インドールアルカロイド類の転換反応

坂 井 進 一 郎*

Some Chemical Transformations in the Field of Indole Alkaloids

Shin-ichiro SAKAI*

有機天然化合物に関する研究はその急速な化学構造の決定手段の発達と共に、その生合成経路の解明、その全合成への道等、年々研究速度の増加とそのぼう大な成果の蓄積がなされつつある。

この内有機天然化合物の合成方法としては現在3つの研究方法を上げることができる。

i) 従来の有機化学の理論ならびに新反応の発展を利用する合成方法。

ii) 生合成経路にしたがう生理的条件 (in vivo あるいは in vitro) での合成方法。

iii) 生合成経路を合成の基本ルートとして化学的手段により行なう合成方法。これは生合成的化学合成法ともいうべきであろう。

ii) の生合成経路にしたがう in vitro の方法としては、スクワレン-2,3-オキシドの粗酵素によるラノステリンあるいはコレステリンへの変換反応あるいは植物の組織培養もまた重要な有機天然化合物の合成手段になりつつある。in vivo の方法に関しても、近年アイソトープ利用による生合成経路の追究がますます盛になり、たとえば酢酸→メバロン酸→テルペンあるいはステロイド系の生合成はよく知られている。アルカロイド類もこの例にもれず、各種アミノ酸を出発物質として研究がされている。インドールアルカロイド類もトリプトファンを

Tryptophan

基本アミノ酸としてこれにモノテルペンが取り込まれることによってインドールアルカロイド類を生成することが明

かになった。

これまでに明かになっている生合成経路は以下の如くである¹⁾。(A.I. Scott)

* 千葉大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University ()

この図式は、キョウチクトウ科 *Vinca rosea* (ニチニチサウ) の種子を用いての研究であり、時間は発芽後の経過時間を示し、それぞれの時間において単離されたインドールアルカロイド類を示す。この内重要な中間体である、1, 3, 4 および 5 等は生合成研究の途中で新たに発見されたものである。

iii) の生合成的化学合成法は古くは R. Robinson 次いで C. Schöpf によって行なわれたトロピノンの合成が有名であるが最近でも多くのこの型の合成法が主として van Tamelen らによって行なわれてきた (たとえば Ajmaline²⁾, Lupin Alkaloid³⁾ 等)。これらの方法は ii) と従来の i) の方法との組合せにより、この iii) の合成法が確立されつつあるといった方がよいかも知れない。

さて、表題の“インドールアルカロイド類の転換反応”は第三番目の範囲に入る方法の一部であるが、生合成経路の実証との結びつき、さらには容易に入手できる材料より有用なインドールアルカロイドの合成へと、光学活性を含め立体特異的合成法として発展が期待できる。

I. キナ塩基とインドールアルカロイド

元来アカネ科 (Rubiaceae) 植物の中には各種のインドールアルカロイド、たとえば代表的なヨヒンビンおよびキノリン系アルカロイドであるキニーネが共存していることが知られている。R.

Robinson はその著書 “*The Structural Relations of Natural Products*” (1955 年) において、それまでの Prelog の研究ならびに、その提案を支持し、次の如き生合成仮説を提出した。

この仮説は米国の E. Leet らにより 1962 年 tryptophan-2C¹⁴ の quinine-2'-C¹⁴ への取り込み実験⁴⁾ により証明されて以来、英国の A.R. Battersby らにより、

さらに詳細に研究が行なわれた。最近の結論としては前ページの生合成経路が明かとなった⁵⁾。

以後の混乱を避けるためキナ塩基の絶対配置を記す。

C 8 S {Quinine(6'-Methoxychinchonidine)}
9 R {Cinchonidine}

C 8 R {Quinidine(6'-Methoxychinchonine)}
9 S {Cinchonine}

他の不斉炭素は四者共同一である。

以上の如くキナ塩基の生合成経路は最近になって確立したが、1958 年落合、石川らは⁶⁾この生合成経路とは逆のコース、すなわち絶対配置既知の cinchonine あるいは cinchonidine⁷⁾ より Dihydrocinchonamine への転換反応に成功した。この反応はさらに後年落合らにより改良が加えられている⁸⁾。

