

Title	ビフェニルエーテル型ミソハギ科アルカロイドの全合成
Author(s)	小川, 信男
Citation	大阪大学, 1978, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31915
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍) 小 川 信 男
 学位の種類 薬 学 博 士
 学位記番号 第 4 1 7 1 号
 学位授与の日付 昭 和 53 年 2 月 27 日
 学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当
 学位論文題目 **ビフェニルエーテル型ミソハギ科アルカロイドの全合成**
 論文審査委員 (主査) 教授 田村 恭光
 (副査) 教授 池原 森男 教授 柘井雅一郎 教授 佐々木喜男

論 文 内 容 の 要 旨

ミソハギ科 (Lythraceae) 植物には種々の生理活性を示すものがあり, Heimia salicifolia や Lythrum Salicaliaなどは古くより民間薬あるいは漢方薬として利用されている。²⁾ しかしそのアルカロイド成分に関する研究が始められたのは1962年³⁾ と比較的新しく, 以後現在までに約40種の Lythraceae アルカロイドが単離, 構造決定されている。⁴⁾

Lythraceae アルカロイドは lactone 系と cyclophane 系に分類されるが, そのうち lactone 系は Fig. 1 の lythrine (1) や decaline (3) に代表されるがごとく biphenyl 又は biphenylether 結合を含む大環状 lactone を有する quinolizidine アルカロイドであり, その特異な骨格は薬理作用のみならず合成化学的にも興味深い。そしてその合成はこれまでに 2, 3 試みられたが全合成には至らなかった。^{5,6,7)}

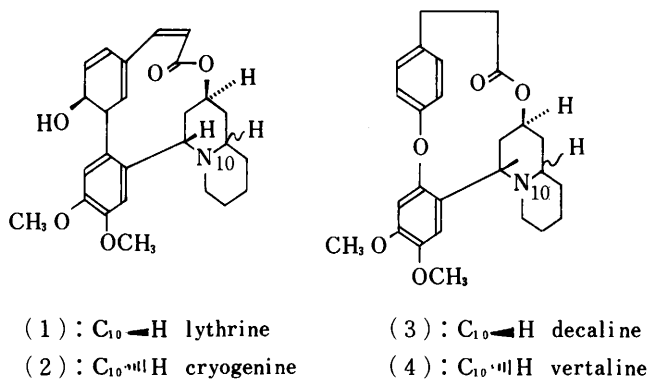


Fig. 1

著者はこれら lactone系 Lythraceae アルカロイドの一般合成法を確立する目的で本研究に着手し、幸いにして biphenylether 型に属する 4 種のアルカロイド [(±)-decaline, (±)-vertaline, (±)-desmethyldecaline, (±)-methyllagerine] を全合成することができ、その目的を達した。

第一章 Isopelletierine の改良合成

ザクロ皮アルカロイドである isopelletierine(5)は Fig. 2 に示すように Lythraceae アルカロイドの生合成中間体ともなっていると考えられている⁸⁾ 著者は生合成経路に準拠した Lythraceae アルカロイドの合成を計画し、先ず(5)の合成法を検討した。

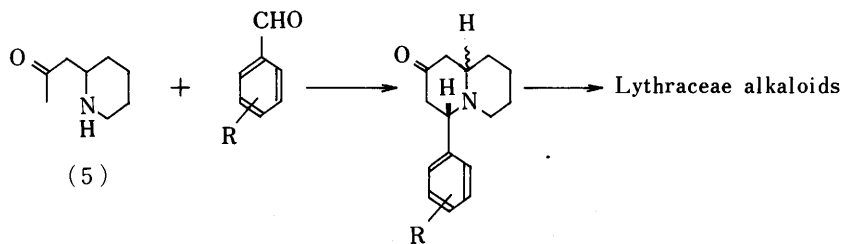


Fig. 2

(5)の合成はこれまでにいくつか報告されているが、原料の入手し易さや反応経路の簡便な点で Büchi らの方法⁹⁾ (Fig. 3 上段) が最も標準的なものと思われる。しかしこれを追試した結果、(7)の還元収率がよくなく又、(8)の酸化が円滑に進行せず、純粋な(5)を得難いなどの欠点があった。そこで Fig.

