

Lythraceae アルカロイドの合成研究 (第 1 報) Isopelletierine の一改良合成¹⁾

花岡美代次, 小川信男, 荒田義雄

金沢大学薬学部²⁾

Synthetic Studies on Lythraceae Alkaloids. I. A Convenient Synthesis of Isopelletierine¹⁾

MIYOJI HATAOKA, NOBUO OGAWA, and YOSHIO ARATA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University²⁾

(Received November 29, 1973)

Ketalization of 1-(2-pyridyl)propan-2-one (III) with ethylene glycol, followed by catalytic hydrogenation over 5% rhodium-alumina afforded a piperidine derivative (VI), which was hydrolyzed with 10% hydrochloric acid to provide isopelletierine (I) in an excellent yield.

ザクロ皮アルカロイド isopelletierine³⁾ (I) は N-methylisopelletierine, sedridine, ϕ -pelletierine や anaferine のような関連アルカロイド⁴⁾ の他, luciduline,⁵⁾ cernuine,⁶⁻⁸⁾ lycodine,⁶⁾ lycopodine^{6,9,10)} などの Lycopodium アルカロイドや Lythraceae アルカロイド^{11,12)} の生合成に関与していると考えられている。最近 I は lysine から lycopodine の生合成過程における重要な中間体であることが証明された。¹³⁾

今回生合成経路に基づく Lythraceae アルカロイドの合成研究の一環として I の一合成法に改良を加えたので報告する。

Isopelletierine の合成は、これまでいくつか報告されている¹⁴⁾ が、原料が安価で入手しやすいことや反応が簡便な点で、Chart 1 の上段に示した α -picoline を出発原料とする Büchi らの方法^{14e)} が最も標準的な合成法と思われる。まずこれを追試した結果、i) ピリジン環の接触還元の際、重合体と思われる蒸留残渣が多く生成しアルコール体 (IV) の収率が低下している、ii) IV から I への酸化が円滑に進行せず、生成物中には常に原料が混入し、しかも混在物の分離が困難であるため I を純粋に得難い、などの欠点があることがわかった。

- 1) 第 37 回日本薬学会北陸支部例会で発表, 富山, 1973 年 10 月。
- 2) Location: Takara-machi, Kanazawa 920 Japan.
- 3) L. Marion, "The Alkaloids," Vol. I, ed. by R. H. F. Manske and H. L. Holmes, Academic Press, New York, 1950, p. 180.
- 4) M. F. Keogh, D. G. O'Donovan, *J. Chem. Soc. (C)*, **1970**, 1792.
- 5) W. A. Ayer, N. Masaki, D. S. Nkunka, *Can. J. Chem.*, **46**, 3631 (1968).
- 6) M. Castillo, R. N. Gupta, D. B. MacLean, I. D. Spenser, *Can. J. Chem.*, **48**, 1893 (1970).
- 7) R. N. Gupta, Y. K. Ho, D. B. MacLean, I. D. Spenser, *Chem. Comm.*, **1970**, 409.
- 8) Y. K. Ho, R. N. Gupta, D. B. MacLean, I. D. Spenser, *Can. J. Chem.*, **49**, 3352 (1971).
- 9) M. Castillo, R. N. Gupta, Y. K. Ho, D. B. MacLean, I. D. Spenser, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 1074 (1970).
- 10) M. Castillo, R. N. Gupta, Y. K. Ho, D. B. MacLean, I. D. Spenser, *Can. J. Chem.*, **48**, 2911 (1970).
- 11) J. P. Ferris, C. B. Boyce, R. C. Briner, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 5129.
- 12) S. H. Koo, R. N. Gupta, I. D. Spenser, J. T. Wrobel, *Chem. Comm.*, **1970**, 396.
- 13) J. C. Brackman, R. N. Gupta, D. B. MacLean, I. D. Spenser, *Can. J. Chem.*, **50**, 2591 (1972).
- 14) a) J. P. Wibaut, C. C. Kloppenburg, M. G. J. Beets, *Rec. Trav. Chim.*, **63**, 134 (1944); b) E. Anet, G. K. Hughes, E. Ritchie, *Nature*, **164**, 501 (1949); c) C. Schöpf, F. Braun, K. Burkhardt, G. Dummer, H. Müller, *Ann.*, **626**, 123 (1959); d) H. Tuppy, M. S. Faltasous, *Monatsh.*, **91**, 167 (1960); e) J. Büchi, F. Kracher, G. Schmidt, *Helv. Chim. Acta*, **45**, 729 (1962); f) J. H. Weisse, H. de Klonia, B. J. Visser, *Rec. Trav. Chim.*, **83**, 1265 (1964); g) M. M. El-Olemy, A. E. Schwarting, W. J. Kelleher, *Lloydia*, **29**, 58 (1966); h) T. Oishi, M. Nagai, T. Onuma, H. Moriyama, K. Tsutae, M. Ochiai, Y. Ban, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **17**, 2306 (1969).

