

綜	説
---	---

牧 敬文: Lycopodium アルカロイドの化学

Yoshifumi Maki: Chemistry of Lycopodium Alkaloids

## 目 次

1. 緒 言
2. Lycopodium アルカロイドの生合成
3. Perhydrojulolidine 環を含むアルカロイド (annotinine, lycopodine, acrifoline, annofoline)
4. ピリドンまたはピリジン骨格を含むアルカロイド ( $\alpha$ -および,  $\beta$ -obscurine, lycodine, selagine)

## 1. 緒言

難解なアルカロイドの一群とされていた Lycopodium アルカロイドの構造研究は、近年 K. Wiesner<sup>1)</sup> 等による annotinine の平面構造式の提出によって、急速に展開してきた。これは勿論化学的手法の進展にもよるのであるが、従来から用いられてきた赤外線吸収スペクトル (IR) 紫外線吸収スペクトル (UV) に加えて、最近有機化学の分野に取り入れられた核磁気共鳴 (NMR) 等の物理的手段の利用に負うところが多い。

Lycorodium アルカロイドは、漸くその平面構造の全貌を明らかにされつつあるのであるが、立体構造、およびその合成に関しても、近い将来解決されるであろう。

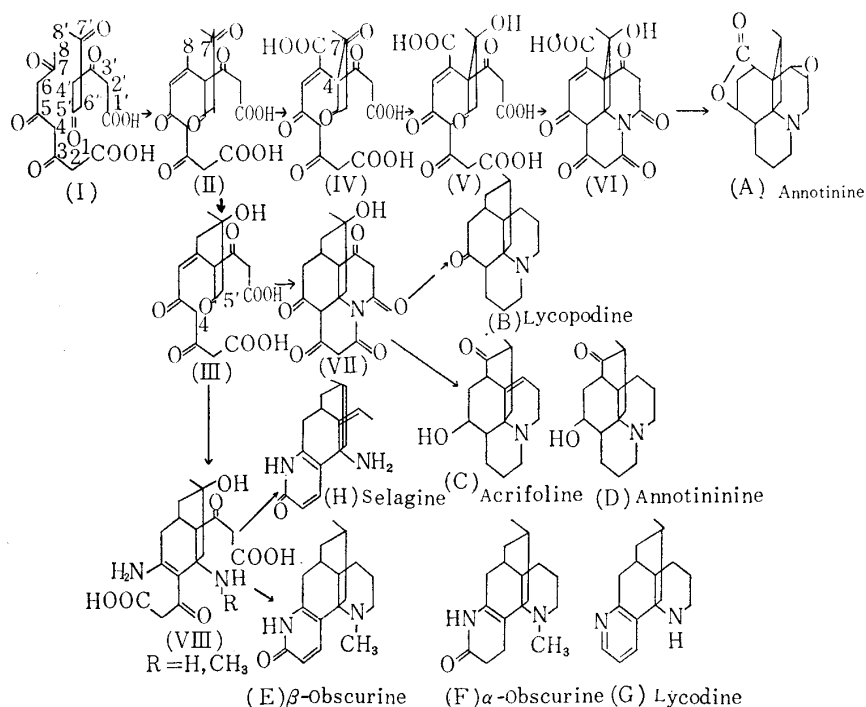
本文では現在までに構造式の提出された主たるものにつき、その平面構造推定に至るまでの経緯を簡単に紹介し、Lycopodium アルカロイドの構造を概観することにする。

なお、最近提出された Conroy による Lycopodium アルカロイドの生合成に関する仮説は、この種アルカロイドの相互の関連を知るに便利であるから、最初に Conroy の仮説を述べ、構造的類別を行い、その類別に従って代表的なものの紹介を行いたいと思う。

2. Lycopodium アルカロイドの生合成<sup>2)</sup>

K. Wiesner 等は 1956年に annotinine の構造を推定したのであるが、その後、H. Conroy はこの化合物の生合成の根幹は、脂肪酸や macrolide 類<sup>3)</sup> の生合成に主役を演ずると思われる 8 個の炭素よりなる polyacetate 直鎖の縮合によるものと仮定した。勿論実験事実はなく、推測の域を出ないのであるが、最近この種のアルカロイドに属する selagine, lycopodine, lycodine, obscurine, acrifoline, annofoline 等の構造式が次々に提出されるに至り、これ等がすべて Conroy の生合成機構によって説明できることが明らかにされた。polyacetate 直鎖としては、3, 5, 7-triketooctanoic acid (I) を想定し、Fig. 1 の如く先ずその 2 分子が縮合する。即ち C<sub>7</sub> のカルボニル基と C<sub>4</sub>' のメチレン基とのアルドール縮合、更に脱水によって基礎骨格 (II) が形成される。

