



Title	生合成モデルとしての光化学反応 : Spergulagenic acidからEupteleogeninへの変換
Author(s)	北沢, 清
Citation	大阪大学, 1971, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/27720
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

生合成モデルとしての光化学反応

— Spergulagenic acid から Eupteleogenin への変換 —

北 沢 清

目次

理論の部

緒論	-----	1
第一章 Oleanolic acid の光酸化反応	-----	5
第一節 oleanolic acid (I) の光酸化	-----	5
第二節 光酸化生成体の構造	-----	8
第三節 光酸化生成体の LiAlH_4 還元	-----	12
第二章 Erythrodiol の光酸化反応	-----	19
第一節 erythrodiol (XX) の光酸化	-----	19
第二節 光酸化生成体の構造	-----	20
第三節 光酸化生成体の別途合成	-----	23
第三章 Priverogenin B の部分合成	-----	25
第一節 $\Delta^{13,28}$ -epoxy function の導入	-----	25
第二節 priverogenin B (XXVII) の部分合成	-----	31
第四章 Leucotylic acid 誘導体の 光脱炭酸反応	-----	34
第一節 leucotylic acid 誘導体の光脱炭酸	-----	34
第二節 脱炭酸生成体の構造	-----	37

才五章	Spergulagenic acid から Eupteleogenin への 変換反応	---	43
才一節	spergulagenic acid monomethyl ester (XLb) の 単離	-----	43
才二節	spergulagenic acid の 光酸化	--	45
才三節	eupteleogenin への 変換	---	46

結 論	-----	50
謝 辞	-----	52

実 験 の 部

才一章の 実験	-----	55
才二章の 実験	-----	63
才三章の 実験	-----	67
才四章の 実験	-----	71
才五章の 実験	-----	75
参考文献	-----	79

緒 論

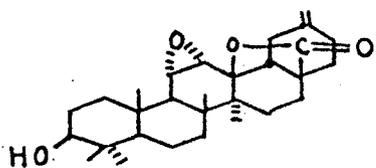
天然有機化合物の研究分野において、これまで主流を占めてきた構造解析は、物理化学的分析方法の急速な発達により、非常に複雑な構造を有する化合物の解析をも可能にした。

現在はこれらの研究と並んで、新しい生理活性物質の探求、生合成、生理活性を、あるいは unique な構造を有する化合物の合成等の研究が盛んにおこなわれている。

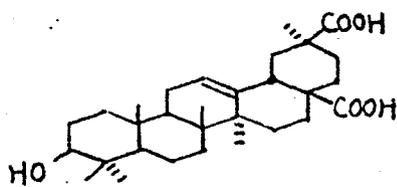
著者は、生合成仮説 (biogenesis) を考慮に入れた植物成分の化学変換のいくつかの過程に、光化学反応——光のエネルギーはまた、生体内のある種の反応において重要な役割を演じている。——を用い、種々の反応を試みしてきた。

本論文ではそのうち、主として oleanane 型 triterpene で得た知見について論ずる。

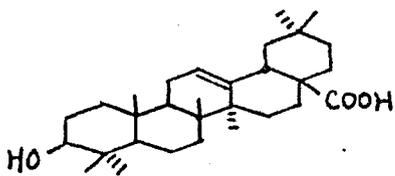
フサザクラ葉から得られる抗菌性配糖体のアグリコン、eupteleogenin (II) の unique な官能基に興味を持ち、まず oleanolic acid (I) の光酸化反応により eupteleogenin (II) に存在する epoxy-lactone 構造の one-step 導入を行った。



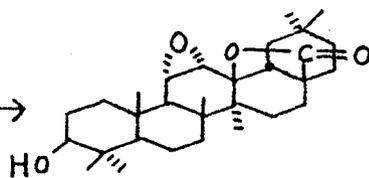
eupteleogenin (II)



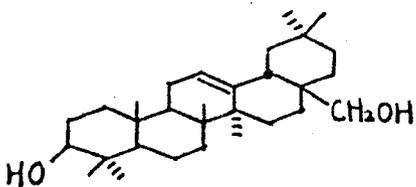
spergulagenic acid (XL)



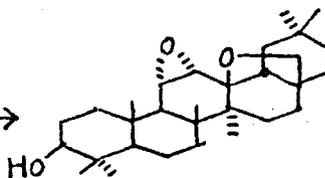
oleanolic acid (I)



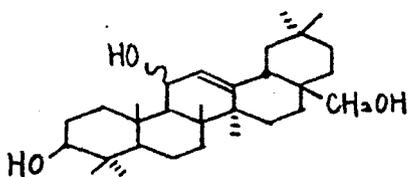
XI



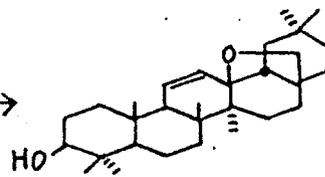
erythrodiol (XX)



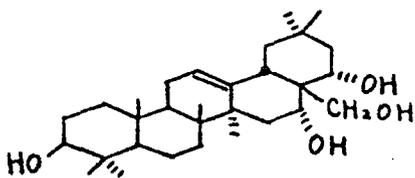
XXII



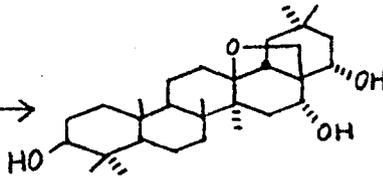
XXVI (triol)



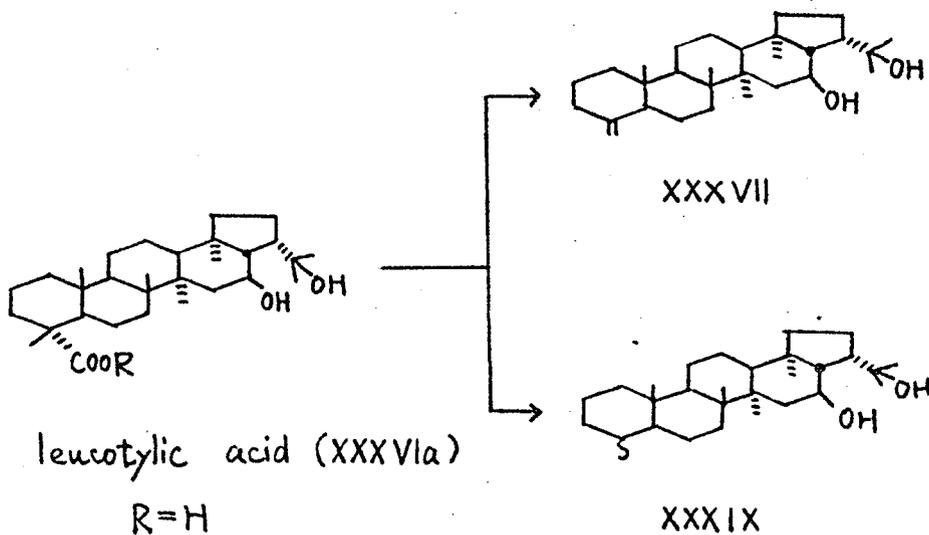
XXIX



dihydropriverogenin A (XXXI)



priverogenin B (XXVII)



次いで天然 oleanane 系 triterpene のいくつかに存在する， $13\beta, 28$ -epoxy ring 導入のモデル実験として erythrodiol (XX) を用いて，光酸化反応を行い，その導入に成功した。

一方，この光酸化生成体 (XXII) を chemical な試薬を用いて別途合成の途上，triol (XXVI) が容易に 漢薬，柴胡の真正サボゲニソの特異な部分構造， Δ'' - $13\beta, 28$ -epoxy function を有する化合物，XXXIX に変換することを見出した。更にこの反応を応用し， Δ'' の接触還元により dihydropriverogenin A (XXXI) から，熱力学的により不安定と考えられる異性体，priverogenin B (XXVII) への変換にも成功した。

光酸化反応と並行して，光脱炭酸反応も種々検討した所，地表 triterpene, leucotylic

acid 誘導体 (XXXVI) の EtOH 溶液に 低圧水銀
ランプで光照射することにより、目的とする 脱炭酸成
績体 XXXVII 及び XXXIX を得ることができた。

先に述べた eupteleogenin (II) の特異な官
能基の生合成経路を考えると、恐らく骨格の
形成後に酸化的に導入されたと思われる。

その前駆体の一つとして、著者は XL 式の化合
物を考えたが、これは インドセネガの サホゲニン、
spergulagenic acid (XL) の構造として報告さ
れているものである。そこで著者はこれまでに得た知見の
いくつかを spergulagenic acid (XL) に応用すれば、
生合成経路に準じたルートでの eupteleogenin
(II) への変換が可能と考え、反応を行った所、予
期した如く、eupteleogenin (II) への変換に成功した。

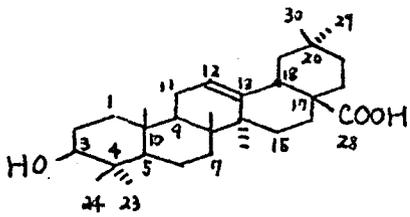
本 論

オ一章 Oleanolic acid の光酸化反応¹⁾

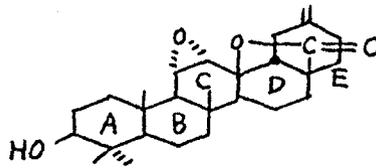
オ一節 oleanolic acid (I) の光酸化

フサガク。Euptelea polyandra SIEB et Zucc. (Eupteleaceae) の抗菌性配糖体 eupteleoside のアグリコンとして、oleanane 型 nortriterpene, eupteleogenin (II) が単離され、Murata ら²⁾ 及び Nishikawa ら³⁾ に於て、化学的及び X線解析によりその構造が決定されている。

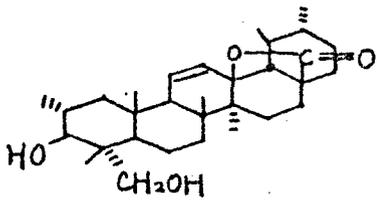
II は、11 α , 12 α -epoxy-13 β , 28-lactone 構造と E 環に末端メチレンを有する点に特徴があり、これら官能基の生合成経路を考察してみると、両者共、恐らく骨格の形成後に酸化的に導入されたと思われる。最近 II 以外に 13 β , 28-lactone 構造を有する化合物、III が明らかになった。その報告⁴⁾の中で Cheung らは III は植物体からの抽出操作、その他の段階で二次的に生じた artifact で、天然には IV の型で存在している可能性を論じているが、この考えはオ三章の priverogenin B (XXVII) の部分合成で述べる著者の考えと照し合わせて興味深いものがある。



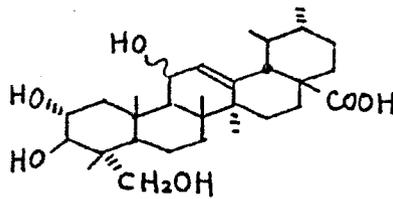
oleanolic acid (I)



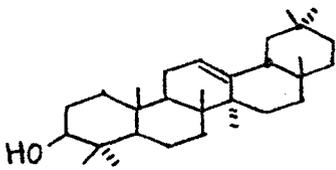
eupteleogenin (II)



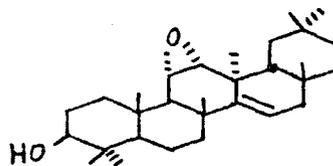
2α,3β,23-trihydroxyunsaturated-11en-13β,28-dione (III)



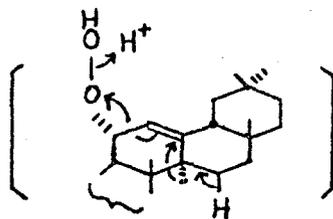
IV



β-amyrin (V)



11α,12α-epoxy-taraxerol (VI)



VII

chart 1

一方、Corey⁵⁾は β -amyrin (V) の光による変化を調べた結果、Vの光酸化反応で 11 α , 12 α -epoxy-taraxerol (VI) が生成することを報告し、その反応中間体として、VII式を推定している。

上述の研究をあわせ考えると、 β -amyrin (V) の代りに、17位にカルボキシル基を有する oleanolic acid (I) の光酸化では、反応中間体 (VIII) において、カルボキシル基の関与が考えられ、eupteleogenin (II) に存在する epoxy-lactone 構造の one-step 導入が可能と考えられる。以上のような考察から oleanolic acid (I) の光酸化を行った。

oleanolic acid (I) の 95% EtOH 溶液を conc. HCl で pH \approx 2 に調整し、Pyrex tube に入れ室温で 500W の高圧水銀ランプで 約 80 時間、光を外部照射した。この際酸素供給の為、時々反応容器の攪拌を行った。

粗生成物を TLC^{*} で調べた所、原料 (I) と oleanolic lactone (IX)^{6)*2} と思われるスポットの他に 3 つのスポットを示したので、これを R_f 値の大小の順に 0-1 (8.5%), 0-2 (trace), 0-3 (10.0%)

* 1. Thin layer chromatography

* 2. この反応で oleanolic lactone (IX) の生成は標品との TLC 上での同定だけに止め、それ以上の精査は行わなかった。

と仮称し、シリカゲルを用いた preparative TLC で分離精製し、原料回収 (26%) と共にそれぞれの収量で得た。

オ=節 光酸化生成体の構造

0-3 (Xa)

主生成体, 0-3 (Xa), $C_{30}H_{48}O_4$, m/e 472 (M^+), mp. $274^{\circ}-278^{\circ}$ は元素分析及び $Mass^*$ の結果から、原料の oleanolic acid (I) より酸素1ヶ多いことを示している。

又、その IR (KBr, cm^{-1}) では 3530 に水酸基, 1741 に δ -ラクトンの吸収が見られ、NMR では 7ヶのメチル基及び、 τ 6.87 (1H, triplet-like) 3位の水酸基 (equatorial) のつけ根の水素に特徴的なシグナル以外に、 τ 6.20 に見られる broad singlet (1H, $w_{1/2} = 7cps$) は axial 水酸基のつけ根の水素に帰属できる。すなわち、原料よりも水酸基1ヶの増加がみられる。

又、原料に存在する 12位の vinyl proton が消失している。以上の様な physical data の考察から 0-3 に対し 12 α -hydroxy-oleanolic lactone (Xa) を推定おこに至った。

文献では Xa の 3-acetate (Xb) は種々の方法⁷⁾ で acetyl oleanolate (Ic) から合成されており、その

* Mass spectrum

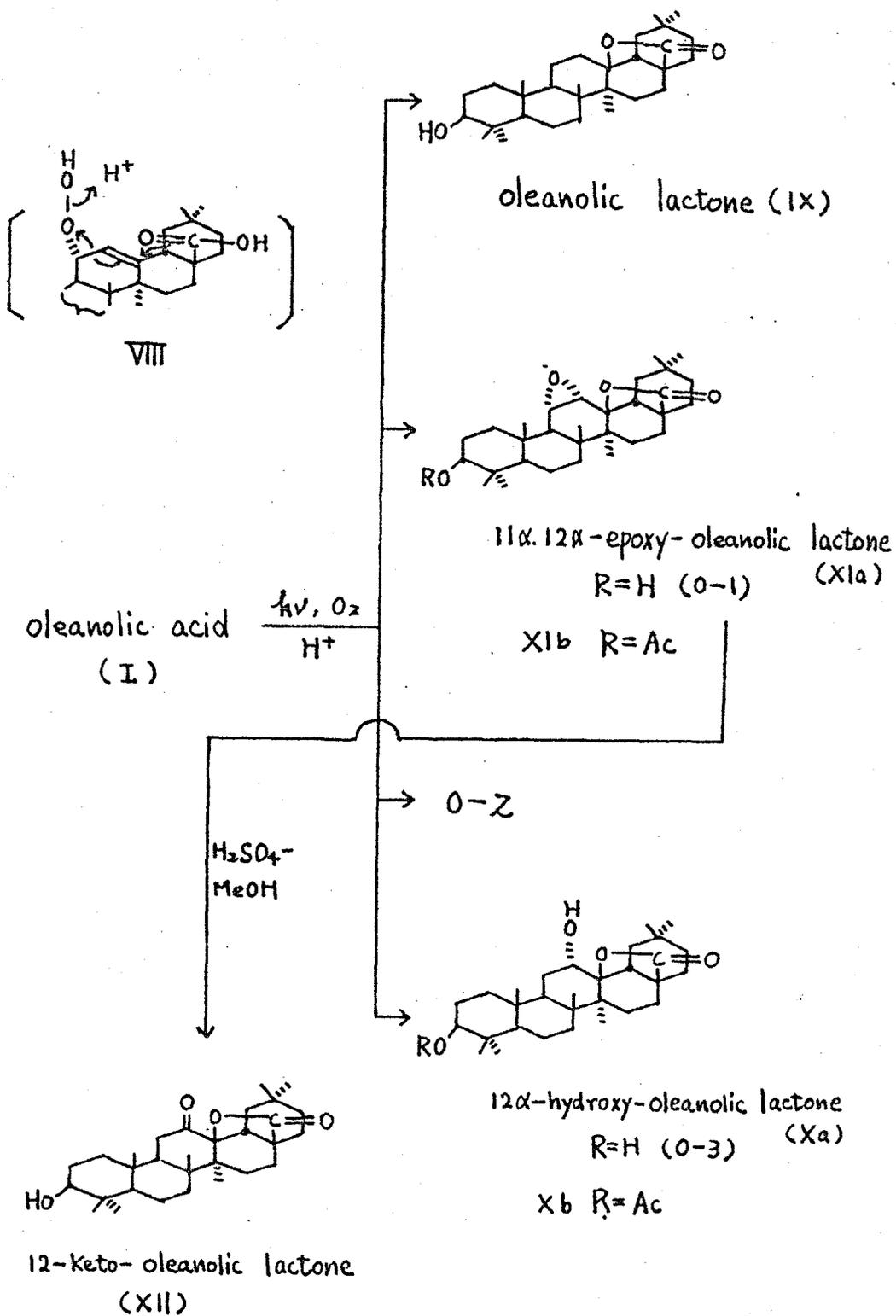


chart 2

構造は Barton ら⁸⁾ により Xb 式の如く 決定されている。
 そこで 0-3 (Xa) を 無酢-ヒリジン (室温, 一昼夜放置) で
 アセチル化し. Barton 法 により 合成した Xb と TLC, mmp,^{*}
 IR で比較. 同定することにより, 0-3 の構造を 12 α -
 hydroxy-oleanolic lactone (Xa) と 確定した.

