薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
101 (3) 203-220 (1981)

リスラニン型ミソハギアルカロイド, (±)-Lythranidine の合成研究

富士 薫

京都大学化学研究所, 宇治市五ヶ庄

Studies on the Synthesis of (±)-Lythranidine, an Alkaloid of Lythranine Type

KAORU FUJI

Institute for Chemical Research, Kyoto University, Gokanosho, Uji

From a synthetic point of view, total synthesis of (±)-lythranidine, an alkaloid isolated from *Lythrum anceps* MAKINO, involves the following four interesting problems; the construction of the 17-membered ring, the formation of *trans*-2,6-disubstituted piperidine ring, the settlement of the correct relative stereochemistry of the four asymmetric centers in the mobile macrocyclic ring system, and the construction of unsymmetrically substituted biphenyl moiety. The details how to solve them are discussed. The last problem was rather easily solved by partial demethylation of a 2,2'-dimethoxybiphenyl derivative with a reagent system including a hard acid and a soft nucleophile. This reagent system has been shown to be effective for the cleavage of a variety of carbon-oxygen bonds and some carbon-carbon double bonds. These bond cleavage reactions by a hard acid and soft nucleophile system are shortly reviewed in the latter part of this article.

Keywords—total synthesis; Lythraceous alkaloid; heterophane; debenzylation; hard acid; soft nucleophile; bond cleavage reaction

I. はじめに

ミソハギ科植物は熱帯および亜熱帯に広く分布し、殊に南米に多くみられるものである。その中には *Heimia* 属 (キバナノミソハギ属), の *Heimia salicifolia* のように民間薬として、或いは興奮性飲料の原料として古くから人類とかかわりのある植物も存在する。 *Heimia salicifolia* の乾燥葉を水に浸し、その搾汁を醸酵させ得られる興奮性飲料はメキシコでは “sinicuichi” と呼ばれ、それを飲めば、めまいや知覚の異常が起り、周囲がだんだん暗く小さくなるような感じがしたり、或いは周囲が黄金色に見え、近くの声や音が非常に遠くから聞こえてくるような感じがしたり、また昔の出来事をあたかも今、目の前で起っているかの如く喋り出したりするという一種の幻覚作用を示すため、一部の土着民達はこれを飲用することにより超自然状態になり得ると信じていたといわれる。^{1,2)} したがって “sinicuichi” は古くから人々の興味の対象となり、中でも Reko の論文³⁾ の表題 “Sinicuichi: Der vergesslich machende Zaubertrank” はこの間の事情を物語って余りあるものと云える。 *Heimia salicifolia* はまた、メキシコや中南米では民間薬として食欲亢進剤、赤痢や消化不良のときに用いる煎剤、出産後の子宮収縮剤、抗梅毒剤、催吐剤、或いは止血剤等に用いられている。またこのものは漆によるかぶれの治療にも用いられていたが、このことは後に Schwarting ら⁴⁾ により *Heimia salicifolia* から抗炎症性⁵⁾ を有するアルカロイド、cryogenine (3) が単離されることにより実を結んだ。 *Lythrum* 属 (ミソハギ属) の *Lythrum salicaria* は漢方薬として千屈菜の名のもとに収斂止瀉に用いられている。⁶⁾ このようにミソハギ科植物には特異な生物活性を有するもの、或いは民間薬として利用されてきたものもあり、その成分研究は 1960 年代前半から積極的に遂行されてきた。特にアルカロイド成分の研究は 1962 年 Ferris⁶⁾ により初めて *Decodon* 属から数種のアルカロイドが単離されて以来、我国では筆者らのグループ、アメリカ合衆国では Ferris らおよび Schwarting らのグループにより活発に行われた。その結果現在まで 40 種以上のアルカロイドが見出され、そ

本総説は昭和 55 年度日本薬学会奨励賞受賞業績の一部を中心に記述したものである。

Chart 1. Classification of Lythraceous Alkaloids

れらは構造的に下記の A—E 型の 5 つのグループに大別される.⁷⁾ Chart 1 にそれぞれ代表的なアルカロイドを示した。

さて、お盆の頃に可愛い小さな紫色の花をちりばめることから俗名“盆花”と呼ばれるミソハギ (*Lythrum anceps* MAKINO) には A 型 (リスラニン型) および B 型に属するアルカロイドが含まれている。A 型に属するものは現在のところ、lythranine (1), lythranidine (6), および lythramine (7)

の 3 種しか発見されていないが、他のタイプに属するアルカロイドはすべてキノリチジン環を有しているのに対し、これらのアルカロイドはすべてピペリジン環を有している点で特異な群を形成している。⁸⁾ A, B, および E 型アルカロイドに関しては我々のグループ、また C, D, および E 型に関しては Ferris らおよび Schwarting らのグループにより構造研究がなされたが、その経緯については既に総説^{9,10)} が発表されているのでそれらにゆずることとし本総説では A 型アルカロイド、lythranidine (6) の全合成の概要およびそれに付随して得られた二、三の知見について述べることにする。

C 型および D 型のラクトン型アルカロイドに関しては我国では花岡らにより精力的に合成研究が行われ、D 型に属する decaline (4) の最初の全合成¹¹⁾ が発表されて以来同氏らにより C 型アルカロイド (±)-methyldecine (8) および (±)-methyldecamine (9), D 型アルカロイド, (±)-vertaline (10), (±)-desmethyldecaline (11), (±)-methylagerine (12), および (±)-lagerine (13) の全合成が次々と完成された。特に (±)-methylagerine (12) および (±)-lagerine (13) の合成は lagerine に対して Ferris ら¹²⁾ により提出されていた推定構造式 14 を合成的に覆えしたという点で意義深いものである。また国外においても Loev らによる (±)-methyldecine (8) および (±)-decine (15), Wróbel らによる (±)-decaline (4) の全合成が達成されている。これらアルカロイドの合成研究に関しては花岡氏により詳細な総説¹³⁾ が著わされているので参照されたい。Schwarting らは *Heimia salicifolia* から単離された E 型アルカロイド 16, 17,¹⁴⁾ desmethoxyabresoline (18), および 10-epi-desmethoxyabresoline (19)¹⁵⁾ を合成した。更に Quick らにより abresoline (5) の合成も報告されている。¹⁶⁾