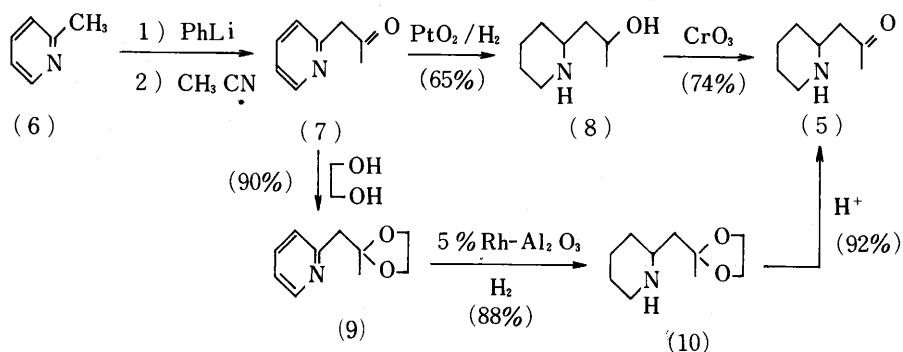


Fig. 3

3 の下段に示すような改良を加えた。すなわち(7)を ketal 化してカルボニル基を保護し、続いて接触還元および脱ketal 化を行ない高純度の(5)を得ることができた。

本合成法は Büchi らの方法に比べて一行程長いが、収率および純度の面で優れている。

第2章 Isopelletierine と Arylaldehyde との縮合反応

前章 Fig. 2 に示されるような isopelletierine(5)と arylaldehyde との縮合による 4-arylquinolizidin-2-one 生成反応としては松永ら⁵⁾ のアルカリ水溶液中での benzaldehyde との反応、および Wróbel ら⁷⁾ の isovanillin との反応が報告されている。しかしながら、いずれも反応条件と立体選択性との関

係については何ら明らかにされてはいない。

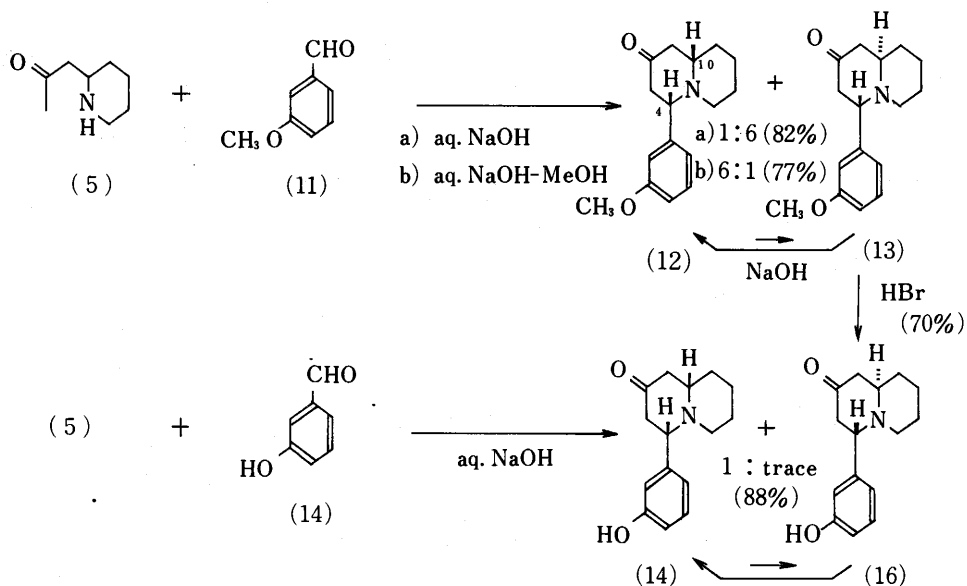


Fig. 4

著者はLythraceaeアルカロイドの合成にあたり、先ず本反応によって4-arylquinolizidin-2-oneの二つの異性体をそれぞれ立体選択的に得る必要性が感ぜられたためFig. 4に示すような実験を行なった。その結果、本反応では先ずrel- (4S, 10R)-quinolizidine (その優位立体配座により以後“cis-quinolizidine”と表わす) が速度論的に優位に生成し、次いでアルカリによって熱力学的により安定なrel- (4S, 10S)-quinolizidine (同じく以後“trans-quinolizidine”と表わす) に異性化することを見出した。したがって原料および生成物の溶解度を考慮した反応溶媒、反応時間および反応温度を選択することにより、cisおよびtrans-quinolizidineをある程度立体選択的に得ることが可能である。

