ラクトン系ミソハギ科アルカロイドの合成

花岡 美代次*

Syntheses of Lactonic Lythraceae Alkaloids

Miyoji HANAOKA*

Synthetic works on lactonic Lythraceae alkaloids were reviewed according to the following articles: synthetic approaches to the alkaloid, Mannich reaction of isopelletierine and arylaldehydes, total syntheses of biphenyl ether-type alkaloids, and total syntheses of biphenyl-type alkaloids.

The Mannich reaction of isopelletierine with a γ -aldehydes under alkaline condition afforded *cis*-4-arylquinolizidin-2-ones as a kinetically controlled product, which then isomerized into the corresponding *trans*-quinolizidines.

On the basis of the above observation, the total syntheses of the *trans*-quinolizidine-type alkaloids such as decaline, desmethyldecaline, methyldecine, and decinine, and those of the *cis*-quinolizidine-type alkaloids such as vertaline, methyllagerine, lagerine, and methyldecamine were accomplished.

1. はじめに

ミソハギ科植物 *Heimia salicifolia* は中南米で幻覚作用を与える興奮性飲料の原料として、また胸部疾患治療時の食慾亢進剤、赤痢治療剤、抗梅毒剤、子宮収縮剤として使用されている¹⁾。*Lythrum Salicaria* は民間薬として下痢や赤痢に用いられ²⁾、漢方では止瀉薬として利用されている。近年ミソハギ科アルカロイド cryogenine (1) に消炎作用のあることが報告されている³⁾。このようなミソハギ科植物から 1962 年 Ferris⁴⁾ により初めてアルカロイドが単離されて以来、現在までに35種を超えるアルカロイドの単離と構造決定がなされている。ミソハギ科アルカロイドは構造により lythrine (2) に代表されるラクトン系⁵⁾および lythracine I (3) に代表されるメタシクロファン系⁶⁾に大別される。前者は主に *Heimia* 属や *Decodon* 属などから、後者は藤田ら⁷⁾により *Lythrum anceps* (ミソハギ) からそれぞれ単離されている。最近 *Lythrum lanceolatum* から両系アルカロイドが同時に単離され、両系アルカロイドが生合成的に関連のあることが示唆された⁸⁾。

* 金沢大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University ()

Fig. 1

さて約20種のラクトン系アルカロイドを構造上大別すると図2に示したように、ビフェニルエーテル-*trans*-キノリチジン、ビフェニルエーテル-*cis*-キノリチジン、

Fig. 2

ビフェニル-*trans*-キノリチジンおよびビフェニル-*cis*-キノリチジンの4型に分類され、ビフェニルエーテル型およびビフェニル型はそれぞれ14および12員環ラクトンからなっている。ミソハギ科アルカロイドの構造決定の経緯については藤田らによる総説がある^{7,9)}。

筆者らは、これら4型のラクトン系ミソハギ科アルカロイドの全合成を行なったので、ここにその概略を中心にラクトン系ミソハギ科アルカロイドを合成面から概観する。

2. アルカロイド合成の試み

ラクトン系ミソハギ科アルカロイドの生合成は 図3 に示すような経路が提案されている^{10,11)}。すなわち、a またはbルートによる母核の4-フェニルキノリチジンの生成、立体選択的な還元によるアルコール体の生成を経て桂皮酸部 (C_6-C_3) の導入によるアルカロイドの生合成経路である。この経路はミソハギ科アルカロイドの全合成を企画するに当たって真に示唆に富むものである。

Fig. 3

2.1. 4-フェニルキノリチジンの合成 金子ら¹²⁾は 図3 のaルートによるキノリチジン合成を初めて試みた。カセイソーダ水溶液中イソペレチエリン (8) およびベンズアルデヒド (9) の Mannich 反応によって得た縮合体 (10) を直ちに Wolff-Kishner 還元を付し、*cis*-および *trans*-4-フェニルキノリチジン (11, 12) を 2:1 の比で分離した。また (10) の接触還元によって4種のジアステレオマーを単離している。

一方 Wróbel ら¹³⁾は、(8) とイソパニリン (14) との Mannich 反応により *trans*-キノリチジン (15) のみを得ており、本反応の立体選択性は金子らの知見と対照的な結果となっている。

Fig. 4

2.2. 酸化的カップリングによるアルカロイド合成の試み¹⁴⁾ ミソハギ科アルカロイドにおける2つの芳香環結合は、生合成的には恐らくフェノールの酸化的カップリングによるものと思われる。この推論に沿った全合成の試みが Schwarting らによってなされている。またキノリチジン核合成は 図3 のbルートにならって合成している。

イソパニリンの O-ベンジル体 (16) とマロン酸との

Fig. 5

Bzl: $C_6H_5CH_2$

Doebner 反応によって桂皮酸 (17) を得、その酸塩化物 (18) をアセト酢酸エチルのナトリウム塩との縮合によりケトエステル (19) に導き、次いでアンモニア処理により脱アセチル化体 (20) に誘導した。(20) は 4'-piperidine (21) との縮合により好収率で *trans*-キノリチジン (22) を生成した。なお対応する *cis* 体は全く得られなかった。続いて加水分解、脱炭酸により 2-ケトキノリチジン (23) を得た。

さてミソハギ科アルカロイドの C₂-O 結合は例外なくすべて axial 配位なので、2 位のケトンを選択的に axial 水酸基に還元する必要がある。そこで (23) とハロゲン化アルミニウムおよび sodium tetraphenylborate との錯体について NaBH₄ 還元を試みたところ、sodium tetraphenylborate の場合に axial アルコール (24) の equatorial アルコール (25) に対する生成比が最大であったが、それでも 1:1 の比に留まった。エステル (26) の (24) とのエステル交換によって (27) を、次いで接触還元分解による脱ベンジル化を経由して目的のジフェノール (28) を得た。(28) について種々の酸化剤による酸化のカップリングを試みたが、最終目的とする dihydrofoline (29) または相当するビフェニルエーテル体は得られなかった。