0-2

0-2, mp. 251-255 $^{\circ}$ は IR (KBr, cm^{-1}) で 3510 に
 水酸基の吸収を有するだけで カルボニルの吸収を示さ
 ない. 即ち 0-2 は 原料の oleanolic acid (I) の
 脱炭酸成績体と考えられるが. 微量を為す以上
 精査はできなかった.

0-1 (X1a)

0-1, ($\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4$, m/e 470 (M^+), mp. 269-271.5 $^{\circ}$)
 は その分子式から 原料の oleanolic acid (I) より 酸素
 原子 1 個の増加と 水素原子 2 個の減少がみられる.

Mass の fragment ion は oleanane 型 triterpene
 の AB 環⁹⁾ に由来する m/e

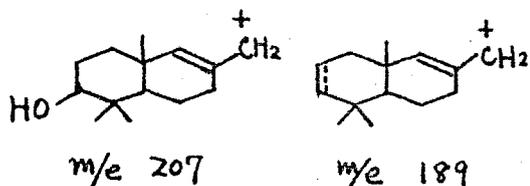


Fig. 1

207 (15.0%), m/e 189 (53.3%)
 (Fig. 1) が認められ. AB
 環に 変化がないことを
 示している.

* mixed melting point

次に IR (KBr, cm^{-1}) では 3536 に水酸基, 1771 に 5員環ラクトンに由来する吸収の他に, 870 に顕著な吸収がみられる。これは Murata ら²⁾が eupteleogenin (II) 構造研究の際に同じく IR で 11 α , 12 α -エポキシイドのエポキシ環の 逆対称伸縮振動¹⁰⁾に由来する吸収を 870 に認めているのと同様である。

0-1 が 11 α , 12 α -エポキシイドを有することは, 次に述べる NMR のデータからも支持される。すなわち 7 個のメチル基のシグナル, τ 6.82 (1H, t-like) の 3 位の水酸基のつけ根の水素に特徴的なシグナルと共に, τ 7.05 の singlet (2H, W 値 = 3 cps) は eupteleogenin (II) (τ 7.08, singlet, 2H, W 値 = 3 cps) の場合と同じく, 11 α , 12 α -エポキシイドのつけ根の水素に帰属される。

0-1 (X1a) や eupteleogenin (II) の場合には, これまで報告^{11,12)}されているエポキシイドのつけ根の水素の coupling pattern と異なり, 2H, singlet として現れているが, これは隣接する酸素原子等の影響により, 等価になった結果と思われる。

以上の physical data の解析から, 0-1 の構造に対し, 著者がこの反応で目的とした 11 α , 12 α -epoxy-oleanolic lactone (X1a) を推定するに至ったが, 最終的には以下の如く, 0-1 (X1a) を既知物質に誘導し, その構造を確定した。

すなわち eupteleogenin (II) の構造研究の際に用いられたと同じ条件で, 0-1 (X1a) を H_2SO_4 -

MeOH で処理すると、エポキシ環の開裂に伴って、12-keto-oleanolic lactone (XII)⁸⁾ を与える。XIII は先にもその構造を決定した O-3-acetate (Xb) を CrO₃-H₂SO₄ で酸化後、アルカリ処理で得た 12-keto-oleanolic lactone (XII) と TLC, mmp, IR で完全に一致した。

この結果 O-1 に対し最終的に 11 α , 12 α -epoxy-oleanolic lactone (XIa) を決定した。

この様に 12 eupteleogenin (II) の unique な官能基である。11 α , 12 α -epoxy-13 β , 28-lactone 構造の one-step 導入に成功した。

第三章 光酸化生成体の LiAlH₄ 還元

O-1 (XIa) のエポキシ環開裂の目的で行った LiAlH₄ 還元で若干の興味ある知見を得たので、以下に述べる。

一般にエポキシ環は LiAlH₄ 還元の際に、trans-diaxial 開裂を受けるのが普通で、XIa からは 12 α -hydroxyl 体 (XIIIa) の生成が期待され、これは O-3 (Xa) の LiAlH₄ 還元で得られる XIIIa と一致するはずである。ところが O-1 (XIa) の LiAlH₄ 還元で実際得られた二種の化合物 (反応条件, ether: THF* (3:1) 3時間還流) のいずれも XIIIa に一致しない。

* Tetrahydrofuran

minor product (XIVa) は その acetate (XIVb) の NMR (Table 1) で エポキシ環開裂により生成した水酸基のつけ根の水素が、水酸基がアセチル化されて 4.50 に multiplet (1H, $W_{1/2} = 20$ cps) として現れることからこの場合 エポキシドは α -equatorial に開環を受け、その結果 11 α -水酸基を生成したと考えられる。minor product (XIVa) の構造は次に述べるように major product (XVa) を経由していると考えられることも明らかである。

Table 1 (τ -values, 60 MHz)

	XIIIb	XIVb	XVb
	CH ₃ x7, AcOx2	CH ₃ x7, AcOx3	CH ₃ x7, AcOx3
-C(28) H ₂ OAc	5.76, 5.56 (2H, AB ₂ , J)	5.72 (2H, s,)	6.10, 5.69 (2H, AB ₂ , J)
>C(12) H	6.37 (1H, br.s, $W_{1/2} = 7$)		7.46 (1H, d., J=0.9)
>C(11) H ₂ OAc		4.50 (1H, m., $W_{1/2} = 20$)	4.78 (1H, d.d., J=7.7, 0.9)
>C(3) H ₂ OAc	5.51 (1H, t-like)	5.56 (1H, t-like)	5.58 (1H, t-like)

major product (XVa) は その acetate (XVb) の NMR (Table 1) で τ 7.46 の doublet (1H) と τ 4.78 の double doublet (1H) が $J=0.9$ で coupling していること (デカップリング実験により証明), 及び XVa が 更に強条件の LiAlH₄ 還元で XIVa を与えることから, 12 β , 13 β -epoxy ring を有する XVa 式が推定される。

この反応機構は、まず XIa のラクトン環が LiAlH_4 で還元開環を受け、生じた 13 β 位の oxygen function (例えは XVI) が、11 α , 12 α -epoxy ring の 12 β 位に nucleophilic attack を行う一種の epoxy migration^{13,14)} で説明することが出来る。

XVa の構造を確定するために、XVb の別途合成を行った。

即ち erythrodol-diacetate (XXb) を無水ベンゼン中 NBS, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ と処理して、11 α 位にアセチル基を導入し¹⁵⁾ XVII とし、次いで XVII を CH_2Cl_2 中 *m*-chlorperbenzoic acid¹⁶⁾ 処理してエポキシ基を導入したものと XVb は TLC, IR で完全に一致した。ここに major product の構造 XVb は確定した。

epoxy-migration 反応の過程において、次章で述べる erythrodol (XXa) の光酸化生成体 (XXIIa) が同じ還元条件で全くの原料回収であることから、13 β 位の oxygen function (例えは XVI) の関与が考えられる。

また、epoxy-migration の driving force としては、 Δ^8 -oleanene に比べ、 Δ^{12} -oleanene が熱力学的に有利安定であることから、11 α , 12 α -epoxy 構造より、12 β , 13 β -epoxy 構造の方が有利安定であることが推定され、うまく説明がつく。

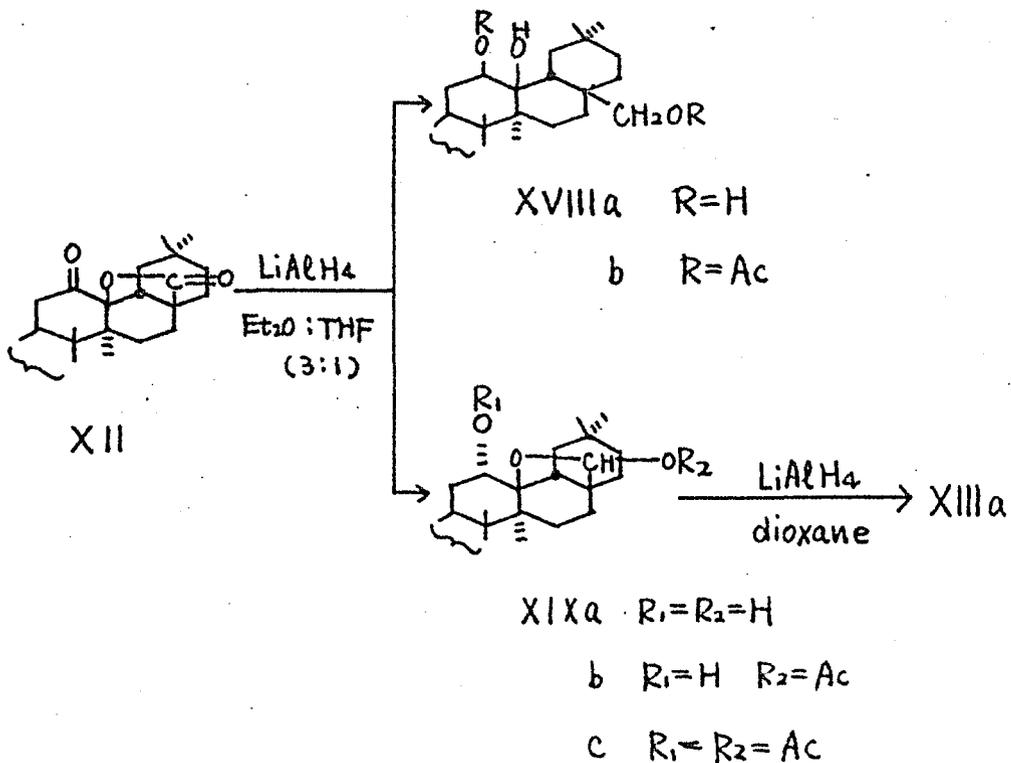


chart 4

一方. 比較のために 12-keto-oleanolic lactone (XII) の LiAlH_4 還元を 0-1 (XIIa) の場合と同条件で行うと, $12\beta\text{-OH}$ 体 (XVIIIa) はラクトン環が完全に還元されているのに対し, $12\alpha\text{-OH}$ 体 (XIXa) のラクトン環はラクトール段階で止まっていることか. 夫々の acetate の NMR (Table 2) から明らかになった.

Table 2 (τ-values 60 MHz)

	XVIIIb	XIXb	XIXc
-C(28)- <u>proton</u>	CH ₃ X7, AcOX3 5.88, 5.39 (2H, AB ₂ , J _H)	CH ₃ X7, AcOX2 4.05 (1H, s.)	CH ₃ X7, AcOX3 4.04 (1H, s.)
>C(12) <u>H</u> OR	4.99 (1H, t.-like)	6.21 (1H, br.s., W _{1/2} =7)	5.19 (1H, br.s., W _{1/2} =7)
>C(3) <u>H</u> OAc	5.48 (1H, t.-like)	5.52 (1H, t.-like)	5.52 (1H, t.-like)

このラクチル体 (XIXa) は dioxane 溶媒 (15時間還流) 中での LiAlH₄ 還元では ラクチル環が 還元を受け、0-3 (Xa) の還元成績体 XIIIa を与える。

第二章 Erythrodiol の光酸化反応¹⁷⁾

第一节 erythrodiol (XX) の光酸化

前章において、oleanolic acid (I) の光酸化により、 $11\alpha, 12\alpha$ -epoxy-oleanolic lactone (XIa) の生成に成功した。17 β -COOH の代りに 17 β -CH₂OH が存在する場合、中間体 (XXI) において一級アルコール酸素の lone pair が反応に関与して、相当する $11\alpha, 12\alpha$ -epoxy-13 $\beta, 28$ -oxide 構造の生成が期待される。このことは又、これまでに 13 $\beta, 28$ -epoxy 構造を有するサポゲニン*がいくつか明らかにされており、これらの関連からも興味をもたれたので、17 β -CH₂OH を有する erythrodiol (XX) の光酸化反応を行った。

反応条件は oleanolic acid (I) の場合と同様で今回は約 100 時間光を照射した。反応液を減圧濃縮後、preparative TLC で生成物を分離精製し、E-1 (5.8%), E-2 (5.4%) と仮称する化合物を原料回収 (13.2%) と共にそれぞれの収率で得た。

* これらのサポゲニンについては第三章で述べる。

オ=節 光酸化生成体の構造

E-1 (XXIIa)

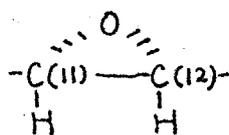
E-1, $C_{30}H_{48}O_3$, mp. $259-260.5^\circ$ は IR (KBr, cm^{-1}) で 3580 に水酸基, 870 に eupteleogenin (II) や O-1 (XIa) と同様 エポキシ環に由来する吸収がみられる。

また, E-1 の NMR (Table 3) で τ 7.12 の singlet (2H, $W_{1/2} = 3$ cps.) は $11\alpha, 12\alpha$ -epoxy のつけ根の水素に帰属でき, τ 6.54 の quartet (2H, $J = 6$ cps) は文献値¹⁸⁾ ほどから $13\beta, 28$ -epoxy ring のメチレンに帰属できる。それと共に原料の erythrodiol (XX) にあった 12位の vinyl proton の signal が消失している。E-1 は無酢-セリジンで mona-acetate (IR: 1725, 1250 cm^{-1}) を与え, E-1-acetate (XXIIb) の NMR (Table 3) のデータは E-1 の場合に考察した官能基の存在を満足させ得る。

以上の physical data の考察と, E-1 の生成を O-1 (XIa) 生成の反応機構と analogous に考えることにより, E-1 に対して, この反応で目的とした構造, XXIIa 式と推定した。

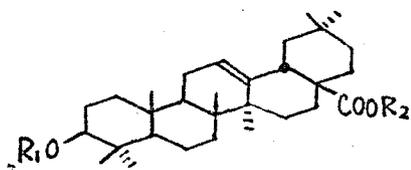
E-1 (XXIIa) はその Acetate (XXIIb) を RuO_4 で酸化し¹⁹⁾ $13\beta, 28$ -epoxy ring を $13\beta, 28$ -lactone に変換 (定量的) し, 前章で構造決定した O-1-Ac (XIb) に誘導することにより, 最終的にその構造を確定した。

Table 3 (100 MHz. τ -values)

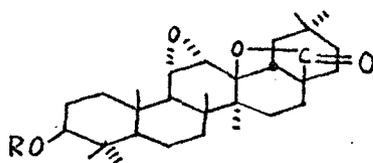
	XXIIa	XXIIb	XXIIIb
	CH ₃ x 7 7.12 (2H, s., $W_{\frac{1}{2}}=3$)	CH ₃ x 7, AcO x 1 7.16 (2H, s., $W_{\frac{1}{2}}=3$)	CH ₃ x 7, AcO x 2 7.30 (1H, d., $J_{11,12}=5$) 6.98 (1H, t., $J_{11,12}=5$, $J_{9,11}=6$)
-C(28) H ₂ -O-	6.58 (2H, ABq, J=6)	6.54 (2H, ABq, J=6)	6.36 (2H, s.,)
>C(3) H-O-	6.77 (1H, t.-like)	5.56 (1H, t.-like)	5.56 (1H, t.-like)
=C(15) H	_____	_____	4.62 (1H, m.,)

