用い約 50°C に加温すると完全に転位体(161)となり、しかもキラリティーには全く影響を与えないことを見出した¹³⁾。さらにこの反応を DMSO- d_6 中で行ったりあるいは転位体(161)を同条件下におくと 90% 以上の導入率で重水素のメチル基への取り込みが行われることも認められた⁵¹⁾(スキーム 25)。

a, CaCO_3 , toluene, reflux; b, guaiacol, $i\text{PrO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Pr}$, PPh_3 ; c, 180 °C, N,N-dimethylaniline; d, (i) BnBr , NaH, (ii) O_3 then NaBH_4 , (iii) phthalimide, $i\text{PrO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Pr}$, PPh_3 , (iv) $(\text{NH}_2)_2\text{H}_2\text{O}$, (v) AcOCHO , (vi) LAH, (vii) AcOCHO ; e, POCl_3 ; f, (i) NaBH_4 , (ii) H_2 , 10% Pd-C.

Scheme 24

Scheme 25

アセチレン体(161)はリンドラー還元によって *Z*-配置体(163), また LAH 還元によって *E*-配置体(164)を完全な選択率で生成した。それぞれについて Claisen-Johnson 転位および [2,3]-Wittig 転位を行ったところ, *E*-体(164)は Claisen-Johnson 転位によって, *Z*-体(163)は Wittig 転位によってそれぞれ完全な選択率で転位体を与えることを見出し, 逆の組み合わせは共に好ましくないことが明らかとなった⁵²⁾(スキーム 26)。

Scheme 26

5.4.1. Citronellal の合成^{12,52)} Claisen-Johnson 転位体 (*S*-167) から単純な反応の適用によって 1 級アルコール体(168)を経て (*R*)-citronellal (71) を得た(スキーム 27)。

5.4.2. 昆虫フェロモン類の合成⁵³⁾ Wittig 転位体 (166) は水素化を経て elm bark beetle のフェロモン

a, (i) H₂, PtO₂, (ii) BBr₃; b, (i) Swern oxd., (ii) Ph₃P=C(Me)₂, (iii) LAH, (iv) Swern oxd.

Scheme 27

(170) およびタバコシバンムシ集合フェロモン serricornin (173) に誘導した(スキーム 28)。

Scheme 28

5.4.3. プロトマイシノリド IV 生合成中間体の合成⁵⁴⁾ 木下ら⁵⁵⁾ はポリケタイドマクロリド抗生物質 protomycinolide IV (174) の培養液から生合成前駆体と考えられる 3 種の不飽和カルボニル化合物 C₁₁₋₁₇ 単位 (175), C₉₋₁₇ 単位 (176), C₈₋₁₇ 単位 (177) を単離した(図 4), もしこ

Fig. 4

れらが真の前駆体であるとすればこの種のマクロリド類に從來推定されていた β -ケト酸型前駆体を否定するものとして極めて興味深い⁵⁶⁾。そこで未知のままである立体化学の解明と, さらに生合成機構解明のためのラベル化合物の合成に備え [2,3]-転位体(166)からの合成を検討した。

まず protomycinolide IV (174) の C₁₄₋₁₅ 位配置に一致するキラリティーを持つ 3 種の化合物 (181), (182), (183) を合成した(スキーム 29)。その結果, C₁₁₋₁₇ 単位 (181) については一致しなかったが後の 2 者については完全に合成品と諸性質が一致することがわかった。C₁₁₋₁₇ 単位については転位体(166)から同様な方法によって C₁₅ エピマー (184) を得て比較したところこれと完全に一致するものであった。木下らはさらに培養液について探索を続けた結果, 181 に一致する化合物を見出した⁵⁷⁾。

a, (i) PhCO_2H , PPh_3 , ${}^t\text{PrO}_2\text{CN}=\text{NCO}_2\text{Pr}^t$, (ii) K_2CO_3 , MeOH (72%); b, NBS (66%); c, (i) H_2 , PtO_2 , (ii) Zn , cat. HCl , MeOH (79%), (iii) TBDMS-Cl , imidazole, (iv) Li , liq. NH_3 (86%); d, (i) MnO_2 , (ii) MnO_2 , NaCN , AcOH , MeOH (73%), (iii) conc. HCl , MeOH (95%); e, (i) MnO_2 , (ii) $({}^t\text{PrO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, KO^tBu (80%), (iii) conc. HCl , MeOH (98%); f, (i) DIBAL , (ii) MnO_2 , (iii) EtMgBr , (iv) MnO_2 , (v) conc. HCl , MeOH (56%).

