The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ヒガンバナのフェノール性塩基の構造研究
Author(s)	矢内原, 昇
Citation	大阪大学, 1959, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/27728
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

ヒガンバナのフェノール性塩基の構造研究

矢内原　昇

ヒガンバナのフェノール性塩基の構造研究

矢内原　昇

目　次

理　論　の　部

第一章　緒　言 …… (1)

第二章　Pseudolycorine の構造 …… (3)

第一節　従来の Pseudolycorine の研究 …… (3)

第二節　Pseudolycorine の分離及び性質 …… (4)

第三節　Wildman 5 の methyl pseudolycorine に関する研究 …… (7)

第四節　Pseudolycorine より Anhydro-O-ethyl-pseudolycorinone の生成 …… (9)

第五節　7-Ethoxy-6-methoxy-pyrrolino-(3',2',1'-1,10a,10)-phenanthridone の合成 …… (11)

1)　5-Ethoxy-4-methoxy-2-nitro-benzoyl-chloride の合成 …… (11)

2)　2,3-Dihydroindole の合成 …… (12)

3)　7-Ethoxy-6-methoxy-pyrrolino (3',2',1'-1,10a,10)-phenanthridone の合成 …… (13)

第六節　6-Ethoxy-7-methoxy-pyrrolino (3',2',1'-1,10a,10) phenanthridone の合成 …… (15)

1)　4-Ethoxy-5-methoxy-2-nitro benzoyl-chloride の合成 …… (15)

2)　6-Ethoxy-7-methoxy-pyrrolino (3',2',1'-1,10a,10)-phenanthridone の合成 …… (16)

第三章　Norpluviine の構造 …… (21)

第一節　従来の Norpluviine に関する研究 …… (21)

第二節　Norpluviine の分離及び性質 …… (21)

第三節　Norpluviine と pluviine の関連性及び pluviine の構造研究 …… (24)

第四節　Anhydrodehydro-O-ethyl-norpluviinone の生成及び norpluviine の構造 …… (26)
第四章　Demethyl homolycorine の構造 …… (31)
第一節　Demethyl homolycorine の分離及び性質 …… (31)
第二節　Demethyl homolycorine, Homolycorine 及び pluviine の構造上の関連性 …… (34)
第三節　O-Ethyl demethylhomolycorine より Anhydrodehydro-O-ethyl-norpluviinone の生成 …… (36)
第四節　Demethyl homolycorine, Pseudolycorine 及び norpluviine のフエノール性水酸基の性質 …… (40)

実　験　の　部

〔Pseudolycorine の構造〕

〔I〕 Pseudolycorine の性質 …… (43)
(1) Pseudolycorine …… (43)
(2) Pseudolycorine 塩酸塩 …… (43)
(3) Pseudolycorine methiodide …… (44)
(4) Acetyl pseudolycorine …… (44)
(5) Acetyl pseudolycorine 塩酸塩 …… (44)
(6) O-methyl pseudolycorine …… (45)
〔II〕 Anhydro-O-ethyl pseudolycorinone …… (45)
(1) O-Ethyl pseudolycorine …… (45)
(2) Anhydro-O-ethyl-pseudolycorinium iodide (45)
(3) Anhydro-O-ethyl pseudolycorinone …… (46)
〔III〕 7-Ethoxy-6-methoxy-pyrrolino (3', 2', 1'-1, 10a, 10) Phenanthridone の合成 …… (46)

(1) 3-Ethoxy-4-methoxy-6-nitrobenzoyl chloride の合成 …… (46)
(i) 3-Hydroxy-4-methoxy-6-nitrobenzaldehyde (46)
(ii) 3-Ethoxy-4-methoxy-6-nitrobenzaldehyde (47)
(iii) 5-Ethoxy-4-methoxy-2-nitrobenzoic acid (47)
(iv) 5-Ethoxy-4-methoxy-2-nitrobenzoyl chloride (47)
(2) 2,3-Dihydro indole の合成 …… (48)
(i) Chloro acetyl chloride …… (48)
(ii) monochloro acetanilide …… (48)
(iii) Oxindole …… (48)
(iv) Thioxindole …… (48)
(v) 2,3-Dihydro indole …… (48)
(A) 電解還元 …… (48)
(B) Raney Nickel による脱硫反応 …… (49)
(C) $LiAlH_4$ による Oxindole の還元 …… (49)
(3) 7-Ethoxy-6-methoxy-pyrolino (3',2',1'-1,10a,10)-phenanthridone の合成 …… (50)
(i) 2,3-Dihydro-1-(5-ethoxy-4-methoxy-2-nitrobenzoyl) indole …… (50)
(ii) 2,3-Dihydro-1-(2-amino-5-ethoxy-4-methoxybenzoyl) indole …… (50)
(iii) Pschorr 閉環反応 …… (51)
〔IV〕 6-Ethoxy-7-methoxy-pyrolino (3',2',1'-1,10a,10) phenanthridone の合成 …… (52)
(1) 4-Ethoxy-5-methoxy-2-nitrobenzoyl chloride の合成 …… (52)
(i) 3-methoxy-4-ethoxy-benzaldehyde …… (52)
(ii) 3-methoxy-4-ethoxy-benzoic acid …… (52)
(iii) 4-Ethoxy-5-methoxy-2-nitro-benzoic acid …… (52)
(iv) 4-Ethoxy-5-methoxy-2-nitro benzoyl chloride …… (53)

(2) 6-Ethoxy-7-methoxy-pyrrolino(3',2',1'-1,10a,10) Phenanthridone の合成 …… (53)
(i) 2,3-Dihydro-1-(4-ethoxy-5-methoxy-2-nitro-benzoyl) indole …… (53)
(ii) 2,3-Dihydro-1-(2-amino-4-ethoxy-5-methoxy benzoyl) indole …… (54)
(iii) Pschorr 閉環反応 …… (54)

〔Norpluviine の構造〕

〔I〕 norpluviine の分離及び性質 …… (56)
(1) norpluviine の分離 …… (56)
(2) norpluviine の性質 …… (56)
〔II〕 O-methyl-norpluviine …… (56)
〔III〕 Anhydro-O-ethyl norpluviinone …… (57)
(1) O-Ethyl norpluviine …… (57)
(2) O-Acetyl-O-ethyl norpluviine …… (57)
(3) Anhydrodehydro-O-ethyl norpluviinium 塩 …… (58)
(4) Anhydrodehydro-O-ethyl norpluviinone …… (58)

〔Demethyl-homolycorine の構造〕

〔I〕 Demethyl homolycorine の分離及び性質 …… (59)
(1) Demethyl homolycorine の分離 …… (59)
(2) Demethyl homolycorine …… (59)
〔II〕 O-Methyl demethyl homolycorine …… (59)
〔III〕 O-Ethyl demethyl homolycorine より Anhydrodehydro-O-ethyl-norpluviinone の生成 …… (60)
(1) O-Ethyl demethyl homolycorine …… (60)

(2) Tetrahydro-O-ethyl demethyl homolycorine ……(60)
(3) Tetrahydro-O-ethyl-demethyl homolycorine
より 7-Ethoxy-6-methoxy pyrrolino (3',2',1'-1,
10a,10) phenanthridone の生成 ……(61)

第一章　緒　言

明治42年赤島庫太博士[1]によつてヒガンバナ科に属する有毒植物ヒガンバナ（*Lycoris radiata Herb.*）の鱗茎に含まれる有毒成分にはじめて研究のメスが加えられてから既に65年の歳月が流れ今やようやく本植物の成分研究も終末に近ずいた感がある。

即ち赤島博士は本植物よりリコリン及びセキサニンなる二種のアルカロイドを抽出したが、その研究は主に薬理作用の追及に終始し化学的研究には至らなかつたのである。しかるに昭和4年以来近藤平三郎博士がこれらアルカロイドの構造研究と新アルカロイドの分離に努力をいたされた結果、ここに研究は飛躍的に進展し、本植物より分離されたアルカロイドの数も激増して10指に達せんとし、また*Lycorine*をはじめ*Lycoramine*, *Tazettine*, *Lycorenine*等の主要塩基の化学構造に関しても研究の鉾先はまことに鋭く、ほとんどその構造の全貌が明らかにされんとしたのであるが、不幸にして第二次大戦の激化とともに研究の中断のやむなきに至つたのである。終戦以来数年を経てようやく研究の再開が可能になつた頃この近藤博士の研究は主としてその門弟上尾博士に受けつがれ同博士の阪大転任後はほとんど教室員の全力を集中して化学構造に関する研究が続行せられ、やがて勃然として起つた欧米に於けるヒガンバナ科アルカロイドの研究熱と呼応して研究の進展が顕著にあらわれ、今では全アルカロイドの化学構造が解明せられるに至つたのである。

この両著者は同博士のもとで大学院学生としてその研究の一部を分担して、主としてヒガンバナのフエノール性アルカロイドの化学構造の研究に従事し、以下に記述する如く、ここに既知のフエノール塩基、即ち*pseudolycorine*, *Norpluviine*, 及び新塩基*Dimethylhomolycorine*の化学構造式を提出することが出来るようになつた。

この中 *Pseudolycorine* は 1932 年近藤、富村、石渡[2]によって発見されたフエノール塩基オ一号なのであるが、当時においてはその化学構造研究は殆んど行われず、その標本は後に上尾教授に受けつがれたのである。しかるにこの時も二三の予試験が行われた後大平洋戦争の形勢不利となるとともに研究も中断の状態となったため、たまたま著者はその後 10 余年を経て本塩基の構造研究を行う機会を得たのである。

Norpluviine はかつて近藤、池田により分離されたアルカロイドではあるが、微量のため何等の研究も行われず、報告にもされずにあったものである。その後上尾、矢島[3]によって独立して発見されたフエノール性塩基が近藤、池田のこの標本と同一物であることが判明した。本塩基には最初 *Lycoranolidine* なる名称が与えられたが後に *pluviine*[4] との関係が明らかとなるに至って *Norpluviine* と改名されて現在に至っている。幸い本塩基も著者の構造研究の対象の一つに加えられたのである。

最後に *Demethylhomolycorine*[5] は著者により発見されたフエノール塩基である。本塩基は研究の結果 *Homolycorine* との関連性が明らかになったのでかく命中したのであるが、幸いにも著者により構造研究の成果をあげることが出来たのである。

著者がこれらヒガンバナの微量成分であるフエノール塩基の構造を明らかにすることの出来たのは、諸先輩によって多年にわたり積みかさねられて来た研究成果を土台としてはじめて成し得たのであって深く感謝するところである。

第二章　Pseudolycorinoの構造

第一節　従来のPseudolycorineの研究

1932年近藤、冨村、石渡[2]はヒガンバナよりmp 245°(decomp)、$[\alpha]_D^{21}$：－41.53（エタノール）の絹糸様光沢のある鱗片結晶のフェノール塩基を単離しpseudolycorineと命名した。かかる名称が与えられたのは本塩基の分子式が$C_{16}H_{17}O_4N$に相当し、Lycorine[6]と丁度異性体の関係にあると考えられたからである。

その後Greenhouse, Rigler[7]はCooperia pedunculataよりLycorineとともにとりだしたアルカロイドがpseudolycorineに類似していると報告しているがその詳細は不明である。

その後pseudolycorineの単離に関する報告が見られないので上記の近藤、冨村、石渡による報告がpseudolycorineに関しては唯一のものであると考えられる。それ故今その概要を次に簡単に述べてみることにする。

pseudolycorineは熱湯に稍溶け、冷時結晶を析出する。アルコールに易溶、アセトンに可溶、クロロホルム、エーテル、ベンゾールに僅かに溶け、石油エーテルには不溶であるとした。希塩酸には容易に溶け塩酸塩をつくり、苛性アルカリとはフェノラートを作る。

塩クロル鉄により赤褐色に着色する。

Liebermann氏反応は陰性、窒素は第三級アミンに属するとした。OCH_3基1個存在、N-CH_3基は陰性、Gaebel氏反応も陰性を示し、ブロムを吸収し、カメレオン溶液を脱色するとした。塩類としては、塩酸塩mp 272°(decomp)、白金塩>mp 290°、methiodide mp 150°が記載されている。また無水酢酸と作用し、Triacetyl誘導体mp 98°～101°（塩酸塩mp 272°(decomp)）をつくるとした。

以上の結果を綜合し、pseudolycorineに対し次のような示性式が提出されたのである。

$$C_{16}H_{17}NO_4 = C_{15}H_{11}\begin{cases} -OCH_3 \\ -(OH)_3 \\ \equiv N \end{cases}$$

尚その後上尾はLycorineの亜鉛末蒸留[8]によってPhenanthridineを得た至験にかんがみ、Pseudolycorineにも同様の反応を行って同じくPhenanthridineが得られる事を証明した。[5]

この事実はpseudolycorineがLycorineと同じくPhenanthridine核を有する事を暗示するものであるが熱分解反応の常として必ずしも確定的なものという事はできなかつたのである。

第二節　Pseudolycorineの分離及び性質

かつて東大薬学教室でpseudolycorineを分離した方法は大略次の通りである。

先ずヒガンバナの鱗茎を粉砕し、その水浸液を酸性白土に吸着せしめ、これを消石灰の存在のもとにメタノールで温浸後、メタノールを留去した残分を2%硫酸にとかし、不溶物を濾別し、濾液に炭酸ナトリウムの粉末をもはや泥濁がはじなくなるまで充分に加え、更にこれにクロロホルムを加えて二層にすると、その境界にLycorineが浮遊する。このLycorineを濾過したクロロホルム層を長時間放置するとpseudolycorineが器壁に黄色針状晶として析出する。

しかしながら著者はこの方法を再度試みたにも拘らず、その分離に成功しなかつた。この原因が産地或は採集時期の相違によるものであるかどうかは不明である。著者の用いたヒガンバナは和歌山県産及び奈良県産のものであり、一方東大薬学教室で用いられたものは恐らく伊豆産のものであらうと考えられる。

そこで著者は近藤博士より上尾教授に譲渡されたpseudolycorine

を用いて近藤、富村、石渡の報告[2]の追試を行うとともに次の実験を進めたのである。

粗 pseudolycorine を熱湯より、数回再結晶すれば淡黄色絹糸状の純 pseudolycorine mp 247～248°（文献：mp 245°[2]）の結晶を得る　その施光度は $[\alpha]_D$:−62°（C=1.2 EtOH ）（文献＝$[\alpha]_D^{21}$：−41.53°[2]）である。これを室温に放置乾燥し分析を行うと $C_{16}H_{19}O_4N \cdot 4H_2O$ に一致する分析値を与える。更にこの純結晶を無水燐酸で5時間100°で真空乾燥すると mp 240～242° の無水物となる。その分析値は $C_{16}H_{19}O_4N$ に相当する。この分子式は近藤らの分子式 $C_{16}H_{17}O_4N$ より H_2 だけ多いものであるが、以下に記載する実験事実も著者の分子式を支持するのであるから、Pseudolycorine が $C_{16}H_{19}O_4N$ であらわされることは確実である。

Pseudolycorine は冷水には難溶、熱湯に易溶で水は最も適当な再結晶溶媒である。又アセトン、クロロホルム、メタノールに可溶であるがエーテルには難溶、石油エーテルには溶解しない。また近藤らの報告[2]にはアルコールに易溶という記載があるが、著者の実験では易溶といえず、アセトンと同程度の溶解性であつた。

Pseudolycorine は冷苛性ソーダ水溶液に溶解し、これに塩化アンモンを加えると再び析出する。またその水溶液は過クロル鉄溶液により紫色に呈色するからフエノール性水酸基が存在することは明らかである。

Pseudolycorine は Zeisel 法による $O-CH_3$ 基の定量より1個の $O.CH_3$ 基の存在を示すが、Herzigmeyer 法による $N \cdot CH_3$ 基、Kuhn-Roth 法による $C \cdot CH_3$ 基の定量はともに陰性である。更に Gaebel 氏反応も陰性である。従つて Pseudolycorine には $N-CH_3$ 基、$C-CH_3$ 基、及びメチレンジオキシ基は存在しない。

その他 Pd-C を用いる接触還元により飽和される1個の二重結合が存在する。

本塩基の赤外部吸収スペクトルには5～6μに吸収がなく、従つ

てカルボニル基は存在しない。

本塩基を塩酸で処理して得られる塩酸塩はメタノールより再結晶すれば無色針状晶 mp 266°(decomp)(文献: mp 272°(decomp)[2])となり $C_{16}H_{19}O_4N \cdot HCl$ に相当する。

また本塩基の methiodide はメタノール、アセトン混合液よりプリズム晶 mp 250~252°(decomp)(文献: mp 150°(decomp)[2])として得られ、これは $C_{16}H_{19}O_4N \cdot CH_3I$ の分子式に相当する。

本塩基を無水酢酸と酢酸ソーダでアセチル化すると $C_{22}H_{25}O_7N$ の組成を有する mp 204~205°(文献: mp 98~101°[2])のアセチル体を得、アセチル数の定量はトリアセチル体であることを示す。且つこの物質の赤外吸収スペクトルには 5.73μ と 5.76μ にアセチル基によると考えられる吸収が2種存在し、水酸基による吸収は消失している。更に 6.0μ−6.3μ の範囲に吸収が存在しない。即ち分子中の窒素はアセチル化を受けない3級窒素であることが予想される。

