

薬学雑誌  
YAKUGAKU ZASSHI  
101 (4) 295-321 (1981)

## ヒガンバナ科アルカロイドの全合成

津田喜典

金沢大学薬学部, 〒920 金沢市宝町 13-1

## Total Syntheses of Amaryllidaceae Alkaloids

YOSHISUKE TSUDA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University,  
13-1 Takara-machi, Kanazawa, 920 Japan

Works on the total syntheses of the following Amaryllidaceae alkaloids are described: haemanthamine, haemanthidine, pretazettine, tazettine, crinamine, 6-hydroxycrinamine, criwelline, macronine, lycorine, dihydrolycorine, zephyranthine, unginorine, and dihydrolycoricidine.

**Keywords**—dioxopyrrolines; Diels-Alder reaction; 5,10b-ethanophenanthridine alkaloids; lycorine-type alkaloids; cyclization of  $\beta$ -arylethylurethans; photodecarboxylation

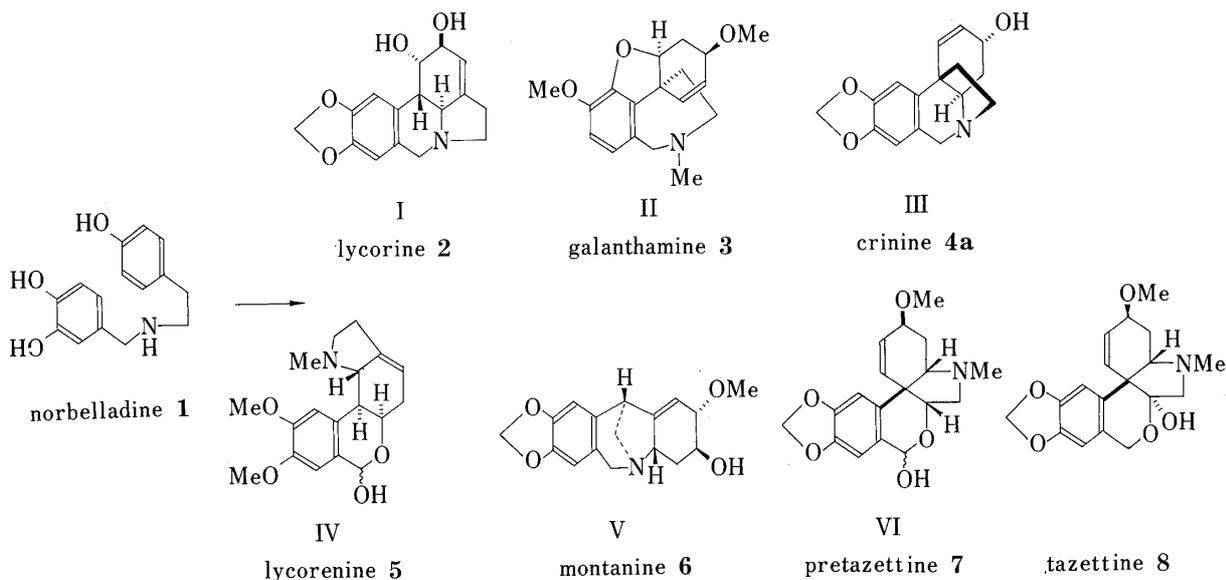
かつては秋の風物詩であったヒガンバナも最近はめっきり数がへったようである。この植物の鱗茎は、古来より石蒜（せきさん）と呼ばれ、民間で浮腫を去る目的に使用されてきた。この作用は恐らくそれに含まれるアルカロイドによるものと思われるが、その鱗茎は同時に多量の澱粉を含有しているので、いわゆる有毒成分としての多数のアルカロイドさえ除去できれば、主要な食糧源ともなりうるものである。同科の植物はまた、その花のきれいなことから鑑賞用に栽培されるものが多く、外国では多くの混合品種も作られている。スイセンやクロッカスもまたこの科の植物である。

同科植物のアルカロイドの研究は古く 1895 年 森島庫太<sup>1)</sup> による lycorine の単離に始まるが、その研究が飛躍的進展をみたのは 1950—1970 年にかけてであり、特に上尾庄次郎, W.C. Wildman, H.G. Boit らに負うところが大きい。現在では 120 を越えるアルカロイドが単離されており、ほとんどのものの構造が決定されているが、そのうちには lycorine (アメーバ赤痢), galanthamine (小児麻痺), pretazettine (白血病) などのように医薬としての可能性の大きいものも数多く含まれている。ヒガンバナ科アルカロイドの名称で総括されるこれらのアルカロイド群には実にさまざまな骨格のものが含まれている。大別すれば、リコリン型 (I), ガランタミン型 (II), クリニン型 (III), リコレニン型 (IV), モンタニン型 (V), プレタゼチンあるいはタゼチン型 (VI) の 6 つが主なものである (Chart 1)。この一見非常に変化に豊んだ骨格群も、実はいずれも 2 個のフェニルアラニン部から形成された norbelladine **1** を単一の前駆体として生合成されたものであることが明らかとなっている。<sup>2)</sup>

合成的見地からは上記 6 型のうち I—III が特に重要なものである。何故ならば IV 型アルカロイドは既に I 型より化学的に誘導されており、また V および VI 型アルカロイドは後で述べるように III 型アルカロイドより変換可能だからである。著者は 1953—1961 年上尾教授のもとで主として tazettine の構造研究にたずさわったが、1967 年昭和薬科大学へ移ったのを機会に、I および III 型アルカロイドを中心として合成研究を開始した。本総説ではそれに関する著者らの合成戦略を中心として紹介する。

その前に、天然物合成に対する著者らの基本的考え方を述べておきたい。多環式天然物の合成には、骨格の合成、正しい立体配置をもった官能基の導入（あるいは形成）の二つの基本的命題をいずれかの段階で行わねばな

本総説は昭和 53 年度宮田学術賞の受賞業績を中心に記述したものである。



らない。唯一つの天然物を目標とするならば、その最も有効な合成戦略として、最初にすべての官能基を正しく配列し、それを閉環して骨格合成と同時に天然物を合成するやり方も考えられよう。我々は反対に、ある適当に官能基化された単一の間体から放射状に出来るだけ多くの天然物を合成しようという立場をとっている。天然には骨格を同じうし官能基のみを異にするものが数多く見られるからである。したがって多少はまわり道をして、そのような共通の間体の合成をまず第一の目標とし、それを出来るだけ有効に利用しようとする訳である。これには、著者らの研究グループが比較的小規模で、多方面に戦力をさくことが出来なかったという必然的制約があった点も大きい。官能基導入の問題については、シクロヘキセン環を出発点とし、その酸化段階を順次高かめてゆくことを中心課題とした。シクロヘキセン環は例えば Diels-Alder (以下 D-A と略) 反応によって容易に合成でき、またこのような手法は多くの天然物合成にも応用できるものと考えたからである。

### I. 11-Hydroxy-5,10b-ethanophenanthridine 型および関連アルカロイドの合成

III 型アルカロイドの基本骨格は 5,10 b-ethanophenanthridine 9 で、最も単純な天然アルカロイド crinine 4a

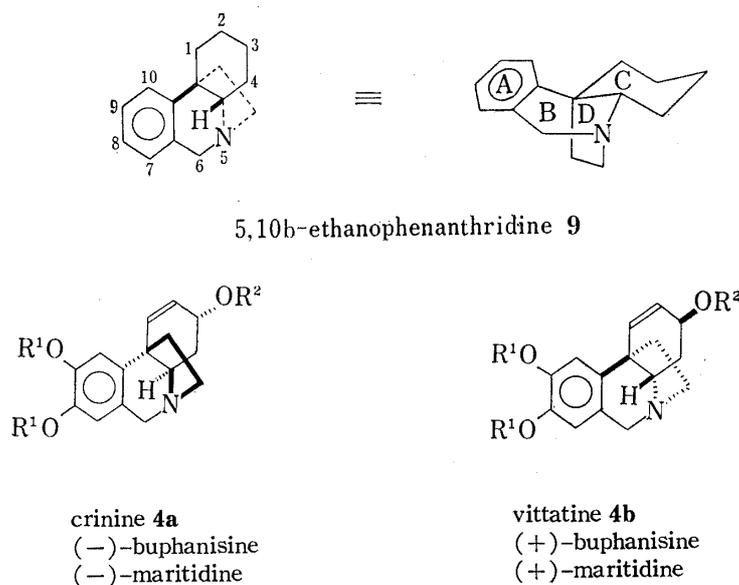


Chart 2

にちなみ、クリニン型アルカロイドとも呼ばれている。天然にはその (+) および (-) の両対掌体に属するアルカロイドが出現し (Chart 2), 現在までに総計 30 数種が知られている。

これら一群のアルカロイド中, ヒドロインドールの N を含む 5 員環部分, すなわち ethano-bridge に酸素官能基をもたないものについては, 我々の研究以外に Wildman (*dl*-crinane),<sup>3)</sup> 上尾, 入江 (*dihydrocrinine*, *dihydrovittatine*),<sup>4)</sup> Muxfeldt (*dl*-crinine),<sup>5)</sup> Whitlock (*dl*-crinine),<sup>6)</sup> Stevens (*dl*-3-epielwesine)<sup>7)</sup> らのすぐれた合成法があり, またフェノールカップリングによっても合成が行われている (これについては総説<sup>8)</sup> を参照されたい)。

一方上記 ethano-bridge 上の C<sub>11</sub> 位に水酸基を有する一群のアルカロイドが発見されており, その数は 10 を越える。しかもこれら一群のアルカロイドの合成研究は, それ自身の合成化学的観点からばかりでなく, さらに加えて Chart 3 に示すように適当な化学的処理によって転位を起こさしめ, 全く別種の骨格の天然アルカロイドに導きうる点に意味がある。例えば *haemanthamine* 10 をメシル化後, MeOH 中 NaOMe で処理すれば一挙に *manthine* 12 へ導くことができる。<sup>9)</sup> また, *haemanthidine* 11 をメチル化後注意してアルカリ性とすれば *pretazettine* 7 が, さらにアルカリ処理を行えば分子内 Cannizzaro 反応を起こして *tazettine* 8 がえられることが知られている。<sup>10)</sup> すなわち *haemanthamine* 10 や *haemanthidine* 11 などの 11-hydroxy-5,10b-ethanophenanthridine 型アルカロイドの全合成は同時に V や VI 型アルカロイドの合成をも約束するものである。

このような理由から我々は *haemanthamine* 10 や *haemanthidine* 11 などの ethano-bridge に水酸基を有するアルカロイドを第一の合成標的に選んだ。当然のことながら, これらの合成に際しては先にあげた研究者達の合成法はそのまま適用できず, 新しい方法を考察する必要があった。

さて我々がこれらアルカロイドの合成研究を行っている途中 Hendrickson ら<sup>11)</sup> によって *haemanthidine* 11 の最初の全合成が報告された。約 30 行程にわたる彼等の方法の概略を Chart 4 に示す。彼らは 11 を適当な方法で変換すれば *haemanthamine* 10 をはじめこの系の数種のアルカロイドがえられるであろうと述べているが, しかし, 現在まで *haemanthidine* の C<sub>6</sub>-OH のみを選択的に取り除き *haemanthamine* に導く方法が見出されていないので, その目的達成は大きな制限をうけているといわざるをえない。また彼等の方法ではケトン体 20

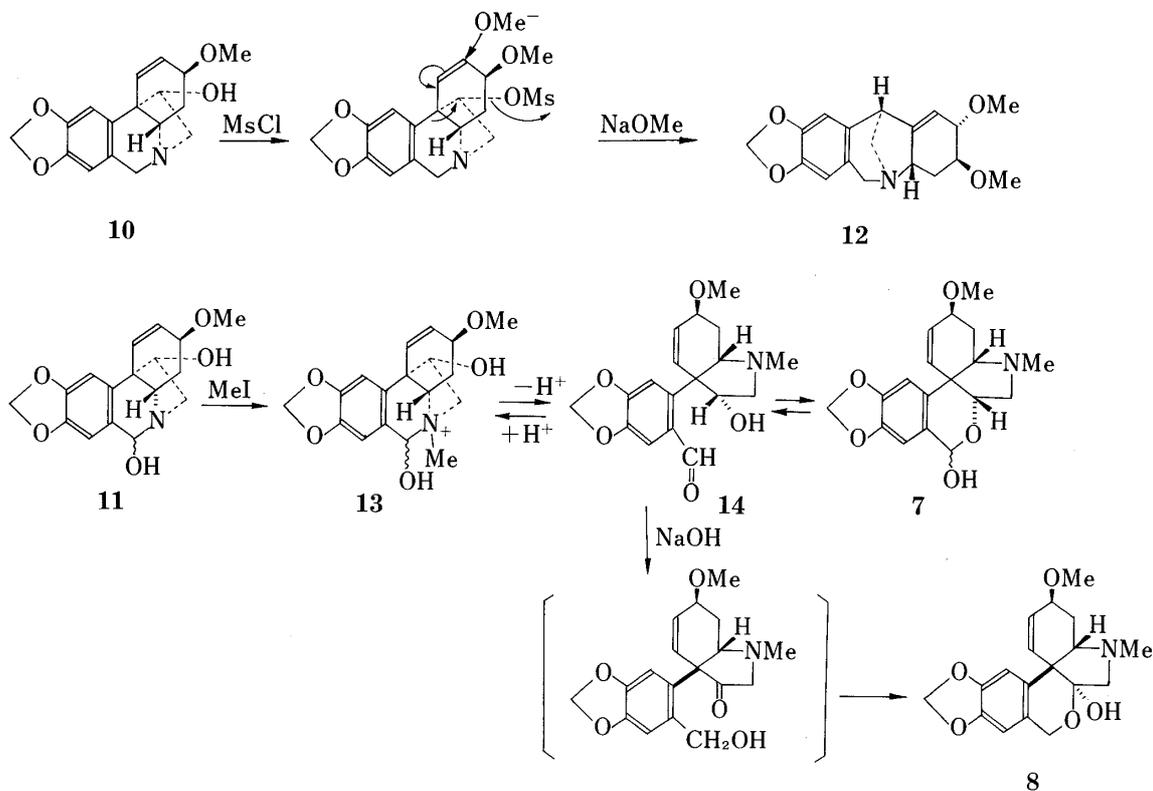
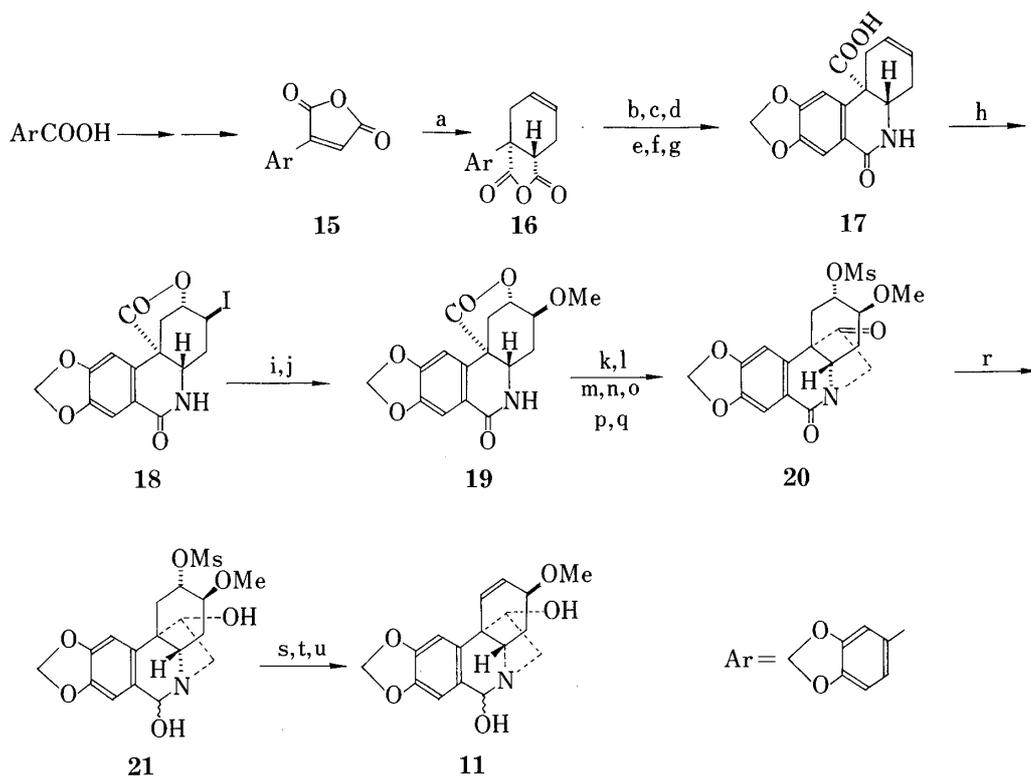


Chart 3



a =  $\Delta$ ; b=NaOMe; c=(COCl)<sub>2</sub>; d=NaN<sub>3</sub>; e= $\Delta$ , toluene; f=CF<sub>3</sub>COOH or PPA; g=40% KOH; h=I<sub>2</sub>-KI, NaHCO<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O; i=NaOH; j=MeOH-BF<sub>3</sub>; k=1.1 eq of 0.1 N NaOH; l=*p*-bromophenacyl bromide, DMF; m=MsCl-py; n=KOH-THF; o=SOCl<sub>2</sub>; p=CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; q=dry HCl; r=disiamylborane, THF; s=Ac<sub>2</sub>O-BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O; t=DBN, 110°, u=LAH at cold