第 2 のアルドール縮合では C<sub>8</sub> のメチル基と C<sub>7</sub>' のカルボニル基が結合して (III) となる。(III) の二重結合が還元された後、1 分子のアンモニアが Mannich 縮合して C<sub>4</sub> と C<sub>5</sub>' が結合し、更にラクトン化によって (VII) を生じて lycopodine, acrifoline, annofoline 等の基礎骨格が組立てられる。次に (II) の C<sub>8</sub> と C<sub>7</sub>' が結合して (III) となる前に、酸化によって C<sub>8</sub> のメチル基がカルボキシル基となり、C<sub>7</sub>' のカルボニル基が C<sub>4</sub> とアルドール縮合した場合は (V) となり、更に Mannich 縮合、ラクトン化によって annotinine の基礎骨格 (VI) が



生成する。(III)に2分子のアンモニアが作用するが、そのうちの1分子はC<sub>5</sub>のカルボニル炭素のアミノ化に、他の1分子はC<sub>5'</sub>とC<sub>4</sub>のMannich縮合に用いられて中間体(VIII)を形成する。C<sub>5'</sub>のアミノ基のメチル化後、あるいはそのままラクトン化することによって $\beta$ -obscurine,  $\alpha$ -obscurine, lycopodineが形成される。もし(VIII)がメチル化されることなしに、 $\beta$ -ケトカルボン酸の脱炭酸、更にラクトン化が起れば selagineが生成する。このように、3,5,7-triketo-octanoic acidの縮合によって得られる(II)を中心とし、その生合成の進行方向によって種々の Lycopodium アルカロイドが形成するものと考えられる。そこでこれらアルカロイドの構造式に着目して構造的類別を行うと、分子内に窒素原子1個を有し perhydrojulolidine 環を持つ一群(annotinine lycopodine, acrifoline, annofoline)と、分子内に2個の窒素原子を有しピリジンまたは $\alpha$ -ピリドン骨格を含むもの( $\alpha$ -obscurine,  $\beta$ -obscurine, lycopodine, selagine)とに大別できる。

### 3 perhydrojulolidine 環を含むアルカロイド (annotinine, lycopodine, acrifoline, annofoline)

前述のように、annotinineはこの種アルカロイド研究の端緒をなすものであるが、これについては津田の優れた紹介<sup>4)</sup>があるので参照されたい。annofolineについても紹介<sup>5)</sup>があるので、この種のものについては簡単に説明を加えるに留める。

annotinine (A)<sup>1)4)</sup>

このアルカロイドは perhydrojulolidine 骨格にC<sub>4</sub>, C<sub>9</sub>の橋状結合を有することが他の関連アルカロイドと骨格上異っている。

lycopodine (B)<sup>6)</sup>

C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>ONなる分子式を有するアルカロイドであるが、諸種の理由によって、W. A. Harrison, D. B. Macleanは(I)の部分構造式を推定した。更に次に示すような分解反応を行い、(Va)がエノール性を有することを示し、その構造式を推定するとともに lycopodine の構造(B)を提出した。