E-Z (XXIIIa)

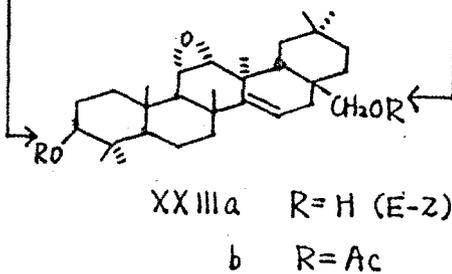
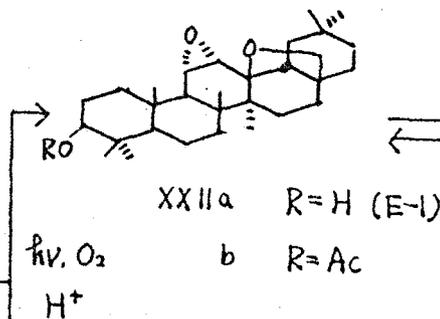
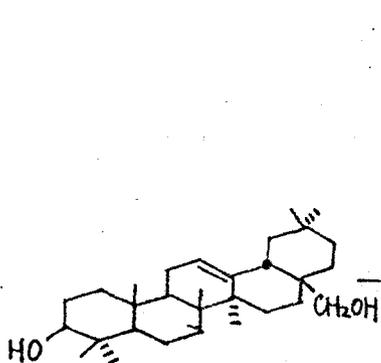
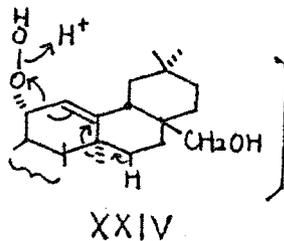
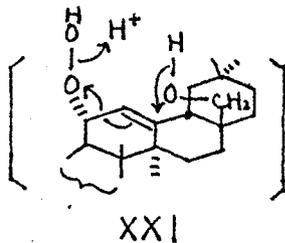
E-Z, C₃₀H₄₈O₃, m.p. 268-270.5° は IR (KBr, cm⁻¹) で 3500 に水酸基, 1630 に = 重結合, 870 にエポキシ環に由来する吸収がみられる。無酢 - エピジンをアセチル化して得られる E-Z-diacetate は IR (KBr, cm⁻¹) で 1730, 1245 にアセチル基, 1635 に = 重結合, 870 にエポキシ環に由来する吸収がみられ。その NMR (Table 3) では, τ 7.32 の doublet 及び τ 6.98 の triplet (各 1H) は $J=5$ cps で coupling しており。これらのシグナルは Corey らの光酸化生成体, 11 α , 12 α -epoxy-taraxerol (VI)⁵⁾ のエポキシドのつけ根の水素と chemical shift 及び coupling constant が類似しており。E-Z の場合にも 11 α , 12 α -epoxy ring の生成を示している。又 τ 4.62 の multiplet (1H) は vinyl proton に帰属できる。その他に τ 6.36 の singlet (2H), τ 5.56 の triplet-like (1H) のシグナルはこの系統の化合物



Ia $R_1=R_2=H$
 b $R_1=Ac, R_2=CH_3$



XIa $R=H$ (O-1)
 b $R=Ac$ (O-1-Ac)



RuO_4

H_2O_2 -
 p-TsOH

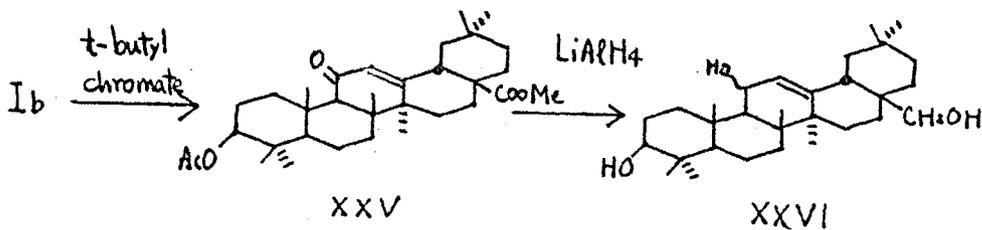


Chart 5^m

に特徴的な $\geq C(17)-CH_2OAc$ と $>C(3)H-OAc$ に帰属できる。

以上述べてきた physical data の考察と Corey らの β -amyrin (V) の光酸化生成体 (VI) を併せ考へて、E-2 に対し、erythrodial (XX) の光酸化で中間体 (XXIV) を経由した taraxerene 型化合物、XXIIIa が推定される。

第三章 光酸化生成体の別途合成

Corey らは化合物 (VI) (chart 1) を光酸化以外の化学的方法でも合成している。⁵⁾ 著者も O-1 (XIa) を合成する目的で同様の反応経路を経て、E-1 (XXIIIa)、E-2 (XXIIIa) の合成に成功し、更に E-1-acetate (XXIIIb) を経由して、O-1-acetate (XIb) の合成に成功している。

すなわち acetyl methyl oleanolate (Ib) を *t*-butyl chromate で酸化して 81.5% の収率で 11-keto 体 (XXV)⁶⁾ mp. 245-248°, IR (CHCl₃, cm⁻¹): 1718 (エステル) 1649 (6員環エノン) を得。次に XXV を LiAlH₄ で還元して相当する triol (XXVI)* を得た。triol (XXVI) は精製するにつれ、ただちに *t*-BuOH-

* triol (XXVI) については第三章で述べる。

CH₂Cl₂ 中 H₂O₂-p-toluensulfonic acid で処理し、2種の化合物を 40%、13%の収率^{*}で得た。これは、erythro-diol (XX) の光酸化生成体、E-1 (XXIIa), E-2 (XXIIIa) と TLC, IR, mmp で完全に一致した。

* 11-keto体 (XXV) からの収率

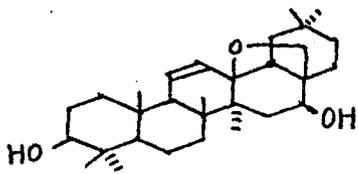
第三章 Priverogenin B の部分合成²⁰⁾

天然に存在する oleanane 型 triterpene として。これまでに 柴胡のサポゲニンに見られる Δ^{11} -13 β , 28-epoxy 構造を持つ saikogenin E, F, G^{21, 22)} や、サクラソウ科植物の真正サポゲニンとして知られる, priverogenin B (XXVII)^{23, 24)}, cyclamiretin A²⁵⁾, B²⁶⁾, protoprimulagenin A²⁷⁾ など 13 β , 28-epoxy ring を有する化合物がいくつか知られている。(chart 6)

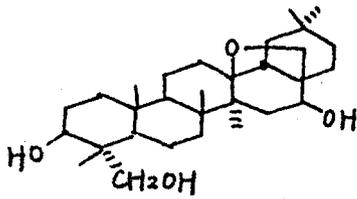
これらの部分構造は いずれも酸に不安定で saikogenin E type のものは $\Delta^{11, 13(18)}$ -17-CH₂OH, priverogenin B (XXVII) type のものは Δ^{12} -17-CH₂OH 型の安定な化合物に容易に変化する。そして、これまでの所、まだこの不安定な部分構造の導入には成功していなかった。

2-1 節 Δ^{11} -13 β , 28-epoxy function の導入

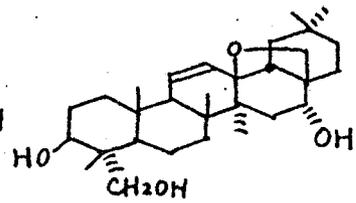
著者は前章で erythrodiol (XX) の光酸化成績体の別途合成についても述べたが、その中間体 triol (XXVI) (= 11 ξ -OH-erythrodiol) は非常に不安定な化合物である。MeOH から再結晶を試みると得られた針状晶は TLC 上 triol (XXVI) と R_f 値が明らかに異なる。



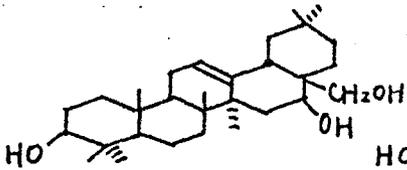
saikogenin E



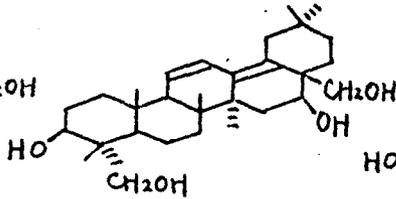
saikogenin F



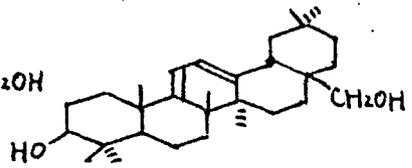
saikogenin G



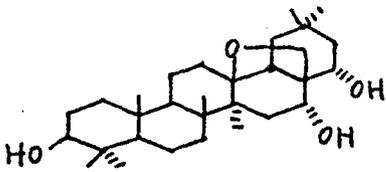
longispinogenin



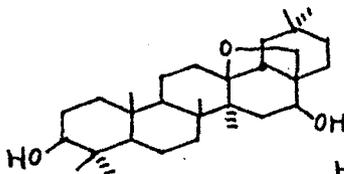
saikogenin A



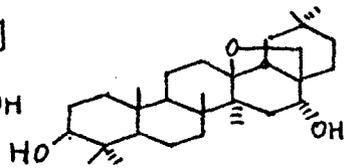
saikogenin B



priverogenin B (XXVII)



cyclamiretin A



protoprimulagenin A

chart 6

著者は最初この化合物に対し、脱水成環体、diene 体 (XXVIII) を推定した。この針状晶の紫外外部吸収スペクトルを測定してみると、 $UV \lambda_{\max}^{E_{\text{OH}}} \text{ m}\mu$ 244 (ϵ 269), 253 (ϵ 302), 262 (ϵ 109) の吸収を示し、確かに $\Delta^{11,13(18)}$ oleanodiene compound に特徴的な吸収²⁸⁾ がみられるが、その強度から diene (XXVIII) は得られた針状晶中約 1/100 しか含まれていないことが判明した。

そこでこの針状晶を更に MeOH から 2 回再結晶を行い、紫外吸収で end absorption のみを示す化合物 (XXIXa) $C_{30}H_{48}O_2$, mp. 225-6° を得た。

XXIXa 及び無酢-シリジンでアセチル化して得られる acetate (XXIXb) の NMR (Table 4) は $\Delta^{11,13\beta}$, 28-epoxy 構造を有する XXIX 式を支持しており、また、これらのシグナルの帰属は saikogenin E²²⁾ の場合と良い一致を示している。

Table 4 (T-values 60 MHz)

	XXIX a	XXIX b
$-C_{(12\beta)}H_2O-C_{(13)}-$	6.72, 6.32 (2H, ABq, J=7)	6.74, 6.31 (2H, ABq, J=7)
$-C_{(11)}H=C_{(12)}H-$	4.65 (1H, d.d., J=11.3)	4.66 (1H, d.d., J=11.3)
	4.17 (1H, d., J=11) } AB	4.15 (1H, d., J=11) } AB
$>C_{(3)}HOR$	6.81 (1H, t-like)	5.50 (1H, t-like)

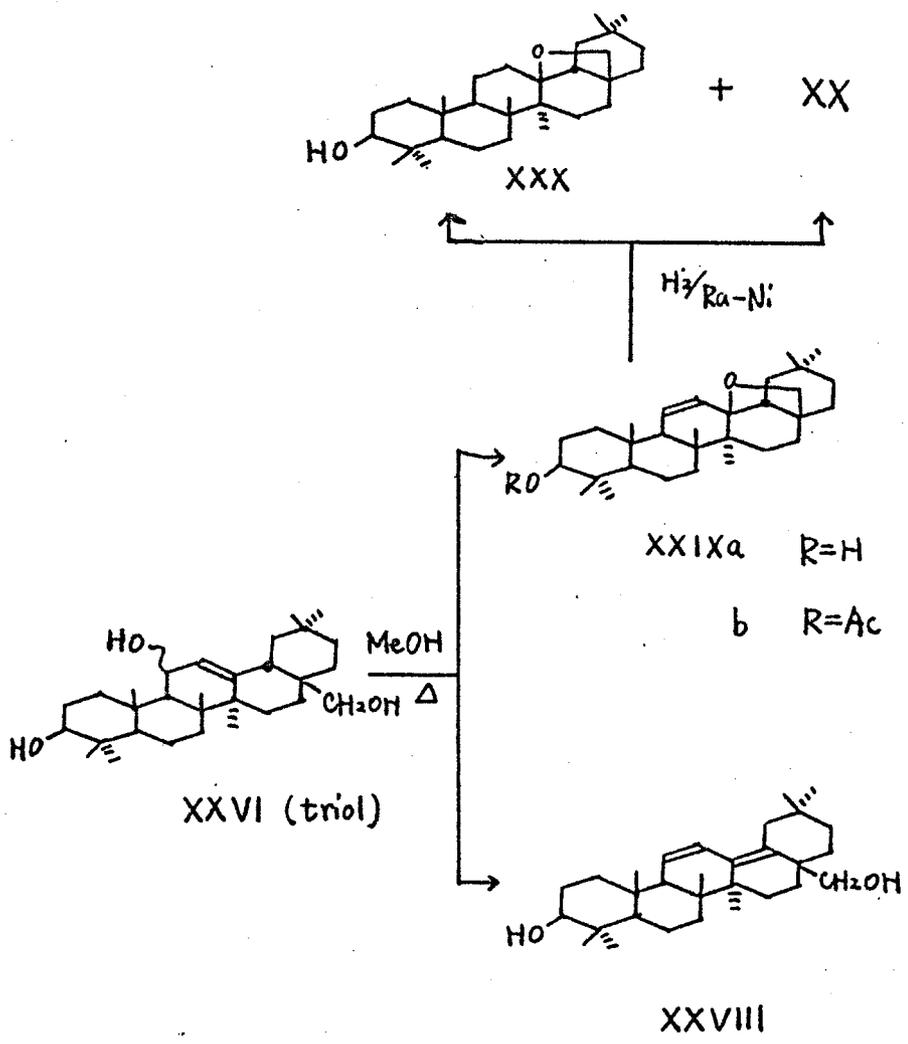


chart 7

triol (XXVI) から XXIXa の生成は主として、溶媒 MeOH *1 中の痕跡の酸性物質 *2 により、11位の水酸基の脱離に始まる一連の concerted な反応と考えられ、これが更に強条件の酸で diene (XXVIII) を与えるものと考えられる。

このように著者は $\Delta^{11,13\beta,28}$ -epoxy 構造の導入に成功したが、同じ頃 Kubota ら²²⁾ も long-ispinogenin から 11-hydroxyl 体を経て saikogenin E への変換を報告している。

紫胡のサポゲニンとしては $\Delta^{11,13\beta,28}$ -epoxy 構造を有する saikogenin E, F, G の他に $\Delta^{11,13(18)}$ -17-CH₂OH (saikogenin A²⁹⁾) や $\Delta^{9(11),12}$ -17-CH₂OH (saikogenin B³⁰⁾) (chart 6) を持つ化合物が知られているが、これら diene 構造のものは、サポニン抽出及び加水分解の際に、二次的に $\Delta^{11,13\beta,28}$ -epoxy 構造から変化生成した artifact と考えられており、真正サポゲニンとしては、 $\Delta^{11,13\beta,28}$ -epoxy 構造を持つ saikogenin E type のものと考えられている。

*1. ここで用いた MeOH は NMR で τ 6.64 に doublet (3H, $J=2.4$ cps), τ 5.16 に quartet-like (1H, $J=2.4$ cps) のシグナルを示す。

*2. あらかじめ 預かり処理を行った MeOH 中では、XXIXa はごく少量生成するだけでほとんど原料 (XXVI) 回収である。

そこで植物体を 0.5% pyridine 含有 MeOH*で抽出したサポニンには dieneの吸収が見られないという事実がこれを支持している。²²⁾

ところで著者は triol (XXVI) を MeOHで処理するだけで、 $\Delta^1-13\beta, 28$ -epoxy 構造 (XXIX) に変化することを見出したが、このことは柴胡の真正サポゲニン、 $\Delta^1-13\beta, 28$ -epoxy 体の前駆体として植物中では、 $\Delta^2-11-OH-17-CH_2OH$ 体の存在する可能性が充分考えられることを示唆している。