Chart 4

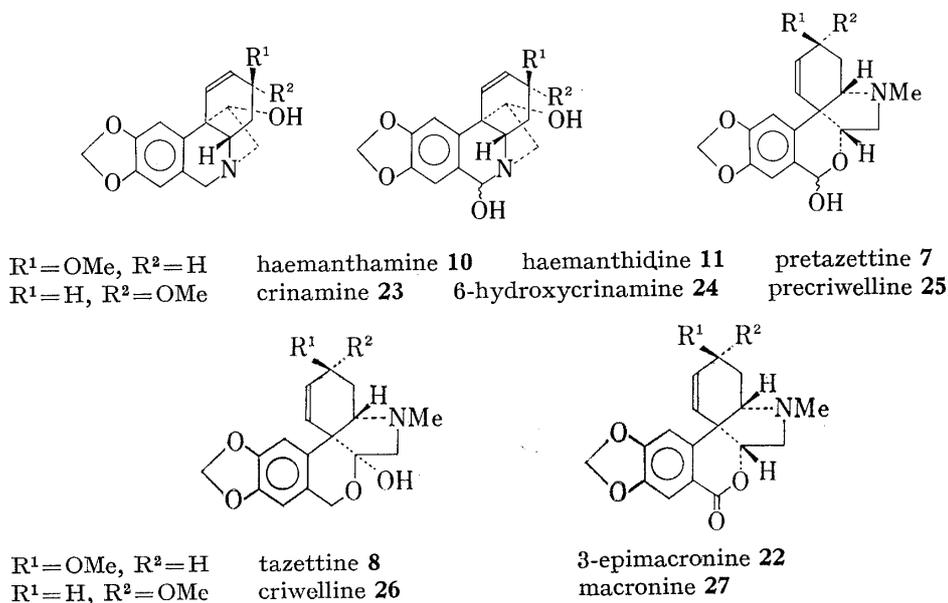
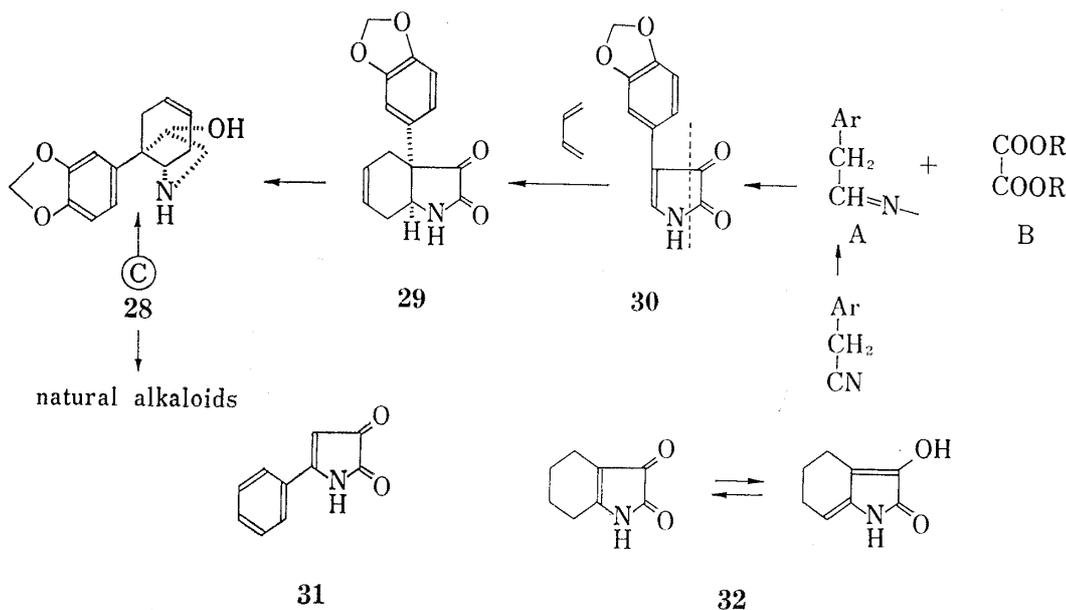


Chart 5

を還元して天然アルカロイドと同一配置の C<sub>11</sub>-OH を形成する際の立体選択率にやや問題があった。

本系およびそれに関連するアルカロイドとして著者らが実際に合成したものは、Chart 5 のうち 3-epimacronine 22 と precriwelline 25 を除く 8 種である。今これらの化合物からベンジル位の炭素 1 個および C 環上の



官能基を整理してみると、28 が共通の中間体として浮かび上ってくる。著者はこれと等価な 29 をジオキソピロリン 30 の D-A 反応によってえようと考えた (Chart 6)。

### 1. ジオキソピロリン法によるヒドロインドール類の合成<sup>12)</sup>

一般に  $4^2$ -pyrroline 類の二重結合を dienophile として D-A 反応を行わしめ立体選択的に *cis*-hydroindole 類をえようとする試みは、魅力的ではあるが極めて困難である。何故なら、これらはむしろ求核的なエナミンとして働いてしまうからである。今 D-A 反応における dienophile の性質を一般的に考察すると、電子的にはその二重結合に電子吸引基が置換しており、かつ立体的にはできるだけ平面性を有していることが望ましい。 $4^2$ -Pyrroline の 4,5-位にカルボニル基を導入した  $4^2$ -pyrroline-4,5-dione (ジオキソピロリン) では、 $4^2$ -pyrroline 自身において指摘した欠点は改善され、dienophile として十分に活性化することが期待される。また、これにブタジエンを付加してえられる *cis*-hydroindole は、その骨格上に二重結合やカルボニルなどの官能基を有するので容易に他の置換基を導入することができるであろう。しかしながら、著者らがこの研究を始めた時点で、そのようなジオキソピロリン類としては 31,<sup>13)</sup> 32<sup>14)</sup> の 2 種が知られていたのみで、勿論それに対する D-A 反応も全く例がなかった。31 や 32 の合成法は我々の 3-aryl 置換体には全く適用できないように思われ、独自に新しい方法を開発する必要にせまられた。

今 30 を …… で切断してみると、これは A, B 二つの synthon より出来上っていることがわかる。Synthon A は benzyl cyanide の部分還元体と等価であり、また synthon B はシュウ酸エステルと等価である。したがって benzyl cyanide とシュウ酸エステルの縮合、ニトリル基の部分還元、ついでピロリン環形成の 3 行程で目的の 3-aryl- $4^2$ -pyrroline-4,5-dione 30 に到達しうる筈であり、この行程が原料の入手し易さから考えても最も有利であろうと予想される。

実際に benzyl cyanide と ethyl oxalate との縮合物 33<sup>15)</sup> を用いて種々な還元条件を検討した結果、エーテル中 Raney-Ni を用いて 70°, 40 kg/cm<sup>2</sup> で接触還元するのが最も好結果を与えることがわかった。生成物を EtOH 中加熱すれば白色の結晶がえられるが、これは目的の 35 にさらに 1 分子の EtOH が付加した 36 であった。上記の還元を EtOH を添加して行くと、還元速度が著しく促進される。丁度 1 モルの水素を吸収した時点で反応混合物よりエーテルのみを留去し、放置すれば 36 を 33 より 55% の収率でうるることができる。36 は無色であるが、これをトルエン中 *p*-TsOH あるいはトリエチルアミンと加熱すると赤色の溶液となる。この変化は可逆的で冷却すれば直ちに退色し、もとの結晶 36 が析出する。この現象は 35 と 36 の可逆的平衡によるものと考えられるので、35 をより安定な状態でうるため、36 を DMF や DMSO などの非プロトン性極性溶媒中加

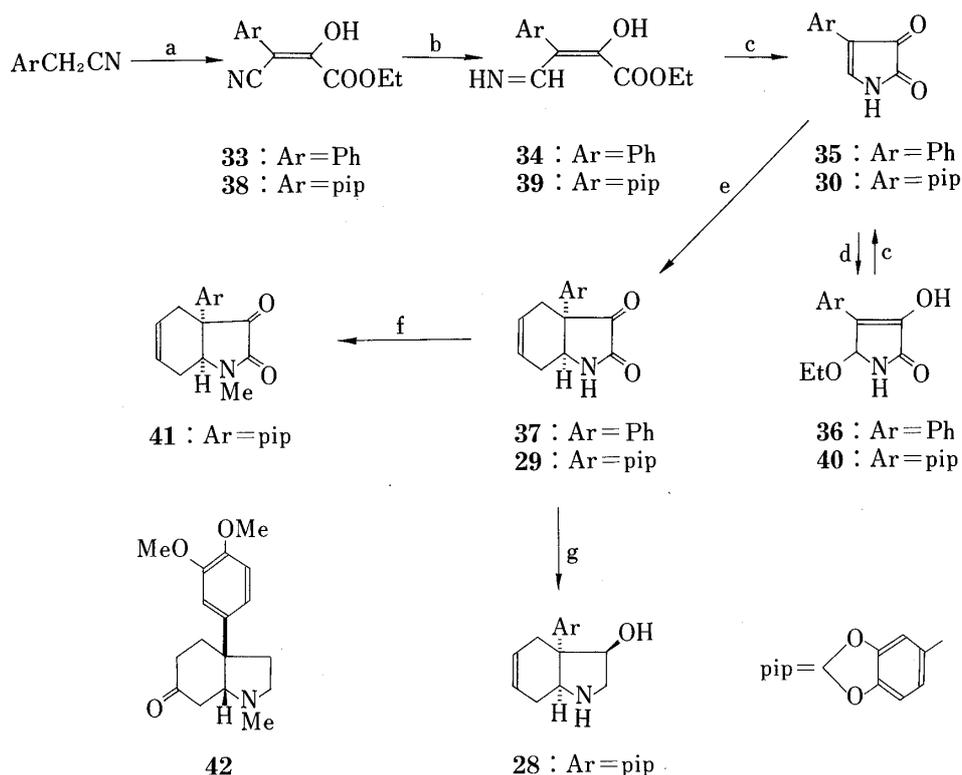


Chart 7

熱したところ、比較的持続性の赤色溶液がえられ、この時新たに 450 nm に **35** に対応した吸収極大が現れた。<sup>16)</sup> よって **36** を DMSO 中ブタジエンと 150° に加熱すると、期待した D-A 体 **37** が 60—70% の収率でえられてきた (Chart 7)。

3,4-Methylenedioxybenzyl cyanide から同様にして D-A 体 **29** を作ることができる (**38**→**30**, 33%; **40**→**29**, 70%)。 **29** をアセトニトリル中ジメチル硫酸と KOH でメチル化すると定量的に *N*-メチル体 **41** となる。このものは既に天然 mesembrine **42** 型アルカロイド (ザクロソウ科)<sup>17)</sup> の基本骨格を有している。また **29** を水素化アルミニウムリチウム (LAH) で還元すると、分子の凸面より還元が起こり、天然型と同一配置のアルコール体 **28** が唯一種えられる (この配置については後で述べる)。

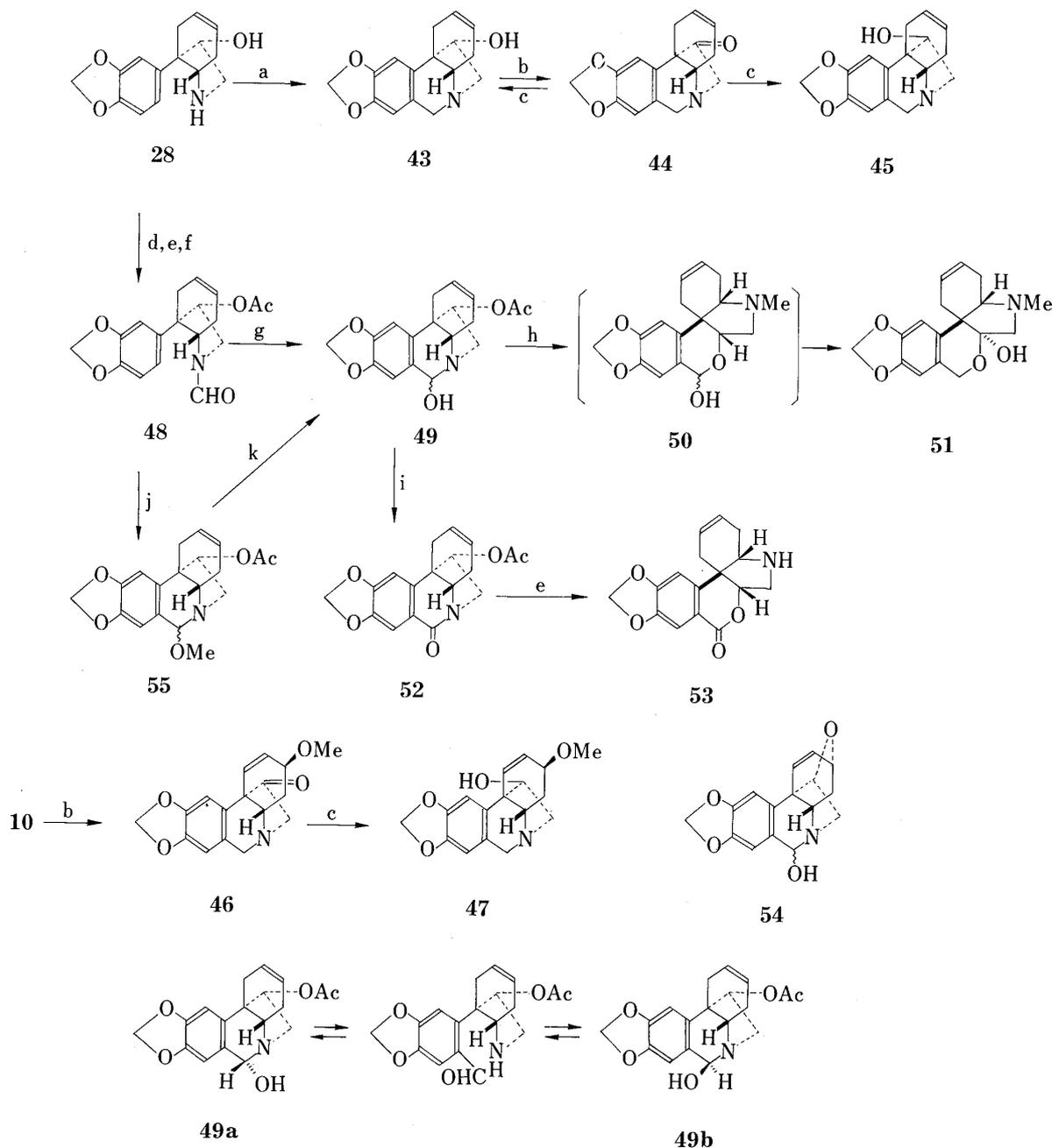
**2. 各種アルカロイド骨格の合成** さてつぎに、C 環の官能基化に先立ち、この中間体 **28** に C<sub>1</sub>-ユニットを導入しているいろいろなタイプの天然アルカロイドに導くことが実際に可能かどうかを検討しておきたい (Chart 8)。

そこで、まず第一に **28** に対する Pictet-Spengler (以下 P-S と略) 反応を検討した。 **28** を HCHO-HCl と加熱すると、期待通り haemanthamine 型閉環体 **43** が 70% の収率でえられた。このものは天然アルカロイド haemultine<sup>18)</sup> の *dl*-体に相当する。その水酸基の立体配置はつぎの事実から明らかとなった。 **43** を CrO<sub>3</sub>-ピリジンで酸化するとケトン体 **44** となるが、それを NaBH<sub>4</sub> 還元が付すと、もとの **43** とその異性体 **45** が 1:2 の比率で生成する。ところで、このケトン体 **44** と立体的に同一の関係にある haemanthaminone **46** は NaBH<sub>4</sub> 還元によって元の haemanthamine **10** にもどらず、その水酸基のエピマー 11-epihaemanthamine **47** を主として与えることが知られており、これはケトンに対する BH<sub>4</sub><sup>-</sup>アニオンの接近が A 環の π-電子との反撥によってそれと反対側から起こるためと説明されている。<sup>19)</sup> **44** の還元においてもまた **46** の場合と同様の結果がえられると予想されるので、主生成物 **45** は 11-epihaemanthamine 型 **45** であり、したがってもとのアルコール **43** は天然物と同一の立体配置をもつと結論されるのである。

つぎに Bischler-Napieralski (以下 B-N と略) 反応による C<sub>1</sub>-ユニットの導入を行った。この際、閉環体にお

いては N が bridge head に位置するため、二重結合の形成が起こらず、したがって望みの位置に適当な置換基が残ると考えたからである。28 を *N*-ホルミル-*O*-アセチル体 48 にかえ、これをキシレン中  $\text{POCl}_3$  と加熱後、反応混合物を水で分解すると haemanthidine 型閉環体 49 が 80% の収率でえられた。このものの  $\text{CDCl}_3$  中での NMR スペクトルは、天然 haemanthidine と同様、<sup>20)</sup> 49a と 49b の平衡混合物であることを示していた。49 を  $\text{CH}_3\text{I}$  でメチル化し、2%  $\text{NaOH}$ - $\text{MeOH}$  で処理すると tazettine 型化合物 51 となった。