Schwartzing らのこの合成法は結果的には目的を達しなかったが、生合成的合成法として興味深く、さらに再検討に値すると思われる。

2.3. 光アリールカップリングによるラクトン環合成の試み¹⁵⁾ アリールハライドの光反応による分子間あるいは分子内カップリングが数多く報告されている¹⁶⁾。分子内では 6 員環形成例が多く、aporphine アルカロイ

Fig. 6

ド合成などにはかなり応用されている¹⁷⁾。そこで本法による 12 あるいは 14 員環ラクトン合成を試みた。エステル (30) および (31) について種々の溶媒中光反応を行なったが、脱プロム体を生成するのみで目的とするラクトン (32~34) は得られず、本法による大環状化合物合成の困難さを示した。

3. イソペレチエリンとアリールアルデヒドとの Mannich 反応

生合成的なキノリチジン合成として 図 3 の a, b 2 つのルートが提案され、実際それに沿って合成が行なわれた。両ルートを比較すると、原料合成の容易さ、イソペレチエリンが種々のアルカロイドの生合成前駆体であること、さらに *trans*-および *cis*-キノリチジン生成の可能性などの点から a ルートの Mannich 反応による合成法が b ルートのそれより優れていると考えられる。しかし 2.1. で述べたように本 Mannich 反応の立体選択性は不明である。そこでアルカロイド合成のために *trans*-および *cis*-キノリチジンをそれぞれ立体選択的に得る目的で本反応の検討した。

3.1. イソペレチエリンの改良合成¹⁸⁾ イソペレチエリン (8) はこれまで数多く合成されている¹⁹⁾が、図 7 の上段に示した α -ピコリン (35) を出発原料とする Büchi らの方法²⁰⁾が最も標準的合成法と思われる。しかし追試の結果 (37) から (8) へのクロム酸酸化が円滑に進まず (8) の中に (37) が混入し、両者の分離は困難であった。(37) が (8) に混在すると上記 Mannich 反応で (37) がアルデヒドと反応してオキサチン (40) を生成する²²⁾。そこで常識的な改良法であるが、ケタール化によりケトンを保護した後接触還元、次いで脱ケタール化の過程を経て純粋な (8) を高収率で得ることができた。

Fig. 7

3.2. Mannich 反応の検討²¹⁾ (8) と 3-メトキシベンズアルデヒド (41) とをカセイソーダ水溶液中 Mannich 反応を行ない、*trans*-キノリチジン (42) および *cis*-キノリチジン (43) を 1:6 の比率で得た。一方

同一条件下 3-ヒドロキシベンズアルデヒド (44) との反応では *trans* 体 (45) を一方的に与えた。この結果を 2.1. で述べた金子-Wróbel の結果とを合わせ考察すると、アルカリ水溶液に可溶なフェノール性水酸基をもつアルデヒドは *trans* 体を与え、不溶なアルデヒドは主に *cis* 体を与えていることが明らかとなり、原料アルデヒドの溶解度が立体選択性に大きく関与しているものと推測される。そこで (41) と (8) をセカイソーダ水溶液の存在下メタノール溶液中反応を行なったところ、予想通り (42) と (43) の生成比は 6:1 となり、*trans* 体が多く生成した。しかしこの反応を時間の経過と共に追跡すると、反応初期には *cis* 体が *trans* 体に比較して圧倒的に多く生成しているが時間の経過と共に *trans* 体が多くなって行くことが判明した。すなわち本反応ではまず *cis*-キノリチジンが主に生成し、次いでそれが *trans* 体に異性化して行くものと思われる。事実 Mannich 反応と同一条件下 *cis* 体 (43,46) はそれぞれ *trans* 体 (42,45) へと異性化して行き、両者間に平衡の存在することが判明した。従って *trans* 体および *cis* 体の生成比は、用いる原料・生成物の溶解度、溶媒、反応時間等に依存するわけで、適当な条件を選べば *cis*, *trans* 体をそれぞれ立体選択的に得ることができる。なお本 Mannich 反応は酸性条件下では全く進行しなかった。

Fig. 8

アルカリ性における Mannich 反応機構の研究は少ないが、Cumming らはジメチルアミン、ホルムアルデヒドおよびシクロヘキサノンの反応について 図 9 の反応

Fig. 9

機構を提唱している²²⁾。

Cumming らの反応機構は従えば 図 10 に示したように *trans* 体が直ちに生成することになり上記の実験事実と合致しないので 図 11 に示した機構を推定している。すなわちカルビノールアミン (47) を経由して生成したイミニウム塩 (48a) の C=N⁺ 結合にアセトニル基が立体障害の少ない *re* 面から攻撃して不安定な立体配座の *trans* 体 (49) を経て *cis* 体 (50) が生成する。一方 (48a) の環反転した不安定なイミニウム塩 (48b) から *cis* 体 (51) を経て *trans* 体 (52) が生成する。(51) は (48a) の *si* 面からの攻撃により直接生成する可能性もある。いずれにしても (48a) の *re* 面攻撃が優先して *cis* 体 (50) が主に生成する。(50) は retro-Michael 反応により α , β -不飽和ケトン (53) を生成し、さらに Michael 反応により閉環して (52) に異性化する。(52) から (50) への逆反応も起こり、結局 (50) および (52) は平衡に達する。