またこの Acetyl pseudolycorine のエーテル溶液に乾燥塩酸ガスを飽和したアルコールを加えるとアセチル誘導体の塩酸塩を得、これは mp 251°(文献: mp 271°[2])の針状晶で $C_{22}H_{25}O_7N \cdot HCl \cdot 3H_2O$ に相当する。

Pseudolycorine をジアゾメタンでメチル化すると O-methyl-pseudolycorine mp 241°(decomp) を得る。

分析の結果 $C_{17}H_{21}O_4N$ に相当し、Zeisel 法による $O\text{-}CH_3$ 基定量は2個の $O\text{-}CH_3$ 基の存在を示す。この O-methyl pseudolycorine は冷アルカリ溶液に溶解せず、過クロル鉄による呈色もない。

即ち非フェノール性であることを示す。

従って pseudolycorine には1個のフェノール性水酸基の存在することが確実になった。のこる他の2個の酸素はアルコール性水酸基を形成しているものと考えられる。

以上の実験結果より pseudolycorine の示性式は近藤、富村らの報告を訂正して次のように表わすことが出来るのである。

$$C_{16}H_{19}O_4N = C_{15}H_{13}\begin{cases} -OCH_3 \\ -(OH)_3 \text{（うち1個はフェノール性）} \\ \geqslant N \\ F\,I \end{cases}$$

第三節 Wildman らの methylpseudolycorine に関する研究

1956年 Fales, Giuffrida, Wildman ら[9] は King-Alfred daffodil (Narcissus pseudo-narcissus L.) の根茎のアルカロイドを探索中、たまたま $C_{17}H_{21}O_4N$ の分子式を有する mp 234～242° (decomp), $[\alpha]_D^{26}$: -40° (C=0.21, dimethylformamide), UV λ_{max} 285 mμ の非フェノール性新塩基を単離した。

この新塩基には2個の $O.CH_3$ 基が存在し、その赤外部吸収スペクトルは 10.7μ に吸収がないことからメチレンジオキシ基は存在しないとした。またジアセチル誘導体 (mp 174～175°) をつくり、その赤外部吸収スペクトルは 5.75μ に巾広い吸収を有するが、本品が塩基性を有し、且つ 6.0～6.3μ にアミド型の吸収のないことからアセチル基は窒素には結合して居らず、したがつて原塩基は3級アミンに属するものと推定した。

また本塩基は接触還元によつてジヒドロ体となるので1個の不飽和結合の存在が推定された。

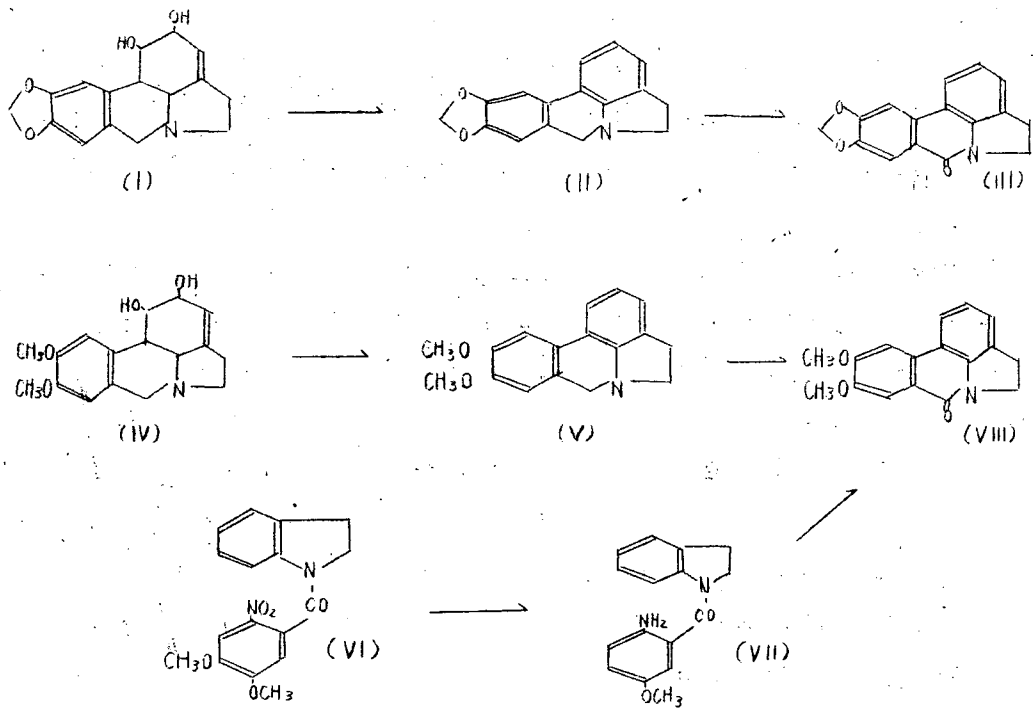
またこの新塩基の赤外部吸収スペクトルが Lycorine のそれとかなりよく類似していることから、Lycorine と同様な骨格を有しているのではないかと推定した。

更に彼らは当方より送付した pseudolycorine の標本をジアゾメタンでメチル化したところ、それが本塩基と一致することを知り、

ここに本塩基を methylpseudolycorine と命名したのである。次いで彼らは以下にのべる如き反応を行い本塩基の基本構造を明らかにした。

即ち本塩基(IV)を希アルカリの存在で加熱し、$C_{17}H_{19}O_2N$の組成を有する物質を得た。この物質は Lycorine(I)より導いた Anhydrolycorine[11]と全く一致する紫外部吸収スペクトルを示すことからC環が脱水されて芳香化した Anhydromethylpseudolycorine(V)であると推定した。

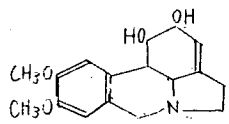
この物質は Anhydrolycorine の場合[10][11]と同様に空気酸化により Anhydromethylpseudolycorinone(VIII)に移行するのである。



一方本物質は 1-(6'-nitroveratroyl)-2,3-dihydroindole(VI)より Pschorr 閉環反応を応用し合成した 6,7-Dimethoxypyrrolino(3',2',1'-1,10a,10) phenanthridone(VIII)に一致したことからその構造は明らかになった。

更に methylpseudolycorine は過ヨード酸を消費することからその2個のアルコール性水酸基は Lycorine と同様にグリコール型であると推定し、二重結合についても Lycorine と同位置であることを論じた。

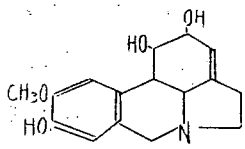
よって彼らは methylpseudolycorine は（IX）なる構造を有すると結論したのである。



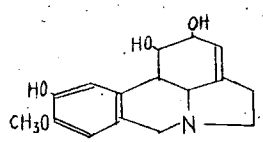
（IX）

第四節 pseudolycorine より Anhydro-O-ethyl-pseudolycorinone の生成

前節において述べたように methylpseudolycorine の構造は Wildman ら[9] によって（IX）と決定された。従つて pseudolycorine の構造は（X）または（XI）であると結論出来るのである。



（X）



（XI）

元来著者の手許に残されていた pseudolycorine の量は僅少であり、また新らしく本塩基を抽出せんとする試みも成功しなかつたので Wildman の methylpseudolycorine に関する研究がなかつたならば或は pseudolycorine の構造は当分決定されなかつたかも知れないのであるが、今や著者に残された問題はフェノール性水酸

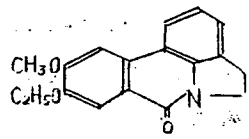
基の位置の決定のみとなつたので、この目的を達するためLycorineの構造研究において行われた反応のうちでもつとも確実で且つ少量で実施しうる分解反応を試み、一方その分解生成物を合成することによつて目的を達せんと試みたのである。

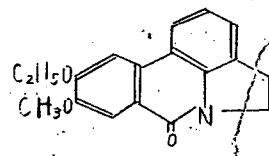
この目的に対し著者はpseudolycorineをメタノールに溶解し、ジアゾエタンのエーテル溶液を加え、2日間室温に放置しエチル化を行つた。O-Ethylpseudolycorineは mp 242°(decomp) $[\alpha]_D$: -68.6°(C=0.35 EtOH)のプリズム晶である。

このO-Ethylpseudolycorineを水浴上1時間臭化燐とともに加熱した後、反応物を直ちに氷水に投入し、沃度カリの飽和水溶液を加えるならば、そこにIodideの沈澱が生ずる。この沈澱がO-EthylpseudolycorineのC環がAnhydro化されたAnhydro-O-ethylpseudolycorinium iodideであることはAnhydro-lycorinium iodideにおける経験からも疑いないところである。

そこで上記の4級塩をAnhydrolycorinium塩の例[11]にならい50%エタノールに溶かし、アルカリ性赤血塩を加えて水浴上で加熱すると次第に結晶が析出し、1時間で反応が終了する。

ここに得られた中性物質の精製には昇華法を応用し、高度真空にて昇華せしめ、その昇華物をメタノールより再結晶してmp 175~177°の針状晶を得たのである。この物質の紫外部吸収スペクトルは λmax mμ(log ε), 250(4.58), 271(4.35), 325(3.81), 340(3.88)に吸収極大を示し、さきに近藤、武田、小寺ら[10]が得たAnhydrolycorinoneの紫外部吸収スペクトルと極めて類似している。またこの物質の赤外部吸収スペクトルは6.05μにlactamの吸収帯があり、これはAnhydrolycorinoneの相当する吸収と全く一致している。よつてここに得られたlactam型化合物Anhydro-ethylpseudolycorinoneは次のいずれかの構造を有すべきであると結論されたのである。





第五節　7-Ethoxy-6methoxy-pyrrolino(3',2',1'-1,10a,10) phenanthridoneの合成

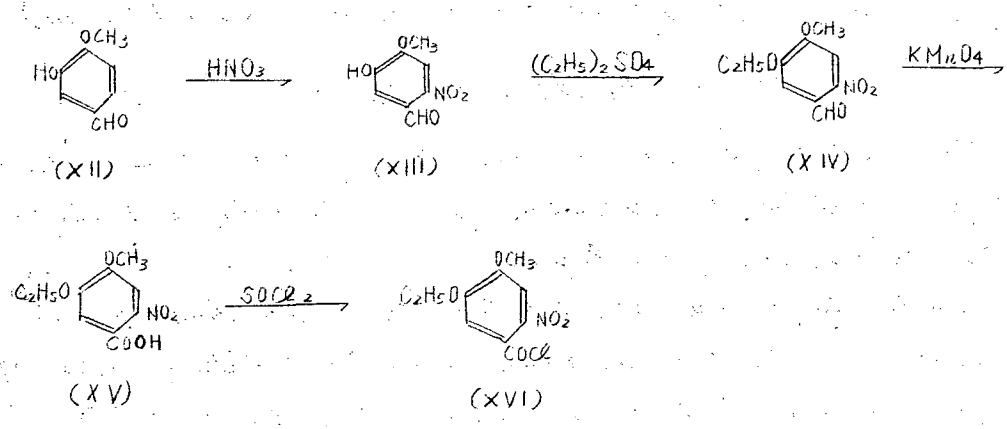
前述の如く著者はpseudolycorineをジアゾエタンでエチル化して O-Ethyl pseudolycorine とし、これを Anhydro-O-ethyl-pseudolycorinone に誘導した。

しかるにこの化合物に対しては 7-Ethoxy,6methoxy-pyrrolino-(3',2',1'-1,10a,10) phenanthridone 又は 6-Ethoxy-7-methoxy-pyrrolino(3',2',1'-1,10a,10) phenanthridone の二種の構造が可能であり、この中のいずれが天然物より導かれたものに一致するかは合成によつて決定する外はない。よつて著者はこの二種の化合物の合成を行ったのである。pyrrolinophenanthridine系化合物の合成にはさきに著者が Lycorine より導かれた Anhydrolycorinone の合成に際して応用した pschorr 閉環反応[11)12)]が有利である。この方法はさきに述べた如く、Methyl pseudolycorine より導れた Anhydromethyl pseudolycorinone の合成[9)]にも応用されて居り、この反応の一般性は確認済であるからである。

よって著者はこの方法に従い、先づ 7-Ethoxy 6-methoxy-pyrrolino(3',2',1'-1,10a,10) phenanthridone の合成を試みたのである。その行程としては先ず原料の一つである 5-Ethoxy-4-methoxy-2-nitrobenzoylchloride を合成し、これを 2,3-Dihydroindole と縮合せしめ、更に 2,3-Dihydro-1-(2-amino-5-ethoxy-4-methoxybenzoyl)indole に誘導した後、これに pschorr 閉環反応を行つて目的の phenanthridone を得るという方法をとつたのである。

D　5-Ethoxy-4-methoxy-2-nitrobenzoylchloride の合成

5-Ethoxy-4-methoxy-2-nitrobenzoylchloride の合成は Isovanilline を出発原料として次の様な径路で行った。

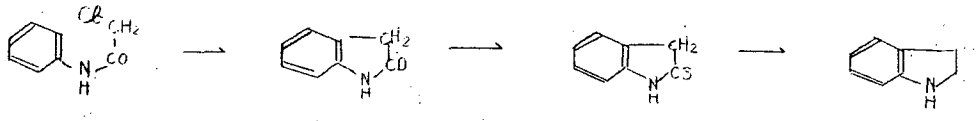


即ち Pschorr ら[13]の方法に従い、Isovanilline (XII) をアセトンに溶解し、0°以下で発煙硝酸を用いてニトロ化を行うと 6-nitro-isovanilline (XIII) と 2-nitroisovanilline の混合物を得る。この混合物を 1% 苛性ソーダ溶液に溶解し、炭酸ガスを導入すると黄色結晶が析出する。これは 6-nitroisovanilline であり、2-nitroisovanilline はこの弱アルカリ性の溶液中に溶解していて析出しない。かくして分離した 6-nitroisovanilline を 10% 苛性カリに溶解しジエチル硫酸とともに加熱すると、徐々に黄色結晶が析出する。これを ろ取し、アルコールより再結晶すると mp 160~161° の 3-Ethoxy-4-methoxy-6-nitrobenzaldehyde (XIV) となる。この aldehyde をベンゼンに溶解し、アルカリ性過マンガン酸カリ溶液を滴下、70~80° に加熱し酸化反応を行った後、その水溶液を塩酸で酸性にすると黄色結晶が析出する。これはアルデヒド基がカルボン酸基に酸化された 5-Ethoxy-4-methoxy-2-nitrobenzoic acid (XV) mp 215~216° である。このカルボン酸を過剰の Thionylchloride と処理すると定量的に 5-Ethoxy-4-methoxy-2. nitro benzoyl chloride (XVI) となる。

2) 2.3-Dihydroindole の合成

原料の一つとして必要な 2.3-Dihydroindole は Indole の高圧還元によっても生成するが原料の関係で著者は次のような方法[14]

に従いこれを合成した。



(XVII)　　(XVIII)　　(XIX)　　(XX)

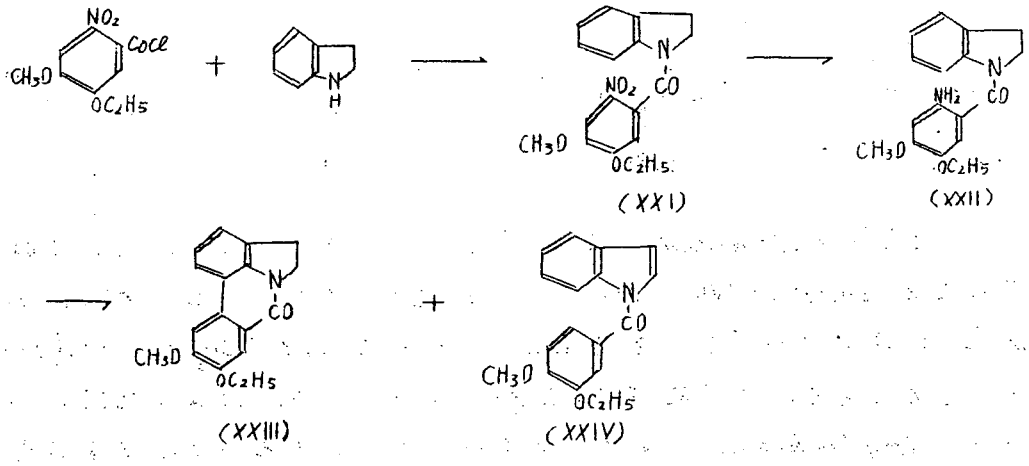
即ち chloracetanilide (XVII) を過剰の塩化アルミと225°付近に加熱して oxindole (XVIII) とし、これを P_2S_5 と処理すると Thioxindole (XIX) を得る。これを電解還元に付して 2,3-Dihydroindole (XX) としたのである。この時 Thioxindole を Raney Ni により脱硫し、2,3 Dihydroindole とする方法も試みたのであるがその収率が悪く（20%）実用にならなかった。また oxindole を $LiAlH_4$ により直接 2,3 Dihydroindole に還元する方法[15]も収量（10～15%）の点で問題にならなかった。

