総合論文

モンタニン型ヒガンバナ科アルカロイド, (±)-モンタニン, (±)-コクシニン, (±)-パンクラシンおよび(±)-ブルンスビジンの全合成

星 野 修*・石 崎 幸*

Total Synthesis of Montanine-type *Amaryllidaceae* Alkaloids, (±)-Montanine, (±)-Coccinine, (±)-Pancracine, and (±)-Brunsvigine

Osamu HOSHINO* and Miyuki ISHIZAKI*

The first stereoselective total syntheses of the montanine-type *Amaryllidaceae* alkaloids, (±)-montanine 1, (±)-coccinine 2, (±)-pancracine 4, (±)-*O*-acetylmontanine 5, and (±)-brunsvigine 6 are described. The key steps in the reaction sequences are as follows: (1) stereoselective hydroboration-oxidation of exomethylene by means of an intramolecular charge transfer complex to provide alcohol 44 as a single isomer, (2) cyclization of tosylamide alcohol 49 with vitride® [sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride] to provide functionalized 5,11-methanomorphanthridine 50, which possesses the basic skeleton of montanine-type alkaloids; and (3) conversion of 56 to allylic chloride 57a by treatment with PhSeCl in MeOH under ultrasonication followed by NaIO₄ oxidation. A formal total synthesis of (±)-manthine 3 was also achieved.

Key words: Montanine-type alkaloid; Total synthesis; Montanine; Coccinine; Pancracine; Brunsvigine; 5,11-Methanomorphanthridine skeleton; Charge transfer complex; Vitride®; Reductive cyclization.

1. はじめに

ヒガンバナ科植物のアルカロイドの研究は, 1895 年に森島¹⁾によるリコリンの単離に始まり, 現在までに 200 種類を超えるアルカロイドが単離され, そのほとんどの構造が決定されている²⁾。また, それらのアルカロイドは特徴的な化学構造を持ち, 種々の生物活性を示す化合物も存在することからその合成研究も盛んに行われてきた。

このヒガンバナ科アルカロイドのうち, モンタニン型アルカロイドは, 現在までにモンタニン 1^{3a)}, コクシニン 2^{3a)}, マンシン 3^{3b)}, パンクラシン 4^{3c)}, *O*-アセチル

* 東京理科大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Science University of Tokyo ()

モンタニン 5^{3d)} およびブルンスビジン 6^{3a,e)} が単離, 構造決定されているが, ユニークな 5,11-メタノモルファンスリジン骨格 7 を有しているにもかかわらず, 他の同

科アルカロイドに比べて、それらの合成研究はあまり活発になされていない。著者らは、これまでにヒガンバナ科アルカロイドの合成研究を行ってきたが⁴⁾、今回、このアルカロイドの基本骨格の合成に着手し、vitride® [NaAlH₂(OCH₂CH₂OCH₃)₂]を用いるトシルアミドアルコールの還元的閉環反応と電荷移動錯体が関与する立体選択的ハイドロボレーション-酸化、およびオレフィンの立体選択的セレン化などいくつかの反応を見だし、初めてその基本骨格の合成およびアルカロイド1~6の全合成に成功した(3については形式的全合成)。本稿では、これまでのモンタニン型アルカロイドの合成研究を含めて著者らが行った全合成の経緯を紹介したい。

2. これまでの合成研究

2.1. 生合成経路に準じたマンシン3の合成

1960年に犬伏とWildmanら^{3b)}は(-)-モンタニン1の構造決定の際にクリニン型アルカロイド、ヘマンサミンからマンシン3への変換を報告した(スキーム1)。すなわち、ヘマンサミンをメシル化後、塩基で処理して生合成経路に準じた転位でイソヘマンサミンへ誘導し、さらにイソヘマンサミンの水酸基をメチル化してマンシン3を得た。このマンシン3は(-)-モンタニン1をメチル化した生成物と一致したことから1の構造決定と同時に5,11-メタノモルファンスリジン骨格が初めて合成された。

Scheme 1

2.2. 5,11-メタノモルファンスリジン骨格合成の試み

その後、モンタニン型アルカロイドの合成研究はしばらく途絶えていたが、1985年にSánchezら⁵⁾はその合成研究を報告した。すなわち、アリアルアセトニトリル8のニトロシクロヘキセン9へのMichael付加反応で10 a, bを27:1の生成比で得た後、10 aの還元は11 aの

