エリスリナおよび関連アルカロイドの合成

佐 野 武 弘*・津 田 喜 典**

Syntheses of Erythrina and Related Alkaloids.

Takehiro SANO* and Yoshisuke TSUDA**

This article describes the synthetic studies of Erythrina and related alkaloids including i) construction of erythrinan and homoerythrinan skeletons, ii) total syntheses of erythrinan alkaloids, iii) total syntheses of homoerythrinan alkaloids, and iv) syntheses of non-benzenoid erythrinan skeletons.

1. 緒 論

マメ科 Erythrina 属植物より得られるエリスリナルカロイドは、経口投与でクラーレ様の筋弛緩作用を示すことで注目されている。エリスリナルカロイドの基本骨格は hydroindole 環と tetrahydroisoquinoline 環が一つのスピロ炭素を共有して縮合した構造を有している。この骨格を持つ代表的なアルカロイドとして, erysotrine 1, erysodine 2, erythraline 3, erysotramidine 4, erythramine 5, erythratidine 6, erythratidinone 7 など

が挙げられる。その後同様の構造のアルカロイドがツヅラフジ科 Coccullus 属からも見出されており、さらに同様の構造

的特徴を持っているが、D 環の芳香環がラクトン環となった非芳香族群として β -erythroidine 8 や cocculolidine 9 などが知られている。また、C 環が七員環となったいわゆるホモエリスリナルカロイドとよばれる一群がユリ科 Schelhammera 属、モチノキ科 Phelline 属、イヌガヤ科 Cephalotaxus 属、スギ科 Anthrotaxis 属、センダング科 Dysoxylum 属植物から見い出され、植物界における分布はエリスリナルカロイドよりも広いのではないかと思える。Schelhammeridine 10 や schelhammericine 11 などがその例である。

これらのアルカロイドは A, B 環に存在する官能基でも分類され, dinenol 構造を持つものを dienoid 型, 二重結合 1 個の構造を持つものを alkenoid 型とよんでいる¹⁾。

Erythrinan

	R ¹	R ²	R ³		R ¹	R ²	R ³
1	CH ₃	CH ₃	H ₂	5	-CH ₂ -		H
2	H	CH ₃	H ₂	6	CH ₃	CH ₃	OH
3	-CH ₂ -		H ₂	7	CH ₃	CH ₃	=O
4	CH ₃	CH ₃	O	Alkenoid type			
Dienoid type

10

11

Chart 1

* 昭和薬科大学 ()

* Showa College of Pharmaceutical Sciences ()

** 金沢大学薬学部 ()

** Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University ()

Table 1 Construction of erythrinans via *N*-acyliminium.

Entry	Starting material	Condition	Product	Yield(%)	Ref.
1		dil-H ₃ PO ₄ , 100°C		65	3)
2		PPA, 100°C		71	4)
3		30%, H ₃ PO ₄ , 100°C		90	5)
4		dil-H ₃ PO ₄		90	5)
5		H ₃ PO ₄ -HCOOH		79	6)
6		H ₃ PO ₄ -HCOOH		78	7)
7		10% H ₂ SO ₄		90	8)
8		HCOOH, 100°C		32	9)
9		a) anhy. H ₃ PO ₄ , r. t., 1.5h b) PPE, 90°C, 1.5h c) BF ₃ · Et ₂ O in CH ₂ Cl ₂ , r. t. 3h d) AgClO ₄ in benzene, 80°C, 10min		90 100 100 100	10) 10) 10) 10)
10		BF ₃ · Et ₂ O, r. t., 2h		100	11)
11		p-TsOH, Δ		60	12)

以上のようにエリスリナルカロイドはその強い生理作用と、興味深い構造的特徴を有していることから、合成化学者の標的分子として注目され、多数の合成研究がなされている。以下我々の研究を含めて、エリスリナン骨格の合成、エリスリナルカロイドの全合成および非芳香族アルカロイドの合成に分けて紹介する。

2. エリスリナン骨格の構築

エリスリナン骨格の合成ルートをその結合形成の最終ステップでみると、チャート2で示すように、(i) *N*-arylethylhydroindole の分子内閉環による isoquinoline 環の形成、(ii) spiroisoquinoline への C_2 単位導入による B 環形成、(iii) pyrroloisoquinoline への C_4 単位の導入による A 環の形成、(iv) dibenzoazonine の分子内閉環、に分類される。

Chart 2

2.1. *N*-Arylethylhydroindole 誘導体の分子内閉環

N-Arylethylhydroindole は arylethylamine と γ -keto-cyclohexanone-2-acetic acid 誘導体の縮合または cyclohexanone の arylethylamine のエナミンに対するアシル化による C_2 単位の導入により短工程で合成される。これを酸性条件下処理すると、エリスリナンが得られる。本反応はチャート3で示すように *N*-acyliminium²⁾ に対する芳香環の求核攻撃による分子内閉環反応である。本法は Mondon を中心に古くから開発され、多数の合成例がある(表1)。