3). 7-Ethoxy-6-methoxy-pyrolino(3',2',1'-1,10a,10)phenanthridone の合成

前述の如くして得られた 5-Ethoxy-4-methoxy-2-nitro-benzoyl-chloride と 2,3-Dihydroindole をクロロホルムを溶媒とし、ピリジンの存在下加熱縮合せしめた。このような酸クロリドとアミンの縮合反応は苛性アルカリの存在のもとでもよく行われているのであるが、著者はこの場合ピリジンを用いる方が好結果を得たのである。

ここに得られた中性物質が 2,3-Dihydro-1-(5-ethoxy-4-methoxy-2-nitro-benzoyl) indole (XXI) mp 176～177°（黄色針状晶）であることは分析の結果明らかである。

本品を酢酸エチルに溶解し、Pd-C を触媒として接触還元を行うと定量的に、2,3-Dihydro-1-(2-amino-5-ethoxy-4-methoxy-benzoyl) indole (XXII)（mp 100～101°）を得る。



次にこの amino-amide の pschorr 閉環反応を試みた。

即ち amino-amide を5%硫酸に溶解し、ジアゾ化を行うと次オにジアゾニウム塩を析出する。このまゝ一時間室温に放置し、その後2時間 75~80° に保つと徐々に油状物質が析出しはじめる。更に一時間 100° に加熱して反応を完結する。これより分離した中性物質をクロロホルム溶媒でアルミナクロマトを行い精製すると二種の結晶が得られる。その中最初の溶出物は mp 122~123° の針状晶でその分析値及び紫外部吸収スペクトル（λmax mμ (log ε) 250 (4.37), 305 (4.15) から 1-(3-ethoxy 4-methoxy benzoyl) indole (XXIV) であることが明かとなった。次いで更にクロロホルムで溶出すると前者と異る物質が得られた。これを 180~210° （浴温）/0.1mm で真空蒸留して精製し、その蒸留物をメタノールより再結晶すると mp 229~230° の針状晶となる。この物質の紫外部吸収スペクトルは λmax mμ (log ε) 250 (4.63), 271 (4.48), 325 (3.91), 340 (3.98) でありこれは phenanthridone 特有の吸収である。また分析の結果は $C_{18}H_{17}O_3N$ に相当する。以上の結果からこの物質は 7-Ethoxy-6-methoxy-pyrrolino-(3', 2', 1', -1, 10a, 10) phenanthridone (XXIII) であると断定することが出来る。

この (XXIII) の紫外部吸収スペクトルは pseudolycorine より誘導した Anhydro-O-ethyl-pseudolycorinone mp 176~177° のそれ

とほゞ一致するが、その赤外部吸收スペクトルは互に異り、両者を混融すると融点降下を示すことから、これは全く異るものであることが判明した。

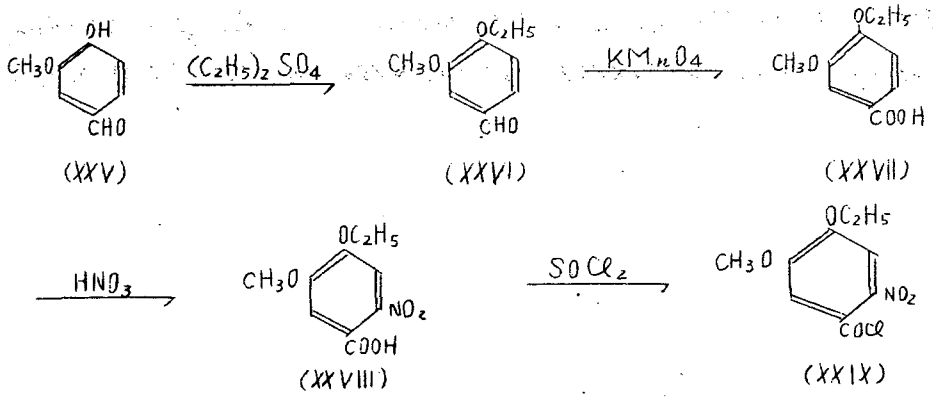
第六節 6-Ethoxy-7-methoxy-pyrrolino (3', 2', 1'-1, 10a, 10) Phenanthridone の合成

前節で述べた如く 7-Ethoxy-6-methoxy 体は目的とするものとは全く異つたものであることがわかつたのでのこるは 6-Ethoxy-7-methoxy-pyrrolino (3', 2', 1'-1, 10a, 10) phenanthridone の合成のみとなつた。そこで著者は本品の合成を前節に述べたとほゞ同様の至路で行つたのである。

即ち先づ 4-Ethoxy-5-methoxy-2-nitrobenzoyl chloride を合成し これを 2, 3 Dihydroindole と縮合せしめ、次いで還元して 2, 3 Dihydro-1-(2-amino-4-ethoxy-5-methoxybenzoyl) indole に誘導し、これを Pschorr 反応によつて閉環するという方法である。

1) 4-Ethoxy-5-methoxy-2-nitrobenzoyl chloride の合成

著者は Vanilline を原料として次のような至路で 4-Ethoxy-5-methoxy-2-nitro-benzoyl chloride の合成を行うた。



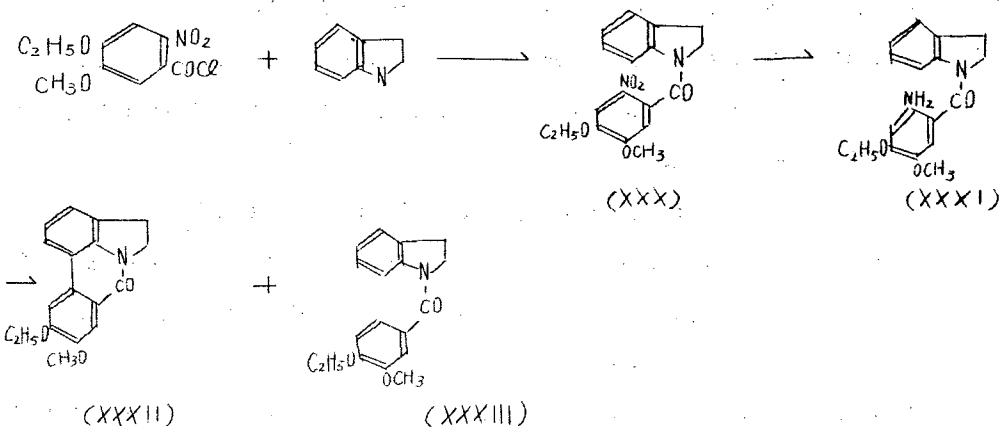
即ち Vanilline (XXV) をジエチル硫酸でエチル化し、Ethylvanilline (XXVI)[16] mp 64～65° とし、これを過マンガン酸カリで酸化すると定量的に O-Ethylvanillinic acid (XXVII) mp 193～194° を得る。ついでこの O-Ethyl vanillinic acid[16] を発煙硝酸でニトロ化して、4-Ethoxy-5-methoxy-2-nitrobenzoic acid (XXVIII) とする。本品は mp 172～174° の黄色針状晶である。この際同時に重曹水に不溶の mp 143～145° の物質が少量副生する。分析の結果、その分子式は $C_9H_{10}O_6N_2$ に相当し、1-Ethoxy-2-methoxy-3,5 dinitrobenzene であることが推定された。

更にこの 4-Ethoxy-5-methoxy-2-nitrobenzoic acid を Thionylchloride の過剰と処理することにより、4-Ethoxy-5-methoxy-2-nitrobenzoylchloride (XXIX) を定量的に得ることが出来た。

2) 6-Ethoxy-7-methoxy-pyrrolino (3', 2', 1'-1, 10a, 10) phenanthridone の合成

才五節 2) で述べた方法で合成した 2,3-Dihydroindole と前述の 4-Ethoxy-5-methoxy-2-nitrobenzoylchloride をクロロホルムを溶媒とし、ピリジンの存在のもとで縮合せしめると mp 167-168° の黄色針状晶を得る。このものが 2,3-Dihydro-1-(2-nitro-4-ethoxy-5-methoxybenzoyl) indole (XXX) であることは分析の結果明らかである。

本品を酢酸エチルに溶解し、pd-C を触媒として接触還元を行い定量的に 2,3-Dihydro-1-(2-amino-4-ethoxy-5-methoxybenzoyl) indole (XXXI) mp 137～138° のプリズム晶を得た。



次にこの amio-amide 体の pschorr 閉環反応を試みた。

即ち amino-amide 体をメタノールに溶解し、5°以下でジアゾ化を行い、室温に一時間放置し、その後2時間 75～80° に保ち更に一時間 100 に加熱すると反応は完了し、油状物質が分離する。

この油状物質をアルミナクロマトにより分離すると二種の結晶が得られる。即ち最初の溶出液からは mp 113～114° の針状晶がえられ、これは分析の結果 $C_{18}H_{17}O_3N$ に一致する。これを5%苛性ソーダと共に水浴上加熱すると加水分解され Indole と O-Ethyl-vanillinic acid を得る。両者は夫々標品と混融の結果、融点降下しないことから確認された。

また紫外部吸收スペクトルは λmax mμ (log ε) 250 (4.31), 305(4.13) を示す。

これらの事実から mp 113-114° の物質が 1-(4-Ethoxy-3-methoxybenzoyl) indole (XXXIII) であることは疑いない。

次いで更にクロロホルムを用いて溶出させると前者と異る物質が得られる。この物質は一度高度真空にて昇華せしめた後、メタノールで再結晶すると mp 176～177° の針状晶となる。本品は分析の結果、$C_{18}H_{17}O_3N$ に相当する中性物質で、その紫外部吸收スペクトルは λmax mμ (log ε) 250(4.58), 271(4.35), 325(3.81), 340(3.88) で phenanthridone 特有の吸收を示し、また赤外部吸收スペクトル

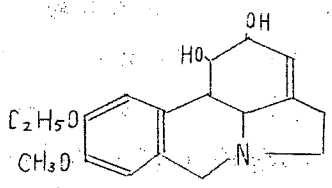
では6.05μに吸収があり、lactamの存在を示す。

これらの事実から本品は6-Ethoxy-7-methoxypyrrolino(3',2',1'-1,10a,10)phenanthridone(XXXII)であると断定することが出来るのである。

本品を先きにpseudolycorineより誘導したAnhydro-O-ethylpseudolycorinone mp 175~177°と混融するも融点降下せず、紫外部吸収スペクトル、赤外部吸収スペクトルもともに完全な一致をみたのである。

よってAnhydro-O-ethylpseudolycorinoneは(XXXIV)にてあらわされる事が明らかとなつたのである。

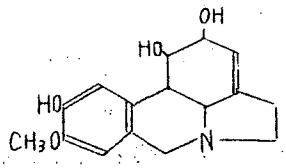
以上のべた著者の研究とmethylpseudolycorineに対して行われた構造研究の成績を基礎にし、類似アルカロイドであるlycorineの構造を参考にするとき、O-Ethylpseudolycorineに対して確実に次式を与える事ができる。



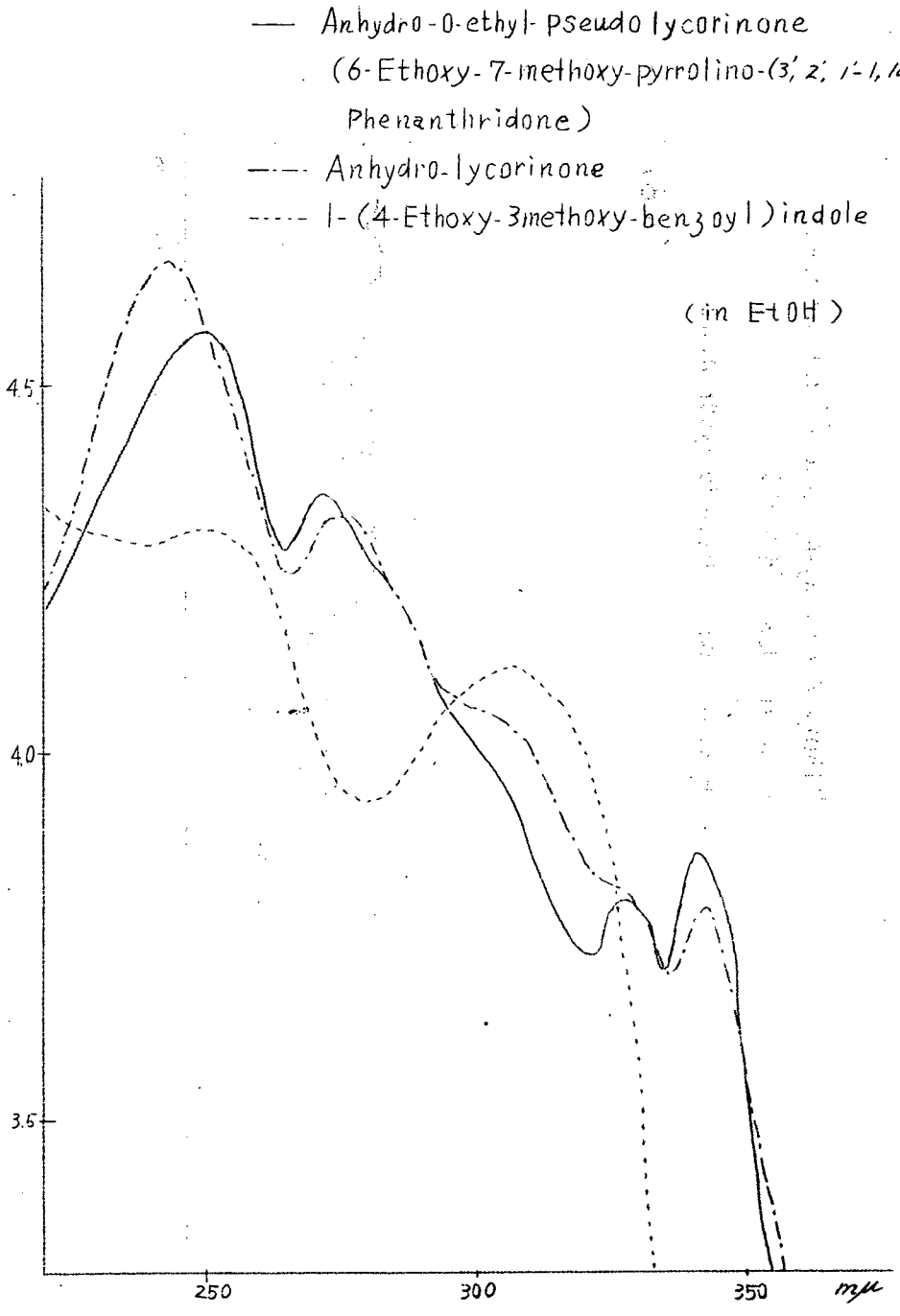
(XXXIV)

よってpseudolycorineは(XXXV)なる構造を有する事が結論されるのである。

かくて発見以来スク年の長きにわたり問題となつていたpseudolycorineの構造もようやくここに解決されたのである。



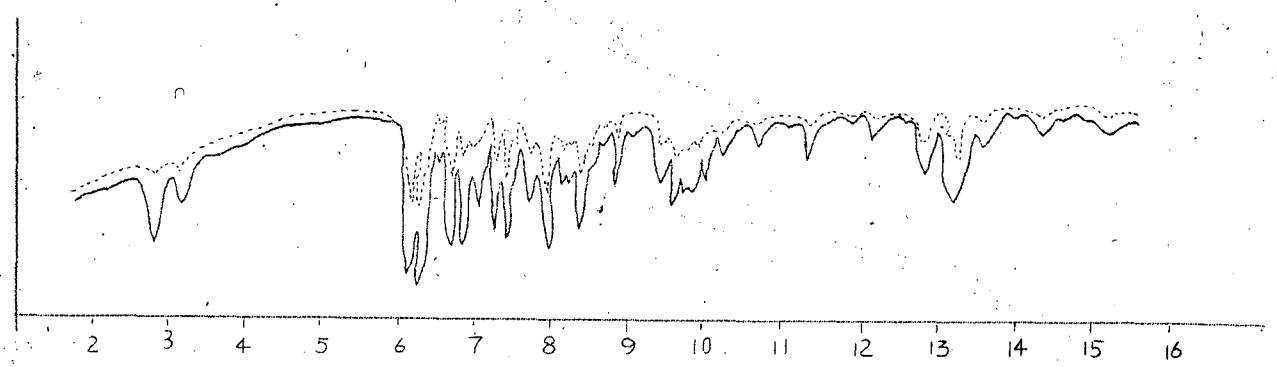
(XXXV)


— Anhydro-O-ethyl-pseudolycorinone
(6-Ethoxy-7-methoxy-pyrrolino-(3', 2', 1'-1, 10a, 10)-Phenanthridone)
—·— Anhydro-lycorinone
----- 1-(4-Ethoxy-3methoxy-benzoyl)indole
(in EtOH)
4.5
4.0
3.5
250
300
350
mμ

