



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	結 言	(1)
第 二 章	<i>Pseudolycorine</i> の構造	(3)
第 一 節	従来の <i>Pseudolycorine</i> の研究	(3)
第 二 節	<i>Pseudolycorine</i> の分離及び性質	(4)
第 三 節	Wildman S の methyl <i>pseudolycorine</i> に関する研究	(7)
第 四 節	<i>Pseudolycorine</i> より Anhydro-O-ethyl- <i>pseudolycorinone</i> 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	<i>Norpluviine</i> の構造	(21)
第 一 節	従来の <i>Norpluviine</i> に関する研究	(21)
第 二 節	<i>Norpluviine</i> の分離及び性質	(21)
第 三 節	<i>Norpluviine</i> と <i>pluviine</i> の関連性及び <i>pluviine</i> の構造研究	(24)

第四節	Anhydrodehydro-O-ethyl-norpluvionone の生成及び norpluvionine 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 pluvionine の構造上の関連性 (34)
第三節	O-Ethyl demethyl homolycorine より Anhydrodehydro-O-ethyl-norpluvionone の生成 (36)
第四節	Demethyl homolycorine, Pseudolycorine 及び norpluvionine のフェノール性水酸基の 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-nitro benzoyl chloride
の合成 (46)
- (i) 3-Hydroxy-4-methoxy-6-nitro benzaldehyde (46)
- (ii) 3-Ethoxy-4-methoxy-6-nitro benzaldehyde (47)
- (iii) 5-Ethoxy-4-methoxy-2-nitro benzoic acid (47)
- (iv) 5-Ethoxy-4-methoxy-2-nitro benzoyl 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-pyrrolino (3',2',1'-1,10a,10)-
phenanthridone の合成 (50)
- (i) 2,3-Dihydro-1-(5-ethoxy-4-methoxy-2-nitro-
benzoyl) indole (50)
- (ii) 2,3-Dihydro-1-(2-amino-5-ethoxy-4-methoxy-
benzoyl) indole (50)
- (iii) Pschorr 閉環反応 (51)
- (IV) 6-Ethoxy-7-methoxy-pyrrolino (3',2',1'-1,10a,10)-
phenanthridone の合成 (52)
- (1) 4-Ethoxy-5-methoxy-2-nitro benzoyl 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) Pscherr 閉環反応 (54)

[Norplurviine の構造]

[I] norplurviine の分離及び性質 (56)

(1) norplurviine の分離 (56)

(2) norplurviine の性質 (56)

[II] O-methyl-norplurviine (56)

[III] Anhydro-O-ethyl norplurviinone (57)

(1) O-Ethyl norplurviine (57)

(2) O-Acetyl-O-ethyl norplurviine (57)

(3) Anhydrodehydro-O-ethyl norplurviinium 塩 (58)

(4) Anhydrodehydro-O-ethyl norplurviinone (58)

[Demethyl-homohycoline の構造]

[I] Demethyl homohycoline の分離及び性質 (59)

(1) Demethyl homohycoline の分離 (59)

(2) Demethyl homohycoline (59)

[II] O-methyl demethyl homohycoline (59)

[III] O-Ethyl demethyl homohycoline より Anhydrodehydro-O-ethyl-norplurviinone の生成 (60)

(1) O-Ethyl demethyl homohycoline (60)

- (2) Tetrahydro-0-ethyl demethyl homolycorine.....(60)
- (3) Tetrahydro-0-ethyl-demethyl homolycorine
 より 7-Ethoxy-6-methoxy pyrrolino (3',2',1'-1,
 10a, 10) phenanthridone の生成.....(61)

第一章 結 言

明治28年森島庫太博士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。

即ち森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2年以來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鋒先はまことに鋭く、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、不幸にしてオニタマ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。終戦以來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内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対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。

この間着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ェ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、ここに既知のフェノール塩基、即ち *pseudolycorine*, *Norpluvaine*, 及び新塩基 *Demethylhomolycorine* の化学構造式を提出することが出来るようになった。

この中 *Pseudolycorine* は 1932 年近藤、畠村、石渡²⁾ によつて発見されたフェノール塩基¹⁾ 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つたため、たまたま著者はその後 10 余年を全て本塩基の構造研究を行う機会を得たのである。

Korpluvine 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つたものである。その後上尾、矢島³⁾ によつて独立して発見されたフェ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 *pluvine*⁴⁾ との関係が明らかとなるに至つて、

Korpluvine と改名されて現在に至つてゐる。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 *Demetilhomolycorine*⁵⁾ は著者により発見されたフェノール塩基である。本塩基は研究の結果 *Homolycorine* との関連性が明らかになつ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ェノール塩基の構造を明らかにすることの出来たのは、諸先輩によつて多年にわたる積みかさねられて来た研究成果を土台としてはじめてなし得たのであつて深く感謝するところである。

第二章 *Pseudolycorine* の構造

一節 従来 の *Pseudolycorine* の研究

1932年近藤、畠村、石渡²⁾はヒガンバナより $mp\ 245^{\circ}(decomp)$, $[\alpha]_D^{25}:-41.53$ (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*⁴⁾ 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 Greathouse, Rigler³⁾ 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、畠村、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。

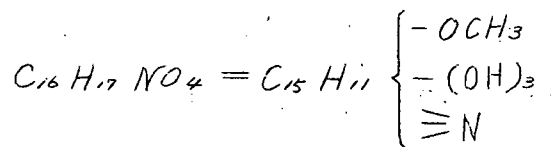
pseudolycorine は熱湯に稍溶け、冷時結晶を析出する。アルコールに易溶、アセトンに可溶、クロロホルム、エーテル、ベンゾールに僅かに溶け、石油エーテルには不溶であるとした。希塩酸には容易に溶け塩酸塩をつくり、苛性アルカリとはフェノラートを作る。

過クロル鉄により赤褐色に着色する。

Liebermann 氏反応は陰性、窒素はオ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、Gaebbel 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 $mp\ 272^{\circ}(decomp)$ 、白金塩 $mp\ 290^{\circ}$ 、

methiodide $mp\ 150^{\circ}$ が記載されている。また無水酢酸と作用し、*Triacetyl* 誘導体 $mp\ 98^{\circ}\sim 101^{\circ}$ (塩酸塩 $mp\ 272^{\circ}(decomp)$) 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。



尚その後上尾は *Lycorine* の亜鉛汞蒸留めによつて *phenanthridine* を得た至驗にかんがみ、*Pseudolycorine* にも同様の反応を行つて同じく *Phenanthridine* が得られる事を証明した。⁵⁾

この事實は *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概次の通りである。

先ずヒガンバナの鱗茎を粉碎し、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3別し、3液に炭酸ナトリウムの粉末をもはや泥濘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* をろ過したクロロホルム層を長時間放置すると *pseudolycorine* が器壁に黃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 $247 \sim 248^\circ$ (文献: mp 245° ²⁾) の結晶を得る。その旋光度は $[\alpha]_D: -62^\circ$ ($C=1.2$ EtOH) (文献 = $[\alpha]_D^{25}: -41.53^\circ$ 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磷酸で5時間 100° で真空乾燥すると mp $240 \sim 242^\circ$ 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ェ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、Herzig meyer 法による $N-CH_3$ 基、Kuhn-Roth 法による $C-CH_3$ 基の定量はともに陰性である。更に Gaebel 氏及施も陰性である。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個のス重結合が存在する。

本塩基の赤外部吸収スペクトルには $5 \sim 6\mu$ に吸収がなく、従つ

で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 $mp\ 266^{\circ} (decomp)$ (文献: $mp\ 272^{\circ} (decomp)^{21})$ 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 $mp\ 250 \sim 252^{\circ} (decomp)$ (文献: $mp\ 150^{\circ} (decomp)^{21})$ として得られ、これは $C_{16}H_{18}O_4N \cdot CH_3I$ 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 $mp\ 204 \sim 205^{\circ}$ (文献: $mp\ 98 \sim 101^{\circ 21})$ 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二種存在し、水酸基による吸収は消失している、更に $6.0\mu - 6.3\mu$ 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 pseudoglycorine* のエーテル溶液に乾燥塩酸ガスを通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 $mp\ 251^{\circ}$ (文献: $mp\ 271^{\circ 21})$ の針状晶で $C_{22}H_{25}O_7N \cdot HCl \cdot 3H_2O$ に相当する。

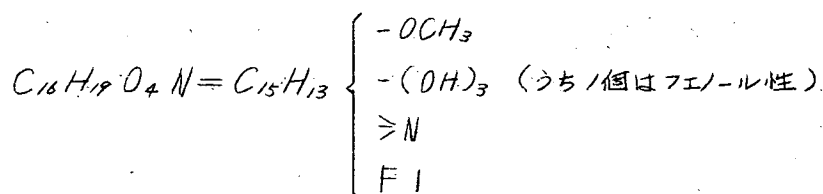
Pseudoglycorine をジアゾメタンでメチル化すると *O-methylpseudoglycorine* $mp\ 241^{\circ} (decomp)$ を得る。

分析の結果 $C_{17}H_{21}O_4N$ に相当し、Zeisel 法による $O-CH_3$ 基定量は二個の $O-CH_3$ 基の存在を示す。この *O-methylpseudoglycorine* 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。

従つて *pseudoglycorine* 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。この他の二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 *pseudoglycorine* 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。



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 $mp\ 234 \sim 242^\circ$ (decomp), $[\alpha]_D^{25} -40^\circ$ ($C=0.21$, dimethylformamide), $UV\ \lambda_{max}\ 285\ m\mu$ 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 OCH_3 基が存在し、その赤外部吸収スペクトルは $10.7\ \mu$ 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 ($mp\ 174 \sim 175^\circ$) をつくり、その赤外部吸収スペクトルは $5.75\ \mu$ に幅広い吸収を有するが、本品が塩基性を有し、且つ $6.0 \sim 6.3\ \mu$ 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、したがって原塩基は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は体となるので1個の不飽和結合の存在が推定された。