他にNO₂基が異性化した11 bも与えた。さらに11 aからヘキサヒドロインドリン12を合成した。しかし、12よりモンタニン型アルカロイドの基本骨格である5,11-メタノモルファンスリジン7 aへの誘導はなされていない。

同時期に、著者ら⁶⁾もヘキサヒドロインドリンを経由するモンタニン型アルカロイドの合成研究を開始していた。すなわち、ニトロスチレンから数工程を経て12, 13を合成した。しかし、12の閉環反応は全く進行しなかった。また、13とPOCl₃との反応はカーバモイルクロリド14⁷⁾を与えるにとどまり、さらに14から7 aへの誘導も成功しなかった(スキーム2)。

Scheme 2

2.3. (±)-および(-)-パンクラシン4の合成

著者らがモンタニン型アルカロイド1~6の全合成を完成した時とほぼ同時期にOvermanとShim^{8a)}は(±)-パンクラシン4の全合成を報告した(スキーム3)。すなわち、ピペロナールまたは3,4-メチレンジオキシケイ皮酸からそれぞれ4工程で誘導された15にBF₃·OEt₂

Scheme 3

を用いて aza-Cope 転位を行い、立体選択的に 16 のみを得た。ベンジル基を脱保護して 17 とした後、閉環反応を行い 5,11-メタノモルファンスリジノン 18 を得、さらに数工程を経てエノン 19 へ誘導した。この 19 の 3 位に水酸基を導入後、2 位のケトンを経環して(±)-パンクラシン 4 を合成している。前述のように、著者ら⁶⁾はヘキサヒドロインドリン誘導体 12~14 の閉環には成功しなかったが、Overman らの結果はヘキサヒドロインドリン骨格の立体化学の違いによって閉環反応が進行することを示唆している。また、ごく最近になりこの手法を応用して、光学活性な 20 を用いて(-)-パンクラシン 4 の合成が報告された^{8b)}。

3. 5,11-メタノモルファンスリジン骨格の合成

3.1. 4a,11a-シス-11,11a-アンチ-5,11-メタノモルファンスリジン 7a およびそのトランス異性体 7b の合成⁹⁾

5,11-メタノモルファンスリジン骨格を構築するには、スキーム 4 に示すように 3 つのルートが考えられる。Overman らの方法を除いてルート a を経由する方法では目的を達成することができないので、ルート b による骨格の合成を検討した。

初めにメチルホモピペロネート¹⁰⁾のニトロシクロヘキセン 9¹¹⁾ への Michael 付加反応を検討した(スキーム 5)。その結果、^tBuOH 中 KO^tBu の存在下、室温で反応を行った場合にはトランス体 21b が優先して得られたのに対して、THF 中 LDA 存在下、-78°C ではシス体 21a が優先して得られた。これらの結果は、前者では熱力学的に、後者では速度論的に反応が進行したためである。

次に、ニトロエステル 21a, b を接触還元でアミノエステル 22a~c へ導いた。その際、21b の還元では一部異性化⁵⁾が起こることがわかった。21a~b の構造は Sánchez らが報告している既知化合物 23a, c¹²⁾ へ誘導して、それらの各種スペクトルデータの比較によって、決定された。さらに、スキーム 6 に示すようにアミノエ

ステル 22a, b をトシルアミドエステル 24a, b へそれぞれ変換した後、パラホルムアルデヒドとメタンスルホン酸¹³⁾を用いて閉環反応を行い目的化合物 25a, b を 97% および 91% の収率で得た(スキーム 6)。最後に、25a, b の 5 位と 12 位とでカップリングを行えば、モンタニンの基本骨格、5,11-メタノモルファンスリジン 7 の合成が達成できるので、まずトシル基の除去を検討した。トシル基の除去反応として光化学反応¹⁴⁾、TFA-B(OCOCF₃)¹⁵⁾、CF₃SO₃H¹⁶⁾を試みたが、複雑な混合物が

生成するのみであった。しかし、25b をトルエン中、vitride^{®17,18)}と加熱還流したところ、トシルアミドエステルのトシル基の脱離とエステル基の還元とともに一挙に閉環反応が起こり、4a,11a-トランス-11,11a-シン-

5,11-メタノモルファンスリジン **7b** が42% の収率で得られた。また、**25b** のエステル基を還元してアルコール **26b** へ導いた後、vitride[®] で処理すると収率が向上し、**7b** が75% の収率で得られた。同様に、**25a** をアルコール **26a** へ還元した後、vitride[®] と加熱還流して **7a** を42% の収率で合成できた。この反応は、vitride[®] によるトシルアミドのトシル基が還元的に開裂して生成したアミンとアルコールのアルミニウムコンプレックスが分子内 S_N2 型反応を生起して進行したためである。