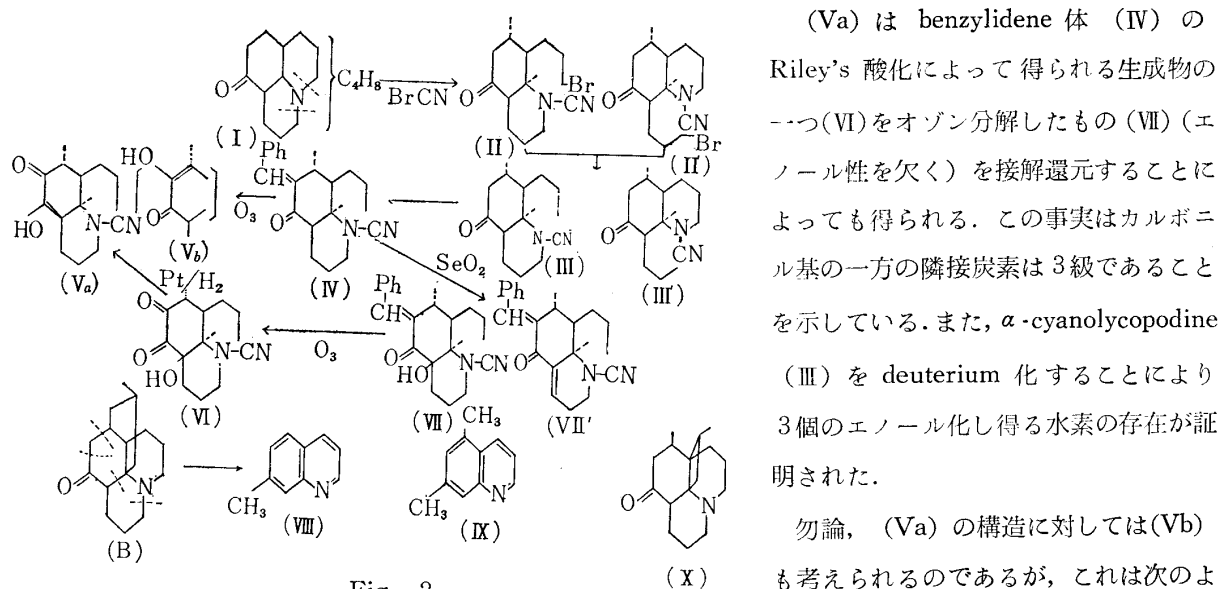


Fig. 2

に考えることによって否定された. lycopodine が perhydrojulolidine 骨格上に annotinine (A) と同様な橋状結合を持つとすれば, その分子式から考えて (X) の式が推定される. しかし C-CH<sub>3</sub> の定量では lycopodine は 1 個の値を示し, また脱水素反応によって 7-メチルキノリン, 5,7-ジメチルキノリンが得られることから annotinine(A) とは異った (B) 構造を有するものと考えられる. 従って (Vb) 構造が正しいとすれば Bred's rule に反することになる.

以上の事実も考慮に入れて lycopodine に (B) の構造が推定された.

acrifoline (C)

acrifoline は C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N なる分子式を有し, Manske, Marion 等によって分離された *L. Annotinum* の副アルカロイドである. Perry, Maclean は, この塩基がカルボニル基, 二重結合, 水酸基を有し, 4 環性であると推定している. acrifoline は Kuhn-Roth 法による C-CH<sub>3</sub> 定量で 1 個の値を示す. この 1 個の C-CH<sub>3</sub> 基は NMR で  $\delta = 3.70$  p. pm. (from water) に doublet を示すので, -CH-CH<sub>3</sub> であると考えられる. NMR のデータは low field で aldehydic proton の存在を示さないが, 2 級水酸基 (-CHOH  $\delta = 0.85$ ), 二重結合につく 1 個のプロトン ( $\text{H} \rangle \text{C} = \text{C} \langle \delta = -0.46$ ) の存在を示す. IR は Nujol で測定するとカルボニル基の吸収を認めないが, クロロホルム溶液では 1700cm<sup>-1</sup> に強い吸収を示す. この事実は固体状態では hemiketal を形成していると考えられ, 更にカルボニル炭素と水酸基の結合する炭素は 2 個あるいは 3 個の炭素によって距てられていると想像される (類似の現象は annofoline の場合にも認められ, CCl<sub>4</sub> 中でのカルボニル基の吸収は 1705cm<sup>-1</sup> で強度が  $\epsilon = 156$  とケトンの強度としては異常に低い).

acrifoline は (C) なる構造式を有することが判明したのであるが, 構造推定に至った分解反応を一括して次の Fig.3 に示す.

acrifoline(C) は Kuhn-Roth 酸化反応 (改良法) で酢酸のみを与えるが, (III) は酢酸以外にプロピオン酸を与える. また (1) を接解還元すると 1,2-還元体 (III) および完全還元体の混合物を与え, この混合物の酸化では酢酸, プロピオン酸の外に *n*-酪酸を生ずる. これらの揮発酸はいずれもメチルエステルのガスクロマトグラフィーによって分離, 同定されている. 上の実験事実から, 分子中には -C=CH · CH<sub>2</sub> · CH<sub>2</sub> · N- なる部分構造の存在が確認された.