ラクトン型 (C および D 型) アルカロイドの合成はすべて最終段階で対応するハイドロキシカルボン酸のラクトン化を行い完成されているが、生合成的には E 型アルカロイドの oxidative coupling により C および D 型アルカロイドが形成されると考えられている.^{17,18)} Schwarting ら¹⁹⁾ は生合成経路にのっとった合成を試み、diphenol 20 を合成し、最終段階で oxidative coupling を行うことにより dihydrolythranidine (21) の合成を目指したが成功していない。また、ごく最近 Quick ら²⁰⁾ は、Kupchan ら²¹⁾ により取入れられた 5 価のバナジウムを利用した coupling 反応により C 型アルカロイドの合成を試みているが不成功に終わっている。

A 型および B 型アルカロイドに関しては、合成を目指した断片的な報告²²⁾ が見られるのみで、筆者らがはじめて A 型アルカロイド、lythranidine (6) の全合成^{23,24)} に成功するまでは未開拓の分野として残されていた。本稿では (±)-lythranidine (6) の全合成について詳述すると共に、本研究中に得られた二、三の知見、特にハード酸/ソフト求核試薬系を用いる反応に関してもふれる予定である。

II. A 型アルカロイド, Lythranidine (6) の全合成

Lythranidine (6) は *meta, meta*-biphenylene 型の heteraphane²⁵⁾ 構造を有するユニークなアルカロイドである。このアルカロイドを合成するには (i) 窒素原子を含む macrocyclic ring (17 員環) の合成, (ii) *trans*-2,6-ジ置換ピペリジン環の形成, (iii) flexible な大環上の 4 個の不斉中心への正しい立体化学の割当て, (iv) 非対称ビフェニル部の合成, といった 4 点が合成化学上解決しなければならない問題点である。以下にこれらの問題点を解決した経緯について順を追って述べることにする。

II-1. 第一の問題点について Lythranidine (6) には 3 位および 11 位の炭素原子に水酸基が存在するので C-2 と C-3 および C-11 と C-12 の間で炭素-炭素結合を結んでやるか或いは C-3 と C-4 および C-10 と C-

Fig. 1

11 の間で結ぶかが問題となるが、フェニルプロパノイドユニットは対応するベンズアルデヒド誘導体から容易に合成でき、かつ下部は 2,6-lutidine 或いはその誘導体を利用することができるので後者の方法を採用することとした。C-3 と C-4 および C-10 と C-11 の間で一気に上部と下部を結合させ 17 員環を形成させるため、上部としては diol **22**²⁶⁾ より得られる dialdehyde **23** を選んだ。これを masked acyl anion の形とし、electrophile として 2,6-bis(chloromethyl)pyridine (**26**) を用いれば所定の位置に酸素官能基を導入できるので **23** を **24** および **25** に導き、それらの anion と **26** との反応を種々の条件下試みたが目的とする 17 員環化合物は得られなかった。そこで上部を nucleophile, 下部を electrophile とする方式は断念し、上部は dialdehyde **23** をそのまま用い、下部を nucleophilic center とし、先ず double Wittig 反応を検討した。2,6-Bis(chloromethyl)pyridine (**26**) を DMF 中 3 mol 等量の triphenylphosphine と加熱還流すれば diphosphonium 塩 **27** が得られる。一方、**26** をベンゼン中 2 mol 等量の triphenylphosphine と加熱還流すれば monophosphonium 塩 **29** が得られるが、このものは後に述べる solenopsin A の合成原料として利用された。Diphosphonium 塩 **27** を塩化メチレン中 NaH と処理して得られる Wittig 試薬 **28** と dialdehyde **23** との double Wittig 反応は、high dilution 条件を用いると予期していたより遙かに容易に進行し目的とする heterophane **31** を結晶として 76% の好収率で得ることができた。この構造は以前我々が A 型アルカロイドの構造研究の際に合成した heterophane **32**²⁶⁾ に導くことにより確定した。

Chart 2

Chart 3

II-2. 第二および第三の問題点について ジ置換ピリジン誘導体から *trans*-ジ置換ピペリジン誘導体への直接還元は一般にアルカリ金属-アルコールによるのが最も優れた方法とされている。しかしながら 2,6-ジ置換ピペリジンではより安定な *cis* 体が優先して得られ、*trans* 体を高選択的に得ることはできない。Fraser ら²⁷⁾ は N-nitroso-4-phenylpiperidine の 2,6-ジメチル体 **33—35** においては、2,6-*trans* 体 **33** は *cis* 体 **34** および **35** よりそれぞれ 0.8 kcal/mol および 2.2 kcal/mol 安定であることを報告している。したがって我々は間接的ではあるが先ずピリジン環を容易に合成できる *cis*-2,6-ジ置換ピペリジン体とした後、N-ニトロソ化し、これを *trans* 体とする方針を立てた。