この研究に引き続き E. Wenkert らは⁹⁾以下の如く

➤ Dihydrocorynantheol と Dihydrocinchonamine との連結を行なっている。

Dihydrocinchonine

Dihydrocinchonamine

Dihydrocorynantheol

この反応で問題となったのは、ヨヒンビン型の一般インドールアルカロイドにおいて C 15 位の配置が絶対配置も含めて図式の $\alpha(H)$ 配置が確定したことである。Dihydrocinchonamine の C-3 $\alpha(H)$ 配置に関して問題が残っていたが、これも近年、沢、松村氏らの詳細な研

究¹⁰⁾により、それが α 配置であることが結論された。

落合、石川らは上記の研究に続いて、次の如く Dihydrocinchonine より直接に Dihydrocorynantheane への転換反応に成功した¹¹⁾。

2'-Oxo-hexahydrocinchonine
(normal 系)

出発原料の 2'Oxohexahydrocinchonine は C4' 位に開する二種異性体の内, normal 系について反応を行なっている。また Oppenauer 酸化で初めてインドール核が生成する際, その C3 位の立体配置が維持され, 3-*epi*-Dihydrocorynantheane を与えることは興味ある事実である。これらの反応は Quinine (1) についても行なわれたが¹²⁾, 最近先の沢, 松村らは Quinine (1)^{13a)}, Quinidine

を用いて indole alkaloid への転換を行なうと共にその中間体の立体配置を明かにした。すなわち quinine (1) よりは 10-Methoxycorynantheol (3) を, また Quinidine (2) よりはその 3-*epi* 体(4) を合成した。ついながら (3) が HOAc 中加熱により (4) との平衡 {(3) 75%, (4) 16%} になることは^{14a)} Reserpine の場合^{14b)}と同様興味ある実験である。

さらに同氏らは quinuclidine 環の BrCN 反応に際し, も一つの異性体である (5) を用い Hunterburnine- α and β -methochloride (6) への転換, また脱フェノール化反応¹⁵⁾を経て Dihydroantirine (7) への転換に成功した。

生成した両アルカロイド (6), (7) は共に C₁₅-H β 配置の化合物であり, 天然に産する大半のインドールアルカロイドが C₁₅-H α 配置なることに對し, 数少ない例である。また本転換反応と同様の生合成仮説が W.I. Taylor ら¹⁶⁾により指摘されていた。

さらに最近石川, 金子らにより Dihydrocinchonidine-di-N-oxide 類より光照射反応でインドールの β 位に quinuclidine 環を持つ誘導体への転換反応が報告された¹⁷⁾。

II. インドールアルカロイド類よりオキシインドールアルカロイド類への転換反応

先の A.I. Scott の生合成経路において Geissoschizine の酸化により Geisso-

schizine oxindole を生成しさらにこれが各種インドールアルカロイドへ変遷することが認められている。

このような生成経路提出以前において、多くのインドール類あるいはインドールアルカロイド類の酸化反応は 1950 年頃より活発に行なわれてきた。1962 年 W.I.↗

↗Taylor ら¹⁸⁾ならびに H. Zinnes ら¹⁹⁾は独立に初めて天然オキシインドールアルカロイドをインドールアルカロイドより導き、オキシインドール類の立体化学的解決に役立たせた。すなわち、たとえば Yohimbine (1) を例とすると、

tert-butylhypochlorite の 0.1 M- CCl_4 溶液 1 当量を氷冷下 Yohimbine (1) の CH_2Cl_2 溶液に少量の Et_3N 存在下、滴下することにより (2) の 7-Cl-7H-Yohimbine が Cl の α, β 異性体の混合物として非晶形で得られる。この (2) は EtOH-HCl で室温処理にて (3) の 3-Dehydroyohimbinium chloride が約 90% の収率で得

ることができる²⁰⁾。

一方 (2) の 7-Cl 体は当量の KOH 存在下 MeOH 中加熱処理すると (4)=(10) の iminoether を 34% の収率で結晶状に与える。この iminoether (4)=(10) は 10% $\text{HOAc-H}_2\text{O}$ にて加熱、加水分解すると Oxindole B (5)=(13) を与える。この反応は次の如く解釈されている。

一般に 7-Cl 誘導体 (6) と (8) は分離困難であるが TLC よりその混在が解る。Yohimbine 類では Yohimbane の 7-Cl 体の異性体二種が結晶状に得られており、これらの ORD 測定では両者は鏡像体の如く対称曲線を示している。

この 7-Cl 体 (6), (8) は次の iminoether への転位の収率の悪いこと (34%) ならびに立体的見解より中間体 (9) の equatorial Cl 体のみが反応に関与しているためと説明されている。しかしながら他の副産物に関しては追究していない。生成物である iminoether (10) は中間体 (9) を経て協奏反応で進行したとすると直接には (10) が得られるはずである。