また 49 をクロロホルム中  $\text{MnO}_2$  酸化するとラクタム 52 がえられる。これを LAH 還元すると haemanthidine 型のジオールにもどる (N が bridge head なのでラクタム CO はメチレンにまで還元されない) が、 $\text{MeOH}$  中  $\text{NaHCO}_3$  のような弱いアルカリによっても骨格転位を起こして macronine 型化合物 53 となる。この



a= $\text{CH}_2\text{O}$  AcOH; b= $\text{CrO}_3$ -Py; c= $\text{NaBH}_4$ ; d= $\text{HCOOAc}$ -Py; e= $\text{NaHCO}_3$ - $\text{MeOH}$ ;  
 f= $\text{Ac}_2\text{O}$ -Py; g= $\text{POCl}_3$ ,  $\Delta$ ,  $\text{NH}_4\text{OH}$ ; h=i) MeI, ii) 2%  $\text{NaOH}$ ; i= $\text{MnO}_2$ ; j= $\text{POCl}_3$ ,  
 $\Delta$ ,  $\text{MeOH}$ ; k=50% AcOH

Chart 8

ような異常な性質はすべて N が bridge head に位置することに起因する。事実ラクタム **52** の IR 吸収は  $1710\text{ cm}^{-1}$  で benzamide のそれよりは acetophenone の吸収に近い。

ところで天然 haemanthidine 合成の際には C 環の官能基化が必要であるが、その際 C<sub>6</sub>-OH は何らかの形で保護しておかねばならない。上に述べた事実からラクタムは保護基として不適當である。このような保護基は塩基に対して安定であると共に、中性または弱酸性の条件でもとの水酸基に変換可能なものであることが必要である。何故なら haemanthidine **11** は塩酸と加熱すれば容易に apohaemanthidine **54** を形成してしまうからである。<sup>21)</sup> このような保護基を求めて実験を重ねてゆくうち、たまたま先の B-N 反応混合物を MeOH で分解したところ、**49** に代って O-メチル体 **55** がえられてきた (70%)。本品は **52** と異なり、アルカリに安定で、50% AcOH による加水分解で容易に **49** となることがわかった。

**3. Haemanthamine 10, Haemanthidine 11, Pretazettine 7, Tazettine 8 の全合成**<sup>22,23)</sup> さていよいよ C 環の官能基化にとりかかろう。これはシクロヘキセン環の酸化段階を 1 つだけ高めることに相当するが、これら 4 種のアルカロイドの合成には芳香核とシスになるよう OMe 基を立体選択的に導入しなければならない。この問題は、そのようなアリルエーテルと等価な synthon として (C) の合成でおきかえることができる (Chart 9)。何故ならこの OH の *trans* diaxial な脱水は、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 二重結合を与えるであろうからである。このように配列した官能基をうるためには、芳香核とトランスに配置したエポキシド **D** を作り、それを適当な条件で OMe<sup>-</sup> によって開裂してやればよい。ところで **28** や **29** では当然そのシクロヘキセン環はボート型をとっている。したがってこれに対する直接過酸化は立体障害の少ない分子の凸面から、すなわち芳香核とシスの方向から起こると予想される。よって逆の配置のエポキシドをうるため、ブロムヒドリンを経由する方法をえらんだ。

まず比較的易溶で取扱いやすい N-メチル体 **41** を用いて検討を行った。**41** を少量の水を含んだジオキサン中 HClO<sub>4</sub> 触媒で N-bromoacetamide (以下 NBA と略) と反応させると bromoacetal **56** と bromohydrin **57** が 6:1 の割合でえられる。この両者はいずれも MeOH 中 10% NaOMe と室温 1 時間放置するか、あるいは NaOAc と加熱すると、同一の epoxy-ketone **58** を与えた (**29** より 70%)。このエポキシド **58** も **29** と同様ボート型をとっている。しかしながらこれを OMe<sup>-</sup> で開裂する際には二つのコンホマー A, B が可能であろう。コンホマー A を通って diaxial opening した化合物は **59** を経由して望みのケタール **60** を与えるであろうし、コンホマー B を通って生成するものは異性体 **61** であるに違いない。実際にこの開裂を MeOH 中 NaOMe と加熱の条件で行ったところ、目的の **60** とその異性体 **61** が 1:2 の比率でえられた。ところが、MeOH 中 BF<sub>3</sub> を用いる酸性条件下では **60** と **61** の比が 6:1 と完全に逆転し、目的の化合物がよい立体選択率でえられてくる。この理由は次のように理解することができる。すなわち塩基性下ではエポキシドの酸素とラクタム環の窒素とは静電的に引き合っているため B のコンホマーが安定化されており、MeO<sup>-</sup> アニオンの攻撃に始まるエポキシドの開裂は B のコンホマーを通して進む。しかるに酸性下での開裂は、エポキシド酸素のプロトン化に始まるため、正にチャージされたエポキシド酸素とラクタム窒素とは静電的に反撥し、B のコンホマーが不安定化される。そのために開裂はコンホマー A に対する MeOH の攻撃が優先するので **60** がより有利に生成するのである。

以上の事実に基づいて、**29** より同様に製したエポキシド **64** を MeOH 中 BF<sub>3</sub> で開裂すると 8:1 の比で望みの

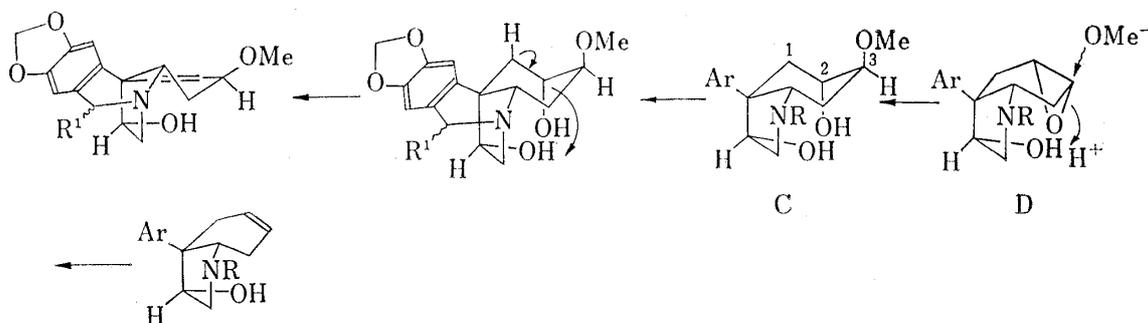
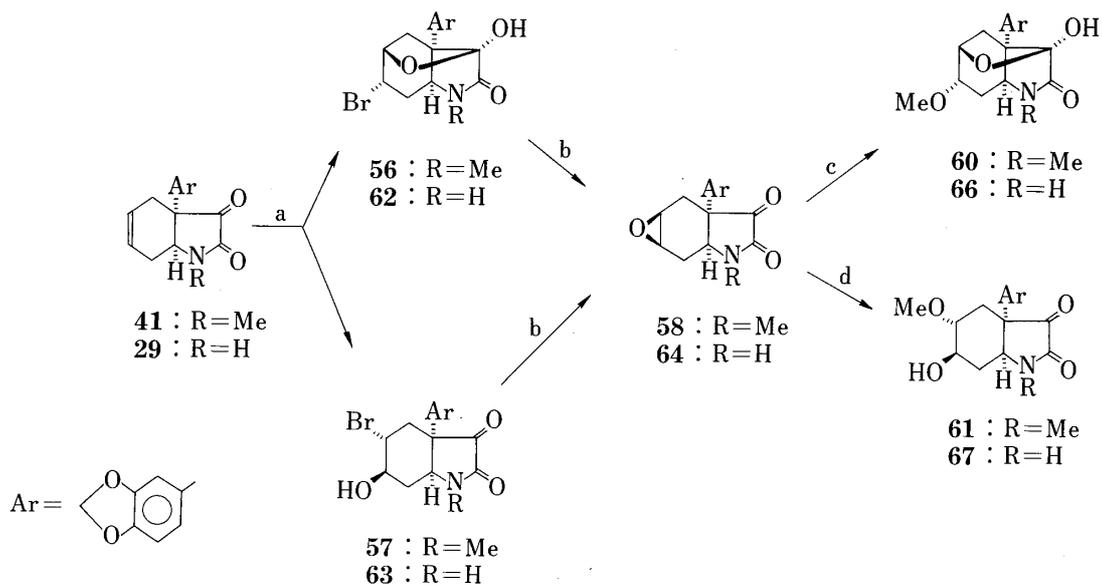


Chart 9



a=NBA-H<sub>2</sub>O-HClO<sub>4</sub>; b=NaOMe-MeOH; c=BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O-MeOH; d=NaOMe-MeOH, Δ

Chart 10

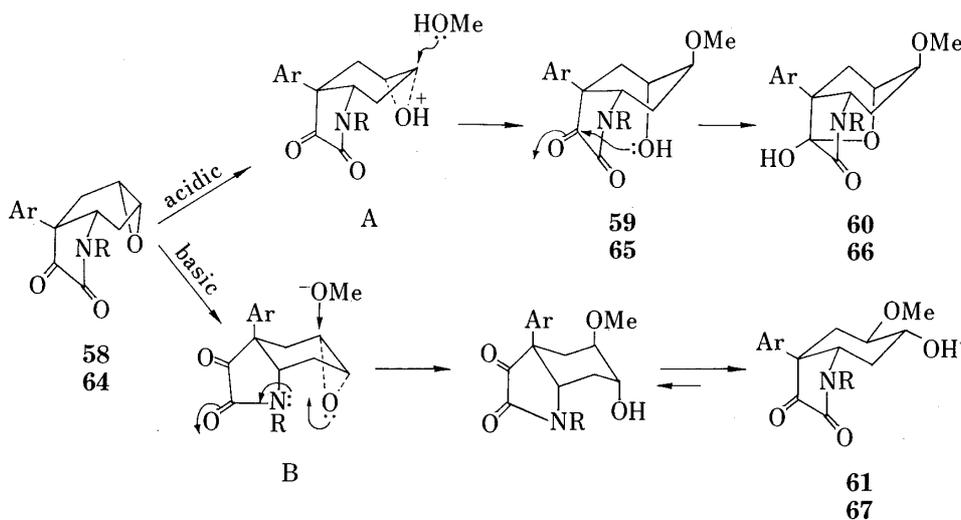


Chart 11

66 がえられた. 66 を LAH で還元して 68 とし, HCHO-AcOH で P-S 反応にかけると 69 が 50%, *N*-メチル体 70 が 40% の収率でえられた. 残念ながら不要な 70 の生成比をこれ以上上げることができなかった. 69 が 11 位の水酸基に関して天然物と同じ立体配位をとっていることは今まで述べたことから明らかであろうが, 最終的には以下のごとく天然 haemanthamine に導いて証明された.

この 69 から C 環上の OH のみを選択的に脱水すれば haemanthamine がえられる訳である. 69 の二つの OH は当然反応性に差があり, 分子のより内部にある 11-OH の方が反応性にとほしいはずである. もし 2-OH が最初にアシル化されたならば, その 11-OH に対する立体障害はさらに増大するであろう. この考察は次の実験によって裏付けられる. すなわち 69 を部分アセチル化し, さらに酸化したものは 1740 cm<sup>-1</sup> に 5 員環ケトンの吸収を示し, 2-OH のみがアシル化されたことを証明していた. よって 69 をトシル化してモノトシル体 71 とし, ついで DBU (diazabicyclo[5,4,0]undecene-5) で脱トシル化すると (±)-haemanthamine 10 がえられ, ここに haemanthamine の最初の全合成が完了したのである.

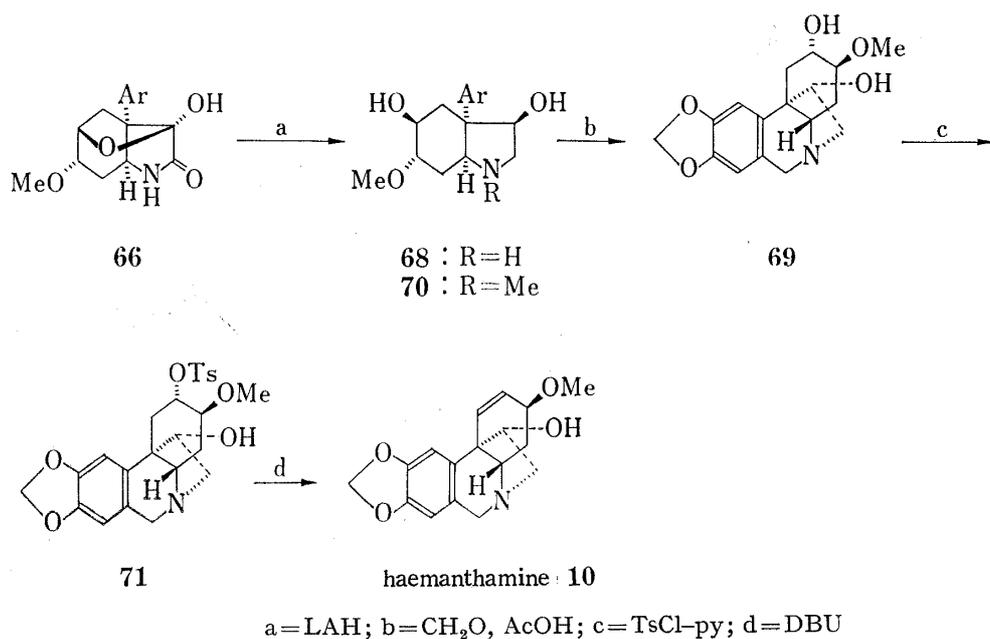
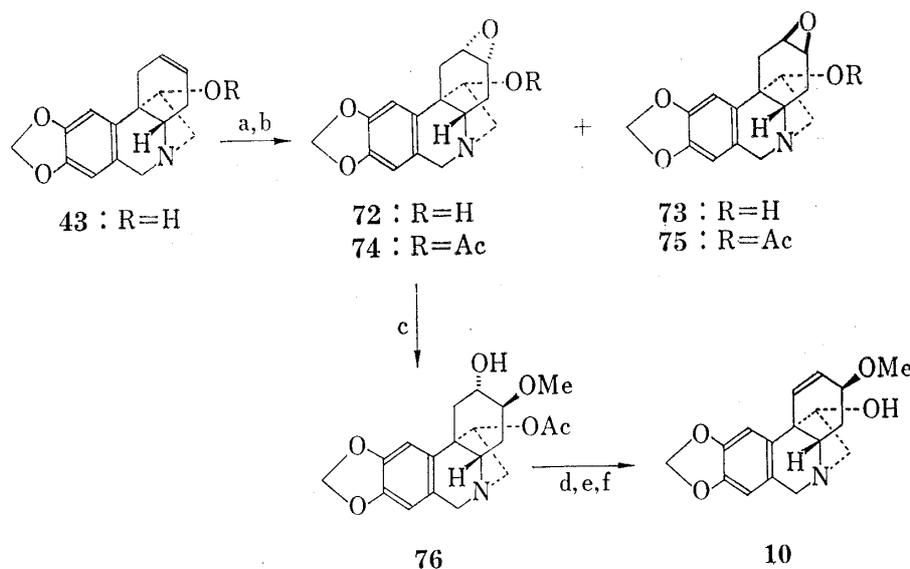


Chart 12

我々はその後先の4環性化合物 **43** を用いてより短行程の haemanthamine 合成を行ったが、途中の立体選択収率は必ずしもよいとはいえない (Chart 13).<sup>24)</sup> **43** はそのアセチル体をメタクロル過安息香酸 (mCPBA) で酸化すると、N-oxide 形成と同時にすべて ethano-bridge と反対側から酸素が導入された  $\beta$ -epoxide **75** を与えるのみであるが、**43** を直接 mCPBA 酸化すると  $\alpha$ -epoxide **72** と  $\beta$ -epoxide **73** が 1:1 の比でえられる。**72** をアセチル化すると同時に N-oxide が除去されて **74** となる。これを MeOH 中 BF<sub>3</sub> で開裂すると、この場合はコンホメーションが固定されているため唯一種の開環体 **76** となる。これは前出の **69** の 11-OH のみを丁度都合よく保護したものに相当する。以下先と同様、トシル化、脱トシル化、ついでアルカリ加水分解すれば (±)haemanthamine **10** となる。