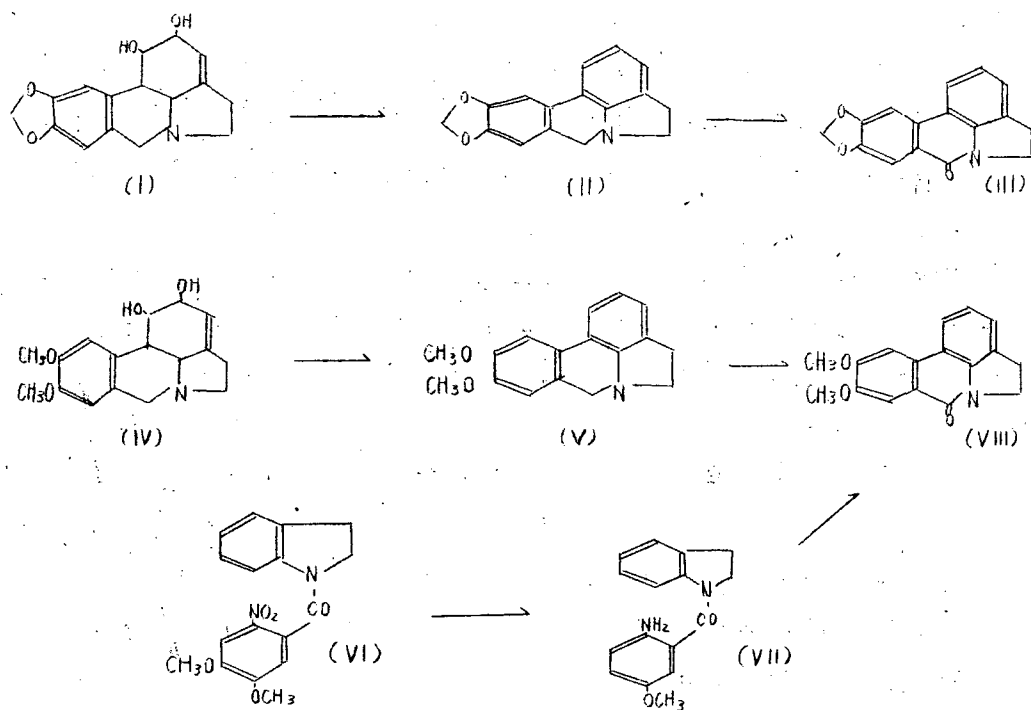
またこの新塩基の赤外部吸収スペクトルが *Lycorine* のそれとかなりよく類似していることから、*Lycorine* と同様な骨格を有しているのではないかと推定した。

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 *methyl pseudolycorine* 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、 $C_{17}H_{17}O_2N$ の組成を有する物質を得た。この物質は *Lycorine* (I) より導いた *Anhydro-Lycorine* (II) と全く一致する紫外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 *Anhydromethyl pseudolycorine* (V) であると推定した。

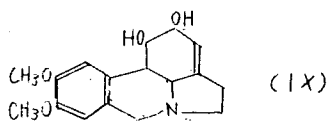
この物質は *Anhydrolycorine* の場合⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾ と同様に空気酸化により *Anhydromethyl pseudolycorinone* (VIII) に移行するのである。



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。

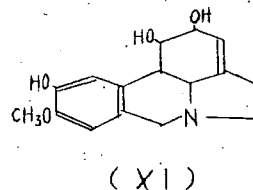
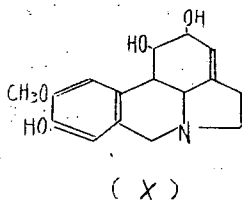
更に *methylpseudolycorine* は過ヨード酸を消費することからそのス個のアルコール性水酸基は *Lycorine* と同様にグリコール型であると推定し、二重結合についても *Lycorine* と同位置であることを論じた。

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。



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。



元素着看の手許に残されていた *pseudolycorine* の量は僅少であり、また新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、今や着看に残された問題はフェノール性水酸

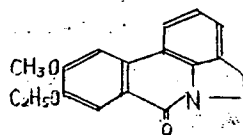
基の位置の決定のみとなつたので、この目的を達するため *lycorine* の構造研究において行われた反応のうちでもつとも確実で且つ少量で実施しうる分解反応を試み、一方その分解生成物を合成することによつて目的を達せんと試みたのである。

この目的に対し着者は *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ーテル化を行つた。*O-Ethyl pseudolycorine* は $mp\ 242^{\circ} (decomp)$ ($[\alpha]_D^{25}:-68.6^{\circ} (C=0.35\ EtOH)$) のプリズム晶である。

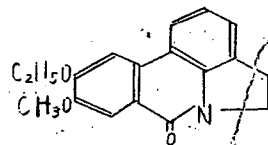
この *O-Ethyl pseudolycorine* を水浴上/時間乾燥化燐とともに加熱した後、反応物を直ちに氷水に投入し、沃度カリの飽和水溶液を加えるならば、そこに *Iodide* の沈澱が生ずる。この沈澱が *O-Ethyl pseudolycorine* の C 環が *Anhydro* 化された *Anhydro-O-ethyl pseudolycorinium iodide* であることは *Anhydro-lycorinium iodide* における経験からも疑いないところである。

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 $mp\ 175 \sim 177^{\circ}$ 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 $\lambda_{max}\ m\mu (log\epsilon)$, 250 (4.58), 271 (4.35), 325 (3.81), 340 (2.88) 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、これはた *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-ethyl pseudolycorinone* 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。



(10)



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

phenanthridone の合成

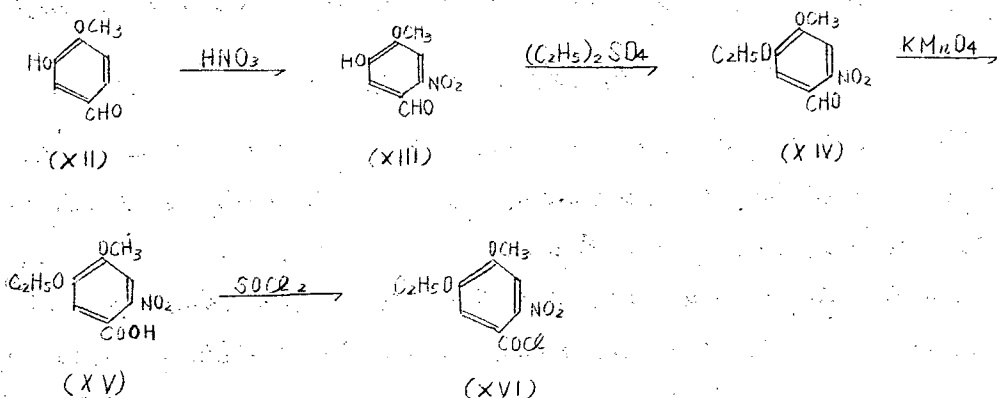
前述の如く着者は pseudolycorine をジアゾエタンでエテル化して O-Ethyl pseudolycorine とし、これを Anhydro-O-ethyl-pseudolycorinone に誘導した。

しかるにこの化合物に対しては 7-Ethoxy-6-methoxy-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。よつて着者はこの二種の化合物の合成を行つたのである。pyrrolinophenanthridine 系化合物の合成にはさきに着者が 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 より導かれた 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。

よつて着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至路で行つた。



即ち pschorr ら¹²⁾の方法に従い、Isovanilline (XII) とアセトンに溶解し、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-nitro isovanilline 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-nitro isovanilline であり、

2-nitro isovanilline はこの弱アルカリ性の溶液中に溶解して析出しない。かくして分離した 6-nitro isovanilline 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-nitro benzaldehyde (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。

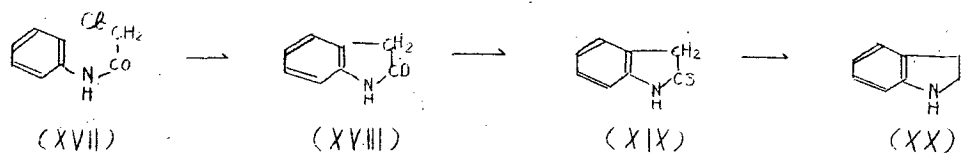
これはアルデヒド基がカルボン酸基に酸化された 5-Ethoxy-4-methoxy-2-nitrobenzoic acid (XV) mp 215~216° である。

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-nitrobenzoyl 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着目は次のような方法¹⁴⁾

に従いこれを合成した。



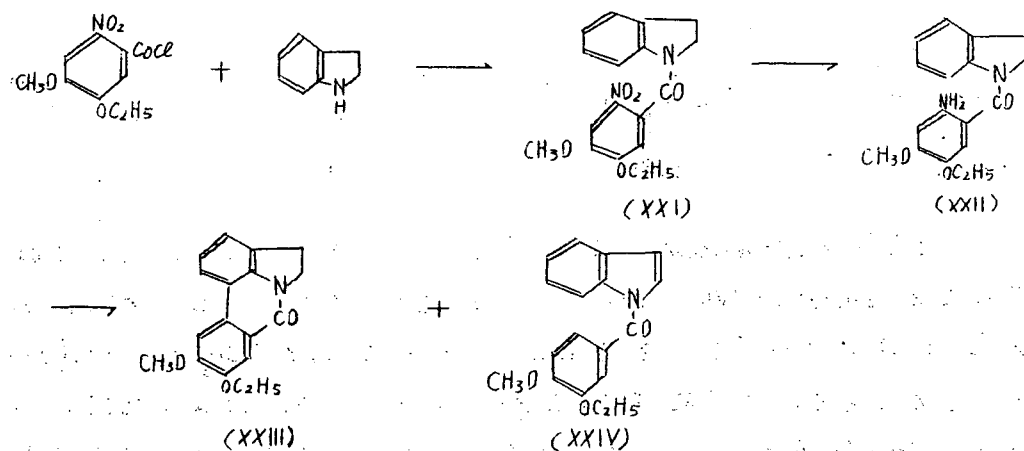
即ち chloroacetanilide (XVII) を過剰の塩化アルミと 225° 付近に加熱して oxindole (XVIII) とし、これを P_2S_5 と処理すると Thioxindole (XIX) を得る。これを電解還元にして 2,3-Dihydroindole (XX) としたのである。この時 Thioxindole を Raney Ni により脱硫し、2,3-Dihydroindole とする方法も試みたのであるがその収率が悪く (20%) 実用にならなかった。また oxindole を $LiAlH_4$ により直接 2,3-Dihydroindole に還元する方法¹⁵⁾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