しかし実際には (10') と (10) の間に平衡があり (筆者らの追試では (10') に対応する物質を認めている。また類似的平衡が後述 III でも認められた。) 結晶化し易い (10) を取り出すことができる。(W.I. Taylor らはこの件に関しては C3 位の立体保持を理由に、このような考えは示していない、しかしながら C3 位 α 配置は D/E 環が *trans* 形では非常に安定に保持され β 配置に異性化しない。D/E *cis* 形では後述の如く C3 位に関する異性体を得ることが可能である。) この iminoether (10) の構造はその C14 位上の 2H および次の oxindole (11) の同じ水素が benzene 環の異方性により NMR において高磁場に出現することより配置を推定している。さらに (10) の酸加水分解物 oxindole B (13) は酸性下の平衡が (11) より (13) に傾くため優先的に得ているが、(11) の oxindole A は (13) をピリジン中一夜煮沸することにより得ることができる。この両 oxindole A (11) と B (13) は先の NMR の差異と (13) が (13') の如

き、水素結合能力を有することからの pK_a の差異 {(13) pK_a 6.4, (11) pK_a 5.4} より区別される。以上の Yohimbine を例とした方法により

以下の如く天然インドールアルカロイドより天然オキシインドールアルカロイドへの転換が行なわれた。

ここに得られた Mitraphylline および Rhynchophylline はピリジン中加熱することにより、C7 位の異性体 (Iso 体) に導かれた。

この iminoether を経る方法は一般に D/E *cis* 配置のインドールアルカロイドでは生成困難であるが、W.I. Taylor ら²²⁾は *t*-BuOCl の代りに $Pb(OAc)_4$ を酸化剤として用い 7-OAc-7H 体として、さらに含水 MeOH 中少量の HOAc 存在下加熱することにより好収率でオキシインドールアルカロイドを得るを見出した。

しかしながら Yohimbine 等 D/E 環が *trans* 配置の Acetoxy 体はこの反応条件下では原料回収に終る。この D/E *cis* と *trans* 配置の Acetoxy 誘導体に対する oxindole 体への転位反応性の差異に関しては明確な解答はないが、W.I. Taylor らは D/E *cis* における Na に対する protonation が *trans* 体より速かに進行するため

であろうと推論している。もし *trans* 体をより強い条件 (HOAc 中あるいは希鉱酸中加熱) で反応させると 3-dehydronium salt になる。

以上より *cis* 体における oxindole への転位反応を上図の如く Acetoxy 基の分子内寄与により理解することができる。

一方 A.F. Beecham²³⁾らはこの反応を利用して Tetrahydroalstonine から Uncarine C,D,E, ならびに F への転換に成功した。さらにまた、これら oxindole alkaloid 類の NMR, CD よりその絶対配置を論じている。

これら $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 酸化で興味ある実験事実は一般に 7-Acetoxy 誘導体は 7-chloro 誘導体に比較して立体特異的に進行して単一の結晶誘導体を与えることである。若干付け加えると、この 7-Acetoxy 体を経る興味ある反応として次の如き Yohimbine より “invert” Yohimbine への転換反応を上げることができる。なお 7-Acetoxy-7H-yohimbine は X 線解析によりその絶対配置も決定された²⁴⁾。

以上のほか、H. Zinnes らの^{19b)} 7-Cl 体から iminoether を経ずに直接 pH 6 (微量の HOAc と含水 MeOH) 溶液中加熱し oxindole alkaloid に転換する方法も便利である。さらに彼らは W.I. Taylor とはやや異なった転位機構を次の如く提出しているが、筆者らも種々の反応より Nb の関与が大きいことより考え (後述 III 参照), H. Zinnes らの反応機構の方がより有用と考えている。(文献 14b も参照されたい。)

III. オキシインドールアルカロイドよりインドールアルカロイドへの転換反応²⁵⁾

II に述べた如く オキシインドールアルカロイドへの転換反応が知られてくると、天然にあるオキシインドールアルカロイドを逆にインドールアルカロイドへ転換して見ようという試みは本来あまのじゃくな人間にとっては興味のわく問題である。

筆者らはたまたま台湾産アカネ科植物 *Uncaria florida* Miq. (トゲソヘバ) より多量に先の Uncarine C および E を得る機会を得たので²⁶⁾ 次の経路により Tetrahydroalstonine に転換する研究を行なった。