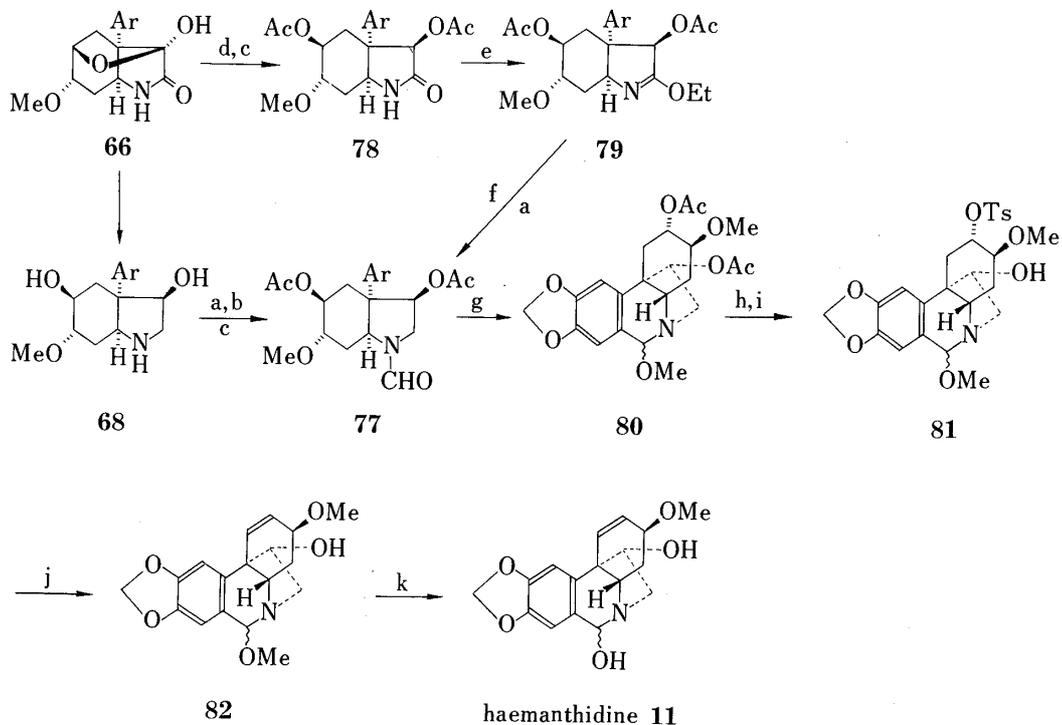
a=mCPBA; b=Ac<sub>2</sub>O-py (72→74); c=BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, MeOH; d=TsCl-py; e=DBU; f=NaOH

Chart 13

Haemanthidine **11** は以下のように合成することができる。まず **68** をホルミル化 (HCOOAc), 部分加水分解 (NaHCO<sub>3</sub>), ついでアセチル化して *O*-アセチル-*N*-ホルミル体 **77** に導く, ここで OH の保護基のつけかえを行っているのは, 下に述べる B-N 反応が *O,N*-ホルミル体では収率が悪かったからである。後にこの化合物をメトキシアセタール **66** からつぎのように容易に導くことができるようになり, めんどろな保護基のつけかえが必要なくなった。すなわち **66** を NaBH<sub>4</sub> で還元, アセチル化して **78** とし, これを Meerwein 試薬 (Et<sub>3</sub>O<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>) と反応してイミノエーテル **79** とした後, NaBH<sub>4</sub>-SnCl<sub>4</sub>·2Et<sub>2</sub>O<sup>25)</sup> で還元, ついでホルミル化すれば **77** を **66** より 75% の収率でうることができる。 **77** をキシレン中 POCl<sub>3</sub> と加熱, MeOH で分解すると **80** が 70% の収率でえられる。これを NaOH-MeOH で加水分解, haemanthamine の場合と同様トシル化 (64%), 脱トシル化して *O*-methylhaemanthidine **82** とし, 直ちに 50% AcOH で加水分解すると目的の (±)-haemanthidine **11** がえられた (**81** より 50%)。

(±)-Pretazettine **7** は (±)-haemanthidine **11** より既知の方法<sup>10)</sup> で容易にえられる。すなわち, **11** を CH<sub>3</sub>I でメチル化後, Amberlite IRA-400 (Cl<sup>-</sup>型) でクロライドとした (±)-haemanthidine methochloride **83** は, すでに (±)-pretazettine hydrochloride **84** と平衡にある。これをアンモニアで pH 8 とし, クロロホルム抽出すれば (±)-pretazettine **7** がえられる。このものは結晶性のよい picrate を与えるのでそれに導いて同定することができる。

(±)-Pretazettine **7** を 2% NaOH と処理すると容易に (±)-tazettine **8** に移行するが, (±)-tazettine **8** はまた Chart 15 のように **77** より直接合成することができる。 **77** の B-N 反応混合物を水で分解すると haemanthidine 型の **85** を与えるが, これをメチル化し, さらに 20% NaOH と加熱すれば上と同様の転位を起こして **86** となる。この際, モデル化合物 **49** や pretazettine **7** が容易に転位を起こした 2% NaOH の条件では全く原料回収に終り, C 環上の二重結合の存在がこの転位を促進していることがうかがわれる。 **86** をトシル化, 脱トシル化すると (±)-tazettine **8** がえられた。



a=HCOOAc-py.; b=NaHCO<sub>3</sub>-MeOH; c=Ac<sub>2</sub>O-py; d=NaBH<sub>4</sub>; e=Et<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub>; f=NaBH<sub>4</sub>-SnCl<sub>4</sub>·2Et<sub>2</sub>O; g=POCl<sub>3</sub>, Δ, MeOH; h=NaOH; i=TsCl-py; j=DBU; k=50% AcOH;

Chart 14

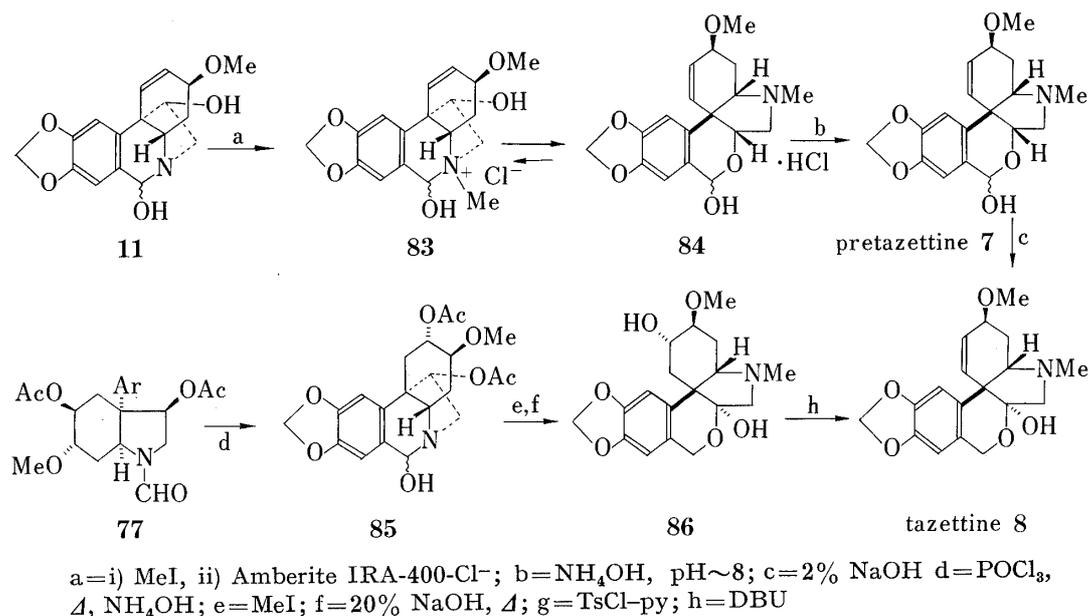


Chart 15

4. Crinamine 23, 6-Hydroxycrinamine 24, Criwelline 26, および Macronine 27 の全合成<sup>26)</sup> これらのアルカロイドは上に合成した化合物とは逆の配置のOMe基, すなわち芳香核にトランスに配置したOMe基を有している. これらの化合物は, 一見, 58と反対の立体配置のβ-epoxideより簡単に合成できそうに思えるが, 実際はそう単純ではない. 何故ならβ-epoxideはどちらかといえばやや不利なコンホマーBを通る開裂によってのみ望みの3α-OMe体を与え, コンホマーAからは2α-OMe体がえられてしまうだろうからである. 実際にコンホマーAしかとりえない75をMeOH中BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>Oで開裂すると87を唯一種与え, これはcrinamine 23の位置異性体88に導かれる(Chart 16).

しかし, よく考えてみると, この問題の解決のヒントはすでに先に述べた29や41のプロムヒドリン化の反応に示唆されている. 例えば, 41のプロムヒドリン化においては56と57が約6:1の比で生成するが, いずれもBr<sup>+</sup>がethano-bridgeとは反対側から攻撃したもののみである. このことは二重結合に対するイオン付加反応の立体化学が, 最初におこるカチオンの攻撃によってばかりでなく, 引きつづいておこるアニオン付加の過程によっても支配されることを示している. すなわち41から最初に生成する唯一種のプロモニウムイオンのdi-

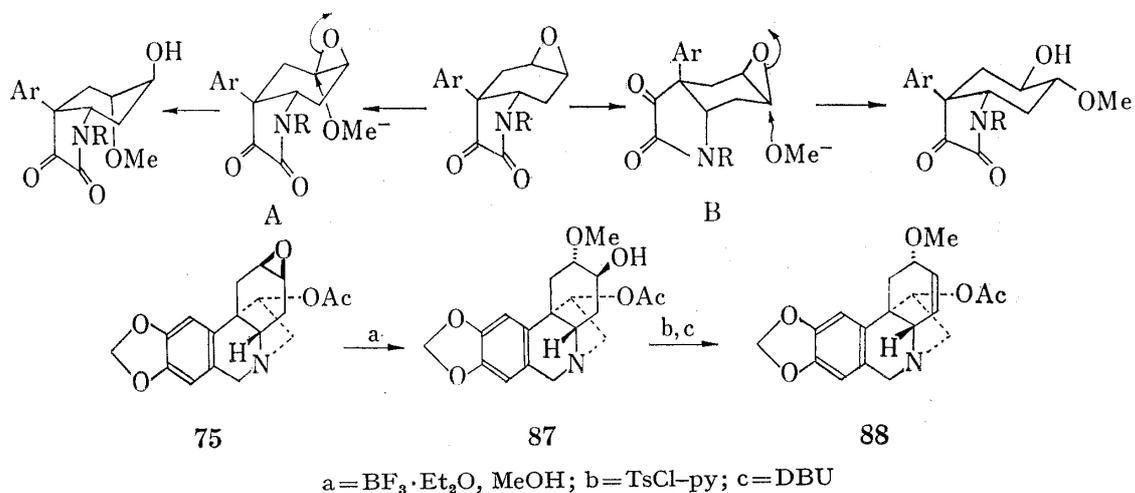
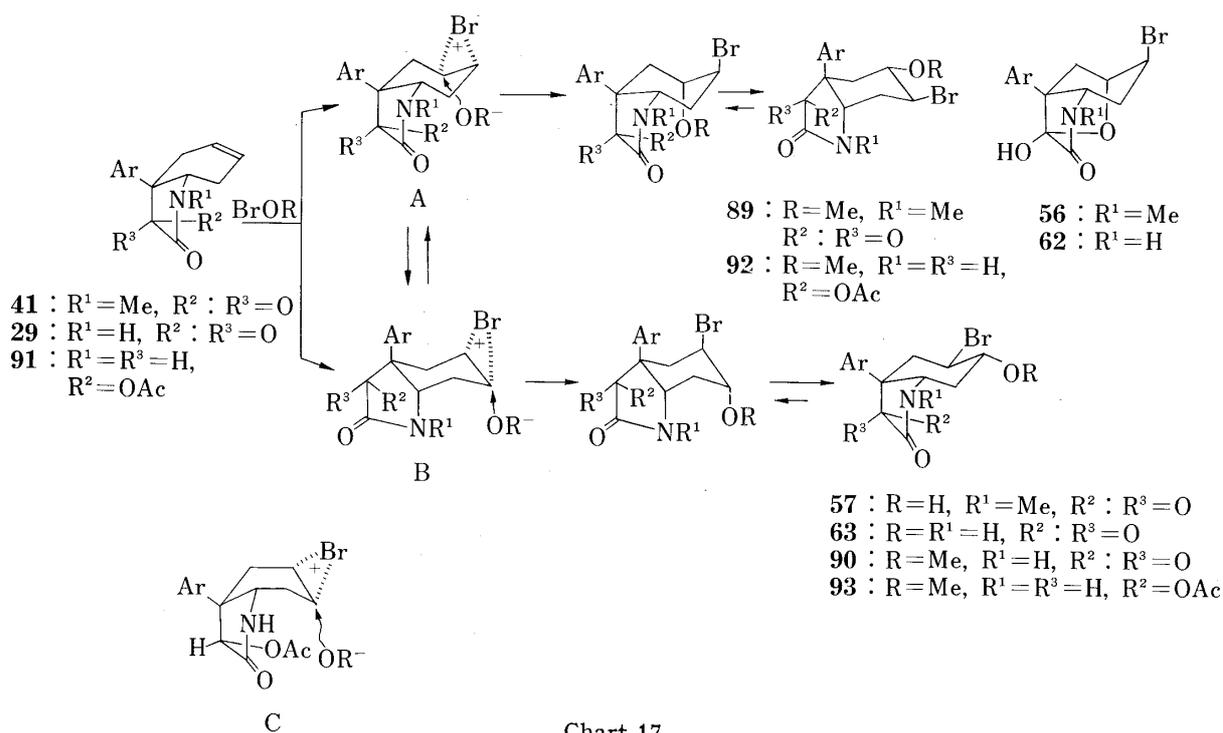
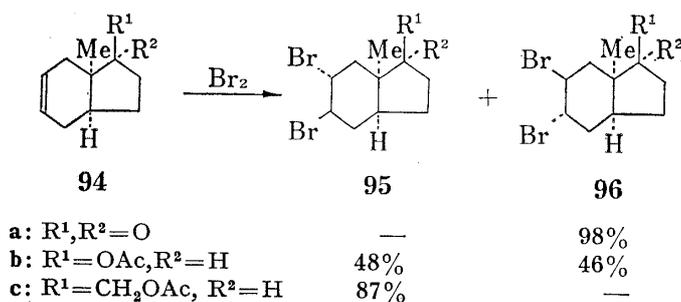


Chart 16



axial 開裂がコンホマー A を通って起これば 56 が、コンホマー B を通って起これば 57 が生成する訳であり、実験結果はコンホマー A を通る方がより有利であることを物語っている。29 に MeOBr (MeOH 中 NBA-HClO<sub>4</sub> より生成) を反応させた場合にも 89 と 90 が 2:1 の比率でえられる。もし上の考え方が正しいとすると、91 に対する MeOBr の反応では、コンホマー A のプロモニウムイオンに対する OMe<sup>-</sup> の攻撃は OAc 基によって強く障害されるため、ほとんどコンホマー A を通りえず、コンホマー B を通るものがより有利になり、上の比率は逆転しなければならない。実際に 29 を NaBH<sub>4</sub> 還元、ついでアセチル化してえた 91 を同様な条件下で MeOBr と反応させると 5:1 の比でコンホマー B を通って生成した 93 がより優勢にえられてきた。93 がボート型コンホマー C を通って生成したものでないことは明らかである。何故なら C に対する OR<sup>-</sup> の付加は OAc 基の立体障害のため極端に不利となるからである。

一般に、二重結合に対するブロム化などのイオン付加反応において 2 種の *trans*-dibromide がえられることがある。多くの教科書ではこの際の minor な生成物は boat 型の遷移状態を通った diaxial 付加によるものと説明されているようである。しかし著者は、上のような考察から、少なくとも flexible な (ring conversion 可能な) 化合物では両者共 chair 型の遷移状態を通して生成したものであり、中間に可能な二つの chair 型コンホマーに対するアニオン付加の難易によって生成物の比が定まるものと考えている。例えば、我々は、hydrindene 型化



化合物 **94** (a, b, c) のブロム化において, 上の予想と完全に一致した結果がえられることを確かめている (Chart 18).<sup>27)</sup> すなわち, C<sub>1</sub> 位の置換基 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> の種類によって二種の立体異性体 **95**, **96** の生成比が逆転するが, これは Br<sup>+</sup> の凸面よりの攻撃, 生成したブロモニウムイオンに可能な二つの chair 型コンホマーに対する Br<sup>-</sup> の導入の難易によってのみきれいに説明することができる。

さて上にえられた **93** は, これから合成しようとしているアルカロイドにとって望みの正しい立体配置をとっているものであるが, このものは脱 HBr 化に強く抵抗し, 直接に **99** に導くことはできなかった. 当然のことながら, Br がトランス脱離されるためには **97** のコンホメーションをとる必要があるが, その際 1 $\alpha$ -H に対する塩基の攻撃が今度は OAc によって強く障害をうけているためである. **93** を一度アルカリ加水分解, Jones 酸化して **90** にかえると, これは DBU で容易に脱 HBr でき, この **98** を再び Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> 還元, アセチル化すれば **99** がえられるが, このような迂遠な方法での全収率は 10% に満たなかった.

これを解決するには脱離基をトランス脱離ではなくシス脱離するものに変えてやればよい. 我々がこのような脱離基として N や S の誘導体を探していたとき, Sharpless ら<sup>28)</sup> による現在ではよく知られた Chart 20 の方法が発表された. 我々は PhSeBr や PhSeOMe (PhSeBr in MeOH) の付加反応が BrOMe と同じように進行するものと考え, 先の **91** にこの反応を適用してみたところ, 反応は予想の通り進行し, 目的の **99** が 35% の収率ではあったが単一の生成物としてえられてきた.