Scheme 29

5.4.4. プロトマイシノリドⅣの形式合成^{12,52,58)} Protomycinolide Ⅳ (174) はすでに山口ら⁵⁹⁾および鈴木, 土橋ら⁶⁰⁾によって全合成が達成されている。私共は転位体 (166) から容易に C_{11-17} 単位 (180) が得られることがわかったので, さらに転位体 (166) を用いて既知の C_{1-8} 単位⁶⁰⁾ (189) を合成し, 土橋, 鈴木らの合成と連結させる形式的な全合成を行った。即ち転位体 (166) の末端アセチレン部にカルボン酸単位を導入後, 部分水素化を経て butenolide (186) とした後, 立体選択的な共役付加によって単一の γ -ラクトン体 (187) とした。これより数段階を経て C_{1-8} 単位に相当する鈴木, 土橋の中間体 (189) に誘導し形式的な全合成を完成させた (スキーム 30)。

5.4.5. Mycotycin B および Amphotericin B の構成単位の合成⁶¹⁾ ポリケタイドマクロリド, mycotycin B⁶²⁾ および amphotericin B⁶³⁾ も分子中に protomycinolide Ⅳ (174) と共通の構造的要素を持っている。そこで先の合成に用いた γ -ラクトン体 (187) から前者の C_{27-34} 単位 (191) および後者の C_{31-38} 単位 (195) の合成を行った。まず, 連続する 3 中心を含む mycotycin B の C_{27-34} 単位 (191) については γ -ラクトン体 (187) の lactol 体 (190) への部分還元, 続く Wolff-Kishner 還元を経て目的を達した。一方, 連続する 4 中心を含む amphotericin B の C_{31-38} 単位 (195) についてはさらにキラル中心 1 個の形成を伴う水酸基の導入が要求される。そこでラクトン体

a, (i) TBDMS-Cl , imidazole (87%), (ii) ${}^t\text{BuLi}$, ClCO_2Me (80%); b, (i) H_2 , Lindlar cat., (ii) aq. HCl (83%); c, Me_2CuLi (87%); d, (i) TMSCl , NaI (95%), (ii) NaHCO_3 , $\text{H}_2\text{O-THF}$ (72%), (iii) BOMCl , EtN^iPr_2 (87%), (iv) pyrrolidine, Et_3Al (98%); e, (i) TBDMSOTf , 2,6-lutidine (70%:90% based on consumed material), (ii) MeLi (77%).

Scheme 30

(187) をすでに確立している結果⁶⁴⁾に準じ、エノレート化後過酸化モリブデン試薬 (MoOPH) によって水酸基の導入を行った。 γ -位の立体化学を反映する立体選択的な導入を期待したが 82% の収率で β -(193) および α -水酸化体 (192) が 1:1 混合物として生成した。両者はカラムクロマトグラフィーで容易に分離出来たので前者は光延反応によって立体配置を反転させ後者に誘導した。後者はメシレート体とした後、ボロヒドリド還元すると直ちにエポキシド体 (194) を生成し、これを LAH で還元的に開裂し目的とする C_{31-38} 単位 (195) を得た (スキーム 31)。

Scheme 31

5.4.6. Milbemycin β_2 北半球部の合成^{12, 53, 65)} ポリケタイド milbemycin 類は類似の構造を持つ avermectin 類と共にその抗寄生虫作用から注目され多くの合成研究もなされている⁶⁵⁾。これらの持つアルキル基と酸素官能基のコンビネーションにグリシドール素子のキラリティーと機能性を対応させ得るものと考え、比較的単純な構造を持つ末合成の milbemycin β_2 (196) を目標として合成を試みた (図 5)。

Fig. 5

(a) C_{16-27} 単位の合成⁵³⁾ まず先に転位体 (166) から得た protomycinolide IV (174) の中間体 (178) から還元体 (197) を経て飽和ラクトン体 (198) とし、これにグリシドール素子 (R -1) から得た末端アセチレン体 (S -21) を縮合させ、ついでアセチレン部を部分還元後酸閉環し単一のスピロケタール体 (201) を得た。これを塩酸-THF 中におくと 16% の回収原料と 30% の天然型配置体 (202) および 50% 非天然型配置体 (203) がカラムクロマトグラフィーで分離容易な混合物として得られた。非天然型エピマー (203) は酸化後、ボロヒドリド還元によって 2.5:1 の比率で天然型エピマーを優先する混合物を生成した (スキーム 32)。

Scheme 32

(b) C_{9-27} 単位の合成⁶⁶⁾ さらに北半球全てを含む C_{9-27} 単位の合成を行った。まず、(R)-グリセロール素子 (R -1) に由来する Claisen-Johnson 転位体 (R -167) から得た末端アセチレン (204) に対してメチルアルミニウム、つづくアート錯体形成と (R)-エピクロロヒドリン (R -5) との反応を経てエポキシド体 (206) を得、ついでアセチレンと反応させ C_{9-18} 単位に対応する末端アセチレン体 (207) とした。これに対して前記 δ -ラクトン体 (198) を縮合させ、必要な炭素を含む enyne 体 (208) を得た。19 位への水酸基の導入は困難であったが、エポ