すなわち伴、大石らの方法²⁷⁾にしたがって Uncarine C (1) または Uncarine E (2) に Meerwein 試薬を 2~4 当量作用させると、いずれからともほぼ同様の比率で iminoether (3), (4) の等量混合物が得られ、(3) が結晶として単離できる。本結晶を室温下希塩酸で処理すれば選択的に Uncarine E (2) に戻る。この条件下で他の

oxindole 類から平衡が一方的に (2) に傾くことは考えにくいので、結晶 iminoether (3) の立体配置は Uncarine E type と考えられる。非結晶 iminoether (4) は C7 位の異性体と考えられるが単離困難である。最近 Winterfeldt ら²⁸⁾は合成 oxindole (8) (9) の Meerwein 試薬による

iminoether への誘導を報告しているが、このときも (10) (11) の混合物を得ている。

筆者らの得た iminoether (3) あるいは (4) は EtOH 中温時でも NaBH₄ による還元を受けないが AcOH 中過剰の NaBH₄ を作用させると単一のインドール誘導体 (5) が Amorphous 状に約 60% の収率で得られる。(5) の β 位置換インドール体はマスペクトルで明確な M⁺ と共に 224 に Base peak を示し、また Ehrlich 反応陽性であることより、その構造を (5) と推定した。この還元反応機構は次の如く iminium 中間体を経て二段階の還元の結果として説明し得る。✓

✓β-置換インドール (5) からインドールアルカロイドへの閉環反応は、そのモデル実験として Hg(OAc)₂ を用いる一般的方法が知られている²⁹⁾。

G.C. Morison らの実験によると dl-isoquinoline 誘導体 (12) の酸化的閉環反応 (この際 NaBH₄ の使用は必ずしも必要ではない) において唯一つの結晶主生成物として dl-pseudoyohimbane (13) を得ている。これは次の如く、trans-dehydroisoquinolinium 塩に対する分子内 indole 格の kinetical control (trans addition) の結果熱力学的に不安定な 3β, 15α (H) 配置の (13) が生成したとして理解できる。

Uncarine C あるいは E から誘導した β 置換インドール体 (5) を $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ で脱水素後 H_2S 処理し、弱塩基性となし benzene 抽出すると

Akuammigine (7)

Tetrahydroalstonine (6)

(6), (7) の 2 種の物質がほぼ等量得られた。(6) はその mp $221\sim 223^\circ\text{C}$, α_D , Mass, NMR, IR 等より Tetrahydroalstonine であることを確認した。一方 (7) は結晶化できなかったが、その Mass は (6) と同一でありまた IR にて Bohlmann band が消失していることより (6) の C3 位異性体の Akuammigine (7) と推定できる。この (7) の Akuammigine はさらに $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 酸化、次いで NaBH_4 還元により (6) の Tetrahydroalstonine に誘導した。先の *dl*-pseud-yohimbane (13) の生成の時とは異なり D/E 環が *cis* の場合はその flexibility のため立体選択性を失ったのであろう。

同様のオキシインドールからインドールアルカロイドへの転換反応を次の如く行なった。

Isorhynchophylline

Hirustine

Yohimbine $\longrightarrow$

Pseudoyohimbine

IV. インドールアルカロイドより 2-アシルインドールアルカロイドへの転換反応

1960 年頃より Vobasine (1) を始め、その変形体である Echitamine (2), さらに比較的簡単な構造である Burnamicine (3), Picraphylline (4) また二重分子インドールアルカロイドの構成分子として、インドールアルカロイドの C/D 環が開裂し C-3 位に酸素官能基ことにケト型のアルカロイドを一般に 2-acyl 型インドールアルカロイドと称している。現在までに 20 種余りのこの型のインドールアルカロイドが主としてキョウチクトウ科より単離されている³⁰⁾。

Vobasine (1)

Burnamicine (3)

Picraphylline (4)

Echitamine (2)

1964 年筆者らは Dihydrocorynantheine (5) を原料として Dihydroburnamicine (3') への転換反応に成功した^{31a, b)}。

(5)

(6)