モンタニン型アルカロイドではそれらのマスペクトル (MS) が非常によく研究されており、Wildman と Brown¹⁹⁾ はモンタニンのジヒドロ誘導体では5,11-メタノモルファンスリジン骨格が存在すれば、立体化学や置換基の有無に関係なくそれらの MS は m/z 175 に基準ピークを示すことを報告している。そこで、**7a, b** の MS を測定したところ、それぞれ m/z 257 に分子イオンピークおよび m/z 175 に基準ピークが観測されたので、**7a, b** は5,11-メタノモルファンスリジン骨格を有することが確認された。また、**7a, b** はそれぞれ1,2-シス **22a** およびトランス-ニトロシクロヘキサン誘導体 **22b** から導かれているので、**7a** は4a,11a-シス、**7b** は4a,11a-トランス体と決定された。したがって、ここにモンタニン型アルカロイドの基本骨格である5,11-メタノモルファンスリジン **7a, b** の合成に初めて成功した。

3.2. 4a,11a-シス-11,11a-シン-5,11-メタノモルファンスリジン **7c** の合成²⁰⁾

前節で述べたように **7a, b** の合成に初めて成功したが、そのルートでは4a位と11位の立体配置がモンタニン1と同一である4a,11a-シス-11,11a-シン-5,11-メタノモルファンスリジン **7c** の合成は困難であった。そこで、立体選択的な **7c** (スキーム10参照) の合成を検討した。その際、モンタニン型アルカロイド合成に応用可能なルートとしてスキーム7に示すような逆合成を考えた。すなわち、1~6はすべての官能基がC環上に集中しているので、共通中間体 **A** より合成可能である。**A** はC環上に酸素官能基を持つトシルアミドアルコール **B** の還元の開環反応⁹⁾と位置選択的な脱保護により合成することとし、**B** をトシルアミドケトン **C** から酸素官能基の導入と増炭反応により **D** を経て合成することにした。また、**D** は Grignard 試薬 **E** とシス配位を有する酸無水物 **F, G** との反応²¹⁾で容易に得られる。

そこで、この逆合成戦略に従ってモデル実験として、二重結合が存在しない **G** を用いて基本骨格、4a,11a-シス-11,11a-シン-5,11-メタノモルファンスリジン **7c**

Scheme 7

の合成を検討した。THF 中、氷冷下で酸無水物 **27** と Grignard 試薬 **28** との反応によってケトカルボン酸 **29** を得た後、Curtius 転位を行いカルバメート **30** を合成した (スキーム8)。次に、カルバメート **30** を P^+Ph_3 CH_3Br^- を用いてエキソメチレン体とした後、ハイドロ

Scheme 8

ボレーション-酸化を経由して増炭反応を行った。**30** の Wittig 反応は96% の収率でオレフィン **31** を与えた。N 保護基によってハイドロボレーションの立体選択性の違いが期待されるので、N 保護基としてトシル基とメシル基についても検討した。すなわち、**30** の Boc 基を除去した後、トシル化あるいはメシル化してトシル-**32** およびメシル-アミドケトン **33** をそれぞれ91% および88% の収率で得た。これら **32** および **33** の Wittig 反応を行って対応するオレフィン **34** および **35** を合成した。

得られたオレフィン **31, 34, 35** のハイドロボレーションを行った (スキーム9, 表1)。N 保護基として Boc 基を用いた場合には目的の立体配置を有するアルコール体 **36a** が優先して得られた (entry 1)。36a の立体化学は **36a** を *N*-トシルヘキサヒドロインドリンへ導き、その

Table 1 Hydroboration-oxidation of *N*-protected olefins 31, 34, 35^a

Entry	Substrate	R	Time (h)	Product	Yield (%)	Ratio(a : b) ^b
1	31	CO ₂ ^t Bu	3	36	94	11.8 : 1
2	34	Ts	3	37	100	100 : 0
3	35	Ms	2.5	38	93	1 : 17
4 ^c	35	Ms	4	38	43	4.3 : 1

a : All reactions were carried out in THF at 0°C, b : Determined by GLC analysis. c : BuLi (1 eq.) was added prior to the addition of BH₃.