Fig. 10

Fig. 11

3.3. Wróbel らによる研究²³⁾ 種々のアリールアルデヒドとイソペレチリンとの Mannich 反応を行ない、アルデヒド基のオルト位にかさ高い置換基または電子吸引基の存在は反応を遅延し、電子供与基の存在は

反応を促進することを観察し、図 12 のような反応機構を提出している。得られたキノリチジンの立体配座の研究から、筆者らと同様、熱力学的に制御された反応では主に *trans* 体を与え、速度論的に制御された反応では *cis* 体の生成比が増大し、*cis* 体は *trans* 体へと平衡に達するまで異性化すると報告している。

Fig. 12

3.4. Schwarting らによる研究²⁴⁾ 発芽一週間以内の *H. salicifolia* からアルカロイド (54) および (55) が単離され、(15) の存在が確認された^{24,25,26)}。これらの構造を合成的に証明する目的から Schwarting らも Mannich 反応を検討している。2.1. で述べた Wróbel らの方法に従って (8) と (14) との反応で *trans* 体 (15) を得たが、反応の初期には *cis* 体 (56) が主に生成し、時間の経過と共にほとんど消失して *trans* 体 (15) となることを見出した。この反応及び後処理を 0° で行なって (56) を 38% で得ている。(56) から (15) への異性化の中間体として (57a) または (57b) を推定している。(15) の sodium tetraphenylborate を NaBH₄ 還元して (54) および (58) を得ているが (54) は副成績体であった。一方 (56) を 0° で NaBH₄ 還元して (55) および (59) を 1.3 : 1 の生成比で得た。また (56) の L-selectride 還元により (55) を 64.5% で得ている。ここに合成した (15), (54) および (55) をそれぞれ天然品と同定している。

Fig. 13

以上、3 研究グループがそれぞれ独立に、しかもほとんど同じ時点で本 Mannich 反応を検討して *cis*-キノリ

チジンが速度論的に制御された生成物であり、*trans* 体と平衡に達するという同一の結論に到達している。

4. ビフェニルエーテル型アルカロイドの全合成

第2章で述べたように、ミソハギ科アルカロイドの合成に際して最終段階で芳香環同志を結合する試みは失敗に終わっている。そこでヒドロキシカルボン酸からのラクトン環形成を最終工程とするアルカロイドの全合成を試みた。

4.1. (±)-decaline の合成²⁷⁾ ビフェニルエーテル-*trans*-キノリチジン型の代表的なアルカロイドである decaline²⁸⁾ を合成の第1目標に選んだ。

trans-キノリチジンを合成する必要から、フェノール性水酸基をもつ 6-ブロムイソバニリン (60) を出発原料としてカセイソーダ水溶液中 (8) と縮合して予想通り *trans*-キノリチジン (61) を一方向的に得た。次いでジメチル硫酸で処理して O-メチル化体 (62) に通算 76% で誘導した。アルカロイド合成のために (62) を立体選択的に axial アルコールへ還元する必要がある。そこで立体障害のないシクロヘキサノン類から立体選択的に axial アルコールを与えることで知られている Henbest 試薬²⁹⁾ (IrCl₃·HCl-(MeO)₃P-*iso* PrOH) を用いて (62) を還元したところ 84% の収率で期待する axial 体 (63) および equatorial 体 (64) を 9 : 1 の生成比で得ることができた。なお NaBH₄ 還元によると両者の生成比は 3 : 7 であった。次いで (63) のアセチル化体 (65) とエステル (67) との Ullmann 反応をピリジン中酸化銅および炭酸カリの存在下で行ない 34% の収率でビフェニルエーテル (68) が脱ブロム体 (69) と共に生成した。アルコール (63) を用いる Ullmann 反応は進行しなかった。(68) のアルカリ加水分解によって生成したカルボン酸 (70) は IR スペクトルで 2460 (N⁺H) および 1578 cm⁻¹ (CO₂⁻) に吸収を示すことから zwitterion 構造をとっていることが判明した。

先に Ferris はアルカロイドの構造決定の際、dimethyldecodone を加水分解して得たカルボン酸を塩化チオニルとクロロホルム中加熱して dimethyldecodone を収率 18% で部分合成している³⁰⁾。これにならい (70) のラクトン化を試みたが目的物をわずかに 3% の収率で得たに過ぎなかった。そこで分子間反応を避けるために、(70) のベンゼン高希釈溶液を *p*-トルエンスルホン酸 (*p*-TsOH) の存在下連続脱水しながら加熱ラクトン化して目的とする (±)-decaline (4) を 55% の収率で得ることができた。合成品 (4) は天然の decaline と同定

し、ここにミソハギ科アルカロイドの全合成に成功した。(60)からの通算収率は10.7%であった。

NMR スペクトルでは(4)のD環上の4個のプロトンは6.45 (d-d, $J=8.5; 2.5$ Hz), 6.90 (d-d, $J=8.5; 2.0$ Hz), 7.15 (d-d, $J=8.5; 2.5$ Hz) および 7.28 ppm (d-d, $J=8.5; 2.0$ Hz) に現われた。これはD環が決して自由回転していないという事実をよく支持している。

Fig. 14

4.2. Wróbel らによる (±)-decaline の合成³¹⁾

Wróbel らもほとんど同じ頃に (±)-decaline の全合成に成功している。筆者らの方法と酷似しているが、ビフェニルエーテル結合を形成した後 Mannich 反応を行っていることと、接触還元によって立体選択的に axial アルコールを生成している点が異なっている。

6-ブロムベラトラルデヒド (71) とエステル (72) とを無溶媒で銅粉および炭酸カリの存在下 Ullmann 反応を行ないビフェニルエーテル (73) を 65% で得、次いで (8) との Mannich 反応で収率 40% でキノリチジン (74) を *cis* および *trans* 体の混合物として得ている。(74) をジメチル硫酸でケトエステル (75) に誘導して両異性体を分離している。また 4.1. の筆者らと同様な方法で (60) から (61) および (62) を経由してさらに (72) との Ullmann 反応によって (75) を別途合成している。この際に Mannich 反応で (61) に対応する *cis* 体も単離しているが、恐らく筆者らとの反応条件の相違に起因するものと思われる。次いで (75) を酸化白金を用いて接触還元を行ない 4:1 の生成比で目的の axial アルコール (76) および equatorial アルコール (77) を得ているが、両者の生成比は触媒の活性度に左右される