既述の如くインドールアルカロイド類に $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ を作用すると、その β 位に OAc 基の導入が行なわれ、(5) の場合も 20~30% の収率で単一の結晶 (6) が得られた。この Acetoxy 体 (6) は benzene 溶液中室温下、過剰のヨードメチルを加え、2日間放置して置くと 97% の収率でヨードメチラート (7) が結晶状に得られる。(7) は当量の NaOAc 存在下 10% HOAc 水溶液と共に N_2 気流下3時間煮沸し、 NaOH で濃アルカリ性にして benzene 抽出すると一挙に C/D 環の開裂した 2-acyl 誘導体 (8) が結晶として 55% の収率で得られる。この間の反応は恐らく次の如く $\text{S}_{\text{N}}2'$ 型反応で進行したものと考えている。

(8) の UV スペクトルは ether 中 307 $\text{m}\mu$ (ϵ 14,800) の吸収を示し、これは 2-Acylindole 類特有の吸収である。この ether 溶液に HOAc 1滴を加えると (10) のインドール型の UV 吸収に変化する。この開裂反応を Yohimbine で試みると (11) の 2,14-dehydroyohimbine 型

化合物を与え C/D 開環反応は成功しない。この原因は不明であるが、先の Dihydrocorynantheine (5) に比べその化学構造の差異は E 環の環状化のみである。

この C/D 開環反応に関してはその後さらに L.J. Dolby ら³²⁾ により反応機構が論じられている。先の Dihydrocorynantheine (5) の C/D 開環体 (8) は 2N-KOH でエステルの加水分解後、反応液を約 1N-HCl 酸性溶液になるように濃塩酸で酸性として加熱するとエノールエーテル部の加水分解に続き脱炭酸反応が起り容易にアルデヒド (9) を得ることができる。この (9) は含水メタノール中次の如き平衡があり、C3 位のケトン基は NaBH_4 還元に対し (12) への平衡の片よりにより若干保護されアルデヒド基のみが一級アルコール (13) に選択的に還元できた。反応液よりクロロホルムで抽出された (3')

はベンゼンより再結晶することにより結晶状に得ることができる。(13) の存在は (3') の高い pK_a (9.08) 値より、また EtOH 中 (3') の UV がインドールと 2-acylindole との混合型を示すことよりも理解できる。

(3') の Dihydroburnamicine は天然の Burnamicine と直接関連はつけられなかったが、その Mass スペクトルが 2 マス差 ($>\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3 \rightarrow >\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$) 多いのみでその全てのフラグメントが適応することより同一骨格であることは間違いないであろう。しかし (3') の $[\alpha]_D$ は $+245^\circ$ (Dioxane) を示すのに対して Burnamicine が $[\alpha]_D = -281^\circ$ (CHCl_3) の如く大きな差異を示しているのは興味がある。この Dihydroburnamicine (3') の合成に関連し、直接天然物とは関係ないが次の如き C/D 環の開裂反応を見出した^{31b,c)}。

Dihydrocorynantheine (5) を 2N-KOH (含水 MeOH) で加熱加水分解後 pH 6 で CHCl_3 抽出すると (14) のアミノ酸を得ることができる。これを N_2 気流中 Ac_2O と溶解 NaOAc 存在下加熱すると (15) の C/D 環開裂

物が 46% の収率で結晶状に得られる。この反応は (5) を脱メチル化次いで脱ホルミル化したアミノ酸 (17) についても同様に進行して (18) が得られた。(15), (18) は共にアルカリ加水分解後 $\text{CHCl}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 混液中 MnO_2 酸化により (16) あるいは (19) の 2-acylindole 体を得る。UV スペクトルより (15) では β -methoxyacrylamid の吸収が indole の吸収と重って識別しにくい (18) は indole 特有の吸収を示し区別できる。さらに (18) は THF 中 LiAlH_4 還元を行なうと lactam と共に C2 位の Acetoxy 基も還元的に脱離して (20) の結晶を与える。これはその後の研究³³⁾と共に、次の如き反応機構によって進行したものと考えている。

一方 (20) の構造証明のため既知ルートである (9), (21) を通り, (22) の四級塩を合成し, これを N -methylmorpholine を溶剤として LiAlH_4 還元により (20) を得, 同定した。その後この四級塩型化合物の開裂反応法は同溶剤を用い *dl*-quebrachamine の合成に利用された³⁴⁾。またアミノ酸の $\text{Ac}_2\text{O-NaOAc}$ による分子内転換反応も Dihydrocleavamine の合成に利用されている³⁵⁾。