**99** を LAH 還元するとアミン **101** がえられ, この塩酸塩を HCHO と加熱して P-S 反応すると (±)-crinamine **23** がえられた. また **99** をまず Meerwein 試薬と処理してイミノエーテル **102** となし, ついで NaBH<sub>4</sub>-SnCl<sub>4</sub>·2Et<sub>2</sub>O<sup>25)</sup> で還元して **103** をえ, このホルミル体 **104** をトルエン中 POCl<sub>3</sub> と加熱して B-N 反応を行った後, 水で分解すると O-acetyl-6-hydroxycrinamine **105** がえられた. これを K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-MeOH で注意して加水分解すると (±)-6-hydroxycrinamine **24** となった. **105** を CH<sub>3</sub>I でメチル化, 2% NaOH で処理すると (±)-criwilline

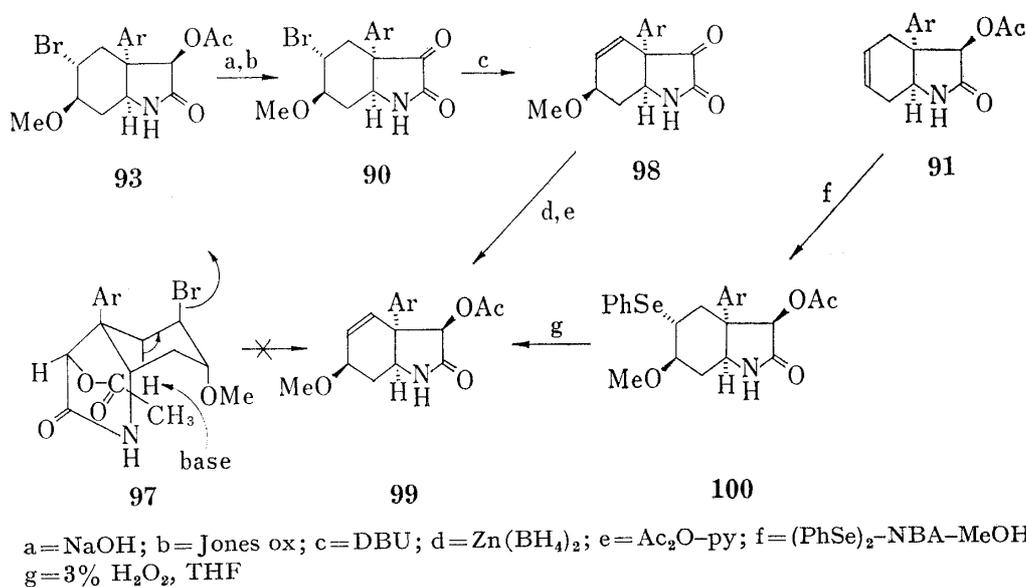


Chart 19

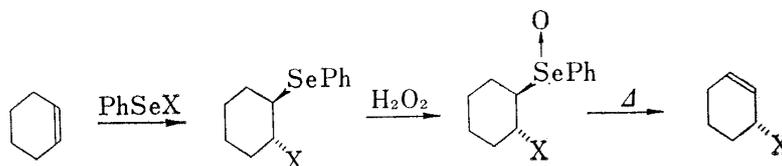


Chart 20

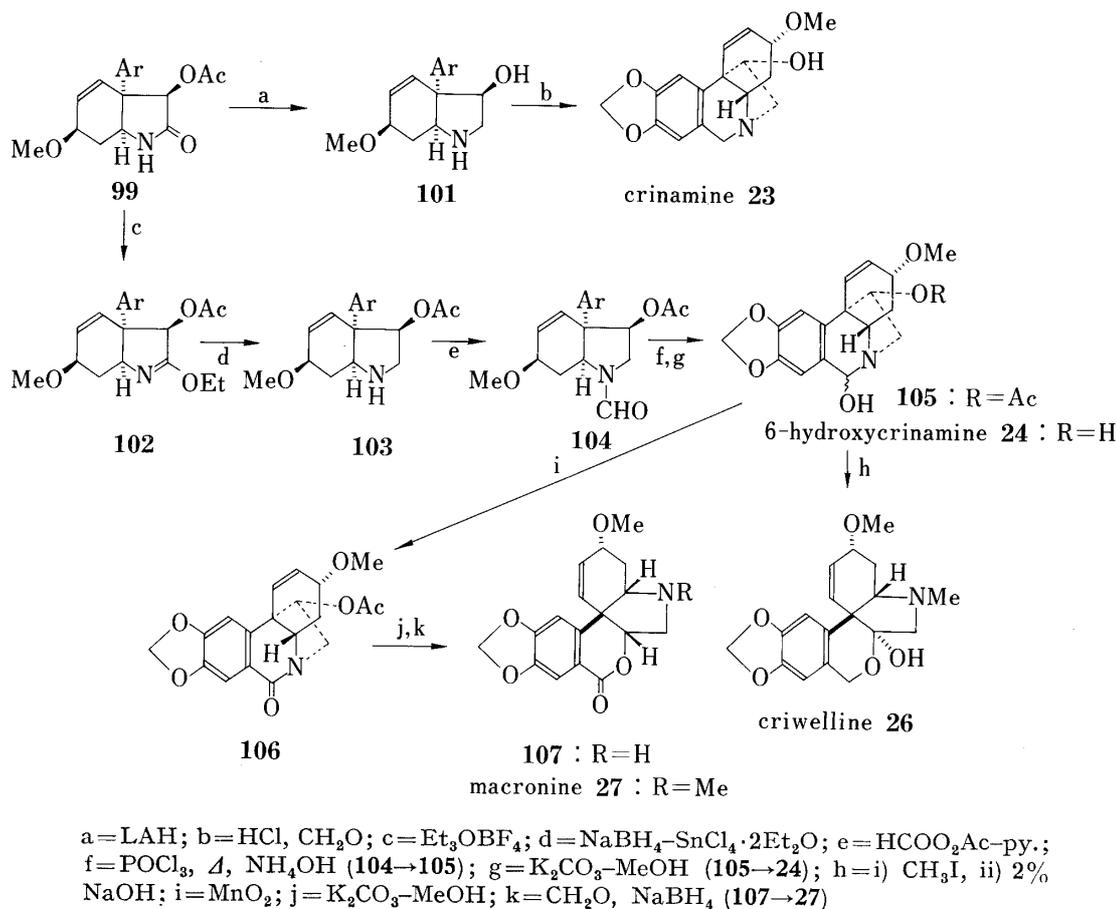


Chart 21

26 が生成した. また 105 を MnO<sub>2</sub> 酸化してラクタム 106 となし, さらに K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で処理すると (±)-normacronine 107 がえられる. これを HCHO-NaBH<sub>4</sub> でメチル化すると (±)-macronine 27 が生成した. かくしてこれら 3α-メトキシ型のアルカロイドを全合成することができた.

## II. リコリン型アルカロイドの合成

1. **Lycorine 2 の全合成**<sup>29)</sup> Lycorine 2 はヒガンバナ科植物に広く分布している塩基である. その構造決定 (1959 年)<sup>30)</sup> 以来, 本アルカロイドの全合成には多くのグループが挑戦してきたがいずれも成功していなかった. 著者らは入江 寛 (当時京大薬, 現長崎大薬), 高木修造 (武庫川女子大薬) らと共同で 1975 年に lycorine の全合成を完成した. Lycorine 合成の背景や我々の基本的戦略, 合成手段等については既に有機合成化学協会誌<sup>31)</sup> に総説したので, ここではそのポイントのみを簡単に述べるに止どめ, 主としてその後の結果について紹介する.

それまでのリコリン合成を詳細に検討した結果, および本総説の最初に述べた基本的考え方に基づいて, 我々は鍵となる中間体(K)として 108 あるいは 109 を想定し, 合成の全過程を Chart 22 の 5 つの段階にわけて考えることとした. 天然にはリコリンの二重結合が飽和された形のアルカロイド dihydrolycorine 114 や zephyranthine 115 も存在するが, それらの環結合はすべてトランス-シス (α 型) なので, これらのアルカロイドをも同時に作りうるためには, 中間体 K の環結合様式は α 型でなければならない. K より lycorine への誘導は, シクロヘキセン環の酸化段階を今度は二つ高めることに相当する.

我々が合成を始めるにあたって, ステップの第 1 段階, すなわち正しい立体配置をもった half-ester 112 の合成は既に入江ら<sup>32)</sup> によってほぼ満足すべき収率で達成されており, それは Chart 23 の経路でどうにか 110 にまで導くことが可能のようであった.<sup>33)</sup> しかし実際に合成を始めてみると, 全合成遂行上の最も大きな難関がこのステップ 2, 3 にあることがわかった. すなわちイソシアネート 116 からラクタム 111 への閉環は報告され

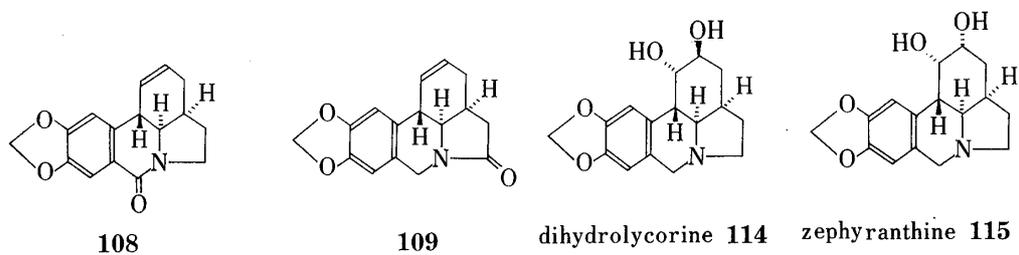
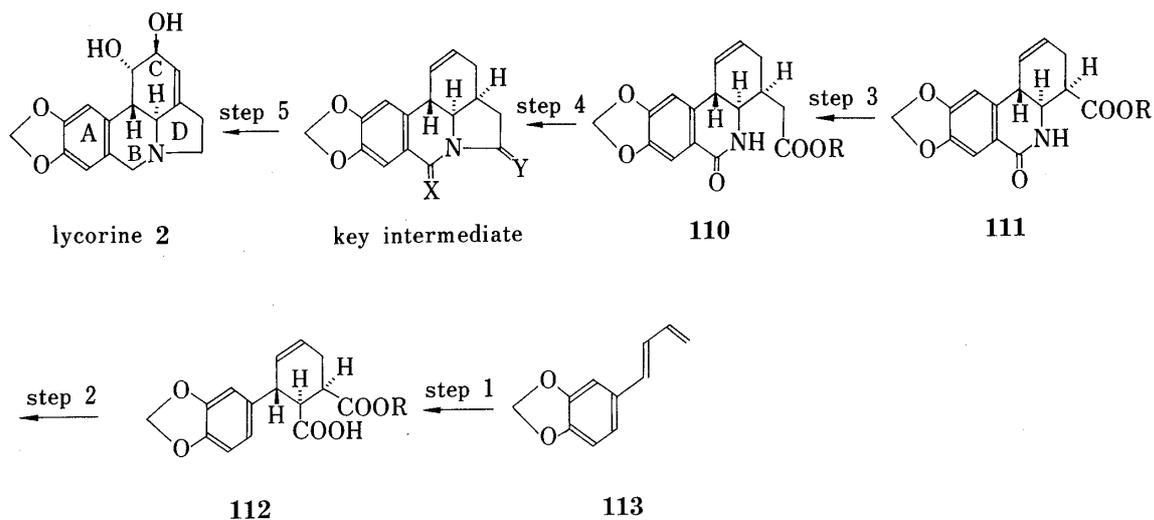
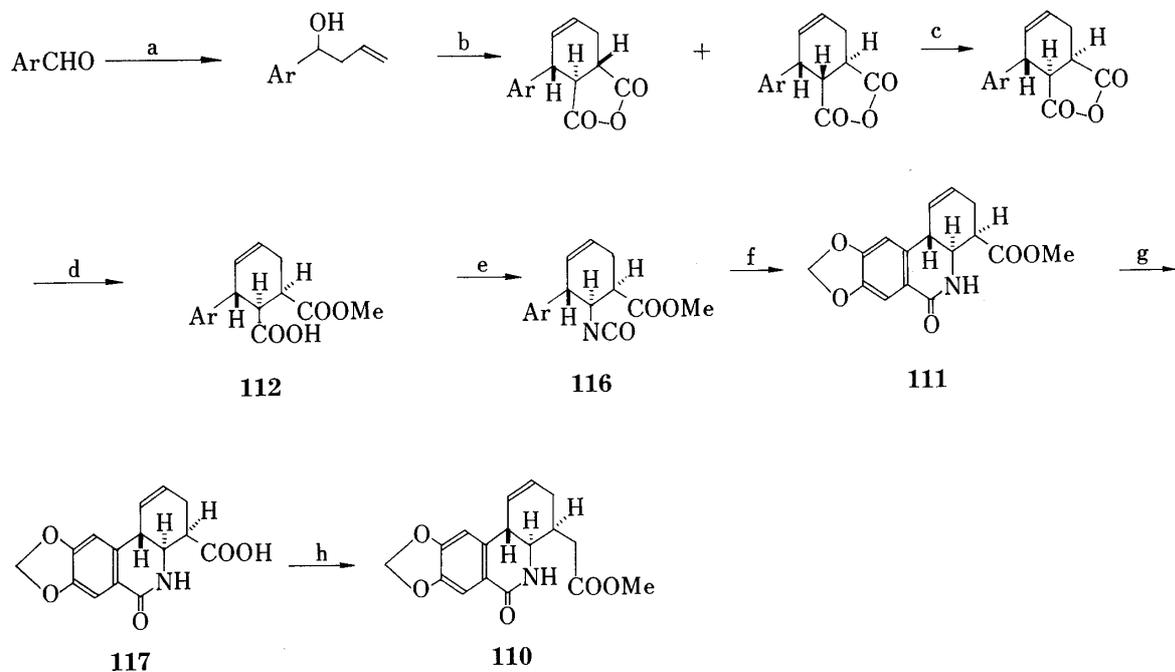


Chart 22



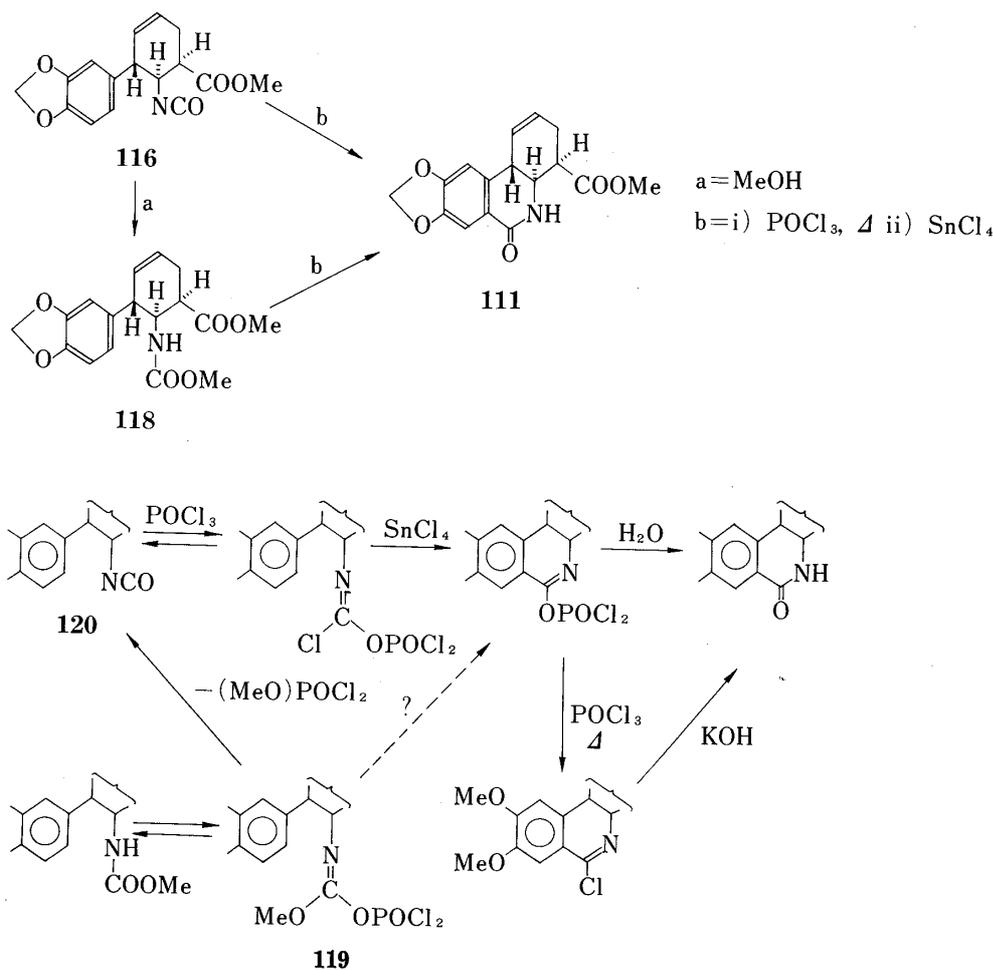
a =  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Cl}$ , Mg; b =  $\text{HOOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ; c =  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\Delta$ ; d = MeOH; e = i)  $\text{SOCl}_2$ , ii)  $\text{NaN}_3$ , iii)  $\Delta$ ; f =  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; g =  $\text{HCl}-\text{AcOH}$ ; h = i)  $\text{SOCl}_2$ , ii)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , iii)  $\text{Ag}_2\text{O}-\text{MeOH}$

Chart 23

ている<sup>32)</sup>ような  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中  $\text{SnCl}_4$  によっては高々 30% にすぎず, 117 の Arndt-Eistert 法による増炭反応も高々 10% で, しかも一定した結果がえられなかった. この二つのステップの総収量が 3% 以下では, とっても 111 を経由する lycorine の全合成など行えるものではなく, どうしても何らかの別法を見つける必要にせまられたのである.