第3章 (±)-Decalineの全合成

Decaline (3) は Decodon verticillatus (L.) Ell. から単離された biphenylether 結合を有する trans-quinolizidine アルカロイドである。¹⁰⁾

先ず第2章の知見に基づき、isopelletierine(5)と6-bromoisovanillin(17)をNaOH水溶液中で縮合させ立体選択的にtrans-quinolizidine(18)を得、続いてジメチル硫酸と処理し通算76%でdimetoxyl体(19)を得た。(19)はさらにカルボニル基を還元してaxial alcoholに導く必要があるが、NaBH₄還元ではaxial体(20)とequatorial体(21)が3:7の比で生成し、目的には不利であった。そこで選択的にaxial体を得るべくHenbest試薬¹¹⁾ [IrCl₄·aq·HCl·(CH₃O)₃P-i-PrOH]を用いた還元を行ない、収率84%、9:1の高い立体選択比を持って(20)を優位に得ることができた。なおこれら水酸基の配置は、それぞれacetoxy体に導きそのNMRスペクトルから確認した。[(22): δ 5.05 (1H, m, W_H ≈ 7Hz, (CH-OAc). (23): δ 4.84 (1H, t-t, J ≈ 11:4.5Hz, CH-OAc)]. (22)はpyridine中CuO存在下、methyl

4-hydroxyhydrocinnamate(24)とUllmann反応に付き、収率34%でbiphenylether(25)に導いた後、加水分解して得たhydroxy acid(27)を大量のbenzene中でp-TsOHと共に還流することにより収率55%で(±)-decaline(3)mp196-197°を得ることができた。本合成品は天然decalineとIR (in CHCl₃), NMR, Massスペクトル並びにTLCで完全に一致した。

本合成はLythraceaeアルカロイドの最初の全合成である。

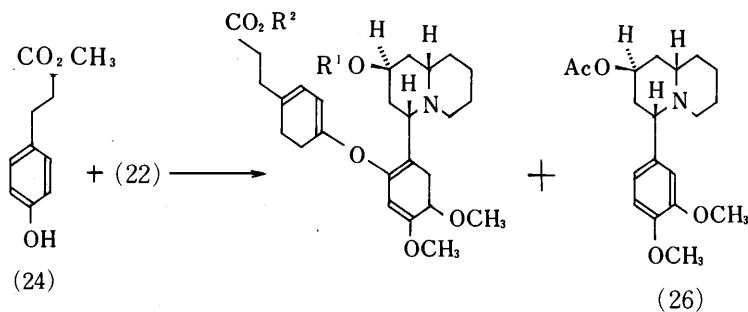
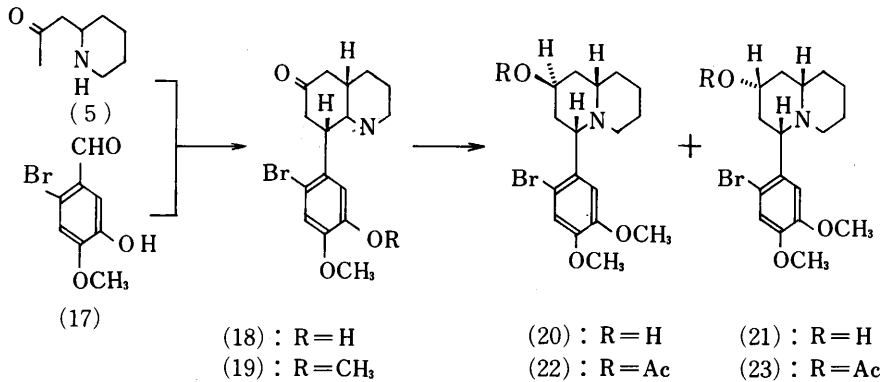
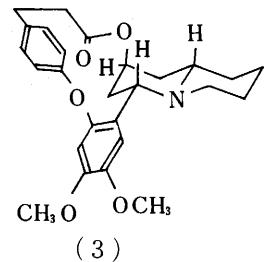