この Ac_2O による開裂反応は次の如く、若干の張力を含む 5 員環化合物でも室温で進行することが解った³⁶⁾。

この分子間反応による開裂反応は *dl*-tubifoline 類の全合成に巧みに利用されている^{37,38)}。

V. Comptothecine alkaloid

I. において indole alkaloid から quinine alkaloid への生合成経路について述べたが, 1966 年 M.E. Wall らは³⁹⁾ Nyssaceae (ジャワミズキ科) 植物の *Camptotheca acuminata* より抗腫瘍性作用を有する *Camptothecin* (1) を単離し構造を決定した。この quinoline 系アルカロイドに対して E. Wenkert ら⁴⁰⁾ は次の如き indole alkaloid からの生合成仮説を提出した。

この仮説に対して、最近 E. Winterfelt は⁴¹⁾種々のモデル化合物の反応と共に次の如く Ajmalicine (3) より Camptothecin (1) の主要骨格への転換反応を報告して

いる。すなわち (3) を DMF 溶媒中 *t*-BuOK の存在下、室温において酸素を導入し、酸化ならびに転位反応を起させ、次いで、pH 7.5 で抽出すると 92% の収率で (4) の 4-quinolone 体が得られる。この反応には次の如き機構が考えられている。

(4) はさらに POCl_3 と共に煮沸し 4-chloroquinoline 誘導体とした後、接触還元により (5) の quinoline 誘導体とした。なお、最近 G. Stork らにより Camptothecin (1) の全合成が発表された⁵⁰⁾。

VI. Secamine 系のアルカロイド

Acrylic Ester (1)

天然植物より取り出すことはその不安定さのために困難の様子であるが、その還元物質は取り出すことが可能である。

その最も単純化された物質としてはキョウチクトウ科植物 *Tabernamontana Cumminsii* より単離された Des-

さらにやや複雑化した,

(1) の acrylic ester と生合成的にもむすび付けられる物質類としては Secodine (3) の誘導体である 15, 20, 16, 17-tetrahydro secodine, 16, 17-dihydrosecodine ならびに tetrahydrosecodine-17-ol (16, 17: $\text{>}\overset{16}{\text{C}}\text{H}-\overset{17}{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$) がキョウチクトウ科 *Rhazya* sp. より単離されている⁽⁴³⁾。

Secodine (3)

この Secodine 類 $\left\{ \begin{array}{c} \text{C}=\text{CH}_2 \\ \text{CO}_2\text{CH}_3 \end{array} \right\}$ は室温で放置するだけ

で二分子重合し Presecamine 類になる。さらにまた天然より単離された Presecamine (4) は蒸留により retro-Diels-Alder 反応を起し Secodine (3) に戻ることが解っている。最近 J.P. Kutney は合成で得た Secodine (3) を植物に与え生合成的に他のインドールアルカロイドへ変化することを認めた⁴⁴⁾。実際に天然植物より一般アルカロイド抽出法により抽出すると, Presecamine (4) かあるいは酸処理により主として Secamine (5) および 15, 20 dihydro-あるいは 15, 20, 15', 20'-tetrahydrosecamine として単離されている⁴⁵⁾。

Secodine (3) を用いる化学的な転換反応は未だ行なわれていないが Aspidospermine 型アルカロイドから Iboga 型アルカロイドへの転換に際して先の acrylic ester (1) を通る考えと, それを否定する報告がある⁴⁶⁾。

筆者らは最近日本産キョウチクトウ科植物チョウジサウ (Amsonia sp.) より tetrahydrosecamine (6) を単離し, その 2 個の $-\text{COOCH}_3$ を脱離して, これを別途に化

(5a) : R-H, X=H; mp 170~171°C (30% in the yield), $\nu_{\text{C}=\text{N}}^{\text{CHCl}_3}$ 1580cm⁻¹

(5b) : R-C₂H₅, X=H; mp 139.5~140°C (7% in the yield), $\nu_{\text{C}=\text{N}}^{\text{CHCl}_3}$ 1580cm⁻¹

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ mμ (log ε); 220 (4.59), 275 (4.00), 283 (3.98 sh), 291 (3.88 sh)

(5c) : R-C₂H₅, X=H; mp 122~123°C (optically active)

(5d) : R-C₂H₅, X-COOCH₃; tetrahydropresecamine ($d^{1,2} \rightarrow d^{2,16}$)

(6a) : R=H, X=H

(6b) : R-C₂H₅, X=H

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ mμ (log ε); 224 (4.89), 275 (4.16 sh), 285 (4.28), 292 (4.26)