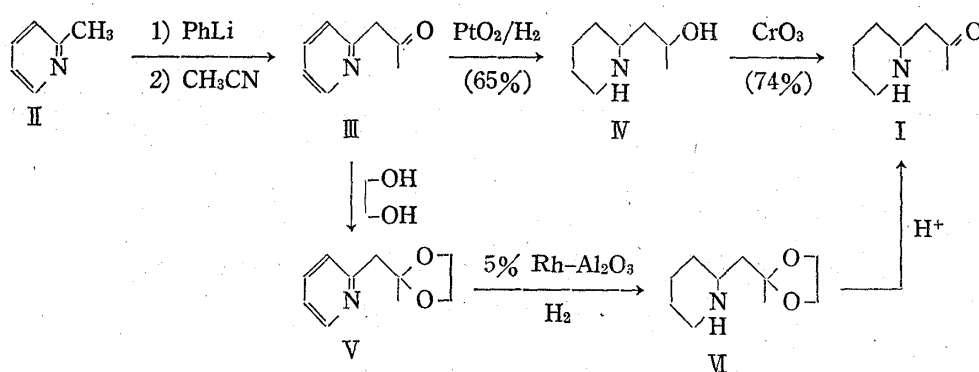


Chart 1

そこでこれらの欠点を改良するため、別途合成法を試みた。すなわち 1-(2-pyridyl)propan-2-one (III) を ethylene glycol を用いて収率 90% で ketal 体 (V) に導き ketone を保護した後、酢酸中 5% Rh-Al₂O₃ を用いて常温常圧下接触還元して 88% の高収率で還元体 (VI) に誘導した。VI は 10% 塩酸で処理して脱ケタール化を行ない高純度の isopelletierine (I) を収率 92% で得ることができた。

この改良合成法は Büchi らの方法に比べて、一行程長いが I の収率と純度の点で優れている。

なお最近この方法で得た I を出発原料として Lythraceae アルカロイド decaline の全合成を行なった。¹⁵⁾

実験の部¹⁶⁾

2-(2,2-Ethylenedioxy) propylpyridine (V) 1-(2-Pyridyl)propan-2-one^{14e)} (III) 21.3 g, ethylene glycol 19.6 g, *p*-TsOH·H₂O 34.8 g の benzene 120 ml 溶液を Dean-Stark の装置を用いて生ずる水を除去しながら 5 時間還流。冷後 5% NaOH (200 ml) で振盪し、水層は CHCl₃ で抽出する。Benzene 層および CHCl₃ 層を合し乾燥、溶媒留去して得た残渣を蒸留し bp 126—127° (17 mmHg) の無色油状物 (V) 25.5 g (90%) を得る。IR $\nu_{\max}^{\text{liq}}$ cm⁻¹: 1590, 1570 (pyridine). NMR δ : 8.64 (1H, d-d-d, *J*=5; 2; 1 Hz, H₆), 7.68 (1H, t-d, *J*=7.5; 2 Hz, H₄), 7.38 (1H, d-t, *J*=7.5; 1 Hz, H₅), 7.22 (1H, d-d-d, *J*=7.5; 5; 1 Hz, H₃), 3.94 (4H, m, A₂B₂-type, OCH₂-CH₂O-), 3.10 (2H, s, C-CH₂-C), 1.39 (3H, s, CH₃). Mass Spectrum *m/e*: 179 (M⁺), 87 (base peak, C₄H₇O₂⁺). Picrate: 黄色針状晶 (EtOH). mp 135—137°. Anal. Calcd. C₁₆H₁₆O₉N₄: C, 47.06; H, 3.95; N, 13.72. Found: C, 47.11; H, 4.08; N, 13.57.