第二章で引用したように *Dryobalanops aromatica* の resin から単離、構造を決定した $\Delta^1-13\beta, 28$ -lactone 構造を持つ、 $2\alpha, 3\beta, 23$ -trihydroxyursa-11-en-13 $\beta, 28$ -olide (III) は Cheung ら⁴⁾ によれば、単離の段階で二次的に生成したもので、植物中では 11-hydroxyl 体 (IV) で存在していた可能性があるとの見解と同様に考えることができる。

以上の考察から柴胡の真正サポゲニンの問題に関しては、更に検討を加える必要があると思われる。

このように、 $\Delta^1-13\beta, 28$ -epoxy 構造の導入に成功したか、更にこの結果を応用して、dihydropriverogenin A (XXXIa)^{24, 31)} (= camelliagenin A) から priverogenin B (XXVII) への変換を行った。

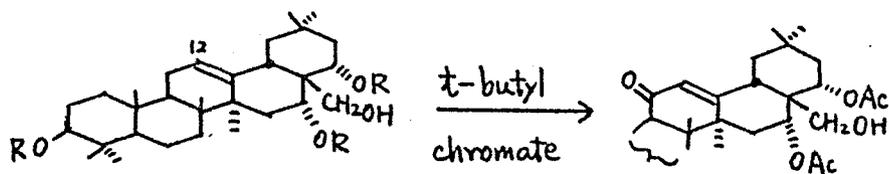
* triol (XXVI) もこの条件では変化を起さない。

才=節 priverogenin B の部分合成

saikogenin E は AcOH 中 PtO_2 による接触還元で、容易に hydrogenolysis をうけて、エポキシ環の開環した longispinogenin を一方的に与えることが知られている。²²⁾ dihydropriverogenin A (XXXI) から priverogenin B (XXVII) への変換を完成する為には、 $\Delta^{11,12}$ -13 β , 28-epoxy 構造の Δ^{11} のみを還元することが必要である。そこで 11, 12 位の二重結合を選択的に還元するモデル実験として、XXIXa を用いて種々な条件 (H_2 : 常圧, 3atm; 溶媒: AcOH, EtOH, dioxane, EtOAc; 触媒: PtO_2 , 5% Pd-C, Ra-Ni (W-7)) で接触還元を試み、Ra-Ni, 常圧, EtOH 中還元で、目的物 (XXX) と erythrodiol (XX) を 3:2 の割合で得た。

XXX の NMR (Table 5) は γ のメチル基の存在を示す他に、 τ 6.79 の triplet-like (1H) のシグナルは $>C(3)H-OH$ に、 τ 6.73, 6.24 の AB quartet (2H) は、13 β , 28-epoxy ring のメチレンに帰属でき、原料 (XXIXa) に見られた vinyl proton (2H) のシグナルは消失していることから、 Δ^{11} が還元され、13 β , 28-epoxy 構造を保持するこの構造を満足している。

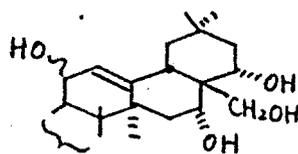
以上述べた予備実験をもとに、dihydropriverogenin A (XXXIa) から priverogenin B (XXVII) への変換を以下の如くおこなった。



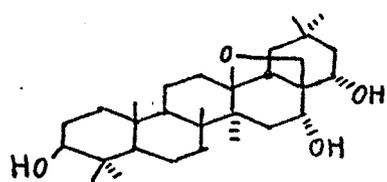
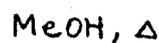
XXXIa R=H (dihydropriverogenin A)

XXXII

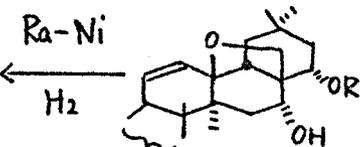
b. R=Ac



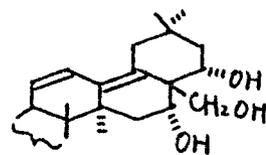
XXXIII (pentaol)



XXVII
(priverogenin B)



XXXIVa R=H
b R=Ac



XXXV

chart 8

dihydropriverogenin A tetraacetate (XXXIb) を t-butyl chromate で 酸化して 11-keto 体 (XXXII) C₃₈H₅₆O₉, mp. 225-227° IR (CHCl₃, cm⁻¹) 1735 (エステル) 1657 (6員環エノン) とし、これを ether 中 LiAlH₄ で

還元して pentaol (XXXIII) を得た。XXXIII は精製するに
 つき MeOH で処理して、triol (XXVI) の場合と同
 様に $\Delta^1-13\beta, 28$ -epoxy 構造を持つ XXXIVa を得た。
 (diene (XXXV) を少量副生)

Table 5 (T-values, 60 MHz)

	XXX	XXXIVb
	CH ₃ × 7	CH ₃ × 7, AcO × 2
-C(28)H ₂ O-C(13)	6.73, 6.24 (2H, ABq, J=6.9)	6.56 (2H, s.,)
-C(11)H=C(12)H-	_____	4.62 (H, d, J=10.6, 2.6) 4.13 (H, d, J=10.6) } AB
>C(3)H-OR	6.79 (1H, t-like)	5.50 (1H, t-like)
>C(22)H-OAc	_____	5.03 (1H, q, J=6)
>C(16)H-OH	_____	5.72 (1H, d, J=5.1)

XXXIVa を無酢-ヒンジン (室温, 一昼夜放置) でアセリ
 化して得た diacetate (XXXIVb) の NMR data (Table 5)
 はその構造をよく支持している。次いで XXXIVa を EtOH 中
 Ra-Ni で接触還元すると、75% の収率で目的物 pri-
 verogenin B (XXVII) が得られた。これは標品と
 TLC, mmp, IR で比較同定することにより確定した。
 なお今回の接触還元では hydrogenolysis product
 にあたる dihydropriverogenin A (XXXIa) は得ら
 ない。

このように dihydropriverogenin A (XXXIa) が熱力学的
 により不安定な異性体と考えられる priverogenin B (XXVII) への変換に
 成功した。

第四章 Leucotylic acid 誘導体の
光脱炭酸反応³²⁾

oleanolic acid (I) の光酸化反応による epoxy-lactone 構造の導入と並行して. eupteleogenin (II) の E 環末端メチレン基を脱炭酸に於て導入するモデル研究として. 地衣トリテルペン, leucotylic acid (XXXVIa)³³⁾ と. そのエステル誘導体の光脱炭酸反応を検討した.

カルボキシル基の脱炭酸による二重結合の導入には. $Pb(OAc)_4$ ³⁴⁾ などいくつかの試薬が知られているが. カルボン酸エステルの光分解による脱エステル化の例は. いまだない.*

オ-節 leucotylic acid 誘導体の光脱炭酸

著者はまず methyl leucotylate (XXXVIb) の 1% EtOH 溶液に 30W 低圧水銀ランプを照射した.

反応液をシリカゲルの TLC でチェックしていくと原料 (XXXVIb) のすぐ上にスポットを与え. このものは経時的に増加していくが. 他に明らかに分解物と思われるスポットも増大していく為. ランプの照射を約 80 時間で止めた.

* カルボン酸の光脱炭酸についての最近の報告がある.

J. C. Sircar, G. S. Fisher : J. Org. Chem., 34, 404 (1969)

ここに生成したスポットは leucotylic acid (XXXVIa) ethyl leucotylate (XXXVIc) を同条件で光照射しても得られるか。その収量は methyl leucotylate (XXXVIb) の場合と比べて 良くない。

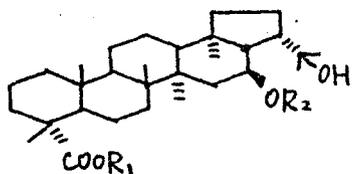
反応液を 減圧濃縮後、粗生成物を 無酢 - ヒリジン でアセチル化し、シリカゲルの カラムクロマト で分離精製し、12% の収率で TLC 上 one spot の生成物を原料回収 (34%) と共に得た。

ところが このものは 融点に 中かあり、他の physical data の結果からも 更に いくつかの成分の混合物と 考えられたので、種々 その分離を検討した。AgNO₃ 処理の シリカゲルの TLC *1 で 3つのスポットに分れることが判明した。

そこで AgNO₃ 処理の シリカゲルによる カラムクロマト³⁵⁾ で分離し、TLC 上 R_f 値の 大きい順に H-1-Ac (8.3%)^{*2} H-2-Ac (0.6%), H-3-Ac (2.5%) と仮称する化合物を それぞれの収率で得た。

*1. シリカゲルの TLC プレートに 10% AgNO₃ 水溶液を 噴霧し、120° で 10分乾燥、放冷後使用

*2. 消費 methyl leucotylate (XXXVIb) からの収率。光照射で 実際 に 得られているのは、H-1, H-2, H-3 である。



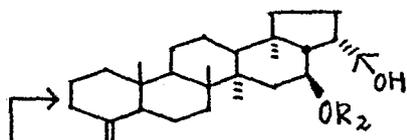
hv. EtOH

XXXVIa $R_1=R_2=H$ (leucotylic acid)

b $R_1=CH_3, R_2=H$

c $R_1=C_2H_5, R_2=H$

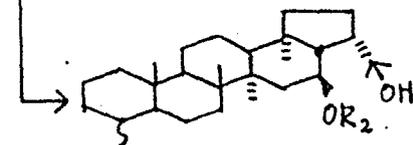
d $R_1=CH_3, R_2=Ac$



XXXVII a $R_2=H$ (H-3)

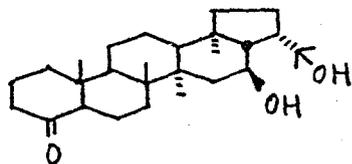
b $R_2=Ac$ (H-3-Ac)

→ H-Z



XXXIXa $R_2=H$ (H-1)

b $R_2=Ac$ (H-1-Ac)



XXXVIII

chart 9

★=節 光脱炭酸成績体の構造

H-3 (XXXVIIa)

H-3-Ac, $C_{31}H_{50}O_3$, m/e 470 (M^+), mp 225-226° は IR ($CHCl_3$, cm^{-1}) で 3550 に水酸基, 1740 にアセキシル基, 1643, 890 に末端メチレンに由来する吸収が見られる。

NMR では 6 コのメチレン基が存在し。原料の methyl leucotylate (XXXVIb) より 1 コ少なくなっている。又、 τ 7.97 の singlet (3H) は、アセキシルメチレンに、 τ 7.02 の singlet (1H) は、 D_2O 処理で消失することより、水酸基の水素に帰属できる。更に低磁場領域の τ 5.61, 5.37 の singlet (各 1H) は、末端メチレンの水素に帰属でき、 τ 4.82 の multiplet (1H) は各種 leucotylic acid 誘導体の 16-O-acetoxy 基のつけ根の水素に特徴的な pattern を示しており³⁶⁾、原料のカルボメチン基のメチレンに由来するシグナルはない。

H-3-Ac を加水分解して得た H-3, $C_{29}H_{48}O_2$, mp. 238-242° は IR ($CHCl_3$, cm^{-1}) で 3400 に水酸基, 1643, 890 に末端メチレンに由来する吸収を示すのみでカルボメチン基に由来する吸収は見られない。

以上の physical data の解析から H-3 に対し、methyl leucotylate (XXXVIb) の脱カルボン酸エステル成績体, XXXVIIa の式を推定するに至った。

また、H-3-Ac (XXXVIIb) の Mass fragment ion の解析 (Fig. 3) も、既に解析されている methyl leucotylate (XXXVIb) のそれ (Fig. 2)³⁶⁾ と比較することにより、

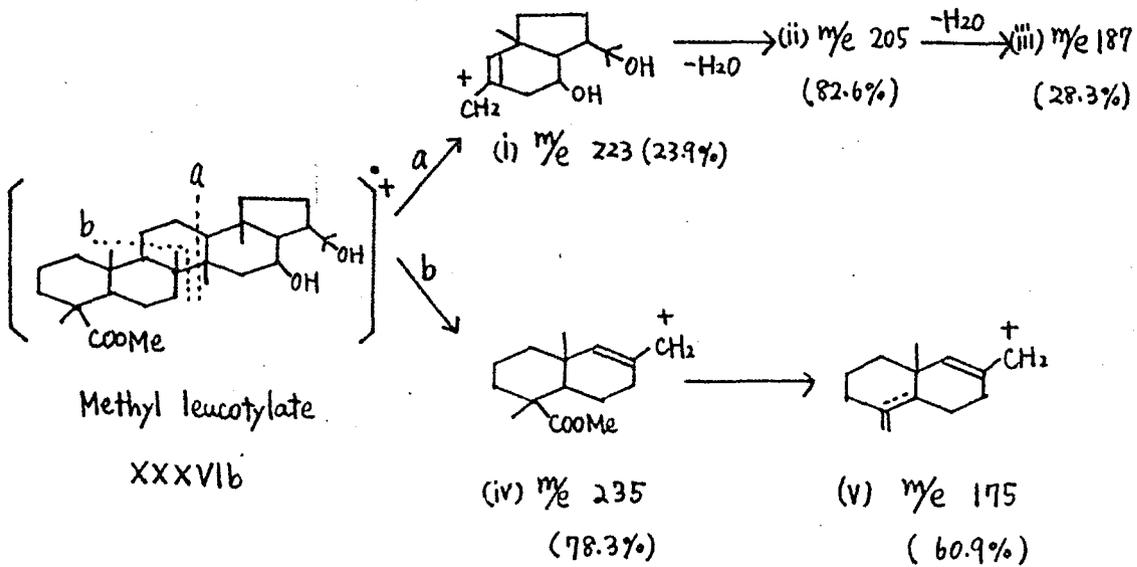


Fig. Z

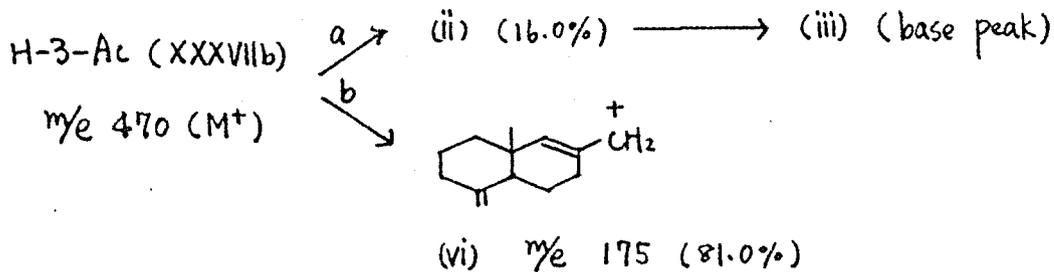


Fig. 3

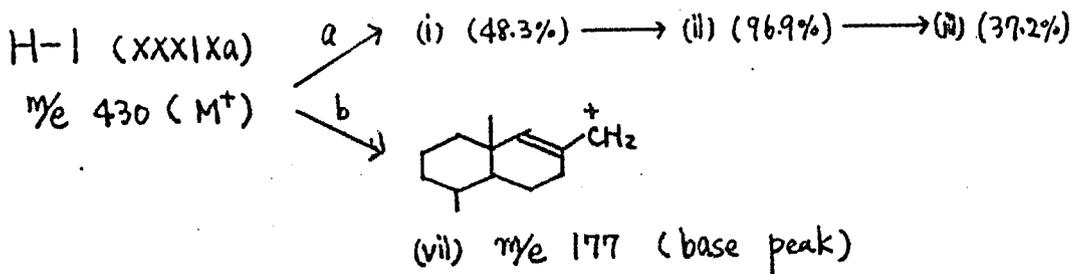


Fig. 4

この構造式に良い一致を示している。

このように methyl leucotylate (XXXVIb) の EtOH 溶液に 光照射という非常に mild な条件 (この条件では D, E 環の 2,3 の水酸基は変化しない。) で 光脱炭酸反応が起り、著者の期待した end methylene 体 (XXXVIIa) を低収率ながら得ることに成功した。この反応機構としては、C(4)位についているカルボキシル基が脱離して生じたラジカルが分子内の水素 (C(24)-メチルから) を引き抜くことにより生成したと思われるか (Fig 5), 光照射条件での脱 COOMe はこれまで例がなく、今後更に検討の要がある。