— 6·Ethoxy·7-methoxy-pyrrolino (3', 2', 1'-1, 10a, 10)-Phenanthridone (合成品)

---- Anhydro-o-ethyl-pseudo-lycorinone

(KBr)



第三章　*Norpluviine*の構造

第一節　従来の*norpluviine*に関する研究

*Norpluviine*は近藤、池田及び上尾、矢島ら[1]によって分離されたヒガンバナのフェノール性塩基であるが、最初は*Lycoranolidine*と命名された。またこの*Lycoranolidine*の*O-methyl*誘導体はヒガンバナより分離された*Lycoranoline*に一致することが知られていた。

1957年に至り、*Boit*, *Ehmke*, 上尾及び矢島[4]により*Lycoranoline*は*pluviine*と改められた。それとともに*Lycoranolidine*もまた*norpluviine*と改められることとなつた。

*Norpluviine*の構造研究に関しては、従来それが非常に微量であるためもあつて全く報告はみられなかつた。唯近藤平三郎著「アルカロイド研究の回顧」[7]の中にその性質に関するわずかの記述を認めるにすぎないのである。

即ち本塩基は一般有機溶媒に非常に難溶であり、アルコールから再結晶すると微細な白色結晶 *mp* 272～273°（*decomp*）$C_{17}H_{21}O_3N$となる。

本品は$O\text{-}CH_3$基を1個有し、*mp* 141～145°のアセチル化合物をつくる。且つ*Lycoranolidine*（＝*norpluviine*）をジアゾメタンでメチル化すると、$O\text{-}CH_3$基が1個増加し、*Lycoranoline*（＝*pluviine*）*mp* 224°となると記載されている。

第二節　*Norpluviine*の分離及び性質

第二章、第二節において*pseudolycorine*の分離に際し記述した方法で得られたクロロホルム溶液を2%苛性ソーダ溶液でふり、

フエノール性物質を抽出する。このアルカリ溶液に炭酸アンモンを加えてアンモニア性とし、再びクロロホルムで抽出し、そのクロロホルムを濃縮して少量のメタノールを加え長時日放置するとnorpluvinaが析出する。

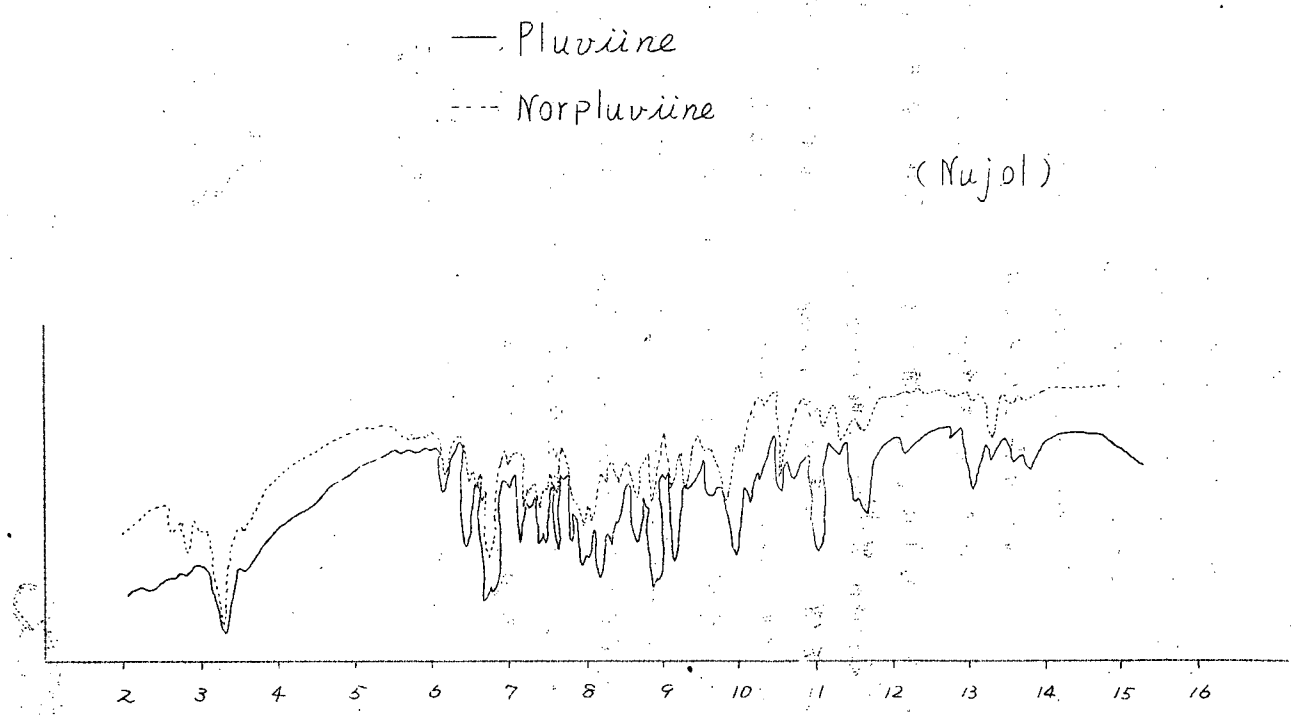
norpluvinaは水より再結晶すれば無色針状晶、アルコールより無色プリズム晶mp 274~275°(decomp)の結晶となって析出する。かくして得た純品は一般有機溶媒には非常に難溶である。その旋光度は$[\alpha]_D$:-160°(C=0.15, MeOH)である。

分析の結果は分子式$C_{16}H_{19}O_3N$に相当する分析値を与えZeisel法により$O.CH_3$基が1個存在することが明らかとなつた。

本品は冷苛性ソーダ水溶液に溶解し、これに炭酸アンモンを加えると再びnorpluvinaが析出する。また塩クロル鉄溶液で赤紫色に呈色する。これらの事実はフェノール性水酸基が存在していることを示している。尚、Gaebel氏反応は陰性であるからメチレンジオキシ基は存在しない。

norpluvinaをジアゾメタンでメチル化すると塩クロル鉄反応陰性のO-methyl-norpluvina mp 225~226°のプリズム晶を得る。分析の結果は$C_{17}H_{21}O_3N$に相当し、旋光度は$[\alpha]_D$:-181°(C=0.32, EtOH)である。

本品はpluvinaと同一の融点、分子式、旋光度を有し、混融及び赤外吸収スペクトル測定の結果、同一物であることが明らかとなつた。よってnorpluvinaはpluvinaの$O.CH_3$基1個がOH基になつたものであることが確認された。

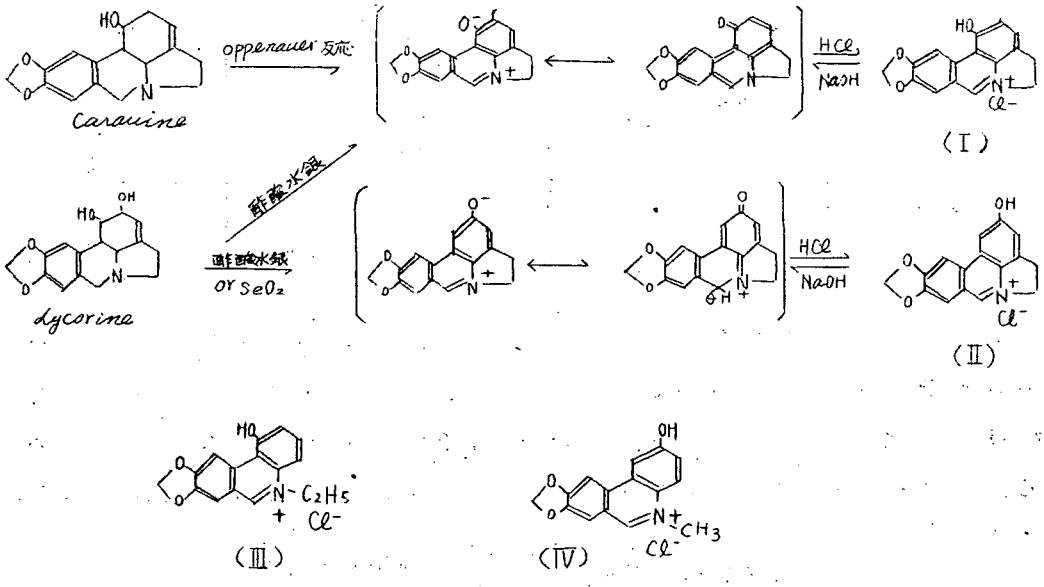


(23)

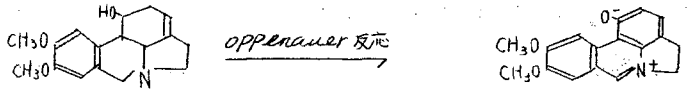
第三節 norpluviineとpluviineの関連性及びpluviineの構造研究

前節でnorpluviineをジアゾメタンでメチル化すればそのフェノール性水酸基がメチル化されpluviineが生成することを述べた。由来、pluviineは上尾、矢島[4]及びBoit, Ehmke[18]がLycoris radiata, Narcissus pseudonarcissus及びNarcissus incomparabilisより分離したアルカロイドであってその構造はBoit, Ehmke, 上尾、矢島[4]によりCaranineおよびLycorineの構造と次の如く関連せしめる事によって完全に解決したのである。

即ちWilduran等[19]はCaranineのOppenauer酸化を試みBetaine (I)を得た。一方Lycorineは酢酸水銀と処理するときBetaine (I)と共にその異性体Betaine (II)をうる。これらBetaine (I)(II)の紫外部吸収スペクトルは互に異るが、夫々合成した類似のHydroxyphenanthridium化合物(III)(IV)の紫外部吸収スペクトルと類似するので、その構造が構造式に示された様に推定され従ってCaranineの水酸基の位置が決定されたのである。これがPluviineの構造決定にも有力な手段として用いられたのである。



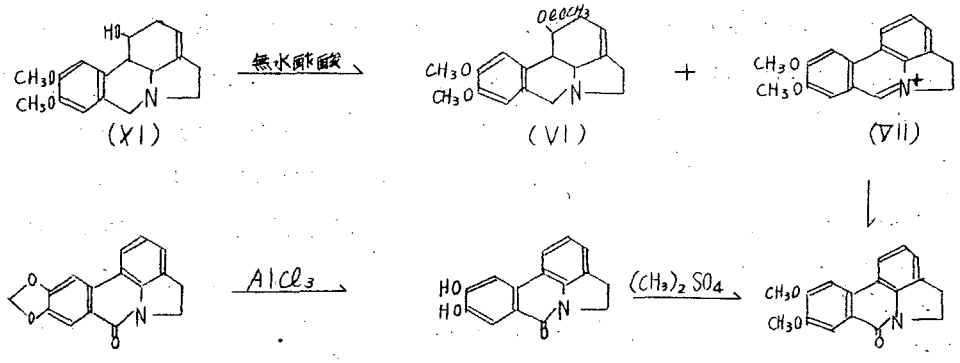
Pluviine にこの方法を応用するため *pluviine* に *oppenauer* 反応を行うと *Caranine* の場合と同じく一種の *Betaine* をうるが、これが *Caranine* より生成した *Betaine* (I) と極めて類似した紫外部吸収スペクトルを示すことから、この *Betaine* の構造が (V) であると推定された。



Pluviine　　(V)

よってここに *pluviine* のアルコール性水酸基の位置は *Caranine* と同位置であると決定されたのである。

更に *pluviine* は無水酢酸と加熱するとモノアセチル体 (VI) と共に4級塩 (VII) を生成する。この4級塩はフェリシアン酸化により *Phenanthridone* (VIII) になる。これは *Anhydrolycorinone* (IX) から *Piphenol* 体 (X) を経て誘導されたものと一致したのである。



以上に述べたような事実から *pluviine* の基本骨格及びアルコール性水酸基の位置が明らかになり、ここでは省略するが二重結合の位置の解決と共に *pluviine* の構造は (XI) の如く決定されたのである。従って *norpluviine* は次の構造のいずれかであると結論される。

第四節 Anhydro dehydro O-ethyl-norpluviinoneの生成及びnorpluviineの構造

著者の得たnorpluviineの量は僅少にすぎなかったのでなるべく少量の分量を用いて有効な反応を行う必要にせまられていた。その関係でもっとも能率よくnorpluviineのフエノール性水酸基の位置を決定するため次のような方法を採ったのである。

先づnorpluviineをエチル化してO-Ethylnorpluviineとし、これについてpluviineの構造研究において行われた分解反応を応用しphenanthridone誘導体をえんと努めた。この場合えられる筈のphenanthridone誘導体は必ず先きに著者によつて合成されたE-Ethoxy-7-methoxy-pyrrolino (3', 2', 1'-1, 10a, 10) phenanthridoneか或は7-Ethoxy-6-methoxy-pyrrolino (3', 2', 1'-1, 10a, 10) phenanthridoneのいずれかに一致する筈である。又、いずれに一致するかが確定すれば必然的にnorpluviineのフエノール性水酸基の位置は証明できるわけである。

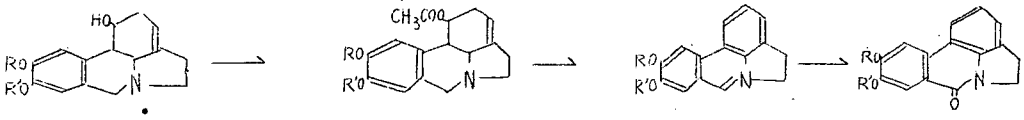
そこでnorpluviineのメタノール溶液に過剰のジアゾエタンのエーテル溶液を加え、2日間室温に放置するとmp 148~149°, $[\alpha]_D$: -186° (C=0.28 EtOH)の物質を得た。本品の分子式は$C_{18}H_{23}O_3N$に相当し、もはや冷苛性アルカリに溶解せず、塩クロル鉄による呈色もない。Zeisel法による定量値は$O\text{-}CH_3$基及び$O\text{-}C_2H_5$基が夫々1個存在することを示している。即ち本品はnorpluviineのフエノール性水酸基がエチル化され、非フエノール性となつたO-Ethylnorpluviine (XII)である。

このO-Ethylnorpluviineを無水酢酸と水浴上3時間加熱するとエーテル可溶の塩基性モノアセチル誘導体O-Acetyl-O-ethylnorpluviine (XIII) mp 185~186°, $[\alpha]_D$: -133° (C=0.3 EtOH)を得る。同時にわずかではあるがエーテル不溶の4級塩が生成する。

更にこのO-Acetyl-O-ethyl-norpluviineは無水酢酸とともに130~140°で3時間加熱するならばその大部分がエーテル不溶、

クロロホルムに可溶の4級塩になる。このものがAnhydrodehydro-O-ethyl norpluviinium 塩(XIV)であることは前節でのべたpluviineと無水酢酸の反応成績体から充分推測することが出来る。よって著者はこの4級塩を直ちに次の酸化反応にかけたのである。

即ち上記Anhydrodehydro-O-ethyl norpluviinium 塩を赤血塩とともに50%アルコール中水浴上で3時間加熱すると、クロロホルム可溶の中性物質を得た。これを180~220°(浴温)/0.1mmで蒸留し、その蒸留生成物をエタノールで再結晶するとmp 226~228°の針状晶(XV)が得られた。この物質の紫外部吸収スペクトルは λmax mμ (log ε) 350 (4.73), 270 (4.47), 325 (3.90), 340 (3.96) でさきにのべたAnhydroglycorinone, Anhydro ethyl pseudoglycorinone等の如きpyrrolinophenanthridone特有の吸収を示す。又その赤外吸収スペクトルにおいてはlactamの吸収帯(6.05μ)が認められた。



(XII) (XIII) (XIV) (XV)

(R=CH3, R'=C2H5, 又は R=C2H5, R'=CH3)

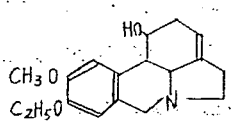
本品の融点、及び赤外吸収スペクトルを試みにAnhydro-O-ethyl pseudoglycorinoneと比較すると一致せず混融の結果も融点降下が認められる。

これに反し、本品を先きに合成した7-Ethoxy-6-methoxy pyrolino(3',2',1'-1,10a,10) phenanthridoneと混融した結果、融点は降下せず、また赤外吸収スペクトル及び紫外部吸収スペクトルも共に完全に一致することが判明したのである。

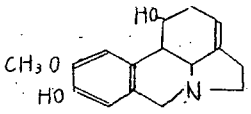
よってここにO-Ethyl norpluviineより導かれた、phenanthridoneの構造が確定され、従ってO-Ethyl norpluviineは(XVI)、norpluviineは(XVII)であらわされることとなる。

以上の研究により著者は極く少量の原料を用いてここにnorpluviine

の構造を決定することができたのである。



(XVI)