Scheme 9

¹H-NMRによって確認された。また、トシル基の場合には目的のアルコール 37 a のみが生成した(entry 2)。興味深いことに、メシル基の場合には立体選択性が逆転した(entry 3)。これらの結果は次のように説明できる(図 1)。すなわち、カルバメート 31 では、かさ高い Boc 基がオレフィンの β 面からの BH₃ の攻撃をさえぎっているためである。スルホンアミドの NH プロトンは酸性度(pK_a=16)²²⁾が高いため、BH₃ はオレフィンと反応する前に NH のプロトンと反応する²³⁾と考えられるが、トシルアミド 34 では電子が豊富な 3,4-メチレンジオキシフェニル基と電子不足のトシルアミドのトリル基との間で電荷移動(CT)錯体²⁴⁾を形成するために 34 のコンホメーションが固定され、トシルアミド基がオレフィンの β 面を完全にさえぎるので、BH₃ との分子間反応が α 側

Fig. 1 Plausible pathway of stereoselective hydroboration.

より起こったためである。これに対してメシルアミド 35 では、34 のような CT 錯体が形成しないので、分子内ハイドロボレーションが β 側より起こったことに起因している。この推定した遷移状態を確かめるため、35 に対して 1 当量の BuLi を加えた後、BH₃ を作用させると、予想したとおりメシルアミド基の立体障害のため、α 側より分子間でハイドロボレーションが生起して 35 a が優先して得られた(entry 4)。トシルアミドオレフィン 34 が CT 錯体を形成している推定は ¹H-NMR において 34 の芳香族プロトン(δ 6.27-6.40)のみが、他のオレフィン 31, 35 の芳香族プロトン(それぞれ δ 6.70, 6.68-6.90)に比べ大きく高磁場側にシフトしている事実からも支持された。以上のように、ハイドロボレーションにおいてはトシルアミド 34 を用いた時に立体選択性および収率でよい結果が得られたので、以後はトシルアミド 34 を用いて 37 a の合成を行った。

37 a の閉環反応による 7 員環構築の収率は 46% と低かったが、アセタートの閉環反応は 77% の収率でトシルアミドアセタート 40 を与えた。次に、この 40 を vitride[®] と反応させて閉環体 7 c を 77% の収率で得た(スキーム 10)。7 c の構造は前述のように MS において *m/z* 257 に分子イオンピークおよび *m/z* 175 に基準ピークが現れたこと¹⁹⁾および 1,2-シス酸無水物から出発していることから 4 a, 11 a-シス-11, 11 a-シン-5, 11-メタノモルファンスリジンと決定された。

Scheme 10

このようにして、目的の 5, 11-メタノモルファンスリジン 7 c を酸無水物 27 より 8 段階、通算収率 22% で立体選択的に合成することができた。

4. モンタニン型アルカロイドの全合成²⁵⁾

4.1. 共通中間体 51 a の合成

立体選択的にモンタニン型アルカロイドの基本骨格 7 c の合成に成功したので、このルートを応用して前節で述べた 1~6 へ導く共通中間体 51 a の合成を行った。

二重結合を有する酸無水物 41 から基本骨格の合成とはほぼ同様な工程でトシルアミドケトン 42 を合成した(スキーム 11)。次に、42 のオレフィンへ、酸素官能基を導入するためにオスミウム酸化²⁶⁾を試みた。分子モデルの考察から、42 のオスミウム酸化は立体障害の少ない β 側から進行すると予想されたが、アセトン-水、THF-水系では立体選択性がほとんどみられなかった。しかし、シオキサン-水系ではほぼ立体選択的に β 側から酸化が進行し、得られたジオールをアセチル化後、43 a が 93% の収率で得られた。さらに骨格合成の際と同様に 43 a の Wittig 反応後、ハイドロボレーションを行い単一のアルコール 44 を立体選択的かつ高収率で得た。ハイドロボレーションにおける立体選択性は、既に骨格合成で述べたように 43 a の 2 つの芳香環の間での CT 錯体²⁰⁾形成によって説明できる。

Scheme 11

次に、アルコール 44 からメタノモルファンスリジン骨格の形成を行った。40 の合成で述べたようにトリアセテート 45 から閉環体 46 へ誘導し、骨格合成の場合と