3). 7-Ethoxy-6-methoxy-pyrrolino (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 *Pechorr* 閉環反応を試みた。
 即ち *Amino-Amide* を 5% 硫酸に溶解し、ジアジ化を行うと次
 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、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 (λ_{max} $m\mu$ ($\log \epsilon$))
 250 (4.37), 305 (4.15) から 1-(3-ethoxy-4-methoxybenzoyl)
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なる物質が得られた。これを 180~210°
 (浴温) / 0.1 mm で真空蒸留して精製し、その蒸留物をメタ
 ノールエリ再結晶すると 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 λ_{max} $m\mu$ ($\log \epsilon$) 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 *Arkydro-o-ethyl-pseudolycorinone* mp 176~177° のそれ

とほぼ一致するが、その赤外吸収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、これは全く異な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)

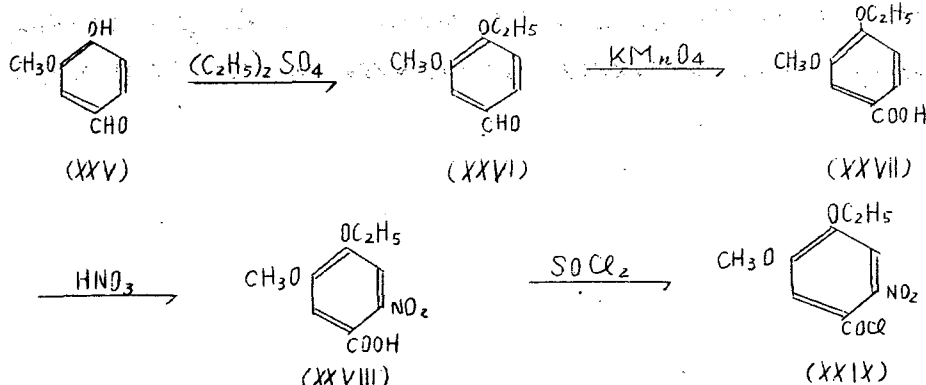
Phenanthridone の合成

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なったものであることがわかったのだから、このは 6-Ethoxy-7-methoxy-pyrrolino (3',2',1'-1,10a,10) phenanthridone の合成のみとなつた。そこで著者は本活の合成を前節に述べたほぼ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 と結合せしめ、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-nitrobenzoyl chloride の合成を行つた。



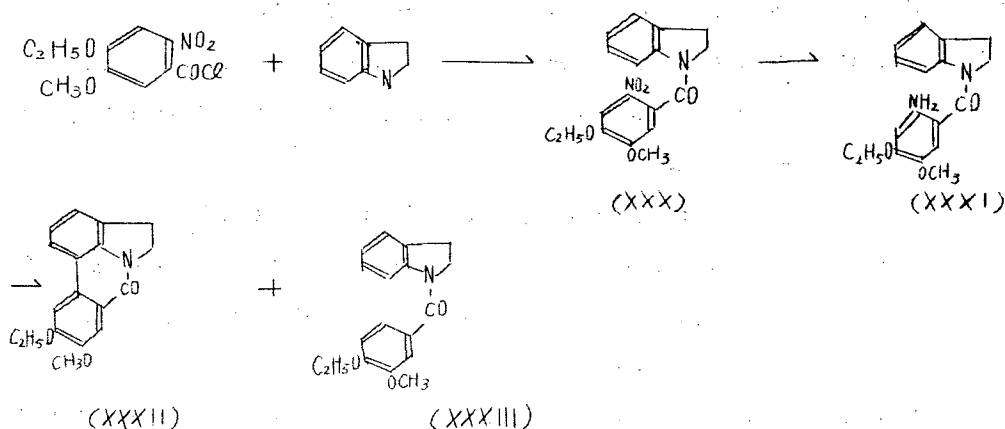
即ち Vanilline (XXV) をジエチル硫酸でエテル化し、Ethylvanilline (XXVI) ¹⁶⁾ mp 64~65° とし、これを過マンガン酸カリで酸化すると定量的に O-Ethylvanillinic acid (XXVII) mp 193~194° を得る。ついでこの O-Ethylvanillinic acid ¹⁶⁾ を発煙硝酸でニトロ化して、4-Ethoxy-5-methoxy-2-nitrobenzoic acid (XXVIII) とする。本品は mp 172~174° の黄色針状晶である。この際同時に重曹水に不溶の mp 143~145° の物質が少量副生する。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

オ五節 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 *amino-amide* 体の *pachort* 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溶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。

また紫外部吸収スペクトルは $\lambda_{max} m\mu (\log E)$ 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項と異なる物質が得られる。この物質は一度高真空にて昇華せしめた後、メタノールで再結晶すると *mp* 126~127° 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、その紫外部吸収スペクトルは $\lambda_{max} m\mu (\log E)$ 250 (4.58), 271 (4.35), 325 (3.81), 340 (3.88) で *phenanthridone* 特有の吸収を示し、また赤外部吸収スペクトル

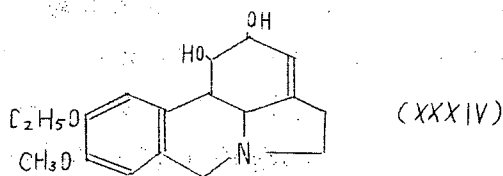
では 6.05μ に吸収があり、lactam の存在を示す。

これらの事実から本品は 6-Ethoxy-7-methoxypyrrolino (3,2,1'-1,10a,10) phenantheridone (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-ethyl pseudolycorinone mp $175\sim 177^\circ$ 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。

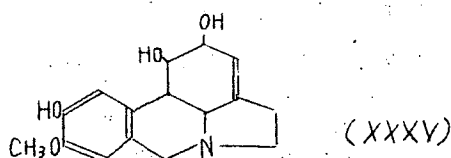
よって Anhydro-O-ethyl pseudolycorinone は (XXXIV) にてあらわされる事が明らかとなつたのである。

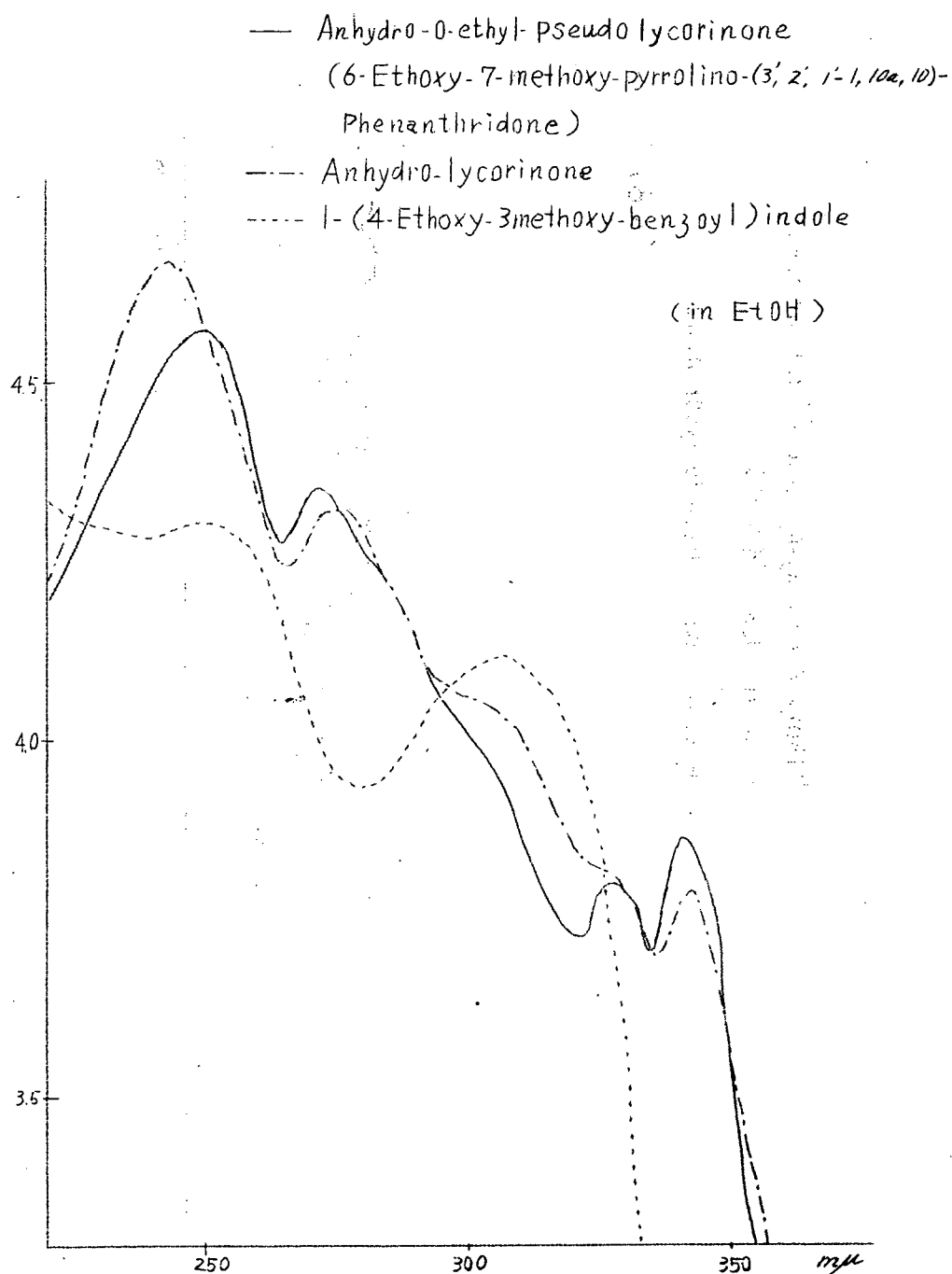
以上のべた善君の研究と methyl pseudolycorine に対して行われた構造研究の成績を基礎にし、類似アルカロイドである lycorine の構造を参考にするとき、O-Ethyl pseudolycorine に対して確実に次式を与える事ができる。