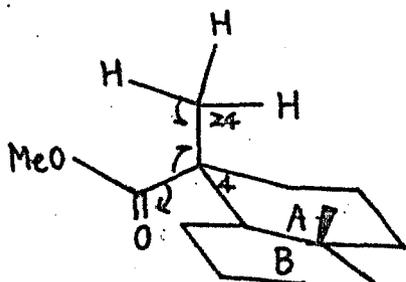


Fig 5

H-2

H-2-Ac, mp. 153-160° は IR (CHCl₃, cm⁻¹) で 3500 に水酸基, 1740, 1220 にアセチル基, 1633 に二重結合に由来する吸収を示しており、H-2-Ac を AlCl₃ 加水分解して得られる H-2, mp. 238-238.5° は IR (CHCl₃, cm⁻¹) で 3250 に水酸基, 1633 に二重結合に由来する吸収を示すのみで原料に存在した -COOMe に由来

する吸収は見られず。このものも脱 COOMe 成績体と思われるが、少量のためこれ以上の精査は行わなかった。

H-1 (XXXIXa)

AgNO₃ 処理のシリカゲルカラムクロマトで主成績体として得た H-1-Ac は融点に中があり、まだ少量の不純物を含むと思われる。上記の操作で得た H-1-Ac をアルカリ加水分解に得られる H-1 には IR で 1715 cm⁻¹ に 6 員環ケトンに由来すると思われる吸収が弱く出ている。そこでこの操作で得た H-1 に少量の ketone 体 (XXXVIII)* が混在していると思われるので、これを極性の大きい化合物としてより除くため、H-1-Ac を LiAlH₄ 還元し、純粋で preparative TLC で分離精製して純粋な H-1 を得た。

H-1 (XXXIXa), C₂₉H₅₀O₂, m/e 430 (M⁺), mp. 240-247° は IR (CHCl₃, cm⁻¹) で 3580, 3300 に水酸基の吸収を有するのみで、カルボニル基の存在は認められない。

NMR では原料 (XXXVIb) と同じ 7 コの X-FIL 基の存在かうかがえるか。そのうちの 1 X-FIL は doublet (J = 9.6 cps) にあらわれており、この X-FIL 基の付根には、水素 1 コの存在が推定される。H-1 を 無酢-ピリ

* ketone 体 (XXXVIII) は H-3 (XXXVIIa) の ozone 酸化でも得られ、両者は TLC 上 R_f 値が等しい。

ジソでアセチル化して得た H-1-Ac の physical data も上記の推定により一致を示す。

更に H-1 の Mass の fragment ion (Fig 4) を methyl leucotylate (XXXVIb) や H-3-Ac (XXXVIIb) のそれと比較検討した結果、H-1 に対し H-3 (XXXVIIa) の末端メチレンが飽和された XXXIXa 式の構造を推定するに至った。

即ち、カルボキシル基が脱離する際、溶媒中の水素の引き抜きに伴い、飽和体 (XXXIXa) が生成したと思われる。

なお、H-3-Ac (XXXVIIb) を EtOH 中 PtO₂ で接触還元して得られる飽和体 (XXXIXa) は H-1 (XXXIXa) と TLC, mmp, IR で同一の挙動を示すが、両者共 C(4) 位のメチル基の配位に因っての確証はない。

また反応生成体の分離精製の能率化のために、反応終了後アセチル化を行っているが、これを省くために、methyl-16-O-acetyl-leucotylate (XXXVI d) の光脱炭酸反応を行ったところ、予期に反して得られた生成体は methyl leucotylate (XXXVI b) の場合と同じものであった。

すなわち光照射中に脱アセチルも起っていることになる。芳香環化合物の光化学的脱アセチルは、光 Fries 転移³⁷⁾ 等よく知られているが、脂環式化合物の光脱アセチルの例³⁸⁾ は、極めて少ない。

今回は途中で生じるカルボキシルラジカルがこれに何らかの関与をしていると思われる。

以上述べてきたように, eupteleogenin (II) の E 環末端メチレン基導入のモデル実験として, 地衣トリテルペン leucotylic acid (XXXVIa) の誘導体の光脱炭酸反応を検討し, 目的とする末端メチレン体 (XXXVIIa) 及び飽和体 (XXXIXa) を得ることに成功した。

第五章 Spergulagenic acid から Eupteleogenin への変換反応 39)

インドセネガ, *Mollugo spergula*. L. (Molluginaceae) のサホゲニンの一つ, spergulagenic acid (XLa) は既に, A. K. Barua らにより構造決定されている。⁴⁰⁾

著者は eupteleogenin (II) の特異な官能基は生合成的にみて, 骨格の形成後に導入されたものであり, その前駆体として C(28), C(29 or 30) 位にカルボキシル基を有する Δ^{12} -oleanene を推定していた。

ここで spergulagenic acid (XLa) は 28, 30 位にカルボキシル基を有し, 著者の考えた eupteleogenin (II) の前駆体 そのものに相当する。

そこで第一章で述べた oleanolic acid (I) の光酸化反応, 及び第四章での methyl leucotylate (XXXVIb) の光脱炭酸反応を spergulagenic acid (XLa) に応用すれば, 生合成経路に準じたルートでの eupteleogenin (II) の特異な官能基の導入が可能と考えられ, 以下に述べる方法を用いて eupteleogenin (II) への変換をおこなった。

本節 spergulagenic acid monomethyl ester (XLb) の単離

インドセネガの根の cut を MeOH 抽出し, MeOH エキス

を n -BuOH と H_2O に分配し、 n -BuOH 層を濃縮後、 Et_2O 溶剤にて脱脂を行い、得られたサポニンに酸 (10% H_2SO_4 : $MeOH$ (1:1), 7時間還流) 加水分解し、サポゲニン mixture を得、これをシリカゲルのカラマクロマトで分離精製し、oleanolic acid (I) 及び MS-1 (XLb), MS-0,* MS-2* と仮称する4種の化合物を得た。

MS-1 (XLb), $(C_{31}H_{48}O_5)$, mp. $257-260^\circ$ は IR (KBr , cm^{-1}) で 1718, 1696 にそれぞれエステル及びカルボン酸に由来するとと思われる吸収を示す。MS-1 (XLb) を CH_2N_2 でメチル化すると dimethyl spergulagenate (XLc) を与え、これは標品⁴⁰⁾ と TLC, mmp, IR で同定した。

すなわち Barua らは n -BuOH 層に spergulagenic acid (XLa) の単離を報告しているが、著者はその mono Me ester (MS-1) を単離したことになる。^{*2}

そこで問題になるのは、28, 30位のジカルボン酸のいずれかがエステル化されているかであるか。これは、acetyl methyl oleanolate (I), MS-1-Ac (XL), 及び dimethyl spergulagenate (XLc) の NMR でそれぞれの Me ester の chemical shift (Fig. 6) を比較検討するべく、30位のカルボン酸がメチル化されていると結論した。

*1. これらの化合物の構造については、当研究室で検討中である。

*2. 植物中には free の dicarboxylic acid で存在するのか、その mono Me Ester (MS-1) で存在するのかは更に検討してみる必要がある。

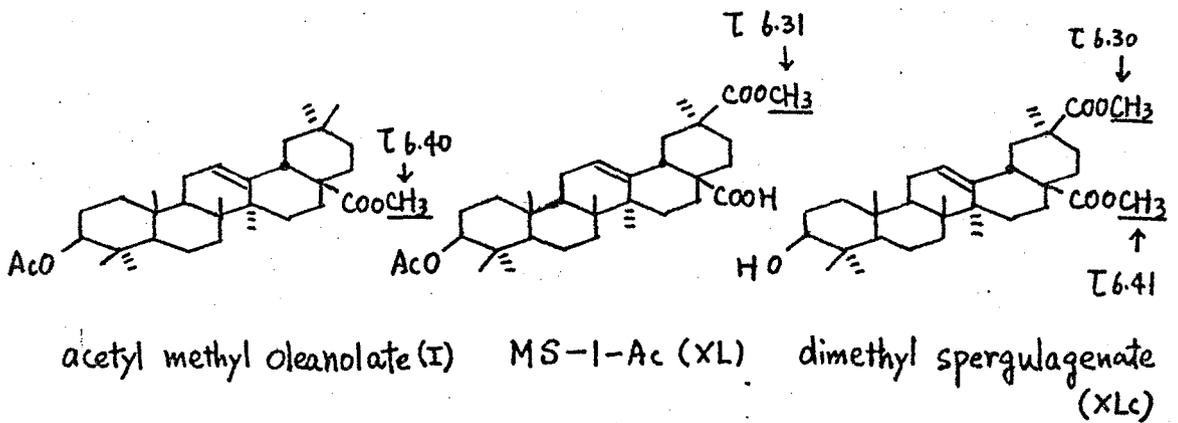


Fig. 6

MS-1 (XLb) はアルカリ加水分解 (10% KOH-EtOH)⁴⁰⁾ で spergulagenic acid (XLa) を与える。

★=節 spergulagenic acid の光酸化

spergulagenic acid (XLa) を oleanolic acid (I) と同条件で光酸化反応をおこなった。反応生成体を preparative TLC で分解精製し、MS-E と仮称する化合物を 12.5% の収率で原料回収 (37.4%) 共に得た。

MS-E (XL1a), C₃₀H₄₄O₆, mp. 320-323° は IR (KBr. cm⁻¹) で 1769 に γ -ラクトン, 872 にエポキシ環に由来する吸収が、eupteleogenin (II) や O-1 (XLa) の場合と同様に見られ、この反応で生成を期待した XL1a 式の構造を満足している。

更に MS-E (XL1a) を無酢-セリジンでアセチル化

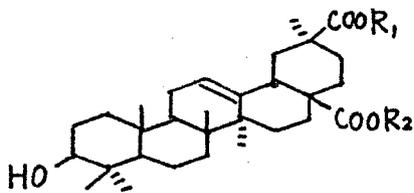
17で得られる MS-E-Ac (XL1b) や, CH_2N_2 で X-FIL 化
17で得られる MS-E-Me (XL1c) の physical data も
これらの式をよく支持しており. 特に MS-E-Me (XL1c)
の NMR で τ 7.01 の singlet (2H, $W_{\frac{1}{2}} = 2.5$ cps) は
11 α , 12 α -エポキシドのつけ根の水素に帰属できる特徴的
なシグナルであり. MS-E 及びその誘導体の構造
は, 11 α , 12 α -epoxy-13 β , 28-lactone 構造を有する
XL1 式であることは明らかである.

なお MS-1 (= spergulagenic acid monomethyl
ester, XL1b) の光酸化反応では対応する MS-E-Me
(XL1c) を spergulagenic acid (XL1a) の光酸化の場合
とほぼ同じ収率で与える.

次三節 eupteleogenin への変換³⁹⁾

spergulagenic acid (XL1a) の光酸化で得た MS-E
(XL1a) を eupteleogenin (II) へ導くには C(30) 位のカル
ボン酸を末端メチレン基へ変換すればよいわけである.

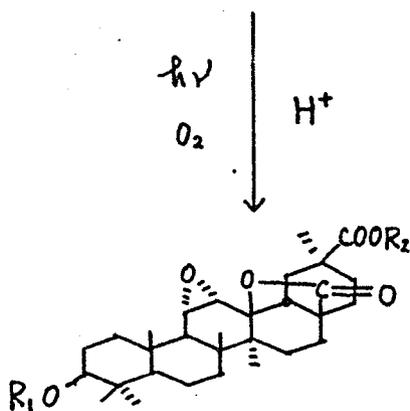
このステップに leucotylic acid 誘導体 (XXXVI) にお
ける光脱炭酸反応を XL1a, XL1c に適用したか. 今回は
うまくいかなかった. これは leucotylic acid (XXXVIa)
のカルボキシル基が equatorial であるのに反し. MS-E
(XL1a) のそれは axial であり. これが反応性に差を与
えているためと思われる.



XLa $R_1 = R_2 = H$ (spergulagenic acid)

b $R_1 = CH_3, R_2 = H$ (MS-1)

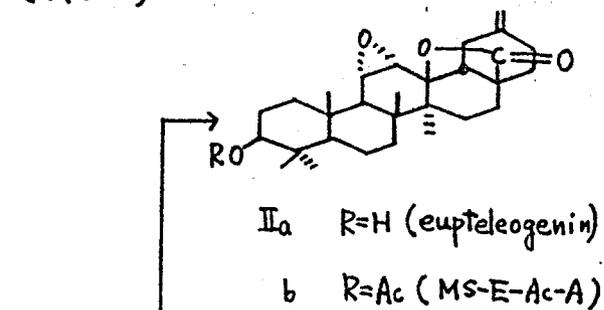
c $R_1 = R_2 = CH_3$



XLIIa $R_1 = R_2 = H$ (MS-E)

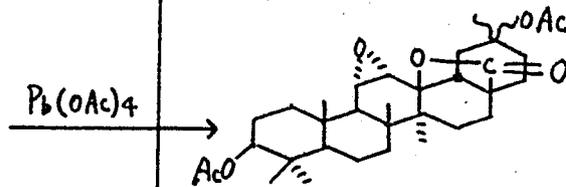
b $R_1 = Ac, R_2 = H$

c $R_1 = H, R_2 = CH_3$

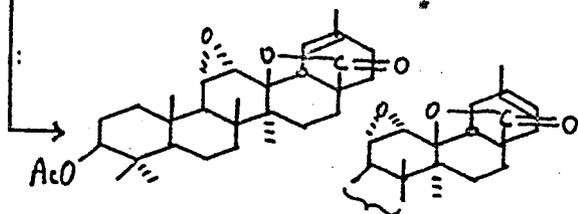


IIa $R = H$ (eupteleogenin)

b $R = Ac$ (MS-E-Ac-A)



XLIII (MS-E-Ac-C)



XLIIa

XLIIb

(MS-E-Ac-B)

Chart 10

そこでこの段階はすでに類似の反応例^{41,42)}が見られる $Pb(OAc)_4$ による脱炭酸反応を適用した。

MS-E-Ac (XLIIb) のヒリジン溶液に $Pb(OAc)_4$ を加え、 N_2 気流中、室温及び $50^\circ C$ で 2 時間及び 1 時間攪拌し、常法通り後処理後、シリカゲルの TLC で調べてみると、原料 (XLIIb) はなく、それ以外の所に 2 つのスポットを示す。一方のスポットは $AgNO_3$ 処理シリカゲルの TLC で、更に 2 つのスポットに別れる。そこでこれらに $AgNO_3$ 処理シリカゲルを用いた preparative TLC で分離し、TLC 上 R_f 値の小さいものから順に MS-E-Ac-A (IIb) (28%) MS-E-Ac-B (XLIIa,b) (36%), MS-E-Ac-C (XLIII) (12%) と仮称する化合物をそれぞれ収率で得た。

MS-E-Ac-A (IIb) mp. $322-323^\circ$ は IR (KBr, cm^{-1}) で 1648, 892 に末端メチレンの吸収を示し、1763, 873 の吸収から γ -ラク톤及びエポキシ環はそのまま保持しており、期待通り eupteleogenin acetate (IIb) が生成したと思われる。これは標品と TLC, mmp. IR で比較同定することにより確認した。

この結果 eupteleogenin (II) の特異な官能基 epoxy-lactone 構造と E 環末端メチレンを two step で導入することに成功した。

なお脱炭酸反応による MS-E (XLIIa) から eupteleogenin (II) そのものへの直接変換も行ったが、この場合は eupteleogenin (II) は非常に低収率でしか得ら

れていない。これは MS-E (XLIIa) の場合 C(30) 位のカルボキシル基の脱炭酸と共に、C(13) 位の水酸基が $Pb(OAc)_4$ により何らかの変化を受ける為と思われるが、これ以上の精査はおこなわなかった。

MS-E-Ac-B (XLIIa, b), MS-E-Ac-C (XLIII) の構造

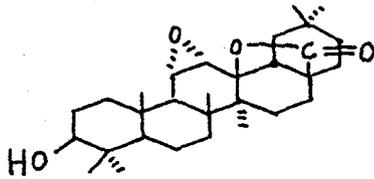
MS-E-Ac (XLIIb) から eupteleogenin acetate (IIb) の部分合成の際に、共に得られてくるこれら 2 種の化合物は、それぞれ化合物の physical data (Table 6) 及び $Pb(OAc)_4$ による脱炭酸の反応機構⁴²⁾ から MS-E-Ac-B は XLIIa, b の混合物、MS-E-Ac-C は OAc の導入された XLIII 式を推定している。

Table 6

	XLII a, b	XLIII
Mass	m/e 496 (M^+)	m/e 556 (M^+)
mp	319-321°	281-284°
IR	1770 (δ -lactone)	1770 (δ -lactone)
(KBr, cm^{-1})	1723, 1238 (acetate)	1723 (acetate)
	876 (epoxy)	872 (epoxy)
NMR	$CH_3 \times 6$, $AcO \times 1$	$CH_3 \times 6$, $AcO \times 2$
(micro tube 使用, τ -values)	8.33 (1.5H, s,)	7.01 (2H, s,)
	8.31 (1.5H, s,)	5.45 (1H, t-like)

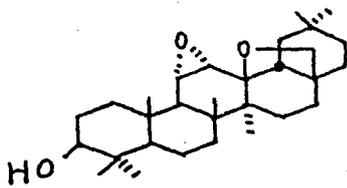
結 論

- 1) eupteleogenin (II) の 特異な官能基導入のモデル実験として. oleanolic acid (I) の光酸化により, 11 α , 12 α -epoxy-13 β , 28-lactone 構造を持つ, 11 α , 12 α -epoxy-oleanolic lactone (XIa) の one-step 合成を行った.