と報告している。(76) をアルカリ加水分解して (70) とした後クロホルム中塩化チオニルの存在下ラクトン化し約 5% の収率で (±)-decaline (4) を得ている。

Fig. 15

4.3. (±)-vertaline の合成³²⁾ vertaline²⁸⁾ (5)

は decaline の C_{10} -エピマーであり、*cis*-キノリチジン型の代表的なアルカロイドである。4.1. の場合とは逆に *cis*-キノリチジン合成の必要から、フェノール性水酸基をもたないアルデヒドとして (71) を選び (8) とカセイソーダ水溶液-テトラヒドロフラン (THF)-メタノ

Fig. 16

ール中での Mannich 反応により 42% の収率で *cis* 体 (78) および *trans* 体 (62) を 3:2 の比で得た。さらに *cis* 体の生成比を向上させるため、カセイソーダ水溶液-THF 中で二層反応を行なうと (78) および (62) が 5:2 の比で収率 73% で生成した。(78) をメタノール中 NaBH_4 還元して 3:1 の比で目的のアルコール (79) およびそのエピマー (80) に導いた。以下 decaline 合成に準拠して 図 16 に示したように (79) から (81), (83) および (84) を経て *p*-TsOH を用いるラクトン化によって収率 46% で (±)-vertaline (5) を全合成した。

Corey らは 2-pyridyldisulfide を用いるラクトン合成法を天然 vertaline の加水分解により生成したカルボン酸に応用して収率 67% で vertaline を部分合成している³³⁾。

以上の 4.1., 4.2. および 4.3. の合成法はビフェニルエーテル型ミソハギ科アルカロイドの一般合成法になろうと思っている。

4.4. 2-epidecaline および 2-epivertaline の合成の試み³⁴⁾ ラクトン系ミソハギ科アルカロイドの C₂-O 結合は例外なくすべて axial であるが, decaline および vertaline において, この結合が equatorial 配位した 2-エピマー体 (85,86) はいずれも Dreiding モデルによると環形成にそれほど不都合はないように思われた。そこで非天然型の 2-エピマー体の合成を検討した。(66) および (82) からそれぞれ誘導したカルボン酸 (87) および (88) を decaline や vertaline の合成の場合と同一の反応条件でラクトン化を試みたが, 期待する (85) および (86) は全く生成せず, 二量体であるジラク

トンを得るのみで, 2-エピマー体のラクトン化の困難さを示唆した。

3.4. に述べたようにミソハギ科植物からアルコール (54) および (55) が単離されたが, 対応する 2-エピマー (58) および (59) の存在は知られていない。ラクトン環形成の見地からみると真に合目的に (54) および (55) が立体選択的に生成されているわけで, 自然界における営みの妙を強く感じている。

Fig. 17

4.5. ミソハギ科アルカロイドの分類³⁵⁾ これまで単離された多数のラクトン系ミソハギ科アルカロイドは, いずれも式 (89) のもつ 2 個の芳香環が酸化的カップリングによってビフェニルあるいはビフェニルエーテルを形成した構造式で示され, 表 1 のように分類することができる。表中の a は桂皮酸部の二重結合の存在, b はアルコール性水酸基の存在, またカッコの中の数字はメトキシル基の数を示している。(89) 式にみられるように, 少なくとも 1 個のメトキシル基は必ず C 環の 4'' 位に, そして第 2 のメトキシル基は例外なく 3'' 位に存在している。この分類は (54) および (55) が天然から

Table 1 Classification of Lactonic Lythraceae Alkaloids¹⁾

	Coupling Position	Stereochemistry of Quinolizidine	
		<i>trans</i> (C ₁₀ ◀ H)	<i>cis</i> (C ₁₀ — H)
Biphenyl-type	6''—3'	Decinine (2) Lythrine (2) ^a Lyfoline (1) ^a Lythridine (2) ^b (Sinine)	Decamine (2) Cryogenine (2) ^a (Vertine) — Heimidine (2) ^b
	2''—3'	Decodine (1) — Nesodine (2) ^a Dehydrodecodine (1) ^a	Dihydroverticillatine (1) Lagerstroemine (2) Sinicuichene (2) ^a Verticillatine (1) ^a
Biphenyl Ether-type	6''—4' (O)	Decaline (2) Desmethyldcaline (1)	Vertaline (2) Desmethylvertaline (1)
	2''—4' (O)	—	—

1) The number of methoxyl group is given by the number in parentheses. The presence of the double bond and the alcoholic hydroxyl group in the cinnamate moiety is indicated in a and b, respectively. The coupling position should be referred to Fig. 18.