Fig. 2

そのモデル実験を兼ねて *trans*-2,6-ジ置換ピペリジン構造を有する solenopsin A (**40**)²⁸⁾ の合成を試みた。²⁹⁾ Solenopsin A は米国 North Carolina 州から Texas 州にかけて棲息する fire ant と呼ばれる赤蟻, *Solenopsis saevissima* の毒液から単離されたもので、溶血作用,³⁰⁾ 殺虫作用、および抗菌作用³¹⁾ を有する興味ある化合物である。2,6-Bis(chloromethyl)pyridine (**26**) をベンゼン中 triphenylphosphine と加熱すれば monophosphonium 塩 **29** が得られることは既に述べたが、これに塩化メチレン中 NaH を作用させ得られる Wittig 試薬 **30** と decanal (**36**) より **37** を E/Z の混合物として 80% の収率で得た。これを分離することなく加圧下水素添加と同時に hydrogenolysis を行い *cis*-2-methyl-6-undecylpiperidine (**38**) を 77% の収率で得た。これを isoamyl nitrite を用いてニトロソ体 **39** (94%) とした後、窒素気流下 DMSO 中 *tert*-BuOK を用い、90—100°, 60 時間処理することにより平衡混合物とし、続いて Raney Ni を用い脱ニトロソ化³²⁾ を行い 94% の収率で油状物質を得

Chart 4

た。このものはガスクロマトグラフィーにより *cis* 体 **38** および solenopsin A (**40**) のほぼ 1:1 の混合物であることが明らかになった。Solenopsin A (**40**) の割合は決して満足のいくものではないが、既に報告されている合成法^{28), 33, 34)} に比べれば *trans* 体、すなわち solenopsin A (**40**) の収率はかなり向上している。更にこの方法によれば、ニトロソ化、平衡化、および脱ニトロソ化を繰り返すことにより *cis* 体 **38** をすべて

41 **42** : R=H**43** : R=Me

solenopsin A (40) に変換することが原則として可能となる。

Lythranidine (6) およびその誘導体は大環状構造を有し分子の mobility が高いため、ピペリジン誘導体とした後 C-3 および C-11 に酸素官能基を必要な configuration を有するように導入することは相当な困難が予想された。しかしながら heterophane 31 は 3 個の芳香環の他に 2 個の二重結合を有するためかなり rigid な分子となっている。また更に重要なことは 31 は C_2 軸を持つ化合物であるため C-3, C-4 二重結合の re-si 面と C-10, C-11 二重結合の si-re 面は立体的に等価であるということである。当然その逆も成立ち、したがって C-3, C-4 間および C-10, C-11 間の二重結合に対する試薬の攻撃は heterophane 31 の分子面に対して互に逆方向から、すなわち *trans* に起る方が優先すると考えられ、C-3 および C-11 への functionalization により必要な立体配置を持つ化合物を優先的に与える可能性の高いことを示唆している。

以上のことから C-5 と C-9 間および C-3 と C-11 間に正しい立体化学を割当てることが可能であるという予測が成立つが、C-3 と C-5 或いは C-3 と C-9 については必要な相対関係を有する物が得られるであろうことを示唆する論拠は全くなかった。したがってこの点に関しては不本意ながら、かなりの diastereomers の混合物の中から必要なものを取り出すよりないわけであるが、当初から我々は可能と思われる解決法を持っていた。先に述べたように A 型アルカロイドおよびその誘導体は 3-oxaquinolizidine 環を有する lythramine (7) およびその誘導体を除けば、mobile な大環状構造を有するので一般に結晶性の悪いものが多いが、これらのアルカロイドの構造研究の際、³⁵⁾ lythranidine (6) 或いは O-methyllythranidine (41) を TsOH を触媒としオルトギ酸エチルと反応させると容易に良結晶性の amidoacetal 42 或いは 43 を与えることを見出した。したがってたとえかなりの混合物中からでも、amidoacetal 化することにより正しい立体関係を有する化合物のみを結晶性誘導体として抽出し得ると考えていたわけである。

Heterophane 31 から目的とする amidoacetal 43 の合成ルートは chart 5 に示した通りである。Heterophane 31 を塩化メチレン中 *meta*-chloroperbenzoic acid で diepoxide 44 とし、これを hydrogenolysis, 引き続いてアセチル化することにより目的の位置に O-function の導入された diacetate 45 を heterophane 31 から 70%

Chart 5

a : *m*-Chloroperbenzoic acid/ CH_2Cl_2 , b : Pd-C/ H_2 /MeOH, c : $Ac_2O-Et_3N/80^\circ$,
d : PtO_2 -Raney Ni/ H_2 /MeOH/20 atm, 60° , e : iso-AmONO/ CH_2Cl_2 f : *tert*-BuOK/DMSO/ 90° ,
g : Raney Ni/ H_2 /MeOH, h : KOH/aq. MeOH, i : *p*-TsOH/(EtO) $_3$ CH/refl.

の収率で得た。続いて高圧下接触還元を行い 2,6-*cis*-ピペリジン体とした後 isoamyl nitrite により N-ニトロソ体 **46** (**45** から 70%) とし、これに DMSO 中 *tert*-BuOK を 90°, 60 時間作用させ平衡化反応を行った後加水分解し (±)-O-methyllythranidine を含む立体異性体の混合物 **47** を得た。これをアルミナカラムにより荒分けし薄層クロマト (TLC) 上 O-methyllythranidine を含む部分を集め TsOH-オルトギ酸エチルと加熱還流することにより **46** から 14% の収率で (±)-amidoacetal **43** を結晶として得た。このものの核磁気共鳴 (NMR), 赤外吸収 (IR) スペクトルおよび TLC を天然の lythranidine (**6**) から導いた amidoacetal **43** と比較したところ全く一致し、このものが目的の立体配置を有する化合物であることが明らかになった。

II-3. 第四の問題点について 最近当研究室においてジベレリン A₁₅ および A₃₇ のリレー合成が完成されたが,³⁶⁾ 野出ら³⁷⁾ はその合成中間体 **48** に BF₃·etherate を触媒としてエタンジチオールを作用させたところ、目的としたアセタール交換反応が進行すると共に脱メチル化された化合物 **49** を得た。