2-(2,2-Ethylenedioxy)propylpiperidine (VI) Pyridine 体 (V) 7.1 g の AcOH 15 ml 液液を 5% Rh-Al₂O₃ 2.0 g を用い常温常圧で接触還元する。理論量の H₂ 吸収後溶媒を留去した残渣に aq. NaOH を加えてアルカリ性とし (C₂H₅)₂O で抽出する。(C₂H₅)₂O 層を乾燥、溶媒留去して得た残渣を蒸留し bp 120—122° (17 mmHg) の無色油状物 (VI) 6.5 g (88%) を得る。IR $\nu_{\max}^{\text{liq}}$ cm⁻¹: 3350 (NH). NMR δ : 4.00 (4H, s, -OCH₂CH₂O-), 2.63 (1H, s, NH, D₂O 添加で消失), 1.37 (3H, s, CH₃). Mass Spectrum *m/e*: 185 (M⁺), 87 (C₄H₇O₂⁺), 84 (base peak, C₅H₁₀N⁺).

Picrolonate: 黄色針状晶 (EtOH). mp 197—199°. Anal. Calcd. C₂₀H₂₇O₇N₅: C, 53.44; H, 6.06; N, 15.58. Found: C, 53.71; H, 6.30; N, 15.62.

Isopelletierine (I) Ketal 体 (VI) 21.7 g の 10% HCl 300 ml 液液を 70° で 4 時間加熱する。冷後 aq. NaOH でアルカリ性とし CHCl₃ で抽出する。CHCl₃ 層を乾燥、溶媒留去して得た残渣を蒸留し bp 96—98° (18 mmHg) の無色油状物 (I) 15.1 g (92%) を得る。IR $\nu_{\max}^{\text{liq}}$ cm⁻¹: 3330 (NH), 1710 (C=O). NMR δ : 2.52 (2H, d, *J*=6 Hz, CH₂CO), 2.19 (1H, s, NH, D₂O 添加で消失), 2.17 (3H, s, CH₃). Mass Spectrum *m/e*: 141 (M⁺), 84 (base peak, C₅H₁₀N⁺).

Picrate: 黄色針状晶 (EtOH). mp 150—151 (lit.^{14c)} 148—150°. Anal. Calcd. C₁₄H₁₈O₈N₄: C, 45.40; H, 4.90; N, 15.13. Found: C, 45.60; H, 4.99; N, 15.35.

謝辞 本研究において、元素分析、NMR スペクトルの測定を担当された本学部の板谷芳京講師、豊島佐智子嬢、Mass スペクトルを測定された日向秀子嬢に深謝する。

15) M. Hanaoka, N. Ogawa, Y. Arata, *Tetrahedron Letters*, 1973, 2355.

16) 沸点・融点は未補正。融点は柳本微量融点測定器で測定。抽出液は Na₂SO₄ で乾燥。赤外線吸収 (IR) スペクトルは IR-G (日本分光), Mass スペクトルは JMS-01SG (日本電子) で測定。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは PS-100 (日本電子) を使用し、CDCl₃ 中 TMS を内部基準として測定。