Chart 3

この分子内閉環の縮合例としてリン酸、ギ酸、硫酸、ヨウ化水素酸などの強い酸が用いられている。高い親電

子性を持つ dioxopyrroline 誘導体は $BF_3 \cdot Et_2O$ や $AgClO_4$ などのルイス酸で容易に閉環しエリスリナンを与える(entry 9)。この試薬では酸で加水分解されるケタールを残したままエリスリナンを与える点が利点となっている(entry 10)。田村らは α -sulfenylacetamide を *p*-TsOH で処理して生じる sulfonium cation, いわゆる Pummerer 反応中間体を経由する興味深いエリスリナン合成法を報告している(entry 11)。得られたエリスリナンはいずれも熱力学的に安定な A/B シス配置を持っている。このことから本閉環反応は熱力学的なコントロールをうけていると推定される。この閉環反応では, hydroindole A 環部位にケトン, エステル, エーテル, アルコールおよび二重結合などの官能基の存在は閉環そのものに大きな影響を与えない。しかし, 化合物 12a では A 環の芳香化が起これエリスリナンを与えない¹³⁾。この芳香化は例えば COOEt 基が 6 位に導入された化合物 12b のように 6 位炭素を 4 級化すると防ぐことが出来る¹⁴⁾(チャート4)。

Chart 4

β -ケトエステル型に存在する COOEt 基は DMSO 中 $MgCl_2$ と加熱すれば簡単に除去することが出来る⁴¹⁾。よって本法を組合わせた簡単に適用範囲の広いエリスリナン構築法が開発された(チャート5)。

Chart 5

Chart 6

2.2. Spiroisoquinoline への C_2 単位の導入 Cyclohexylspiroisoquinoline 誘導体を適当なアシル化剤でアミド 15 を導き、分子内アルドール縮合¹⁵⁾あるいは分子内 Wittig 反応¹⁶⁾で縮合し B 環を形成する。本法は A 環または B 環に二重結合を持つエリスリナンの合成に適している。

Danishefsky¹⁷⁾ はラジカル環化法によるエリスリナンの合成を報告している。Selenophenyl 誘導体 18 をベンゼン中 AIBN の存在下 $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ でラジカルを発生させると、容易に環化が進行し、88% の収率で 2-ケトエリスリナン 19 が得られる。さらにアセタート 20 を同様にラジカルを発生させると、環化が進行しエノールアセタート 21 が位置特異的に生成する(チャート 6)。

2.3. Pyrroloisoquinoline への C_4 単位の導入 最終ステップにおいて A 環を構築するこのルートはエリスリナアルカロイドの全合成に必要な種々の官能基を A 環部位に持たせ得る点で注目し値する方法である。Pyrroloisoquinoline のエナミン 22 にメチルビニルケトンと縮合させると、3-ケトエリスリナン 23 が得られる¹⁸⁾。3-ケト体 23 はエリスリナアルカロイドが共通して 3 位に OMe 基を有する点で合成中間体として注目される(チャート 7)。

Chart 7

Chart 8

Table 2 The Diels-Alder reaction of **24** with butadienes.

Dienophile	Diene	Solvent	Temp(°C)	Time(h)	1,4-Adduct	Yield(%)
24a	A	Dioxane	130	0.5	25a	65
	B	Dioxane	130	1	26a	82
24b	A	Neat	130	1	25b	71
	B	Dioxane	120	1	26b	51
24c	A	Neat	140	1	25c	58
	B	Neat	130	3	26c	85
	C	Toluene	140	9	27c	86 ^{b)}
	D	Toluene	150	17	29c^{a)}	33
	E	Toluene	170	30	30c	6
24d	A	Neat	130	2	25d	76
	B	Neat	130	3	26d	90 ^{b)}
	C	Toluene	140	5	27d	36
	D	Toluene	170	13	29d^{a)}	23
	E	Toluene	170	20	30d	c)

A : 1,3-bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiene. B : 1-methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadiene

C : 1-methoxybutadiene. D : 2-trimethylsilyloxybutadiene. E : butadiene

a) After hydrolysis isolated as the corresponding keto compound. b) Yields as crude gum.

c) Not isolated

Isoquinolinodioxopyrroline **24** とブタジエン類との Diels-Alder (DA) 反応から A 環に種々の官能基が導入されたエリスリナンが得られる¹⁹⁾。特に 1,3-bis(trimethylsilyloxy)butadiene, または 1-methoxy-3-trimethylsilyloxybutadiene との DA 反応は容易にしかも位置及び立体選択的に進行し, erysotrine などの dienoid 型アルカロイドの合成に必要とされる官能基を持ったエリスリナン **25** および **26** を与える (チャート 8)。基質中の COOEt 基は先に述べた様に容易に取り去ることができる。各種ブタジエンとの反応条件および結果を表 2 にまとめる。この反応では, CH₂Cl₂ 等の分極率の大きい溶媒を使用するか,あるいは反応をより高温で行うと, チャート 8 に示した *cis-endo* 型生成物ではなく, 置換基の立体配置を異にする *cis-exo* 型化合物が生成する²⁰⁾。これらの立体構造は誘導体の X 線結晶解析によって決定した^{19a)}。