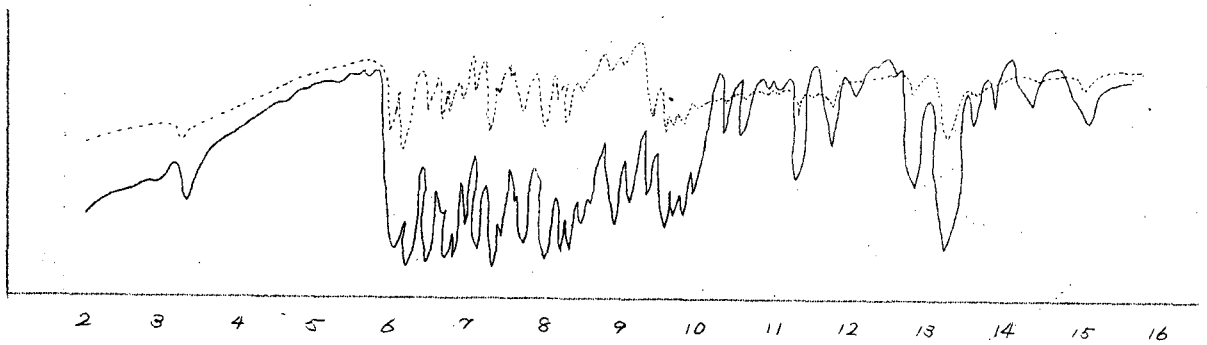


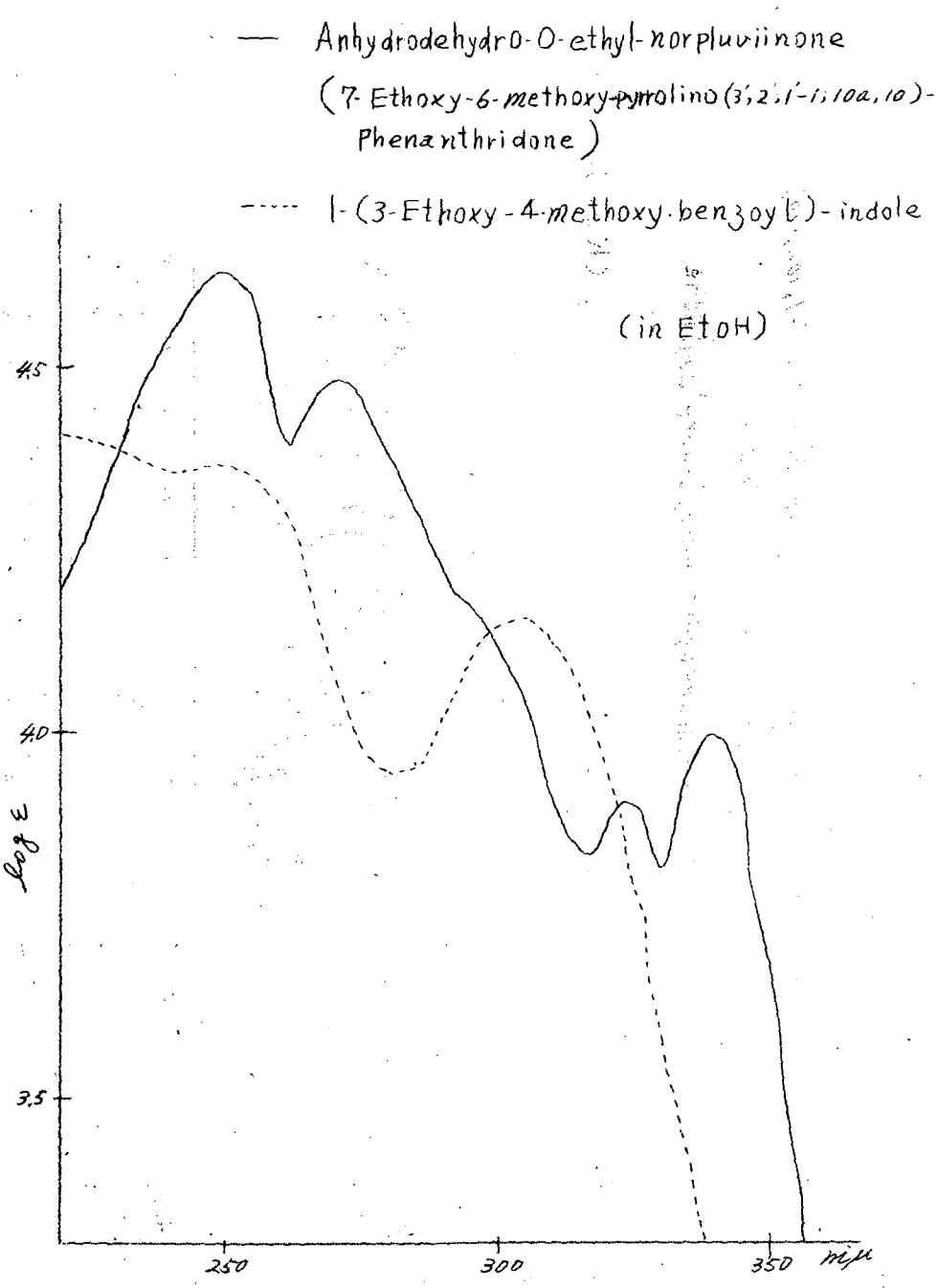
(XVII)

— 7-Ethoxy-6-methoxy-pyrrolino (3', 2', 1'-1, 10a, 10)-Phenanthridone （合成品）

----- Anhydrodehydro-o-ethyl-norpluviinone

(KBr)




— Anhydrodehydro-O-ethyl-norpluviinone
(7-Ethoxy-6-methoxy-pyrolino(3',2',1'-1,10a,10)-Phenanthridone)
---- 1-(3-Ethoxy-4-methoxy-benzoyl)-indole
(in EtOH)
4.5
4.0
3.5
log ε
250
300
350
mμ

第四章 Demethylhomolycorineの構造

第一節 Demethylhomolycorineの分離及び性質

第三章第二節で述べたようにしてフェノール性アルカロイドのクロロホルム抽出液を濃縮し少量のメタノールを加えて長時間放置して析出するnorpluvrineを除去し、その母液を濃縮して得られた残渣を酢酸エチルとともに水浴上で温浸し、抽出液を濃縮した後アルミナクロマトにかけて酢酸エチルで展開し、この溶出液を濃縮後、酢酸エチルを加えて放置するとここに無色針状晶が析出する。この結晶を酢酸エチル或は熱湯より再結晶すると mp 213～214° の無色針状晶となる。

本品はアルコール、アセトン、クロロホルムに易溶、酢酸エチル、熱湯に可溶、石油エーテルには難溶で、その旋光度は $[\alpha]_D$: +96.4° (C: 0.28 $CHCl_3$) である。冷2%苛性ソーダ溶液に溶解し、塩クロル鉄溶液で紫色に呈色することからフェノール性物質であることは明らかである。

分析の結果は $C_{17}H_{19}O_4N$ に相当し、$O\text{-}CH_3$ 基が1個存在することが明らかとなった。

本品の紫外部吸収スペクトルは λ_{max} mμ (log ε) 229 (4.32), 269 (3.88), 307 (3.73) で Homolycorine の紫外部吸収スペクトルときわめてよく類似しており、Lycorine や pseudolycorine, pluvrine等の吸収がいずれも約285 mμ付近のみにあつて、唯一個のベンゼン核が孤立した形で分子中に存在していることを示すのとは全く異つて居る。この事実より本品は Homolycorine と同様ベンゼン核に直結したラクトン環が存在するものと考えられる。

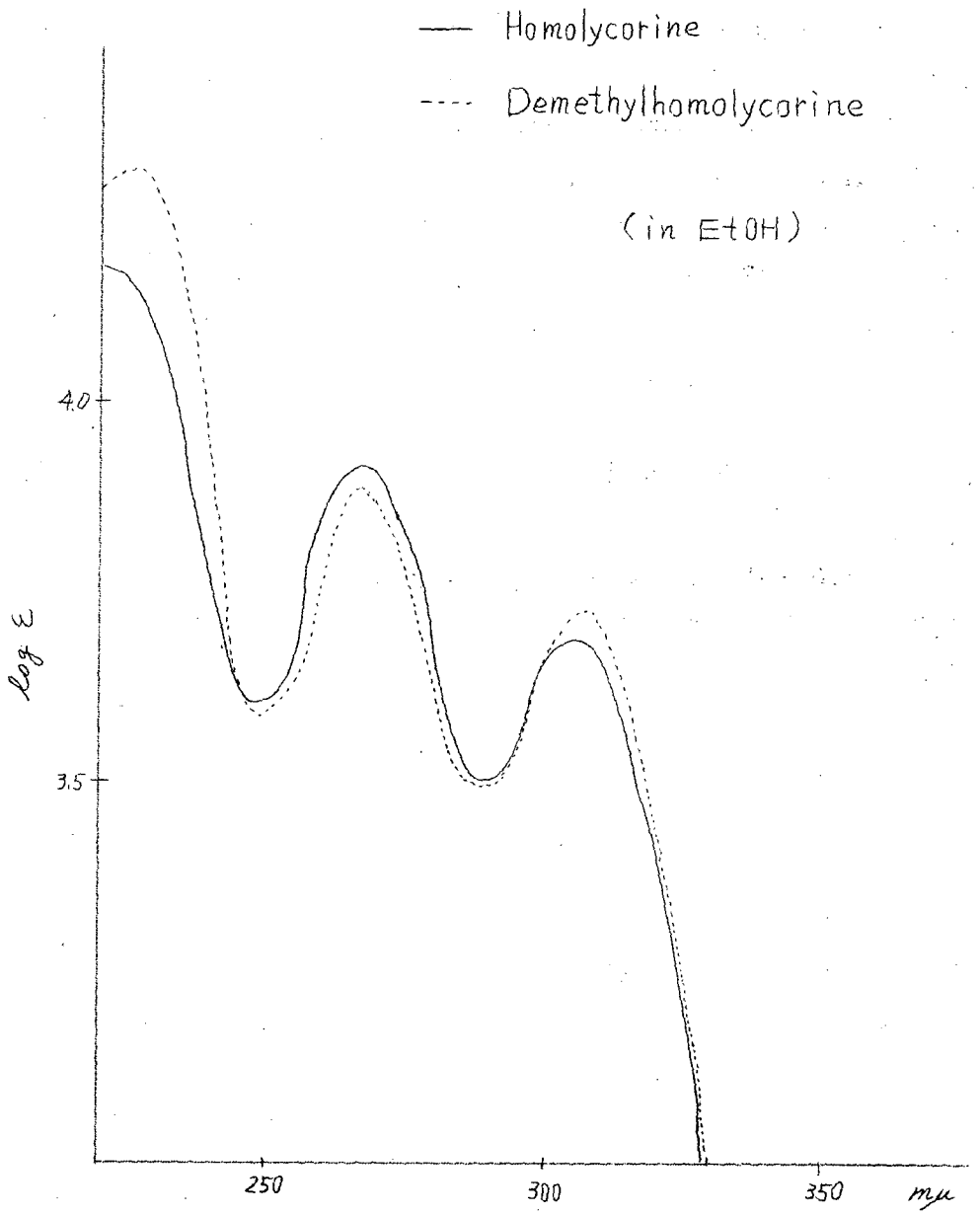
この考えに呼応してその赤外吸収スペクトルには 3.05μ と 5.88μ に吸収があり、水酸基とラクトンカルボニルの存在することを示している。

本塩基をジアゾメタンでメチル化すると mp 174~175° のモノメチル誘導体となる。分析の結果 $C_{18}H_{21}O_4N$ に相当し、その旋光度は $[\alpha]_D$: +94.1° (C: 0.51 $CHCl_3$) である。この monomethyl 誘導体は冷アルカリ溶液に溶解せず、過クロル鉄溶液にても呈色しない。

即ち非フエノール性である。その紫外部吸収スペクトルは λmax mμ (log ε) 225 (4.36), 269 (3.97), 303 (3.79) であり、赤外吸収スペクトルは 5.82μ にラクトンカルボニルの吸収がある。この紫外部及び赤外部吸収スペクトルは Homolycorine のそれと全く一致し、且つ混融の結果、融点降下せず、同一物であることが確認されたのである。

以上の事実から本塩基は Homolycorine の2つの O-CH_3 基のうちの1つが OH 基となつたもの（脱メチル化したもの）であることが明らかになつた。

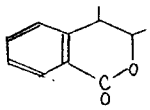
そこで著者はこの新塩基を Demethyl homolycorine と命名した。


Homolycorine
Demethylhomolycorine
(in EtOH)
4.0
3.5
log ε
250
300
350
mμ

第二節　Demethylhomolycorine, Homolycorine 及び pluviineの構造上の関連性

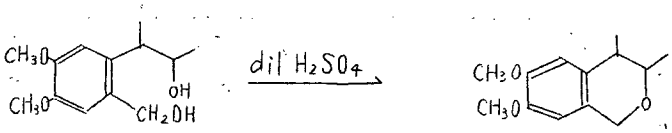
Demethylhomolycorine は著者によってヒガンバナよりはじめて抽出されたフェノール性アルカロイドであるが、それが非常に微量であったため既知のアルカロイドに何らかの方法で関連づけなければその構造を明らかにすることは不可能と思われた。ところが前節で述べた如く、幸いにもジアゾメタンを用いてメチル化することにより生成した O-methyl-demethylhomolycorine mp 174~175° が Homolycorine に一致したことは両者の構造上の関係を明白ならしめ Demethyl homolycorine の構造決定を容易ならしめるに大きい寄与となったのである。なぜならば Homolycorine の構造は既に上尾、矢島ら[20)21)]により次の如く証明されているからである。

即ち彼等は Homolycorine の紫外部吸収スペクトル及び赤外スペクトルからベンゼン核に直結した δ-ラクトン（I）の存在を推定した。



（I）

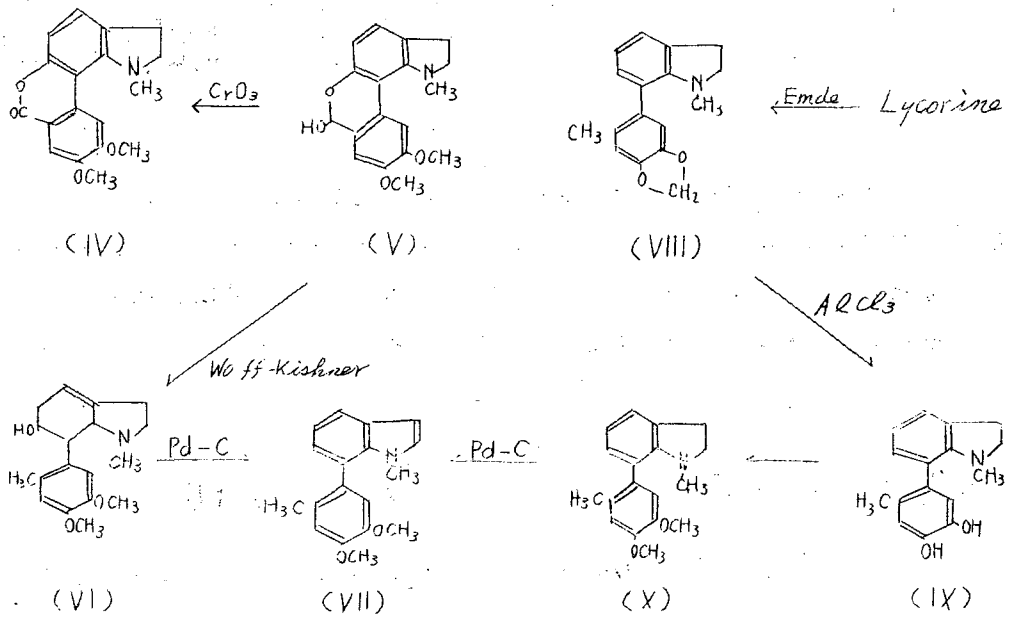
そこで Homolycorine を $LiAlH_4$ で還元して diol（II）とし、更にこれを希硫酸で処理して Anhydro tetrahydro-homolycorine（III）なる新らしいエーテル環を有する物質に移行させることによってこれを化学的にも証明した。



（II）　　（III）

これにより Homolycorine (IV) がラクトン環を有する塩基であることが確実に証明された。

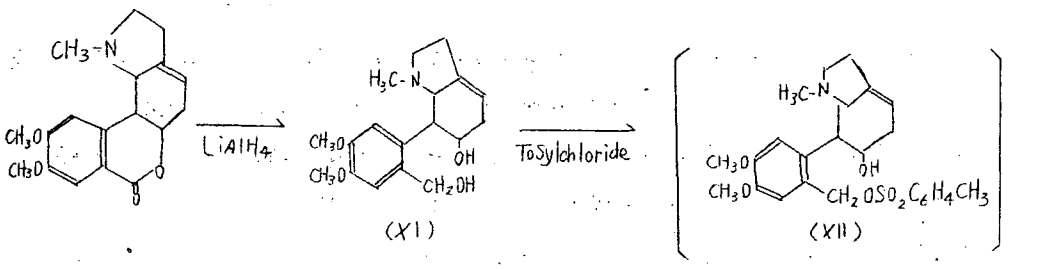
一方また Homolycorine は Lycorenine (V) のクロム酸酸化成積と一致する。彼等は Lycorenine の Wolff-Kishner 還元体 (VI) を Pd-C で脱水素して得られた物質 (VII) が Lycorine Emdemethine (VIII) のメチレンジオキシ基をジメトオキシ基に変えた (X) を Pd-C で脱水素したものと一致したということから、Lycorenine 及び Homolycorine の構造を論じ、その結果、Homolycorine の構造は (IV) に他ならないと決定した。