(6d) : R-C₂H₅, X-COOCH₃; tetrahydrosecamine

学的に合成, 同定することによりその存在を証明したが⁴⁷⁾, その合成過程について一言付記したい。

この反応でまず初めに興味あることは (1)→(2) の反応において dl-(2) のみが得られていることである。

すなわち (6) の glyoxalylchloride と *dl*-3-ethyl-piperidine (7) との反応成績体 (2b) は (−)-3-ethyl-piperidine (7) との反応生成物 (2c) と IR (in CHCl_3 , in KBr 共に) は全く同一であり、混融も融点降下を示さない。この反応では当然 (2) の Meso 型の形成が可能であるが、結晶状には未だ単離できていない。この点は現在再検討中である。

(3)→(4)→(5) の反応は、(3) 1 mol に対して 1 mol 比の *t*-BuOCl を室温で反応することにより進行する。これは新たな分子内での一段階縮合反応である。この際も生成物は *dl* 体と光学活性体との間は IR, NMR 共に差別できない。(5) の化合物は X, Y が *cis* あるいは, *trans* の二種を得る可能性があるが、ここに得られた物質は NMR より *cis* に対応する。

さらに (5)→(6) の酸による転位は以下の如く説明できる。

以上筆者らの若干の研究と共にインドールアルカロイド

ド類の転換反応について述べたが、現在においても各種の型のインドールアルカロイドが発見されつつある。すでに Yohimbine 型アルカロイド (1) において, a, b, c の3つの開裂ルートが考えられるが a のルートは一応完成され, b のルートはその逆ルートが行なわれている。c のルートは未だ行なわれていないが転換可能なルートである。(4), (5) の化合物は最近明確になったもの¹⁰⁾であるが c ルートの対称物として興味ある物質である。(2), (3), (4), (5) 等は (1) より変化した物質というよりも生合成経路の途中での不活性化産物 (あるいは安定化化合物) へ移行した一つの枝ルートの最終代謝産物というべきであろう。形式的には多くの複雑なインドールアルカロイド類も、この a, b, c 的開裂さらに C16 位と C4 位あるいはまた indole 格の α or β 位への結合によって区分することも可能である。

以上の如く、インドール系アルカロイド類の転換反応は古くは生合成仮説にもとづく実験的試行から始まり現在ではアイソトープの利用による生合成経路の確立が相当に進歩し (これは単に経路のみではなく新たに微量の生合成中間体の検出も可能になってきた。) 引き続きこの生合成経路にそった転換あるいは合成法が開拓されつつあるのが現状である。

(昭和46年10月7日受理)

文 献

- 1) A.I. Scott, *Accounts of Chemical Research* **3** 151 (1970)
- 2) E. van Tamelen, L.K. Oliver, *J. Am. Chem. Soc.* **92** 2136 (1970)
- 3) E. van Tamelen, R.L. Foltz, *ibid.* **91** 7372 (1969)
- 4) N. Kowanko, E. Leete, *ibid.* **84** 4919 (1962)
- 5) A.R. Battersby, R.J. Parry, *Chem. Commun.* **1971** 30, 31
- 6) E. Ochiai, M. Ishikawa, *Chem. & Pharm. Bull.* **6** 208 (1958)
- 7) E. Ochiai, M. Ishikawa, Y. Oka, 乙卯研究所年報 **12** 29 (1962)
- 8) E. Ochiai, H. Kataoka, T. Dodo, H. Takahashi, 乙卯年報 **12** 11 (1962); E. Ochiai, M. Takahashi 乙卯年報 **13** 1 (1963)
- 9) E. Wenkert, N.V. Bringi, *J. Am. Chem. Soc.* **80** 3484 (1958); *idem*, *ibid.* **81** 1474 (1959)
- 10) Y.K. Sawa, H. Matsumura, *Tetrahedron* **26** 2919 (1970)
- 11) E. Ochiai, M. Ishikawa, *Chem. &*