さらにこの isoquinolinodioxopyrroline **24** から [2+2] 型光付加反応を経由するユニークなエリスリナン合成法が開発された。チャート 9 で示すように, **24** と活性ジエン類を光反応に付すと, 1,2-付加が位置および立体特異的に進行し, 好収率で vinylcyclobutane 誘導体 **31** および **38** が得られる。これを加熱すると, 1,3-転位による環拡大が起こり, エリスリナン **34** および **36** が生成する²¹⁾。またこれを *n*-Bu₄NF でシリル基を切断してアニオンを発生させると²²⁾, 極めて低温 (0°C ~ -30°C) で同様の転位反応が進行する²³⁾。本反応では基質によってカゴ型化合物 **40** が副生する。これは 1,2 転位を伴う

ビニル基と 7 位ケトンとの分子内プリンス反応によると説明される²⁴⁾。従って 7 位ケトン還元したアルコール体 **32** または **39** について *n*-Bu₄NF で処理するとエリスリナン **35** または **37** をそれぞれ好収率で得ることが出来た²³⁾。このようにして得られたエリスリナンの A 環の官能基の配置は Diels-Alder 反応を経由して得られるエリスリナンとは互いに位置異性体の関係にある点に注目していただきたい。

2.4. Dibenzoazonine の分子内環化反応 Dibenzoazonine はエリスリナアルカロイドの生合成中間体であることが証明されている²⁵⁾。従って本法は生合成ルートを模した方法といえる。Bis-arylethylamine **41** をフェリシアン化カリウムで酸化すると, 一挙に erysodienone **43** を与える²⁶⁾。本品はフェノールの酸化的カップリング反応によって生じる dibenzoazonine **42** を経由して生成するものである。事実 dibenzoazonine **42**, **44** および **46** をフェリシアン化カリウムで酸化すると, 好収率でエリスリナン **43**, **45** および **47** を与える²⁷⁻²⁹⁾。最近, 伊藤ら³⁰⁾ は dibenzoazonine **48** を Birch 還元してエノールエーテル **49** とし, ついで酸で処理して, エリスリナン **50** を得ている (チャート 10)。

2.5. その他のアプローチ 分子内電子環化反応によるエリスリナンの合成が報告された³¹⁾。Acyldihydroisoquinoline **51** を trimethylsilylmethyl triflate でアルキル化し, CsF で処理すると, エリスリナン **53** を与える。これらは中間に発生する α -ketoiminium ylide **52** の分子内

Chart 9

[2+3] 環状付加反応と説明される。類似のアセチレン誘導体 54 も同様にエリスリナン 55 を与える(チャート 11)。

3. ホモエリスリナン骨格の合成

ホモエリスリナン骨格の構築はエリスリナンの場合と比較するとはるかに困難で、エリスリナン合成で成功した方法を適用してもよい結果を与えない場合が多い。チャート 12 で示す例のように 56 のフェノールカップリング反応³²⁾, benzazepinodioxopyrroline 58 の Diels-Alder 反応³³⁾, *N*-arylpropylhydroindole 61¹²⁾ および 63³⁴⁾ の分子内閉環反応など、いずれも低収率で天然物合成には利用できない。

しかし、ホモエリスリナアルカロイドの生合成経路に類似した dibenzoazecine の閉環は比較的よい結果を与えるようである。例えば 65 をフェリシアン化カリウムで

酸化すると、ホモエリスリナン 66 を 60% の収率で³⁵⁾, また 67 を Birch 還元し、酸で処理するとホモエリスリナン 68 を 79% の収率で与える³⁶⁾(チャート 13)。しかしこれらのルートも dibenzoazecine に至るまでの収率が悪く、天然物の全合成に応用することは困難である。

我々はチャート 14 で示すように先にのべたジオキソピロリンの [2+2] 型光付加反応を経由するエリスリナン骨格合成法がホモエリスリナンの合成にも好収率で適用可能であることを見出した²³⁾。ジオキソピロリン 58 に 1-methoxy-3-trimethylsilyloxybutadiene を光付加させると、cyclobutane 誘導体 69 を好収率で与える。これを NaBH₄ で還元、アルコール体 70 を Bu₄NF で処理すると期待通りホモエリスリナン 71 が好収率で生成した。これを接触還元すると 2-ケトホモエリスリナン 72 が得られる。

Chart 10

Chart 11

4. エリスリナルカロイドの全合成

エリスリナルカロイドの全合成の最も困難な仕事はいかにしてAB環に官能基を導入するかである。ここではこの問題を中心に論ずる。

4.1. Dihydroerysodine の全合成 フェノールカッ

プリングによって得られる erysodienone 43 は, dihydroerysodine 76 へ誘導されている^{26a)}。43 を $NaBH_4$ で還元後, 塩酸で処理すると, erysotinine 74 を与える。再び $NaBH_4$ で還元後アルコール 75 とし, クロル化, 接触還元すると dihydroerysodine 76 を与える (チャート 15)。