Fig. 3

この反応は脂肪酸メチルエーテルの効果的な脱メチル化法として一般化された。この方法を多少 modify し、ルイス酸として AlCl₃, チオールとして EtSH を用い -10°, 10 分間反応を行うことにより amidoacetal **43** の部分脱メチル化は容易に進行した。引続き 20% 塩酸で加水分解し得られた遊離塩基をベンゼン中水酢酸を作用させ結晶性の酢酸塩 (mp 136—137°) を得た (**43** から 45%)。このものの NMR およびクロロホルム中の IR スペクトルは天然の lythranidine の酢酸塩 (mp 128—130°)³⁸⁾ のそれと完全に一致し、ここにおいて (I)-lythranidine (**6**) の全合成が完成された。なおこの全合成の経緯については最近藤田教授により著わされた“若干の大環状アルカロイドの合成”と題する総説³⁹⁾ の中に詳しく

Chart 6

く取上げられているので参照されたい。

III. ハード酸/ソフト求核試薬系を用いる反応

III-1. 再び第四の問題点について Lythranidine (**6**) を合成するに際しての一つの大きな問題点は、この分子に存在するビフェニル部が非対称であるということであった。したがって合成計画としては Chart 7 に示すように先ず非対称ビフェニル部を合成し、続いて下部を形成する方法 (route A), および Ullmann 反応で容易に得られる対称ビフェニルを用い、合成の最終或いはそれに近い段階で部分脱メチル化を行い非対称ビフェニルとする方法 (route B) が考えられる。既に述べたように実際の全合成は route B に従って成功したものであるが、本研究に着手した当初は主として route A によって合成を進めていた。すなわち route B によれば最終段階近くで部分脱メチル化という難問 (実際は難問という程のものでもなかったが) を解決しなければならないが、route A によれば全合成の初期に解決することになるので、かりに予定の変更などが生じても痛手を蒙ることが少いからである。

非対称ビフェニル誘導体の合成法は数多く報告されているが中でも lythranidine (**6**) に存在する 2,2'-dioxxygenated-5,5'-disubstituted biphenyl の合成には杉村ら⁴⁰⁾ の phenyltropone を利用する方法が最も適したものと考えられる。我々はこの方法を利用し Grignard 試薬 **50** に 2-chlorotropone (**51**) を作用して得られる phenyltropone **52** に magic methyl, 続いて dimethylsulfonium bis(carbomethoxy)methylide を作用させ非対称ビフェニル **53** を得た。これから更に合成を進めていくためにはベンゼン環上のメチル基の functionalization が必要であり、数々の反応を試みたがいずれも満足のいく結果を与えなかった。特にフェノールの保護基として

Chart 7

用いているベンジル基が反応途中に脱離するために起る副反応が問題となるケースが多かったため、**53**の保護基の変更の必要に迫られた。それには先ず**53**の脱ベンジル化が必要であるが、一般的に用いられる hydrogenolysis⁴¹⁾ やエタノール中⁴²⁾ 或いは液体アンモニア中⁴³⁾ 金属ナトリウムといった還元的条件は**53**の構造から見て不適であろう。エタノール中濃塩酸と還流⁴⁴⁾ 或いはトリフルオロ酢酸と室温攪拌⁴⁵⁾ といった条件では**53**は複雑な混合物を与え実用には程遠い結果を得た。その他二・三の脱ベンジル化法が報告されているが、かなり激烈な条件を必要としたり、⁴⁶⁻⁴⁹⁾ 或いは十分なデータが記載されていなかった⁵⁰⁾ ためテストは行わなかった。こうして先ず非対称ビフェニル部を合成するという目的は一応達成されたが、この段階で我々は予期せぬ問題にぶつかってしまった。

Chart 8

III-2. 新しい脱ベンジル化法の開発⁵¹⁾ 既に述べたように脂肪族メチルエーテルはハード酸として BF_3 -etherate, ソフト求核試薬としてチオールを用いることにより容易に切断される。その可能な mechanism から考えて、当然ベンジルエーテルも切断されるであろうと予測されたのでこの系を**53**に適用した。化合物**53**を $EtSH$ にとかし BF_3 -etherate を加え室温で 40 分攪拌することにより脱ベンジル化は予測通り容易に進行したが、**53**には強い Michael acceptor が存在するため同時に $EtSH$ が付加した **54** が 88% の収率で得られた。しかしながらこの脱ベンジル化法は合成化学上利用価値の高いものと考えられたので詳しく検討した。Table I に示すようにフェノール性およびアルコール性水酸基のベンジルエーテルは容易に解裂を受け対応するフェノール或いはアルコールを好収率で与えた。ジチオアセタール **65** および **66** はチオールとしてエタンジチオールを用

for 55–68: R = CH₂Ph

TABLE I. Debenzylation of Aromatic and Aliphatic Benzyl Ethers

Compd. (mmol)	BF ₃ ·Et ₂ O mmol	EtSH ml	Reaction time, hr	Yield of the parent alcohol or phenol (%)
55 (0.5)	4	1.0	0.8	92
56 (1.0)	8	2.0	1.0	93
57 (0.5)	4	1.0	1.0	92
58 (1.0)	8	2.0	1.0	90
59 (0.5)	4	1.0	0.5	94
60 (0.3)	4	1.0	1.5 ^{a)}	86
61 (0.13)	0.47	0.5	24	93
62 (0.1)	0.8	0.5 ^{b)}	19	99
63 (0.1)	0.8	0.5 ^{b)}	20	90
64 (0.1)	1.6	1.0 ^{b)}	18	96
65 (0.1)	0.8	0.5 ^{b,c)}	2	87
66 (0.07)	0.56	0.3 ^{b,c)}	2	94
67 (0.1)	0.8	0.5 ^{b,c)}	3.5	47
68 (0.5)	13	1	18	0 ^{d)}

a) After an hour Na₂SO₄ (500 mg) was added.

b) Dichloromethane (1 ml) was used as the cosolvent.

c) Ethanethiol was used for ethanethiol.

d) Starting material was recovered quantitatively.