単離されたことと相まって生合成的にも興味深いものがある。また表1の分類表には空欄がみられるが、これらに相当するアルカロイドが将来単離される可能性を示唆している。

Fig. 18

なお表1以外にラクトン系アルカロイド heimine が単離されているが、その構造は今のところ決定されていない。

4.6. (±)-desmethyldcaline の合成³⁵⁾ desmethyldcaline³⁵⁾ (90) は decaline (4) と共に *D. verticillatus* から単離されたアルカロイドであり、O-メチル化により decaline を与える事実と生合成を考慮してその構造が推定されたが、水酸基の位置が 4''-あるいは 5''-位のいずれであるかは確定していない。表1の分類表に従えば (90) の構造が正しいことになるが、その確証を得るために本アルカロイドを合成した。

(61) の O-ベンジル体 (91) を出発原料として、decaline 合成に準拠してカルボン酸 (97) に誘導した。(97) を *p*-TsOH を用いてラクトン化すると、同時に脱ベン

Fig. 19

ジル化を起こしてラクトン体 (90) を一挙に得ることができた。(90) はジアゾメタンで O-メチル化すると (±)-decaline (4) を与えた。しかし天然の desmethyldcaline は今のところ入手できず、(90) を天然品と比較同定には至っていない。

4.7. lagerine の構造 lagerine は *Lagerstroemia indica* L. (サルスベリ) から単離されたアルカロイドで (98) の構造式が提出されている³⁷⁾。この構造式にはキノリチジン環の置換している C 環に *p*-メトキシル基をもたず、表1の分類に合致しない例外的な構造であり、また13員環ラクTONの唯一の例である。この例外的な構造式に疑問を持ち、本アルカロイドの構造を合成的に解明する目的で、まづ提出構造化合物の合成を試みた。

Fig. 20

o-バニリン (99) と (8) とのカセイソーダ水溶液中での Mannich 反応により、*trans* 体 (100) およびヘミアセタール体 (101) を 1:3 の生成比で得た。(101) は (100) に対応する *cis* 体がヘミアセタール構造をとったものであるが、(101) のキノリチジン環は *trans* である。(101) はエーテル環形成のためベンゼン環が必然的に axial 配位となり、図11の (49) 式のような立体配座をとるわけである。従って (101) が 2-ケトキノリチジン構造になるとキノリチジン環は *cis* になる。たとえば、(101) をアセチル化すると、ヘミアセタール結合が切れ、フェノール性水酸基がアセチル化された *cis*-2-ケトキノリチジン体を生成する。

(100) と (101) の間の平衡は (101) に片寄っており、(100) はアルカリ条件下で容易に (101) へ異性化する。

(101) を NaBH₄ 還元してアルコール (102) およびそのエピマー (103) を約 3:1 の比で得た。(102) からアセチル化および部分加水分解の過程を経て (104) に誘導し、さらにエステル (106) との Ullmann 反応によって目的のビフェニルエーテル (107) を収率 29% で得たが、同時に、異性化して *trans*-キノリチジンになったビフェニルエーテル (108) を 60% で生成した。(108) の生成は、(104) においてオルト位に水酸基が存在する

ために Ullmann 反応条件下アルカリによって 図 22 に示したように, (104) が (110) を経て equatorial 水酸基をもつ *trans*-キノリチジン (111) に異性化し, これが Ullmann 反応を起こした結果と推定される。事実, 少量ながら Ullmann 反応成績体から (111) が単離された。(108) は *trans* 体 (100) から (111) を経て別途合成してその構造を確認した。(107) のアルカリ加水分解によって生成したカルボン酸は *p*-TsOH と加熱して脱ベンジル化を伴うラクトン化により (98) を 34% で与えた。(98) は天然の lagerine と IR, PMR, UV, Mass, tlc で明らかに相違していた。ここに lagerine の提出構造式は誤りであることが判明した³⁸⁾。

Fig. 21

Fig. 22

4.8. methylagerine の構造と合成³⁹⁾ lagerine を *O*-メチル化して得られる methylagerine は筆者らによって日本産サルズベリから単離できたが, そのマススペクトルは構造既知の vertaline (5) のそれとほとんど同一で, 両アルカロイドの PMR スペクトルにおいても芳香環プロトン吸収領域を除いて酷似している。vertaline の D 環上の H-2',3' は 7.39 ppm に幅広い singlet に, H-5',6' は 7.04, 6.58 ppm に微細構造をもつ AB-quartet ($J=8$ Hz) に現われている。このことは vertaline

も decaline と同様, その D 環は自由回転していないという一つの支持データを提出している。一方 C 環上のプロトンは 2 本の singlet として現われている。さて methylagerine の PMR スペクトルにおいて, D 環に由来するシグナルは vertaline の場合と全く同一のパターンを示すのに対し, C 環上のプロトンは鋭い AB-quartet ($J=8$ Hz) に現われている。すなわち methylagerine の C 環上のプロトンは互にオルト位にあることを指示している。これを 表 1 の分類と合わせて考慮すると, methylagerine の構造は (112) と推定される。この推定構造を確認するため (±)-methylagerine の合成を試みた。

Fig. 23

合成経路を 図 24 に示したが, 2-ブロムベトラルデヒド (113) を出発原料として vertaline 合成法に準拠して行なった。ここに合成した (112) は天然の methylagerine と同定され, methylagerine の構造が (112) であることが解明された。

Fig. 24

4.9. (±)-lagerine の合成⁴⁰⁾ さて methylagerine の構造が決定したことから, lagerine の構造は

(112) のもつ2個のメトキシル基のいずれかが水酸基の構造であるが、表1の分類を考慮すると、水酸基は(122)式のようにC-6'位に存在するものと推測される。これを証明するために(±)-lagerineの合成を試みた。

図25に示したルートに従って、ベンジルエーテル(123)から出発して(122)を合成し、天然のlagerineと同一した結果、lagerineの構造(122)は合成的に確定された。

Fig. 25

以上、lagerine および methylagerine の構造が確定したことと先の表1中のビフェニルエーテル型アルカロイドの項は表2のように増補される。

5. ビフェニル型アルカロイドの全合成

ビフェニル結合生成の Ullmann 反応はビフェニルエーテル結合生成のそれより苛酷な条件を必要とするので、まずビフェニル体の合成、次いでキノリチジン環の形成、ラクトン化を経由するビフェニル型アルカロイドの合成を計画した。

5.1. (±)-methyldecinine の合成¹¹⁾ 最初に trans-キノリチジン型の代表的アルカロイド decinine¹²⁾ (6) の O-メチル体 methyldecinine (132) を合成した。