特に 117→110 の収率が悪い最も大きな原因は 117 が極度に難溶で, 酸クロリド形成の際反応温度を高めると種々の化合物を副生するという点にあった. 従って我々はこの増炭反応をより溶け易い未閉環体で行い, ついでラクタム閉環したらどうか考えた. そのためには何らかの形で 116 の N を保護しておく必要があるが, その保護基が直接ラクタムに閉環できるようなものであるならば合成上最も望ましい. そのような C<sub>1</sub>-ユニットの保護基としては形式上ウレタンが理想的であるが, 残念ながらそれまで知られていた限りでは,  $\beta$ -phenylethylurethan 類のラクタムへの閉環反応 (B-N 型反応) は合成的にはほとんど無価値なほど低収率であった.<sup>34)</sup>

いかなる合成においてもそうであるが, 我々は実際にぶつかった困難点を, 出来るかぎり新しい手法を見出すことで切りぬけようと考えている. 特にその問題の解決が新しい一般的手法の開発につながりうるものであれば, それに要する努力は大きいかもしれないが, その結果の意義もまた大きい. そのような観点から, 116 より容易に誘導されるウレタン 118 を用いて種々検討を行った結果, 118 を一度  $\text{POCl}_3$  と加熱した後, 当モルの  $\text{SnCl}_4$  と冷時処理すると容易に閉環が起こり, ほとんど単一のラクタム 111 を与えることを見出した. イソシアネート 116 もまた同様の二段階処理でよくラクタム 111 に閉環する. この「イソシアネートやウレタンの新しい閉環方法」<sup>35)</sup> は, それまで知られていまいかなる方法よりも好結果を与え, 特に立体障害をうけたウレタン類に対して有効である. 反応は Chart 24 の経路で進むものと考えられるが, 通常の  $\beta$ -phenylethylurethan 類では最初に形成される 119 が分解し難く, 高温での反応を必要とするに反し, 立体障害をうけている場合には容



Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Pretreatment temp. with POCl <sub>3</sub>	Dihydroisocarbostyrils yield (%)
Ia	H		100°	>90
Ib	-COOMe		100°	70
IIa	H		100°	47 <sup>a)</sup> (80)
IIb	H (1,2-dihydro)		100°	62
IIc	-COOMe		107°	65
IId	-CH <sub>2</sub> COOMe		107°	60
III			150°	80 <sup>b)</sup>
IVa	Br	H	180°	44
IVb	OAc	OAc	200°	60
V			180°	20
VI			107°	50 (83) <sup>c)</sup>
VII			107°	60 <sup>d)</sup>
VII			150°	80 <sup>e)</sup>

a) With recovery of 40% of starting material. Parenthesis indicates net yield.

b) Isolated via OMe-derivative, followed by hydrolysis with 50% AcOH.

c) Parenthesis indicates the yield when treated with SnCl<sub>4</sub> at room temperature.

d) After hydrolysis with 10% KOH.

e) Treatment with POCl<sub>3</sub> only, followed by hydrolysis with 10% KOH.

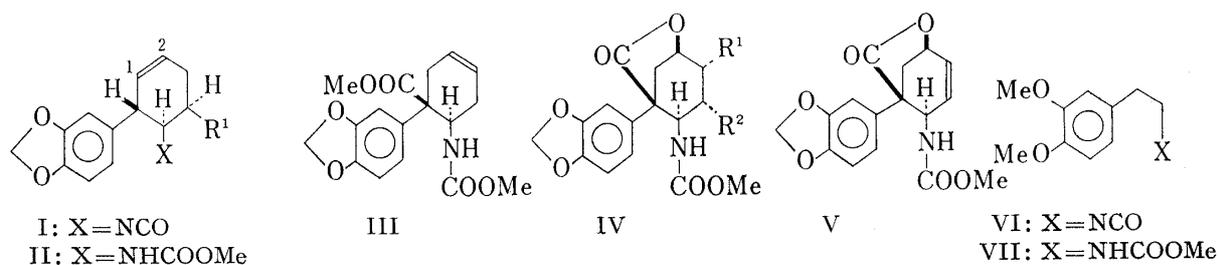
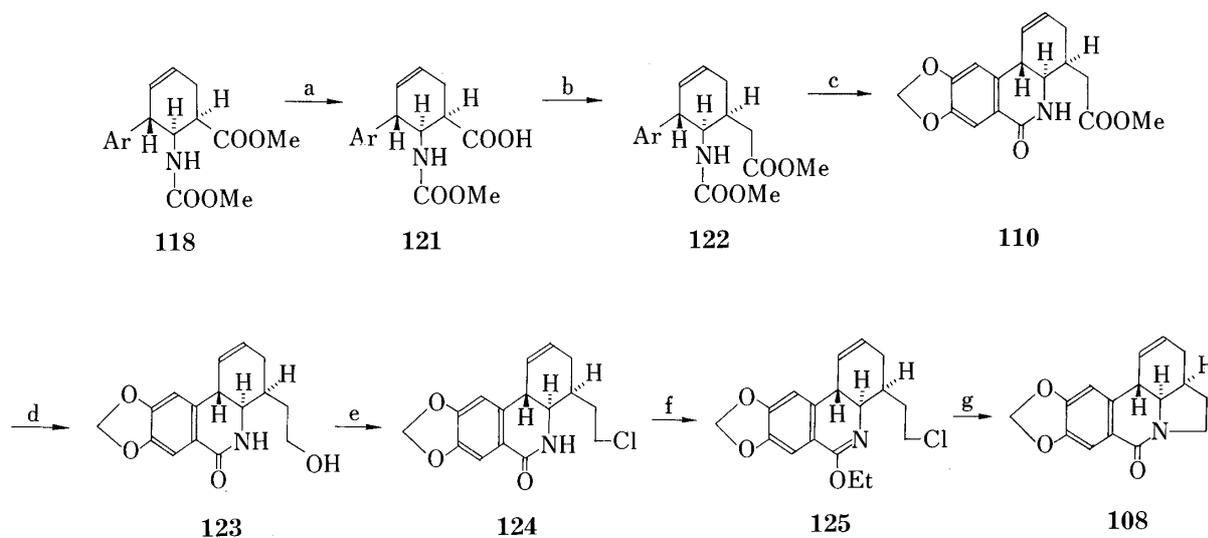


Chart 25 Modified Bischler-Napieralski Cyclization of  $\beta$ -Arylethylisocyanates and -urethans

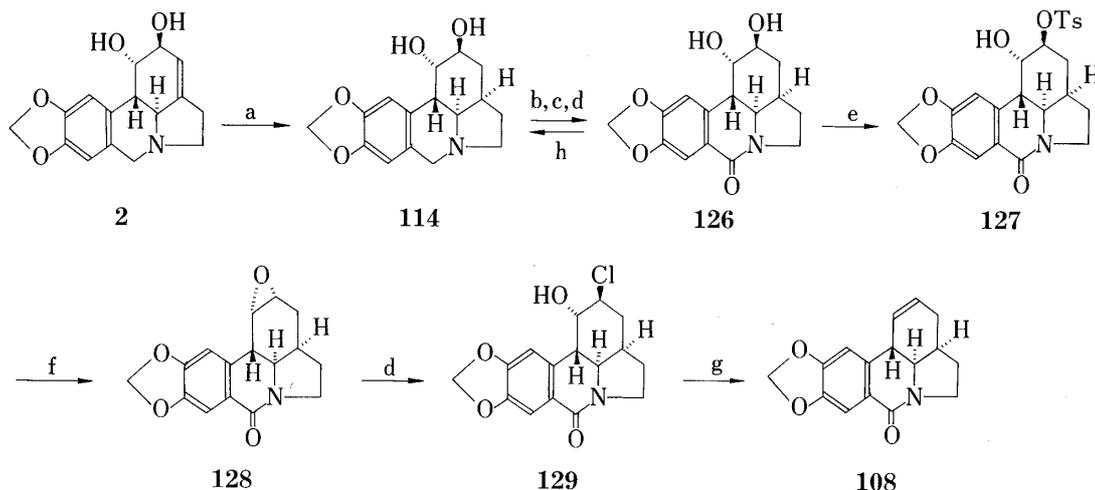


a=HCl-AcOH; b=i) SOCl<sub>2</sub>, ii) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, iii) PhCOOAg, NEt<sub>3</sub>-MeOH; c=i) POCl<sub>3</sub>,  $\Delta$ , ii) SnCl<sub>4</sub>; d=LiBH<sub>4</sub>; e=SOCl<sub>2</sub>; f=Et<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub>; g=NEt<sub>3</sub>-DMF,  $\Delta$

Chart 26

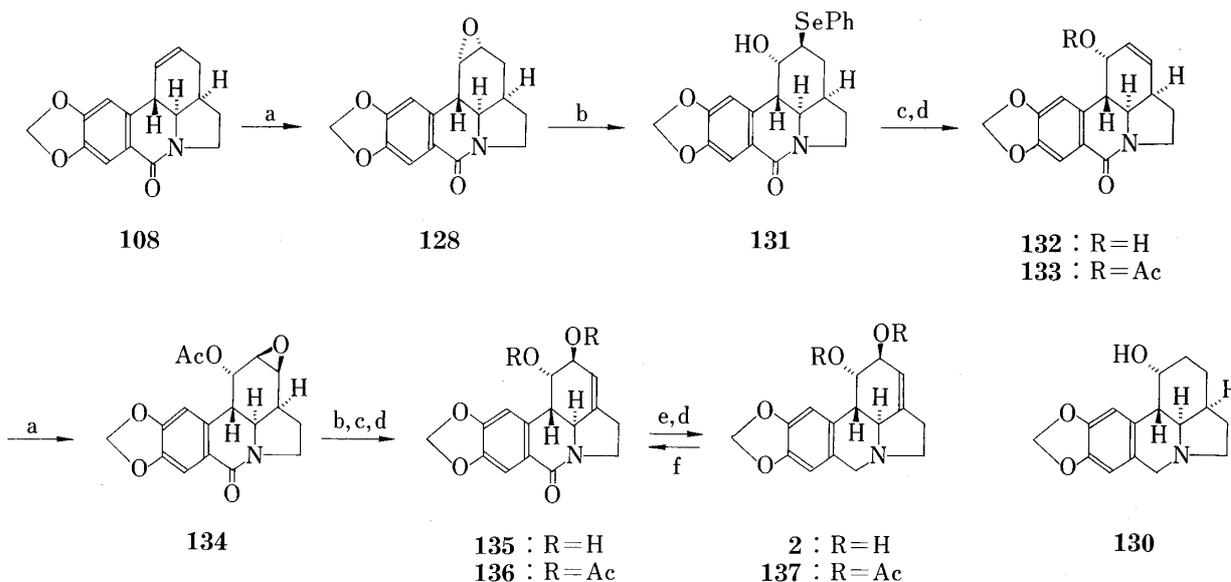
易に直線型のイソシアネート **120** に移行するからであろう。この方法を二三の化合物に適用した結果を Chart 25 に示す。<sup>35)</sup>

上記の新しい B-N 反応は, **110** の合成に関して Chart 26 の実際的なルートを提供することとなった。すなわち **118** を塩酸加水分解してうる **121** を酸クロリドとし,  $\text{CH}_2\text{N}_2$  と反応後, 安息香酸銀- $\text{Et}_3\text{N}$  を用いて Arndt-Eistert 反応を行って **122** に増炭し, このものを上の方法でラクタム閉環すると **110** がえられる。Half-esler **112** より **110** までの全収率は約 30% であった。**110** を  $\text{LiBH}_4$  で還元,<sup>37)</sup> ついで  $\text{SOCl}_2$  でクロル化すると **124** となる。**124** は  $\text{NaH}$  と処理しても直接 **108** に閉環しなかったが, Meerwein 試薬によって一旦イミノエーテル体 **125** にかえた後 DMF 中  $\text{Et}_3\text{N}$  と加熱すると望みの中間体 **108** となった (**110**→**108**, 約 50%)。



a =  $\text{H}_2$ , Pt, AcOH; b =  $\text{Ac}_2\text{O}$ -py; c =  $\text{KMnO}_4$ ; d = HCl; e = TsCl-py; f = AcONa; g = Zn-AcOH; h = LAH

Chart 27



a = *m*CPBA; b =  $(\text{PhSe})_2\text{-NaBH}_4$ ; c =  $\text{NaIO}_4$ ,  $\Delta$ ; d =  $\text{Ac}_2\text{O}$ -py (132→133, 135→136, 2→137); e = LAH; f =  $\text{KMnO}_4$  (137→136)

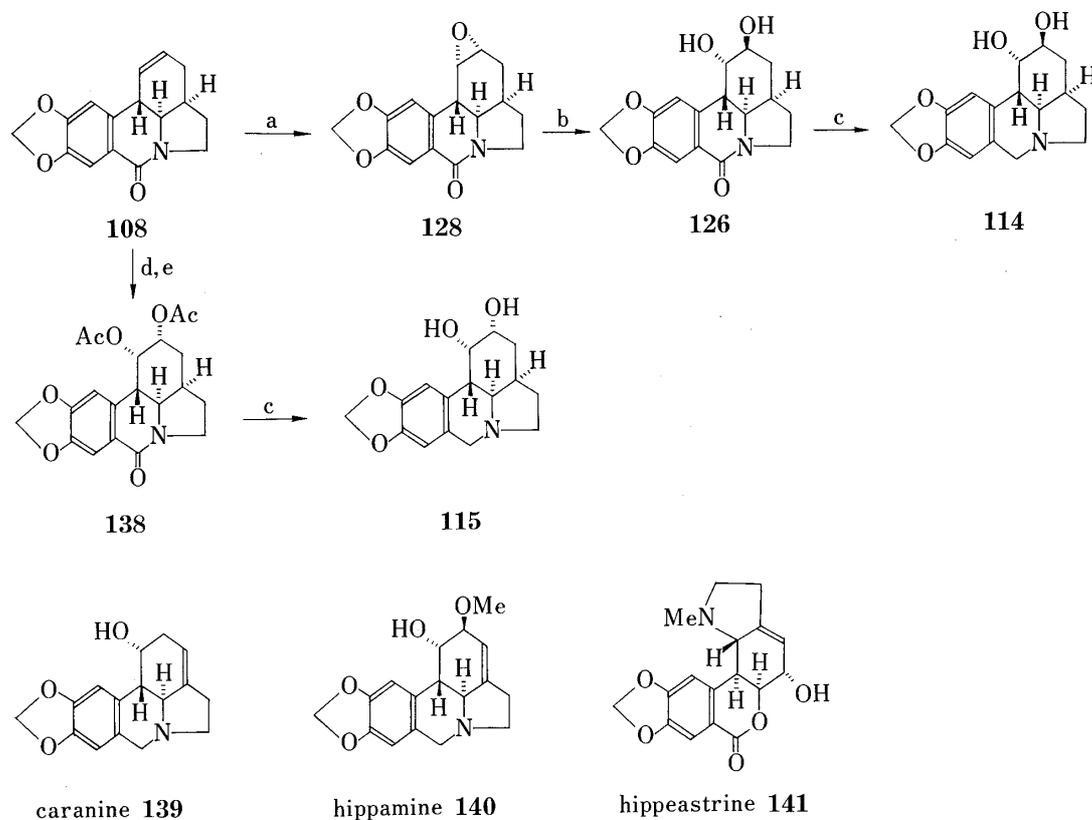
Chart 28

我々はまずこの **108** を lycorine **2** より Chart 27 の如く導き、ついでそれを再び lycorine に変換して最初にリレー合成を完了したが、<sup>29a)</sup> 後に合成の (±)-**108** から (±)-lycorine の全合成も行った (Chart 28).<sup>29b)</sup> この変換は mCPBA 酸化と Sharpless 法<sup>38)</sup> による開裂を繰返すことによって比較的簡単に達成できた。

まず **108** を mCPBA 酸化してエポキシ体 **128** とする。この際 α-エポシドのみがえられ、これは Chart 27 で天然より導いたものと (旋光度を除いて) 一致する。この配置はまた LAH 還元で α-dihydrocaranine **130** を与えることから確定することができる。 **128** を (PhSe)<sub>2</sub>-NaBH<sub>4</sub> で解裂し、その際の主生成物 **131** を NaIO<sub>4</sub><sup>39)</sup> で酸化すると isocaranine-lactam **132** がえられる (60—70%)。これをアセチル化し、アセテート **133** を再び mCPBA 酸化すると、アセトキシル基の立体障害のため試薬はその反対側から攻撃し、選択的に β-エポキシ体 **134** が生成する。これを先と同様 (PhSe)<sub>2</sub>-NaBH<sub>4</sub> で開裂、酸化すると lycorine-lactam **135** が **134** より約 40% の収率でえられた。この反応の際、試薬の強塩基性のためアセチル基は加水分解をうけてしまう。これをアセチル化して精製すると diacetyllycorine-lactam **136** となるが、このものは diacetyllycorine **137** の酸化体の一つと一致する。最後に **137** を LAH 還元して (±)-lycorine **2** となし、アセチル化して精製すると (lycorine が難溶のため)、(±)-diacetyllycorine **137** がえられ、ここに lycorine **2** の最初の全合成が完了した。

先の中間体 **108** はまた、Chart 29 の行程によって天然アルカロイド dihydrolycorine **114**, zephyranthine<sup>40)</sup> **115** に容易に導きうる。Lycorine **2** からはまた caranine **139**, hippamine **140**, あるいは IV 型のアルカロイド hippeastrine **141** などが導かれているので、<sup>2a)</sup> これらの形式的全合成もまた一応完成したことになる。

その後我々は、今一つの中間体 **109** をつぎのように合成し、それを通る lycorine の全合成をも完成した。<sup>41)</sup> まずラクタム-エステル **110** をイミノエーテル体 **142** に導き、これを NaBH<sub>4</sub>-SnCl<sub>2</sub><sup>42)</sup> で還元して **143** と **144** の混合物をえ、直ちに AcOH を加熱すると両者共同一の 5 員環ラクタム **109** に閉環した。 **109** より lycorine **2** への変換は先とほとんど同様であるが、面白いことに第二の酸化はアセチル体 **147** では全く進行し



a=mCPBA; b=5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-dioxane, Δ; c=LAH; d=OsO<sub>4</sub>; e=Ac<sub>2</sub>O-py.