Fig. 5



第4章 (±)-Vertalineの全合成

Vertaline(4)はDecodon verticillatus (L.) Ell. から単離されたcis-quinolizidineアルカロイドであり、decaline(3)のC₁₀-epimerにあたる。¹⁰⁾

(5)と6-bromoveratraldehyde(28)をTHF中NaOH水溶液存在下で縮合させることによりcis-quinolizidine(29)およびtrans-quinolizidine(19)を73%の収率、5:2の比で得た。(29)をNaBH₄で処理すると、目的のalcohol(30)をそのepimer(31)と共に収率96%、3:1の比で与えた。(30)はacetyl化およびUllmann反応を行ない収率28%でbiphenylether(34)に、さらに加水分解、lactone化を行なうことにより収率41%で(±)-vertaline(4)mp 224~225°に導いた。本品は天然vertalineとIR, NMR, Massスペクトル並びにTLCで同定した。

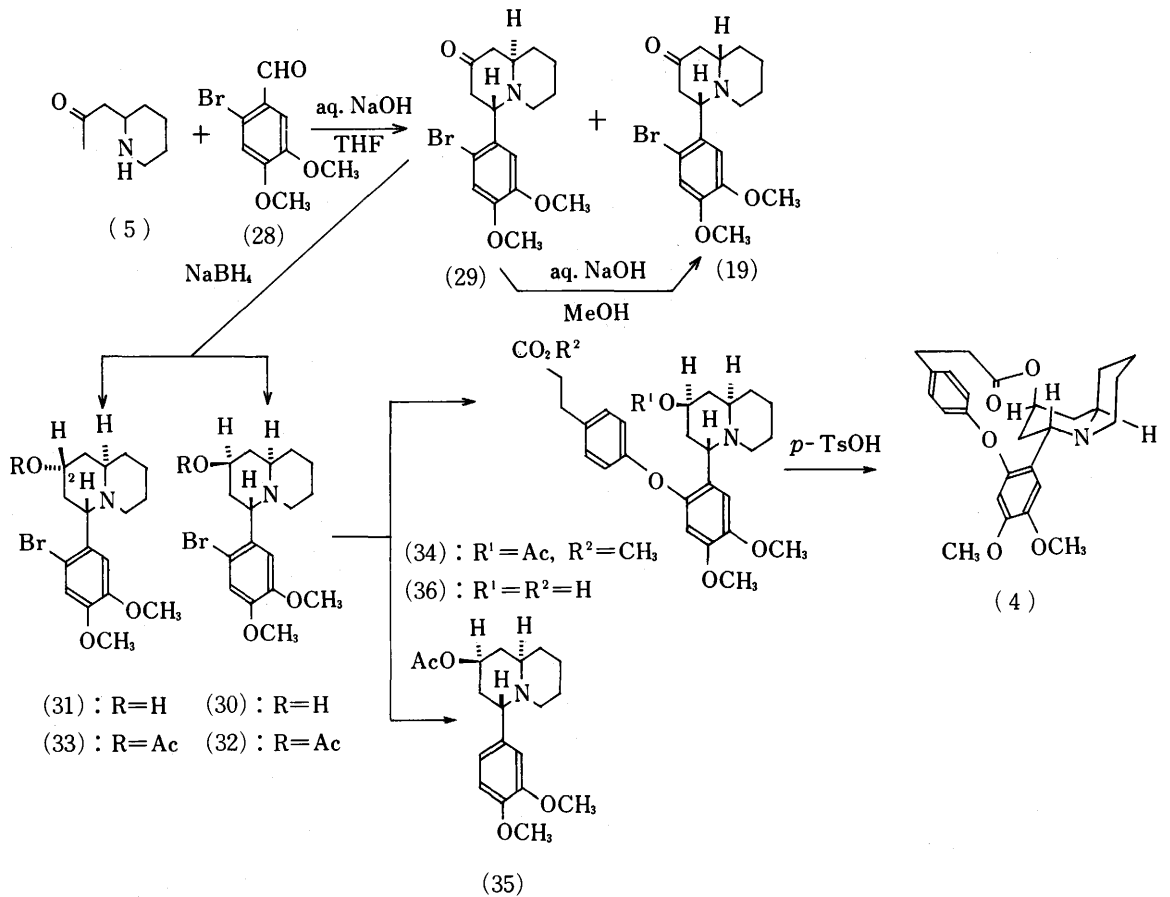


Fig. 6

第5章 (±)-Desmethyldescalineの全合成

Desmethyldescaline(45)はdecaline(3)と共に *D. verticillatus* から単離されたアルカロイドであり、O-methyl化により(3)を与えること、並びに生合成的考察を加味してその構造が推定されている。¹⁾しかし水酸基位置の化学的証明はなされていないため、著者は本構造を確定する目的で(45)の合成を試みた。