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 27 年の長きにわたり問題となつていた pseudo-lycorine の構造もようやくここに解決されたのである。



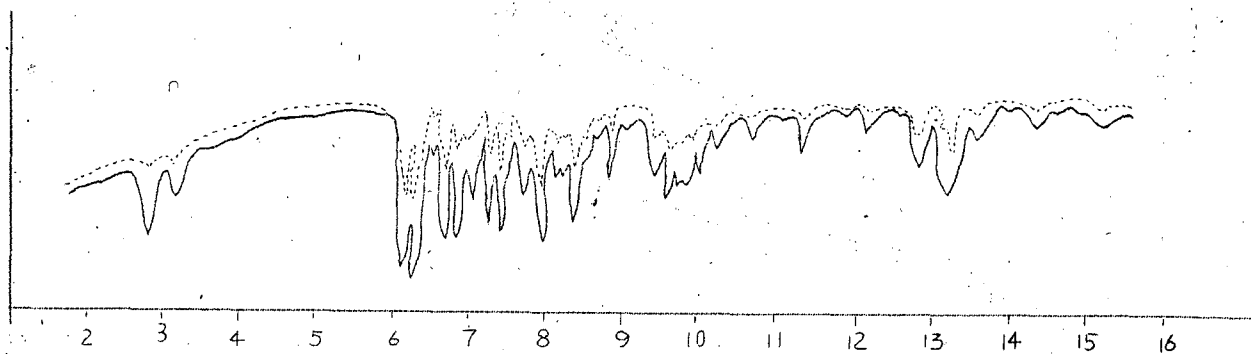


— 6-Ethoxy-7-methoxy-pyrrolino (3, 2, 1-1, 10a, 10)-
Phenanthridone (合成品)

----- Anhydro- α -ethyl-pseudo-lycorinone

(KBr)

(α)



第三章 *Norpluvine* の構造

第一節 従来の *norpluvine* に関する研究

norpluvine は近藤、池田及び上尾、矢島ら⁽¹⁾によつ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⁽²⁾により *lycoranoline* は *pluvine* と改められた。それとともに *Lycoranolidine* もまた *norpluvine* と改められることとなった。

Norpluvine 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」⁽³⁾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 $mp\ 272 \sim 273^\circ$ (decomp) $C_{17}H_{21}O_3N$ となる。

本品は *O*-CH₃ 基を1個有し、 $mp\ 141 \sim 145^\circ$ のアセチル化合物をつくる。且つ *Lycoranolidine* (= *norpluvine*) をジアゾメタンでメチル化すると、*O*-CH₃ 基が1個増加し、*Lycoranoline* (= *pluvine*) $mp\ 224^\circ$ となると記載されている。

第二節 *norpluvine* 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、

フェ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間放置すると *norpluvine* が析出する。

norpluvine 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 $mp\ 274\sim 275^\circ$ (*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 $[\alpha]_D^{20}:-160^\circ$ ($C=0.15$, $MeOH$) である。

分析の結果は分子式 $C_{16}H_{19}O_3\ N$ に相当する分称値を手え Zeisel 法により OCH_3 基が1個存在することが明らかとなった。

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 *norpluvine* が析出する。また過クロル鉄溶液で赤紫色に呈色する。これらの事実が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ケレンジオキシ基は存在しない。

norpluvine をジアゾメタンでメチル化すると過クロル鉄反応陰性の *O-methyl-norpluvine* $mp\ 225\sim 226^\circ$ のプリズム晶を得る。分析の結果は $C_{17}H_{21}O_3\ N$ に相当し、旋光度は $[\alpha]_D^{20}:-181^\circ$ ($C=0.32$, $EtOH$) である。

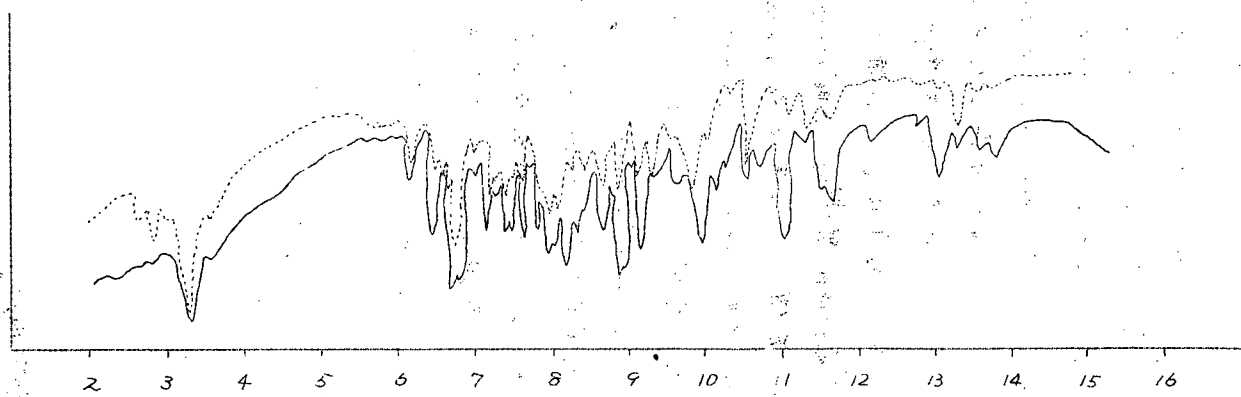
本品は *pluvine* と同一の融点、分子式、旋光度を有し、還融及び赤外吸収スペクトル測定の結果、同一物であることが明らかとなった。よって *norpluvine* は *pluvine* の OCH_3 基1個が OH 基になったものであることが確認された。

— Pluvine

--- Norpluvine

(Nujol)

(23)

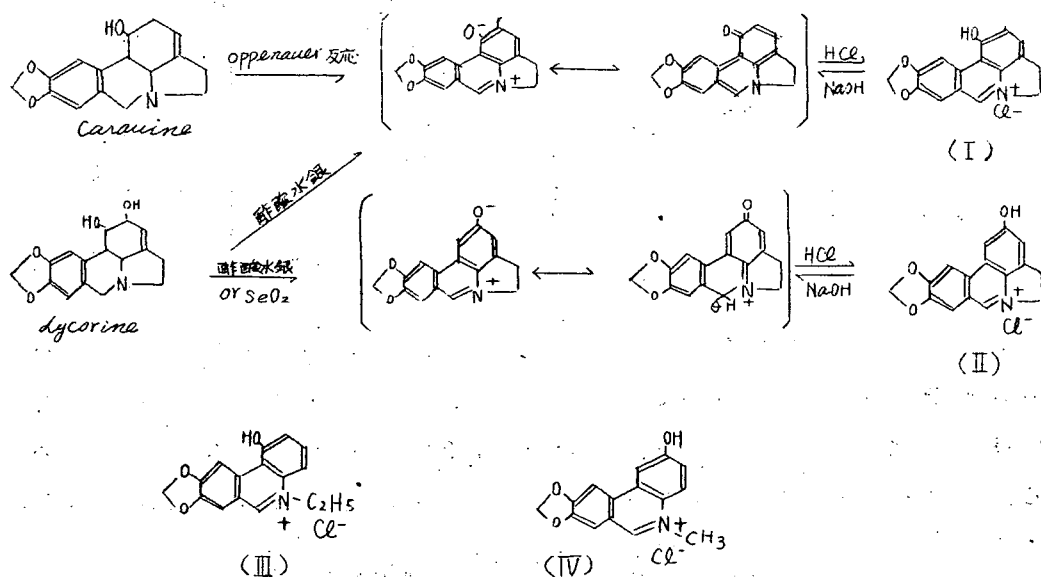


第三節 *norpluviine* と *pluviine* の関連性

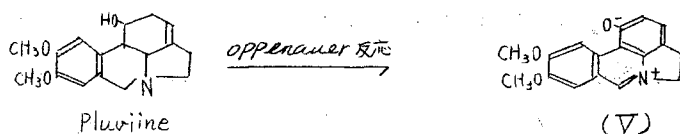
及び *pluviine* の構造研究

前節で *norpluviine* をジアゾメタンでメチル化すればそのフェニ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。田永、*pluviine* は上尾、矢島⁴⁾及び Boit, Ehmke¹⁸⁾が *Lycoris radiata*, *Narcissus pseudonarcissus* 及び *Narcissus incomparabilis* より分離したアルカロイドであつてその構造は Boit, Ehmke, 上尾、矢島⁴⁾により *Caranine* 及び *Lycorine* の構造と次の如く関連せしめる事によつて完全に解決したのである。

即ち Wildman 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なるが、天々合成した類似の *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如に推定され、従つて *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。

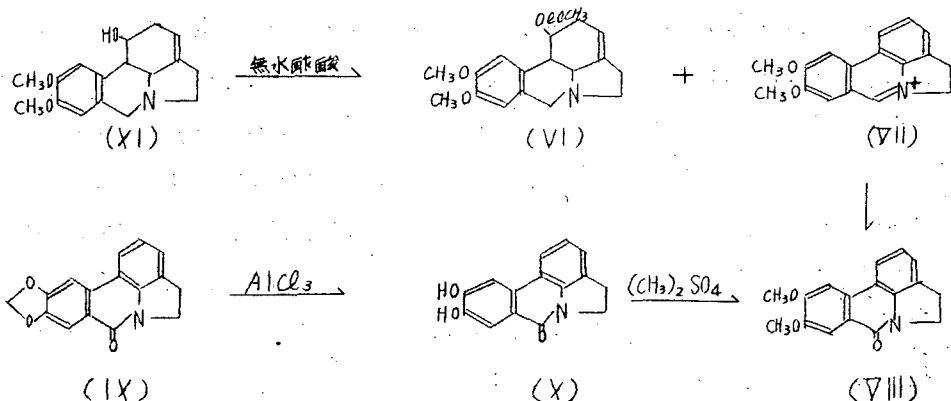


Pluvine にこの方法を応用するたの pluvine に oppenauer 反応を行つと Caranine の場合と同じく一種の Betaine をうるが、これが Caranine より生成した Betaine (I) と極めて類似した紫外吸収スペクトルを示すことから、この Betaine の構造が (V) であると推定された。