Chart 9. Possible Mechanism of Debenzylation

TABLE II. Debenzylation^{a)} by $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2/\text{EtSH}$ System (A) and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2/\text{MeSMe}$ System (B)

Compound	System	Product	Yield (%)
69	A	73	89.2
	B	69a	88.9
70	A	74	83.9
	B	70a	97.1
71	A	75	84.5 ^{b)}
	B	71a	94.4
72	A ^{c)}	76	47.7
	B	72a	97.8
77	A	77a	98.8
	B	77a	97.5
78	A	78a	94.3
	B	78a	93.2

a) All reactions were carried out at room temperature unless otherwise stated.

b) Testosterone (71a) was obtained in 11.2% yield.

c) At 0° in N_2 .

いることによりジチオアセタール部の変化なしに対応するアルコールを好収率で与える。特に 66 のようにジチオアセタールと共に二重結合を有する化合物の脱ベンジル化は既に報告されている方法ではとうてい達し得ないと考えられ、本法の合成的有用性を示すものである。

Cholestan-3 β -yl benzyl ether (63) を用いた半定量的な実験からこの反応速度は加えた BF_3 -etherate に依存し、また EtSH が存在しないと脱ベンジル化は進行しないということも明らかになった。したがってこの反応はハード酸である BF_3 -etherate およびソフト求核試薬であるチオールが存在が必須である。更に EtSH を用いたすべての反応からベンジルエチルサルファイドが単離された。以上のことからこの脱ベンジル化反応の mechanism は Chart 9 に示されたように考えられる。すなわち、先ずベンジルエーテルの酸素原子が BF_3 に配位し oxonium を形成し (式 i) ベンジル位の炭素の δ^+ 性を増大させ、続いてソフト求核試薬、チオールがソフトなベンジル炭素を $\text{S}_{\text{N}}2$ 的に攻撃し (式 ii) ベンジルエーテルの解裂が完了するものと考えられる。

本脱ベンジル化法は合成的に利用価値の高いものであるが最初に述べたように Michael acceptor を持つ化合物には利用できないし、またケトン或いはアルデヒドを持つ化合物では当然ジチオアセタール化が伴うため利用できない。しかしながらソフト求核試薬としてチオール代りにジメチルサルファイドを用いれば上記の副反応を抑えることができると考えられる。実際 Table II に示すように BF_3 -etherate/EtSH 系 (system A) では副反応を伴うような化合物 69—72 でも BF_3 -etherate/MeSMe 系 (system B) では対応するフェノール或いはアル

Chart 10

コールを好収率で与えた。⁵²⁾ ニトロオレフィン **72** に system A の試薬系を作用させると脱ベンジル化より速く二重結合が解裂した **76** を得たのは意外であった。Umbelliferon benzyl ether (**77**) および 4-methylumbelliferon benzyl ether (**78**) は system A によっても system B と同様、対応するフェノールを与えた。これは桂皮酸誘導体 **69** では望めない 10 π 系, **79a** および **79b** の共鳴構造の寄与が増加し EtSH の二重結合への Michael 附加を阻止するためと考えられる。

III-3. 考察 BF₃-etherate/チオール或いはサルファイドを用いるこのような C-O 結合の開裂反応は酸により活性化された S_N2 反応であり、ハード酸と酸素原子との配位能力 (pulling factor) とソフト求核試薬の炭素原子への nucleophilic attack (pushing factor) との balance の上に成立していると考えられる (Chart 11)。したがって pulling factor と pushing factor との balance を移動させることにより、つまり酸のハード性および求核試薬のソフト性を変化させることにより種々の C-O 結合を解裂させることが可能となる。Table I に示した通り estradiol benzyl ether (**64**) は 96% の収率で estradiol (**80**) を再生するが、より弱い条件 (BF₃-etherate, 1 mmol; reaction time, 3h) で反応を行えば 26% の原料回収と共に estradiol (**80**), monobenzyl ether **81**, および **82** がそれぞれ 30%, 12%, および 18% の収率で得られた。すなわちこの場合は aromatic benzyl ether よりも aliphatic benzyl ether の方が僅かではあるが切れ易いという結果を与える。BF₃ はもともと Et₂O と配位結合しているが脱ベンジル化が起るためには (i) 式 (Chart 9) で表わされるように BF₃ はベンジルエーテル

Chart 11

80 : $R^1 = R^2 = H$ 81 : $R^1 = H, R^2 = CH_2Ph$ 82 : $R^1 = CH_2Ph, R^2 = H$

の酸素と配位しなければならない。したがって $R = \text{phenyl}$ の場合には $R = \text{aliphatic}$ の場合に比べて (i) 式の平衡は I 効果のためより左に片寄っているものと考えられ、したがって 82の方が 81 に比べてやや収率が高くなっている。すなわちこの反応は pulling factorの方がやや勝っている、つまり mechanistic spectrum 上では勿論 S_N2 反応ではあるがやや S_N1 的となったものであるといえる。しかしながら mechanistic spectrum を極端に S_N2 側に片寄せれば、すなわち求核試薬の求核性を上げかつルイス酸を除いてやれば, monobenzyl ether 81 が主生成物として得られる筈である。実際 dibenzyl ether (64) に DMF 中 EtSNa を作用させれば monobenzyl ether 81 が 72% の収率で得られた。⁵¹⁾ この例は pulling factor と pushing factor を極端に変化させることにより aromatic benzyl ether のみを選択的に切断できることを示したものであるが、ここまで極端に bal-

TABLE III. Demethylation of Cholestanyl Methyl Ether (83) in Ethanethiol at Room Temperature

Lewis acid (mol eq.)	Reaction time (hr)	Yield (%) of cholestanol	Recovery of 83 (%)
MnCl ₂ (1.6)	384	0	97.5
ZnCl ₂ (1.7)	84	6.5	92.5
FeCl ₃ (1.6)	84	66.3	32.0
AlCl ₃ (1.8)	5.5	95.9	3.8
AlBr ₃ (1.8)	3	98.4	0
BF ₃ ·OEt ₂ (8) ^{a)}	96	80	—

^{a)} Data cited from reference 38. (Ethanedithiol was used.)