Scheme 33

キシド中間体(209)の形成とそれに対する吉越法¹⁷⁾の適用によって目的を達成し、酸閉環によって2種のスピロケタール混合物を得た。カラムクロマトグラフィーによって両者は容易に分離出来、要求される立体化学を持つスピロケタール体(212)およびそのエピマー(211)を2:1の比率で得た。後者はKetone体へ酸化後、ナトリウムボロヒドリドで還元すると212とおおよそ211の1:1.3の混合物を与え、分離後211をリサイクルした。天然配置体(212)は水酸基の保護後、脱ベンジル化しC₉₋₂₇単位(212)に誘導した(スキーム33)。

6. おわりに

O-ベンジルグリシドール素子(1)を天然物の合成におけるキラルビルディングブロックとして有効に活用する試みについて示した。この素子は小単位なりの制約は受けるもののキラルビルディングブロックとして予想外の柔軟性を持つものであり、さらに分子の持つ特性を発揮させ得る手法を開拓することにより、なお一層の活用

の途が開けるものと考えている。

謝 辞

本研究にあたりご助言や各種データを賜りました白浜晴久(北大)、佐藤史衛(東工大)、鈴木啓介(慶応大)、野副重男(東北大)、野本 亨(サントリー生有研)、木下健司(東洋醸造)、D. Seebach(ETH)、各先生方に厚くお礼申し上げます。さらに大量の(R)-エピクロロヒドリンを御恵与頂きましたダイソー株式会社に感謝致します。また各種文部省科学研究費による援助にも厚くお礼申し上げます。さらに本研究は東北大学薬学部薬品合成化学教室の職員ならびに学生諸氏の努力によって実現されたものであり深甚なる謝意を表します。

(平成元年3月29日受理)

文 献

- 1) 例えば, J.N. Scott, D. Morrison, J.W. Scott, ed., *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, 1984, pp.1-226
- 2a) 高野誠一, 小笠原國郎, 有化合, 40, 1037 (1982)

- b) 高野誠一, 小笠原國郎, *ibid.*, **45**, 1157 (1987)
c) S. Takano, *Pure Appl. Chem.*, **59**, 353 (1987)
3) S. Takano, M. Akiyama, K. Ogasawara, *Synthesis*, **1985**, 503
4a) S. Takano, K. Seya, E. Goto, M. Hirama, K. Ogasawara, *ibid.*, **1983**, 116
b) S. Takano, M. Hirama, K. Seya, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4233 (1983)
5) 笠井尚哉他, 日特願昭 59-254,607 (1984) : 60-179,096 (1985)
6) S. Takano, Y. Sekiguchi, K. Ogasawara, 未発表
7a) S. Takano, M. Hirama, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **20**, 1363 (1983)
b) S. Takano, E. Goto, K. Ogasawara, *Chem. Lett.*, **1982**, 1913
8) K. Mori, "The Total Synthesis of Natural Products", Vol.4, J. ApSimon Ed., J. Wiley & Sons, New York, 1981, pp.119-120
9) C. Huynh, F. Derguini-Boumechal, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1503
10) S. Takano, Y. Shimazaki, M. Takahashi, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1004
11a) W.L. Meyer, W.S. Schweizer, A.K. Beck, W. Scheifele, D. Seebach, S.L. Schreiber, S.E. Kelly, *Helv. Chim. Acta*, **70**, 281 (1987)
b) G. Adam, R. Zibuck, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6176 (1987)
12) 高野誠一, 関口喜功, 島崎洋一, 小笠原國郎, 第30回天然有機化合物講演会要旨集
13) S. Takano, Y. Sekiguchi, N. Sato, K. Ogasawara, *Synthesis*, **1987**, 139
14) Y.-R. Naves, D. Lampavsky, P. Ochsner, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1961**, 645
15) S. Takano, Y. Shimazaki, Y. Sekiguchi, K. Ogasawara, *Synthesis*, **1989**, 539
16) G. E. Stokker, W.F. Hoffman, A.W. Alberts, E.J. Cragoe, A.A. Deana, J.L. Gilfilan, J.W. Huff, F.C. Novello, J.D. Prugh, R.S. Smith, A.K. Willard, *J. Med. Chem.*, **28**, 347 (1985)
17a) M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4293 (1987)
b) M. Miyashita, M. Hoshino, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *Chem. Lett.*, **1988**, 507
18) S. Takano, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1527
19) S. Takano, C. Kasahara, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **19**, 1443 (1982)
20) P. Deslongchamps, "Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry", Pergamon, Oxford, **1983**, pp.101-162
21) S. Takano, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *Heterocycles*, 印刷中
22) D.P. Schumacher, S.S. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6076 (1982); A.I. Meyers, B. Dupre, *Heterocycles*, **25**, 113 (1987)
23) S. Takano, M. Moriya, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, 印刷中
24) 香月 昴, 山口 勝, 有合化, **44**, 532 (1986)
25) T. Ohta, A. Hosoi, T. Kimura, S. Nozoe, *Chem. Lett.*, **1987**, 2091
26) S. Takano, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 印刷中
27) P.-C. Wang, M.M. Joullie, "The Alkaloids", Academic Press, New York, 1984, Vol. 23, pp.327-380
28) A.M. Mubarak, D.M. Brown, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2453 (1980)
29) K. Utimoto, *Pure Appl. Chem.*, **55**, 1845 (1983)
30) S. Takano, J. Kudo, M. Takahashi, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2405 (1986)
31) S. Takano, H. Chiba, J. Kudo, M. Takahashi, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **26**, 2461 (1987)
32) S. Takano, S. Yamada, H. Numata, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 760
33) S. Takano, H. Numata, S. Yamada, S. Hatakeyama, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **20**, 2159 (1983)
34) D.J. Vanderah, C. Djerassi, *J. Org. Chem.*, **43**, 1442 (1978)
35) S. Takano, E. Goto, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5567 (1982)
36) S. Takano, M. Tanaka, K. Seo, M. Hirama, K. Ogasawara, *J. Org. Chem.*, **50**, 931 (1985)
37) S. Takano, Y. Imamura, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4479 (1981)
38) O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1
39) S. Takano, E. Goto, M. Hirama, K. Ogasawara, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2641 (1982)
40) P. DeShong, D.A. Kell, D.R. Sidler, *J. Org. Chem.*, **50**, 2309 (1985)
41) 富田俊一, 修士論文, 東北大学薬学部, 1989
42) S. Takano, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5523 (1987)
43) S. Takano, S. Tomita, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *Heterocycles*, 印刷中
44) 橋本貴美子, 白浜晴久, 有合化, **47**, 212 (1989)
45) S. Takano, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1204
46a) 秋山正司, 修士論文, 東北大学薬学部, 1985
b) 文献, 2b
47) A.I. Meyers, R.K. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2749
48) S. Takano, M. Akiyama, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 2447
49) S. Kobayashi, T. Tokumatsu, Z. Taira, *J. Chem.*