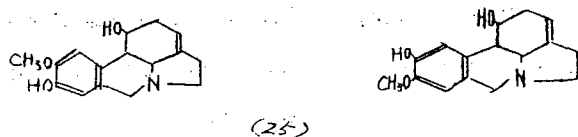


よつてここに pluvine のアルコール性水酸基の位置は Caranine と同位置であると決定されたのである。

更に pluvine 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 級塩はフェリチアン酸化により Phenanthridone (VIII) になる。これは Anhydrolycorinone (IX) から Piphenol 体 (X) を至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 pluvine 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 pluvine の構造は (XI) の如く決定されたのである。従つて norpluvine 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-norpluviurone* の生成 及び *norpluviurine* の構造

著者の得た *norpluviurine* の量は僅少にすぎなかつたのであ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。その関係でもつとも能率よく *norpluviurine* のフェ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つたのである。

先づ *norpluviurine* をエチル化して *O-Ethylnorpluviurine* とし、これについて *pluviurine* 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 6-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。す、いずれに一致するかが確定すれば必然的に *norpluviurine* のフェノール性水酸基の位置は証明できるわけである。

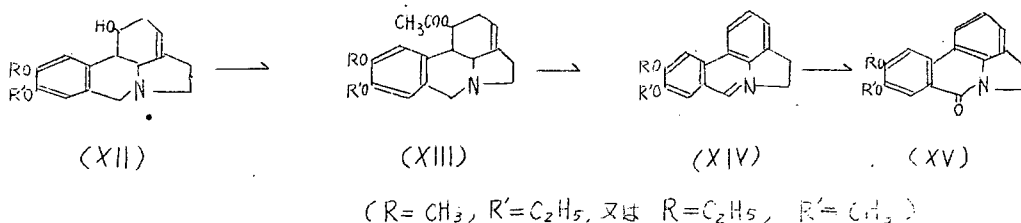
そこで *norpluviurine* のメタノール溶液に過剰のジアソエタンのエーテル溶液を加え、室温に放置すると mp 148~149°, $[\alpha]_D^{25} -186^\circ$ (C=0.28, EtOH) の物質を得た。本品の分子式は $C_{18}H_{23}O_3$ N に相当し、もはや冷苛性アルカリに溶解せず、塩化クロム鉄による呈色もない。Zeisel 法による定量値は O-CH₃ 基及び O-C₂H₅ 基が夫々1個存在することを示している。即ち本品は *norpluviurine* のフェノール性水酸基がエチル化され、非フェノール性となつた *O-Ethyl norpluviurine* (XII) である。

この *O-Ethyl norpluviurine* 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-ethyl-norpluviurine* (XIII) mp 105~106°, $[\alpha]_D^{25} -133^\circ$ (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-norpluviurine* 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* と無水酐酸の反応生成体から充分推測することが出来る。よつて著者は、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。この物質の紫外線吸収スペクトルは $\lambda_{max} m\mu (\log \epsilon)$ 350 (4.73), 270 (4.47), 325 (3.90), 340 (3.96) である。このべた *Anhydrolycorinone*, *Anhydro-ethyl-pseudolycorinone* 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 (6.05 μ) が認められた。



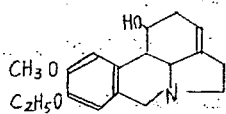
本品の融点、及び赤外吸収スペクトルを試みに *Anhydro-O-ethyl-pseudolycorinone* と比較すると一致せず混融の結果も融点降下が認められる。

これに反し、本品を完全に合成した 7-Ethoxy-6-methoxy-pyrrolino-(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線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。

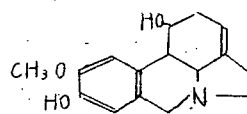
よつてここに *O-Ethyl-norpluviine* より導かれた, *phenanthridone* の構造が確定され、従つて *O-Ethyl-norpluviine* は (XVI), *norpluviine* は (XVII) であらわされることとなる。

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)

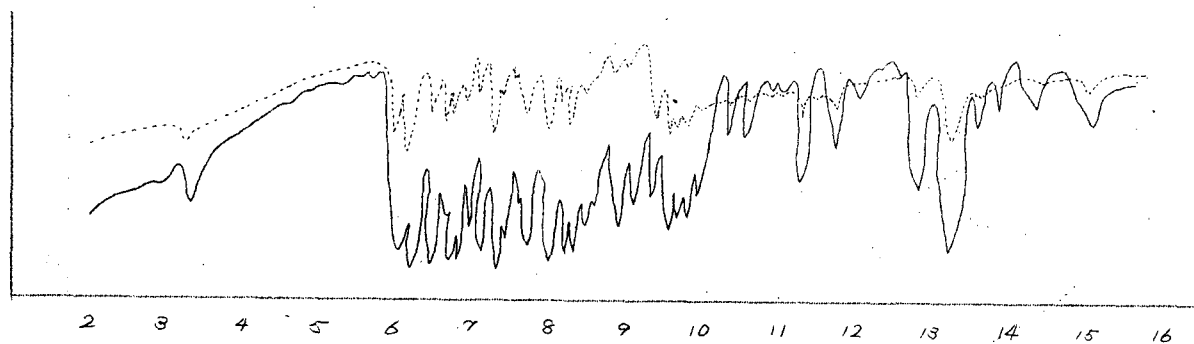


(XVII)

(29)

— 7-Ethoxy-6-methoxy-pyrrolino (3',2',1'-1,10a,10)-
Phenanthridone (合成品)
----- Anhydrodehydro-o-ethyl-norpluvii none

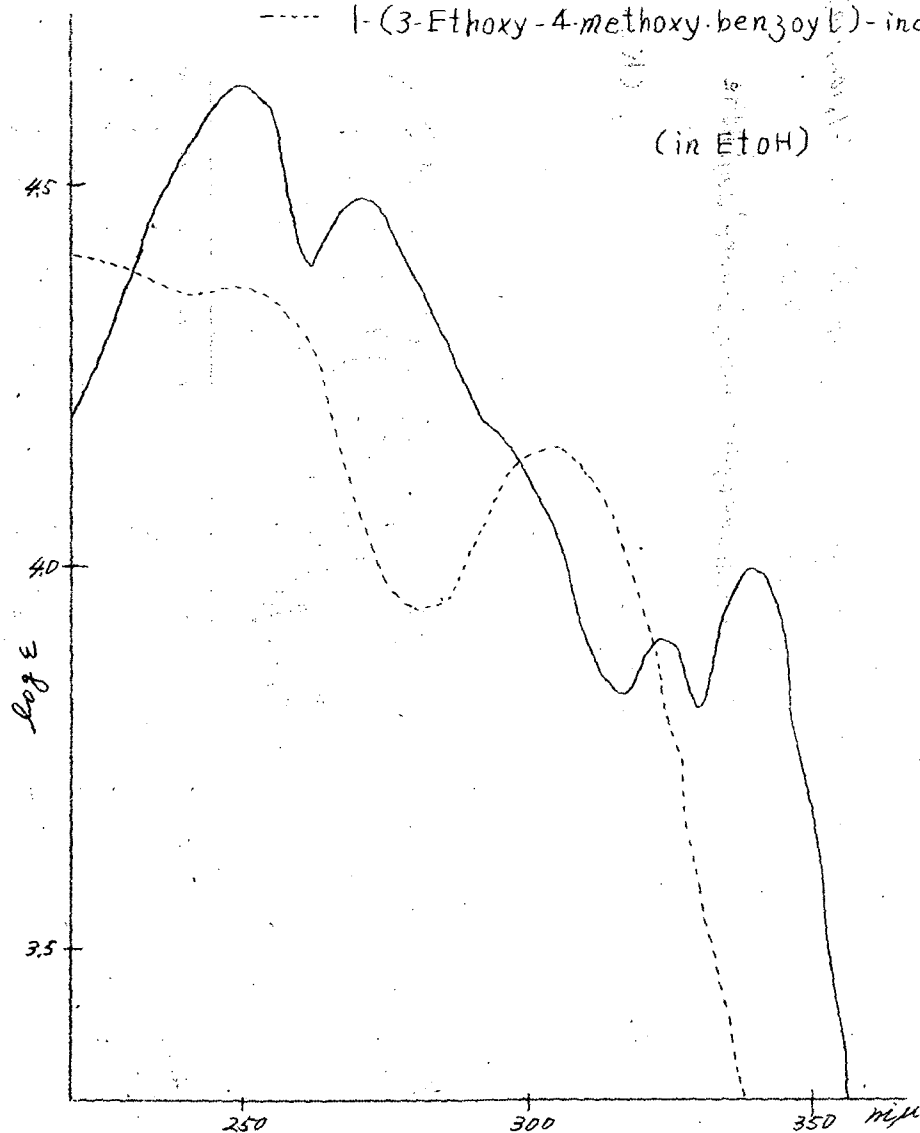
(KBr)



— Anhydrodehydro-O-ethyl-norpluviinone

(7-Ethoxy-6-methoxy-pyrrolo(3,2-f-1,10a,10)-
Phenanthridone)

----- 1-(3-Ethoxy-4-methoxy-benzoyl)-indole



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 *norpluvine* 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 $mp\ 213 \sim 214^\circ$ 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 $[\alpha]_D^{25} +96.4^\circ$ ($C: 0.28$ $CHCl_3$) である。冷ス%苛性ソーダ溶液に溶解し、過クロム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、 $O-CH_3$ 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 $\lambda_{max} m\mu (\log \epsilon)$ 229 (4.32), 269 (3.88), 307 (3.73) で *Homolycorine* の紫外部吸収スペクトルとかわめてよく類似しており、*Lycorine* や *pseudolycorine*, *pluvine* 等の吸収がいずれも約 285 $m\mu$ 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とは全く異つて居る。この事実より本品は *Homolycorine* と同様の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。