Chart 12

Chart 13

Chart 14

Chart 15

Chart 16

Chart 17

4.2. 3-Demethoxyerythratinone の全合成 3-Demethoxyerythratinone 79 は最も簡単な構造のエリスリナルカロイドであり、津田ら³⁷⁾は種々の 2-ケト体からその合成を達成している。2,8-Dioxo-7 α -hydroxyerythratinan 77 をメシル化後、DBU でメシル基を脱離すると 78 を与える。ついで $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ でラクタムを還

元、ついでケタールを加水分解すると、二重結合も異性化し 79 が得られる。その他の方法としては 8-オキソ体 80 を PhSeCl と反応させ、7 位に PhSe 基を導入し、ついで過ヨウ素酸で酸化的に SePh 基を脱離させ 78 を得る方法もある。また、1,7-cycloerythratinan 82 を PhSNa で処理すると、シクロプロパン環が開裂し、7 位に SPh

基が導入される。SPh 基を酸化的脱離反応に付すと先の 78 を与える。また dienone 47 は接触還元によって 79 となる³⁰⁾。さらにラジカルの環化によって得られるエノールアセテート 21 は phenylselenenylation を経由する二重結合導入により 79 となる¹⁷⁾(チャート 16)。

4.3. Erysotrine の全合成 Mondon³⁸⁾ による erysotrine の全合成がエリスリナルカロイドの全合成の最初の例である。*N*-Arylethylhydroindole 84 の閉環によって得られるエリスリナン 85 を還元後、酸で処理すると環状エーテル 86 となる。これを $\text{Ac}_2\text{O}-\text{H}_2\text{SO}_4$ 中加熱するとオレフィン 87 を与える。ついでエポキシ化、ジメチルアミンで開環してアミノアルコール 89 とし、*N*-oxide を経由してアミンを脱離するとアリルアルコール 90 が得られる。これをメタノール中酸性条件下で処理すると、アリル転位が起こり 3-OMe 体 91a およびその異性体 91b が他の 3 種の生成物と共に得られる。これらをそれぞれ LiAlH_4 還元、ついで 7 位水酸基を脱離し、erysotrine 1 および 3-epierysotrine 92b とした。本法においてはアリル転位の段階に選択性が全くないため目的化合物の収率が極めて低い。この点が本法の最大の弱点となっている(チャート 17)。

つぎに、伊藤³⁹⁾らは erysotrine の 8-オキシ体 erysotramidine 4 の全合成に成功している。2,8-Dioxoerythrinan 誘導体 80 (表 1, entry 7) の 7 位をヒドロキシル化し、ついでメシル化、ケタールの加水分解、さらにアルカリで処理すると 2,8-dioxo-1,7-cycloerythrinan 82 が得られる。この 2 位のカルボニル基をチオケタール化し、PhSeCl で処理するとシクロプロパン環の開裂と同時に 3 位に Cl 基が導入されたアリルクロリド体 95 および共役ジエン体 96 を与える。前者の PhSe 基を酸化的

に脱離すると定量的に 96 に導きうる。3 位の Cl 基は AgNO_3 存在下 MeOH で処理すると、立体選択的に OMe 基と置換し 97 を与える。これを脱硫すると, erysotramidine 4 となる(チャート 18)。この合成におけるジチオケタールの PhSeCl 処理による Cl 基の導入反応はケトンの α 位への官能基の導入法として注目に値する。

我々は二つの方法で erysotrine 1 の全合成に成功した。第一は、isoquinolinodioxopyrrolone 24 の Diels-Alder 体 25 より出発するものである^{19b, 40)}。DA 体 25 の AB 環の官能基は dienoid 型アルカロイドの合成に非常に都合のよい配置をしている。例えばエノールシリルエーテルを加水分解すると共役ケトン 101 を与える予想される。しかし、実際には 25 を酸で処理すると A 環が開裂し A-seco 体 102 を与える。本反応は 1,5-ジケトン系における逆 Michael 反応によるものと考えられたので、 LiBH_4 で 7 位のケトンのみを選択的に還元し、ついでエノールエーテルを加水分解したところ、目的の共役ケトン 103 が好収率で得られた。これをメシル化、ついで MgCl_2 の存在下 DMSO 中加熱すると⁴¹⁾、脱 COOMe と同時に脱 OMs が起こり、ジエン体 104 を与える。この反応は先に述べた β -ケトエステル類の脱エステル化の拡張である。この場合は β -ケトエステルビニログから脱エステル化が起こり、中間に生成するジエンエノレートから更に脱 OMs 化が起ったものである。これを Meerwein-Ponndorf 還元すると α -アルコール体 105a およびその異性体 105b がそれぞれ 70% および 25% の収率で得られる。これらをメチル化するとそれぞれ erysotramidine 4 およびその 3-epi 体 106b を与える。これをさらに AlH_3 で還元すると erysotrine 1 およびその 3-epi 体 92b を与えた。本法は homoveratrylamine より 10 行