反応活性なブロマイド (71) と2倍モル相当のブロムエステル (133) とを銅粉の存在下無溶媒で 250° 加熱による Ullmann 反応を行なったところ、目的とするビフェニルエステル (134) を収率 22% で生成したが、他にジアルデヒド (135)、フルオレノン (136) および (137) がそれぞれ 17, 15, 2.2% で副生した。(136) および (137) はそれぞれ対応するビフェニル体 (134) および (135) を經由して生成したものと推定される。事実、(134) およ

Fig. 26

Table 2 Classification of Biphenyl Ether-type Alkaloids¹⁾

Coupling Position	Stereochemistry of Quinolizidine	
	<i>trans</i> (C ₁₀ ◀ H)	<i>cis</i> (C ₁₀ — H)
Biphenyl Ether-type	6''—4' (O)	Decaline (2) Desmethyldcaline (1)
	2''—4' (O)	— —
		Vertaline (2) Desmethylvertaline (1)
		Lagerine (1) Methylagerine (2)

1) This table is supplementary to Table 1.

び (135) を上記 Ullmann 反応と同一条件下で加熱すると、それぞれ (136) および (137) を与えた。

カセイソーダ水溶液中 (134) と (8) との Mannich 反応では、エステル基は加水分解されて立体選択的に *trans* 体 (138) のみを収率 75% で生成した。(138) を Henbest 試薬で還元すると、イソプロピルエステル化を伴い axial アルコール (139) および equatorial 体 (140) が 5 : 1 の比で生成した。なお還元中エステル化されなかった還元成績体は、改めてイソプロピルエステル化して (139) および (140) に分離した。(139) から誘導したカルボン酸 (141) は *p*-TsOH の存在下ラクトン化し、収率 82% で (±)-methyldecinine (132) を得た。本品は天然の decinine から誘導した methyldecinine と同定した。

23° における (139) の PMR スペクトルにおいて、イソプロピル基に含まれるメチルは 2 つの doublet として、また芳香環上の 3 個のメトキシル基は 5 本の singlet として現われた事実に基いて、(139) は 図 27 に示した (A), (B) 2 種のアトロプ異性体の混合物と推測される。そこで種々の温度下における PMR スペクトルを測定したところ、60° ではイソプロピル基に含まれるメチルは 1 つの doublet に、メトキシル基は 3 本の singlet に現われてアトロプ異性現象は消失した。equatorial アルコール (140) においても同様、アトロプ異性現象は 80° で消失した。ケトン (138) およびカルボン酸 (141) にもアトロプ異性現象が観察されたが、(134) では見られなかった。ラクトン (132) は、その PMR スペクトルから 2 種の可能なアトロプ異性体の内の 1 種であることが確かめられた。(141) のラクトン化によって (132) のみが生成し、そのアトロプ異性体は生成しなかった。(139) において比較的低温でアトロプ異性現象が消失することと、ラクトン化が高収率であることを考慮すると、ラク

トン化反応中 (141) の異性現象が消失し、安定な天然型アトロプ異性体 (132) のみを選択的に生成したものと推定される。

5.2. Loev らによる (±)-methyldecinine の合成⁽⁴³⁾ Loev らもほとんど同じ時期に (±)-methyldecinine の合成に成功した。合成ルートは 5.1. とほとんど変わらない。ヨードエステル (142) と (71) との Ullmann 反応で収率 30% でビフェニル (143) を合成、次いで、Mannich 反応により (138) に誘導した後、Henbest 試薬で還元して 9 : 1 の比で axial アルコール (139) を得、その加水分解成績体 (141) をメタンスルホン酸の存在下ラクトン化して (±)-methyldecinine (132) を (138) から通算 35% の収率で合成した。

Fig. 28

Loev らは (142) の *p*-メトキシル基にかえてベンジルオキシあるいはアセトキシル基を導入したエステルでは、Ullmann 反応は全く進行しなかったと報告しているが、筆者らも methyldecinine 合成の際、(133) について同様な経験をしている。

5.3. Loev らによる (±)-decinine の合成⁽⁴⁴⁾ decinine (6) を合成するには、methyldecinine の合成原料 (133) または (142) のもつ *p*-メトキシル基にかえて適当な保護基をもつ *p*-水酸基を導入した誘導体を用いる必要がある。Loev らは mesylate (144) を原料に用いてこの問題を解決している。

(144) と (71) との Ullmann 反応によって収率 40% で得たビフェニル (145) と (8) とのカセイソーダ水溶液中における Mannich 反応は進行せず、mesyl 基及びエステルの加水分解によってヘミアセタール (146) を生成したに過ぎなかった。そこで (145) をチオケタール化、加水分解、ベンジル化および脱チオケタール化の過程を経て (147) に誘導した。(147) は (8) と水酸化カルシウム存在下の Mannich 反応により収率 5% でケト酸 (148) を生成した。一方 (145) と (8) との水酸化カルシウム存在下の Mannich 反応では収率 20% で (149) が得られた。(149) は Henbest 試薬で還元して 80% で axial アルコール (150) を、さらに加水分解およびラクトン化の過程を経て収率 40% で (±)-decinine (6) を合成した。

Fig. 27

然の decinine と同定した。なお (148) から同様の経路により (6) を得ている。

Fig. 29

5.4. (±)-methyldecamine の合成⁴⁵⁾ *cis*-キノリチジン型の代表的アルカロイド decamine⁴²⁾ (7) の O-メチル体 methyldecamine (152) の合成には Mannich 反応により *cis*-キノリチジンを選択的に得る必要がある。先の methyldecinine (132) の合成の場合, (134) が Mannich 反応の条件下で容易に加水分解されてアルカリ易溶となるために, 熱力学的に安定な *trans*-キノリチジン (138) を立体選択的に与えた訳である。種々の溶媒系でこの反応を試みたが *cis*-キノリチジン体の単離は不成功に終わった。そこで Mannich 反応条件下で加水分解を受けず, しかも後の工程でカルボン酸を与える官能基としてアミド基を選んだ。