Chart 29

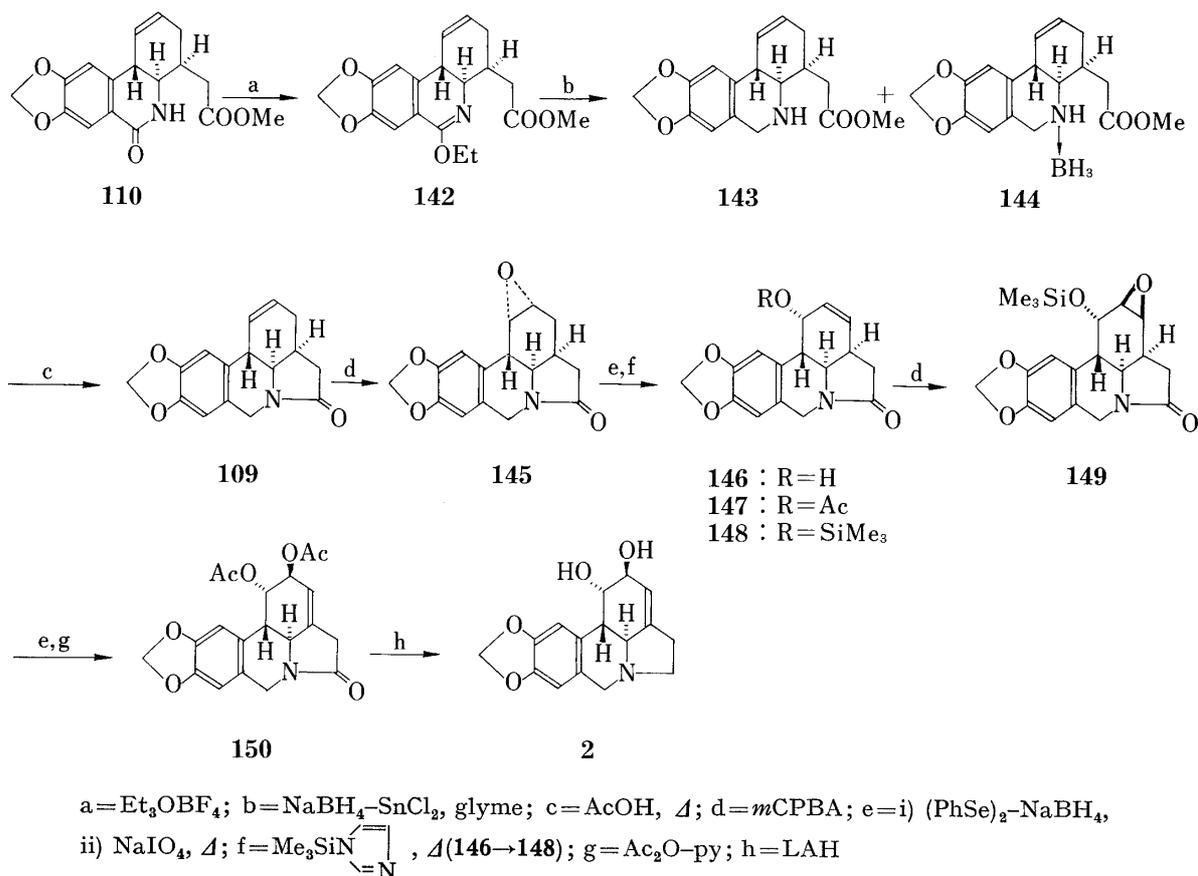


Chart 30

なかった。そこで 146 を trimethylsilylimidazole と反応してシリルエーテル 148 にかえ、mCPBA 酸化して 149 とし、後 (PhSe)<sub>2</sub>-NaBH<sub>4</sub> による開裂、酸化、アセチル化、LAH 還元して (±)-lycorine 2 を合成した。

Lycorine の形式的全合成はその後 Torssell ら (Chart 31)<sup>43)</sup> 梅沢ら (Chart 32)<sup>44)</sup> によっても行われた。

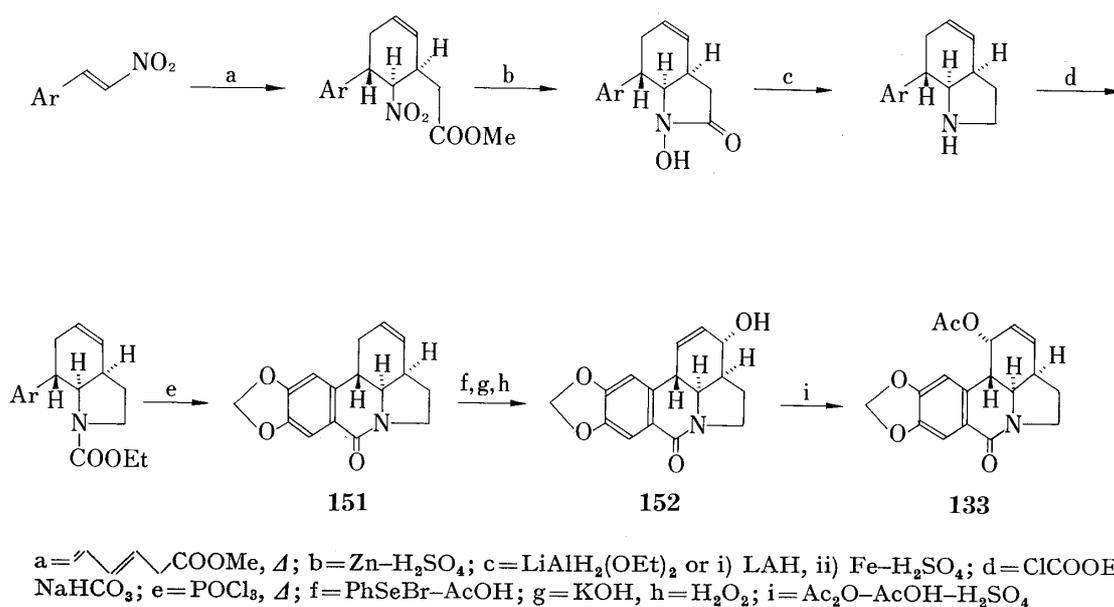
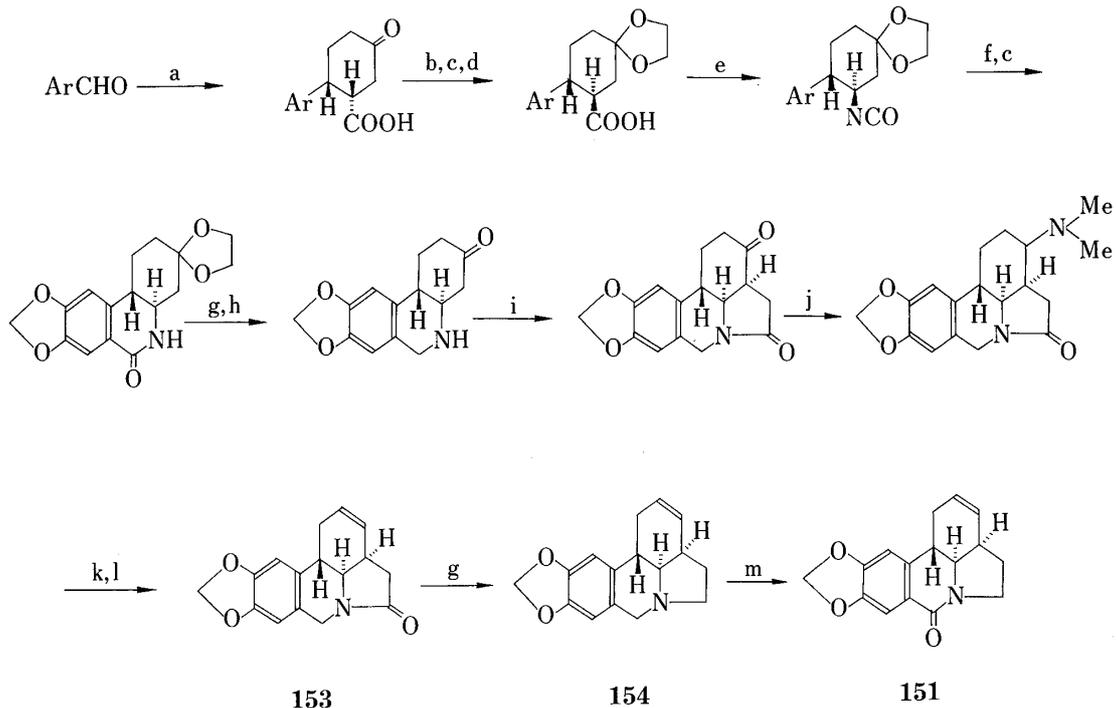


Chart 31 Torssell's Synthesis of Isocaranine-lactam 133



a=6 steps; b=MeOH-H<sup>+</sup>; c=HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH-H<sup>+</sup>; d=KOBu<sup>t</sup>-HOBu<sup>t</sup>, reflux; e=i)ClCOOEt, Et<sub>3</sub>N, acetone, ii) NaN<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O iii) benzene reflux; f=anhy. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; g=LAH; h=6 N HCl; i=BrCH<sub>2</sub>COCl, base; j=NaBH<sub>3</sub>CN-HNMe<sub>2</sub>·HCl; k=mCPBA; l=Δ (200°); m=MnO<sub>2</sub> in CHCl<sub>3</sub>, boil

Chart 32. Umezawa's Synthesis of Torssell's Intermediate 151

Torssell らは C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> 位に二重結合を有する 4 環性ラクタム **151** を合成し、それを我々が上に合成した isocaraine-lactam のアセチル体 **133** に導いている。151→152 は 33%、152→133 は 35% と途中の収率は必ずしも良好でない。梅沢らは **153** の 4 環性ラクタムを作り、ラクタムのつけかえを行って Torssell らの中間体 **151** としているが、Chart 30 の結果を考慮すれば **153** より直接 lycorine を合成することもまた可能であろう。

2. Ungiminorine **155** の全合成<sup>45)</sup> リコリン型アルカロイドでさらに酸化段階の高いものに unginorine **155** がある。このタイプの塩基は 3 種知られている (Chart 33) が、うち narcissidine **156** の構造が X-線解析によって定まっているのみで、<sup>46)</sup> 他はスペクトルからの類推にすぎない。特に unginorine については、かつて Yusnov ら<sup>47)</sup> によって **158** が提出され、その後 Wildman ら<sup>46)</sup> によって **155** に改められてはいるもののほとんど化学的証明がない。Fuganti ら<sup>48)</sup> は、narcissidine **156** が galanthine **159** より生合成されることを確

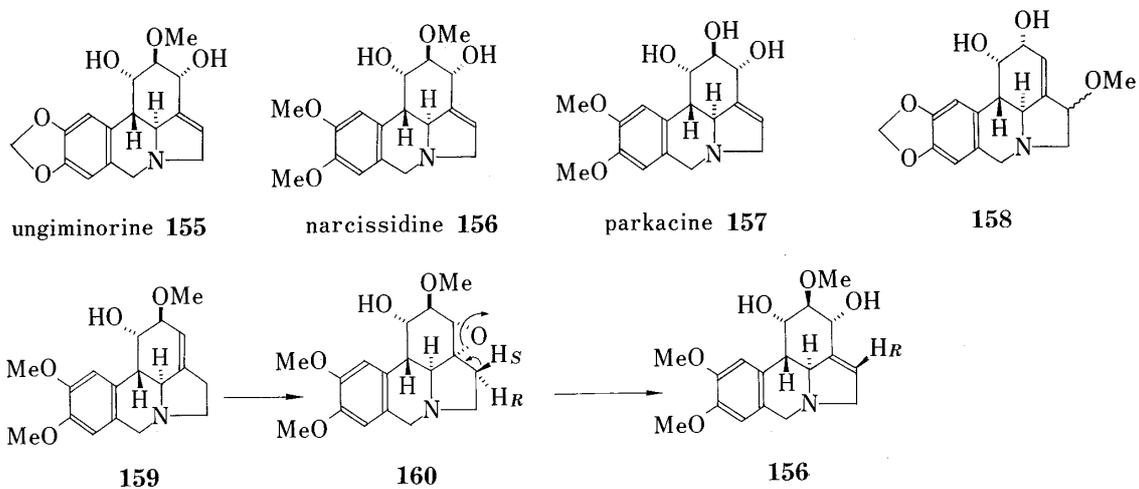


Chart 33

かめ、これらの塩基は、恐らく、リコリン型アルカロイドの二重結合がさらに酸化をうけて Chart 33 の過程で生成したものであろうと述べている。

我々は、次の合成標的をこれらのさらに酸化段階の高いアルカロイドに選んだ。

ところで lycorine や diacetyllycorine の酸化反応は非常に複雑な結果を与え、我々が知るかぎりにおいて、その二重結合の酸化体は全くえられていない。我々はたまたま diacetyllycorine **137** をアセトン-水中  $\text{KMnO}_4$  で非常に短時間 (2.5 分) 酸化すると、先に述べた diacetyllycorine-lactam **136** や C 環が芳香化をうけた **161** と共に、二重結合が hydroxylation された **162** が主生成物 (18%) としてえられることを見出した。**136** をさらに同様に酸化すると **162** となる。NMR スペクトルの詳細な解析の結果から、この化合物は C 環が boat 型で、水酸基が  $\alpha$ -配置であることが明らかとなった。これをアセチル化後残った三級水酸基を  $\text{SOCl}_2$ -ピリジンでトランス脱離すると **164** がえられ (N のとなりの H は水酸基とシスなのでその方向へは脱水しない)、これは LAH 還元によって *O*-demethylungimisorine **165** となった。この化合物はまだ天然からは取り出されていないが、いずれ発見されるであろう。

同様の酸化反応を、diacetyllycorine **137** より導いた acetylhippamine **166**<sup>49)</sup> に対して行うとき、**169** がえられ (27%)、これは上と全く同様の行程で ungimisorine **155** に導くことができた。えられた化合物のスペクトルは文献記載のデータと一致しており、ここに ungimisorine の構造が確定すると共に、その (形式的) 全合成が完了したこととなった。

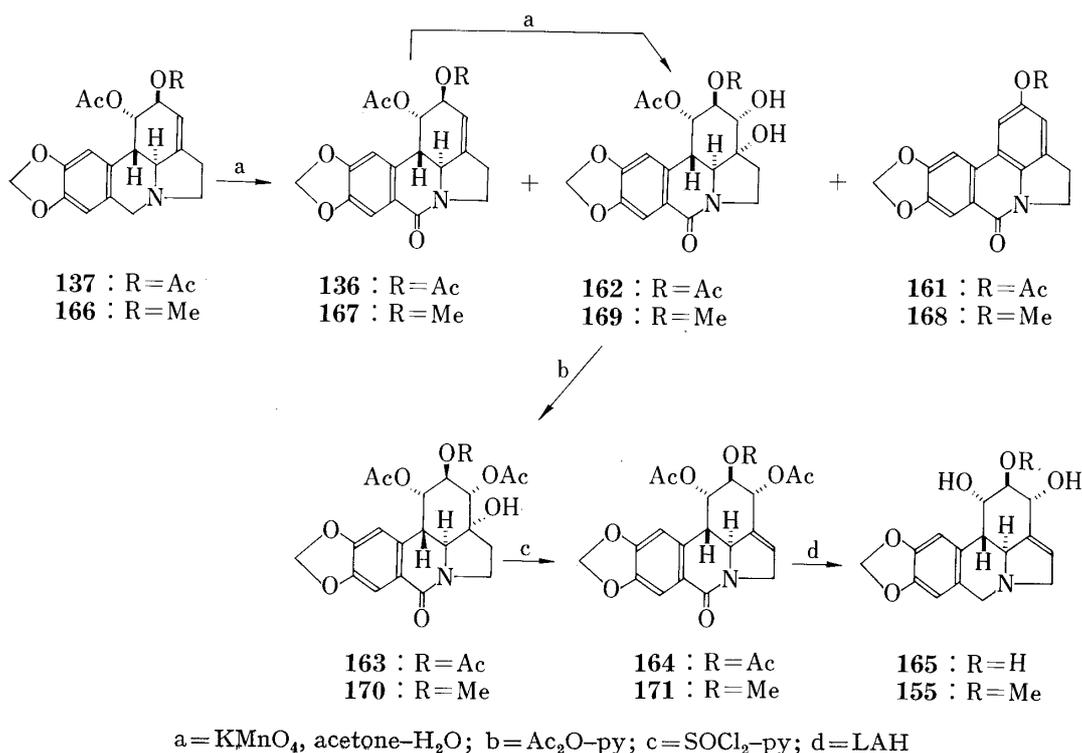
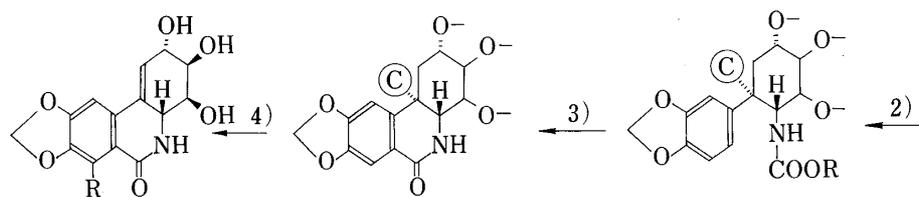