Decaline合成の際の中間体(18)をO-benzyl化して、83%の収率で(37)に導いた。(37)はHenbest試薬¹¹⁾による立体選択的還元(84%, (38):(39)=11:1)、acetylation、Ullmann反応および加水分解を行ないhydroxy acid(44)に導いた。(44)はbenzene中、p-TsOHの存在下、還流を行なうことにより、lactone化と同時に脱benzyl化を起こし、37%の収率で一挙に目的化合物(45) mp 259~261°を与えた。(45)はさらにdiazomethaneと処理することにより(±)-decalineに導いた。しかしながら(45)は現在のところ天然desmethyldescalineが入手できないため比較同定には至っていない。

第6章 Lagerineの構造

Lagerineは *Lagerstroemia indica* L. (サルスベリ) の種子から単離されたアルカロイドであり、構造式(46)が提出されている。²⁾

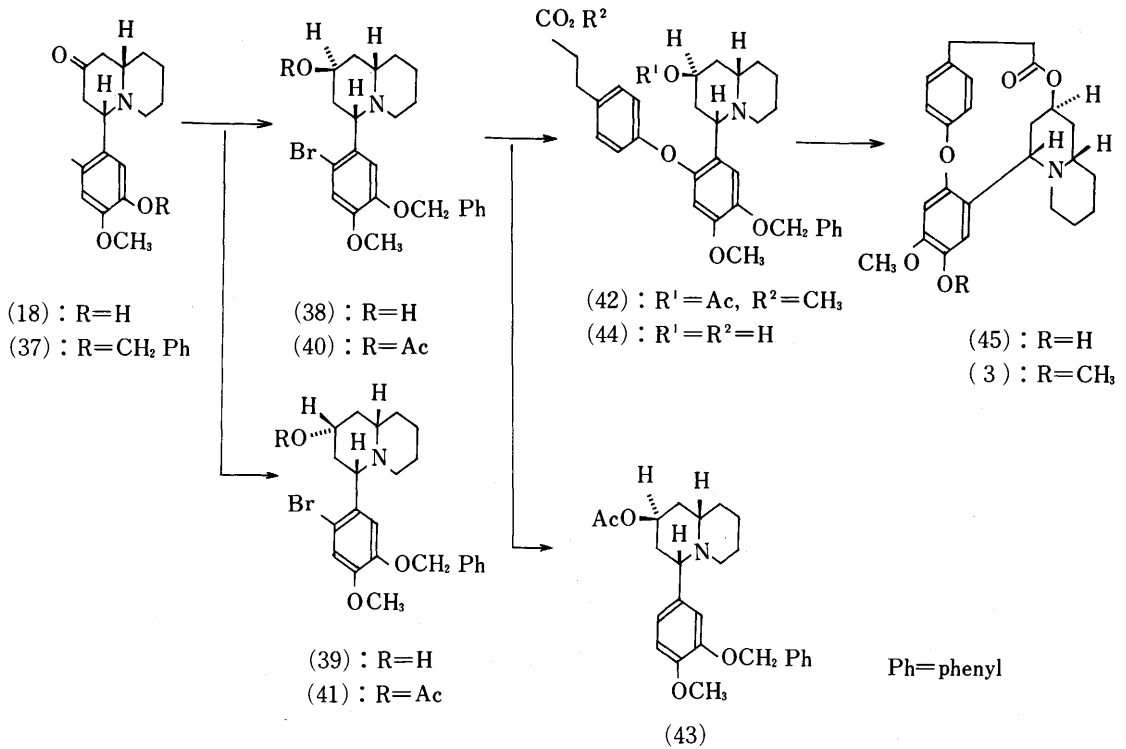


Fig. 7

これまでに単離された多数のLythraceaeアルカロイドはすべて式(48)の二つの芳香環が酸化的 couplingを受けてbiphenyl又はbiphenylether結合を形成したような骨格を持っている。しかし(46)だけは唯一の例外となっておりその構造に疑問が持たれたため、式(46)で示される化合物の合成を試みた。