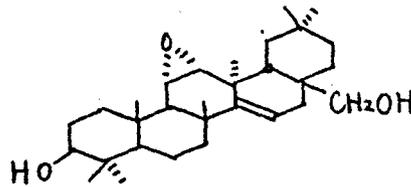


XI

- 2) 天然から 13 β , 28-epoxy 構造を持つ サホゲニンがいくつか見出されているが, この系を erythrodiol (XX) を用いて光化学的に導入したか. その際 taraxerene 型化合物も同時に得た.



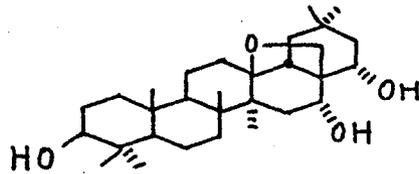
XXII



XXIII

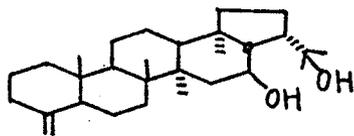
- 3) erythrodiol の光酸化生成体の別途合成の中間体の性状から ヒントを得て, dihydroprivero-

genin A (XXXIa) から熱力学的により不安定な異性体と考えられる priverogenin B (XXVII) への変換に成功した。

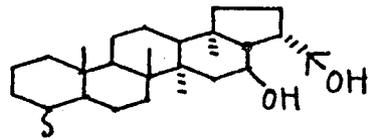


XXVII

4) leucotylic acid 誘導体 (XXXVI) の光脱炭酸反応により、これまで例を見ない成績体, XXXVII 及び XXXIX を得ることに成功した。

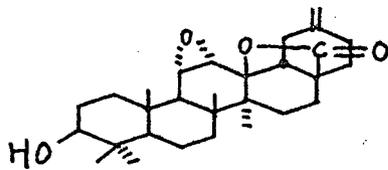


XXXVII



XXXIX

5) oleanolic acid (I) の光酸化反応を spergulagenic acid (XLa) に適用し、生合成経路に準じた行程での eupteleogenin (II) への変換に成功した。



eupteleogenin (II)

謝 辞

本研究に際し、終始御指導賜わりました恩師 吉岡一郎教授に心より感謝致します。

また、有益な御助言、御指導預きました北川勲助教授に心より感謝致します。

さらに、才四章の実験に協力下さいました堀清美学士、浅沼真利子学士に感謝致します。

また、実験に際し、種々御助言、御討論下さり、また便宜をはかって預きました大阪大学薬学部生薬学教室諸先輩及び教室員の方々に感謝致します。

また、貴重なサンプルを分与下さいました武田薬工、村田博士、Bonn 大学 Tschesche 教授、Bose Institute Barua 博士に感謝致します。

また、インドセネカの抽出をお願いした小城忠治商店に感謝致します。

また、種々の物理データを測定して預きました次の方々に感謝致します。

本学薬学部 鈴木美代子 博士 (NMR)

武田薬品工業株式会社 化学研究所 (NMR)

大日本製薬株式会社 中央研究所 (元素分析)

最後に本論文作製にあたり、種々御協力預きました井上恵子嬢に深謝致します。

実験の部

融点は柳本微量融点測定装置 または 石井式高融点測定装置により測定し すべて未補正.

旋光度は Rex photoelectric Polarimeter NEP-2 により 光路長 10cm の測定管を用いて室温で測定.

赤外線吸収スペクトル (IR) は 日立赤外分光光度計 EPI-2 型で測定

紫外線吸収スペクトル (UV) は 島津自記紫外分光光度計 SV-50 A. で測定

核磁気共鳴スペクトル (NMR) は Hitachi Perkin Elmer H-60 (60 MHz), Varian HA-100 (100 MHz) で tetramethylsilane を内部基準に $CDCl_3$ 中で測定.

薄層クロマトグラフィー (TLC) の吸着剤は Silica Gel D-5 (Camag) を用い 水で塗布したものを $110^{\circ}C$ で 45 分間 乾燥して用いる. spot の検出は 1% $Ce(SO_4)_2$ / 10% H_2SO_4 溶液を噴霧し. 加熱時の呈色による. preparative TLC の場合は 蒸留水を噴霧して検出.

カラムクロマトグラフィーの吸着剤は silica gel G 0.05-0.02 mm (Merk) を使用.

第二章の 実験

oleanolic acid (I) の 光酸化

I (2g) の 95% EtOH 溶液 (400 ml) (c. HCl を 加) pH = 2 に調整) に Pyrex tube を通して, 室温で 500 W の 高圧水銀ランプ (英光社製, PIH 500) を 外部照射. 反応時間 80 時間. ランプからの 距離 7 cm. 時々 攪拌して 酸素供給.

反応液を減圧濃縮後, preparative TLC (展開溶媒, $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} : \text{HCOOH} = 30\text{ml} : 1\text{ml} : \text{a few drops}$) で 分離精製し. 0-1 (X1a) (8.5%), 0-2 (trace), 0-3 (Xa) (10%) を 原料回収 (26%) と 共に 得た.

11 α , 12 α -epoxy-oleanolic lactone (X1a) (= 0-1)

mp. 269-271.5° (針状晶. MeOH から 再結晶)

$[\alpha]_D^{25} +21^\circ$ (C=1.0, CHCl_3), Mass. %e 470 (M⁺ 4.1%), 207 (15.0%), 189 (53.3%)

Anal. calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4$ (X1a) : C, 76.55 : H, 9.85

found : C, 76.33 : H, 9.64

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3536, 1771, 870

NMR (100 MHz, τ) : 9.22 (3H), 9.09 (3H), 9.03 (6H), 9.00 (3H).

8.96 (3H), 8.92 (3H), (all singlet, seven methyls)

7.05 (2H, s., $W_{\frac{1}{2}} = 3\text{cps}$), 6.82 (1H, triplet-like)

X1a (10mg) を エリジソ (0.5ml), 無酢 (0.3ml) に 溶かし. 室温で 一昼夜 放置. 氷水中に かけ 生じる 白沈ろ 取, 水洗. 乾燥

X1b (9 mg) を得る。

3 β -O-acetyl-11 α ,12 α -epoxy-oleanolic lactone (X1b)

mp. >300° (針状晶, MeOH) $[\alpha]_D^{25} +43^\circ$ (c=1.0, CHCl₃)

Anal. calcd. for C₃₂H₄₈O₅ (X1b) : C, 74.96, : H, 9.44

found : C, 75.02, : H, 9.61

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1772, 1725, 1240, 872

12 α -hydroxy-oleanolic lactone (Xa) (=O-3)

mp. 274-278° (板状晶, MeOH), $[\alpha]_D^{25} +67^\circ$ (c=1.0, CHCl₃)

Anal. calcd. for C₃₀H₄₈O₄ (Xa) : C, 76.22 : H, 10.24

found : C, 76.13 : H, 10.38

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3530, 1741

NMR (100MHz: τ) : 9.24 (3H), 9.12 (6H), 9.04 (9H), 8.88 (3H),

(all singlet, seven methyls), 6.84 (1H, t-like), 6.20

(1H, br. s., $W_{1/2} = 7\text{cps.}$)

3 β -O-acetyl-12 α -hydroxy-oleanolic lactone (Xb)

Xa (O-3) (30mg) をピリジン (1.5ml), 無酢 (0.5ml) に溶かし、
昼夜室温放置、常法通り後処理し、Xb (29mg) を得る。Xb は
標品の 3 β -O-acetyl-12 α -hydroxy-oleanolic lactone と TLC, mmp,
IR で完全に一致した。

11 α ,12 α -epoxy-oleanolic lactone (X1a, O-1) の酸処理

X1a (17mg) を 6N-H₂SO₄ (3ml), EtOH (14ml) の混液に溶かし、

水浴上, 40分 還流. 放冷後水中にあり ether 抽出. 数回水洗し, $MgSO_4$ で乾燥. 溶媒留去後 preparative TLC ($CHCl_3:Me_2CO:EtOH=95:5:0.5$) で分離精製し, XII (4mg) を得る. XII は標品の 12-keto-oleanolic lactone と TLC, mmp, IR で完全に一致.

0-2

mp. 251-255° (板状晶, MeOH)

IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 3510, 870

12-keto-oleanolic lactone (XII)

3 β -O-acetyl-12 α -hydroxy-oleanolic lactone (Xb) (200mg) を acetone (50ml) に溶かし. 室温で攪拌しながら, CrO_3 混液 (CrO_3 2.66g, conc. H_2SO_4 2.3ml, H_2O 7.7ml) 3ml を滴下. その後 20分攪拌. H_2O で希釈し 生じる白沈をろ取. 水洗. 乾燥. 3 β -O-acetyl-12-keto-oleanolic lactone (173mg) を得る. これを 5% NaOH-MeOH (10ml) に溶かし. 10分水浴上で加温. 放冷後 H_2O で希釈し. dil. H_2SO_4 で酸性にし. 生じる白沈をろ取. 水洗. 乾燥. 12-keto-oleanolic lactone (XII) (147mg) を得る.

11 α , 12 α -epoxy-oleanolic lactone (Xla, 0-1) の $LiAlH_4$ 還元

Xla (120mg) の THF (10ml) 溶液を $LiAlH_4$ (250mg) の Et_2O (30ml) 溶液に徐々に加え. 3時間還流. 放冷後過剰の $LiAlH_4$ を $AcOEt$ 及び Na_2SO_4 飽和の H_2O で分解し. 最後に無水 Na_2SO_4 を加え. 上澄の有機層を decantation でとり. 残りの無機物を数回 Et_2O で洗い. 有機層を合わせて水洗し. Na_2SO_4 で乾燥. 減圧で溶媒

留去し. XIVa, XVaの混合物 (ca. 100mg)を得る. XIVa, XVaの混合物をシリコン (5ml), 無酢 (3ml) で常法通りアセチル化し. 得られるXIVb, XVbの混合物を preparative TLC ($Bz : CHCl_3 = 1 : 3$) で分離し. XIVb (20mg), XVb (65mg)を得る.

13 β , 11 α , 28-triacetoxy-12 β , 13 β -epoxy-oleanane (XVb)

mp. 270-273° (ハズ状晶. aq MeOH), $[\alpha]_D^{25} +39^\circ$ (C=1.0, $CHCl_3$)

Anal. calcd. for $C_{36}H_{56}O_7$ (XVb) : C, 71.96, : H, 9.40

found : C, 71.66 : H, 9.49

IR $\nu_{max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$: 1728, 1244

NMR (60MHz, τ) : 9.20 (3H), 9.14 (6H), 9.06 (3H), 8.99 (3H)

8.85 (3H), 8.37 (3H) (all singlet, seven methyls)

7.93 (9H, s.) 7.46 (1H, doublet, $J=0.9$), 6.10, 5.69 (2H,

AB quartet, $J=11.0$) 5.58 (1H, t-like), 4.78 (1H, dd, $J=7.7, 0.9$)

13 β , 11 α , 28-triacetoxy-13 β -hydroxy-oleanane (XIVb)

mp. 264-267° (ハズ状晶, MeOH- CH_2Cl_2)

$[\alpha]_D^{25} +24^\circ$ (C=1.0, $CHCl_3$)

Anal. calcd. for $C_{36}H_{58}O_7$ (XIVb) : C, 71.72 : H, 9.70

found : C, 71.43 : H, 10.05

IR $\nu_{max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$: 3470, 1725, 1709, 1245 ^{br}.

NMR (60MHz, τ) : 9.17 (3H), 9.14 (9H), 9.00 (3H), 8.85 (3H)

8.75 (3H) (all singlet, seven methyls)

7.80 (3H, s.) 7.96 (3H, s.), 7.94 (3H, s.), 5.70 (2H, s.),

5.56 (1H, t-like), 4.50 (1H, multiplet, $W_{1/2} = 20$)

XVbを dioxane 溶液中 LiAlH_4 で還元 (3時間還流) すると定量的に XIVa を与える。

12 α -hydroxy-oleanolic lactone (Xa.0-3) の LiAlH_4 還元

Xa (100mg) の dioxane (10ml) 溶液を LiAlH_4 (250mg) の dioxane (15ml) 溶液に滴下。その後 15時間還流。Xla の場合と同様の後処理し。得られた XIIIa (72mg) をピリジン (3ml) 無酢 (2ml) で常法通り、アセチル化、XIIIb (65mg) を得る。

3 β , 28-diacetoxy-12 α , 13 β -dihydroxy-oleanane (XIIIb)

mp. 198-201° (針状晶, MeOH- CH_2Cl_2)

$[\alpha]_D^{20}$ +43° (C=1.0, CHCl_3)

Anal. calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_6$ (XIIIb) : C, 72.82 : H, 10.06

found : C, 72.99 : H, 9.74

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3460, 1715^{br.}, 1250^{br.}

NMR (60MHz, T) : 9.14 (3H), 9.12 (6H), 9.09 (6H), 8.83 (3H),

8.72 (3H) (all singlet, seven methyls) 7.95 (3H, s,)

7.93 (3H, s,), 6.37 (1H, b.s., $W_{\frac{1}{2}} = 7$)

5.76, 5.56 (2H, ABq, $J = 11$), 5.51 (1H, t-like)

acetoxylation of erythrodiol-diacetate (XXb)

XXb (200mg) の無水 benzene (15ml) 溶液に NBS (120mg), $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (200mg) を加え 30分還流。常法通り後処理し。11 α -acetoxy-erythrodiol-diacetate (XVII) (130mg) を得る。

amorphous, $[\alpha]_D^{20}$ -16° (C=1.0, CHCl_3)

Anal. calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{O}_6 \cdot \frac{3}{2}\text{H}_2\text{O}$: C, 70.70 : H, 9.66

found
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1735, 1242

: C, 70.77; H, 9.60

NMR (60MHz, τ) : 9.13 (12H), 8.98 (3H), 8.94 (3H), 8.73 (3H)

(all singlet, seven methyls) 8.01 (3H, s.) 7.96 (6H, s.)

6.32, 6.00 (2H, ABq, $J=11$) 5.53 (1H, t.-like)

4.51-4.83 (2H, m.,)

epoxydation of 11 α -acetoxy-erythrodiol-diacetate (XVII)

XVII (30mg) の CH_2Cl_2 (5ml) 溶液に *m*-Cl-perbenzoic acid (35mg) の CH_2Cl_2 (10mg) 溶液を攪拌しながら滴下。引き続き 25°C に保ちながら 1 時間攪拌。反応成績体は TLC でかなりのスポットを示す。preparative TLC (CHCl_3 : Acetone = 30:1) でエボキサドに相当する部分を分離・精製し、3 β , 11 α , 28-triacetoxy-12 β , 13 β -epoxy-oleanane (3.1mg) を得る。このものは TLC, IR, で XVb と完全に一致した。

12-keto-oleanolic lactone (XII) の LiAlH_4 還元

XII (200mg) の THF (10ml) 溶液を LiAlH_4 (300mg) の Et_2O (30ml) 溶液に滴下。その後 3 時間還流。XIa の場合と同様の後処理を行い、XVIIIa, XIXa の混合物 (152mg) を得た。これをピリジン (5ml) 無酢 (3ml) でアセリ化 (室温, 一昼夜放置)。常法通り後処理を行い、XVIIIb, XIXb の混合物 (150mg) を得る。preparative TLC (CHCl_3) で分離精製し、XVIIIb (48mg) XIXb (71mg) を得る。

3 β . 12 β . 28 - triacetoxy - 13 β - hydroxy - oleanane (XVIIb)

mp. 219 - 221° (針状晶, MeOH)

$[\alpha]_D^{20}$ +38° (C=1.0, CHCl₃)

Anal. calcd. for C₃₆H₅₈O₇ (XVIII) : C, 71.72 : H, 9.70

found. : C, 71.58 : H, 9.78

IRV^{CHCl₃}_{max} cm⁻¹ : 3700, 1725, 1245

NMR (60MHz, τ) : 9.20 (3H), 9.14 (6H), 9.10 (6H), 8.89 (3H),

8.82 (3H) (all singlet, seven methyls)

7.96 (6H, s.), 7.92 (3H, s.)