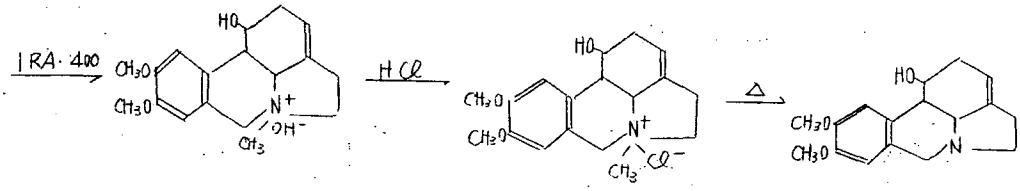


更にさきにのべた diol 体即ち Tetrahydro-homolycorine (XI) について興味ある研究が上尾、横山[22] によって行われた。

即ち Tetrahydro-homolycorine をピリジン及び Tosyl-chloride とともに処理すれば Pluviine methotosylate (XII) となる。これを Amberite I.RA-400 のイオン交換樹脂のカラムを通して hydroxide (XIII) として、更に塩酸を加えて chloride (XIV) にかえて後、熱分解を行うと 3 級塩となり pluviine (XV) に化成すること

が明らかにされたのである。





即ちこの研究によつて *Homolycorine* を *pluviine* に変換する方法が確立されたのであつて、これにより両者の構造上の関連性がより一層明らかになると共にこの反応は著者の *Demethylhomolycorine* の水酸基の位置決定にも有効に利用しうる事が予想されたのである。

第三節　O-Ethyl-demethylhomolycorine より Anhydrodehydro-O-ethyl-norpluviinone の生成

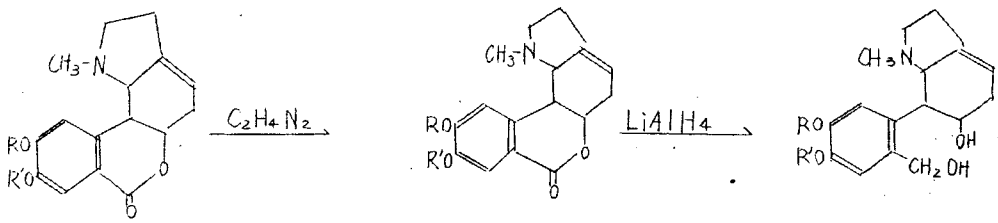
前述の如く *Demethylhomolycorine* をメチル化すれば *Homolycorine* に一致することが明らかになつたので *Demethylhomolycorine* の構造についてはそのフェノール性水酸基の位置を決定すればよいことになつた。

そこで著者はその方法として前節にのべた *Homolycorine* より *pluviine* に誘導する反応を応用するのが最も確実であろうと考えた。

先づ *Demethylhomolycorine* (XVI) のアルコール溶液にジアゾ

エタンのエーテル溶液を加え放置すると、非フェノール性の O-Ethyl demethyl homolycorine (XVII) mp 203～204° $[\alpha]_D$ +95.2° (C: 0.2 クロロホルム) を無色針状晶として得る。

この O-Ethyl-demethylhomolycorine を Tetrahydrofuran に溶解し、Homolycorine より Tetrahydrohomolycorine に導いた時と同様、$LiAlH_4$ で還元すると Tetrahydro-O-ethyl-demethylhomolycorine (XVIII) mp 195～196° を得る。



(XVI) (R=H, R'=CH3) or (R=CH3, R'=H)

(XVII) (R=CH3, R'=C2H5) or (R=C2H5, R'=CH3)

(XVIII) (R=CH3, R'=C2H5) or (R=C2H5, R'=CH3)

次にこの Tetrahydro 体を閉環するため p-Toluene Sulphonyl-chloride とピリジンの存在下一夜室温に放置し、更に一時間水浴上加熱した後、過剰のピリジンを留去し、その残渣を水にとかし、よくエーテルで洗滌した後、予めアルカリ処理をした Amberite IRA-400 のカラムを通して四級アンモニウム、ヒドロオキシドとし、これをヨード水素酸で中和し、減圧で水分を留去し、O-Ethyl-norpluvine のヨードメチラート (XIX) を単離しようとしたが、ピリジンヨード水素酸塩が混在して精製が不成功に終ったので、この粗製のヨードメチラートを AgCl でクロリド (XX) として、これを乾留し、180～240° (浴温)/0.01mm で蒸留した留出物をクロロホルム溶媒でアルミナクロマトを行い、精製し Ethyl norpluvine を得んとした。クロロホルムではじめに溶出した物質を再び蒸留しエタノールより再結晶すると mp 94～96° の結晶となる。

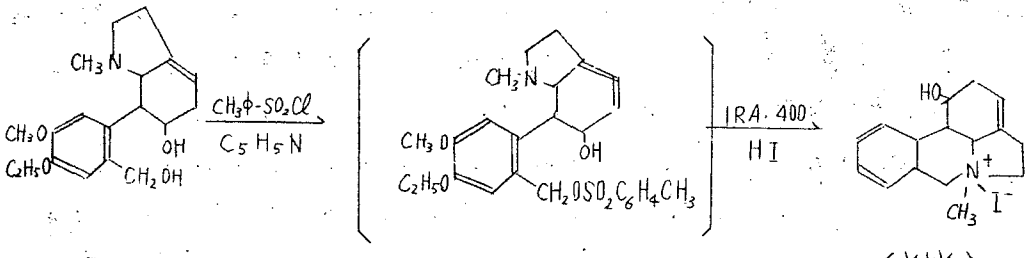
本品は微量で元素分析を行うことは出来なかったが、このものの

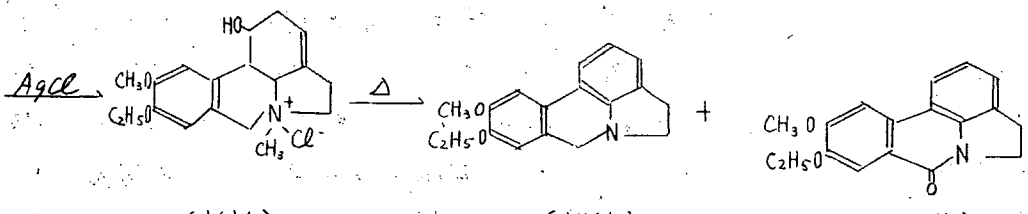
紫外部吸収スペクトル（λmax mμ(log ε) 273(4.56), 344(4.07)）が Anhydro dehydro-pluviine の紫外部吸収スペクトルとよく類似していることから、本品は Anhydro dehydro-O-ethyl norpluviine (XXI) であると考えられる。

上記のアルミナクロマトを更にクロロホルムで溶出すると 180°～210°(浴温)/0.01 mm で真空昇華し、メタノールより再結晶しうる mp 226～228° の物質を得た。このものは O-Ethylnorpluviine とは一致しない。

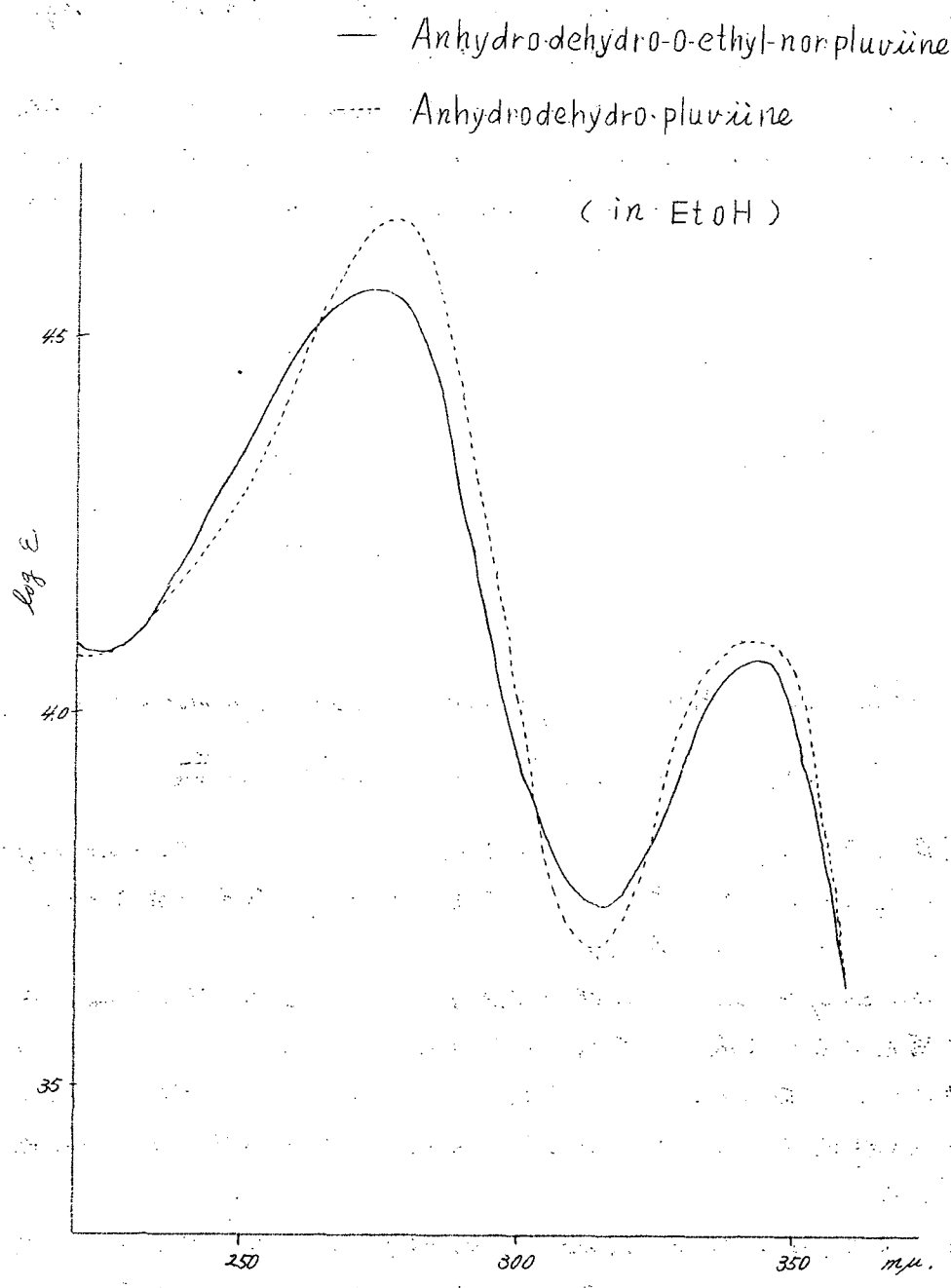
しかしながら 7-Ethoxy-6-methoxy-pyrrolino (3', 2', 1'-1, 10a, 10) phenanthridone (XXII) と混融の結果融点は降下せず更にその紫外部吸収スペクトル及び赤外吸収スペクトルともに全く一致したのである。

この様に一挙に著者の最終目的物がえられた事は予期しなかった所であるが O-Ethyl-norpluviine が反応の途中において Anhydro 体にまで変化し、更に空気酸化により Lactam になったものと思われる。



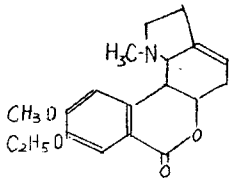


以上の反応は Demethylhomolycorine の試料不足のため、くりかえして行うことができず、従って各中間体を捕捉する機会はなか

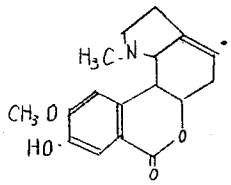

— Anhydro-dehydro-O-ethyl-norpluviine
---- Anhydrodehydro-pluviine
(in EtOH)
4.5
4.0
3.5
log ε
250
300
350
mμ.

つたわけであるが7-Ethoxy-6-methoxy-pyrrolino(3',2',1'-1,10a,10) phenanthridone がえられた事実より確実にO-Ethyl-demethyl-homolycorine の構造が(XXIII)であることを示している。

その結果 O-Ethyldemethylhomolycorine ひいてはDemethyl homolycorine のフエノール性水酸基の位置も明らかになりDemethylhomolycorine は(XXIV)の如き構造であることが確定した。



(XXIII)



(XXIV)

第四節 Demethylhomolycorine, Pseudolycorine及びNorpluviineのフエノール性水酸基の性質

最後に著者はpseudolycorine, Norpluviine 及びDemethyl-homolycorine の標本を保存しておいた場合の著色の度合と化合構造との関係について考察を加えたい。

pseudolycorine は長時間放置するとはじめの黄色結晶が次第に褐色となり最後には黒色に変化する。これはNのとなりのCH₂は特に活性であるので塩基が空気酸化により容易に先ずQuinonoid型構造(XXV)をとり、それから更に変化が進んだ結果と考えられるのである。

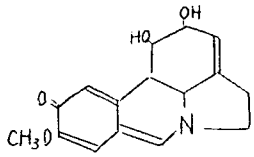
若し仮にpseudolycorine のOHがOCH₃と入れかわつた場所にあつたとすれば、それは空気酸化をうけて(XXVI)の如きQuinonoid 構造をとる傾向ははるかに少いものと思われる。

事実 Norpluviine は長期保存するも殆んど著色変化は認められ

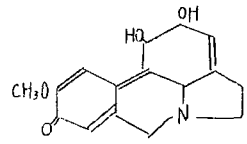
ない。Demethylhomolycorine においても同様である。

即ちこの事実は pseudolycorine のフェノール性水酸基が著者の与えた位置にある証拠ともいうことができよう。

更にまた norpluviine, Demethylhomolycorine の安定性もよく説明されるのである。



(XXV)



(XXVI)

終りにのぞみ本研究に際し終始御懇篤なる御指導を賜った恩師上尾庄次郎教授に対し、心より感謝の意を表する。また研究に可能なpseudolycorine を恵与され、御鞭撻下さった近藤平三郎博士、並びに御鞭撻と種々の御便宜を賜ったカナダの W. I. Taylor 博士、アメリカの W. C. Wildman 博士、静岡薬大の鵜飼貞二学長、関屋実教授に深謝する。

また元素分析を施行せられた阪大福田講師及び紫外部吸収スペクトルを測定された阪大高嶋講師、赤外部吸収スペクトルを測定せられた大日本製薬大迫氏に感謝する。なお、また本研究の一部に協力せられた高岸靖、池本昌弘の両氏に感謝する。

実　験　の　部

〔Pseudolycorine の構造〕

〔I〕Pseudolycorine の性質

(1) Pseudolycorine

Pseudolycorine を熱湯より数回再結晶することにより mp 247～248°（decomp）の絹糸状光沢を有する微かに黄色を帯びた針状晶を得る。

$C_{16}H_{19}O_4N \cdot 4H_2O$

計算値	C	53.17	H	7.53	OCH_3	8.8
実験値	C	53.11	H	7.97	OCH_3	8.6

上記の結晶を無水燐酸の存在で 100° にて 6 時間減圧乾燥すると mp 240～242° の無水物になる。

$C_{16}H_{19}O_4N$

計算値	C	66.41		H	6.61		N 4.84
実験値	C	66.39	66.31	H	6.57	6.73	N 5.11

計算値	OCH_3	10.7	$C\text{-}CH_3$	0	$N\text{-}CH_3$	0
実験値	OCH_3	11.2	$C\text{-}CH_3$	0	$N\text{-}CH_3$	0

(2) Pseudolycorine 塩酸塩

Pseudolycorine を少量のアルコールに溶解し、濃塩酸を 3 滴加え、アルコールを減圧留去すると Pseudolycorine の塩酸塩が残る。これをアルコールより再結晶し mp 266°（decomp）の無色針状晶を得る。

$C_{16}H_{19}O_4N \cdot HCl$

計算値	C	58.98	H	6.14	N	4.30
実験値	C	58.63	H	6.35	N	4.62

(3) Pseudolycorine methiodide

Pseudolycorine をヨードメチルと加熱し、得られた Pseudolycorine methiodide はメタノール-アセトンから再結晶して mp 250～252°（decomp）（文献 150°）[2] となる。

$C_{16}H_{19}O_4N \cdot CH_3I$

計算値	C 47.3	H 5.1	I 29.4
実験値	C 47.4	H 5.3	I 29.4

(4) Acetylpseudolycorine

Pseudolycorine 0.1 g を無水酢酸 3 ml に溶かし、無水酢酸ソーダ 0.1 g を加え、水浴上 1.5 時間加熱した後、減圧にて無水酢酸を留去し残分を水 10 ml に溶解する。これをアンモニア性にしクロロホルムで抽出し、抽出液を炭酸カリで乾燥、後溶媒を留去する。粗製アセチル誘導体 70 mg を得、これをメタノールより再結晶し、mp 204～205° の無色板状晶を得る。