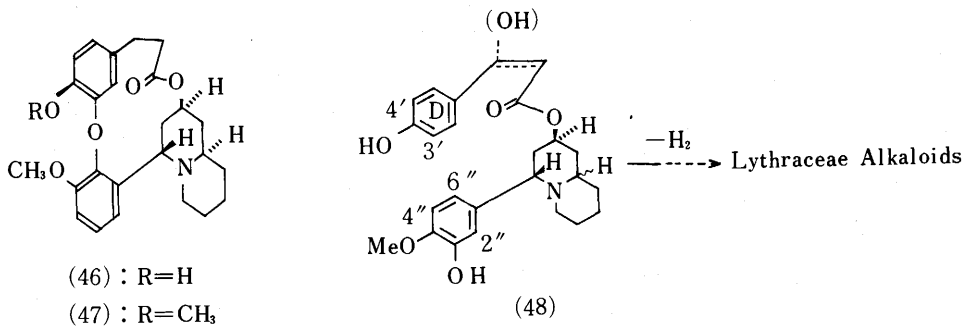


Fig. 8

o-Vanillin(49)と(5)をNaOH水溶液中で縮合させ trans-quinolizidine(50)およびhemiacetal(51)を70%の収率、1 : 3の比で得た。(51)をNaBH₄で還元すると目的のalcohol(54)が、そのepimer(55)と共に定量的、3 : 1の比で得られた。(54)をacetyl化して(56)に導いた後、methyl 4-benzyloxy-3-bromohydrocinnamateとUllmann反応を行ったところ、目的のbiphenylether(58)の他に、予期に反してtrans-quinolizidineに異性化した(59)が得られた。(59)は(50)から同様の反応を行なって合成したものと同定し