(Va) は benzylidene 体 (IV) の Riley's 酸化によって得られる生成物の一つ (VI) をオゾン分解したもの (VII) (エノール性を欠く) を接解還元することによっても得られる. この事実はカルボニル基の一方の隣接炭素は 3 級であることを示している. また,  $\alpha$ -cyanolycopodine (III) を deuterium 化することにより 3 個のエノール化し得る水素の存在が証明された.

勿論, (Va) の構造に対しては (Vb)

も考えられるのであるが, これは次のよ

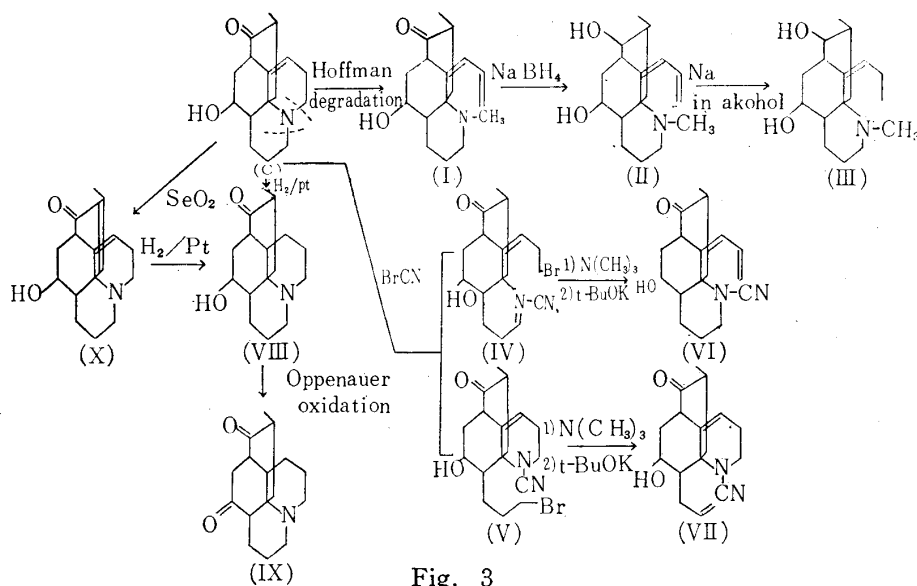


Fig. 3

acrifoline(C) は lycopodine(B)と同じく, von Braun 分解によって2種の分解物 (IV), (V)を生ずる. 更にトリメチルアミンを作用後 *t-BuOK* で処理すると共役ジエン (VI) および (VII)を得る. (VII)は接触還元後, Kuhn-Roth 法 (改良法)で酸化すれば, 酢酸, プロピオン酸以外に *n*-酪酸を生ずる. この事実から(V)に *n*-プロピル基の存在することが証明された.

acrifoline(C)を $\text{SeO}_2$ で酸化すると, 共役カルボニル化合物(X)を生ずる. (X)の過塩素酸塩は IR 1690, UV 243 (5300)で共役カルボニル基の存在を示す. また $-\text{COC}(\text{Me})=\text{CH}-$ の存在は, NMRで $\delta = 3.00, -2.27$ のピークの存在で支持される. (X)は白金触媒による接触還元によって dihydro-acrifoline (VIII)を与える. これらの事実から acrifoline 分子には $-\text{COCH}(\text{Me}) \cdot \text{CH}_2-$ 系の存在が考えられる. dihydro-acrifoline (VIII)を Oppenauer 酸化するとジケトン (IX)を生じ, これは IR で 1700 に強い吸収を示し, 2個のカルボニル基は6員環あるいはそれ以上の環上に存在すると思われる. acrifoline は 1420 に吸収を持たないが, ジケトン (IX)はこの $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ によると思われる吸収を示す. 従って, acrifoline 分子中には $-\text{CH}_2 \cdot \text{CHOH}-$ 系が存在せねばならない. 上の諸事実を基にして構造 (C)が提出された.

#### annofoline (D)

最近 Anet らにより *Lycopodium Annotium* より分離された  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$ なる分子式を有するアルカロイドである. Anet らは更にこのアルカロイドの構造を研究して (D)なる構造式を提出した. この化合物の hexahydrojulidine 環の証明としては, annofoline (D)を*t*-BuOH 中亜硝酸*t*-ブチルと KOH の存在下に反応させ (I)を生じたことである.