- Pharm. Bull.* **7** 386 (1959); *idem*, *Tetrahedron* **7** 228 (1959)
- 12) E. Ochiai, M. Ishikawa, *Chem. & Pharm. Bull.* **7** 559 (1959)
- 13a) Y.K. Sawa, H. Matsumura, *Tetrahedron* **25** 5319 (1969)
- b) *idem*, *ibid.* **26** 2931 (1970)
- 14a) N.J. Dastor, A.A. Gormann, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta.* **50** 213 (1967)
- b) A.J. Gaskell, J.A. Joule, *Tetrahedron* **23** 4053 (1967)
- 15) W.J. Musliner, J.W. Gates Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **88** 4272 (1966)
- 16) W.I. Taylor et. al., *J. Org. Chem.* **28** 1445 (1963)
- 17) 金子, 山田, 石川, 第3回国際複素環討論会, 講演要旨集 p. 211 (1971)
- 18) N. Finch, W.I. Taylor et. al., *J. Am. Chem. Soc.* **84** 1318 (1962); *idem*, *ibid.* **84** 3871 (1962)
- 19a) H. Zinnes, J.Shavel Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **84** 1320 (1962)
- b) *idem*, *J. Org. Chem.* **31** 1765 (1966)
- 20) W.O. Godtfredson, S. Vangedal, *Acta. Chem. Scand.* **10** 1414 (1956)
- 21) N. Finch et. al., *J. Am. Chem. Soc.* **87** 2229 (1965)
- 22) W.I. Taylor et. al., *J. Am. Chem. Soc.* **85** 1520 (1963)
- 23) A.F. Beechan et. al., *Australian. J. Chem.* **21** 491 (1968)
- 24) W.I. Taylor et. al., *J. Am. Chem. Soc.* **87** 2229 (1965)
- 25) 坂井ら, 第15回天然有機化合物討論会 1971年10月, 名古屋
- 26) 萩庭, 坂井ら, 薬誌 **91** 575 (1971)
- 27) T. Oishi et. al., *Chem. & Pharm. Bull.* **17** 2306 (1969)
- 28) A.J. Gaskell, H.E. Radunz, E. Winterfeldt, *Tetrahedron* **26** 5353 (1970)
- 29) E. Wenkert, B. Wiekberg, *J. Am. Chem. Soc.* **84** 4914 (1962); G.C. Morrison, W. Cetenko, J. Shavel, Jr., *J. Org. Chem.* **32** 4089 (1967)
- 30) J.A. Weisbach, B. Douglas, *Chem. & Ind.* **1966** 233; M. Hesse, *Indolalkaloide in Tabellen* **1964, 1868**
- 31a) L.J. Dolby, S. Sakai, *J. Am. Chem. Soc.* **86** 5362 (1964)
- b) L.J. Dolby, S. Sakai, *Tetrahedron* **23** 1 (1967)
- c) *idem*, *J. Am. Chem. Soc.* **86** 1890 (1964)
- 32) L.J. Dolby, G.W. Gribble, *J. Org. Chem.* **32** 1391 (1967)
- 33) L.J. Dolby, D.L. Booth, *J. Org. Chem.* **30** 1550 (1965)
- 34) J.P. Kutney et. al., *J. Am. Chem. Soc.* **92** 1729 (1970)
- 35) J. Harlby-Mason, *Chem. Commun.* **1969** 1048
- 36) *idem*, *ibid.* **1967** 21
- 37) *idem*, *ibid.* **1967** 1048
- 38) G.C. Crawley, J. Harley-Mason, *ibid* **1971** 685
- 39) M.E. Wall et. al., *J. Am. Chem. Soc.* **88** 3888 (1966)
- 40) E. Wenkert et. al., *ibid.* **89** 6741 (1967)
- 41) E. Winterfelt, *Ann.* **745** 23 (1971)
- 42) P.A. Crooks, B. Robinson, G.F. Smith, *Chem. Commun.* **1968** 1210
- 43) G.F. Smith et. al., *ibid.* **1970** 189, 190, 191; A.R. Battersby, A.K. Bhatnager, *ibid.* **1970** 193
- 44) J.P. Kutney et. al., *J. Am. Chem. Soc.* **93** 255 (1971); J.P. Kutney, 第三回国際複素環化学, 招待講演 1971年8月仙台
- 45) G.F. Smith et. al., *Chem. Commun.* **1968** 859
- 46) A. Qureshi A.I. Scott, *ibid.* **1968** 945; G.F. Smith et. al., *ibid.* **1969** 1475
- 47) S. Sakai et. al., *Chem. & Pharm. Bull.* **19** 1503 (1971)
- 48) W.D. Crow et. al., *Australian. J. Chem.* **23** 2489 (1970)
- 49) W.P. Blackstock et. al., *Chem. Commun.* **1971** 910
- 50) G. Stork, A.G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **93** 4074 (1971)