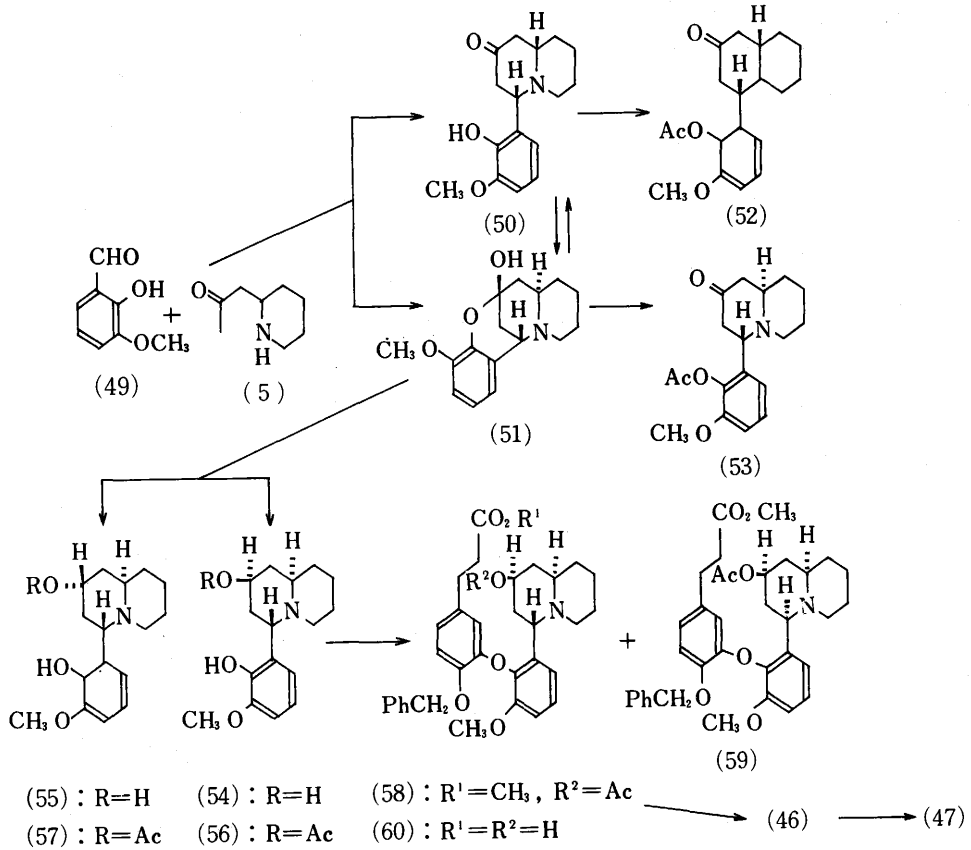


Fig. 9

た。(58)は加水分解後、benzene中、p-TsOH存在下で還流を行ない、収率42%で目的のlactone(46) mp190—191°を得ることができた。

しかしながら(46)を天然lagerineと比較したところ、IR, NMR, Mass, UVスペクトルおよびTLCにおいて全く異なっており、さらに(46)をO-methyl化して得た(47)も同様天然methyllagerineとは一致しなかった。したがってlagerineおよびmethyllagerineの提出構造式(46, 47)は誤りであることが判明した。

そこで新たにlagerineの構造を推定するためlagerineのO-methyl体であるmethyllagerineと構造既知であるvertaline

(4)との各種スペクトルデータ(特にNMRスペクトルの芳香環領域)を比較検討した。その結果lagerineおよびmethyllagerineの構造はそれぞれ(61)および(62)であると推定した。

第7章 (±)-Methyllagerineの全合成

前章で推定したmethyllagerineの構造を確かめるため(62)式で示される化合物の合成を試みた。

まず、isopelletierine(5)と2-bromoveratraldehyde(63)とをTHF中、NaOH水溶液存在下に縮合

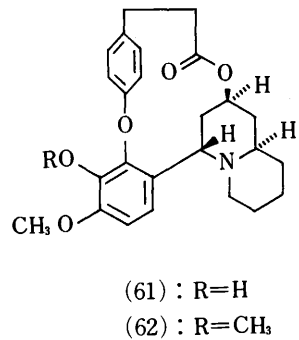


Fig. 10

させ、*cis* (64) および *trans*-quinolizidine (65) を収率83%, 13 : 1 の比で得た。続いて NaBH_4 還元 (90%, (66) : (67) = 3 : 1), acetyl 化, methyl 4-hydroxyhydrocinnamate との Ullmann 反応 (14%), 加水分解, および lactone 化を行ない収率58%で目的の lactone (62) mp214—215.5° を得ることができた。

本品(62)は天然 *methylagerine* と IR, NMR, Mass スペクトル並びに TLC で完全に一致し, ここにその構造を確定することができた。