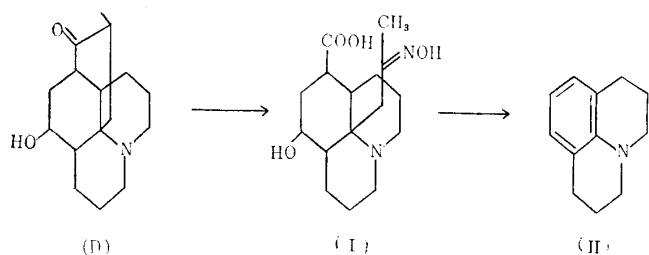


Fig. 4

(I)は Pd-C による脱水素反応で容易に既知物質である jrlolidine (II)を与えた. このように (I)が容易に脱水素されることは, (I)の構造の特異性によるもので, annofoline の一般の誘導体には適用できない. annofoline (D)は Wolff-Kishner 法でケトンを還元し, 更に  $\text{CrO}_3$ 酸化によって

水酸基を酸化しても前述の lycopodine (B)にはならない。これは恐らく lycopodine の diastereoisomer が生じたためと考えられる。また, annofoline は acrifoline の還元によって得られる dihydroacrifoline に一致しないので, その diastereoisomer の一つと考えられる。

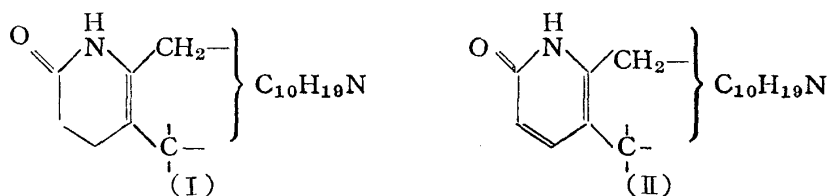
以上の他に,  $\alpha$ -および  $\beta$ -lofoline, fawacettiine 等のアルカロイドがあるが,  $\alpha$ -および  $\beta$ -lofoline は酸化によって同一のケトンとなることにより両者はエピマーであることが明らかにされた。また Burnell 等は fawacettiine と  $\beta$ -lofoline が同一物であることから,  $\alpha$ -lofoline を単に lofoline と呼ぶことにした。更に deacetylfawacettiine と  $\beta$ -dihydroannofoline を同一物であることが証明された。

#### 4. ピリドンまたはピリジン骨格を含むアルカロイド

$\alpha$ -および  $\beta$ -obscurine<sup>12)</sup> (F), (E)

1942年に Manske 等によって *Lycopodium* 属の植物から副アルカロイドとし単離された。L. Marion<sup>13)</sup> は obscurine が  $\alpha$ -obscurine ( $C_{17}H_{26}ON_2$ ) と  $\beta$ -obscurine ( $C_{17}H_{24}ON_2$ ) の混合物であることを指摘し, ともに  $N-CH_3$  を含むことを示した。L. Marion は更に  $\beta$ -obscurine が  $\alpha$ -ピリドン骨格を含むことを認めている。W. A. Ayer 等は  $\alpha$ -obscurine が UV で  $\alpha$ -ピリドンの吸収を示さないが,  $\lambda_{max} 255m\mu$  ( $\log \epsilon 3.75$ ) IR1675(アミド  $C=O$ )1700 ( $C=C$ ) を有し, パラジウム脱水素で 6-メチル- $\alpha$ -ピリドンを与えることから, 部分還元された  $\alpha$ -ピリドン骨格の存在を推定した。 $\alpha$ および  $\beta$ -obscurine は無酢-ピリジンでアセチル化されないで, L. Marion 等の示したように塩基性窒素は 3級である。また他の非塩基性窒素は上述のように IR から, ピリドンのアミド部分を形成していると考えられる。

$\alpha$ -obscurine のジヒドロピリドン骨格が 5,6-ジヒドロ体でなく, 3,4-ジヒドロ体であることはスペクトルデータから推察された。即ち, 6-メチル-5,6-ジヒドロ- $\alpha$ -ピリドン<sup>14)</sup> は  $\lambda_{max} 241$  ( $\log \epsilon 3.17$ ) に吸収をもつが,  $\alpha$ -obscurine はその位置に吸収がない。また IR で高波数の  $C=C$  stretching band は  $C=O$  と共役していないと考えられ, むしろエノール- $\delta$ -ラクトンと類似している<sup>15)</sup> から,  $=C-\overset{H}{N}-\overset{O}{C}$  系の存在が考えられる。NMR のデータによれば  $\alpha$ -obscurine はビニル水素のピークを持たないが,  $\beta$ -obscurine は二重結合領域に各々 1 個の H に対応する 2 本の doublet を示す。また NMR で  $CH_3CH-$  ( $\alpha$ -obscurine 9.14 ppm doublet,  $\beta$ -obscurine 9.17 ppm singlet, ともに internal reference としてトリメチルシランを用いた場合であるが,  $\beta$ -obscurine の split しないことについては, 最終構造式からみて特異な因子があるものと考えられている) の存在, 更に脱水素反応で 6-メチル- $\alpha$ -ピリドンを生ずることから,  $\alpha$ -obscurine 及び  $\beta$ -obscurine の部分構造式として (I), (II) が与えられた。