Chart 18

程全収率 10% 強であり、この種のアルカロイドの合成としては著しく高い収率で、充分に実用的である(チャート 19)。同様の方法で erythraline **3** が合成された。

またジエノン **104** を DDQ 酸化すると、C 環に二重結合が導入され **107** を与える。これより高度に不飽和のエリスリナールカロイド erytharbine **108a** および crystamidine **108b** が合成された⁴²⁾(チャート 20)。

我々はさらに phenylselenenylation を経由する新しい 1,2-carbonyl transposition 法を開発し⁴³⁾, 別ルートによる erysotrine **1** の合成に成功した⁴⁴⁾。エリスリナン **109** (表 1, entry 10) は分子内アルキル化を経由して容易に 1,7-cycloerythrinan **110** に導くことが出来る。これを THF 中触媒量の $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下 PhSeCl で酸化し、つづいてメタノール中当量の $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ で処理すると, α , α' -ジメトキシケトン体 **111** となる。これを NaBH_4 で還元, エチルエステルをメチルエステルに交換後, ジチオカルボネートにかえ, Bu_3SnH で還元すると, ジチオカルボニル基のラジカルの脱離と同時に, シ

クロプロパン環の開裂が起こり、つづいて酸加水分解するとエノン **113** が得られる。ついで CaCl_2 の存在下ヘプチルメルカプタンを含有した DMSO 中加熱して脱 COOMe すると、非共役ケトン **114** と共役ケトン **115** が 5:1 の割合で生成する。前者を DBU で処理すると、定量的に後者に異性化する。**114** を DDQ 酸化すれば先のジエノン **104** に導きうる。ここで形式的に *erysotrine* **1** の全合成が完了したことになる(チャート 21)。この酸化の収率はあまりよくない(24%)。

一方、共役ケトン **115** は同様な DDQ 酸化で **104** を与えずに **116** を与える⁴⁴⁾。従って、まず **115** を NaBH₄・CeCl₃ で還元、NaH/CH₃I/Bu₄NHSO₄ でメチル化して **117** とし、これを LDA/PhSeCl でセレネニル化後、酸化的に脱 PhSe 化し、好収率で erysotramidine **4** を得た⁴⁵⁾ (チャート 21)。

本法の開発によって A 環の官能基の位置の異なる出發物から、天然アルカロイドの合成が可能となった。

4.4. Coccuyinine の全合成

a: i) PhSeCl, ii) Hg(ClO₄)₂-MeOH. b: i) NaBH₄, ii) NaOCH₃-MeOH iii) NaH/CS₂, MeI.

c: i) Bu₃SnH ii) H⁺. d: CaCl₂-DMSO. e: DDQ. f: i) NaBH₄-CeCl₃ ii) NaH/Mel/Bu₄NHSO₄.

g: PhSeCl/LDA. h: NaIO₄.

Chart 21

Chart 22

に酸素官能基を持たない“abnormal”タイプとよばれるエリスリナルカロイドである。この合成にはイソキノリン環形成において15位OMe基のメタ位の活性化をうけていない位置への閉環が要求される。十一ら⁴⁶⁾はcoccuvinineの最初の全合成に成功しているが、彼らは16位にNHCOOEt基を持つN-arylethylhydroindoleからMondon法によって120を得、ついでNHCOOEt基を除去して121に導き、この問題を解決している。AB環における官能基の修飾はMondonのerysotrine合成で行われた方法で行い coccuvinine 122に導いている。従って最終工程の収率は非常に悪い。

我々はアミド123をBischler-Napieralski反応に付す

と、約50%収率で直接 isoquinoline 124を与えることを見出した。ついで isoquinolinodioxopyrrole 125に導き、先に述べたDA反応を鍵段階とするエリスリナン合成法を適用し、coccuvinine 122を合成した⁴⁶⁾(チャート22)。

5. ホモエリスリナルカロイドの全合成

5.1. Schelhammericine 全合成 ホモエリスリナン骨格の合成はエリスリナン骨格の合成に比してはるかに困難であることは先に指摘した。我々は schelhammericine 11および3-epischelhammericine 132bの全合成に成功したが⁴⁸⁾、この成功は広範囲に行ったエリスリナ

a: i) MsCl, ii) DBU. b: i) PhSeCl, ii) MPL/MeOH. c: i) NaBH₄, ii) NaH/CS₂/MeI, iii) n-Bu₃SnH, iv) H⁺
d: CaCl₂/DMSO-Et₃SH. e: n-Bu₄NBH₄ (NaBH₄-CeCl₃). f: i) NaH/Mel/Bu₄NHSO₄, ii) AlH₃