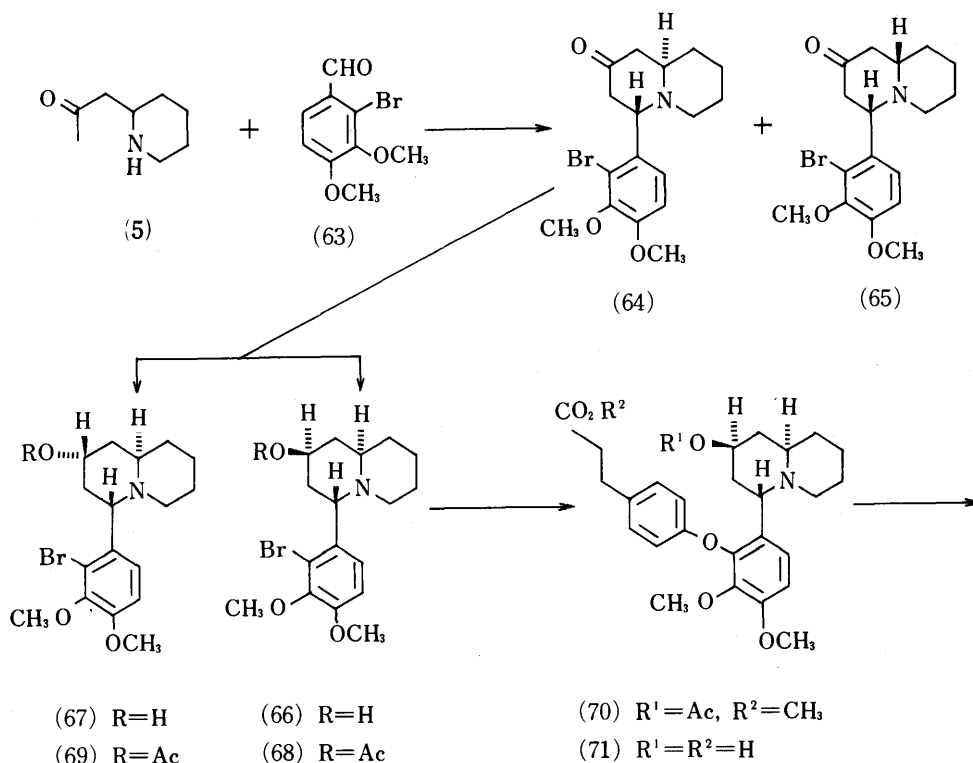


Fig. 11

結 論

- 1) *Isopelletierine* の合成法に改良を加え, 収率および純度を向上させた。
- 2) *Isopelletierine* と arylaldehyde とのアルカリ触媒による縮合反応では, 先ず *cis*-quinolizidin-2-one が生成し, 次いでアルカリによって安定な *trans*-quinolizidin-2-one へ異性化することを見出し, 両異性体をそれぞれ立体選択的に得ることが可能となった。
- 3) 上記縮合反応を基にして, ピフェニルエーテル型ミソハギ科アルカロイドである (±)-*decaline*, (±)-*vertaline* および (±)-*desmethyldecaline* をそれぞれ立体選択的に全合成すると共に, ラクトン系ミソハギ科アルカロイドの一般合成法を確立した。
- 4) 上記一般合成法に準拠して *lagerine* の提出構造式に相当する化合物を合成し, 提出構造式が誤りであることを証明した。そして新たに *lagerine* および *methylagerine* の構造を推定し, (±)-*methylagerine* を全合成してその構造を確定した。

引用文献

- 1) R. N. Blomster, A. E. Schwarting, J. M. Bobbit, *Lloydia*, **27**, 15 (1964).
- 2) Gougeon, Laumonier, *J. Pharm Chim.*, **17**, 397 (1918).
- 3) J. P. Ferris, *J. Org. Chem.*, **27**, 2985 (1962).
- 4) E. Fujita, K. Fuji, "International Review of Science Organic Chemistry Series Two", Vol. 9, 119 (1976), ed. K. Wiesner, Butterworths and references therein.
- 5) T. Matsunaga, I. Kawasaki, T. Kaneko, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 2471.
- 6) J. P. Rosazza, J. M. Bobbitt, A. E. Schwarting, *J. Org. Chem.*, **35**, 2564 (1970).
- 7) J. T. Wróbel, W. M. Golebiewski, *Rocz. Chim.*, **45**, 705 (1971).
- 8) J. P. Ferris, C. B. Boyce, R. C. Briner, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 5129; S. H. Koo, R. N. Gupta, I. D. Spencer, J. T. Wróbel, *Chem. Comm.*, **1970**, 396.
- 9) J. Büchi, F. Kracher, G. Schmidt, *Helv. Chim. Acta*, **45**, 729 (1962).
- 10) J. P. Ferris, R. C. Briner, C. B. Boyce, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2953 (1971).
- 11) H. B. Henbest, T. R. B. Mitchel, *J. Chem. Soc. (C)*, **1970**, 785.
- 12) J. P. Ferris, R. C. Briner, C. B. Boyce, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2958 (1971).

論文の審査結果の要旨

ミソハギ科植物は古くから民間薬あるいは漢方薬として利用されていて、そのアルカロイドの生理活性に興味もたれるが、天然物の入手困難などの理由で現在まで殆んど研究報告がない。

小川君はイソペレチエリンと芳香族アルデヒドとの縮合反応によって *cis*-及び *trans*-quinolizidin-2-one 類を立体選択的に合成、続いて、還元、Ullmann 反応を行なうことによってビフェニルエーテル型ミソハギ科アルカロイドを立体選択的に全合成する一般合成法を確立、この方法を用いて (±)-decaline, (±)-vertaline, (±)-desmethyldecaline, (±)-methyllargerine の合成に成功した。本論文は学位論文として価値あるものと認める。