同様に 46 を vitride[®] と反応させたが、目的の 48 は得られず、複雑な混合物が生成した。そこで、46 を NaOMe で処理してトリオール 47 へ変換した後、vitride[®] と反応させると、閉環体 48 が 30% の収率で得られた。このように予想に反して vitride[®] による還元的閉環反応が 46 では満足な結果を与えないこと、また 47 では低収率であったことの原因として、反応中に vitride[®] が 46, 47 のビシナルなジオールとアルミニウムコンプレックスを形成するため、閉環反応が防げられていると考えた。そこで、47 のビシナルなジオールを保護した後、vitride[®] による反応を行うことにした。

アセタールの還元的開裂²⁷⁾は、アルコキシアルコールに導くことができるので、47 のビシナルなジオールの保護基としてアセタールを用いて 5,11-メタノモルファンスリジン骨格の構築を行った。そこで、トリオール 47 をベンジリデン 49 へ変換した。その ¹H-NMR は δ 5.62 に singlet (1 H 分) としてフェニル基の根本のプロトンに基づくシグナルを示したことより、49 は単一のジアステレオマーと推定されたが、このことは閉環体 50 の X 線結晶構造解析によって確認された。ベンジリデン 49 をトルエン中、vitride[®] と 4 時間加熱還流すると閉環体 50 が 71% の収率で得られた。さらに、この反応を *o*-キシレン中で行うと反応は 35 分間で終了し、91% の収率で 50 を合成することができた。

次に、アセタール 50 の C 環上の官能基変換を行った。モンタニン型アルカロイドでは 1 位と 11 a 位との間に二重結合が存在するので 50 のアセタールを開裂させる場合、2 位に水酸基を有する 51 a の生成が必要である。そこで、反応を種々検討したところ 50 を DIBAH²⁸⁾ と処理することによりアルコール 51 a を 75% の収率で得ることができた。以上述べたようにモンタニン型アルカロイドの共通中間体 A に相当する 51 a の合成に成功した。

4.2. (±)-コクシニン 2 の合成

アルコール 51 a が得られたので、この 51 a をケトンを経由してエノンへ導いた後、ケトン基の官能基変換によってモンタニン型アルカロイドの合成を試みた。まず、51 a を Jones 酸化によってケトン 52 に誘導した(スキーム 12)。次に、52 へ二重結合を導入するために酸化反応を種々検討した。その結果、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン(DDQ)²⁹⁾酸化で、目的のエノン 53 が原料回収(15%)とともに 26% の収率で得られた。この場合、原料が消失するまで反応を行っても 53 の収率の向上がみられなかったため、原料回収を繰り返すことによって反応を行った。次に、カルボニル基をメトキシ基

へ変換するために53をジメチルケタールに変換後、DIBAHでケタールの開裂反応²⁸⁾を行い、54が単一のジアステレオマーとして得られた。最後に、54のベンジル基をヨードトリメチルシラン(TMS-I)³⁰⁾で除去して(±)-コキシニン2を合成した。モンタニン型アルカロイドはパンクラシン4^{3c)}を除き¹H-NMRが報告されていないので、2の同定をMSの測定によって行った。すなわち、著者らが合成した(±)-2のMSはDjerassiとWildmanら³¹⁾によって報告されているそれと良い一致を示した。このことから、(±)-コキシニン2の全合成が達成されたことがわかった。また、54が単一のジアステレオマーとして得られたことは、反応中に生じるメチルオキシニウムイオン55のDIBAHによる還元が3位のベンジルオキシ基の立体障害のためα側から生じた結果と説明できる。

Scheme 12

4.3. (±)-モンタニン1, (±)-コキシニン2および(±)-パンクラシン4の合成

アルコール51aよりケトン52を経由するルートではDDQ酸化が低収率であることおよび(±)-コキシニン2の合成しかできなかったため、オレフィン56を経由するルートを検討した。51aをメシル化後、DMSO中KO^tBuと処理して56を得た(スキーム13)。次にC環上に酸素官能基を導入するために、56を*m*-クロロ過安息香酸と反応させたが、目的とするエポキシドは得られず、分解反応が起こった。また、エポキシドへ変換するために56をAg₂O-I₂³²⁾、Oxone[®]³³⁾あるいはNBS-H₂O-DMSO³⁴⁾と処理したが、いずれの場合も反応は全く進行しなかった。このように56よりエポキシドへの変換が困難であったので、PhSeClを用いて1位と11a位の間に二重結合の導入を検討した。まず、室温で56とPhSeCl-MeOH³⁵⁾、PhSeCl-AcOK-AcOH³⁵⁾、あるいは