5.58, 5.39 (2H, AB₂, J=11)

5.48 (1H, t.-like), 4.99 (1H, t.-like)

lactol - diacetate (XIXb)

mp. 208 - 211° (パン状晶, MeOH)

$[\alpha]_D^{20}$ +63° (C=1.0, CHCl₃)

Anal. calcd. for C₃₄H₅₄O₆ (XIXb) : C, 73.08 : H, 9.74

found. : C, 72.94 : H, 10.03

IRV^{KBr}_{max} cm⁻¹ : 3440^{br.}, 1720, 1250

NMR (60MHz, τ) : 9.14 (6H), 9.11 (3H), 9.08 (3H), 9.03 (3H),

8.79 (6H) (all singlet, seven methyls)

7.96 (3H, s.), 7.94 (3H, s.)

6.21 (1H, br.s., $W_{\frac{1}{2}} = 7$)

5.52 (1H, t.-like), 4.05 (1H, s.)

XIXb (50mg) をピリジン (2ml) 無酢 (1ml) で 2 時間
還流。常法通り後処理 XIXc (45mg) を得る。

lactol-triacetate (XIXc)

mp. 138-141° (バツ状晶. az. MeOH)

$[\alpha]_D^{20} +109^\circ$ (c=1.0, CHCl₃)

Anal. calcd. for C₃₆H₅₆O₇ (XIXc) : C, 71.96 : H, 9.40

found : C, 71.90 : H, 9.41

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹ : 1735, 1240

NMR (60MHz, τ) : 9.12 (12H), 9.03 (3H), 8.81 (3H), 8.78 (3H),

(all singlet, seven methyls), 7.95 (3H, s.),

7.91 (6H, s.), 5.52 (1H, t-like), 5.19 (1H, br.s, $W_{\frac{1}{2}}=7$)

4.04 (1H, s., $W_{\frac{1}{2}}=1.7$)

lactol (XIX) を 12 α -hydroxy-oleanolic lactone (Xa) と
同じ条件で LiAlH₄ 還元すると、lactone 環が還元された XIIIa
を与える。

第二章の 実験

erythrodial (XX) の 光酸化

XX (2g) の 95% EtOH (400ml) を oleanolic acid (I) と同条件で 光酸化 (反応時間, 100時間) をおこなう。反応液を減圧濃縮後, preparative TLC ($\text{CHCl}_3 : \text{AcOEt} = 5:1$) で分離し, XXIIa (5.8%), XXIIIa (5.4%) を原料回収 (13.2%) と共に得た。

3β -hydroxy-11 α .12 α ; 13 β .28-diepoxy-oleanane (XXIIa)

mp. 259-261° (針状晶, MeOH)

$[\alpha]_D^{20} -42^\circ$ (c=1.0, pyridine)

Anal. calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_3$ (XXIIa) : C, 78.89 : H, 10.59

found. : C, 78.58 : H, 10.80

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3580, 870

NMR (100MHz, τ) : 9.22 (3H), 9.08 (3H), 9.02 (12H),

8.94 (3H), (all singlet, seven methyls)

7.12 (2H, s, $W_{1/2} = 3$), 6.77 (1H, t-like)

6.73, 6.30 (2H, ABq, $J=6$)

XXIIa (50mg) をピリジン (1ml) 無酢 (0.5ml) でアセチル化。常法通り後処理し XXIIb (50mg) を得る。

3β -acetoxy-11 α .12 α ; 13 β .28-diepoxy-oleanane (XXIIb)

mp. 275-276° (針状晶, MeOH)

$[\alpha]_D^{20} -36^\circ$ (c=1.0, CHCl_3)

Anal. calcd. for $C_{32}H_{50}O_4$ (XXIIb) : C, 77.06 : H, 10.11
found. : C, 76.86 : H, 10.04

IR $\nu_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$: 1725, 1240, 870

NMR (100MHz, τ) : 9.17 (6H), 9.11 (3H), 9.05 (6H), 9.00 (3H),
8.60 (3H), (all singlet, seven methyls)
7.16 (2H, s, $W_{\frac{1}{2}}=3$), 6.76, 6.32 (2H, ABq, $J=6$)
5.56 (1H, t-like)

28-hydroxy-11 α .12 α -epoxy-taraxerol (XXIIIa)

mp. 268-271° (針状晶, MeOH)

$[\alpha]_D^{20}$ -56° (c=1.0, pyridine)

Anal. calcd. for $C_{30}H_{48}O_3$ (XXIIIa) : C, 78.89 : H, 10.59

found. : C, 78.85 : H, 10.61

IR $\nu_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$: 3500, 1630, 870

XXIIIa (30mg) をヒリジン (1ml) 無酢 (0.5ml) で常法通り
アセチル化, XXIIIb (29mg) を得る。

28-acetoxy-11 α .12 α -epoxy-3-O-acetyl-taraxerol (XXIIIb)

mp. 256-260° (針状晶, MeOH)

$[\alpha]_D^{20}$ -51° (c=1.0, $CHCl_3$)

Anal. calcd. for $C_{34}H_{52}O_5$ (XXIIIb) : C, 75.51 : H, 9.69

found. : C, 75.47 : H, 9.56

IR $\nu_{\max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$: 1730, 1245, 1635, 870

NMR (100MHz, τ) : 9.16 (6H), 9.13 (3H), 9.07 (3H), 9.01 (3H),
8.95 (3H), 8.93 (3H) (all singlet, seven methyls)

8.01 (6H, s.), 7.32 (1H, d., J=5)
6.98 (1H, t., J=5.6), 6.36 (2H, s.),
5.56 (1H, t.-like), 4.62¹ (1H, m.)

RuO₄ oxidation of XXIIb

RuO₂ (200mg) を CCl₄ (25ml) に懸濁させ、NaIO₄ 水溶液 (NaIO₄ 1.6g, H₂O 25ml) を加え、水冷下 1 時間攪拌、CCl₄ 層をとり、黒沈を濾去後、更に CCl₄ 層を NaIO₄ 水溶液 (NaIO₄ 0.5g, H₂O 25ml) と攪拌すると黄色の RuO₄-CCl₄ 液が得られる。

XXIIb (49mg) の CCl₄ (10ml) 溶液に室温で攪拌しながら上記の RuO₄-CCl₄ 溶液 (10ml) を滴下、更に攪拌を 2 時間続ける。反応終了後過剰の RuO₄ を iso-PrOH で分解し黒色の RuO₂ を濾去後溶媒留去。XIb (45mg) を得る。

XIb は先に oleanolic acid (I) の光酸化で得られた 3-O-acetyl-11 α , 12 α -epoxy-oleanolic lactone と、TLC, mmp, IR で完全に一致した。

XXIIa, XXIIIa の別途合成

11-keto-3-O-acetyl-methyl-oleanolate (XXV)

3-O-acetyl-methyl-oleanolate (Ib) (5g) の無水 CCl₄ (80ml) 溶液を加熱、攪拌しながら、t-butyl chromate の CCl₄ (80ml) 溶液*、AcOH (30ml), Ac₂O (15ml) の混液を滴下する。

* 実験化学講座 17(上) P138 (丸善出版、昭和 36 年)

その後 3 時間 還流。 放冷後 稀酸水溶液で過剰の *t*-butyl-chromate を分解し。 最後に 稀酸の結晶を加えて完全に分解した後、 CCl_4 にて抽出。 H_2O , 5% NaHCO_3 , H_2O で順次洗い。 硫酸で乾燥、溶媒留去。 MeOH から再結晶し XXV (4.1g, 81.5%) を得る。

mp. 245-248° (針状晶, MeOH)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1718, 1250 (エステル), 1649 (6員環工ソ)

11-keto-3-O-acetyl-methyl oleanolate (XXV) の LiAlH_4 還元

XXV (200mg) を Et_2O (10ml), benzene (10ml) の混液に溶かし。 LiAlH_4 (300mg) の Et_2O (25ml) 溶液に加え。 その後 4 時間 還流。 放冷後過剰の LiAlH_4 を MeOH, 10% $\text{NaOH}-\text{H}_2\text{O}$ で分解し Et_2O 抽出。 水洗。 硫酸で乾燥後減圧で溶媒留去。

粗 11- ξ -hydroxy-erythrodiol (XXVI) (160mg) を得る。
XXVI は極めて不安定なため精製せず次の反応に用いる。

11- ξ -hydroxy-erythrodiol (XXVI) の H_2O_2 -*p*-TsOH 酸化

XXVI (160mg) の CH_2Cl_2 (20ml) 溶液に *p*-TsOH (240mg), 30% H_2O_2 (1ml) を含む *t*-BuOH (8ml) 溶液を室温で攪拌しながら。 徐々に滴下。 一昼夜攪拌を続ける。 反応液を H_2O で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出。 H_2O , 5% NaHCO_3 , H_2O で順次洗い、硫酸で乾燥。 溶媒留去し。 得られた反応生成体 (143mg) をシリカゲル (13g) のカラムクロマトで分離精製し。 XXIIa (68mg), XXIIIa (22mg) を得る。 ここで得た XXIIa, XXIIIa は erythrodiol (XXa) の光酸化で得た XXIIa, XXIIIa と TLC, mmp, IR で完全に一致。

第三章の 実験

$\Delta^8-13\beta, 28$ -epoxy 構造 (XXIXa) の 導入

11 ξ -hydroxy-erythrodiol (XXVI) (200mg) を 熱時 MeOH に 溶解し、数分間水浴上で加熱。放冷すると無水針状晶 (140mg) が得られる。更に MeOH から 2回再結晶をくり返し、

$\Delta^8-3\beta$ -hydroxy-13 $\beta, 28$ -epoxy-oleanene (124mg) を得る。

mp. 225-226° (針状晶, MeOH)

$[\alpha]_D^{25}$ +115° (c=1.0, CHCl₃)

Anal. calcd. for C₃₀H₄₈O₂ (XXIXa): C, 81.76 : H, 10.98

found. : C, 81.62 : H, 10.90

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹ : 3440, 1645

NMR (60MHz, τ) : 9.21 (3H), 9.11 (3H), 9.09 (3H), 9.02 (9H),

8.90 (3H). (all singlet, seven methyls)

6.72, 6.32 (2H, ABq, J=7), 4.65 (1H, d.d., J=11, 3)

4.17 (1H, d., J=11), 6.81 (1H, t-like)

XXIXa (50mg) をピリジン (2ml), 無酢 (1ml) に溶解し、常法通りアセチル化。XXIXb (48mg) を得る。

mp. 221-223° (針状晶, MeOH)

$[\alpha]_D^{25}$ +127° (c=1.0, CHCl₃)

Anal. calcd. for C₃₂H₅₀O₃ (XXIXb): C, 79.62 : H, 10.44

found. : C, 79.05 : H, 10.14

IR $\nu_{\text{KBr}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹ : 1719, 1256

NMR (60MHz, τ) : 9.13 (9H), 9.05 (6H), 9.03 (3H), 8.91 (3H)

(all singlet, seven methyls)

7.94 (3H, s.) . 6.74. 6.31 (2H, ABq., J=7)
4.66 (1H, d.d., J=11, 3) . 4.15 (1H, d., J=11)
5.50 (1H, t.-like)

Δ^8 -3 β -hydroxy-13 β .28-epoxy-oleanene (XXIXa) の接触還元

XXIXa (80mg) を EtOH (15ml) に溶かし. 用時作製した Ra-Ni (W-7) (100mg) を加え. 室温. 常圧 (H₂) で 12 時間接触還元をおこなう. 生成物を preparative TLC (n-Hex : AcOEt = 4:1) で分離し. XXX (40mg) 及び erythrodiol (XX) (28mg) を得る.

3 β -hydroxy-13 β .28-epoxy-oleanane (XXX)

mp. 251-252° (針状晶. MeOH)

[α]_D +47° (c=1.0, CHCl₃)

Anal. calcd. for C₃₀H₅₀O₂ (XXX) : C, 81.39 : H, 11.38

found. : C, 81.58 : H, 11.44

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹ : 3610, 3470

NMR (60MHz, τ) : 9.22 (3H), 9.12 (6H), 9.09 (3H).

9.01 (6H), 8.80 (3H), (all singlet, seven methyls)

6.77 (1H, t.-like) 6.73. 6.24 (2H, ABq., J=7)

dihydropriverogenin A tetraacetate (XXXIb) の酸化

XXXIb (745mg) の無水 CCl₄ (25ml) 溶液を攪拌しながら. t-butyl chromate の CCl₄ (25ml) 溶液. AcOH (9ml), Ac₂O (4ml) の混液を滴下. 滴下終了後反応液を 2 時間還流. 反応終了後. 過剰の t-butyl-chromate を稀酸水溶液及び

結晶性酸で分解し、 CCl_4 で抽出。 H_2O , 5% NaHCO_3 , 20°C で順次洗い、硫酸で乾燥。 溶媒留去。 黒褐色の粗生成物を SiO_2 (35g) のカラクロナドで精製し、 B_x : CHCl_3 (1:1) の溶出部から XXXII (710mg) を得る。

11-keto-dihydropriverogenin A tetraacetate (XXXII)

mp. $225-227^\circ$ (針状晶, aq. EtOH)

$[\alpha]_D^{20}$ -2° ($C=1.0$, CHCl_3)

Anal. calcd. for $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{O}_9$ (XXXII) : C, 69.48 : H, 8.59

found : C, 69.23 : H, 8.44

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1735, 1248, 1657

XXXIIa LiAlH_4 還元

LiAlH_4 (500mg) の無水 ether (20ml) 溶液に XXXII (300mg) の無水 ether ⁽²⁰⁻²⁾ 溶液を滴下。 滴下終了後 3 時間還流。 放冷後、過剰の LiAlH_4 を MeOH , 10% $\text{NaOH}-\text{H}_2\text{O}$ で分解し、ether 抽出。 水洗後、ether 層を Na_2SO_4 で乾燥。 ether を留去し得られる 11- β -hydroxy-dihydropriverogenin A (XXXIII) (ca. 170mg) を MeOH 処理し得られる結晶^{*}を更に 3 回 MeOH から再結晶して XXXIVa (93mg) を得る。

mp. $255-257^\circ$ (針状晶, MeOH)

$[\alpha]_D^{20}$ $+20^\circ$ ($C=1.0$, CHCl_3)

* XXXIVa に少量 α diene (XXXV) を含む。

Anal. calcd. for $C_{30}H_{48}O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C, 74.73 : H, 10.17

found. : C, 74.70 : H, 10.31

IRV_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3440

XXXIVa (42mg) をヒリジン (3ml), 無酢 (2ml) に溶かし, 室温で一昼夜放置。常法通り後処理し XXXIVb (43mg) を得る。

mp. 259-260° (針状晶, MeOH)

$[\alpha]_D^{20}$ +29° (C=1.0, CHCl₃)

Anal. calcd. for $C_{34}H_{52}O_6$ (XXXIVb): C, 73.38 : H, 9.41

found. : C, 72.80 : H, 9.33

IRV_{max}^{CHCl₃} cm^{-1} : 3600, 3490, 1722, 1243

NMR (60MHz, T): 9.14 (6H), 9.07 (3H), 8.99 (6H), 8.90 (3H)

8.70 (3H), (all singlet, seven methyls)

7.95 (6H, s.) 以下理論の部参照

XXXIVa の接触還元

XXXIVa (26mg) を EtOH (8ml) に溶かし, 用時作成した Ra-Ni (W-7) (70mg) を加え, 常温常圧 (H₂) で 4 時間接触還元を行う。常法通り後処理後 acetone-CCl₄ による再結晶を行う。XXVII (19mg) を得る。これは標品の priverogenin B (XXVII) と TLC, mmp, IR で完全に一致。

第四章の 実験

methyl leucotylate (XXXVIb) の光脱炭酸反応

XXXVIb(4g) の EtOH (400ml) 溶液に 常温で 30w の低圧水銀ランプ (榮光社製, model PIL-30) を 約 83 時間 内部照射。減圧で 溶媒留去し, 反応生成物 (ca. 4g) を ピリジン (20ml) 無酢 (8ml) で アセチル化, (室温, 昼夜放置) 常法通り 後処理し, シリカゲル (200g) の カラムクロマトにて分離。1% AcOEt-Bz 溶出部 より XXXVIIb, XXXIXb を 主成分とする 混合物 (540mg), 5% AcOEt-Bz 溶出部 より 原料 (XXXVIb) 回収 (1.68g) を 得る。

上記 XXXVIIb, XXXIXb を 主成分とする 混合物を 硝酸銀 21% を 含浸させた シリカゲル (50g) の カラムクロマトで 分離し, XXXVIIb (H-3-Ac) (97mg), H-2-Ac (31mg), 粗 XXXIXb (H-1Ac) (314mg) を 得る。

XXXVIIb (H-3-Ac)

mp. 225-226° (柱状晶, n-hexane)

$[\alpha]_D$ +164° (C=1.0, CHCl₃)

Mass. m/e : 470 (M⁺, 6.3%)

Anal. calcd. for C₃₁H₅₀O₃ (XXXVIIb) : C, 79.10, : H, 10.71

found. : C, 79.16, : H, 10.68

NMR (100MHz, T) : 9.38 (3H), 9.17 (3H), 9.07 (3H), 8.90 (6H),

8.87 (3H) (all singlet, six methyls), 7.97 (3H, s.,)

7.02 (1H, s., D₂O で 消失), 5.61, 5.37 (各 1H, s.,)

4.82 (1H. m.)

IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3550, 1740, 1643, 890

XXXVIIb (30mg) を 5% NaOH - MeOH (5ml) で 10分加温。常法通り後処理し。XXXVIIa (26mg) を得る。

XXXVIIa (H-3)

mp. 238-242° (針状晶, MeOH)

$[\alpha]_D^{25}$ +123° (C=0.4, CHCl₃)

Anal. calcd. for C₂₉H₄₈O₂ (XXXVIIa) : C, 81.22 : H, 11.29

found : C, 81.25 : H, 11.34

IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3400, 1643, 890

H-2-Ac

mp. 153-160° (針状晶, n-hexane)

IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3560, 1740, 1220, 1633

H-2

mp. 238-239° (針状晶, MeOH)

IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3250, 1633

2回になるからカラムクロマトグラフィーで精製して得た XXXIXb (H-1-Ac) はなお少量の不純物を含むため粗 XXXIXb (220mg) の Et₂O (10ml) 溶液を LiAlH₄ (400mg) の Et₂O (20ml) 溶液に加え、3時間還流。常法通り後処理し。preparative TLC (Hex:AcOEt = 2:1) で分離し純粋な XXXIXa (H-1) (163mg) を得る。

XXXIXa (H-1)

mp. 246-247° (針状晶, MeOH)

$[\alpha]_D^{25}$ +60° (C=1.1, CHCl₃)

Anal. calcd. for $C_{29}H_{50}O_2$ (XXXIXa) : C, 80.87 : H, 11.70
found. : C, 80.86 : H, 11.70

Mass. m/e : 430 (M^+ , 5.7%)

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3580, 3300

NMR (60MHz, τ) : 9.23 (3H, s.), 9.19 (3H, s.), 9.15 (3H, d.,
 $J=9.6$), 8.98 (6H, s.), 8.82 (3H, s.), 8.74 (3H, s.),
5.95 (1H, m.)

XXXIXa (50mg) を ピリジン (1.5ml) 無酢 (0.7ml) で 7セフィル化。
常法通) 後処理し XXXIXb (H-1-Ac) (48mg) を得る。

XXXIXb (H-1-Ac)

mp. 191-194° (針状晶. MeOH)

$[\alpha]_D^{20}$ +100° (C=1.0, $CHCl_3$)

Anal. calcd. for $C_{31}H_{52}O_3$ (XXXIXb) : C, 78.76 : H, 11.09

found. : C, 79.06 : H, 11.10

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3550, 1737, 1220

NMR (60MHz, τ) : 9.19 (3H, s.), 9.16 (3H, d., $J=10.2$) 9.14 (3H, s.),
9.02 (3H, s.), 8.89 (3H, s.), 8.86 (6H, s.), 9.95 (3H, s.),
4.80 (1H, m.)

leucotylic acid (XXXVIa) の ethyl 化

XXXVIa (500mg) の 無水 acetone (50ml) 溶液に Et_2SO_4 (1.5ml)
無水 K_2CO_3 (700mg) を加え 10時間還流。減圧で溶媒を $1/3$
に濃縮し。氷水中に注ぐ。白沈を濾取、水洗、乾燥。
ethyl leucotylate (XXXVIId) (488mg) を得る。

ethyl leucotylate (XXXVIc)

mp. 262-263° (針状晶, EtOH)

$[\alpha]_D^{20} +38^\circ$ (C=1.0, CHCl₃)

Anal. calcd. for C₃₂H₅₄O₄ (XXXVIc): C, 76.44 : H, 10.83

found. : C, 76.70 : H, 10.81

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹ : 3400, 1710

XXXVIIb (H-3-Ac)の接触還元

XXXVIIb (10mg)のEtOH (4ml)溶液に PtO₂ (20mg)を加え, 常温, 常圧 (H₂)で 9時間接触還元をおこなう。常法通り。後処理し, MeOHから再結晶して XXXIXa (5mg)を得る。ここで得た XXXIXa は methyl leucotylate (XXXVIb)の光脱炭酸反応で得た XXXIXa (H-1)と TLC, mmp, IRで一致。

第五章の 実験

spergulagenic acid monomethyl ester (=MS-1, XLb) の単離

Mollugo spergula. L. (イボセネガ) の根の cut (3kg) を MeOH 抽出 (数時間還流, 3回反復) し, MeOH エキスを n-BuOH と H₂O に分配し BuOH 層を減圧濃縮し, そのエキスを大量の ether 中に入れ, 生じた沈びんを濾取, 乾燥, 粗サボニン 48g (収率 2.8%) を得る. 粗サボニン (45g) に MeOH (500ml), 10% H₂SO₄ (500ml) を加え 7時間加熱還流, 放冷後大量の水を加え生ずる沈殿を濾取, 水洗, 乾燥, ^{粗サボニン 20g を得る} 粗サボゲニン (17g) をシリカゲル (30g) にまぶし, シリカゲル (1kg) を吸着剤とする カラムクロマトグラフィーを行う. Bz: AcOEt (5:1) で溶出する部分より MS-1 (XLb) が 1.95g 得られる. (粗サボゲニン より 9.8% の収率)

mp. 257-260° (針状晶, MeOH)

$[\alpha]_D^{25}$ +101° (C=1.0, pyridine)

Anal. calcd. for C₃₃H₄₈O₅ (XLb): C, 74.36 : H, 9.66

found. : C, 74.33 : H, 9.62

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹ : 3400, 1718, 1696^{sh}.

MS-1 (XLb) (50mg) をピリジン (1ml) 無酢 (0.5ml) で常法通りアセチル化. MS-1-Ac (XL) (50mg) を得る.

mp. 220-221° (針状晶, EtOH-CHCl₃)

$[\alpha]_D^{25}$ +96° (C=1.0, CHCl₃)

Anal. calcd. for C₃₃H₅₀O₆ · ½H₂O: C, 71.87 : H, 9.24

found. : C, 72.32 : H, 8.98

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹ : 1728, 1695^{sh}, 1245.

NMR (60MHz: τ) : 9.26 (3H), 9.12 (6H), 9.03 (3H), 8.84 (6H),
(all. singlet, six methyls) 7.95 (3H, s.,) 6.31 (3H,
s.,) 5.50 (1H, t.-like) 4.63 (1H, m.,)

Spergulagenic acid dimethyl ester (XLc)

XLb (MS-1) (20mg) を CH_2N_2 - Et_2O 溶液で α -FILYL Me ester (20mg) を得る。これは標品の dimethyl spergulagenate (XLc)⁴⁰⁾ と TLC, mmp, IR で完全に一致。

spergulagenic acid (XLa)

文献記載⁴⁰⁾ の方法により MS-1 (XLb) (1.11g) を 10% KOH- EtOH (150mg) に溶かし、8時間還流。常法通り後処理。spergulagenic acid (XLa) (830mg) を得る。

spergulagenic acid (XLa) の光酸化

XLa (500mg) の 0.5% 溶液 (95% EtOH , $\text{pH} \approx 2$) を oleonic acid (I) の場合と同条件で光酸化を行う。反応時間 90 時間。反応液を減圧濃縮後 preparative TLC (CHCl_3 : MeOH : $\text{HOOH} = 100:10:0.3$) で分離し、MS-E (XL1a) を 13% の収率で得る。(原料回収 37%)

mp. 320-323° (針状晶, MeOH)

$[\alpha]_D^{25} +116^\circ$ (C=1.0, pyridine)

Anal. calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_6$ (XLa) : C, 71.97 : H, 8.86

found. : C, 72.00 : H, 8.79

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3440, 1769, 1708, 872

MS-E (XL1a) (50mg) を ピリジン (1ml) 無酢 (0.6ml) で 常法通り、
X-FIL化。 MS-E-Ac (XLb) (50mg) を得る。

mp. 301-303° (針状晶, MeOH)

$[\alpha]_D^{25} +86^\circ$ (C=0.5, CHCl₃)

Anal. calcd. for C₃₂H₄₆O₇ (XLb) : C, 70.82 : H, 8.54

found. : C, 70.85 : H, 8.64

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1768, 1734, 1702^{sh}, 1247, 873

MS-E (XL1a) (30mg) を CH₂N₂-Et₂O 溶液で X-FIL化。

MS-E-Me (XL1c) (30mg) を得る。

mp. 324-326° (針状晶, MeOH-CH₂Cl₂)

$[\alpha]_D^{25} +46^\circ$ (C=1.0, CHCl₃)

Anal. calcd. for C₃₁H₄₆O₆ (XLc) : C, 72.38 : H, 9.01

found. : C, 71.78 : H, 8.80

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3502, 1768, 1710, 874

NMR (100MHz: T) : 9.21, 9.02, 8.97, 8.90, 8.78, 8.75

(3H, each, all singlet, six methyls)

9.01 (2H, s, W_{1/2} = 2.5) 6.78 (1H, t-like) 6.32 (3H, s,)

MS-1 (XLb) の光酸化

MS-1 (XLb) の 0.5% 溶液 (95% EtOH, pH=2) を spergulagenic acid (XLa) と同条件で光酸化を行う。 preparative TLC (CHCl₃: MeOH = 20:1) で分離, MS-E-Me (XL1c) を 13% の収率で得る。(原料回収 35%) この反応で得た MS-E-Me (XL1c) は spergulagenic acid の光酸化生成体 (MS-E) を CH₂N₂ で X-FIL化したものと TLC, mmp. IR で一致。

MS-E-Ac (XLIIb) の脱炭酸反応, eupteleogenin acetate (Vb) の生成

MS-E-Ac (XLIIb) (10mg) を無水エーサン (1.5ml) に溶かし, $Pb(OAc)_4$ (30mg) を加え, N_2 気流中 室温で 4 時間攪拌。続いて $40^\circ C$ に加温し 2 時間攪拌。反応生成物は シリカゲルの TLC で 2 スポットを示す。一方のスポットは $AgNO_3$ 処理のシリカゲルの TLC で 更に 2 スポットに分れる。そこで $AgNO_3$ 処理したシリカゲルの preparative TLC ($CHCl_3: MeOH = 100:1$) で 3 成分を分離し, MS-E-Ac-A (IIb) (28%), MS-E-Ac-B (XLIIa, b) (36%), MS-E-Ac-C (XLIII) (12%) をそれぞれの収率で得る。

MS-E-Ac-A (IIb) は 標品の eupteleogenin acetate (IIb) と TLC, mmp, IR で 完全に一致。

MS-E-Ac-B (XLIIa, b) 及び C (XLIII) の physical data は理論の部参照。

参考文献

- 1) I. Kitagawa, K. Kitazawa, I. Yosioka : Tetrahedron Letters 1968 509
- 2) T. Murata, S. Imai, M. Imanishi, M. Goto, K. Morita : *ibid* 1965 3215
村田忠一, 今井俊司, 今西正之, 後藤実 : 薬誌 90 744 (1970)
- 3) M. Nishikawa, K. Kamiya, T. Murata, Y. Tomiie, I. Nitta :
Tetrahedron Letters 1965 3223
- 4) H.T. Cheung, L. Tokes : *ibid* 1968 4363
- 5) I. Agata, E.J. Corey, A.G. Hortmann, J. Klein, S. Proskow, J.J. Ursprung :
J. Org. Chem. 30 1698 (1965)
- 6) Winterstein, Stein : Z. physiol. Chem. 199 64 (1931)
- 7) a. L. Aumüller, E. Wedekind, S. Shieke : Liebig's Ann 517 211 (1935)
b. L. Ruzicka, H. Hösli, K. Hofmann : Helv. chim. Acta. 19 109 (1936)
c. W.C. Picard, F.S. Spring : J. Chem. Soc. 1940 1387
- 8) D.H.R. Barton, N.J. Holness : *ibid* 1952 78
- 9) H. Budzikiewicz, C. Djerassi, D.H. Williams "Structur elucidation
of natural products by mass spectrometry" vol. II p122
(Holden-Day Inc., 1964, San Francisco.)
- 10) 中西香爾 "赤外線吸収スペクトル" 定性編 p42 (南江堂, 昭和44年)
- 11) N.S. Bhacca, D.H. Williams "Application of NMR spectroscopy
in Organic Chemistry" p99 (Holden-Day Inc., 1964, San Francisco)
- 12) K. Tori, K. Komeno, T. Nakagawa : J. Org. Chem. 29 1136 (1964)
- 13) F. H. Newth : Quart. Rev. 13 43 (1959)
- 14) E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal, G. A. Morrison "Confor-
mational Analysis" p343 (John Wiley & Sons, Inc., 1965, London)

- 15) D.H.R. Barton, E.F. Lier, J.F. McGhie : J. Chem. Soc. (C) 1968 1031
- 16) J. Fried, J.W. Brown, M. Applebaum : Tetrahedron Letters 1965 849
- 17) I. Kitagawa, K. Kitazawa, I. Yosioka : *ibid* 1968 2643
- 18) R.O. Dorchai, J.B. Thomson : *ibid* 509
 N. Aimi, S. Shibata : *ibid* 1966 4721
 R. Tschesche, B. Tjong, G. Wulff : Liebig's Ann. 696 160 (1966)
- 19) R. Tschesche, F. Inchaurreondo, G. Wulff : *ibid* 680 107 (1964)
- 20) I. Kitagawa, K. Kitazawa, I. Yosioka : Chem. Pharm. Bull. 16 2304 (1968)
- 21) N. Aimi, H. Fujimoto, S. Shibata : *ibid* 641
- 22) T. Kubota, H. Hinoh : Tetrahedron 24 675 (1968)
- 23) R. Tschesche, B.J. Tjoa, G. Wulff : Liebig's Ann. 696 160 (1966)
 Tetrahedron Letters 1968 183
- 24) I. Yosioka, T. Nishimura, N. Watani, I. Kitagawa : *ibid* 1967 5343
- 25) R. Tschesche, H. Streigler, H-W. Fehlhaber : Liebig's Ann. 691 165 (1966)
- 26) R.O. Dorchai, J.B. Thomson : Tetrahedron Letters 1965 2223
- 27) I. Kitagawa, A. Matsuda, I. Yosioka : *ibid* 1968 5377.
- 28) D.H.R. Barton, C.J.W. Brooks : J. Chem. Soc. 1951 257
- 29) S. Shibata, I. Kitagawa, H. Fujimoto : Tetrahedron Letters 1965 3783
- 30) T. Kubota, F. Tonami, H. Hinoh : *ibid* 1966 701
- 31) a. H. Itokawa, N. Sawada, T. Murakami : *ibid.* 1967 597
 b. S. Ito, M. Kodama, M. Konoike : *ibid* 591
- 32) 北川勲, 北沢清, 堀清美, 吉岡一郎 : 第12回天然有機化合物討論会
 講演要旨集 P322 (1968)
- 33) I. Yoshioka, T. Nakanishi, E. Tsuda : Tetrahedron Letters 1966 607
- 34) L.F. Fieser, M. Fieser "Reagent for Organic Synthesis" vol I P537

(John Wiley & Sons Inc. 1967. New York)

- 35) T. Norin, L. Westfelt : Acta. chem. Scand. 17 1828 (1963)
- 36) I. Yosioka et al. : unpublished data
- 37) R. A. Finnegan, D. Kuntson : Chem. & Ind. 1965 1837
: J. Am. Chem. Soc. 89 1970 (1967)
- 38) H. Suganome, N. Sato, T. Masamune : Tetrahedron Letters 1967 1557
- 39) I. Kitagawa, K. Kitazawa, I. Yosioka : ibid 1970 1905
- 40) P. Chakrabarti, D. K. Mukherjee, A. K. Barua : Tetrahedron 24 1107 (1968)
- 41) C. R. Bunnet, R. C. Cambie : ibid 23 927 (1967)
- 42) L. Canonica, B. Daureli, P. Nanitto, G. Russo : Gass. chim. Ital.
98 690 (1968)