$\alpha$ -obscurine が  $\beta$ -obscurine のジヒドロ体であることを更に証明するために前者の脱水素による後者への誘導が試みられた。即ち,  $\alpha$ -obscurine を  $CCl_4$  中 NBS (過酸化ベンゾイル添加) と煮沸還流後,  $Al_2O_3$  クロマトで分離して IR, UV および混融で  $\beta$ -obscurine と同定された物質を 30% の収量で得ている。

$\alpha$ -obscurine をパラジウム脱水素すると, 6-メチルピリドンおよび 7-メチルキノリンを得た。この脱水素反応で骨格の転位が起らず,  $N$ -メチル基が芳香化に際して脱離するとすれば, これらの fragment から構造が組み

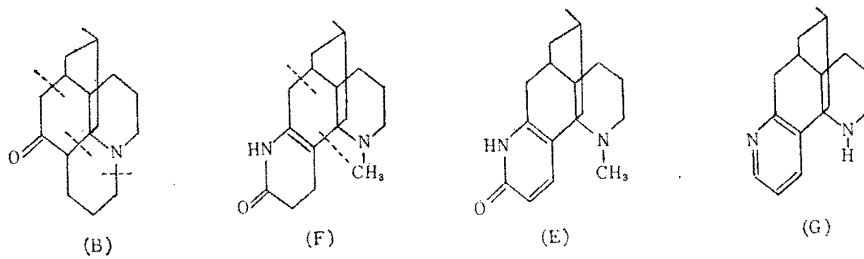


Fig. 5

立てられる. lycopodine (B) は脱水素反応で7-メチルキノリンを与えるが, この事実と lycopodine と同一の precursor から形成されるという biogenetic な見地を仮定することにより  $\alpha$ -obscurine,  $\beta$ -obscurine にそれぞれ (F), (E) なる構造が推定された.

lycodine <sup>12)</sup> (G)

lycodine はobscurine と類似したアルカロイドであるが, Anet 等は lycodine がピリジンの2,3の位置でシクロヘキサン環が融合した骨格, 即ちテトラヒドロキノリン骨格を含むこと, 更に C-CH<sub>3</sub> 基, 2級アミンを有することを示しているが, Ayer は更に obsucrine と同じ biogenetic な過程を考えることによって (G) の構造を推定している.

selagine <sup>17)</sup> (H)

*Lycopodium selago* から分離された C<sub>15</sub>H<sub>13</sub> ON<sub>2</sub> なる分子式を有するアルカロイドである. K. Wiesner等はこのアルカロイドの研究を行い, 構造 (H) を提出した. selagine はスペクトルデータから  $\alpha$ -ピリドン環の存在が推定される. 即ち,  $\lambda_{\max}$  231 ( $\epsilon$  10700), 313 ( $\epsilon$  8500), IR 1653, 1620, 1553に吸収を示す.  $pK_a$  = 7.18 で塩基性窒素の存在を示す. Kuhn-Roth 法により C-CH<sub>3</sub> は2個検出された. selagine (H) を酢酸中アダムス触媒で還元すると2分子の H<sub>2</sub> を吸収して tetrahydroselagine (II), また, エタノール中で還元すると dihydroselagine (I) を生ずる. これらの還元成績体 (I), (II) は selagine と同一の UV吸収を示すので,  $\alpha$ -ピリドン環以外に selagine には孤立した2個の二重結合の存在が考えられる. 更に NMR を検討すると, (II) は low field で946, 999cps に2個のピリドンプロトン (J<sub>HH</sub> = 8.5cps) に対応する doublet のピークがある. selagine (H) にはピリドンのピーク以外に, 1039cps に multiple peak があり, これは2個のプロトンに対応する. これに対して (I) は1プロトンに対応する singlet peak が 1045cps にある. それ故 selagine は二置換ピリドン環を有し, 更に2個のトリ置換二重結合を有することになる. (I) の 1045cps にある singlet のピークからビニル水素に対し  $\alpha$  位に水素を持たないことが推測される. (H), (I), (II) の NMR の high field を考察すると, (H) は 1192cps に強く shielding されたプロトンのピークがある. (I) には 1215cps に 3H に対応するピーク (II) には 1216 と 1277cps に各々 3H の面積のピークがある. それ故, selagine における2個の二重結合はメチル基に直接結合しているものと考えられる. (なお, NMR のデータは CDCl<sub>3</sub> 中 56.4mc で測定されトルエンを外部標準とし, chemical shift は 1000cps に置かれたトルエンの aromatic proton に対し 40mc のスケールに換算されたものである). このことは (H), (I), (II) を Kuhn-Roth 酸化の条件下に酸化し, 水蒸気蒸溜後, Marvel 等によるケイ酸上の揮発性酸のクロマトグラフィーによって (H) は酢酸のみを与えるが, (I), (II) は酢酸およびプロピオン酸を与えることから証明され, selagine (H) はエチリデン基を含み (I), (II) はエチル基を含むことが確実となった. 更に selagine の1個の二重結合は endocyclic であると考えられた.