Chart 23

a: PPE. b: (COCl)₂/ether. c: i) Et₃N/CICOEt, ii) NaN₃, iii) Δ /toluene
d: POCl₃/SnCl₄. e: P₂S₅/benzene. f: i) BrCH₂COOR, ii) KHCO₃, iii) Ph₃P/t-BuOK/DMF

Chart 24

ルカロイドの合成研究に基づいている。我々が開発した dioxopyrroline を原料とする 3 つのエリスリナ骨格合成法, (i)acyliminium を経由する分子内閉環反応, (ii) Diels-Alder 反応, (iii) 光付加反応のうち, 先に示したように光付加法のみがホモエリスリナの合成に有効であった。

このようにして得たホモエリスリナ 72 を 1,7-cyclohomoeirynan 127 に導き, AB 環の官能基の修飾を phenylselenenylation を経由する 1,2-carbonyl transposition 法を適用し, 共役ケトン 129 を得, ついで 3 位ケトンの還元およびメチル化, さらにラクタムを還元し, schelhammericine 11 およびその 3-*epi* 体 132b に導いた (チャート 23)。

この合成における他の問題点は鍵化合物の一つである benzazepinodioxopyrroline 58 の合成である。例えば isoquinolinopyrrolinedione 24 は amide 99 の Bischler-Napieralski 反応経由で容易に得られるが (チャート 19

参照), 同様な反応を amide 133 に適用しても, 約 15% で benzazepinone 134 を与えるにすぎない⁴⁹⁾。そこで 135 から容易に得られる isocyanate 136 を閉環して benzazepinone 137⁵⁰⁾ とし, 更に酢酸ユニットを導入して 134 に導き, 目的の benzazepinodioxopyrroline 58 を得て, この問題を解決した (チャート 24)。

5.2. 6,7-Dihydroschelhammeridine (alkaloid A) の全合成

6,7-Dihydroschelhammeridine 147a は schelhammericine の二重結合に関する位置異性体である。従って β , γ -不飽和ケトン 130 の二重結合を異性化し共役ケトン 139 に導けばその合成が可能と考えられる。しかしこれを DBU 処理したところ 139 ではなく, それがさらに環拡大し dibenzoazecine 140 となった⁵¹⁾ (チャート 25)。エリスリナでは同様の異性化で共役ケトンが得られる⁴⁴⁾ (チャート 21 参照)。

そこで別法により共役ケトン 139 を導いた⁵²⁾。ホモエリスリナ 141 を DMSO-Ac₂O で酸化し, ついで脱

Chart 25

Chart 26

Chart 27

COOEt し、還元するとアルコール 144 を与える。これを 1,7-cyclohomoeerythrinan 145 に導き、phenyl-selenenylation を経由する方法で目的の 139 を得た。これを NaBH₄-CeCl₃ で還元すると、エリスリナンの場合とは異なり(エリスリナンでは 3 α -OH 体を生成する) 3 β -

OH 体を多く生成した。さらにメチル化、ラクタムの還元によって 6,7-dihydroschelhammeridine 147a (alkaloid A) および 3-*epi* 体 147b (comosine) が合成された。この合成が行われるまで、これらアルカロイドの A/B 環の立体配置はトランスと推定されていた。しかし、本合成

中間体の化合物 144 はケタール 148 を形成することから明らかに A/B はシス配置を持っている。途中その配置が変る恐れのない方法でこれらのアルカロイドが合成されているので、その立体配置はシスと訂正された(チャート 26)。

5.3. Schelhammeridine の全合成 上の合成の中間体 146 を PhSeCl/LDA と反応させ、更に酸化的に PhSe 基を除去すると、ジエノイド型化合物 150 となる。これを AlH_3 で還元し schelhammeridine 10 および 3-epis-schelhammeridine 151b が合成された(チャート 27)⁵³⁾。

6. 非芳香族エリスリナアルカロイドの合成研究

非芳香族エリスリナアルカロイドはエリスリナアルカロイドの D 環の芳香環が酸化的開裂をうけ生合成されるものと考えられている⁵⁴⁾。現在のところその骨格合成に関する報告があるにすぎない。

6.1. β -Erythroidine 骨格の合成 β -Erythroidine 8 は D 環に不飽和 δ -ラクトンを有している。北原ら⁵⁵⁾はエリスリナからの誘導を行っている。彼らは 16-メトキシエリスリナ 152 を Birch 還元して, cyclohexenone 誘導体 153 とし, ベンズアルデヒドを縮合, ついでオゾン酸化して環開裂を行い, ケトエステル 155 に導いている。Dimethylxosulfonium methylide で炭素一ヶを導入してエポキシドにし, ついでラクトン化し β -erythroidine の骨格 156 を得たと報告している。