- Soc., Chem. Commun.*, 1984, 1043
- 50) H.L. Goering, W.I. Kimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1748 (1965)
- 51) S. Takano, Y. Sekiguchi, Y. Shimazaki, M. Takahashi, K. Ogasawara, *Chem. Lett.*, 1987, 1905
- 52) S. Takano, Y. Sekiguchi, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 555
- 53) S. Takano, Y. Sekiguchi, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **29**, 445 (1989)
- 54) S. Takano, Y. Sekiguchi, Y. Shimazaki, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, 印刷中
- 55) K. Kinoshita, S. Takenaka, M. Hayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 943
- 56) S. Yue, J.S. Duncan, Y. Yamamoto, C.R. Hutchinson, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1253 (1987)
- 57) 木下健司, 私信
- 58) S. Takano, Y. Sekiguchi, Y. Shimazaki, K. Ogasawara, 未発表
- 59) M. Honda, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3857 (1984)
- 60) K. Suzuki, K. Tomooka, E. Katayama, T. Matsu-moto, G. Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5221 (1986)
- 61) S. Takano, Y. Shimazaki, Y. Sekiguchi, K. Ogasawara, *Chem. Lett.*, 1988, 2041
- 62) S.L. Schreiber, M.T. Gowlet, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 8120 (1987)
- 63) K.C. Nicolaou ら, *ibid.*, **110**, 4660, 4672, 4685, 4696 (1988)
- 64) S. Takano, M. Morimoto, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 82
- 65) H.G. Davies, R.H. Green, *Nat. Prod. Rep.*, **3**, 87 (1986)
- 66) S. Takano, Y. Sekiguchi, K. Ogasawara, 印刷中

協会誌バックナンバー在庫表

下記のバックナンバーが在庫しておりますので、ご希望の方は代金（現金書留）を添えてお申し込み下さい。

(1989年9月現在)

巻 数	年 号	在 庫 月 号	定 価	送 料
第45巻	1987年	— — 3 — 5 6 — 8 — — — 12	1,200 円/冊	(送料共)
46	'88年	1 2 — — — — — — — 10 11 12	〃	〃
47	'89年	— 2 3 4 5 6 7 8 9	〃	〃

特	45 — 6 「ヘテロ原子と機能性物質」	2,500 円/冊	(送料共)
集	46 — 11 「バイオサイエンスを支える蛋白質の化学」	〃	〃
号	47 — 6 「ホスト-ゲストケミストリー」	〃	〃