(134) から誘導した酸塩化物物をジメチルアミンと反応させてアミド (153) に導いた。(153) と (8) との Mannich 反応で, カセイソーダ水溶液の存在下, THF 中では *cis* 体 (154) および *trans* 体 (155) の生成比は 3:2, ベンゼン-THF 中では 6:1 で収率 46% で目的の *cis*-キノリチジン体を得た。(154) を NaBH₄ 還元してアルコール体に誘導したが, 異性体の分離が困難なために, アセチル化の後 2 種の異性体 (156) および (157) に分離した。(156) から加水分解および *p*-TsOH を用いるラクトン化を経て (±)-methyldecamine (152) を合成した。

Fig. 30

6. その他

6.1. Schwarting らによる (±)-dihydroabresoline の合成⁴⁶⁾ Schwarting らは *H. salicifolia* から abresoline (159) を単離し, その構造を決定した。(159) の発見はミソハギ科アルカロイドの生合成において, エステル結合形成あるいは芳香環同志の結合形成のいずれが先行するかという生合成ステップの疑問に一つの示唆を与えているように思われる。ただし (159) がカップリングして生成するラクトンアルカロイドは今のところ単離されていない。(159) の構造証明のために, その dihydro 体 (160) を合成している。

ベンジルエーテル (23) を NaBH₄ 還元して得たアルコール体を直ちに methyl benzyloxyferulate とエステル交換した後, 異性体を分離して axial 体 (161) を得た。(161) の接触還元によって (±)-dihydroabresoline (160) を得て (159) のジヒドロ体と同定した。

Fig. 31

6.2. キノリチジン類の立体配座^{23,24,47)} これまで合成してきた 4-アリール-2-ケトキノリチジンおよび 4-アリール-2-ヒドロキシキノリチジン類の立体配座を PMR, CMR, UV および IR スペクトルにより検討した結果, *trans*-キノリチジン型の立体配座は (162-164) で示されることが判明した。一方 *cis*-キノリチジン型の 2-ケト体は, (165a) よりむしろ (165b) が優位立体配座と思われる。UV スペクトルにおいて, *cis* 体には 285~340 nm に極大もしくは shoulder の吸収が認められるが, *trans* 体には対応する吸収がない。この原因は (165b) に示したようなカルボニルと芳香環との相互作用によるものと推定される。一方 IR スペクトルにおいて, *cis* 体のケトンの吸収は対応する *trans* 体のそれよりも常に 5~10 cm⁻¹ 低波数に現われるが⁴⁷⁾, これも (165b) にみられる相互作用の結果と考えられる。(164) に対応する *cis* 体のアルコールは (166) の立体配座で示されるが, (166) のエピマーは (167a) よりも (167b) が優位立体配座で, 水酸基は equatorial, 芳香環は axial に配位している。(167) から誘導される *cis* 型アルカロイドにおいては, C₂-O 結合は axial, 芳香環は equatorial 配位しており, ラクトン環を形成すると逆に (167a) 型の立体配座が (167b) 型よりも優位になるのである。

Fig. 32

7. おわりに

以上筆者らの研究を中心に述べてきたが, 幸運にも初期の目的であった 4 型のアルカロイドのすべてを合成することができた。これまでに成功した合成法は, いずれも最終工程はラクトン化である。アルカロイドのビフェニルエーテルやビフェニル部には不整因子があるが, ラ

クトン化によって生成する化合物はいずれも天然と同じ立体配置をもつ単一化合物であった。これは天然物が安定型をとっていることを示唆するもので, 合成上真に幸運であったといえよう。最近錯体を用いるビフェニル結合形成による大環状化合物の合成が報告された⁴⁸⁾が, 2 章で述べた酸化的カップリングあるいはアリールハライドのアリールカップリングによるラクトン環生成を経るアルカロイド合成の可能性も大きいと思っている。

筆者らの用いた *p*-TsOH によるラクトン化はミソハギ科アルカロイド合成に限れば一応の成果を挙げたと思うが, Corey ら⁴⁹⁾, Masamune ら⁵⁰⁾, 向山ら⁵¹⁾による新しいラクトン環合成法の開発のあることをここに付記したい。

さらに *cis* 二重結合を含む lythrine (2) および cryogenine (1) ならびにアルコール性水酸基を有する lythridine (168) および heimidine (169) などの合成が目下進行中である。

Fig. 33

本稿を終るに当り, 終始ご指導を仰ぎさらに本稿のご校閲を賜りました荒田義雄教授(金沢大学)に深謝します。終始深い関心を寄せられご鞭撻賜りました堀井善一教授(城西大学)に深謝します。また数多くのアルカロイド標品を恵与された J.P. Ferris 教授(米国, Rensselaer Polytechnic Institute)に深謝します。本稿中に述べた筆者らの研究は金沢大学薬学部薬品製造化学教室で行なわれたもので, 小川信男, 佐々博紀, 清水憲治, 田中憲一, 亀井道枝, ならびに 4 年特別実習生の諸氏の努力の成果である。ここに記して心から感謝します。また元素分析および各種スペクトルを測定戴いた板谷芳京講師始め金沢大学薬学部中央分析室の方々に感謝します。(昭和 51 年 11 月 1 日受理)

文 献

- 1) R.N. Blomster, A.E. Schwarting, J.M. Bobbitt, *Lloydia*, **27**, 15 (1964); B. Douglas, J.L. Kirkpatrick, R.F. Raffauf, O. Ribeiro, J.A. Weisbach, *ibid.*, **27**, 25 (1964)