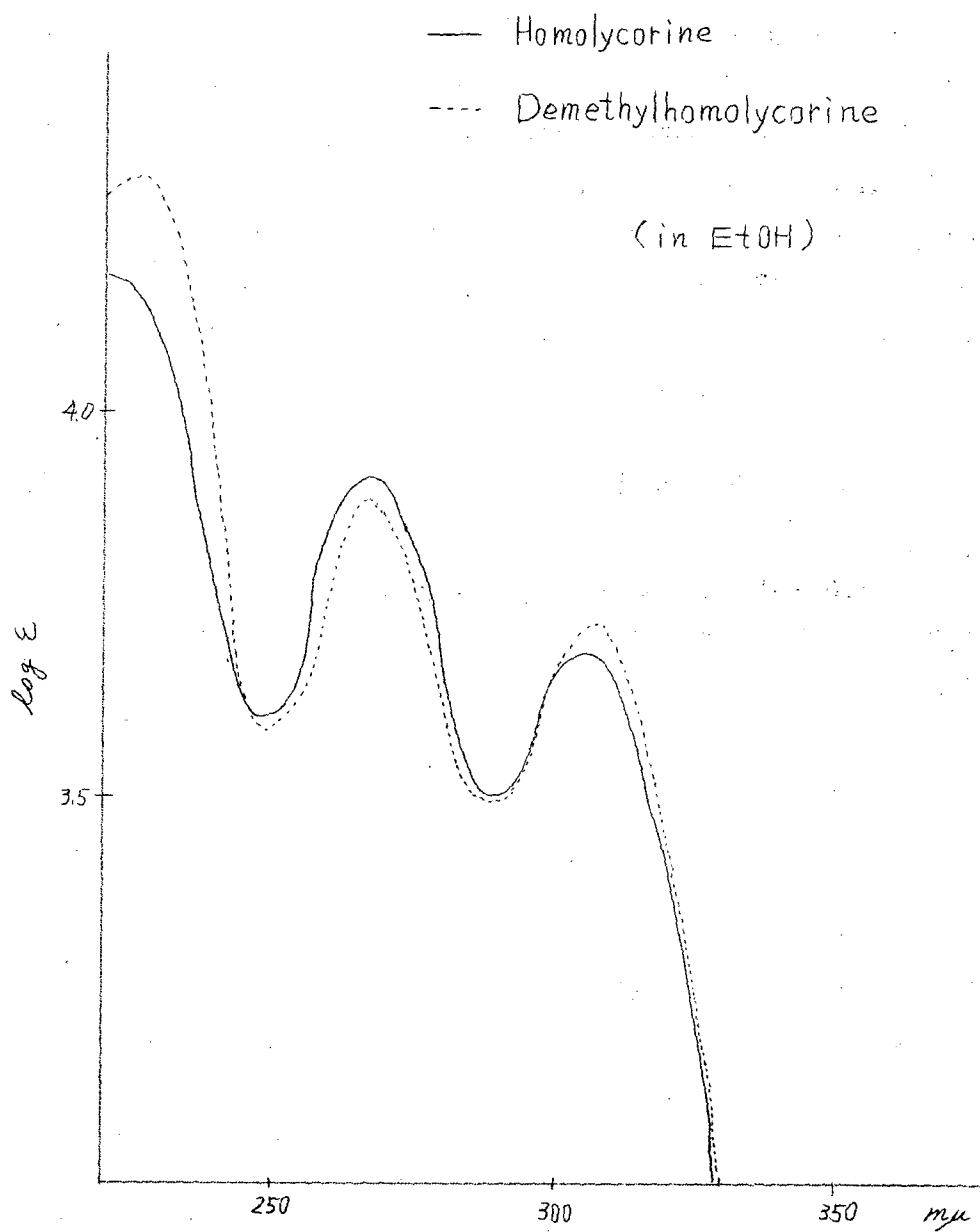
この考えに呼応してその赤外吸収スペクトルには 3.05μ と 5.88μ に吸収があり、水酸基とラクトンカルボニルの存在することを示している。

本塩基をジアゾメタンでメチル化すると $mp\ 174\sim 175^\circ$ 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 $[\alpha]_D^{25} +94.1^\circ$ ($C: 0.5\%$ CH_2Cl_3) である。この *monomethyl* 誘導体は冷アルカリ溶液に溶解せず、過クロム鉄溶液にても呈色しない。

即ち非フェノール性である。その紫外部吸収スペクトルは λ_{max} $m\mu$ ($\log E$) $225(4.36)$, $269(3.97)$, $303(3.79)$ 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吸収スペクトルは *Homalycorine* 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 *Homalycorine* の2つの $O-CH_3$ 基のうちの1つが OH 基となったもの（脱メチル化したもの）であることが明らかになった。

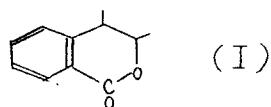
そこで著者はこの新塩基を *Demethyl homalycorine* と命名した。



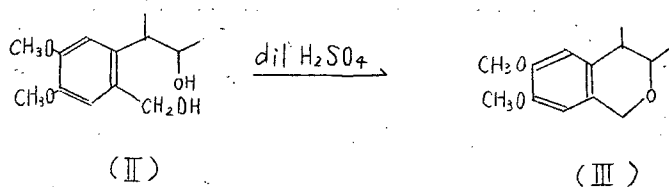
第二節 *Demethylhomolycorine, Homolycorine* 及び *pluvaine* の構造上の関連性

Demethylhomolycorine は着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つ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 *Demethylhomolycorine* の構造決定を容易ならしめるに大きい寄与となつたのである。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。

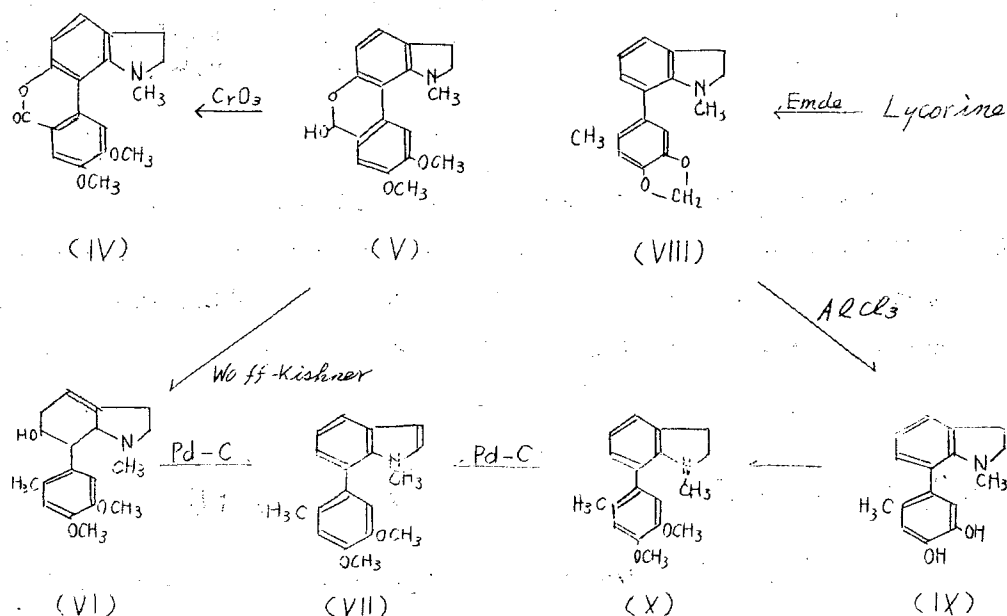


そこで *Homolycorine* を LiAlH_4 で還元して diol (II) とし、更にこれを希硫酸で処理して *Anhydrotetrahydro-homolycorine* (III) なる新しいエーテル環を有する物質に移行させることによつてこれを化学的にも証明した。



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。

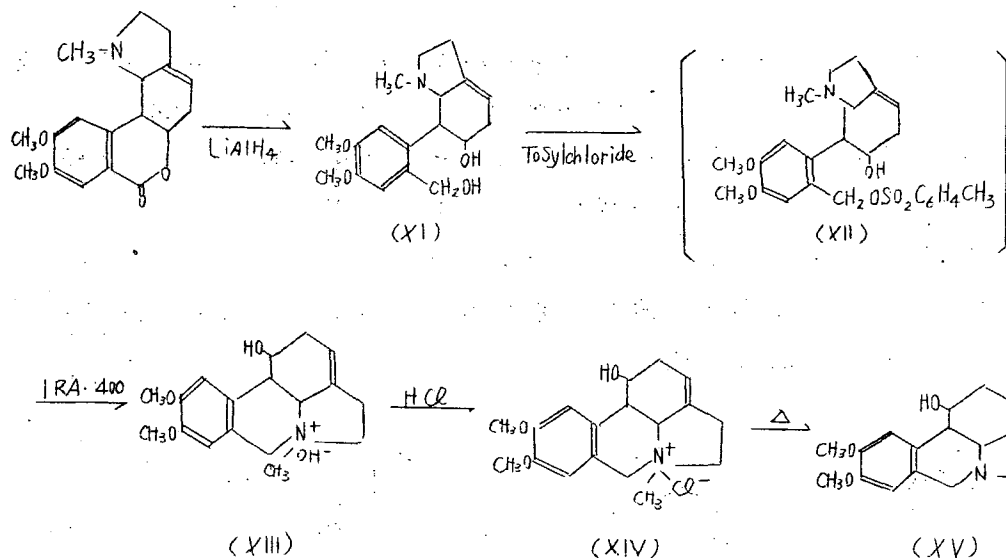
一方また Homolycorine は Lycorenine (V) のクロム酸酸化成績と一致する。彼等は Lycorenine の Wolff-Kishner 還元体 (VI) を Pd-C で脱水素して得られた物質 (VII) が Lycorine Emdemethine (VIII) のメチレンジオキシ基をジメトオキシ基に変えた (X) を Pd-C で脱水素したものと同じとしたということから、Lycorenine 及び Homolycorine の構造を論じ、その結果、Homolycorine の構造は (IV) に他ならないと決定した。