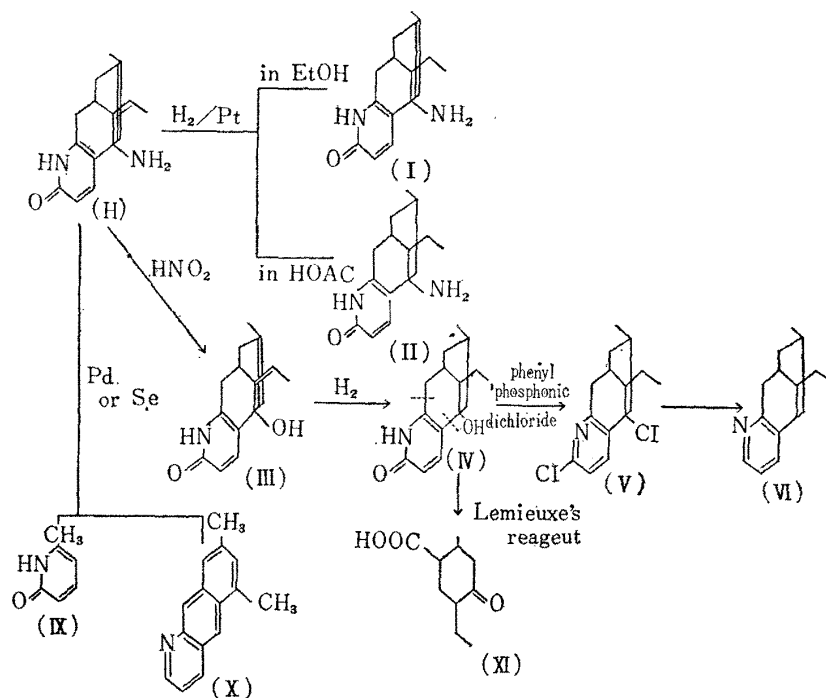
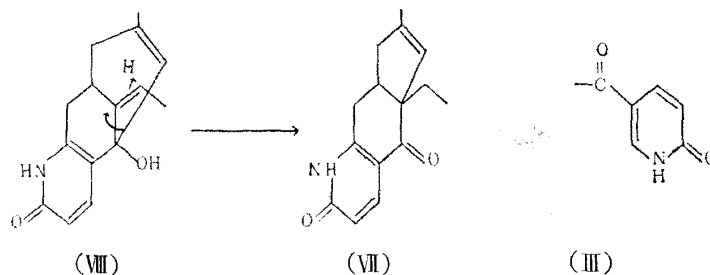


Fig. 6

Selagine(H)を亜硝酸で処理すると selaginol (III)なる一種のアルコールを生ずる。(III)は(H)と同様な旋光度, IR, UV, NMR を示すので, ジアゾニウムイオン分解において転位等が起きていないと考えられる。