$C_{22}H_{25}O_7N$

計算値	C 63.60	H 6.07	N 3.37	$COCH_3$ 30.21
実験値	C 63.88	H 5.96	N 3.88	$COCH_3$ 29.42

$[\alpha]_D$: +34.6°　（C = 0.5, EtOH）

IR　$\nu_{C=O}$ μ: 5.73　5.76

(5) Acetylpseudolycorine 塩酸塩

Acetylpseudolycorine をエーテルに溶かし、塩酸ガス飽和エーテルを加えると直ちに塩酸塩が析出する。これをろ取しよくエーテルで洗滌した後、メタノールより再結晶する。絹糸状無色針状晶 mp 251°（decomp）（文献 272°）[2]

$C_{22}H_{25}O_7N \cdot HCl \cdot 3H_2O$

計算値	C 52.21	H 6.37
実験値	C 52.25	H 6.48

(6) O-methylpseudolycorine

Pseudolycorine 0.1g をエタノール 25ml に溶かし、これに過剰のジアゾメタンのエーテル溶液を加え、10日間室温に放置する。溶媒を留去し、残分 62mg を得る。これは熱湯に不溶、メタノールより再結晶すれば白色プリズム晶となる。mp 241°(decomp)(文献 234～242°)[9]

$C_{17}H_{21}O_4N$

計算値	C 67.31	H 6.98	OCH_3 20.46
実験値	C 67.54	H 7.05	OCH_3 20.34

$[\alpha]_D$ −72.5° (C=0.4 MeOH)

(II) Anhydro-O-ethylpseudolycorinone

(1) O-Ethylpseudolycorine

Pseudolycorine 70mg をメタノール 15ml に溶かし、これに過剰のジアゾメタンのエーテル溶液を加えて室温に放置する。2日後この混液を濃縮し、更にジアゾメタンのエーテル溶液を加えて1日放置した後、溶媒を留去し残分 45mg を得る。これを展開溶媒クロロホルム・アルコール混液(10:1)に溶解し、アルミナクロマトを行い精製する。粗結晶 30mg を得、メタノールから再結晶すると mp 242°(decomp)の無色プリズム晶となる。

$C_{18}H_{23}O_4N$

計算値	C 68.12	H 7.31	
実験値	C 68.55	H 7.22	

$[\alpha]_D$ −68.6° (C=0.35 EtOH)

(2) Anhydro-O-ethylpseudolycorinium iodide

O-Ethylpseudolycorine 20mg を酸塩化燐 0.5ml とともに水浴上1時間加熱した後、反応液に氷水 2ml を加える。その水溶液にヨードカリを飽和せしめると Anhydro-O-ethylpseudolycorinium iodide 16mg が沈澱する。

(3) Anhydro-O-ethylpseudolycorinone

上記四級塩 16mg を 50% エタノール 2ml に溶解し、赤血塩 25mg 及び苛性カリ 25mg を加え水浴上加熱する。反応開始後 10 分にして結晶が析出しはじめ、1時間で反応は完了する。この沈殿をクロロホルムで抽出する。クロロホルム溶液を希塩酸及び水で洗い無水芒硝で乾燥、溶媒を留去すると残分 3mg を得、これを 160～190°（浴温）/0.1 mm で昇華精製し、更に昇華物をメタノールより再結晶し mp 175～177° の針状晶を得る。

UV λmax mμ (log ε) 250, (4.60) 271, (4.37) 325, (3.78) 340, (3.85)

次に記する 6-Ethoxy-7-methoxy-pyrrolino (3', 2', 1'-1,-10a, 10) phenanthridone の標品と混融の結果融点は降下しない。

(III). 7-Ethoxy-6-methoxy-pyrrolino (3', 2', 1'-1, 10a, 10) phenanthridone の合成

(1) 3-Ethoxy-4-methoxy-6-nitrobenzoylchloride の合成

(i) 3-Hydroxy-4-methoxy-6-nitrobenzaldehyde

Isovanilline 15g をアセトン 75ml に溶解し、0°に保ちながら撹拌し、発煙硝酸 15ml を 45 分で加える。更に 40 分そのまゝ保つ。反応物は氷水 1200ml に徐々に移すと黄褐色沈殿が生じる。これをろ取し 2-nitro 体と 6-nitro 体の混合物 16g を得る。これを苛性ソーダ溶液に溶解し、炭酸ガスを導入すると 6-nitro 体が析出、5.5g を得る。収率 35%

アルコールより再結晶し、黄色針状晶 mp 182～183° となる。これは文献値と一致する。

(ii) 3-Ethoxy-4-methoxy-6-nitrobenzaldehyde

上記 3-Hydroxy-4-methoxy-6-nitrobenzaldehyde 5g を 10% 苛性ソーダ水溶液 25 ml に溶解し、ジエチル硫酸 6g を少量づつ加え、撹拌しながら 2時間水浴上に加温すると黄色結晶が析出する。冷後これをろ別すると 5,6g を得る。収率 98%

アルコールより再結晶すれば mp 160～161° の黄色針状晶となる。

$C_{10}H_{11}O_5N$

計算値	C	53.33	H	4.92
実験値	C	53.19	H	4.81

(iii) 5-Ethoxy-4-methoxy-2-nitrobenzoic acid

上記 nitroaldehyde 5,2g をベンゾール 70 ml に溶解し、水 60 ml に溶解した苛性ソーダ 4g を加え、良く撹拌しながら水浴上 70～80° にて過マンガン酸カリ 3g を水 200 ml に溶解した液を滴下する。反応終了後熱時反応液をろ過する。ベンゾールを分離し、ろ液を塩酸で酸性にすると淡黄色結晶が析出する。これをろ取し、4,3g を得る。
収率 77%

アルコールより再結晶し、mp 215～216° の黄色プリズム晶を得る。

$C_{10}H_{11}O_6N$

計算値	C	49.79	H	4.60	N	5.81
実験値	C	49.47	H	4.40	N	5.60

(iv) 5-Ethoxy-4-methoxy-2-nitrobenzoyl chloride

上記 Nitroacid 2.6g を過剰の Thionylchloride とともに常法に従って処理、5-Ethoxy-4-methoxy-2-nitrobenzoyl chloride を得. そのまゝ次の反応に用いる。

(2) 2,3-Dihydroindole の合成

(i) Chloroacetyl chloride

monochloroacetic acid 100 g を三塩化燐 100 g とともに水浴上で2時間加熱する。塩酸ガスの発生が止んだ後反応物を蒸留に付せば bp 99～106° の留分 80 g を得る。 収率 67%

(ii) monochloroacetanilide

Aniline 145 g を無水エーテル 70 ml に溶解し、冷却撹拌しながら chloroacetyl chloride 80 g を 70 ml のエーテルに溶解して滴下する。直ちに白色結晶が析出し、激しく反応する。反応2時間にして沪過、結晶をよく水洗する。粗結晶 110 g を得る。これをエーテルより再結晶すれば mp 135～136° の針状晶となる。 収率 91%

(iii) Oxindole

monochloroacetanilide 20 g を塩化アルミ 38 g とともに 215～220° で1時間加熱する。その間盛んに塩酸ガスが発生する。反応後、砕氷 300 g 中に撹拌しながら加え、少量の塩酸を加えた後、析出した沈澱をろ取する。これを熱湯 400 ml にとかし、活性炭を加えて脱色後ろ過し、ろ液を一夜放置すると針状晶 12 g を得る。mp 126～127°. 収率 76%

(iv) Thioxindole

Oxindole 6 g と五硫化燐 2.5 g を混じ、無水キシロール 40 ml 中で撹拌しながら、1時間 100～110° に加熱する。反応液は始め黄色となり次第に赤褐色にかわる。熱時ろ過し褐色沈澱を数回熱無水キシロールで抽出、これをろ液と合し、放冷すると黄色プリズム晶 3 g を得、母液を濃縮すると更に 1.4 g を得る。ベンゾールより再結晶し mp 145～146° の結晶となる。 収率 74%

(v) 2,3-Dihydroindole

(A) 電解還元

Thioxindole 2g をアルコール 40ml に溶解し25%硫酸 200ml を加えて陰極液とし、処理した鉛板を陰極として用い、陽極液として 20%硫酸 1l、陽極として鉛板を用いて 10 Amp 20°で電解還元を行う。6時間後、電流を絶ち減圧下アルコールを留去し、残液をエーテルで振盪非塩基性物質を除き、苛性ソーダでアルカリ性にし、遊離した塩基をエーテルで抽出、無水炭酸カリで乾燥した後、溶媒を留去、残分を減圧蒸留すると bp8 75～80°の留分 0.8g を得る。 収率 47%

Picrate アルコールより再結晶 mp 174°(針状晶)

(B) Raney Nickel による脱硫反応

Thioxindole 1.5g Raney Ni 5g を 70% アルコール中、塩酸にて PH 5 に保ち、2時間水浴上に加熱する。反応後ろ過、ろ液を減圧で留去し、残分を希塩酸に溶解し、エーテルで洗滌後、苛性アルカリでアルカリ性にするとき遊離塩基が析出する。これをエーテルで抽出、乾燥後、溶媒を留去、残分を減圧蒸留し bp8 75～85°の留分 0.3g を得る。 収率 23%

Picrate アルコールより再結晶, mp 174°(針状晶)

電解還元で得た 2,3-Dihydroindole の Picrate と混融するも融点降下せず。

尚 Thioxindole 1g を Raney Ni 4g とともに無水アルコール 20ml 中で、1時間水浴上で加熱するも、この場合は 2,3-Dihydroindole は得られなかった。

(C) $LiAlH_4$ による Oxindole の還元

Oxindole 1g を無水エーテル 40ml にとかし $LiAlH_4$ 0.15g を加え、水浴上2日間加熱した後含水エーテルを加えて未反応の $LiAlH_4$ を分解する。沈澱をろ取し、ろ液を希塩酸で振盪分離し、塩酸溶液を苛性アルカリでアルカリ性にし、遊離せる塩基をエーテルで抽出、乾燥後、

エーテルを留去し、0.1g の 2,3-Dihydroindole を得る。

Picrate　mp 174°

標品と混融するも融点降下せず。

(3) 7-Ethoxy-6-methoxy-Pyrrolino (3',2',1'-1,10a 10) phenanthridone の合成

(i) 2,3-Dihydro-1-(5-ethoxy-4-methoxy-2-nitrobenzoyl) indole

2,3-Dihydroindole 1.1g をピリジン 6ml 及びクロロホルム 50ml に溶解し、撹拌しながらこれに上記の 5-Ethoxy-6-methoxy-2-nitrobenzoyl chloride をクロロホルム 15ml に溶解した液を 30 分で加え、更に2時間加熱還流する。冷後クロロホルム溶液を 5% 苛性ソーダ水溶液及び 5% 塩酸で洗滌した後、乾燥し、溶媒を留去するとき固型状残分 2.95g を得る。これをメタノールより再結晶すれば淡黄色針状晶となる。mp 176～177°　収率 93%

$C_{18}H_{18}O_5N_2$

計算値	C	63.15	H	5.30	N	8.18
実験値	C	63.40	H	5.49	N	8.15

(ii) 2,3-Dihydro-1-(2-amino-5-ethoxy-4-methoxybenzoyl) indole

前記 nitroamide 1.5g をクロロホルム 30ml に溶解し、Pd-C (0.6g 1:5) の存在で接触還元を行う。理論量の水素を吸収後、溶媒を留去し、2,3-Dihydro-1-(2-amino-5-ethoxy-4-methoxybenzoyl) indole 1.15g を得る。石油エーテル (bp 40～60°) で再結晶すれば mp 100～101° のプリズム晶となる。

$C_{18}H_{20}O_3N_2$

計算値　C 69.21　H 6.45　N 8.97
実験値　C 68.92　H 6.45　N 9.10

(iii) Pschorr 閉環反応

上記 Aminoamide 0.5g を 5% 硫酸 30ml に溶解し、氷冷しながら 10% 亜硝酸ソーダ 5ml でジアゾ化を行うと次第にジアゾニウム塩が析出する。これを室温に1時間放置した後、2時間 75～80° に保ち、更に1時間 100° に加熱し反応を完結させ、析出した油状物質を冷後クロロホルムで抽出し、5% 苛性カリで洗い、乾燥後、溶媒を留去すると残分 350mg を得る。これをクロロホルムを用いてアルミナクロマトにかける。初めに溶出するのは 1-(3-Ethoxy-4-methoxybenzoyl) indole で 190mg 得る。アルコールより再結晶すれば、mp 122～123° の無色針状晶となる。

$C_{18}H_{17}O_3N$

計算値　C 73.20　H 5.80　N 4.74
実験値　C 72.94　H 5.86　N 4.80

UV　λmax mμ (log ε) 250 (4.37), 305 (4.16)

続いてクロロホルムで溶出すると 40mg の油状物質を得る。これを減圧で昇華せしめ 180～210° (浴温) / 0.1mm で昇華する物質をメタノールより再結晶し、mp 229～230° の針状晶を得る。これは 7-Ethoxy-6-methoxy-pyrolino (3', 2', 1'-1, 10a, 10) phenanthridone である。

$C_{18}H_{17}O_3N$

計算値　C 73.20　H 5.80　N 4.74
実験値　C 72.97　H 5.90　N 4.64

UV　λmax mμ (log ε) 250 (4.65), 271 (4.48), 325 (3.91), 340 (3.98)

(IV) 6-Ethoxy-7-methoxy-pyrroline (3',2',1'-1, 10a, 10) phenanthridone の合成

(II) 4-Ethoxy-5-methoxy-2-nitrobenzoyl chloride の合成

(i) 3-methoxy-4-ethoxy-benzaldehyde

Vanilline 5g を計算量の 10% 苛性カリに溶解し、この黄褐色を呈した溶液を 65～70° に保ち振盪しながら 2 時間を要してジエチル硫酸 4.5g を少量づつ加える。殆んど加え終るとき液は褐色透明になり、下に油層の析出をみる。これにアルカリを加えると液は混濁する。アルカリ性に保ちながら更に 2 時間振盪した後、放置すると比較的大きい淡褐色の結晶が析出する。 収量 5.6g, 収率 94%

これをアルコールより再結晶すると mp 62～64° の無色針状晶となる。文献値と一致する。

(ii) 3-methoxy-4-ethoxy-benzoic acid

Ethylvanilline 7.6g を水 150ml に懸濁させ、水浴上 70～80° で攪拌しながら、1 時間 5% 過マンガン酸カリウム水溶液 190ml を加え、更に 2 時間攪拌を続けた後、熱時ろ過、ろ液を塩酸々性にすると直ちに白色沈澱が析出する。これをろ別すると粗製品 8g を得る。収率 95%

この酸をアルコールより再結晶すると無色針状晶 mp 193～194° となる。文献値と一致する。

(iii) 4-Ethoxy-3-methoxy-2-nitrobenzoic acid

4-Ethoxy-3-methoxy-benzoic acid 7.5g を氷冷、攪拌しながら濃硝酸 32ml を滴下する。更に 1 時間 20～30° で攪拌をつづけた後、反応液を氷中に投入し、析出した黄色沈澱をろ別して、飽和重曹水にとかし、不溶物 (2g) を除く。 水溶液は塩酸で酸性にするとき 4-Ethoxy-5-methoxy-2-nitrobenzoic acid 5.2g を得る。こ

れをメタノールより再結晶すれば mp 172～174° の淡黄色針状晶となる。 収率 57%

$C_{10}H_{11}O_6N$

計算値	C	49.79	H	4.60	N	5.81
実験値	C	50.01	H	4.59	N	5.63

重曹溶液に不溶の中性物質はアルコールより再結晶し、mp 143～145° の黄色鱗片状晶となる。これは 1-Ethoxy-2-methoxy-3,5-dinitrobenzene である。

$C_9H_{10}O_6N_2$

計算値	C	44.63	H	4.14	N	11.57
実験値	C	45.01	H	4.10	N	11.24

(iv) 4-Ethoxy-5-methoxy-2-nitrobenzoyl chloride

3-methoxy-4-ethoxy-6-nitrobenzoic acid 1.7g を過剰の Thionylchloride に加え、溶解するまで放置し溶解後過剰の Thionylchloride を減圧留去すると 4-Ethoxy-5-methoxy-2-nitrobenzoyl chloride を得る。 このまゝ次の反応に用いる。

(2) 6-Ethoxy-7-methoxy-pyrrolino (3', 2', 1'-1, 10a, 10) phenanthridone の合成

(i) 2,3-Dihydro-1-(4-ethoxy-5-methoxy-2-nitrobenzoyl) indole

2,3-Dihydroindole 0.75g とピリジン 5ml をクロロホルム 15ml に溶解し、これに 4-Ethoxy-5-methoxy-2-nitrobenzoic acid 1.7g より製した chloride をクロロホルム 10ml に溶解した溶液を攪拌しながら30分で滴下し、その後2時間水浴上で加熱する。一夜放置し、このクロロホルム溶液を5%塩酸及び5%苛性ソーダで洗い、乾燥後溶媒を留去すると固型残渣 1.7g を得る。これをメタノールから再結晶すると黄色針状晶 mp 167～168° の