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 をヒリジン及び Tosyl-chloride とともに処理すれば pluviine methotosylate (XII) となる。これを Amberlite I.R.A-400 のイオン交換樹脂のカラムを通過して hydroxide (XIII) として、更に塩酸を加えて chloride (XIV) にかえり、熱分解を行うと 3 級塩となり pluviine (XV) に化すること

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着者の *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

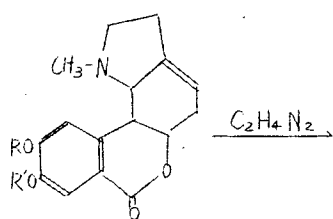
前述の如く *Demethylhomolycorine* をメチル化すれば *Homolycorine* に一致することが明らかになつたので *Demethylhomolycorine* の構造についてはそのフェノール性水酸基の位置を決定すればよいことになつた。

そこで着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らうと考えた。

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° (α)_D²⁵ +95.2° (C: 0.2 クロロホルム) を無色針状晶として得る。

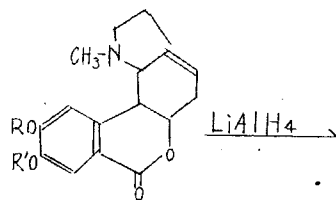
この *O*-Ethyl-demethylhomolycorine を Tetrahydrofuran に溶解し、Homolycorine より Tetrahydrohomolycorine に導いた時と同様、 LiAlH_4 で還元すると Tetrahydro-*O*-ethyl-demethylhomolycorine (XVIII) mp 195~196° を得る。



(XVI)

(R=H, R'=CH₃)

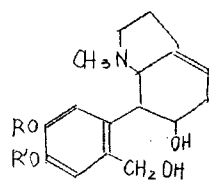
or (R=CH₃, R'=H)



(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、過剰のピリジンを除去し、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 Amberlite 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、減圧で水分を除去し、*O*-Ethyl-norpluvine のヨードメチラート (XIX) を単离しようとしたが、ピリジンヨード水素酸塩が混在して精製が不成功に終わったので、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° / 0.01 mm で蒸留した流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。

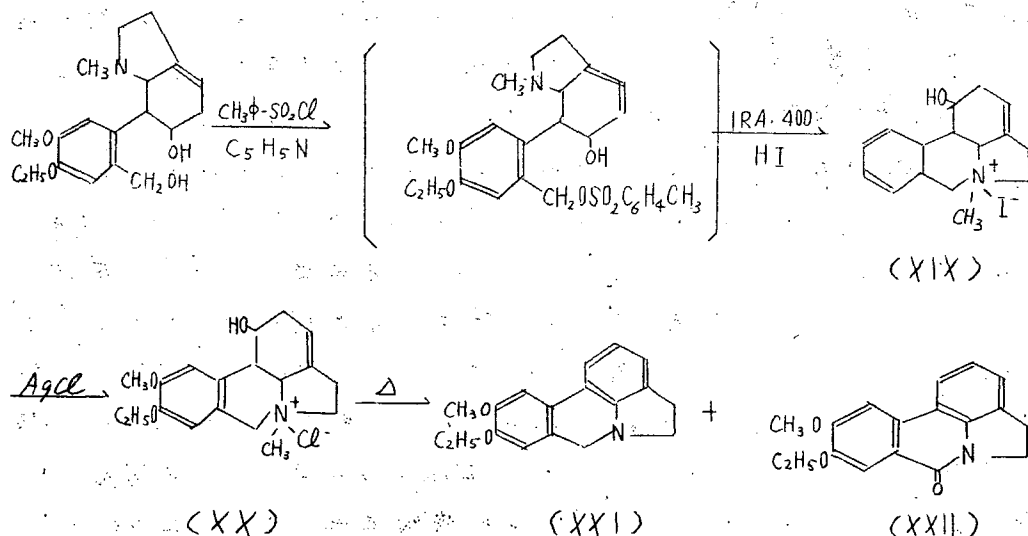
本品は微量で元素分析を行うことは出来なかったが、このものの

紫外部吸収スペクトル ($\lambda_{\max} m\mu(\log E)$: 273 (4.56), 344 (4.07) が *Anhydro dehydro-pluvine* 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-norpluvine* (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ホルムで溶出すると $180^{\circ} \sim 210^{\circ}$ (油浴) / 0.01 mm で真空昇華し、メタノールより再結晶しうる mp $226 \sim 228^{\circ}$ の物質を得た。このものは *O-Ethyl-norpluvine* 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。

この採に一举に着者の最終目的物がえられた事は予想しなかった所であるが *O-Ethyl-norpluvine* が反応の途中において *Anhydro* 体に変化し、更に空気酸化により *Lactam* になったものと思われる。

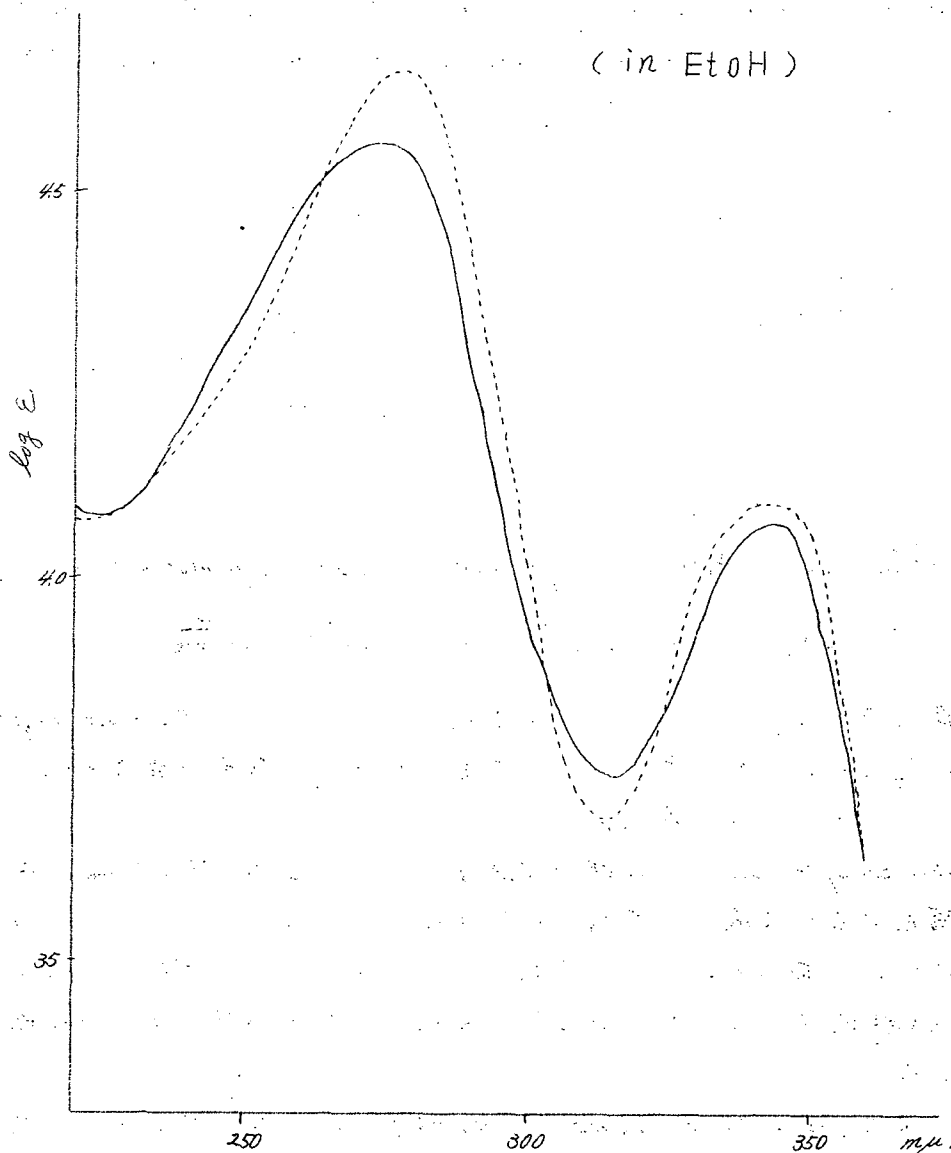


以上の反応は *Demethylhomalycorine* の試料不足のため、くりかえして行うことができません。従って各中間体を捕捉する機会はない

— Anhydro-dehydro-O-ethyl-norpluvixine

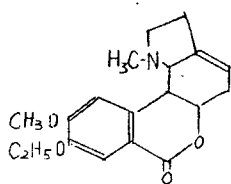
- - - Anhydrodehydro-pluvixine

(in EtOH)

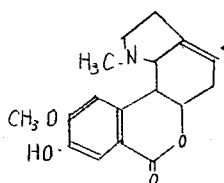


ったわけであるが 7-Ethoxy-6-methoxy-pyrrolino(3',2',1'-1,10a,10)phenanthridone がえられた事実より確実に O-Ethyl-demethyl-homolycorine の構造が (XXIII) であることを示している。

その結果 O-Ethyl-demethylhomolycorine については Demethylhomolycorine のフェ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 Norpluviene のフェノール性水酸基の性質

最後に著者は pseudolycorine, Norpluviene 及び Demethylhomolycorine の標本を保存しておいた場合の着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。

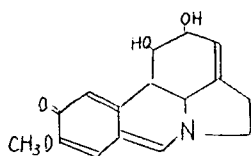
若し仮に pseudolycorine の OH が OCH₃ と入れかわった場所にあつたとすれば、それは空気酸化をうけて (XXVI) の様な Quinonoid 構造をとる傾向ははるかに少ないものと思われる。