(III)は接触還元で tetrahydroselagnol (IV) を与え, 更に phenylphosphoric dichloride で処理することにより油状のジクロロ化合物 (V) (IR 1577, 1563)となる。(V)を接触還元すると2原子の塩素を放出して油状のピリジン誘導体 (VI) を与えるが, (VI)はピクラートとして精製され, 更に蒸留できる。(VI)の NMR は-144cps quartet ( $\alpha$ -水素), -108, -103cps unsymmetrical doublet ( $\gamma$ -水素), -95to-87 cps unsymmetrical quartet ( $\beta$ -水素)にピークがあり, 明らかに2,3-ジ置換ピリジンの存在を示す。(CDCl<sub>3</sub>中40mcで測定, chemical shift は水を標準とする。)この事実から selagine は5,6-ジ置換- $\alpha$ -ピリドン環を含むことが推定された。

selagine は塩酸に対して安定であるが, selaginol は濃塩酸によりケトン (VII) を与える。(VII)のUVは  $\lambda_{max} 284$  ( $\epsilon$  19300)を示すから chromophore (VIII)の存在が考えられる。このケトン (VII)を接触還元後 NaBH<sub>4</sub>で還元すると tetrahydroselaginol (IV)と一致しないので, (III)から (VII)への変化は骨格の転位を伴っていると考えられる。(IV)の水酸基は CrO<sub>3</sub>で酸化されないし, またアセチル化されないから, 3級であるとみなされ, 従って, selagine の1級アミノ基は4級炭素上にある。(III)の水酸基が第3級であることから, (III)から (VII)への転位は次のように考えられる。



上記の転位が起きたと推定すると, selagine 分子中での  $\text{NH}_2$ 基,  $\alpha$ -ピリドン骨格および二重結合の相互の関係が判明したことになる。

selagine (H) をパラジウムを用い,  $300^\circ$ にて脱水素すると6-メチル- $\alpha$ -ピリドン (VII) を, 更にセレン脱水素すると  $320^\circ$ で5,7-ジメチル-1-アザアントラセンを与える。以上の事実と他の関連アルカロイドの構造を biogenetic に考察することによって (H) なる構造式が推定された。K. Wiesner<sup>19)</sup> は更に tetrahydroselaginol を Lemieux の試薬で酸化して2-エチル-3-カルボキシ-5-メチルシクロヘキサノン (IR,  $\text{KBr}1732, 1685$ ) (XI) を得, そのラセミ体を2-エチル-5-メチルシクロヘキサノンから合成し  $\text{CHCl}_3$  中での IRを比較することによって同定している。

## 文 献

- 1) K. Wiesner, Z. Valenta, W. A. Ayer and Bankiewicz, Chem. & Ind., **1956**, 1016; *ibid*, **1957** 564; Tetrahedron, **4**, 87 (1958).
- 2) H. Conroy, Tetrahedron Letters, **10**, 34 (1960).
- 3) R. B. Woodward, Angew. Chem., **69**, 50 (1957)
- 4) 化学の領域 (増刊) “赤外線吸収スペクトル”第10集, p.2
- 5) 化学**16**, 260 (1960).
- 6) W. A. Harrison, D. B. Maclean, Chem & Ind., 261 (1960); Canad. J. Chem. **37**, 1959 (1959).
- 7) W. N. French, D. B. MacLian, Chem. & Ind., 659 (1960).
- 8) R. H. F. Manske, L. Marion, J. A. C. S., **69**, 2126 (1947)
- 9) G. S. Perry, D. B. MacLean, Canad. J. Chem., **34**, 1189 (1956).
- 10) F. A. L. Anet, N. H. Khen. Canad. J. Chem., **37**, 1589 (1959); Chem & Ind. 1238 (1960).
- 11) R. H. Burnell: J. Chem. Soc., 3091 (1959); Chem & Ind. 1239 (1960).
- 12) W. A. Ayer and G. G. Iverlsch: Tetrahedron Letters. **10**, 19 (1960).
- 13) B. P. Moore and L. Marion: Canad. J. Chem. **31**, 952 (1953).
- 14) D. E. Edwrds, T. Singh, Canad, J. Chem. **32**, 683 (1954).
- 15) R. N. Jones, B. S. Gallagher J. A. C. S., **81**, 5242 (1959).
- 16) F. A. L. Anet, C. R. Enes, Canad, J. Chem., **36**, 902 (1958).
- 17) Z. Valenta, H. Yoshimura, E. F. Rogerss, M. Ternbah and K. Wiesner. Tetrahedron Letters. **10**, 20 (1960).
- 18) C. S. Marnel, R. D. Rands, J. A. C. S. **72**, 2642 (1950).
- 19) H. Yoshimura, Z. Valenta, K. Wiesner, Tetrahedron Letters, **12**, 14 (1960).