Chart 34

### III. Dihydrolycoricidine の全合成<sup>50)</sup>

最後にスイセンに含まれる中性のアルカロイド lycoricidine **172** や narciclasine **173** の合成に関する我々の結果についてふれておきたい。これらは植物生長抑制作用、細胞毒性、抗腫瘍活性などで注目されているものでもある。これらの化合物は厳密な意味ではアルカロイドと呼べないかもしれないが、植物中では 5,10b-ethanophenanthridine 型アルカロイドから ethano-bridge の脱離をともなって生合成されることが Fuganti によって示されている。<sup>51)</sup> 我々のもくろみは、先に述べた中間体 **29** もまた化学的に類似の操作で lycoricidine **172** に導きえないだろうかというものである。



lycoricidine 172 : R=H  
narciclasine 173 : R=OH

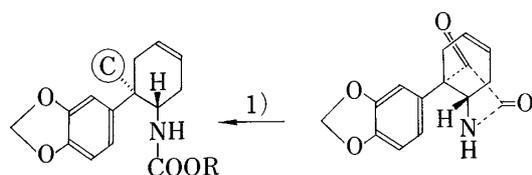
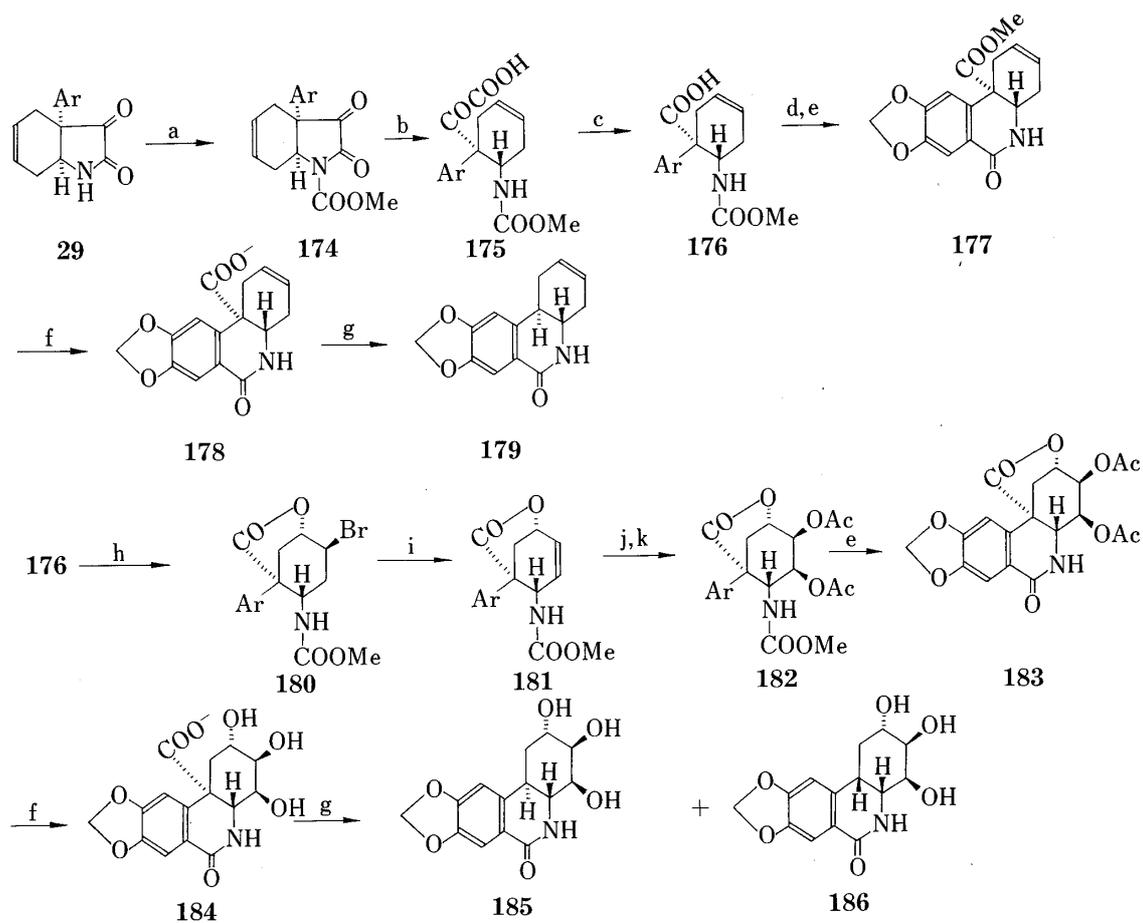


Chart 35



a=ClCOOMe, KOH, CH<sub>3</sub>CN; b=10% KOH; c=H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-NaOH; d=CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; e=i) POCl<sub>3</sub>, Δ, ii) SnCl<sub>4</sub>; f=NaOH; g=hν; h=NBS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; i=DBU; j=OsO<sub>4</sub>; k=Ac<sub>2</sub>O-py.

Chart 36

29 を lycoricidine へ導くには, 1) 5 員環の開裂, 2) C 環への酸素官能基の導入, 3) ラクタム環 (B 環) の形成, 4) 核間炭素鎖の除去とその位置での二重結合の形成, の 4 つの基本ステップが必要である (Chart 35).

第 1 の問題は 29 が  $\alpha$ -ジケトン型であることに着目すればそれほど困難ではないように思われる. 第 2 の問題は我々が課題の一つとしているシクロヘキセン環の官能基化に相当し, これには既に存在している ethano-bridge を何らかの形で立体制御基として使用しうるであろう. 第 3 の問題は lycorine 合成の際に既に解決済みである. とすれば, 4) のみが今回新しく直面した問題である. これらの可能性を検討するため, まずステップ 3 のみを除いた次のモデル実験を企画した (Chart 36).

29 をアセトニトリル中 KOH を縮合剤として ClCOOMe と反応させ, ついで 10% KOH で加水分解すると, 5 員環の開環と同時に N が保護された 175 がえられる. 175 を  $\text{H}_2\text{O}_2$ -NaOH で酸化して一つ炭素をへらして 176 とし, そのメチルエステルを  $\text{POCl}_3$  ついで  $\text{SnCl}_4$  の二段階処理を行うと好収率でラクタム 177 (本品は Hendrickson の中間体 17<sup>11</sup>) に相当する) を与える. 177 の核間カルボキシル基の除去について種々の方法を検討した結果, 対応するカルボン酸の塩類 178 を水溶液中照射するとほぼ定量的に脱炭酸をうけ 179 を生成することがわかった. 2, 3 のモデル化合物について調べた結果では, この光脱炭酸反応は芳香核上に電子吸引性基を有するフェニル酢酸型の化合物について一般的に適用しうるものであった.

残る問題, C 環の官能基化はつぎのように行った. まずカルボン酸 176 を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 NBS と処理してプロモラクトン化すると 180 となる. これを DBU で脱 HBr して 181 とし,  $\text{OsO}_4$  で酸化後アセチル化して精製すると, ラクトン環と反対側から酸化をうけた 182 のみえられる. 182 について  $\text{POCl}_3$  と  $\text{SnCl}_4$  の二段階処理を行えばラクタム 183 が比較的良好な収率でえられてくる. 183 を少過剰の NaOH で加水分解し, その水溶液をそのまま中圧水銀ランプで照射すると, dihydrolycoricidine に可能な二つの異性体 185, 186 がほぼ 1:1 の比で生成した. これらは水溶性が高いため, アセチル化後クロマトグラフィーによって分離精製することができる. 先の 178 の照射においてはトランス体 179 のみが生成したのに対し, 184 の照射においてはトランス体とシス体が等量生成した理由はつぎのように考えることができる. すなわち, この反応においては脱炭酸と同時にカルボアニオンが生成し, それが溶媒からプロトン化されて最終生成物を与えるが, その時熱力学的に安定な立体異性体がより有利に生成するものである. 実際に 179 はシス体にくらべはるかに安定であるが, 置換度の多い 185 と 186 の安定性にはほとんど差がみられない.

我々が実際に合成したものは dihydrolycoricidine 185 と 186 である. 上記の照射をやや酸性の条件で行うとき, 185 や 186 と共に lycoricidine 172 自身も少量ながら生成していることが高速液クロで確かめられたが, 単離するには至っていない. Lycoricidine 172 自身については太田ら<sup>52)</sup>による別個のすぐれた合成法が発表されている.

## お わ り に

以上の研究を通して我々は数カ所で新しい手法や試薬の開発を行ってきた. これは我々が始めからそれを目標としたというよりは, むしろ止むをえずそれに到達したものであるといえよう. 天然物合成において, 反応や試薬の開発が先にあり, その有用性の例証として天然物の合成があるか, あるいは, 合成の途上目的達成のため必然的にその開発を行うかは, それぞれの研究者の個性によるものであろうが, 研究のニュアンスはかなり異なってくる. 我々が常に後者の立場をとっているのは天然物有機化学者として出発した著者の宿命であるかもしれない.

本総説の研究はほとんど著者の前任校, 昭和薬科大学において行われたものであり, 実際に実験を担当し, 研究を遂行してくれた磯部公明, 佐野武弘両博士をはじめ多くの協力者の努力によって始めて完成に導かれたものである. また, リコリンの合成は, 昭和薬科大学 (津田ら), 京大薬 (入江ら), 武庫川女子大 (高木ら) の三グループの協同研究の結果である. 同時に, 研究遂行にあたり多くの方々のお世話にもなった. 特にエーザイ株式会社には数度にわたり大型オートクレーブを使用させていただいた. 研究の一部には文部省科学研究費を使用した. 紙面をかりてそれらの方々に感謝の意を表したい. 最後に, 本総説の研究に終始御激励いただいた上尾庄次郎先生 (現在静岡薬大) に深く感謝する.

## 引用文献および注

- 1) 森島庫太, 東京医学雑誌, **9**, 505 (1895).
- 2) ヒガンバナ科アルカロイドの総説として次を参照されたい.
  - a) W.C. Wildman, The Amaryllidaceae Alkaloids, in "The Alkaloids" ed. R.H.F. Manske, Vol. VI, Academic Press, 1960, p. 289; Vol. XI, 1968, p. 307; C. Fuganti, 同上書, Vol. XV, Academic Press 1975, p. 83;
  - b) H.G. Boit, "Ergebnisse der Alkaloid Chemie bis 1960," Akademik-Verlag, Berlin, 1961;
  - c) 上尾庄次郎, "実験化学講座," 丸善, Vol. 22, p. 449;
  - d) 津田喜典, 化学, **19**, 851 (1964).
- 3) W.C. Wildman, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2567 (1958).
- 4) H. Irie, S. Uyeo, A. Yoshitake, *Chem. Comm.*, **1966**, 635; *idem*, *J. Chem. Soc. (C)*, **1968**, 1802.
- 5) H. Muxfeldt, R.S. Schneider, J.B. Mooberry, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 7670 (1966).
- 6) H.W. Whitlock, Jr., G.L. Smith, *ibid.*, **89**, 3606 (1967).
- 7) R.V. Stevens, L.E. Du Pree, Jun., *Chem. Comm.*, **1970**, 1585.
- 8) Y. Tsuda, *Heterocycles*, **10**, 555 (1978).
- 9) Y. Inubushi, H.M. Fales, E.W. Warnhoff, W.C. Wildman, *J. Org. Chem.*, **25**, 2153 (1960).
- 10) W.C. Wildman, D.T. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 150 (1969).
- 11) a) J.B. Hendrickson, T.L. Bogard, M.E. Fisch, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 5538 (1970); b) J.B. Hendrickson, T.L. Bogard, M.E. Fisch, G. Grossert, N. Yoshimura, *ibid.*, **96**, 7781 (1974).
- 12) Y. Tsuda, K. Isobe, A. Ukai, *Chem. Comm.*, **1971**, 1554.
- 13) O. Mumm, H. Hornhardt, *Ber.*, **70**, 1930 (1937).
- 14) D.G. Sullivan, P.W. Sadler, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 876.
- 15) Erlenmyer, Jun., *Ann.*, **271**, 173 (1892).
- 16) **36** を真空昇華すれば **35** の赤色結晶がえられるが, これは空气中で速かに退色する.
- 17) A. Popelak, E. Haack, G. Lettenbauer, H. Spingler, *Naturwiss.*, **47**, 156 (1960).
- 18) H.G. Boit, W. Döpke, W. Stender, *Naturwiss.*, **45**, 390 (1958). 本アルカロイドは artifact だとの説もある (2a).
- 19) H.M. Fales, W.C. Wildman, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 197 (1960).
- 20) P.W. King, C.F. Murphy, W.C. Wildman, *ibid.*, **87**, 4912 (1965).
- 21) S. Uyeo, H.M. Fales, P.E. Highet, W.C. Wildman, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2590 (1958).
- 22) Y. Tsuda, K. Isobe, *Chem. Comm.*, **1971**, 1555.
- 23) Y. Tsuda, A. Ukai, K. Isobe, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 3153.
- 24) Y. Tsuda, K. Isobe, unpublished results.
- 25) Y. Tsuda, T. Sano, H. Watanabe, *Synthesis*, **1977**, 2331.
- 26) K. Isobe, J. Taga, Y. Tsuda, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2331.
- 27) Y. Tsuda, T. Sano, T. Shinohara, unpublished results.
- 28) K.B. Sharpless, R.F. Lauer, *J. Org. Chem.*, **39**, 429 (1974).
- 29) a) Y. Tsuda, T. Sano, J. Taga, K. Isobe, J. Toda, H. Irie, H. Tanaka, S. Takagi, M. Yamaki, M. Murata, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1975**, 933;  
b) *Idem*, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1979**, 1358.
- 30) Y. Nakagawa, S. Uyeo, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 3736.
- 31) 津田喜典, 磯部公明, 有合化, **34**, 625 (1976).
- 32) H. Irie, Y. Nagai, K. Tamoto, H. Tanaka, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1973**, 302.
- 33) 田中洋和, 田本克己, 入江 寛, 上尾庄次郎, 第17回天然有機化合物討論会講演要旨集, 東京, 1973, p. 266.
- 34) W.M. Whaley, T.R. Govindachari, "Organic Reactions," Vol. VI, 1951, p. 74.
- 35) Y. Tsuda, K. Isobe, J. Toda, J. Taga, *Heterocycles*, **5**, 157 (1976).
- 36) その後 **119** の形の化合物が亀谷らによって実際に単離されている.
- 37) LAH で還元 (この段階ではアルデヒドで止まっているものが多い), ついで NaBH<sub>4</sub> 還元してもよい.
- 38) K.B. Sharpless, R.F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 697 (1973).

- 39) Sharpless らの報告にある  $\text{H}_2\text{O}_2$  よりも, この方がよい結果を与えた.
- 40) M. Yamaki, M. Murata, S. Takagi, Y. Tsuda, T. Sano, J. Taga, K. Isobe, H. Tanaka, H. Irie, S. Uyeo, *Heterocycles*, **5**, 163 (1976).
- 41) T. Sano, N. Kashiwaba, J. Toda, Y. Tsuda, H. Irie, *Heterocycles*, **14**, 1097 (1980).
- 42)  $\text{NaBH}_4\text{-SnCl}_4\cdot 2\text{Et}_2\text{O}$  にくらべて hydroboration などの副反応が少ない.
- 43) O. Møller, E. Steinberg, K. Tørrsell, *Acta Chem. Scand.*, **B32**, 98 (1978).
- 44) B. Umezawa, O. Hoshino, S. Sawaki, H. Sashida, K. Mori, *Heterocycles*, **12**, 1475 (1979).
- 45) 戸田 潤, 佐野武弘, 津田喜典, 板谷芳京, 第 21 回天然有機化合物討論会講演要旨集, 札幌, 1978, p. 58.
- 46) J.C. Clardy, W.C. Wildman, F.M. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 1781 (1970).
- 47) M.R. Yagudaev, Kh.A. Abduazimov, S.Yu. Yusnov, *Khim. Prir. Soedin.*, **99**, 101 (1969).
- 48) C. Fuganti, D. Ghiringhelli, P. Grasselli, *J. C. S. Chem. Comm.*, **1974**, 350.
- 49) a) W.C. Wildman, N.E. Heimer, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5265 (1967); b) W. Döpke, *Arch. Pharm.*, **295**, 920 (1962).
- 50) K. Isobe, J. Taga, Y. Tsuda, *Heterocycles*, **9**, 625 (1978).
- 51) C. Fuganti, *Gazz. Chim. Ital.*, **103**, 1255 (1973).
- 52) a) S. Ohta, S. Kimoto, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2297; b) *Idem*, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2969 (1976).