Scheme 13

PhSeCl-CH₃CN-H₂O³⁶⁾との反応を試みたが、反応は全く進行しなかった。しかし、MeOH中56をPhSeClと加熱還流すると反応が進行し、ついでPhSe基を酸化的に除去したところ、アクリルクロリド57aとビニルクロリド57bが得られた。このように、MeOH中で反応を行っているにもかかわらず、メトキシ基が導入されなかったことは興味深い。また、これらの結果よりオレフィン56の反応性は非常に低いことがわかった。56の反応性の低い原因の1つとしてallylic strain³⁷⁾のため擬アキシャル配位のベンジルオキシ基が二重結合のβ側を立体的にささぎっていることが考えられる。そこで、56のベンジル基を除去し³⁸⁾、アリルアルコール58に導いた。アリルアルコール58を室温下、MeOH中でPhSeClと反応させ³⁹⁾、NaIO₄で処理したところ予想に反してアリルエポキシド59とビニルアルコール60がそれぞれ41%および21%の収率で得られた。59はクロロヒドリンを経由して生成したと考えられる。この場合もメトキシ基が導入された化合物は捕捉できなかった。しかし、59はモンタニン型アルカロイド合成の重要前駆体になると考え、別ルートによる59の合成の検討を行った。59がクロロヒドリンを経由して生成されるならば、アリルクロリド57aのベンジル基除去と同時にエポキシド59が合成できるはずである。そこで、56とPhSeClとの反応を再検討して57aの収率の向上を試みた(スキーム14)。その結果、MeOH中室温では、56はPhSeClと全く反応しなかったのに対し、超音波照射下⁴⁰⁾で反応を行うと室温でも2時間で反応が終了し、それに続くPhSe基の除

去で57aの収率は82%まで向上した。CHCl₃中、TMS-Iで57aのベンジル基を除去すると、期待したとおりアリルエポキシド59が87%の収率で得られた。このルートによって、56より2段階、通算収率71%で59を合成する方法を確立することができた。

Scheme 14

アリルエポキシド59が収率良く合成できたので、59より各種モンタニン型アルカロイドの合成を行った。すなわち、59をMeOH中、BF₃·OEt₂と処理して(±)-モンタニン1を94%の収率で合成できた。(±)-1のMSは文献記載のそれ³¹⁾と完全に一致し、(±)-1の全合成が達成された。さらに、(±)-1のX線結晶構造解析からその立体構造も確認することができた。また、(±)-1をアセチル化して(±)-O-アセチルモンタニン5にも導いた。なお、モンタニン1の構造決定の際に、犬伏、Wildmanら^{3b)}によって、1はマンシン3へ誘導されているので、ここに(±)-3の形式的全合成も達成されたことになる。

次に、THF中、アリルエポキシド59を3NH₂SO₄で処理して(±)-パンクラシン4を合成した。(±)-4は溶媒に難溶であるので、アセチル化して(±)-ジアセチルパンクラシン61へ変換し、その¹H-NMRを文献記載のそれ¹⁹⁾と比較した結果、両者は完全に一致したことによってその構造を確認した。

既に、ケトン52からエノン53を経由するルートで(±)-コキシニン2の全合成が達成されたことを述べた。しかし、その際、DDQ酸化によるエノン53の収率が低

いので、57aから53への変換を検討した。すなわち、CHCl₃中、57aを(Bu₄N)₂Cr₂O₇⁴¹⁾で酸化すると、53が31%の収率で得られた。したがって、同一中間体による(±)-コキシニン2の全合成も達成された。

4.4. (±)-ブルンスビジン6の合成

ブルンスビジン6は2,3位にシス配置のジヒドロキシ基を持っているので、59のエポキシ基を二重結合に変換した後、ジヒドロキシ基の導入が必要である。そこで59をTMSCl-NaI⁴²⁾との反応でジエン62へ導いた(スキーム15)。次に、62のオスミウム酸化²⁶⁾を行ったところ、ジオールが分離困難なジアステロマー混合物として得られた。そこでジオールをジアセテート63a, bへ誘導した後、それぞれのジアステロマーを分離し、α-ジアセテート63aとβ-ジアセテート63bをそれぞれ12%, 87%の収率で得た。Clarkら⁴³⁾によって63aの¹H-NMRが報告されているので、それと比較することによって63aの構造を確認した。したがって、もう一方のジアステロマーをβ-ジアセテート63bと決定した。最後に、α-ジアセテート63aをNaOMeで処理して(±)-ブルンスビジン6の全合成を完了した。