TABLE IV. Demethylation of Methyl Ethers in EtSH

Compd. (mmol)	Lewis acid (mol. eq)	EtSH (ml)	Time (hr) ^{a)}	Product	Yield (%)
84 (0.1)	AlBr ₃ (3.0)	1.5	14	84a	98.3
85 (0.6)	AlBr ₃ (1.7)	1.5	4.5	85a	85.1
86 (0.1)	AlBr ₃ (3.0)	1.0	1	86a	90.0
87 (0.1)	AlBr ₃ (5.0)	2.0	1	87a	94.3
88 (0.1)	AlBr ₃ (4.8)	1.0	2.3 ^{b)}	88a	96.0
89 (0.4)	AlCl ₃ (2.0)	2.5	0.5 ^{c)}	89a	95.5
90 (0.7)	AlCl ₃ (2.7)	2.0	0.5	90a	97.5
91 (0.15)	AlCl ₃ (3.4)	2.0	0.5	87a	97.5
92 (0.1)	AlCl ₃ (3.2)	1.0	1 ^{c)}	88a	95.2
93 (0.5) ^{d)}	AlCl ₃ (3.0)	0.2	6	93a	98.6
94 (0.2) ^{d)}	AlCl ₃ (5.0)	1.0	2.5 ^{b)}	94a	95.2
95 (0.1) ^{d)}	AlCl ₃ (5.0)	0.2	2	95a	95.2
96 (0.1) ^{d)}	AlBr ₃ (5.6)	0.5	3.5 ^{b)}	96a	70.4

^{a)} At room temperature except as noted.^{b)} At 0° to room temperature.^{c)} At 0°.^{d)} Dichloromethane was used as the cosolvent.

ance を偏らせなくても種々のハード酸とソフト求核試薬の組合せにより種々の C-O 結合或いは炭素-炭素二重結合の開裂を行うことができる。以下に二・三の例についてふれてみたい。

III-4. AlX_3 /thiol 系による脂肪族および芳香族メチルエーテルの脱メチル化^{53,54)} アルコール性およびフェノール性水酸基の保護基としてのメチルエーテルの利用は、種々の条件下安定であるという点では理想的なものであるが、このことは裏がえせば保護基の除去という点で問題があるということになる。しかし先に述べた BF_3 -etherate/thiol 系³⁷⁾ 以外にも近年 Me_3SiI ^{55,56)} や、 CH_3SO_3H /methionine⁵⁷⁾ といった脱メチル化試薬が発表され保護基としてのメチルエーテルの利用が見直されつつあるといえる。我々は cholestanyl methyl ether (83) を用い、より良い脱メチル化法を求めてハード酸として BF_3 -etherate 以外の Lewis 酸を検討した (Table III)。検討した Lewis 酸の活性の順序は $AlBr_3 > AlCl_3 > FeCl_3 > ZnCl_2$ であり、これは金属イオンのハード性⁵⁸⁾ とよく一致する。 AlX_3 /thiol 系を用いた脱メチル化は Table IV にまとめられているがいずれも好収率で対応するアルコール或いはフェノールを与えた。

分子内にアルコール性およびフェノール性のメチルエーテルを同時に有する化合物 87 および 88 では BF_3 -etherate/thiol 系を用いると脂肪族メチルエーテルのみが解裂を受けるのに対し、 AlX_3 /thiol 系では両方のメチ

ル基が除去された **87a** および **88a** を与えた. この反応性の違いの原因は BF_3 -etherate 或いは AlCl_3 の存在下 estradiol dimethyl ether (**87**) の ^1H NMR スペクトルを測定することにより明らかにされた (Table V). BF_3 は脂肪族エーテルの酸素原子と配位し C(17)-OMe の chemical shift を低磁場に移動させるが, C(3)-OMe の低磁場シフトは認められなかった. これに反して AlCl_3 の存在下では両方のメチル基の低磁場シフトが認められ, したがってこの場合は両方共脱メチル化反応を受けることになるわけである.

TABLE V. Chemical Shifts of Methyl Groups of Estradiol Dimethyl Ether (**87**) in the Presence of Lewis Acid in CDCl_3

Lewis acid (amount)	Chemical shift, δ (ppm)	
	C-3 OCH_3	C-17 OCH_3
None	3.78	3.37
BF_3 -etherate (10 mol eq)	3.78	3.49
AlCl_3 (1 mol eq)	3.84	3.76

なお, この試薬系は **97—99** のようなメチレンジオキシン化合物を好収率で対応するカテコールに変換することができる.

III-5. AlX_3 /thiol および AlX_3 /sulfide 系によるエステルの脱アルキル化^{59,60)} 非ケン条件下におけるエステルの脱アルキル化反応には数々の試薬が報告されているが, 我々の開発したハード酸/ソフト求核試薬系によっても種々のエステルの非ケン化的脱アルキル化が進行する. Table VI に一部の例を示したが, AlX_3 /thiol

TABLE VI. Selected Examples of Dealkylation of Esters by AlX_3 /EtSH System and AlX_3 /Sulfide System

Compd.	AlX_3	Nucleophile	Time (hr)	Yield (%)
100	AlCl_3	EtSH	1.7	91.1
101	AlBr_3	EtSH	6.5	93.9
	AlBr_3	Me_2S	0.5	93.9
102	AlBr_3	EtSH	36	16.1
	AlBr_3	Me_2S	4	85.6
103	AlBr_3	EtSH	77	8.0
	AlBr_3	Ne_2S	19.5	75.4
104	AlBr_3	EtSH	77	6.1
	AlBr_3	Me_2S	22	70.0
105	AlCl_3	EtSH	80	82.0
	AlCl_3	Me_2S	16	92.5
106	AlBr_3	EtSH	77	2.9
	AlBr_3	THT ^{a)}	13	95.5
107	AlBr_3	EtSH	77	2.9
	AlBr_3	THT	84	87.5

a) Tetrahydrothiophene.