事実 Norpluviene は長期保存するも殆んど着色変化は認められ

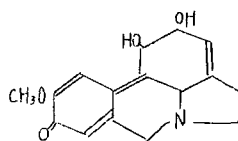
ない。Demethylhomolycorine においても同様である。

即ちこの事実ば pseudolycorine のフェノール性水酸基が着者の与えた位置にある証拠ともいふことができよう。

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つ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 を惠与され、御鞭撻下さつた近藤平三郎博士、並びに御鞭撻と種々の御便宜を賜つたカナダの W. I. Taylor 博士、アメリカの W. C. Wildman 博士、静岡薬大の鶴飼貞二学長、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。

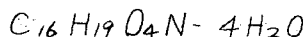
実験の部

[Pseudolycorine の構造]

[I] Pseudolycorine の性質

(1) Pseudolycorine

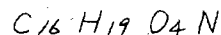
Pseudolycorine を熱湯より数回再結晶することにより mp 247~248° (decomp) の絹糸状光沢を有する微かに黄色を帯びた針状晶を得る。



計算値 C 53.17 H 7.53 OCH₃ 8.8

実験値 C 53.11 H 7.97 OCH₃ 8.6

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



計算値 C 66.41 H 6.61 N 4.84

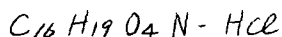
実験値 C 66.39 66.31 H 6.57 6.73 N 5.11

計算値 OCH₃ 10.7 C-CH₃ 0 N-CH₃ 0

実験値 OCH₃ 11.2 C-CH₃ 0 N-CH₃ 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。

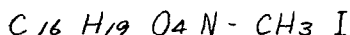


計算値 C 58.98 H 6.14 N 4.30

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。

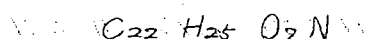


計算値 C 47.3 H 5.1 I 29.4

実験値 C 47.4 H 5.3 I 29.4

(4) *Acetylpsseudolycorine*

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。



計算値 C 63.60 H 6.07 N 3.37 COCH₃ 30.21

実験値 C 63.88 H 5.96 N 3.88 COCH₃ 29.42

$[\alpha]_D^{25}$: +34.6° (C=0.5, EtOH)

IR $\nu_{C=O}$ μ : 5.73 5.76

(5) *Acetylpsseudolycorine* 塩酸塩

Acetylpsseudolycorine 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。これをろ取り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⁾



計算値 C 52.21 H 6.37

実験値 C 52.25 H 6.48

(6) *O*-methylpseudolycorine

Pseudolycorine 0.1 g をエタノール 25 ml 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 62 mg 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⁾

$C_{17}H_{27}O_4N$

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

$[\alpha]_D^{25} -72.5^\circ$ ($C=0.4$ MeOH)

(II) Anhydro-*O*-ethylpseudolycorinone

(1) *O*-Ethylpseudolycorine

Pseudolycorine 70 mg をメタノール 15 ml 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 45 mg 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 30 mg 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

$[\alpha]_D -68.6^\circ$ ($C=0.35$ EtOH)

(2) Anhydro-*O*-ethylpseudolycorinium iodide

O-Ethylpseudolycorine 20 mg を酸塩化磷 0.5 ml とともに水浴上1時間加熱した後、反応液に氷水 2 ml 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 16 mg が沈澱する。

(3) Anhydro-0-ethyl pseudocorinone

上記四級塩 16 mg を 50% エタノール 2 ml に溶解し、赤血塩 25 mg 及び苛性カリ 25 mg 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 3 mg 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 λ_{max} $m\mu$ (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 15 g をアセトン 75 ml に溶解し、0° に保ちながら攪拌し、発煙硝酸 15 ml を 45 分で加える。更に 40 分そのまゝ保つ。反応物は氷水 1200 ml 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 16 g 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、5.5 g 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、攪拌しながら 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、良く攪拌しながら水浴上 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 を三塩化磷 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 $99 \sim 106^\circ$ の苗分 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、冷却攪拌しながら 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 時間にして濾過、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 $135 \sim 136^\circ$ 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 $215 \sim 220^\circ$ 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、碎氷 300 g 中に攪拌しながら加え、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 $126 \sim 127^\circ$ 。 収率 76%

(iv) Thioxindole

Oxindole 6 g と五硫化磷 2.5 g を混じ、無水キシロール 40 ml 中で攪拌しながら、1 時間 $100 \sim 110^\circ$ に加熱する。反応液は始め黄色となり次第に赤褐色に変わる。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 $145 \sim 146^\circ$ 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 40 ml に溶解し 25% 硫酸 200 ml 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 1 l、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 bps 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 bps 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

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 20 ml 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 40 ml 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、攪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形状残分 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 30 ml に溶解し、氷冷しながら 10% 亜硝酸ソーダ 5 ml 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 350 mg 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、初めに溶出するのは 1-(3-Ethoxy-4-methoxybenzoyl) indole で 190 mg 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 λ_{max} $m\mu$ (log E) 250 (4.37), 305 (4.16)

続いてクロロホルムで溶出すると 40 mg の油状物質を得る。これを減圧で昇華せしめ 180~210° (浴温) / 0.1 mm 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-pyrrolino (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 λ_{max} $m\mu$ (log E) 250 (4.65), 271 (4.48),

325 (3.91), 340 (3.98)

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

(I) 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 時間を要してジエテル硫酸 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

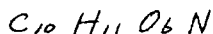
Ethylvanilline 7.6g を水 150 ml に懸濁させ、水浴上 70~80° で攪拌しながら、1 時間 5% 過マンガン酸カリウム水溶液 190 ml を加え、更に 2 時間攪拌を続けた後、熱時ろ過、ろ液を塩酸酸性にすると直ちに白色沈澱が析出する。これをろ別すると粗製品 8g を得る。収率 95%

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 32 ml を滴下する。更に 1 時間 20~30° で攪拌をつづけた後、反応液を水中に投入し、析出した黄色沈澱をろ別し、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

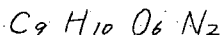
れをメタノールより再結晶すれば mp 172~174° の淡黄色針状晶となる。 収率 57%



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。



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

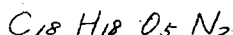
1.7g を過剰の Thionylchloride に加え、溶解するまで放置し溶解後過剰の Thionylchloride を減圧留去すると 4-Ethoxy-5-methoxy-2-nitrobenzoyl chloride を得る。 このまゝ次の反応に用いる。

(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-nitro-benzoyl) indole を得る。



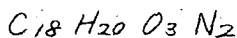
計算値 C 63.15 H 5.30 N 8.18

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。

水素の吸収が終つて後、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。



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 エタノール 10 ml に溶解し、0~5° に氷冷しながら5%亜硝酸ソーダ 10 ml を加えてジアソ化を行う。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 λ_{max} $m\mu$ (log ϵ) 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 pyrrolidine (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 λ_{max} $m\mu$ (log ϵ) 250 (4.58), 271 (4.35),
325 (3.81), 340 (3.88)

[*Norpluviine* の構造]

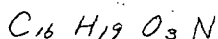
(I) *Norpluviine* の分離及び性質

(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な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。 $mp\ 274 \sim 275^\circ$ (decomp)



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

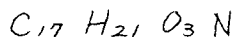
$[\alpha]_D: -160^\circ$ (C = 0.15 MeOH)

(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 $mp\ 225 \sim 226^\circ$ 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。



計算値 C 71.05 H 7.37

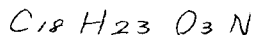
実験値 C 70.88 H 7.26

$[\alpha]_D: -181^\circ$ (C = 0.3 EtOH)

[III] Anhydro-O-ethyl norplurvine

(1) O-Ethyl norplurvine

norplurvine 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 norplurvine を得る。これをアセトンから再結晶すれば mp $148 \sim 149^\circ$ のプリズム晶となる。



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

$[\alpha]_D: -186^\circ$ (C = 0.28 EtOH)

(2) O-Acetyl-O-ethyl norplurvine

O-Ethyl norplurvine 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 norplurvine 40 mg を得る。これをエーテルより再結晶すれば mp $185 \sim 186^\circ$ 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

$[\alpha]_D: -133^\circ$ (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、 $130 \sim 140^\circ$ 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 norpluvionone*

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、 $180 \sim 220^\circ$ (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 $226 \sim 228^\circ$ の針状晶となる。

UV λ_{max} m μ (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 6.38 N 4.65 OCH_3 10.29

実験値 C 67.75 H 6.18 N 4.61 OCH_3 10.52

$[\alpha]_D^{25} : +96.4^\circ$ ($C=0.28$ CH Cl_3)

UV λ_{max} $m\mu$ ($\log \epsilon$) 229 (4.32), 269 (3.88),

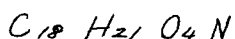
307 (3.73)

IR 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。



計算値 C 68.55 H 6.71 N 4.44

実験値 C 68.24 H 6.58 N 4.39

$[\alpha]_D^{25} +94.1^\circ$ (C=0.51, CHCl₃)

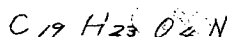
UV λ_{max} $m\mu$ (log E) 225 (4.36), 269 (3.97),
303 (3.79),

IR $\nu_{C=O}$ 5.82 μ

(III) O-Ethyl demethylhomolycorine より Anhydro-dehydro O-ethyl norpluvionone 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。酞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。



計算値 C 69.28 H 7.04 N 4.25

実験値 C 68.81 H 6.85 N 4.32

$[\alpha]_D^{25} +95.2^\circ$ (C=0.2, CHCl₃)

(2) Tetrahydro-O-ethyl demethylhomolycorine

O-Ethyl demethylhomolycorine 300 mg を Tetrahydrofuran 8 ml に溶解し、LiAlH₄ 200 mg とともに水浴上で 4 時間加熱する。冷後、LiAlH₄ 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° の無色ブ

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*-ethyl*demethylhomolycorine* より
7-Ethoxy-6-methoxy-pyrrolino (3',2',1'-1, 10a,
10) phenanthridone の生成

上記生成物 200mg と Toluene-*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. λ_{max} $m\mu$ (log ϵ) 223 (4.56) 344 (4.07)

このものは Anhydrodehydro-*O*-ethyl-norpluvine
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 $\lambda_{\max}$ $m\mu$ ($\log \epsilon$) 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. ITSU 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. Stöhner: 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、—ハルカイド— 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)