2,3-Dihydro-1-(4-ethoxy-5-methoxy-2-nitrobenzoyl) indole を得る。

$C_{18}H_{18}O_5N_2$

計算値	C	63.15	H	5.30	N	8.18
実験値	C	63.36	H	5.56	N	8.11

(ii) 2,3-Dihydro-1-(2-amino-4-ethoxy-5-methoxy benzoyl) indole

上記の 2,3-Dihydro-1-(4-ethoxy-5-methoxy-2-methoxy-2-nitrobenzoyl) indole 1.65g を酢酸エチル 30 ml に溶解し、Pd-C (0.6g 1:5) の存在で接触還元を行う。

水素の吸收が終つて後、溶液をろ過し、溶媒を減圧で留去し、その残分を5%塩酸に溶解し、エーテルで洗滌後、炭酸ソーダでアルカリ性にし、クロロホルムで抽出する。この溶液を乾燥後、溶媒を留去すると残分1.3g を得る。エタノールから再結晶し 2,3-Dihydro-1-(2-amino-4-ethoxy-5-methoxy benzoyl) indole のプリズム晶 mp 137~138° を得る。

$C_{18}H_{20}O_3N_2$

計算値	C	69.21	H	6.44	N	8.97
実験値	C	69.09	H	6.33	N	9.10

(iii) Pschorr 閉環反応

上記 2,3-Dihydro-1-(2-amino-4-ethoxy-5-methoxy benzoyl) indole 0.5g を5%硫酸 35 ml メタノール 10 ml に溶解し、0~5° に氷冷しながら 5% 亜硝酸ソーダ 10 ml を加えてジアゾ化を行う。室温に1時間放置した後、75~80° に温度を上昇せしめて2時間加熱する。更に1時間 100° に保つ。次第に油状物質が析出する。冷後これをクロロホルムで抽出し、クロロホルム溶液を5%苛性ソーダ及び水で洗い、乾燥後溶媒を留去すると

油分 0.42g を得る。これをクロロホルムにとかしアルミナクロマトを行う。クロロホルムで展開し、初めに溶出する 260 mg の油分にアルコールを加えると結晶化する。これは 1-(4-Ethoxy-3-methoxy benzoyl) indole である。アルコールより再結晶すると mp 113～114° のプリズム晶となる。

$C_{18}H_{17}O_3N$

計算値	C	73.20	H	5.80	N	4.74
実験値	C	73.22	H	5.80	N	4.74

UV λmax mμ (logε) 250 (4.31) 305 (4.13)

上記の 1-(4-Ethoxy-3-methoxy benzoyl) indole 20 mg を 5% 苛性ソーダと水浴上 1 時間加熱、加水分解を行う。その結果 4-Ethoxy-3-methoxy-benzoic acid mp 193～194° と Indole (Picrate mp 159～160°) を得る。夫々標品と混融するも融点降下せず、同一物であることを確認した。

続いて同様クロロホルムでクロマトを展開し、40 mg の 6-Ethoxy-7-methoxy pyrrolino (3', 2', 1'-1, 10a, 10) phenanthridone を得る。メタノールを滴加すれば結晶化し、mp 152～153° の絹糸状結晶となり、これを更に昇華により精製し、メタノールで再結晶すると mp 176～177° の針状晶となる。

$C_{18}H_{17}O_3N$

計算値	C	73.20	H	5.80	N	4.74
実験値	C	72.91	H	5.90	N	4.86

UV λmax mμ (logε) 250 (4.58), 271 (4.35), 325 (3.81), 340 (3.88)

〔norpluviine の構造〕

〔I〕norpluviine の分離及び性質

(1) norpluviine の分離

粗アルカロイドのクロロホルム溶液を2%苛性ソーダ水溶液で振盪、抽出し、水槽を分離し、これに炭酸アンモンを加えてアンモニア性にすると塩基が遊離する。これをクロロホルムで抽出し、溶媒を留去し、これに少量のメタノールを加え数週間室温に放置すると結晶が析出する。これをろ過し、集めると norpluviine の粗結晶を得る。

(2) Norpluviine の性質

上記粗結晶をエタノールより再結晶すれば無色プリズム晶となり、水より再結晶すると無色針状晶となる。 mp 274～275° (decomp)

$C_{16}H_{19}O_3N$

計算値	C	70.31	H	7.01	N	5.13	OCH_3	11.35
実験値	C	70.21	H	6.82	N	5.38	OCH_3	11.78

$[\alpha]_D$: −160° (C = 0.15 MeOH)

〔II〕O-Methyl norpluviine

norpluviine 60 mg をメタノール 25 ml に溶解し、ジアゾメタンのエーテル溶液の過剰を加え室温に放置する。2日後、溶媒を濃縮し、更にジアゾメタンのエーテル溶液を加える。24時間放置した後、溶媒を留去し、残分をクロロホルムに溶解する。それを苛性ソーダ水溶液で洗い、乾燥し、アルミナの層を通す。溶出液を濃縮、留去すると 35 mg の残分を得る。これをアルコールから再結晶すれば mp 225～226° のプリズム晶となる。

この結晶を Pluviine の標品と混融するも融点降下せず、

同一物質であることが確認された。

$C_{17}H_{21}O_3N$

計算値　C　71.05　H　7.37

実験値　C　70.88　H　7.26

$[\alpha]_D$：−181°（C＝0.3　EtOH）

(III) Anhydro-O-ethyl norpluviinone

(1) O-Ethyl norpluviine

norpluviine 100 mg をメタノール 30 ml に溶解し、過剰のジアゾエタンのエーテル溶液を加え室温に放置する。2日後、溶媒を濃縮しジアゾエタンのエーテル溶液を更に加え、24時間放置した後、溶媒を留去する。未反応のフェノール性物質を苛性アルカリで除き、クロロホルム溶媒でアルミナの層を通し精製し、73 mg の O-Ethyl norpluviine を得る。これをアセトンから再結晶すれば mp 148〜149° のプリズム晶となる。

$C_{18}H_{23}O_3N$

計算値　C　71.73　H　7.69　N 4.65　$OCH_3+OC_2H_5$ 25.24

実験値　C　71.45　H　7.66　N 4.68　$OCH_3+OC_2H_5$ 25.26

$[\alpha]_D$：−186°（C＝0.28　EtOH）

(2) O-Acetyl-O-ethyl norpluviine

O-Ethyl norpluviine 50 mg を無水酢酸 2 ml と共に水浴上3時間加熱した後、過剰の無水酢酸を減圧で留去し、残分を 5% 塩酸 10 ml にとり、これをアンモニア水でアルカリ性にした後エーテルで抽出する。この際、エーテルに不溶の物質 5 mg をろ別する。エーテル抽出液から O-Acetyl-O-ethyl norpluviine 40 mg を得る。これをエーテルより再結晶すれば mp 185〜186° の針状晶となる。

$C_{20}H_{25}O_4N$

計算値　C 69.95　H 7.33　N 4.08

実験値　C 69.60　H 7.25　N 4.34

$[\alpha]_D$: −133°　(C=0.3　EtOH)

(3) Anhydro-dehydro-O-ethyl norpluviinium 塩

O-Acetyl-O-ethyl norpluviine 55mg を無水酢酸2ml とともに、130～140°で3時間加熱した後、過剰の無水酢酸を減圧で留去し、残査に水 15ml を加え、アンモニア水を加えてアルカリ性にし、沈澱物をクロロホルムで抽出する。溶媒を留出し、その残分をエーテルで洗い、エーテル溶液より O-Acetyl-O-ethyl norpluviine 11mg を回収する。エーテル不溶の物質（15mg）は Anhydro-dehydro-O-ethyl norpluviinium 塩と推定され、直ちに次の反応に利用する。

(4) Anhydro-dehydro-O-ethyl norpluviinone

上記 Anhydro-dehydro-O-ethyl norpluviinium 塩 15mg を 50% エタノール 10ml に溶解し、赤血塩 50mg 苛性カリ 25mg とともに水浴上で3時間加熱する。冷後、クロロホルムで抽出し、ついで溶媒を留去すれば残分 5mg を得る。これを減圧蒸留し、180～220°（浴温）/0.1mm で留去する留分をエタノールから再結晶すれば mp 226～228° の針状晶となる。

UV λmax mμ (log ε) 250 (4.73), 270 (4.47), 325 (3.90), 340 (3.96)

この物質は 7-Ethoxy-6-methoxy pyrrolino (3', 2', 1'-1, 10a, 10) phenanthridone と混融の結果、融点降下せず、また赤外部吸収スペクトルも一致し、同一物であることが確認された。

〔Demethyl homolycorine の構造〕

〔I〕 Demethyl homolycorine の分離及び性質

(1) Demethyl homolycorine の分離

norpluviine を分離した母液を濃縮し、これに酢酸エチル 100 ml を加えて水浴上に加熱した後酢酸エチル溶液を 50 ml に濃縮し、アルミナクロマトを行う。酢酸エチルで展開し、溶出した液を濃縮すると残分 2.5 g を得る。それに酢酸エチルを加え、放置すると無色針状晶として Demethyl homolycorine 300 mg を得る。尚クロマトを更にアセトン、クロロホルム及びアルコールで展開するも、溶出される物質は結晶化させる事が出来なかつた。

(2) Demethyl homolycorine

上記 Demethyl homolycorine の粗結晶を酢酸エチル或は熱湯より再結晶すれば mp 213～214° の無色針状晶となる。

$C_{17}H_{19}O_4N$

計算値	C 67.76	H 6.36	N 4.65	OCH_3 10.29	
実験値	C 67.75	H 6.18	N 4.61	OCH_3 10.52	

$[\alpha]_D$: + 96.4° (C = 0.28 · $CHCl_3$)

U.V λmax mμ (log ε) 229 (4.32), 269 (3.88), 307 (3.73)

I R ν_{OH} 3.05 μ $\nu_{C=O}$ 5.88 μ

〔II〕 O-methyl-demethyl homolycorine

Demethyl homolycorine 100 mg をメタノール 15 ml に溶解し、過剰のジアゾメタンのエーテル溶液を加え、24 時間放置する。溶媒を留去し、残分をクロロホルムに再び溶解し、2% 苛性ソーダで未反応物質を除き、抽出液を乾燥後、溶媒を留去すると残分 95 mg を得る。これをメタノールより再結晶すると mp 174～175° の針状晶となり、Homolycorine と混融する

も融点降下せず、同一物質であることを確認した。

$C_{18}H_{21}O_4N$

計算値　C 68.55　H 6.71　N 4.44

実験値　C 68.24　H 6.58　N 4.39

$[\alpha]_D$: +94.1°　(C = 0.51, $CHCl_3$)

UV　λ_{max} mμ (log ε) 225 (4.36), 269 (3.97), 303 (3.79),

IR　$\nu_{C=O}$　5.82 μ

〔III〕 O-Ethyl demethylhomolycorine より Anhydrodehydro O-ethyl norpluviinone の生成

(1) O-Ethyl demethylhomolycorine

Demethylhomolycorine 200 mg をメタノール 10 ml に溶解し、過剰のジアゾエタンのエーテル溶液を加え、24時間室温に放置する。後溶媒を留去し、残分を再びクロロホルムに溶解し、2% 苛性ソーダで未反応のフェノール性物質を除き、乾燥後溶媒を留去すると残分 170 mg を得る。酢酸エチル－エーテル混液から再結晶し、無色針状晶 mp 203～204° をうる。

$C_{19}H_{23}O_4N$

計算値　C 69.28　H 7.04　N 4.25

実験値　C 68.81　H 6.85　N 4.32

$[\alpha]_D$: +95.2°　(c = 0.2　$CHCl_3$)

(2) Tetrahydro-O-ethyldemethylhomolycorine

O-Ethyldemethylhomolycorine 300 mg を Tetrahydrofuran 8 ml に溶解し、$LiAlH_4$ 200 mg とともに水浴上で4時間加熱する。冷後、$LiAlH_4$ の過剰を水数滴を加えて分解した後、沈澱物をろ別し Tetrahydrofuran でよく洗滌し、洗滌液をろ液と合し、溶媒を留去すると残分 280 mg を得る。アセトンより再結晶すれば mp 195～196° の無色プ

リズム晶となる。

$C_{19}H_{27}O_4N$

計算値	C	68.44	H	8.16	N	4.20
実験値	C	68.14	H	7.91	N	4.34

(3) Tetrahydro-O-ethyldemethylhomolycorine より 7-Ethoxy-6-methoxy-pyrrolino (3', 2', 1'-1, 10a, 10) phenanthridone の生成

上記生成物 200mg と Toluen-P-sulphonyl-chloride 180mg をピリジン 10ml に溶解し、一夜室温に放置した後、水浴上で一時間加熱する。ピリジンを減圧で留去し、残分を水 10ml にとり、水溶液をエーテルで洗滌後アルカリで処理した I.R.A 400 のイオン交換樹脂の層を通す。溶出液にリトマスで酸性を呈するまでヨード水素酸を加えるとヨード水素酸塩が析出し、懸濁する。この溶液を加温し、沈澱を溶解し、不溶物を除き減圧で水を留去するも残分は結晶化せず。そこで残分を水 10ml に溶解し、塩化銀でクロリドとし、ろ液を減圧で濃縮し得られた残分 50mg を乾留し、180～240°(浴温)/0.01mm で蒸留する蒸留物 20mg をアルミナクロマトを行い、クロロホルムで展開する。最初の溶出物を再蒸留し、更にその蒸留物をエタノールから再結晶すれば mp 94～96° の結晶を得る。

U.V λmax mμ (log ε) 223 (4.56) 344 (4.07)

このものは Anhydrodehydro-O-ethyl-norpluviine であると考えられる。

続いて上記のクロマトを更にクロロホルムで溶出すると 7-Ethoxy-6-methoxypyrrolino (3', 2', 1'-1, 10a, 10) Phenanthridone が得られる。即ちこれは 180～210° (浴温)/0.01mm で蒸留し、蒸留物をメタノールから再結晶すると mp 226～228° の針状晶となる。この紫外部及び赤外部吸収スペクトルは標品のそれと一致し、また標品と混融の結

果も融点は降下せず、同一物質であることを確認した。

UV　λmax mμ (log ε) 250 (4.60), 271 (4.38)
325 (3.80), 340 (3.85)

参　考　文　献

1) 森島：　東京医学雑誌　9　505　(1895)
　　薬誌　16　131　(1896)
2) 近藤、富村、石渡、：　薬誌　52　433　(1932)
3) 上尾、矢島、八谷、田中、辰巳：
　　第73回日本薬学会年会講演報告　(1953)
4) H.G, Boit, H. Ehmke, S. Uyeo, H. Yajima:
　　Ber. 90　363　(1957)
5) S. Uyeo, H. Yajima : J. Chem. Soc. 1959 172.
6) 近藤、富村、：　薬誌　48　223　(1928)
7) G.A. Greathouse, N.E. Rigler. : Am. J. Botany 28　702　(1941)
8) H. Kondo, S. Uyeo, : Ber. 68　1756　(1935)
9) H.M. Fales, L.D. Giuffrida W.C. Wildman, :
　　J. Am. Chem. Soc. 78　4145　(1956)
10) H. Kondo, K. Takeda, K. Kotera : Am. Rept. ITSUU 5 66 (1954)
11) L.G. Humber, H. Kondo, K. Kotera, S. Takagi, K. Takeda,
　　W.I. Taylor, B.R. Thomas, Y. Tsuda, K. Tsukamoto, S. Uyeo,
　　H. Yajima, N. Yanaihara, : J. Chem. Soc. 1954. 4622.
12) 上尾、矢内原、塚本、津田、：
　　昭和29年 第4回日本薬学会近畿支部総会講演　(1954)
13) R. Pschorr, W. Stöhrer, : Ber. 35　4393　(1902)
14) 菅沢、：　薬誌　58　139　(1938)
15) P.L. Julian, H.C. Printy, : J. Am. chem. Soc. 71 3206 (1949)
16) F. Tiemann, : Ber. 8　1127　(1875)
17) 近藤平三郎　"アルカロイド研究の回顧"
　　上尾庄次郎、―ひがんばなアルカロイド―　165　(1953)
18) H.G. Boit, H. Ehmke, : Ber. 89　163　(1956)
19) H.M. Fales, E.W. Warnhoff. W.C. Wildman, :
　　J. Am. chem. Soc. 77　5885　(1955)

20) T. Kitagawa, W.I. Taylor, S. Uyeo, H. Yajima, :
J. Chem. Soc. 1955. 1066.
21) S. Uyeo, H. Yajima, : J. Chem. Soc. 1955. 3392.
22) 上尾、矢島、横山、: 日本薬学会総会講演 (1957)