系はメチルおよびベンジルエステルを選択的に切り、より高級アルコールのエステルの脱アルキル化は非常に遅い。しかしながらソフト求核試薬として sulfide を用いればそれらも比較的容易に切断されることがわかった。

Chart 12. Possible Mechanism of C=C Double Bond Cleavage

TABLE VII. Double Bond Cleavage by Hard Acid/Soft Nucleophile (EtSH) System

Entry	Compound	Lewis acid	Reaction time (hr)	Product	Yield (%)
1	110	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	1.0	121	47.6
2	111	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	0.5	121	51.6
3	112	AlCl_3	0.28	121	87.3
4	113	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	180	121	87.6
5	113	AlBr_3	0.28	121	94.3
6	114	AlCl_3	0.42	121	77.5
7	115	AlCl_3	0.33	121	82.7
8	116	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	156	121	60.8
9	116	AlCl_3	0.25	121	>99
10	117	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	72	121	71.2 ^{a)}
11	117	AlCl_3	0.42	121	94.2
12	118	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	0.5	122	36.9
13	119	AlCl_3	0.17	122	66.4
14	120	AlCl_3	5	123	48.1

^{a)} Compound **124** was obtained in 28.3% yield.

III-6. 炭素-炭素二重結合の開裂⁶¹⁾ III-2 において nitroolefin 72 は BF_3 -etherata/EtSH により dithioacetal 76 を与えることを述べた. この mechanism は Chart 12 に示す通り先ず EtSH の Michael addition が起り中間体 108 を生じ, 引続いて sulfonium 109 となりこれに EtSH が附加し 76 を与えると考えられる. 或いは中間体 108 に EtSH が $\text{S}_{\text{N}}2$ 的に attack し直接 76 を与える可能性も否定できない. いずれにせよ脱離基となっているニトロメタンの共役塩基が安定なためこの反応が進行するものであろう. したがって活性メチレン或いはメチンの共役塩基が安定なグループが脱離基となる場合にこの二重結合の解裂反応が起ると考えられた. 実際に反応を行ってみると種々の二重結合が切断されることがわかったが, Table VII より leaving group となる活性メチレン或いはメチレン化合物の pK_{a} が約 13 程度 (entry 9) のところが, 単なる Michael addition で終るか更に進んで炭素-炭素結合の開裂を起すかの borderline となるようである.

IV. おわりに

Lythranidine (6) の全合成が完成されたことによりミソハギ科アルカロイドは B 型に属するものを除いてはすべてのタイプのものが合成されたことになる. B 型アルカロイドの合成には我々が採用した methodology も, C, D 型アルカロイドの一般合成法として花岡らにより確立された methodology も適用できないので, 全く新しい観点からの approach が必要と考えられ興味ある問題ではある.

これらのアルカロイドの生体内での役割に関しては全く不明であるが A 型アルカロイドは macroring 上の 1,3-位 に酸素, 窒素, 酸素原子が存在し, かつビフェニル部にも 2 個の酸素原子を有しているのでサイクロペプチドアルカロイド⁶²⁾ と同じく ionophore としての働きを持つのかも知れない. この点も今後の興味あるところである.

本稿の後半ハード酸/ソフト求核試薬を用いる反応についてかなりのスペースをさいたが, この試薬系は種々の炭素-酸素結合ばかりでなく或る種の炭素-炭素二重結合をも切断できることが明らかになり今後の発展が期待される. ハード酸/ソフト求核試薬系を用いる反応の研究は先にも述べたようにジベレリン類の合成研究に端を発したものであり, 当研究室助手野出 学博士の寄与するところが大きいことを特記したい.

謝辞 本研究に対し終始暖かい御指導をいただいた藤田栄一教授に感謝致します. また有益な御助言と御力添をいただいた藤多哲朗教授 (徳島大) および別所 清助教授 (京大) に感謝致します. 本研究は京都大学化学研究所で行われたものであり, 当研究室出身および在席諸氏, 特に本総説に引用した筆者らの文献の協同研究者に感謝致します. 更にトロポロンを御恵与下さった杉村征夫博士 (三共製薬) に深謝致します.

引用文献および注

- 1) R.N. Blomster, A.E. Schwarting, J.M. Bobbitt, *Lloydia*, **27**, 15 (1964).
- 2) B. Douglas, J.L. Kirkpatrick, R.F. Raffauf, O. Ribeiro, J.A. Weisbach, *Lloydia*, **27**, 25 (1964).
- 3) V.A. Reko, *Pharm. Monatsh.*, **16**, 155 (1935).
- 4) H.R. Kaplan, R.E. Wolke, M.H. Malone, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1385 (1967).
- 5) 木村康一, 木島正夫, “薬用植物学各論,” 広川書店, 東京, 1962, p. 192.
- 6) J.P. Ferris, *J. Org. Chem.*, **27**, 2985 (1962).
- 7) K. Fuji, T. Yamada, E. Fujita, H. Murata, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2515 (1978).
- 8) Lythramine (7) は厳密には 3-oxaquinolizidine ring を有していることになるが, これは単に lythranine (1) の -NH と -OH との間にメチレンが導入されただけなので A 型アルカロイドと考えられる.
- 9) 藤田栄一, *ファルマシア*, **9**, 599 (1973).
- 10) E. Fujita, K. Fuji, in “International Review of Science, Alkaloids, Organic Chemistry Series Two,” Vol. 9, ed. by K. Wiesner, Butterworths, London, 1976, pp. 119—159.
- 11) M. Hanaoka, N. Ogawa, Y. Arata, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2355; *idem*, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 2140 (1975).
- 12) J.P. Ferris, R.C. Briner, C.B. Boyce, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2958 (1971).
- 13) 花岡美代次, 有合化, **35**, 465 (1977).
- 14) A. Rother, A.E. Schwarting, *Lloydia*, **38**, 477 (1975).
- 15) A. Rother, A.E. Schwarting, *Phytochemistry*, **17**, 305 (1978).