Scheme 15

これまで述べたように著者らはモンタニン型アルカロイド、(±)-モンタニン1、(±)-コキシニン2、(±)-パンクラシン4、(±)-O-アセチルモンタニン5および(±)-ブルンスビジン6の全合成に初めて成功した。

また、著者らはラジカル反応を利用して、ルートc(スキーム4)によるモンタニン型アルカロイドの形式的全合成⁴⁴⁾にも成功しているが、これについてはまた別の機会に述べさせていただきたい。

5. おわりに

以上、ヒガンバナ科アルカロイドのなかで合成研究があまりなされていなかったモンタニン型アルカロイドの全合成について著者らの研究を中心に述べた。vitride[®]によるトシルアミドアルコールの還元的閉環反応に始まり、CT錯体が関与するハイドロボレーション-酸化、

超音波照射下での反応の促進と選択性の向上など、当該アルカロイドの合成過程で見いだされたいくつかの知見が、読者に少しでも役に立てば著者にとって望外の喜びである。

最後に、本研究を遂行するに当たり、協力戴いた斉藤圭司、湯本健司両修士に感謝します。また、X線結晶構造解析を行って戴きました西東京大学 飯高洋一教授およびヘキサヒドロインドリン誘導体の¹H-NMRチャートを送ってくださったSyntex社研究所I.H. Sánchez博士に深謝いたします。

(平成5年12月17日受理)

文 献

- 1) 森島庫太, 東京医学会雑誌, 9, 505 (1895)
- 2) J.R. Lewis, *Nat. Prod. Rep.*, 9, 183 (1992); S.F. Martin, "The Alkaloids", ed. by A.R. Brossi, Academic Press, New York, 1987, Vol. 30, p. 251~376; W.C. Wildman, "The Alkaloids", ed. by R.H.F. Manske, Academic Press, New York, 1968, Vol. 11, p. 307~405
- 3a) W.C. Wildman, C.J. Kaufman, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1284 (1955)
- b) Y. Inubushi, H.M. Fales, E.W. Warnhoff, W.C. Wildman, *J. Org. Chem.*, 25, 2153 (1960)
- c) F. Sandberg, K.-H. Michel, *Lloydia*, 26, 78 (1963)
- d) W.C. Wildman, C. Brown, K.-H. Michel, D. Bailey, N. Heimer, R. Walfer, C. Murphy, *Pharmazie*, 22, 725 (1967)
- e) L.J. Dry, M. Poynton, M.E. Thompson, F.L. Warren, *J. Chem. Soc.*, 1958, 4701
- 4) M. Ishizaki, K. Ozaki, A. Kanematsu, T. Isoda, O. Hoshino, *J. Org. Chem.*, 58, 3877 (1993); O. Hoshino, M. Ishizaki, K. Kamei, T. Taguchi, T. Nagao, K. Iwaoka, S. Sawaki, B. Umezawa, Y. Iitaka, *Chem. Lett.*, 1991, 1365; O. Hoshino, M. Ishizaki, S. Sawaki, M. Yuasa, B. Umezawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 36, 3373 (1988)
- 5) I.H. Sánchez, M.I. Larraza, I. Rojas, F.K. Breña, H.J. Flores, K. Jankowski, *Heterocycles*, 23, 3033 (1985)
- 6) O. Hoshino, M. Ishizaki, K. Saitoh, K. Yumoto, unpublished results.
- 7) Cf. O. Hoshino, K. Saitoh, M. Ishizaki, B. Umezawa, *Synth. Commun.*, 17, 1887 (1988)
- 8a) L.E. Overman, J. Shim, *J. Org. Chem.*, 56, 5005 (1991)
- b) *idem*, *ibid.*, 58, 4662 (1993)
- 9) O. Hoshino, M. Ishizaki, K. Saitoh, K. Yumoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 420
- 10) F.W. Semmler, K. Bartert, *Chem. Ber.*, 41, 2752 (1908)
- 11) E.J. Corey, H. Estreicher, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 6294 (1978)
- 12) I.H. Sánchez, M.I. Larraza, I. Rojas, F.K. Brena, E. Diaz, *Spectrosc. Lett.*, 20, 125 (1987)
- 13) O.O. Orazi, R.A. Corral, H. Giaccio, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1986, 1977
- 14) O. Hoshino, S. Sawaki, B. Umezawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 18, 182 (1970); T. Hamada, A. Nishida, Y. Matsumoto, O. Yonemitsu, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 3978 (1980); T. Hamada, A. Nishida, O. Yonemitsu, *ibid.*, 108, 140 (1986)
- 15) J. Pless, W. Bauer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 12, 147 (1973)
- 16) H. Yamaji, K. Kitagawa, T. Segawa, M. Nakano, K. Kataoka, *Chem. Pharm. Bull.*, 23, 3299 (1975)
- 17) Y. Nagata, H. Itazaki, K. Okada, T. Wakabayashi, K. Shibata, N. Tokutake, *ibid.*, 23, 2867 (1975); E.H. Gold, E. Babad, *J. Org. Chem.*, 37, 2208 (1972)
- 18) Vitride[®] はナカライテスク社の70% トルエン溶液を使用した。
- 19) W.C. Wildman, C.L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 6439 (1968)
- 20) O. Hoshino, M. Ishizaki, *Chem. Lett.*, 1990, 1817
- 21) E. Bergmann, O. Blum-Bergmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 59, 1572 (1937)
- 22) F.G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.*, 21, 456 (1988)
- 23) Cf. C.R. Johnson, C.J. Stark, Jr., *Tetrahedron Lett.*, 1979, 4713
- 24) M.D. Bentley, M.J.S. Dewar, *ibid.*, 1967, 5043
- 25a) M. Ishizaki, O. Hoshino, Y. Iitaka, *J. Org. Chem.*, 57, 7285 (1992)
- b) *idem*, *Tetrahedron Lett.*, 32, 7079 (1991)
- 26) V. VanRheenen, R.C. Kelly, D.Y. Cha, *ibid.*, 23, 1973 (1976)
- 27) E.L. Eliel, V.G. Badding, M.N. Rerick, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 2371 (1962)
- 28) S. Takano, M. Akiyama, S. Sato, K. Ogasawara, *Chem. Lett.*, 1983, 1593
- 29) J.A. Zderic, H. Carpio, D.C. Limon, *J. Org. Chem.*, 27, 1125 (1962)
- 30) M.E. Jung, M.A. Lyster, *ibid.*, 42, 3761 (1977)
- 31) A.M. Duffield, R.T. Aplin, H. Budzikiewicz, C. Djerassi, C.F. Murphy, W.C. Wildman, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 4902 (1965)
- 32) M. Parrilli, G. Barone, M. Adinolfi, L. Mangoni, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 207
- 33) R.W. Murray, R. Jeyaraman, *J. Org. Chem.*, 50, 2847 (1985)
- 34) A.J. Sisti, *ibid.*, 35, 2670 (1970)
- 35) K.B. Sharpless, R.F. Lauer, *ibid.*, 39, 429 (1974)
- 36) A. Toshimitsu, T. Aoai, H. Owada, S. Umemura, M. Okano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980,