しかし, 最近磯部ら⁵⁶⁾は別法により同じ化合物をつぎの 2 法で合成しているが, 北原のそれに一致しなかった。第一の方法は, 15,16,17-トリメトキシエリスリナ 157 をオゾン酸化して D 環を開裂し 158 を得, 酢酸でエノールエーテルを, ついでアルカリでエステルを加水分解し, さらに NaBH_4 で還元して, ラクトンカルボン酸 159 に変換する。これを NH_4OH アルカリ中光照射すると, 脱炭酸が起こり β -erythroidine の骨格 160 となる。

また磯部らは D 環がフラン環となったエリスリナ 161 からその環を酸化的に変換して γ -ラクトン体 162 を導き, 接触還元, アルカリ加水分解, メチル化してケト-メチルエステル 163 の 2 種の立体異性体を得ている。これを Wittig 反応, および SeO_2 酸化でヒドロキシル化した後アリル転位と同時にラクトン化し, 化合物 160 を合成した(チャート 28)。この二つの合成では全く同一の化合物 160 が得られるが, これは北原らの 156 には一致しない。また, 第 2 の合成ルートの途中で得られるケト-メチルエステル 163 は 2 種の立体異性体のいずれもが北原らの中間体 155 に一致しなかった。一体 156 はどのような構造のものだろうか。現在サンプルが失われているので, 云々すべくもないが, その反応過程を追試した結果では $153 \rightarrow 154$ の過程に問題があるようである。

6.2. Cocculolidine 骨格の合成 Cocculolidine 9 は

Chart 28

Chart 29

D環が γ -ラクトンとなったアルカロイドで、ツヅラフジ科の *Cocculus* 属植物より得られ、昆虫に対する摂食阻害活性が報告されている。磯部ら⁵⁷⁾は芳香環のオゾン酸化による開裂法を適用し、その骨格化合物を合成している。即ち、14,15,17-トリメトキシエリスリナン **164** をオゾン酸化すると、ジエステル **165** が得られる。これを酸無水物 **166** にし、K-selectride で還元を行い、その骨格化合物 **167** へ導いた。本法は cocculolidine 骨格合成の最初の例である(チャート 29)。

7. 結語

以上エリスリナルカロイドの合成研究を紹介した。比較的構造の簡単なアルカロイドではあるが、その全合成に至る成功例をみると、そこには必ず新しい合成手法の開発または導入がなされている。Mondon の acyliminium を経由するエリスリナンの構築、我々の行った dioxypyrrolidine に対する Diels-Alder 反応、あるいは [2+2] 型光反応を経由するエリスリナンの合成などの骨格構築法、一方官能基の修飾では β -ケトエステル類の中性条件下での脱エステル法や phenylselenenylation を経由する 1,2-carbonyl transposition 法の開発がその全合成に大きく貢献している。ホモエリスリナルカロイドの全合成はこれら手法の集大成の結果によるものである。(昭和62年5月18日受理)

文 献

- 1) S. F. Dyke, S. N. Quessy, "The Alkaloids" edited by R. G. A. Rodrigo, Vol 18, p1, 1981, Academic Press.
- 2) N-acyliminium を経由する合成研究が W. N. Speckamp らを中心に広くなされている。[W. N. Speckamp, H. Hiemsta, *Tetrahedron*, **41**, 4367 (1985)]
- 3) A. Mondon, *Chem. Ber.*, **92**, 1461 (1959)
- 4) B. Belleau, *Can. J. Chem.*, **35**, 651 (1957)
- 5) A. Mondon, *Liebigs Ann. Chem.*, **628**, 123 (1959)
- 6) A. Mondon, J. Zander, H. U. Menz, *ibid.*, **667**, 126 (1963)
- 7) A. Mondon, K. Bötter, *Chem. Ber.*, **103**, 1512 (1970)
- 8) M. Haruna, K. Ito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 345
- 9) T. Oh-ishi, I. Iijima, N. Itoh, S. Sugawara, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 2573 (1975)
- 10) Y. Tsuda, Y. Sakai, M. Kaneko, Y. Ishiguro, K. Isobe, J. Taga, T. Sano, *Heterocycles*, **15**, 431 (1981)
- 11) Y. Tsuda, Y. Sakai, M. Kaneko, K. Akiyama, K. Isobe, *ibid.*, **16**, 921 (1981)
- 12) H. Ishibashi, K. Sato, M. Ikeda, H. Maeda, S. Akai, Y. Tamura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1985**, 605
- 13) A. Mondon, K. F. Hansen, K. Bochme, H. P. Faro, H. J. Nestlar, H. G. Vilhuber, K. Bättcher, *Chem. Ber.*, **103**, 615 (1970)
- 14) Y. Tsuda, Y. Sakai, T. Sano, *Heterocycles*, **15**, 1097 (1981)
- 15) S. Sugawara, H. Yoshikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **8**, 290 (1960)
- 16) Y. Zhang, S. Takeda, T. Kitagawa, H. Irie, *Heterocycles*, **24**, 2151 (1986)
- 17) S. J. Danishefsky, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 917 (1987)
- 18 a) R. V. Stevens, M. P. Wentland, *Chem. Commun.*, **1968**, 1104
- b) J. B. Bremmer, C. Drager, *Heterocycles*, **23**, 1451 (1985)
- 19 a) T. Sano, J. Toda, N. Kashiwaba, Y. Tsuda, Y. Iitaka, *Heterocycles*, **16**, 1151 (1981)
- b) T. Sano, J. Toda, N. Kashiwaba, T. Ohshima, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 479 (1987)
- 20) Y. Tsuda, T. Oshima, T. Sano, J. Toda, *Heterocycles*, **19**, 2027 (1982)
- 21) T. Sano, J. Toda, Y. Horiguchi, K. Imafuku, Y. Tsuda, *ibid.*, **16**, 1463 (1981)
- 22) T. Sano, J. Toda, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2960 (1983)
- 23) T. Sano, J. Toda, Y. Tsuda, T. Oshima, *Heterocycles*, **19**, 2027 (1982)