- 16) J. Ouick, R. Ramachandra, *Synth. Commun.*, **8**, 511 (1978).
- 17) J.P. Ferris, C.B. Boyce, R.C. Briner, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 5129.
- 18) R.B. Horhammer, A.E. Schwarting, J.M. Edwards, *J. Org. Chem.*, **40**, 656 (1975).
- 19) J.R. Rosazza, J.M. Bobbitt, A.E. Schwarting, *J. Org. Chem.*, **35**, 2564 (1970).
- 20) J. Ouick, R. Ramachandra, *Tetrahedron*, **36**, 1301 (1980).
- 21) S.M. Kupchan, A. Liepa, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4062 (1973).
- 22) J. Ouick, C. Mondello, M. Humora, T. Brennan, *J. Org. Chem.*, **43**, 2705 (1978).
- 23) K. Fuji, K. Ichikawa, E. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 361.
- 24) K. Fuji, K. Ichikawa, E. Fujita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1980**, 1066.
- 25) F. Vögtle, P. Neumann, *Tetrahedron*, **26**, 5847 (1970).
- 26) E. Fujita, K. Fuji, K. Tanaka, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 205.
- 27) R.T. Fraser, T.B. Grindley, S. Passannanti, *Can. J. Chem.*, **53**, 2473 (1975).
- 28) J.G. MacConnell, M.S. Blum, H.M. Fales, *Tetrahedron*, **27**, 1129 (1971).
- 29) K. Fuji, K. Ichikawa, E. Fujita, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 3183 (1979).
- 30) G.A. Adrouny, V.J. Derbes, R.C. Jung, *Science*, **130**, 449 (1959).
- 31) M.S. Blum, J.R. Walker, P.S. Callahan, A.F. Novak, *Science*, **128**, 306 (1958).
- 32) D. Enders, T. Hassel, R. Pieter, B. Renger, D. Seebach, *Synthesis*, **1976**, 548.
- 33) R.K. Hill, T. Yuri, *Tetrahedron*, **33**, 1569 (1977).
- 34) Y. Moriyama, D. Doan-Huynh, C. Monneret, Q. Khuong-Huu, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 825.
- 35) E. Fujita, K. Fuji, K. Bessho, S. NaKamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 2393 (1970).
- 36) E. Fujita, M. Node, H. Hori, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1977**, 611.
- 37) M. Node, H. Hori, E. Fujita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1976**, 2237.
- 38) E. Fujita, K. Bessho, K. Fuji, A. Sumi, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 2216 (1970).
- 39) 藤田栄一, 有合化, **38**, 333 (1980).
- 40) Y. Sugimura, K. Iino, I. Kawamoto, Y. Kishida, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 4985.
- 41) W.H. Hartung, R. Siminoff, *Org. React.*, **7**, 263 (1953).
- 42) C.M. McCloskey, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **12**, 137 (1957).
- 43) E.J. Reist, V.J. Bartuska, L. Goodman, *J. Org. Chem.*, **29**, 3725 (1964).
- 44) T. Kametani, H. Yagi, F. Satoh, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. (C)*, **1968**, 271.
- 45) J.P. Marsh, Jr., L. Goodman, *J. Org. Chem.*, **30**, 2491 (1965).
- 46) W. Baker, N.C. Brown, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 2303.
- 47) M. Bodanszky, V. du Vigneaud, *Nature*, **183**, 1324 (1954).
- 48) J.P. Kutney, N. Abdurahman, C. Gletsos, P. Le Quesne, E. Piers, I. Vlattas, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 1727 (1970).
- 49) J.N. BeMiller, R.E. Wing, C.Y. Meyers, *J. Org. Chem.*, **33**, 4292 (1968).
- 50) S.M. Weinreb, G.A. Epling, R. Comi, M. Reitano, *J. Org. Chem.*, **40**, 1356 (1975).
- 51) K. Fuji, K. Ichikawa, M. Node, E. Fujita, *J. Org. Chem.*, **44**, 1661 (1979).
- 52) K. Fuji, T. Kawabata, E. Fujita, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 3662 (1980).
- 53) M. Node, K. Nishide, M. Sai, K. Ichikawa, K. Fuji, E. Fujita, *Chem. Lett.*, **1979**, 97.
- 54) M. Node, K. Nishide, K. Fuji, E. Fujita, *J. Org. Chem.*, **45**, 4275 (1980).
- 55) T.L. Ho, G.A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **15**, 774 (1976); *idem*, *Synthesis*, **1977**, 417.
- 56) M.E. Jung, M.A. Lyster, *J. Org. Chem.*, **42**, 3761 (1977).
- 57) H. Irie, N. Fujii, H. Ogawa, H. Yajima, H. Fujino, S. Shinagawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 922; *idem*, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2929 (1977).
- 58) G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 223 (1968).
- 59) M. Node, K. Nishide, M. Sai, E. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 5211.
- 60) M. Node, K. Nishide, M. Sai, K. Fuji, E. Fujita, *J. Org. Chem.*, accepted.
- 61) K. Fuji, T. Kawabata, M. Node, E. Fujita *Tetrahedron Lett.*, **22**, 875 (1981).

-
- 62) J.C. Lagarias, R.A. Houghten, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8202 (1978).