- 2) Gougeon, Laumonier, *J. Pharm. Chim.*, **17**, 397 (1918)
- 3) H.R. Kaplan, R.E. Wolke, M.H. Malone, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1385 (1967)
- 4) J.P. Ferris, *J. Org. Chem.*, **27**, 2985 (1962)
- 5) J.P. Ferris, C.B. Boyce, R.C. Briner, U. Weiss, I.H. Qureshi, N.E. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2963 (1971) and references therein
- 6) E. Fujita, Y. Saeki, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1973**, 306 and references therein
- 7) 藤田栄一, フェルマシア, **9**, 599 (1973)
- 8) H. Wright, J. Clardy, J.P. Ferris, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6467 (1973)
- 9) E. Fujita, K. Fuji, "International Review of Science Organic Chemistry Series Two", Vol. 9, 119 (1976), ed. K. Wiesner, Butterworths
- 10) J.P. Ferris, C.B. Boyce, R.C. Briner, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 5129
- 11) S.H. Koo, R.N. Gupta, I.D. Spenser, J.T. Wrobel, *Chem. Commun.*, **1970**, 396
- 12) T. Matsunaga, I. Kawasaki, T. Kaneko, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 2471
- 13) J.T. Wróbel, W.M. Gotlebiewski, *Rocz. Chem.*, **45**, 705 (1971)
- 14) J.P. Rosazza, J.M. Bobbitt, A.E. Schwarting, *J. Org. Chem.*, **35**, 2564 (1970)
- 15) M. Hanaoka, K. Kashu, S. Fujita, Z. Horii, Unpublished Data
- 16) 佐藤武雄, 有合化, **27**, 715 (1969)
- 17) S.M. Kupchan, J.L. Moniot, R.M. Kanojia, J.B. O'Brien, *J. Org. Chem.*, **36**, 2413 (1971)
- 18) 花岡美代次, 小川信男, 荒田義雄, 薬誌, **94**, 531 (1974)
- 19) (18) に引用された文献参照
- 20) J. Büchi, F. Kracher, G. Schmidt, *Helv. Chim. Acta*, **45**, 729 (1962)
- 21) M. Hanaoka, N. Ogawa, K. Shimi zu, Y. Arata, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **23**, 1573 (1975)
- 22) T.F. Cumming, J.R. Shelton, *J. Org. Chem.*, **25**, 419 (1960)
- 23) J.T. Wróbel, W.M. Gotlebiewski, *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.*, **23**, 593 (1975)
- 24) A. Rother, A.E. Schwarting, *Lloydia*, **38**, 477 (1975)
- 25) A. Rother, A.E. Schwarting, *Experientia*, **30**, 22 (1974)
- 26) R.H. Dobberstein, J.M. Edwards, A.E. Schwarting, *Phytochemistry*, **14**, 1769 (1975)
- 27) M. Hanaoka, N. Ogawa, Y. Arata, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2355; Idem, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **23**, 2140 (1975)
- 28) J.P. Ferris, R.C. Briner, C.B. Boyce, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2953 (1971)
- 29) H.B. Henbest, T.B. Mitchel, *J. Chem. Soc. (C)*, **1970**, 785
- 30) J.P. Ferris, *J. Org. Chem.*, **28**, 817 (1963)
- 31) J.T. Wróbel, W.M. Gotlebiewski, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4293; Idem, *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.*, **23**, 601 (1975)
- 32) M. Hanaoka, N. Ogawa, Y. Arata, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **22**, 973 (1974); Idem, *ibid.*, **24**, 1045 (1976)
- 33) E.J. Corey, K.C. Nicolaou, L.S. Melvin, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 654 (1975)
- 34) 花岡美代次, 清水憲治, 村田正代, 荒田義雄, 日本薬学会第96年会講演要旨集, II-219 (1975), 名古屋
- 35) 花岡美代次, 小川信男, 佐々博紀, 堀伸子, 示沢千恵子, 清水憲治, 荒田義雄, 第18回天然有機化合物討論会講演要旨集, 195 (1974), 京都
- 36) M. Hanaoka, N. Ogawa, Y. Arata, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **22**, 1945 (1974)
- 37) J.P. Ferris, R.C. Briner, C.B. Boyce, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2958 (1971)
- 38) M. Hanaoka, N. Hori, N. Ogawa, Y. Arata, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **22**, 1684 (1974)
- 39) M. Hanaoka, H. Sassa, N. Ogawa, Y. Arata, J.P. Ferris, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2533
- 40) M. Hanaoka, M. Kamei, Y. Arata, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **23**, 2191 (1975)
- 41) M. Hanaoka, H. Sassa, C. Shimezawa, Y. Arata, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **22**, 1216 (1974); Idem, *ibid.*, **23**, 2478 (1975)
- 42) J.P. Ferris, C.B. Boyce, R.C. Briner, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2942 (1971)
- 43) B. Loev, I. Lantos, H.V. Hoeven, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 1101
- 44) I. Lantos, B. Loev, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2011
- 45) M. Hanaoka, K. Tanaka, Y. Arata, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **24**, 2272 (1976)
- 46) R.B. Horhammer, A.E. Schwarting, J.M. Edwards, *J. Org. Chem.*, **40**, 656 (1975)
- 47) 花岡美代次, 清水憲治, 荒田義雄, 日本薬学会北陸支部第41回例会講演要旨集, 1 (1975), 富山
- 48) M.F. Semmelhack, L.S. Ryonon, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3873 (1975)
- 49) E.J. Corey, K.C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5614 (1974)
- 50) S. Masamune, S. Kamata, W. Schilling, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3515 (1975)
- 51) T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chemistry Lett.*, **1976**, 49