- 22, 49 (1984)
- 24) T. Sano, J. Toda, Y. Tsuda, *ibid.*, **22**, 53 (1984)
- 25) D. H. R. Barton, R. James, G. W. Kirby, D. A. Widdowson, *Chem. Commun.*, **1967**, 266
- 26 a) A. Mondon, M. Ehrhardt, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 2557
- b) J. E. Gervay, F. McCapra, T. Money, G. M. Sharma, *Chem. Commun.*, **1966**, 142
- 27) D. H. R. Barton, R. James, G. W. Kirby, D. W. Turner, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc.(C)*, **1968**, 1529
- 28) B. Frank, V. Teetz, *Angew. Chem. Internat. Ed.*, **10**, 411 (1971)
- 29) H. Tanaka, M. Shibata, K. Ito, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1578 (1984)
- 30) H. Tanaka, M. Shibata, K. Ito, *ibid.*, **32**, 3271 (1984)
- 31) M. Westing, R. Smith, T. Livinghouse, *J. Org. Chem.*, **51**, 1159 (1986)
- 32) T. Kametani, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc.(C)*, **1968**, 2156
- 33) Y. Tsuda, T. Ohshima, T. Sano, J. Toda, *Heterocycles*, **19**, 2053 (1982)
- 34) Y. Tsuda, unpublished results.
- 35 a) McDonald, A. Suksamran, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4425
- b) J. P. Marino, J. M. Samanen, *J. Org. Chem.*, **41**, 179 (1976)
- 36) H. Tanaka, Y. Takamura, M. Shibata, K. Ito, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 24 (1986)
- 37) Y. Tsuda, A. Nakai, K. Ito, F. Suzuki, M. Haruna, *Heterocycles*, **22**, 1817 (1984)
- 38 a) A. Mondon, H. J. Nestler, *Angew. Chem.*, **76**, 651 (1964)
- b) A. Mondon, H. J. Nestler, *Chem. Ber.*, **1979**, 1329
- 39) K. Ito, F. Suzuki, M. Haruna, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 733
- 40) T. Sano, J. Toda, Y. Tsuda, *Heterocycles*, **18**, 229 (1982)
- 41) Y. Tsuda, Y. Sakai, *Synthesis*, **1981**, 119
- 42) Y. Tsuda, S. Hosoi, F. Kiuchi, T. Sano, J. Toda, R. Yamamoto, *Heterocycles*, **22**, 2255 (1984)
- 43) Y. Tsuda, S. Hosoi, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1745 (1985)
- 44) Y. Tsuda, S. Hosoi, A. Nakai, T. Ohshima, Y. Sakai, F. Kiuchi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1216
- 45) Y. Tsuda, unpublished results.
- 46) M. Ju-ichi, Y. Fujitani, Y. Ando, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 396 (1981)
- 47) T. Sano, J. Toda, N. Maehara, Y. Tsuda, *Can. J. Chem.*, **65**, 94 (1987)
- 48) Y. Tsuda, S. Hosoi, T. Ohshima, S. Kaneuchi, M. Murata, F. Kiuchi, J. Toda, T. Sano, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3574 (1985)
- 49) T. Sano, Y. Tsuda, unpublished results.
- 50) T. Fushimi, H. Ikuta, H. Irie, K. Nakadachi, S. Uyeo, *Heterocycles*, **12**, 1131 (1979)
- 51) Y. Tsuda, M. Murata, F. Kiuchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 3910 (1986)
- 52) Y. Tsuda, M. Murata, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3385 (1986)
- 53) Y. Tsuda, The 5th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 1986, May
- 54) D. H. R. Barton, R. D. Bracho, C. J. Potter, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 2278
- 55) T. Kitahara, M. Matsui, *Agr. Biol. Chem.*, **38**, 171 (1974)
- 56) K. Isobe, K. Mohri, Y. Itoh, Y. Toyokawa, J. Taga, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2618 (1987)
- 57) K. Isobe, K. Mohri, M. Maeda, T. Takeda, Y. Tsuda, *ibid.*, **35**, 2602 (1987)