- 37) F. Johnson, *Chem. Rev.*, **68**, 375 (1968)
 38) K. Fuji, T. Kawabata, E. Fujita, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 3662 (1980)
 39) D. Liotta, G. Zima, M. Saindane, *J. Org. Chem.*, **47**, 1258 (1982)
 40) 超音波を用いる有機合成の総説: "Ultrasound in Synthesis", ed. by S.V. Ley, C.M.R. Low, Springer-Verlag, Berlin, 1989
 41) R. Caputo, L. Mangoni, O. Neri, G. Palumbo, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3551 (1981)
 42) D. Landini, F. Rolla, *Chem. Ind.*, 1979, 213
 43) R.C. Clark, F.L. Warren, K.G.R. Pachler, *Tetrahedron*, **31**, 1855 (1975)
 44) M. Ishizaki, K. Kurihara, T. Tanazawa, O. Hoshino, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1993, 101

第52巻第4号予定

巻頭言

生体系諸反応を化学の手に.....丸山 和博

総説および総合論文

エステルカルボニル基の関与する分子内光環化付加.....櫻木 宏親ら
 パラジウム-水溶性ホスフィン錯体による二相系触媒反応.....木地 実夫ら
 ヨウ化サマリウムによる迅速還元反応.....蒲地 保子ら
 有機強磁性体の分子設計と構築.....岩村 秀
 新しいチオフェン合成法の開発とその応用.....中山 重蔵
 柑橘類果皮中の生物活性物質.....松原 義治ら

十字路

励起錯体 }櫻木 宏親
 無放射失活 }
 ノンクラシカルチエノチオフェン }中山 重蔵
 Pummerer 脱水 }

REVINDEX, 新しい合成ほか